

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202291705 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.11.07

(51) Int. Cl. C07K 16/40 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 7/06 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.11.27

(54) ЛЕЧЕНИЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ПЕРЕНАСЫЩЕНИЯ ЖЕЛЕЗОМ

(31) 1917524.9; 1917882.1

(72) Изобретатель:
Уэйк Мэттью, Гермашевски Фолькер,
Тойрль Игор, Папуорт Джонатан
Лесли (GB), Мейнар Дельфин (FR)

(32) 2019.11.29; 2019.12.06

(33) GB

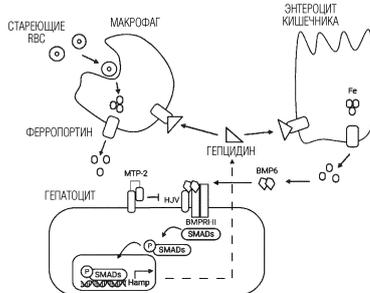
(86) PCT/EP2020/083677

(87) WO 2021/105389 2021.06.03

(71) Заявитель:
КИМАБ ЛИМИТЕД (GB)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к антителам против фермента матриптазы-2 (MTP-2). Ингибирование MTP-2 уменьшает поглощение поступающего с пищей железа и уменьшает высвобождение железа из клеточных хранилищ в организме. Ингибиторы MTP-2 (такие как антитела против домена сериновой протеазы) можно использовать для лечения перенасыщения железом, которое является признаком таких заболеваний, как бета-талассемия, и которое в ином случае приводит к токсическому накоплению железа. Комбинация ингибитора MTP-2 с ловушкой лиганда рецептора активина или с эритропоэтином обеспечивает дополнительные терапевтические эффекты.



A1

202291705

202291705

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-574502EA/085

ЛЕЧЕНИЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ПЕРЕНАСЫЩЕНИЯ ЖЕЛЕЗОМ

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к лекарственным средствам, уменьшающим перенасыщение железом у пациентов, имеющих такие состояния, как бета-талассемия и миелодиспластический синдром (MDS).

Уровень техники для изобретения

Железо является необходимым для эритропоэза, продукции эритроцитов (красных кровяных клеток), которые транспортируют кислород из легких к другим тканям организма. Однако, избыток железа является токсичным из-за его способности к образованию активных форм кислорода, так что его абсорбция в двенадцатиперстной кишке должна подвергаться строгой регуляции. Пептидный гормон печени гепцидин играет центральную роль в коррекции абсорбции железа в соответствии с потребностями организма в железе. Гепцидин осуществляет отрицательную регуляцию клеточного экспорта железа посредством стимуляции деградации ферропортина, единственного известного экспортера железа. Ферропортин экспрессируется на клетках, которые являются главным компартментом для накопления железа, таких как макрофаги и базолатеральная сторона энтероцитов двенадцатиперстной кишки. Отрицательная регуляция ферропортина посредством гепцидина, таким образом, ограничивает дуоденальную абсорбцию железа и высвобождение железа из накапливающих железо клеток, таких как макрофаги. Хорошо известно, что активация пути передачи сигналов BMP-SMAD в гепатоцитах посредством секреции лигандов BMP (в основном, BMP6) стимулирует экспрессию гепцидина. Матриптаза-2 (MTP-2), трансмембранная трипсиноподобная сериновая протеаза типа-II, кодируемая геном *Tmprss6*, экспрессируется гепатоцитами и ингибирует передачу сигналов BMP-SMAD посредством потенциального расщепления корцепторов BMP, таких как HJV (Knutson, *Nutrition Reviews* 67:284-288 2009), таким образом, уменьшая экспрессию гепцидина и вызывая увеличенное поглощение поступающего с пищей железа и высвобождение железа из клеточных хранилищ. Экспрессия MTP-2 индуцируется посредством BMP6, который является необходимым для экспрессии гепцидина, и посредством избытка железа (Meunard et al., *Blood* 118:747-756 2011). Таким образом, хотя BMP6 стимулирует экспрессию гепцидина, он также увеличивает экспрессию отрицательного регулятора, поддерживая механизм отрицательной обратной связи для предотвращения нарушения регуляции содержания железа (Wahedi et al., *J Biol Chem* 292: 18354-18371 2017). Фигура 1.

Перенасыщение железом, проявляющееся более высоким, чем нормальное, насыщением трансферрина железом в крови, вносит вклад в заболеваемость рядом генетических заболеваний и других состояний, включая бета-талассемию, миелодиспластический синдром (MDS), анемию Блэкфана-Даймонда, серповидно-клеточную болезнь, истинную полицитемию и гемохроматоз.

Бета-талассемия представляет собой наследственную гемоглобинопатию, вызванную генетическим дефектом в гене бета-глобина. У взрослых людей, гемоглобин в норме состоит из четырех полипептидных (глобиновых) цепей - двух субъединиц альфа-глобина и двух субъединиц бета-глобина - каждая субъединица глобина несет группу гема, в которой центральный атом железа обратимо связывает кислород. При бета-талассемии, дефектная продукция гемоглобина приводит к неэффективному эритропоэзу и, следовательно, анемии (недостаточности несущих кислород эритроцитов). Избыточная продукция эритропоэтина (еро), который подвергается повышающей регуляции в ответ на анемию, и/или увеличенные уровни гормона эритробластов эритроферрона, возникающие в результате аномально обширного и неэффективного эритропоэза, оказывают супрессивный эффект на регулятор содержания железа гепцидин, приводящий к увеличенной абсорбции железа из кишечника и высвобождению из внутренних хранилищ, вызывая перенасыщение железом. Интересно, считают, что не собственно анемия, а перенасыщение железом уменьшает ожидаемую продолжительность жизни при бета-талассемии. Увеличенная доступность железа приводит к увеличенному насыщению трансферрина и продукции гема, что, совместно с компенсаторным увеличением экспрессии альфа-глобина, приводит к формированию гемихрома и увеличению стресса активного кислорода и апоптоза предшественников эритроидных клеток. Этот высоко стимулированный, но неэффективный эритропоэз приводит к большому количеству созревающих эритроцитов, не выживающих, и таким образом, к увеличению селезенки, или спленомегалии, которая является также характеристикой заболевания.

Существует три типа бета-талассемии, классифицируемых в соответствии с уменьшением синтеза бета-цепи. Гомозиготная форма, или большая бета-талассемия, является наиболее тяжелой формой врожденной гемолитической анемии и характеризуется отсутствием или сильной супрессией синтеза функциональной бета-цепи. Пациенты нуждаются в очень частых трансфузиях крови («зависимая от трансфузии бета-талассемия»). Пациенты с промежуточной бета-талассемией, с другой стороны, не нуждаются в регулярных трансфузиях крови и являются генетически гетерозиготными («независимая от трансфузии бета-талассемия»). Существует третья форма бета-талассемии, называемая малая бета-талассемия, которая представляет собой мягкое бессимптомное состояние, при котором присутствует только умеренная супрессия синтеза бета-цепи.

Нежелательным эффектом трансфузий крови у зависимых от трансфузии пациентов является то, что каждая трансфузия содержит по меньшей мере 200 мг железа и таким образом, обостряет проблему перенасыщения железом и токсическое повреждение ткани, вызванное не связанным с трансферрином железом, требующее хелатирующей железо терапии. Хелаторы железа образуют комплексы с не связанным с трансферрином железом в кровотоке и могут сдвигать равновесие и высвободить железо из ткани, чтобы прекращать повреждение ткани. Однако, хелаторы не уменьшают насыщение трансферрина и таким образом, не прекращают увеличенное образование гемихромов и

увеличенный апоптоз. Пациенты остаются зависимыми от трансфузии. Кроме того, хелаторы железа могут оказывать побочные эффекты, такие как почечная недостаточность, токсическая нейтропения и диарея. Хотя трансфузии и образование хелатов железа улучшали прогноз для зависимых от трансфузии пациентов, перенасыщение железом, испытываемое некоторыми пациентами, в настоящее время все еще представляет неудовлетворенную клиническую необходимость.

Сходным образом, существует неудовлетворенная клиническая необходимость в лечении пациентов с диагнозом других анемий и родственных нарушений при перенасыщении железом. Миелодиспластический синдром (MDS) представляет собой группу нарушений клональных стволовых клеток, характеризующихся неэффективным и диспластическим гематопоезом, приводящих к одной или нескольким цитопениям и различной предрасположенности к развитию острого миелоидного лейкоза (AML). Несколько форм MDS ассоциированы с анемией и токсичным накоплением железа в эритроидных предшественниках, включая MDS с хромосомной делецией 5q- (5q-5 MDS) и невосприимчивую анемию с кольцевидными сидеробластами (RARS). Эти формы MDS часто ассоциированы с подавленными уровнями гепцидина. Часто течением MDS можно управлять с использованием регулярных трансфузий крови, хотя это может приводить к вторичному перенасыщению железом и уменьшению общей выживаемости, как при бета-талассемии. Пациентов с MDS, таким образом, как правило, лечат с использованием хелатора железа, когда перенасыщение железом достигает определенного порога.

Другим заболеванием с перенасыщением железом является наследственный гемохроматоз. Оно является наиболее распространенным генетическим заболеванием у европеоидов и характеризуется генетической мутацией, вызывающей избыточные абсорбцию и накопление железа из-за недостаточности гепцидина или невосприимчивости к нему. Гемохроматоз типа 1 возникает в результате мутаций в гене HFE. Гемохроматоз типа 2 возникает в результате мутаций в гене либо HJV, либо HAMP. Гемохроматоз типа 3 возникает в результате мутаций в гене TFR2. Гемохроматоз типа 4 возникает в результате мутаций в гене SLC40A1. Симптомы заболевания включают боль в суставах, боль в области живота, утомляемость и слабость. В отсутствие лечения, заболевание может приводить к циррозу печени, раку печени, заболеванию сердца и/или сердечной недостаточности и диабету. Современным лечением является флеботомия.

В моделях на животных показано также, что при редких формах анемии получают преимущество от терапии для уменьшения содержания железа. Они включают анемию Блэкфана-Даймонда и серповидно-клеточную анемию. Известно также, что накопление железа в печени (в основном, в паренхимальных клетках) стимулирует окислительный стресс и фиброз при заболеваниях, подобных гемохроматозу, и инфекциях гепатитом С, так же как железонагрузочных анемиях. Считают, что регуляция метаболизма железа также является важной в развитии фиброза и цирроза печени, заболевания неалкогольной жировой инфильтрации печени (NAFLD) и неалкогольного стеатогепатита (NASH). Фиброз печени часто трансформируется в цирроз с потерей функции печени и прогрессированием

до рака печени.

Проводят поиск новых видов медикаментозного лечения для пациентов с такими состояниями, как описано выше. В то время как общую выживаемость можно улучшать посредством трансфузии крови и образования хелатов железа, эти виды лечения не нацелены на лежащую в основе заболевания патологию и оказывают нежелательные побочные эффекты, как отмечено.

Одно направление исследований включает исследование биологии анемий с перенасыщением железом, с использованием мышей с генетической бета-талассемией в качестве модели заболевания человека. У мышей *Hbbth3/+* показаны признаки, сходные с промежуточной бета-талассемией у человека, включая уровни Hb между 7 и 9 г/дл, аномальную морфологию эритроцитов, увеличенное количество ретикулоцитов, неэффективный и экстрамедуллярный эритропоэз, гепато-спленомегалию, и перенасыщение железом печени и селезенки, комплексный фенотип, который ухудшается с возрастом (Franceschi et al., *Haematologica* 91:1336-134 2006).

Показано, что делеция *Tmprss6* (MTP2) или уменьшение его экспрессии увеличивает экспрессию гепцидина, корректируя перенасыщение железом, спленомегалию и анемию у мышей *Hbbth3/+* (Guo et al., *Journal of Clinical Investigation* 123:1531-1541 2013; Nai et al., *Blood* 119:5021-5029 2012). Показано, что уменьшение экспрессии гена *Tmprss6* посредством использования сформулированной с липидными наночастицами (LNP) миРНК *Tmprss6* в модели бета-талассемии на мышцах *Hbbth3/+* индуцировало гепцидин и уменьшало уровни железа в ткани и сыворотке. Кроме того, обработка с использованием LNP-миРНК *Tmprss6* животных *Hbbth3/+* улучшала выживаемость эритроцитов и эритропоэз, и таким образом, существенно уменьшала анемию (Schmidt et al., *Blood* 121(7):1200-1208 2013).

Guo et al продемонстрировали, что для мышей *Hbbth3/+* показано уменьшение образования нерастворимых связанных с мембраной глобинов, ROS и апоптоза, и анемии после обработки антисмысловым олигонуклеотидом против *Tmprss6* (Guo et al., 2013, выше). Для этих животных также показаны более низкие уровни эритропоэтина, значительное уменьшение неэффективного эритропоэза и спленомегалии, так же как увеличение уровней общего гемоглобина.

В соответствии с этими исследованиями, нокаут *Tmprss6* на генетическом фоне мышей с талассемией приводил к значительному уменьшению перенасыщения железом и улучшению уровней гемоглобина, по сравнению с мышами *Tmprss6+* с талассемией.

Генотерапия представляет собой возможный способ для нацеливания на лежащую в основе заболевания патологию у пациентов с заболеваниями с перенасыщением железом. В июне 2019 г., генотерапевтический препарат «Zynteglo» получил условное официальное одобрение от ЕМА для лечения зависимой от трансфузии β -талассемии у пациентов в возрасте 12 лет и старше, не имеющих других возможностей для лечения. При генотерапии добавляют *ex vivo* корректирующий ген бета-глобина в стволовые клетки костного мозга пациента, которые затем повторно трансплантируют пациенту. Несмотря на то, что он

является потенциально излечивающим, это высоко инвазивный и непомерно дорогой способ. Начиная с ноября 2019 г., одобрение Zynteglo отложено из-за производственных проблем, и он не был одобрен для наиболее тяжелого типа бета-талассемии (с генотипом β^0/β^0), поскольку более половины таких пациентов, которых подвергали экспериментальному лечению с использованием Zynteglo, были вынуждены вернуться к трансфузиям крови.

Также проходят клинические исследования слитые белки, содержащие внеклеточный домен рецептора активина типа II, связанный с частью Fc IgG1 человека. Эти ловушки лиганда действуют на суперсемейство трансформирующего фактора роста- β (TGF β) для усиления эритропоэза на поздних стадиях. Сотатерцепт представляет собой слитый белок рецептора активина типа IIA с IgG-Fc, и луспатерцепт представляет собой слитый белок рецептора активина типа IIВ с IgG-Fc. Показано, что эти белки значительно уменьшают необходимость трансфузии красных кровяных клеток при анемиях с перенасыщением железом, но до настоящего времени не доказано, что они являются достаточными для достижения независимости от трансфузии (Piga et al., Blood 133:1279-1289 2019).

Луспатерцепт (реблозил) был одобрен FDA 8 ноября 2019 г. для лечения анемии у взрослых, нуждающихся в регулярных трансфузиях при бета-талассемии, в основном, на основании данных, представленных в исследовании фазы III BELIEVE. Первичной клинической конечной точкой для этого исследования являлась доля пациентов, достигших уменьшения нагрузки трансфузий от исходной по меньшей мере на 33%, с уменьшением по меньшей мере на 2 единицы от недели 13 до недели 24. Только 21,4% пациентов достигли этого, и только 7,6% - 10,3% пациентов достигли более чем 50% уменьшения трансфузий в такие же временные рамки. Таким образом, все еще сохраняется в медицине необходимость в видах лечения бета-талассемии.

Возможно, наиболее простой концепцией увеличения уровней гепцидина посредством терапевтического вмешательства было терапевтическое применение гепцидина, производных гепцидина или их аналогов (Casu et al., Blood 128:265-276 2016; Casu, Nemeth & Rivella, Blood 131:1790-1794 2018; Preza et al., Journal of Clinical Investigation 121:4880-4888, 2011). Несмотря на то, что оно является простой концепцией, ни одно такое лечение еще не достигло успеха в соответствии с стандартами для официального одобрения. По меньшей мере два из этих способов недавно были прекращены после клинических исследований (LJPC-401 в исследовании фазы II бета-талассемии совместно с La Jolla Pharmaceuticals и M-021 после исследований фазы I совместно с Merganser). И снова, все еще существует в медицине необходимость разработки новых способов лечения, которые являются эффективными.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к связывающим полипептидам, таким как антитела, которые связывают и ингибируют МТР-2. Ингибирующие связывающие МТР-2 полипептиды можно использовать для уменьшения перенасыщения железом у пациентов,

включая пациентов с бета-талассемией, MSD и другими анемиями с перенасыщением железом, и дополнительными состояниями, описанными в настоящем описании. Различные аспекты изобретения относятся к связывающим полипептидам, к их применению для изготовления лекарственных средств и к способам лечения пациентов, к способам получения связывающих полипептидов, кодирующих их нуклеиновых кислот, и к формулированию фармацевтических средств, в которых они содержатся.

В первом аспекте, настоящее изобретение относится к связывающему полипептиду, который связывает МТP-2 и ингибирует ее ферментную активность. Связывающий полипептид может, например, связывать каталитический домен сериновой протеазы МТP-2.

Связывающий полипептид, в соответствии с настоящим изобретением, может представлять собой антитело (например, IgG) или не относящуюся к антителу молекулу, такую как альтернативный полипептидный остов, содержащий сконструированные связывающие петли. Авторы настоящего изобретения описывают антитела и другие связывающие молекулы, содержащие связывающие петли для МТP-2 (например, для каталитического домена сериновой протеазы МТP-2), которые ингибируют ферментную активность МТP-2.

Варианты осуществления включают антитела, обозначенные в настоящем описании как NORI-001, NORI-002, NORI-003, NORI-004, NORI-005, NORI-006, NORI-007, NORI-008, NORI-009, NORI-010, NORI-011, NORI-012, NORI-013, NORI-014, NORI-015, NORI-016, NORI-017, NORI-018, NORI-019, NORI-020, NORI-021, NORI-022, NORI-023, NORI-024, NORI-025, NORI-026, NORI-027, NORI-028, NORI-029, NORI-030, NORI-031, NORI-032 и NORI-033 («NORI-001 - NORI-033»). Они представляют разнообразный выбор последовательностей тяжелых и легких цепей антител. Показано, что все эти антитела связывают МТP-2 и ингибируют ее каталитическую активность. Показано также, что выбранные примеры антител успешно уменьшают экспрессию гепцидина *in vivo*, что представляет собой модуляцию ключевого биологического процесса в физиологическом перенасыщении железом и указывает на потенциал ингибирующих связывающих полипептидов против МТP-2 для лечения нарушений крови и других состояний, ассоциированных с перенасыщением железом.

Связывающий полипептид, в соответствии с настоящим изобретением, может представлять собой антитело, содержащее домен VH и домен VL, где домен VH содержит группу определяющих комплементарность областей тяжелой цепи (HCDR) HCDR1, HCDR2 и HCDR3, и домен VL содержит группу определяющих комплементарность областей легкой цепи (LCDR) LCDR1, LCDR2 и LCDR3.

Антитело может содержать HCDR1, HCDR2 и/или HCDR3, представляющую собой HCDR1, HCDR2 или HCDR3 из любого из NORI-001 - NORI-033, и/или оно может содержать LCDR1, LCDR2 или LCDR3, представляющую собой LCDR1, LCDR2 или LCDR3 из любого из NORI-001 - NORI-033. Например, антитело может содержать HCDR3 из NORI-001, NORI-002, NORI-003, NORI-004, NORI-005, NORI-006, NORI-007, NORI-008,

NORI-009, NORI-010, NORI-011, NORI-012, NORI-013, NORI-014, NORI-015, NORI-016, NORI-017, NORI-018, NORI-019, NORI-020, NORI-021, NORI-022, NORI-023, NORI-024, NORI-025, NORI-026, NORI-027, NORI-028, NORI-029, NORI-030, NORI-031, NORI-032 или NORI-033.

Антитело может содержать группу HCDR, представляющую собой группу HCDR из домена VH из любого из NORI-001 - NORI-033, и/или оно может содержать группу LCDR, представляющую собой группу LCDR из домена VL из любого из NORI-001 - NORI-033. Например, антитело может содержать HCDR и LCDR из NORI-001, NORI-002, NORI-003, NORI-004, NORI-005, NORI-006, NORI-007, NORI-008, NORI-009, NORI-010, NORI-011, NORI-012, NORI-013, NORI-014, NORI-015, NORI-016, NORI-017, NORI-018, NORI-019, NORI-020, NORI-021, NORI-022, NORI-023, NORI-024, NORI-025, NORI-026, NORI-027, NORI-028, NORI-029, NORI-030, NORI-031, NORI-032 или NORI-033.

Связывающий полипептид может содержать домен VH, имеющий по меньшей мере 90% идентичность аминокислотной последовательности с доменом VH из любого из NORI-001 - NORI-033, и/или он может содержать домен VL, имеющий по меньшей мере 90% идентичность аминокислотной последовательности с доменом VL из любого из NORI-001 - NORI-033. Например, связывающий полипептид может содержать домен VH и домен VL из NORI-001, NORI-002, NORI-003, NORI-004, NORI-005, NORI-006, NORI-007, NORI-008, NORI-009, NORI-010, NORI-011, NORI-012, NORI-013, NORI-014, NORI-015, NORI-016, NORI-017, NORI-018, NORI-019, NORI-020, NORI-021, NORI-022, NORI-023, NORI-024, NORI-025, NORI-026, NORI-027, NORI-028, NORI-029, NORI-030, NORI-031, NORI-032 или NORI-033, или вариант домена VH и/или VL, разделяющий 90% идентичность последовательности с указанным доменом VH и/или VL.

В первой конфигурации, антитело содержит

домен VH, который содержит HCDR NORI-003 и имеет по меньшей мере 90% идентичность последовательности с доменом VH из NORI-003, и

домен VL, который содержит LCDR NORI-003 и имеет по меньшей мере 90% идентичность последовательности с доменом VL из NORI-003.

Антитело может содержать домен VH NORI-003 и домен VL NORI-003. Необязательно, антитело представляет собой IgG, содержащее тяжелую цепь NORI-003 и легкую цепь NORI-003.

Во второй конфигурации, антитело содержит

домен VH, который содержит HCDR NORI-006 и имеет по меньшей мере 90% идентичность последовательности с доменом VH из NORI-006, и

домен VL, который содержит LCDR NORI-006 и имеет по меньшей мере 90% идентичность последовательности с доменом VL из NORI-006.

Антитело может содержать домен VH NORI-006 и домен VL NORI-006. Необязательно, антитело представляет собой IgG, содержащее тяжелую цепь NORI-006 и легкую цепь NORI-006.

В третьей конфигурации, антитело содержит

домен VH, который содержит HCDR NORI-008 и имеет по меньшей мере 90% идентичность последовательности с доменом VH из NORI-008, и

домен VL, который содержит LCDR NORI-008 и имеет по меньшей мере 90% идентичность последовательности с доменом VL из NORI-008.

Антитело может содержать домен VH NORI-008 и домен VL NORI-008.

Необязательно, антитело представляет собой IgG, содержащее тяжелую цепь NORI-008 и легкую цепь NORI-008.

В четвертой конфигурации, антитело содержит

домен VH, который содержит HCDR NORI-011 и имеет по меньшей мере 90% идентичность последовательности с доменом VH из NORI-011, и

домен VL, который содержит LCDR NORI-011 и имеет по меньшей мере 90% идентичность последовательности с доменом VL из NORI-011.

Антитело может содержать домен VH NORI-011 и домен VL NORI-011.

Необязательно, антитело представляет собой IgG, содержащее тяжелую цепь NORI-011 и легкую цепь NORI-011.

В различных вариантах осуществления изобретения, % идентичность последовательности, разделяемый доменом VH и/или VL, необязательно, составляет выше, чем 90%, например, он может составлять 95% или более, 98% или более, или 99% или более.

Связывающий полипептид может содержать домен VH антитела, полученный посредством рекомбинации фрагментов генов *v*, *d* и *j*, представляющих собой фрагменты генов *v*, *d* и *j*, из которых получен домен VH из любого из NORI-001 - NORI-033. Связывающий полипептид может содержать домен VL антитела, полученный посредством рекомбинации фрагментов генов *v* и *j*, представляющих собой фрагменты генов *v* и *j*, из которых получен домен VL из любого из NORI-001 - NORI-033. Например, связывающий полипептид может содержать домен VH, полученный посредством рекомбинации фрагментов генов *v*, *d* и *j*, из которых получен домен VH из любого из NORI-001 - NORI-003, и он может содержать домен VL антитела, полученный посредством рекомбинации фрагментов генов *v* и *j*, представляющих собой фрагменты генов *v* и *j*, из которых получен VL указанного антитела.

Ингибирование ферментной активности МТП-2 можно определять в анализе *in vitro* ингибирования расщепления сериновой протеазой субстрата МТП-2 для получения поддающегося детекции продукта. Такой ферментный анализ *in vitro* может включать приведение полипептида в контакт с МТП-2 или внеклеточным доменом МТП-2 и детекцию степени, в которой получение поддающегося детекции продукта уменьшено, относительно контрольного анализа в отсутствие полипептида (вместо него можно включать полипептид для отрицательного контроля). Ферментный анализ можно проводить с полипептидом в диапазоне концентраций, для получения кривой зависимости ответа от дозы, из которой можно рассчитать значение IC50. Таким образом, ингибитор в соответствии с настоящим изобретением можно идентифицировать посредством зависимого от его дозы ингибирования в таком ферментном анализе.

Подходящим ферментным анализом *in vitro* является ферментный анализ с использованием МТР-2 и конечной концентрации 50 мкМ флуоресцентного субстрата МТР-2. Иллюстративный субстрат представляет собой Вос-Gln-Gly-Arg-АМС, в настоящее время доступный как *Bauchem 4016429*. МТР-2 в таком анализе может иметь уровень активности 0,075 ед./мкл. МТР-2 можно предоставлять в форме очищенного белка в растворе, например, внеклеточного домена МТР-2. Соответственно, IC₅₀ для связывающего полипептида можно определять в ферментном анализе с использованием очищенного внеклеточного домена МТР-2 с уровнем активности 0,075 ед./мкл в присутствии 50 мкМ флуоресцентного субстрата Вос-Gln-Gly-Arg-АМС. Связывающий полипептид может иметь IC₅₀ менее чем 100 нМ в таком анализе.

В качестве альтернативы очищенному ECD, ингибирование можно анализировать *in vitro* с использованием экспрессированной на клеточной поверхности МТР-2 в анализе на основе клеток, например, с использованием клеток НЕК293.

Эффекты ингибирования МТР-2 (например, уменьшение экспрессии гепцидина, поддающееся измерению как уменьшение содержания мРНК кодирующего его гена *hamp*) можно дополнительно детектировать *in vivo*, подтверждая ингибирующую активность и биологическую значимость.

В различных вариантах осуществления, активность ингибитора количественно оценивают в соответствии с его IC₅₀, измеренной в анализе *in vitro* (например, в анализе, как описано выше) для ингибирования ферментной активности МТР-2. Предпочтительно, связывающий полипептид в соответствии с настоящим изобретением имеет IC₅₀ менее чем 100 нМ, менее чем 80 нМ, менее чем 60 нМ, менее чем 50 нМ, менее чем 40 нМ, менее чем 30 нМ, менее чем 25 нМ, менее чем 20 нМ, менее чем 15 нМ или менее чем 10 нМ, в анализе *in vitro* для ингибирования ферментной активности МТР-2. IC₅₀, необязательно, составляет по меньшей мере 0,01 нМ, по меньшей мере 0,1 нМ, по меньшей мере 1 нМ, по меньшей мере 2 нМ, по меньшей мере 3 нМ или по меньшей мере 5 нМ.

Активность можно сравнивать, в качестве эталона, с одним или несколькими антителами против МТР-2, описанными в настоящем описании. Например, антитело, содержащее домены VH и VL из любого из NORI-001 - NORI-033, можно использовать в качестве эталонного антитела. Эталонное антитело можно предоставлять в форме IgG. Например, связывающий полипептид в соответствии с настоящим изобретением может иметь IC₅₀ в пределах 25% или в пределах 10% от IC₅₀ любого из NORI-001 - NORI-033, например, IgG NORI-003, IgG NORI-006, IgG NORI-008, IgG NORI-009 или IgG NORI-011, или он может иметь IC₅₀, составляющую ниже, чем IC₅₀ указанного эталонного антитела. Под «в пределах x% от» понимают, что IC₅₀ тестируемого связывающего полипептида составляет не более чем на x% больше и не более чем на x% меньше, чем IC₅₀ эталонного антитела.

Активность ингибирования можно сравнивать с активностью апротинина, имеющего массу 6500 Дальтон пан-ингибитора сериновых протеаз, как известно, занимающего активный участок сериновых протеаз. IC₅₀ связывающего полипептида

может являться сходной или меньшей, чем IC50 аprotинина. Связывающий полипептид может иметь IC50 в пределах 50%, в пределах 25% или в пределах 10% от IC50 аprotинина.

В одном варианте осуществления, анализы ингибирования МТР-2 проводят с использованием МТР-2 человека. В другом варианте осуществления, анализы ингибирования МТР-2 проводят с использованием не относящейся к человеку МТР-2 (например, мыши, крысы или яванского макака). Сравнение активности ингибирования связывающего полипептида в одинаковом ферментном анализе с использованием МТР-2 из различных видов предоставляет показатель межвидовой перекрестной реакционной способности связывающего полипептида. Как правило, межвидовая перекрестная реакционная способность является желательной, поскольку она обеспечивает возможность тестирования связывающего полипептида *in vivo* в множестве видов - например, доклиническую работу на лабораторных животных (например, мышах, крысах или яванском макаке) можно проводить перед клинической работой для целевого вида (например, человека). Предпочтительно, связывающий полипептид в соответствии с настоящим изобретением имеет перекрестную реакционную способность для связывания и ингибирования МТР-2 множества видов. Предпочтительно, он связывает и ингибирует МТР-2 человека и мыши. Более предпочтительно, он связывает и ингибирует МТР-2 человека, мыши, крысы и яванского макака.

Связывающий полипептид может иметь IC50 в анализе *in vitro* ингибирования ферментной активности не относящейся к человеку МТР-2 (например, мыши, крысы и/или яванского макака), лежащую в пределах 50%, в пределах 25% или в пределах 20% от его IC50 в анализе *in vitro* ингибирования ферментной активности МТР-2 человека.

Связывающий полипептид может иметь IC50 в анализе *in vitro* ингибирования ферментной активности не относящейся к человеку МТР-2 (например, мыши, крысы и/или яванского макака), которая отличается менее чем в 100 раз, отличается менее чем в 50 раз, отличается менее чем в 10 раз, отличается менее чем в 5 раз, или отличается менее чем в 2 раза, отличается менее чем в 50 раз, отличается менее чем в 10 раз, отличается менее чем в 5 раз, или отличается менее чем в 2 раза от его IC50 в анализе *in vitro* ингибирования ферментной активности МТР-2 человека.

Подобным образом, другой показатель межвидовой перекрестной реакционной способности можно предоставлять посредством сравнения аффинности связывающего полипептида для МТР-2 из одного вида с его аффинностью для МТР-2 из другого вида. Аффинность связывания (K_D), как определено, например, посредством поверхностного плазмонного резонанса, можно сравнивать. K_D связывающего полипептида для связывания не относящейся к человеку МТР-2 (например, мыши, крысы и/или яванского макака) может отличаться менее чем в 50 раз, отличаться менее чем в 10 раз, отличаться менее чем в 5 раз или отличаться менее чем в 2 раза от его K_D для связывания МТР-2 человека.

Способность связывающего полипептида конкурировать с эталонной молекулой за связывание с МТР-2 можно определять *in vitro*. Конкуренцию за связывание с МТР-2 можно определять в анализе с использованием полноразмерной МТР-2, внеклеточного домена

МТР-2, каталитического домена сериновой протеазы и/или, необязательно, других выделенных фрагментов или доменов, выбранных в соответствии с областью МТР-2, связываемой эталонной молекулой. Например, связывающий полипептид в соответствии с настоящим изобретением может представлять собой полипептид, который конкурирует с аprotинином за связывание с МТР-2. Связывающий полипептид в соответствии с настоящим изобретением может представлять собой полипептид, который конкурирует за связывание с МТР-2 с любым антителом против МТР-2, описанным в настоящем описании. Например, антитело, содержащее домены VH и VL из любого из NORI-001 - NORI-033, можно использовать в качестве эталонного антитела. Эталонное антитело можно предоставлять в форме IgG. Например, в различных вариантах осуществления, связывающий полипептид может представлять собой полипептид, который конкурирует с IgG NORI-003, IgG NORI-006, IgG NORI-008 или IgG NORI-011 за связывание с МТР-2. Альтернативно, эталонное антитело можно предоставлять в форме scFv. Например, в различных вариантах осуществления, связывающий полипептид может представлять собой полипептид, который конкурирует с scFv NORI-003, scFv NORI-006, scFv NORI-008 или IgG NORI-011 за связывание с МТР-2.

Можно определять IC50 в анализе конкуренции. Например, связывающий полипептид может иметь IC50 менее чем 20 нМ в анализе конкуренции с меченым аprotинином за связывание с МТР-2 человека. Зрелую последовательность аprotинина из 58 аминокислот, как показано в таблице S, можно использовать в анализе конкуренции.

Настоящее изобретение относится также к нуклеиновой кислоте, кодирующей связывающие полипептиды, как описано в настоящем описании, так же как к клеткам, содержащим указанную нуклеиновую кислоту. Клетка-хозяин *in vitro* может содержать нуклеиновую кислоту, необязательно, интегрированную в ее клеточную (например, геномную) ДНК, или временно трансфицированную (например, плазмидную ДНК).

Эти и другие аспекты и варианты осуществления изобретения, включая способы получения связывающих полипептидов, фармацевтические композиции и способы лечения пациентов, более подробно описаны ниже.

Положения

Настоящее изобретение относится к антителам против фермента матриптазы-2 (МТР-2). Ингибирование МТР-2 уменьшает поглощение поступающего с пищей железа и уменьшает высвобождение железа из клеточных хранилищ в организме. Ингибиторы МТР-2 (такие как антитела против домена сериновой протеазы) можно использовать для лечения перенасыщения железом, которое является признаком таких заболеваний, как бета-талассемия, и которое в ином случае приводит к токсичному накоплению железа. Комбинация ингибитора МТР-2 с ловушкой лиганда рецептора активина или с эритропоэтином обеспечивает дополнительные терапевтические эффекты.

Следующие пронумерованные положения представляют варианты осуществления настоящего изобретения и являются частью описания.

1. Выделенный связывающий полипептид, который связывает МТР-2 и ингибирует

ее ферментную активность, необязательно, где связывающий полипептид связывает каталитический домен сериновой протеазы МТР-2.

2. Связывающий полипептид по пункту 1, содержащий домен иммуноглобулина, в котором участок связывания для МТР-2 сформирован областями петель домена иммуноглобулина.

3. Связывающий полипептид по пункту 2, представляющий собой антитело, необязательно, человеческое антитело.

4. Связывающий полипептид по любому из предшествующих пунктов, где МТР-2 представляет собой МТР-2 человека.

5. Связывающий полипептид по пункту 4, где МТР-2 представляет собой МТР-2 человека и МТР-2 мыши.

6. Связывающий полипептид по пункту 4 или пункту 5, который связывает МТР-2 человека, содержащую полиморфизмы последовательности, в которой остаток 253 представляет собой К или Е, и остаток 736 представляет собой V или А.

7. Связывающий полипептид по любому из предшествующих пунктов, который не связывает МТР-1 и, необязательно, не связывает другие члены семейства трансмембранных сериновых протеаз типа II.

8. Связывающий полипептид по любому из предшествующих пунктов, для которого показано зависимое от дозы ингибирование активности сериновой протеазы МТР-2 в ферментном анализе с использованием внеклеточного домена МТР-2 и конечной концентрации 50 мкМ флуоресцентного субстрата МТР-2.

9. Связывающий полипептид по пункту 8, который имеет IC₅₀ менее чем 100 нМ, в ферментном анализе для внеклеточного домена МТР-2 человека и конечной концентрации 50 мкМ флуоресцентного субстрата МТР.

10. Связывающий полипептид по пункту 8 или пункту 9, который имеет IC₅₀ менее чем 100 нМ, в ферментном анализе для внеклеточного домена МТР-2 мыши и конечной концентрации 50 мкМ флуоресцентного субстрата МТР.

11. Связывающий полипептид по пункту 10, который имеет IC₅₀ в ферментном анализе с использованием внеклеточного домена МТР-2 мыши, которая отличается менее чем в 100 раз от его IC₅₀ в указанном анализе с использованием внеклеточного домена МТР-2 человека.

12. Связывающий полипептид по любому из предшествующих пунктов, для которого показано зависимое от дозы ингибирование активности сериновой протеазы МТР-2 в ферментном анализе с использованием экспрессированной на поверхности клеток НЕК293 МТР-2 человека и конечной концентрации 50 мкМ флуоресцентного субстрата МТР-2.

13. Связывающий полипептид по пункту 11, который имеет IC₅₀ менее чем 100 нМ, в ферментном анализе с использованием экспрессированной на поверхности клеток НЕК293 МТР-2 человека и конечной концентрации 50 мкМ флуоресцентного субстрата МТР-2.

14. Связывающий полипептид по любому из предшествующих пунктов, который конкурирует с IgG, содержащим домен VH и VL из любого из NORI-001 - NORI-033, за связывание с МТР-2 человека и/или мыши.

15. Связывающий полипептид по пункту 14, который конкурирует с IgG, содержащим домен VH и VL из NORI-003, NORI-006, NORI-008 или NORI-011, за связывание с каталитическим доменом сериновой протеазы МТР-2 человека и/или мыши.

16. Связывающий полипептид по любому из предшествующих пунктов, который конкурирует с апротинином за связывание с каталитическим доменом сериновой протеазы МТР-2 человека и/или мыши.

17. Связывающий полипептид по пункту 16, который имеет IC50 менее чем 100 нМ, в анализе конкуренции с меченым апротинином за связывание с МТР-2 человека и/или мыши.

18. Связывающий полипептид по пункту 17, который имеет IC50 менее чем 50 нМ, в анализе конкуренции с меченым апротинином за связывание с МТР-2 человека и/или мыши.

19. Связывающий полипептид по пункту 18, который имеет IC50 менее чем 20 нМ, в анализе конкуренции с меченым апротинином за связывание с МТР-2 человека.

20. Связывающий полипептид по любому из предшествующих пунктов, который имеет аффинность (Kd) для МТР-2 человека менее чем 50 нМ, как определено посредством поверхностного плазмонного резонанса.

21. Связывающий полипептид по любому из предшествующих пунктов, который имеет аффинность (Kd) для МТР-2 мыши менее чем 50 нМ, как определено посредством поверхностного плазмонного резонанса.

22. Связывающий полипептид по пункту 21, где Kd для МТР-2 мыши лежит в пределах 50-кратной Kd для МТР-2 человека.

23. Связывающий полипептид по любому из предшествующих пунктов, содержащий переменный домен тяжелой цепи (VH) антитела, полученный посредством рекомбинации группы фрагментов зародышевых генов v_dj , показанных в таблице G для любого из NORI-001 - NORI-033, и/или переменный домен легкой цепи (VL) антитела, полученный посредством рекомбинации группы фрагментов зародышевых генов v_j , показанных в таблице G для любого из NORI-001 - NORI-033.

24. Связывающий полипептид по пункту 23, где каждый из домена VH и домена VL получен посредством рекомбинации группы фрагментов зародышевых генов, показанных в таблице G для NORI-001, NORI-002, NORI-003, NORI-004, NORI-005, NORI-006, NORI-007, NORI-008, NORI-009, NORI-010, NORI-011, NORI-012, NORI-013, NORI-014, NORI-015, NORI-016, NORI-017, NORI-018, NORI-019, NORI-020, NORI-021, NORI-022, NORI-023, NORI-024, NORI-025, NORI-026, NORI-027, NORI-028, NORI-029, NORI-030, NORI-031, NORI-032 или NORI-033.

25. Связывающий полипептид по любому из предшествующих пунктов, содержащий переменный домен тяжелой цепи (VH) антитела, полученный посредством

рекомбинации фрагментов зародышевых генов v_{dj}:

IGHV3-9*01, IGHD4-17*01 и IGHJ6*02,
 IGHV4-61*01, IGHD3-22*01 и IGHJ5*02,
 IGHV3-49*05, IGHD3-9*01 и IGHJ4*02 или
 IGHV3-13*01, IGHD3-10*01 и IGHJ3*02.

26. Связывающий полипептид по любому из предшествующих пунктов, содержащий вариабельный домен легкой цепи (VL) антитела, полученный посредством рекомбинации фрагментов зародышевых генов v_j:

IGLV2-8*01 и IGLJ2*01,
 IGKV1D-33*01 и IGKJ5*01,
 IGKV1D-33*01 и IGKJ4*01, и
 IGKV3D-7*01 и IGKJ1*01.

27. Связывающий полипептид по любому из предшествующих пунктов, содержащий домен VH и домен VL, где домен VH содержит группу определяющих комплементарность областей тяжелой цепи (HCDR) HCDR1, HCDR2 и HCDR3, и домен VL содержит группу определяющих комплементарность областей легкой цепи (LCDR) LCDR1, LCDR2 и LCDR3, где группа HCDR представляет собой группу HCDR из любого из NORI-001 - NORI-033, и/или где группа LCDR представляет собой группу LCDR из любого из NORI-001 - NORI-033.

28. Связывающий полипептид по пункту 27, где группа HCDR представляет собой группу CDR NORI-003, и группа LCDR представляет собой группу LCDR NORI-003.

29. Связывающий полипептид по пункту 27, где группа HCDR представляет собой группу CDR NORI-006, и группа LCDR представляет собой группу LCDR NORI-006.

30. Связывающий полипептид по пункту 27, где группа HCDR представляет собой группу CDR NORI-011, и группа LCDR представляет собой группу LCDR NORI-011.

31. Связывающий полипептид по пункту 27, где группа HCDR представляет собой группу CDR NORI-008, и группа LCDR представляет собой группу LCDR NORI-008.

32. Связывающий полипептид по любому из предшествующих пунктов, содержащий домен VH, имеющий по меньшей мере 90% идентичность аминокислотной последовательности с доменом VH из любого из NORI-001 - NORI-033, и/или домен VL, имеющий по меньшей мере 90% идентичность аминокислотной последовательности с доменом VL из любого из NORI-001 - NORI-033.

33. Связывающий полипептид по пункту 32, содержащий домен VH, содержащий HCDR NORI-003 и имеющий по меньшей мере 90% идентичность аминокислотной последовательности с доменом VH из NORI-003, и домен VL, содержащий LCDR NORI-003 и имеющий по меньшей мере 90% идентичность аминокислотной последовательности с доменом VL из NORI-003.

34. Связывающий полипептид по пункту 33, содержащий домен VH антитела NORI-003 и домен VL NORI-003.

35. Связывающий полипептид по пункту 32, содержащий

домен VH, содержащий HCDR NORI-006 и имеющий по меньшей мере 90% идентичность аминокислотной последовательности с доменом VH из NORI-006, и

домен VL, содержащий LCDR NORI-006 и имеющий по меньшей мере 90% идентичность аминокислотной последовательности с доменом VL из NORI-006.

36. Связывающий полипептид по пункту 32, содержащий домен VH NORI-011 и домен VL NORI-011.

37. Связывающий полипептид по пункту 36, содержащий домен VH, содержащий HCDR NORI-011 и имеющий по меньшей мере 90% идентичность аминокислотной последовательности с доменом VH из NORI-011, и

домен VL, содержащий LCDR NORI-011 и имеющий по меньшей мере 90% идентичность аминокислотной последовательности с доменом VL из NORI-011.

38. Связывающий полипептид по пункту 32, содержащий домен VH NORI-008 и домен VL NORI-008.

39. Связывающий полипептид по пункту 38, содержащий домен VH, содержащий HCDR NORI-008 и имеющий по меньшей мере 90% идентичность аминокислотной последовательности с доменом VH из NORI-008, и

домен VL, содержащий LCDR NORI-008 и имеющий по меньшей мере 90% идентичность аминокислотной последовательности с доменом VL из NORI-008.

38. Связывающий полипептид по пункту 37, содержащий домен VH NORI-008 и домен VL NORI-008.

39. Связывающий полипептид по любому из пунктов 1-38, где связывающий полипептид содержит константную область антитела.

40. Связывающий полипептид по пункту 39, где связывающий полипептид представляет собой антитело IgG.

41. Связывающий полипептид по пункту 40, содержащий константную область IgG4PE человека.

42. Связывающий полипептид по пункту 41, содержащий тяжелую цепь антитела NORI-003 и легкую цепь антитела NORI-003.

43. Связывающий полипептид по пункту 41, содержащий тяжелую цепь антитела NORI-006 и легкую цепь антитела NORI-006.

44. Связывающий полипептид по пункту 41, содержащий тяжелую цепь антитела NORI-011 и легкую цепь антитела NORI-011.

45. Связывающий полипептид по пункту 41, содержащий тяжелую цепь антитела NORI-008 и легкую цепь антитела NORI-008.

46. Выделенное антитело, содержащее домен VH и домен VL, как определено в любом из пунктов 23-38.

47. Выделенное антитело, содержащее домен VH и домен VL, представляющие собой домены VH и VL из любого из NORI-001 - NORI-033,

или содержащее указанный домен VH и VL, в котором один или несколько не относящихся к зародышевой линии остатков каркасных областей возвращены к

зародышевой линии.

48. Антитело по пункту 47, содержащее домен VH и VL из NORI-003

или содержащее указанный домен VH и VL, в котором один или несколько не относящихся к зародышевой линии остатков каркасных областей возвращены к зародышевой линии.

49. Антитело по пункту 47, содержащее домен VH и VL из NORI-006

или содержащее указанный домен VH и VL, в котором один или несколько не относящихся к зародышевой линии остатков каркасных областей возвращены к зародышевой линии.

50. Антитело по пункту 47, содержащее домен VH и VL из NORI-011 или содержащее указанный домен VH и VL, в котором один или несколько не относящихся к зародышевой линии остатков каркасных областей возвращены к зародышевой линии.

51. Антитело по пункту 47, содержащее домен VH и VL из NORI-008

или содержащее указанный домен VH и VL, в котором один или несколько не относящихся к зародышевой линии остатков каркасных областей возвращены к зародышевой линии.

52. Выделенное антитело, содержащее тяжелую цепь и легкую цепь из любого из NORI-001 - NORI-033.

53. Моноклональное антитело IgG, содержащее:

тяжелую цепь антитела NORI-003 и легкую цепь антитела NORI-003,

тяжелую цепь антитела NORI-006 и легкую цепь антитела NORI-006,

тяжелую цепь антитела NORI-011 и легкую цепь антитела NORI-011 или

тяжелую цепь антитела NORI-008 и легкую цепь антитела NORI-008.

54. Нуклеиновая кислота, кодирующая связывающий полипептид, как определено в любом из пунктов 1-45, или антитело, как определено в любом из пункта 46 или пункта 53.

55. Клетка-хозяин *in vitro*, содержащая нуклеиновую кислоту, как определено в пункте 54.

56. Композиция, содержащая связывающий полипептид, как определено в любом из пунктов 1-45, или антитело, как определено в любом из пунктов 46-53, сформулированные с фармацевтически приемлемым наполнителем.

57. Композиция по пункту 56, предназначенная для подкожного введения.

58. Композиция, содержащая нуклеиновую кислоту по пункту 54, предназначенная для генотерапии *in vivo*.

59. Композиция по любому из пунктов 56-58 для применения в лечении организма человека или животного посредством терапии.

60. Комбинация лекарственных средств, содержащая (i) ингибитор МТР-2 и (ii) антагонист лиганда суперсемейства TGF β .

61. Комбинация по пункту 60 для применения в лечении перенасыщения железом и нормализации эритропоэза у пациента.

62. Способ лечения перенасыщения железом и нормализации эритропоэза у

пациента, включающий введение (i) ингибитора МТР-2 и (ii) антагониста лиганда семейства TGF β пациенту, где (i) и (ii) вводят одновременно или последовательно.

63. Комбинация по пункту 61 или способ по пункту 62, где пациент имеет бета-талассемию (необязательно, большую бета-талассемию), MDS, анемию Блэкфана-Даймонда, гемохроматоз типа 1 или гемохроматоз типа 3.

64. Комбинация или способ по любому из пунктов 60-63, где антагонист представляет собой ловушку лиганда рецептора активина II

65. Комбинация или способ по пункту 64, где антагонист представляет собой слитый белок рецептора активина типа III с Fc

66. Комбинация или способ по пункту 65, где антагонист представляет собой луспатерцепт.

67. Комбинация или способ по пункту 64, где антагонист представляет собой слитый белок рецептора активина типа IIА с Fc

68. Комбинация или способ по пункту 67, где антагонист представляет собой сотатерцепт.

69. Комбинация лекарственных средств, содержащая (i) ингибитор МТР-2 и (ii) эритропоэтин.

70. Комбинация по пункту 69 для применения в лечении анемии, ассоциированной с перенасыщением железом, у пациента.

71. Способ лечения анемии, ассоциированной с перенасыщением железом, у пациента, включающий

введение (i) ингибитора МТР-2 и (ii) эритропоэтина пациенту, где (i) и (ii) вводят одновременно или последовательно.

72. Комбинация или способ по любому из вышеуказанных пунктов, где ингибитор МТР-2 представляет собой связывающий полипептид или антитело, как определено в любом из вышеуказанных пунктов.

72. Способ:

уменьшения абсорбции поступающего с пищей железа,

лечения перенасыщения железом,

увеличения экспрессии гепцидина гепатоцитами,

уменьшения анемии, вызванной перенасыщением железом,

уменьшения концентрации железа в сыворотке и/или

уменьшения насыщения трансферрина железом

у пациента, включающий введение композиции по любому из пунктов 56-58 пациенту.

73. Способ по пункту 72, где пациент имеет бета-талассемию (например, большую или промежуточную бета-талассемию), 5q- MDS или RARS.

74. Способ по пункту 72 или пункту 73, дополнительно включающий введение антагониста лиганда семейства TGF β пациенту.

75. Способ по пункту 74, где антагонист представляет собой ловушку лиганда

рецептора активина II

76. Способ по пункту 75, где антагонист представляет собой слитый белок рецептора активина IIВ с Fc.

77. Способ по пункту 76, где антагонист представляет собой луспатерцепт.

78. Способ по пункту 75, где антагонист представляет собой слитый белок рецептора активина IIА с Fc.

79. Способ по пункту 76, где антагонист представляет собой сотатерцепт.

80. Способ по пункту 72 или пункту 73, дополнительно включающий введение стимулирующего эритропоз средства пациенту, необязательно, где стимулирующее эритропоз средство представляет собой эритропозтин.

81. Способ по пункту 72 или пункту 73, включающий введение дополнительного лекарственного средства пациенту для уменьшения перенасыщения железом, например, луспатерцепта.

82. Композиция по любому из пунктов 56-58 для применения в способе, как определено в любом из пунктов 72-81.

83. Применение композиции по любому из пунктов 56-58 для изготовления лекарственного средства для лечения пациента, где указанное лечение включает способ, как определено в любом из пунктов 72-81.

84. Лекарственное средство, которое уменьшает перенасыщение железом, для применения в способе:

уменьшения абсорбции поступающего с пищей железа,

лечения перенасыщения железом,

увеличения экспрессии гепцидина гепатоцитами,

уменьшения анемии, вызванной перенасыщением железом,

уменьшения концентрации железа в сыворотке и/или

уменьшения насыщения трансферрина железом

у пациента, где способ включает введение лекарственного средства и композиции по любому из пунктов 56-58 пациенту.

85. Лекарственное средство, содержащее эритропозтин (еро), для применения в способе стимуляции эритропоза у пациента, включающем введение средства и композиции по любому из пунктов 56-58 пациенту.

86. Лекарственное средство, содержащее антагонист лиганда семейства TGF β , для применения в способе стимуляции созревания эритроцитов у пациента, включающем введение средства и композиции по любому из пунктов 56-58 пациенту.

87. Способ по любому из пунктов 74-81, композиция для применения по пункту 82, применение композиции по пункту 83, лекарственное средство для применения по любому из пунктов 84-86, где способ включает введение лекарственного средства и композиции пациенту, отдельно и последовательно.

Матриптаза-2 (МТР-2)

МТР-2 представляет собой трансмембранную трипсиноподобную сериновую

протеазу типа II, принадлежащую к семейству трансмембранных сериновых протеаз типа II (TTSP). Соответствующий ген для MTP-2, TMPRSS6, локализован на 22q12.3.

Каноническая изоформа MTP-2, изоформа 1, представляет собой белок из 811 аминокислот с молекулярной массой 90 кДа. Он имеет консервативную структуру, сходную с близкородственными членами семейства TTSP, такими как матриптаза-1 и энтеропептидаза, которая состоит из небольшого N-концевого внутриклеточного сигнального пептида, сигнального якоря, функционирующего как односторонний трансмембранный домен, за которым следует внеклеточная структура, состоящая из домена белка спермы морского ежа, энтеропептидазы и агрина (SEA), области ствола, содержащей домены двух факторов комплемента C1r/C1s, эмбрионального фактора роста морского ежа и морфогенетического белка кости (CUB), и три повтора рецептора липопротеинов низкой плотности (LDLR) класса A, и C-концевой домен сериновой протеазы (SP). Домен SP имеет высоко консервативную каталитическую триаду аминокислот, гистидина (617), аспарагиновой кислоты (668) и серина (762), которые являются необходимыми для ферментной функции. Фигура 2.

Подобно другим членам TTSP, корректный процессинг MTP-2 до связанной с мембраной, ферментно активной формы представляет собой сложный процесс, в котором множество дисульфидных связей в белке и присутствие дополнительных эндогенных белков играют критическую роль. MTP-2 синтезируется в мембране эндоплазматического ретикулума и мигрирует к клеточной поверхности в форме неактивного зимогена, в результате чего он подвергается ауторасщеплению в остатке аргинина в высоко консервативном активирующем мотиве между доменом CUB2 и сериновой протеазой. Домен сериновой протеазы MTP-2 содержит четыре необходимые дисульфидные связи, одна из которых критическим образом связывает домен со связанным с мембраной стволом.

Расщепленная форма MTP-2 представляет собой активную форму и остается преимущественно связанной с мембраной, где она может расщеплять другие связанные с мембраной мишени на клеточной поверхности. Однако, сверхэкспрессия MTP-2 *in vitro* привела к открытию «слушивающейся» активной формы MTP-2, обнаруженной в супернатантах культивируемых клеток. Является ли эта слушивающаяся форма частью естественной биологии MTP-2 с функцией *in vivo* или просто результатом сверхэкспрессии в системах на основе клеток, остается неизвестным.

Аминокислотные последовательности MTP-2 показаны в таблице S. Например, MTP-2 человека имеет аминокислотную последовательность из Uniprot ID Q8IU80, содержащую N-концевую лидерную последовательность и цитоплазматический домен, трансмембранный домен и внеклеточный домен (ECD). ECD содержит аминокислоты 84-811 полноразмерного белка. Фрагмент MTP-2, содержащий ECD, аминокислоты 78-811, можно получать рекомбинантным способом и использовать в анализах, как описано в настоящем описании (например, в меченой his форме). Получение MTP-2 для использования в анализах подробно описано в примере 5.

Связывающий полипептид в соответствии с настоящим изобретением может

связывать и ингибировать любую одну или несколько, или все, из МТР-2, экспрессированной на клеточной поверхности, выделенного ECD МТР-2 и слущивающегося растворимого ECD МТР-2.

МТР-2, как обозначено в настоящем описании, если контекст не указывает на иное, может относиться к человеку или не к человеку (например, мыши, крысе или яванскому макаку). Предпочтительно, МТР-2 представляет собой МТР-2 человека.

Из-за комплексного процессинга МТР-2, вовлекающего большую часть структуры белка, мутации на протяжении белка могут приводить к потере функции. Кроме того, существуют известные полиморфизмы TMPRSS6, такие как rs855791, которые могут приводить к увеличенной активности МТР-2 и более эффективному ингибированию гепцидина. Мутация R576A осуществляет мутацию критического аргинина, необходимого для расщепления домена SP и полной активации МТР-2, таким образом, сохраняя белок в форме неактивного зимогена. Мутация S762A осуществляет мутацию критического остатка серина в каталитической триаде домена SP и полностью прекращает активность. Таким образом, белок также остается в форме неактивного зимогена, поскольку аутоактивность является необходимой для ауторасщепления. Мутант E114K описан у пациентов с нефункциональной экспрессией МТР-2. Эта мутация присутствует в домене SEA и таким образом, наиболее вероятно, предотвращает надлежащую миграцию белка к клеточной поверхности.

Существует четыре известных варианта МТР-2, охватывающих приблизительно 92% человеческой популяции:

изоформа 1 (27,4%);

SNP rs855791, который приводит к одиночной аминокислотной замене валина на аланин в положении 736 (27,2%);

вариант, имеющий как V736A, так и дополнительный вариант K253E (25,9%);

и

вариант K253E отдельно (11,4%).

Связывающие полипептиды могут, предпочтительно, связывать все четыре таких варианта, таким образом, являясь подходящими для лечения всей или большей части человеческой популяции посредством ингибирования вариантов МТР-2, экспрессированных большей частью популяции. Таким образом, связывающий полипептид может связывать МТР-2 человека, содержащую полиморфизмы последовательности, в которой остаток 253 представляет собой K или E, и остаток 736 представляет собой V или A.

Существует 4 известных изоформы МТР-2. Изоформа 1, известная как каноническая изоформа, имеет полноразмерные 811 аминокислот, она экспрессируется в основном в яйцках. Изоформа 2 является преобладающей изоформой печени и лишена 9 внутриклеточных аминокислот на N-конце (802 аминокислоты). Считают, что эта N-концевая область вовлечена в интернализацию связанной с мембраной МТР-2, и таким образом, интернализуется более медленно, чем изоформа 1. Изоформа 3 также

преимущественно экспрессируется в яичках вместе с изоформой 1. Она имеет 9 N-концевых аминокислот, но использует вариант альтернативного сплайсинга экзона 10, который управляет экспрессией укороченной формы, лишенной домена SP, и является, таким образом, функционально неактивной. Изоформа 4 имеет такие же экзоны, как изоформа 2, но также имеет дополнительный экзон из 22 аминокислот между экзонами 16 и 17, который нарушает функцию домена SP, и также является функционально неактивной. Наблюдали, что изоформа 4 экспрессируется в тканях, где изоформа 2 также экспрессируется, и из-за их отсутствия функции, изоформы 3 и 4, таким образом, считают являющимися доминантно отрицательными регуляторами изоформ 1 и 2. Показано, что экспрессия изоформы 3 или 4 может блокировать опосредованное изоформой 2 расщепление HJV.

Связывающий полипептид может связывать по меньшей мере активные изоформы 1 и 2. Необязательно, он может связывать изоформу 3. Необязательно он может связывать изоформу 4. Связывающий полипептид, необязательно, не связывает изоформу 3. Необязательно, он не связывает изоформу 4. Отсутствие связывания с неактивной изоформой может обеспечивать преимущества для терапевтической молекулы, которая предназначена для ингибирования активности МТР-2. Связывание с каталитическим доменом сериновой протеазы изоформы 1 и/или изоформы 2, и отсутствие связывания с изоформой 3 и/или изоформой 4, потенциально обеспечивает преимущество.

Связывание с МТР-2

Как отмечено выше, МТР-2 представляет собой мультидоменный белок, и известно, что различные мутации на протяжении белка приводят к потере функции. Таким образом, можно получать связывающие полипептиды, которые узнают участки связывания в различных доменах и которые ингибируют ферментную активность белка.

Связывающий полипептид может связывать каталитический домен сериновой протеазы МТР-2. Он может связывать аутоактивированную МТР-2. Он может связывать ECD МТР-2. Он может связывать зимоген МТР-2.

Связывающий полипептид, который связывает каталитический домен сериновой протеазы, можно идентифицировать как полипептид, который связывает МТР-2, содержащую указанный домен, и не связывает МТР-2, лишенную указанного домена. Можно конструировать «обезглавленный» вариант МТР-2, имеющий С-концевое укорочение, в котором делетирован домен сериновой протеазы, но еще содержится остальной ECD. Связывание полноразмерного ECD МТР-2 и отсутствие связывания обезглавленного ECD МТР-2 показывает, что связывающий полипептид узнает эпитоп в каталитическом домене сериновой протеазы. Связывание можно измерять в анализе НТRF или посредством поверхностного плазмонного резонанса, примеры способов для которых представлены в настоящем описании. Связывание каталитического домена сериновой протеазы можно также идентифицировать в анализе ингибирования фермента с использованием ECD МТР-2 и обезглавленного ECD МТР-2. Связывающая молекула, которая связывает каталитический домен сериновой протеазы, может иметь зависимое от дозы связывание ECD МТР-2 в таком анализе и не иметь зависимого от дозы связывания

обезглавленного ECD MTP-2 в указанном анализе.

Связывание с экспрессированной на клеточной поверхности MTP-2 (например, экспрессированной на клетках HEK293) можно детектировать посредством сортировщика активированных флуоресценцией клеток (FACS).

Связывающий полипептид может конкурировать с апротинином за связывание с MTP-2 (например, ECD MTP-2, например, с его каталитическим доменом сериновой протеазы).

Можно также определять конкуренцию между связывающими полипептидами. Например, связывающий полипептид может конкурировать с антителом (например, IgG или scFv), содержащим домены VH и VL, или IgG, содержащим полноразмерные тяжелые и легкие цепи, из любого из NORI-001 - NORI-033. Он может, например, конкурировать с scFv NORI-003. Он может конкурировать с scFv NORI-006. Он может конкурировать с scFv NORI-011. Он может конкурировать с scFv NORI-008.

Конкуренция между связывающими полипептидами показывает, что они имеют эпитопы в одной и той же области MTP-2, например, оба могут связывать один и тот же домен с перекрывающимися характерными паттернами связывания.

IC50 можно рассчитывать в анализе конкуренции как показатель способности связывающего полипептида ингибировать связывание эталонной молекулы (например, апротинина или антитела NORI) с MTP-2. Связывающий полипептид может иметь IC50 менее чем 100 нМ в таком анализе. Необязательно, IC50 составляет менее чем 50 нМ, например, менее чем 20 нМ.

Например, IC50 для конкуренции с апротинином можно определять в анализе конкуренции HTRF с использованием напрямую меченного апротинина (например, апротинина-647) в концентрации 35 нМ, связывающего полипептида в концентрации 0,3 нМ и либо антигена MTP-2 человека в концентрации 10 нМ, либо антигена MTP-2 мыши в концентрации 60 нМ. Вторичное антитело (например, AD0207) можно использовать в разведении 1:1000. См. пример 8, в котором апротинин напрямую метили с использованием набора для быстрого мечения 647 (Innova Biosciences - 362-0010), в соответствии с инструкциями производителя. Для определения IC50 для конкуренции связывающего полипептида с эталонным антителом NORI, эталонное антитело можно метить напрямую (например, с использованием метки 647), как выше, и использовать такой же способ, заменяя апротинин эталонным антителом.

Материалы и способы для анализа конкуренции HTRF

Антитела титровали в буфере для HTRF (DPBS (Gibco - 14190144) с 0,1% BSA (Sigma - A7906) и фторидом калия 0,53 М (Sigma - 60240-250G)) в 4х конц., начиная с концентрации 200 нМ. 5 мкл/лунку антител добавляли в 384-луночные белые планшеты (Greiner - 784904). Очищенные белки huMTP-2 и moMTP-2 разводили в буфере для HTRF до 4х конечной конц. (huMTP-2=40 нМ и moMTP-2=240 нМ) и помещали в планшет 5 мкл/лунку. mAb против MTP-2 (NORI-037) в остова moIgG1 затем разводили до 4х конечной конц. 1,2 нМ, с использованием антитела кролика против IgG мыши DELFIA Eu-

N1 (AD0207) в разведении 1:1000 4х конечной конц. в буфере для HTRF. Наконец, разводили меченый 647 аprotинин (Sigma - A3428) в буфере для HTRF до 4х конечной конц. 20нМ и помещали в планшет 5 мкл/лунку. Инкубировали планшеты в течение 3 часов или более при RT в темноте. Считывали планшет с использованием протокола HTRF со 100 вспышками на считывателе для планшетов EnVision через 1 час, 2 час и 3 час. (Ex: 340 нм, Em1: 620 нм, Em2: 665 нм).

Аффинность для связывания

Связывающий полипептид может иметь аффинность (K_D) для МТР-2 человека менее чем 100 нМ, менее чем 50 нМ, менее чем 25 нМ или менее чем 10 нМ. Связывающий полипептид может иметь аффинность (K_D) для МТР-2 мыши менее чем 100 нМ, менее чем 50 нМ, менее чем 25 нМ или менее чем 10 нМ. Связывающий полипептид может иметь аффинность (K_D) для МТР-2 крысы менее чем 100 нМ, менее чем 50 нМ, менее чем 25 нМ или менее чем 10 нМ. Связывающий полипептид может иметь аффинность (K_D) для МТР-2 яванского макака менее чем 100 нМ, менее чем 50 нМ, менее чем 25 нМ или менее чем 10 нМ.

В некоторых вариантах осуществления, K_D для связывания МТР-2 человека может составлять менее чем 5 нМ, например, менее чем 4 нМ, менее чем 3 нМ, менее чем 2 нМ, менее чем 1 нМ. или менее чем 0,1 нМ. K_D , необязательно, составляет по меньшей мере 0,001 нМ, например, по меньшей мере 0,005 нМ.

Связывающий полипептид может иметь аффинность (K_D), которая лежит в диапазоне, показанном в примере 6, например, в таблице K или таблице W. K_D связывающего полипептида для связывания МТР-2 может являться равной или меньшей, чем K_D любого из IgG или scFv NORI-001 - NORI-033 (например, IgG NORI-009). Необязательно, K_D является равной или меньшей, чем K_D аprotинина.

Аффинность связывающего полипептида для МТР-2 можно количественно оценивать в отношении равновесной константы диссоциации K_D , соотношения K_a/K_d скорости связывания или включения (K_a) и скорости диссоциации или выключения (k_d) для взаимодействия связывания. K_D , K_a и K_d для связывания антигена можно измерять с использованием поверхностного плазмонного резонанса (SPR). Примеры способа и условий SPR приведены в примере 6.

Кратко, SPR можно проводить при 25C посредством связывания связывающего полипептида на чипе в течение 60 с при 10 мкл/мин, при концентрации 1 мкг/мл (можно связывать приблизительно между 35 и 50 RU) и инъекции МТР-2 (аналита) в течение 120 с (время связывания) при 30 мкл/мин, и мониторинга диссоциации в течение 600 с. Аналит можно инъецировать при концентрации 100, 25, 6,25, 1,56 и 0 нМ. Получают сенсограммы для связывающего полипептида, и данные можно приводить в соответствие с моделью взаимодействия 1:1 (например, с использованием программного обеспечения для оценки Biacore с глобальным соответствием R_{max} , k_a , k_d , $RI=0$).

Количественную оценку аффинности можно проводить с использованием SPR с использованием антигенсвязывающего полипептидного плеча в одновалентной форме,

например, антитела Fab или Fv, содержащего антигенсвязывающий участок, или гетеродимерного иммуноглобулина (например, IgG), имеющего одно антигенсвязывающее плечо для рассматриваемого антигена. Альтернативно, может являться удобным определять аффинность для антигенсвязывающего полипептидного плеча в двухвалентной форме, например, IgG, содержащего гомодимерные антигенсвязывающие плечи. SPR может включать покрытие димерами антигенсвязывающего полипептидного плеча биосенсорного чипа (напрямую или опосредованно), подвергание антигенсвязывающих полипептидных плеч воздействию антигена в забуференном растворе в диапазоне концентраций, детекцию связывания и расчет равновесной константы диссоциации KD для взаимодействия связывания. SPR можно проводить при 25°C. Пригодный забуференный раствор представляет собой 150 мМ NaCl, 0,05% детергент (например, P20) и 3 мМ ЭДТА, pH 7,6. HBS-P 1X (10 мМ HEPES pH 7,4, 150 мМ NaCl, 3 мМ ЭДТА, 0,05% полисорбат, pH 7,6) с 2,5 мМ CaCl₂ представляет собой пример буфера. Данные связывания можно приводить в соответствие с моделью 1:1 с использованием стандартных алгоритмов, которые могут быть заложены в используемом устройстве. Известно множество устройств SPR, таких как Biacore™, ProteOn XPR36™ (Bio-Rad®) и KinExA® (Sapidyne Instruments, Inc).

Как отмечено в другом месте в настоящем описании, выделенный очищенный ECD MTP-2 может быть удобным образом использован в анализах и является пригодным аналитом для SPR.

Перекрестная реакционная способность

Регулирующие органы могут требовать для терапевтических молекул-кандидатов демонстрации терапевтической эффективности на лабораторных животных до их перевода в клинические исследования для человека. Примеры моделей бета-талассемии на мышях и оценка связывающих полипептидов на мышях дикого типа проиллюстрированы в настоящем описании. Для обеспечения возможности тестирования связывающих полипептидов в таких моделях на животных, для связывающей молекулы является желательной перекрестная реакционная способность по отношению к соответствующему антигену из одного или нескольких не относящихся к человеку млекопитающих. Таким образом, она может связывать не относящуюся к человеку MTP-2, так же как MTP-2 человека.

Одним способом оценки степени межвидовой перекрестной реакционной способности антигенсвязывающей молекулы (или, более точно, ее антигенсвязывающего участка) является оценка в форме кратности различий ее аффинности для антигена из одного вида, по сравнению с антигеном из другого вида, например, кратности различий аффинности для антигена человека против антигена мыши. Аффинность можно количественно оценивать как KD, обозначающую равновесную константу диссоциации для связывания антигена с антигенсвязывающей молекулой. KD можно определять посредством SPR, как описано в другом месте в настоящем описании.

Имеющая межвидовую перекрестную реакционную способность связывающая

молекула может иметь кратность различий аффинности для связывания относящегося к человеку и не относящегося к человеку антигена, которая составляет 100 раз или менее, 50 раз или менее, 30 раз или менее, 25 раз или менее, 20 раз или менее, 15 раз или менее, 10 раз или менее, или 5 раз или менее. Иными словами, K_D для связывания внеклеточного домена антигена человека может лежать в пределах 30-кратной, 25-кратной, 20-кратной, 15-кратной, 10-кратной или 5-кратной K_D для связывания внеклеточного домена не относящегося к человеку антигена.

Предпочтительно, аффинности связывания относящегося к человеку и не относящегося к человеку антигена лежат в пределах 10-кратного или менее диапазона, более предпочтительно в пределах 5-кратного или в пределах 2-кратного диапазона. K_D для связывания не относящейся к человеку МТР-2, например, как определено посредством поверхностного плазмонного резонанса, может составлять в вплоть до 10 раз (предпочтительно в вплоть до 5 раз или в вплоть до 2 раз) больше, или в вплоть до 10 раз ниже (предпочтительно в вплоть до 5 раз или в вплоть до 2 раз ниже), чем K_d для связывания МТР-2 человека.

Связывающие молекулы также можно считать имеющими перекрестную реакционную способность, если K_D для связывания антигена из обоих видов соответствует пороговому значению, например, если K_D для связывания антигена человека и K_D для связывания не относящегося к человеку антигена обе составляют 10 мМ или менее, предпочтительно, 5 мМ или менее, более предпочтительно, 1 мМ или менее. K_D может составлять 100 нМ или менее, 50 нМ или менее, 25 нМ или менее, 10 нМ или менее, 5 нМ или менее, 2 нМ или менее, или 1 нМ или менее.

Перекрестную реакционную способность можно также идентифицировать посредством способности связывающего полипептида узнавать МТР-2 из множества видов, экспрессированную на клетках, например, с использованием FACS. HTRF можно также использовать для определения связывания и перекрестной реакционной способности с использованием МТР-2 из множества видов.

Связывающий полипептид может иметь поддающуюся измерению способность блокировать ферментную активность по считыванию флуоресценции с использованием субстрата МТР-2 из множества видов, (например, одной или нескольких, или всех, из МТР-2 человека и мыши, крысы и яванского макака). Он может проявлять зависимое от дозы ингибирование каталитической активности МТР-2 в анализе, описанном в настоящем описании, с использованием относящейся к человеку и не относящейся к человеку МТР-2 (например, мыши, крысы или яванского макака).

В то время как межвидовая перекрестная реакционная способность для связывания антигена из различных видов может обеспечивать преимущество, избирательность связывающей молекулы для МТР-2, тем не менее, является желательной для исключения нежелательных побочных эффектов. Таким образом, в организме, МТР-2, предпочтительно, является единственным антигеном, связываемым антигенсвязывающим участком связывающего полипептида. Несмотря на это, связывающий полипептид можно,

необязательно, конструировать для содержания дополнительных участков связывания, и антитело, содержащее константную область антитела, может, например, необязательно, связывать один или несколько рецепторов Fc.

Связывающий полипептид, необязательно, не связывает МТР-1 (например, МТР-1 человека). Необязательно, он не связывает МТР-3 (например, МТР-3 человека). Необязательно, он не связывает другие члены семейства трансмембранных сериновых протеаз типа II.

Ингибирование МТР-2

МТР-2 преимущественно экспрессируется на клетках печени и играет основную роль в метаболизме железа посредством модуляции экспрессии гепцидина гепатоцитами. В настоящее время хорошо установлено, что экспрессия гепцидина, главного регулятора гомеостаза железа, контролируется посредством факторов роста морфогенетических белков кости (BMP), которые связывают рецепторы BMP типа I и II, присутствующие на клетках гепатоцитах, и индуцируют путь передачи сигналов BMP/белка «матери против декапентаплегии у сыновей» (sons of mothers against decapentaplegic) (SMAD). Фосфорилирование комплекса Smad1, 5, 8/Smad4 ниже рецепторов BMP увеличивает экспрессию гена HAMP, кодирующего гепцидин, и увеличивает секрецию гепцидина. Гепцидин уменьшает уровни железа в крови посредством связывания с транспортером железа ферропортином, присутствующим на энтероцитах двенадцатиперстной кишки, макрофагах и гепатоцитах, индуцируя интернализацию и деградацию, и таким образом, уменьшая количество железа, попадающего в кровь. Считают, что МТР-2 осуществляет отрицательную регуляцию экспрессии гепцидина посредством избирательного расщепления членов комплекса BMPR на поверхности клеток гепатоцитов и таким образом, сайленсинга передачи сигналов BMP/SMAD. Одной из предположительных ферментных мишеней для МТР-2 является гемоювелин (HJV), корецептор комплекса BMPR, который является необходимым для максимальной передачи сигналов BMP/SMAD. Однако, хотя исследования показали, что МТР-2 является способной расщеплять HJV и образовывать специфический продукт расщепления, для мышей с фенотипом «маски» по МТР-2 показано противоречащее уменьшение экспрессии связанного с мембраной HJV, в то время как для мышей TMPRSS6 KO показаны увеличенные уровни расщепленного HJV. Более недавно, исследования показали, что МТР-2, наиболее вероятно, расщепляет множество членов комплекса BMPR для ингибирования экспрессии гепцидина.

В соответствии с полнотканевыми сканированиями экспрессии мРНК TMPRSS6, присутствуют также небольшие уровни экспрессии МТР-2 в яичках, однако, роль МТР-2 в данном случае по большей части неизвестна. Из-за локализованной экспрессии МТР-2, как у мышей TMPRSS6 KO, так и у людей с мутациями потери функции МТР-2, показан фенотип, при котором уровни железа очень сильно повышены и отсутствуют дополнительные побочные эффекты, что позволяет предполагать, что роли, помимо регуляции содержания железа, ограничены и таким образом, вызывают незначительное беспокойство, применительно к терапии против МТР-2.

Настоящее изобретение, таким образом, относится к ингибированию МТР-2 и таким образом, предотвращению или уменьшению расщепления ее нижестоящих субстратов, приводящим к уменьшению ингибирования посредством МТР-2 экспрессии гепцидина.

Ингибирование МТР-2 относится к ингибированию ферментной активности МТР-2. МТР-2 представляет собой сериновую протеазу, и ингибитор может представлять собой ингибитор, который ингибирует катализ зрелой активной МТР-2 расщепления сериновой протеазой ее субстрата, и/или который ингибирует аутоактивацию зимогена МТР-2 посредством катализа расщепления сериновой протеазой.

В различных вариантах осуществления, связывающий полипептид может связывать каталитический домен сериновой протеазы МТР-2. Каталитический домен сериновой протеазы содержит ферментно активный участок МТР-2. Ингибирование может возникать в результате стерического затруднения взаимодействия фермент-субстрат, вызванного связывающим полипептидом, который связывает МТР-2 и частично или полностью маскирует активный участок фермента, таким образом, уменьшая связывание субстрата. Ингибирование может, альтернативно или дополнительно, возникать в результате индукции связывающим полипептидом деактивирующего конформационного изменения в каталитическом домене сериновой протеазы, или смещения каталитического домена сериновой протеазы по направлению к неактивной конформации, в результате чего его ферментная активность уменьшается. Вне зависимости от молекулярного механизма ингибирования, способность связывающего полипептида ингибировать активность сериновой протеазы МТР-2 можно функционально определять в ферментном анализе.

В настоящем описании описаны анализы *in vitro* для ингибирования расщепления сериновой протеазой субстрата МТР-2 с получением поддающегося детекции продукта. Они включают ферментный анализ с использованием очищенного ECD МТР-2 и флуоресцентного субстрата, и ферментный анализ с использованием экспрессированной на клеточной поверхности МТР-2 и флуоресцентного субстрата. В каждом из этих анализов определяют ингибирование расщепления МТР-2 ее субстрата. Флуоресцентный субстрат Boc-Gln-Gly-Arg-AMC можно использовать, например, в конечной концентрации 50 мкМ. Связывающий полипептид, который представляет собой ингибитор ферментной активности МТР-2, можно идентифицировать посредством зависящего от дозы ингибирования активности сериновой протеазы МТР-2 в таком ферментном анализе.

В одном варианте осуществления, связывающий полипептид имеет IC₅₀ менее чем 100 нМ в ферментном анализе против внеклеточного домена МТР-2 человека с уровнем активности 0,075 ед./мкл в присутствии 50 мкМ флуоресцентного субстрата Boc-Gln-Gly-Arg-AMC. IC₅₀ может составлять менее чем 80 нМ, менее чем 60 нМ, менее чем 50 нМ, менее чем 40 нМ, менее чем 30 нМ, менее чем 25 нМ, менее чем 20 нМ, менее чем 15 нМ или менее чем 10 нМ. IC₅₀, необязательно, составляет по меньшей мере 0,01 нМ, по меньшей мере 0,1 нМ, по меньшей мере 1 нМ, по меньшей мере 2 нМ, по меньшей мере 3 нМ или по меньшей мере 5 нМ.

В одном варианте осуществления, связывающий полипептид имеет IC₅₀ менее чем

100 нМ в ферментном анализе против внеклеточного домена не относящейся к человеку МТР-2 (например, мыши, крысы или яванского макака) с уровнем активности 0,075 ед./мкл в присутствии 50 мкМ флуоресцентного субстрата Boc-Gln-Gly-Arg-АМС. IC50 может составлять менее чем 80 нМ, менее чем 60 нМ, менее чем 50 нМ, менее чем 40 нМ, менее чем 30 нМ, менее чем 25 нМ, менее чем 20 нМ, менее чем 15 нМ или менее чем 10 нМ. IC50, необязательно, составляет по меньшей мере 0,01 нМ, по меньшей мере 0,1 нМ, по меньшей мере 1 нМ, по меньшей мере 2 нМ, по меньшей мере 3 нМ или по меньшей мере 5 нМ.

Как отмечено выше, предпочтительно, связывающий полипептид имеет межвидовую перекрестную реакционную способность и таким образом, является ингибирующим МТР-2 из более, чем одного вида, например, против относящейся к человеку и не относящейся к человеку МТР-2 (например, мыши, крысы или яванского макака). Параметры количественной оценки перекрестной реакционной способности в анализе обсуждают в другом месте в настоящем описании.

В одном варианте осуществления, связывающий полипептид проявляет зависимое от дозы ингибирование активности сериновой протеазы МТР-2 в ферментном анализе с использованием экспрессированной на поверхности клеток НЕК293 МТР-2 человека и конечной концентрации 50 мкМ флуоресцентного субстрата МТР-2. Он может иметь IC50 менее чем 100 нМ в указанном анализе. IC50 может составлять менее чем 80 нМ, менее чем 60 нМ, менее чем 50 нМ, менее чем 40 нМ, менее чем 30 нМ, менее чем 25 нМ, менее чем 20 нМ, менее чем 15 нМ или менее чем 10 нМ. IC50, необязательно, составляет по меньшей мере 0,01 нМ, по меньшей мере 0,1 нМ, по меньшей мере 1 нМ, по меньшей мере 2 нМ, по меньшей мере 3 нМ или по меньшей мере 5 нМ. 5 Ингибирование ферментной активности МТР-2 можно дополнительно детектировать в гепатоцитах. Например, связывающий полипептид, который ингибирует МТР-2, может увеличивать экспрессию гепцидина (в присутствии или в отсутствие стимуляции bmp) в линии клеток гепатомы, поддающуюся измерению как увеличение количества мРНК *hamp* относительно контроля.

Сходные считывания можно получать в анализах *in vivo*. У мышей, которым вводят связывающий полипептид, ингибирование ферментной активности МТР-2 может приводить к увеличению количества мРНК *hamp*, уменьшению содержания железа в сыворотке и уменьшению насыщения трансферрина (TSAT). Связывающий полипептид можно вводить животным дикого типа (например, при 10 мг/кг) для измерения этих эффектов. Он может вызывать по меньшей мере 2-кратное увеличение количества мРНК *hamp* в гепатоцитах в пределах 24 часов после дозирования, и это увеличение может сохраняться через 3 суток и предпочтительно, через 21 сутки после дозирования (например, после внутрибрюшинного введения однократной дозы 10 мг/кг). Связывающий полипептид может вызывать уменьшение концентрации железа в сыворотке у мыши. И снова, это может поддаваться детекции в пределах 24 часов, и предпочтительно, сохраняется через 3 суток и предпочтительно, через 21 сутки после дозирования. Примеры экспериментов и способов для измерения количества мРНК *hamp*, количественной оценки железа в сыворотке и TSAT приведены в примерах.

Связывающие полипептиды

Связывающие полипептиды, в соответствии с настоящим изобретением, представляют собой полипептидные молекулы со способностью специфически и с ингибированием связывать МТР-2.

Множество классов связывающих полипептидов известны в данной области, включая классические антитела IgG и другие связывающие белки на основе доменов иммуноглобулинов (см. Binz, Amstutz & Pluckthun, Nature Biotechnology 23(10):1257 2005). Неиммуноглобулиновые связывающие молекулы также известны, и связывающие петли можно конструировать в других полипептидных остовах, таких как фибронектин.

Предпочтительно, связывающий полипептид по настоящему изобретению содержит домен иммуноглобулина, в котором участок связывания для МТР-2 сформирован областями петель домена иммуноглобулина. Предпочтительными вариантами осуществления связывающих полипептидов являются антитела.

Антитела в соответствии с настоящим изобретением представляют собой иммуноглобулины или молекулы, содержащие домены иммуноглобулинов, независимо от того, являются ли они природными, или частично или полностью полученными синтетически. Антитела могут представлять собой молекулы IgG, IgM, IgA, IgD или IgE или их антигенспецифические фрагменты антител (включая, но без ограничения, Fab, F(ab')₂, Fv, связанный дисульфидными связями Fv, scFv, однодоменное антитело, мультиспецифическое антитело в закрытой конформации, связанный дисульфидными связями scFv, диатело), независимо от того, происходят ли они из любого вида, в природе продуцирующего антитело, или получены посредством технологии рекомбинантной ДНК; независимо от того, являются ли они выделенными из сыворотки, В-клеток, гибридом, трансфектом, дрожжей или бактерий. Антитела можно гуманизировать с использованием общепринятой технологии. Термин антитело охватывает любой полипептид или белок, содержащий антигенсвязывающий участок антитела. Антигенсвязывающий участок (паратоп) представляет собой часть антитела, которая связывается с эпитопом и является комплементарной эпитопу его антигена-мишени (МТР-2).

Термин «эпитоп» относится к области антигена, связываемой антителом. Эпитопы можно определять как структурные или функциональные. Функциональные эпитопы, в общем, представляют собой подгруппу структурных эпитопов, и имеют те остатки, которые вносят непосредственный вклад в аффинность взаимодействия. Эпитопы могут также являться конформационными, то есть, составленными из нелинейных аминокислот. В конкретных вариантах осуществления, эпитопы могут включать детерминанты, представляющие собой химически активные поверхностные группировки молекул, такие как аминокислоты, боковые цепи сахаров, фосфорильные группы или сульфонильные группы, и, в конкретных вариантах осуществления, могут иметь специфические трехмерные структурные характеристики и/или специфические характеристики заряда.

Антигенсвязывающий участок представляет собой полипептид или домен, который содержит одну или несколько CDR антитела и является способным к связыванию антигена.

Например, полипептид содержит CDR3 (например, HCDR3). Например, полипептид содержит CDR 1 и 2 (например, HCDR1 и 2) или CDR 1-3 переменного домена антитела (например, HCDR1-3).

Антигенсвязывающий участок антитела может быть предоставлен одним или несколькими переменными доменами антитела. В одном примере, связывающий участок антитела предоставлен одним переменным доменом, например, переменным доменом тяжелой цепи (доменом VH) или переменным доменом легкой цепи (доменом VL). В другом примере, связывающий участок содержит пару VH/VL, или две или более таких пар. Таким образом, антигенсвязывающий участок антитела может содержать VH и VL.

Антитело может представлять собой полноразмерный иммуноглобулин, включая константные области, или может представлять собой фрагмент антитела. Фрагмент антитела представляет собой часть интактного антитела, например, содержащую антигенсвязывающую и/или переменную область интактного антитела. Примеры фрагментов антител включают:

(i) фрагмент Fab, одновалентный фрагмент, состоящий из доменов VL, VH, CL и CH1;

(ii) фрагмент F(ab')₂, двухвалентный фрагмент, содержащий два фрагмента Fab, связанные дисульфидным мостиком в шарнирной области;

(iii) фрагмент Fd, состоящий из доменов VH и CH1;

(iv) фрагмент Fv, состоящий из доменов VL и VH одного плеча антитела,

(v) фрагмент dAb (Ward et al., (1989) Nature 341:544-546; полное содержание которого приведено в настоящем описании в качестве ссылки), состоящий из домена VH или VL; и

(vi) выделенную определяющую комплементарность область (CDR), сохраняющую функциональность специфического связывания антигена.

Дополнительными примерами антител являются антитела H2, содержащие димер тяжелой цепи (5'-VH-(необязательный шарнир)-CH2-CH3-3') и лишены легкой цепи.

Одноцепочечные антитела (например, scFv) представляют собой общепотребительный фрагмент. Мультиспецифические антитела могут быть сформированы из фрагментов антител. Для антитела по изобретению можно использовать любой такой формат, по необходимости.

Необязательно, связывающие полипептиды, или их иммуноглобулиновые домены антитела, могут являться слитыми или конъюгированными с дополнительными полипептидными последовательностями и/или метками, ярлыками, токсинами или другими молекулами. Связывающие полипептиды могут являться слитыми или конъюгированными с одной или несколькими различными антигенсвязывающими областями, предоставляя молекулу, которая является способной к связыванию с вторым антигеном, в дополнение к МТР-2. Например, антитело по настоящему изобретению может представлять собой мультиспецифическое антитело, например, биспецифическое антитело, содержащее (i) антигенсвязывающий участок антитела для МТР-2 и (ii) дополнительный

антигенсвязывающий участок (необязательно, антигенсвязывающий участок антитела, как описано в настоящем описании) который узнает другой антиген.

Антитело в норме содержит домен VH и/или VL антитела. Выделенные домены VH и VL антител также составляют часть изобретения. Варибельные домены антитела представляют собой части легких и тяжелых цепей антител, включающие аминокислотные последовательности определяющих комплементарность областей (CDR; т.е., CDR1, CDR2 и CDR3) и каркасных областей (FR). Таким образом, в каждом из доменов VH и VL находятся CDR и FR. Домен VH содержит группу HCDR, и домен VL содержит группу LCDR. VH относится к варибельному домену тяжелой цепи. VL относится к варибельному домену легкой цепи. Каждый из VH и VL, как правило, состоит из трех CDR и четырех FR, аранжированных от amino-конца до карбокси-конца в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. В соответствии со способами, используемыми по настоящему изобретению, положения аминокислот, приписанные CDR и FR, можно определять в соответствии с номенклатурой Kabat (Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1987 и 1991)) или в соответствии с номенклатурой IMGT.

Антитело может содержать домен VH антитела, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VH, и каркасную область. Оно может, альтернативно или дополнительно, содержать домен VL антитела, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL, и каркасную область. Примеры доменов VH и VL, и CDR антитела, в соответствии с настоящим изобретением, являются такими, как перечислены в таблице S. Все последовательности VH и VL, последовательности CDR, группы CDR, и группы HCDR, и группы LCDR, описанные в настоящем описании, представляют аспекты и варианты осуществления изобретения. Как описано в настоящем описании, «группа CDR» содержит CDR1, CDR2 и CDR3. Таким образом, группа HCDR относится к HCDR1, HCDR2 и HCDR3, и группа LCDR относится к LCDR1, LCDR2 и LCDR3. Если не указано иное, «группа CDR» включает HCDR и LCDR.

Как более подробно описано в примерах, авторы настоящего изобретения выделили и охарактеризовали антитела, представляющие особенный интерес, обозначенные NORI-001, NORI-002, NORI-003, NORI-004, NORI-005, NORI-006, NORI-007, NORI-008, NORI-009, NORI-010, NORI-011, NORI-012, NORI-013, NORI-014, NORI-015, NORI-016, NORI-017, NORI-018, NORI-019, NORI-020, NORI-021, NORI-022, NORI-023, NORI-024, NORI-025, NORI-026, NORI-027, NORI-028, NORI-029, NORI-030, NORI-031, NORI-032 и NORI-033 («NORI-001 - NORI-033»).

В различных аспектах изобретения, если контекст не требует иного, антитела могут быть выбраны из любого из этих антител, или из подгруппы из NORI-003, NORI-006, NORI-011 или NORI-008.

Настоящее изобретение относится к антителам против MTP-2, имеющим последовательности доменов VH и/или VL всех антител, показанных в прилагаемом списке последовательностей и/или на чертежах, так же как к антителам, содержащим HCDR и/или LCDR из этих антител, и необязательно, имеющим аминокислотную последовательность

полноразмерной тяжелой цепи и/или полноразмерной легкой цепи любого антитела против МТР-2, описанного в настоящем описании.

Последовательности CDR можно определять посредством IMGT или посредством другого способа, такого как Kabat. Если не указано иное, ссылки на остатки в переменных доменах или на CDR или каркасные области относятся к определением IMGT.

Когда домен VH или домен VL антитела содержит один или несколько остатков в каркасной области, которые отличаются от фрагмента зародышевого гена, из которого он был получен посредством рекомбинации, не относящийся к зародышевой линии остаток можно сохранять или можно подвергать мутагенезу до другого остатка, например, его можно возвращать к зародышевому остатку. Соответствующие фрагменты зародышевых генов можно идентифицировать как фрагмент гена, с которым последовательность переменного домена наиболее близко выравнивается, и фрагменты зародышевых генов, соответствующие каждому из доменов VH и VL NORI-001 - NORI-033, показаны в таблице G в настоящем описании.

Антитело в соответствии с настоящим изобретением может содержать одну или несколько CDR, как описано в настоящем описании, например, CDR3, и необязательно, также CDR1 и CDR2, для формирования группы CDR. CDR или группа CDR могут представлять собой CDR или группу CDR из любого из NORI-001 - NORI-033.

Настоящее изобретение относится к антителам, содержащим HCDR1, HCDR2 и/или HCDR3 из любого из антител NORI-001 - NORI-033, и/или LCDR1, LCDR2 и/или LCDR3 из любого из этих антител, например, группу CDR. Антитело может содержать группу CDR VH из любого из этих антител. Необязательно, оно может также содержать группу CDR VL из любого из этих антител, и CDR VL могут происходить из такого же или отличного антитела, как CDR VH.

Настоящее изобретение относится также к домену VH, содержащему описанную группу HCDR, и/или к домену VL, содержащему описанную группу LCDR.

Как правило, домен VH спаривается с доменом VL для предоставления антигенсвязывающего участка антитела, хотя, как обсуждают далее ниже, домен VH или VL отдельно можно использовать для связывания антигена. Домен VH NORI-003 может спариваться с доменом VL NORI-003, так что формируется антигенсвязывающий участок антитела, содержащий оба домена VH и VL NORI-003. Аналогичные варианты осуществления представлены для других доменов VH и VL, описанных в настоящем описании. В других вариантах осуществления, NORI-003 VH спаривается с доменом VL, отличным от VL NORI-003. Смешанность легких цепей хорошо известна в данной области. И снова, аналогичные варианты осуществления представлены по настоящему изобретению для других доменов VH и VL, описанных в настоящем описании.

Таким образом, VH из любого из антител NORI-001 - NORI-033 может спариваться с VL из любого из антител NORI-001 - NORI-033.

Антитело может содержать одну или несколько CDR, например, группу CDR, внутри каркасной области антитела. Каркасные области могут происходить из

последовательностей фрагмента зародышевого гена человека. Таким образом, антитело может представлять собой человеческое антитело, имеющее домен VH, содержащий группу HCDR внутри зародышевой каркасной области человека. В норме антитело также имеет домен VL, содержащий группу LCDR, например, внутри зародышевой каркасной области человека. «Фрагмент гена» антитела, например, фрагмент гена VH, фрагмент гена D или фрагмент гена H, относится к олигонуклеотиду, имеющему последовательность нуклеиновой кислоты, из которой происходит эта часть антитела, например, фрагмент гена VH представляет собой олигонуклеотид, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, соответствующую полипептидному домену VH от FR1 до части CDR3. Фрагменты генов V, D и J человека подвергаются рекомбинации для получения домена VH, и фрагменты V и J человека подвергаются рекомбинации для получения домена VL. Домен или область D относится к обеспечивающим разнообразие домену или области цепи антитела. Домен или область J относится к соединительным домену или области цепи антитела. Соматическая гипермутация может приводить к образованию домена VH или VL антитела, имеющего каркасные области, которые точно не совпадают или не выравниваются с соответствующими фрагментами генов, но выравнивание последовательности можно использовать для идентификации наиболее близких фрагментов генов и таким образом, идентификации того, из какой конкретной комбинации фрагментов генов происходит конкретный домен VH или VL. При выравнивании последовательностей антитела с фрагментами генов, аминокислотную последовательность антитела можно выравнивать с аминокислотной последовательностью, кодируемой фрагментом гена, или нуклеотидную последовательность антитела можно выравнивать напрямую с нуклеотидной последовательностью фрагмента гена.

Антитело по изобретению может представлять собой человеческое антитело или химерное антитело, содержащее человеческие переменные области и не относящиеся к человеку (например, мышинные) константные области. Антитело по изобретению например, имеет человеческие переменные области и необязательно, также имеет человеческие константные области.

Таким образом, антитела, необязательно, включают константные области или их части, например, константные области человеческого антитела или их части. Например, домен VL можно присоединять по его С-концу к константным доменам легкой цепи каппа или лямбда антитела. Подобным образом, домен VH антитела можно присоединять по его С-концу ко всей или части (например, домену CH1 или области Fc) константной области тяжелой цепи иммуноглобулина, происходящей из любого изоформа антитела, например, IgG, IgA, IgE и IgM, и любого из подклассов изоформа, такого как IgG1 или IgG4.

Примеры константных областей человеческой тяжелой цепи показаны в таблице S. Константные области антител по изобретению могут, альтернативно, представлять собой не относящиеся к человеку константные области. Например, когда антитела получают в трансгенных животных (примеры которых описаны в другом месте в настоящем описании), можно получать химерные антитела, содержащие человеческие переменные области и не

относящиеся к человеку константные области (животного-хозяина). Некоторые трансгенные животные образуют полностью человеческие антитела. Другие сконструированы для получения антител, содержащих химерные тяжелые цепи и полностью человеческие легкие цепи. Когда антитела содержат одну или несколько не относящихся к человеку константных областей, их можно заменять на человеческие константные области для получения антител, более подходящих для введения людям в форме терапевтических композиций, поскольку их иммуногенность таким образом уменьшена.

Расщепление антител ферментом папаином приводит к образованию двух идентичных антигенсвязывающих фрагментов, известных также как фрагменты «Fab», и фрагмента «Fc», не имеющего активности связывания антигена, но имеющего способность к кристаллизации. «Fab», в рамках изобретения, относится к фрагменту антитела, который включает один константный и один переменный домен каждой из тяжелой и легкой цепей. Термин «область Fc» в настоящем описании использован для определения C-концевой области тяжелой цепи иммуноглобулина, включая области Fc с нативной последовательностью и варианты областей Fc. «Фрагмент Fc» относится к карбокси-концевым частям обеих цепей H, удерживаемых вместе посредством дисульфидов. Эффекторные функции антител определяются последовательностями в области Fc, области, также узнаваемой рецепторами Fc (FcR), обнаруженными на конкретных типах клеток. Расщепление антител ферментом пепсином приводит к образованию фрагмента F(ab')₂, в котором два плеча молекулы антитела остаются связанными и содержат два антигенсвязывающих участка. Фрагмент F(ab')₂ имеет способность перекрестного связывания антигена.

«Fv», в рамках изобретения, относится к минимальному фрагменту антитела, который сохраняет участки как узнавания антигена, так и связывания антигена. Эта область состоит из димера переменных доменов одной тяжелой и одной легкой цепи в тесной, нековалентной или ковалентной ассоциации. Она находится в такой конфигурации, что три CDR каждого переменного домена взаимодействуют для определения антигенсвязывающего участка на поверхности димера VH-VL. Совместно, шесть CDR придают специфичность связывания антигена антителу. Однако, даже одиночный переменный домен (или половина Fv, содержащая только три CDR, специфические для антигена) имеет способность узнавать и связывать антиген, хотя и с более низкой аффинностью, чем целый связывающий участок.

Антитела, описанные в настоящем описании, можно модифицировать для увеличения или уменьшения времени полужизни в сыворотке. В одном варианте осуществления, одну или несколько из следующих мутаций: T252L, T254S или T256F вводят для увеличения биологического времени полужизни антитела. Биологическое время полужизни можно также увеличивать посредством изменения домена CH₁ константной области тяжелой цепи или области CL, чтобы они содержали эпитоп связывания рецептора спасения, полученный из двух петель домена CH₂ области Fc IgG, как описано в Патентах

США номер 5869046 и 6121022, модификации, описанные в них, приведены в настоящем описании в качестве ссылки. В другом варианте осуществления, шарнирную область Fc антитела антигенсвязывающего фрагмента по изобретению подвергают мутагенезу для уменьшения биологического времени полужизни антитела или фрагмента. Одну или несколько мутаций аминокислот вводят в поверхность контакта доменов $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ Fc-шарнирного фрагмента, так что антитело или фрагмент имеет нарушенное связывание стафилококкового белка А (SpA), относительно связывания SpA нативным Fc-шарнирным доменом. Другие способы увеличения времени полужизни в сыворотке известны специалисту в данной области. Таким образом, в одном варианте осуществления, антитело или фрагмент является пэгилированным. В другом варианте осуществления, антитело или фрагмент является связанным со связывающим альбумин доменом, например, связывающим альбумин однодоменным антителом (dAb). В другом варианте осуществления, антитело или фрагмент является пасилированным (т.е., посредством генетического слияния полипептидных последовательностей, состоящих из PAS (XL-Protein GmbH), которые формируют незаряженные структуры случайных цепей с большим гидродинамическим объемом). В другом варианте осуществления, антитело или фрагмент является связанным с XTEN ®/p-ПЭГ (т.е., посредством генетического слияния неточных повторов пептидной последовательности (Amunix, Versartis) с терапевтическим пептидом). В другом варианте осуществления, антитело или фрагмент является связанным с ELP (т.е., посредством генетического слияния с последовательностью повторов ELP (PhaseBio)). Эти различные увеличивающие время полужизни слитые белки более подробно описаны в Strohl, BioDrugs (2015) 29:215-239, где слитые белки, например, в таблицах 2 и 6, приведены в настоящем описании в качестве ссылки.

Константные области антитела

Как обсуждают выше, антитела можно предоставлять в различных изоформах и с различными константными областями. Область Fc антител подвергается узнаванию рецепторами Fc и определяет способность антитела опосредовать клеточные эффекторные функции, включая активность антителозависимой опосредуемой клетками цитотоксичности (ADCC), активность комплементзависимой цитотоксичности (CDC) и активность антителозависимого клеточного фагоцитоза (ADCP). Эти клеточные эффекторные функции включают привлечение клеток, несущих рецепторы Fc, к участку клеток-мишеней, приводящее к уничтожению связанной с антителами клетки.

В контексте настоящего изобретения, является желательным прекращать клеточные эффекторные функции, такие как ADCC, ADCP и/или CDC. Таким образом, антитела в соответствии с настоящим изобретением могут быть лишены эффекторной функции Fc, например, они могут содержать области Fc, которые не опосредуют ADCC, ADCP и/или CDC, или могут быть лишены областей Fc, или могут быть полностью лишены константных областей антитела. Антитело может иметь константную область, нулевую по эффекторной функции.

Антитело может иметь константную область тяжелой цепи, которая связывает один

или несколько типов рецептора Fc, но не индуцирует клеточные эффекторные функции, т.е., не опосредует активность ADCC, CDC или ADCP. Такая константная область может являться не способной к связыванию конкретного рецептор(а) Fc, ответственного за запуск активности ADCC, CDC или ADCP.

Антитело может иметь константную область тяжелой цепи, которая не связывает рецепторы Fc γ , например, константная область может содержать мутацию Leu235Glu (т.е., где остаток лейцина дикого типа подвергнут мутагенезу до остатка глутаминовой кислоты), которая может быть обозначена как мутация «Е», например, IgG4-E. Другой необязательной мутацией для константной области тяжелой цепи является Ser228Pro (мутация «Р»), которая увеличивает стабильность посредством уменьшения обмена плеч Fab. Константная область тяжелой цепи может представлять собой IgG4, содержащую как мутацию Leu235Glu, так и мутацию Ser228Pro. Эта «IgG4-PE» константная область тяжелой цепи является нулевой по эффекторной функции. Альтернативной нулевой по эффекторной функции человеческой константной областью является инактивированное IgG1

IgG4PE является предпочтительным изоформом антитела для настоящего изобретения. Связывающий полипептид может представлять собой антитело IgG4PE, содержащее последовательность константной области IgG4PE, показанной в таблице S.

Константные области антител можно конструировать, чтобы они имели увеличенное время полужизни *in vivo*. Примеры включают мутации «YTE» и другие увеличивающие время полужизни мутации (Dall'Acqua, Kiener & Wu, JBC 281(33):23514-23524 2006 и WO02/060919, полное содержание которых приведено в настоящем описании в качестве ссылки). Тройная мутация YTE представляет собой замену 3 аминокислот в домене CH2 IgG, эти мутации предоставляют тирозин в остатке 252, треонин в остатке 254 и глутаминовую кислоту в остатке 256, пронумерованные в соответствии с индексом EU по Kabat. Как описано в процитированных публикациях, модификация YTE увеличивает время полужизни антитела, по сравнению с временем полужизни соответствующего антитела, имеющего человеческий домен CH2 дикого типа. Для обеспечения увеличенной длительности эффективности *in vivo*, антитела по настоящему изобретению могут включать константные области антител (например, константные области IgG, например, домены CH2 IgG), имеющие одну или несколько мутаций, увеличивающие время полужизни антитела, по сравнению с соответствующей человеческой константной областью дикого типа (например, IgG, например, доменом CH2 IgG). Время полужизни можно определять посредством стандартных способов, таких как описанные в WO02/060919.

Подходящие константные области антител можно выбирать в соответствии с генотипом пациента, подлежащего лечению. Например, как описано в US20160319017, способ увеличения эритропоэза у пациента-человека может включать введение связывающей молекулы (например, антитела), которое связывает MTP-2 человека, кодируемую нуклеотидной последовательностью *TMPRSS6*, содержащей SNP, выбранное из группы, состоящей из:

rs855791, rs2543519, rs2235324 и rs1421312;

где связывающая молекула содержит константную область, выбранную из группы, состоящей из:

(a) константной области тяжелой цепи гамма-4 человека, содержащей Leu в положении 189, показанном в SEQ ID NO: 73, или Arg в положении 289, показанном в SEQ ID NO: 73 из US20160319017; и

(b) константной области тяжелой цепи гамма-1 человека, содержащей Asp, соответствующий положению 204 SEQ ID NO: 42 из US20160319017 или Leu, соответствующий положению 206 SEQ ID NO: 42 из US20160319017; и где

(i) субъект-человек имеет нуклеотидную последовательность *TMPRSS6*, содержащую указанный избранный SNP; и

(ii) пациент-человек имеет фрагмент гена константной области, кодирующий указанную избранную константную область; или пациент-человек экспрессирует антитела, содержащие указанную избранную константную область.

Антитело, как описано в US20160319017, может содержать константную область, как описано в указанной публикации, и/или может быть использовано для лечения пациента, имеющего полиморфизм нуклеотидной последовательности *TMPRSS6*, как описано в указанной публикации. Дополнительные примеры константных областей показаны в таблице S.

Получение и модификация связывающих полипептидов

Способы идентификации и получения связывающих полипептидов, включая антитела, хорошо известны в данной области.

Например, антитела можно получать с использованием лабораторных животных, таких как мыши, включая трансгенных мышей (например, Kymouse™, Velocimouse®, Omnimouse®, Xenomouse®, HuMab Mouse® или MeMo Mouse®), крыс (например, Omnirat®), верблюдовых, акул, кроликов, кур или других не относящиеся к человеку животных, иммунизированных MTP-2 или ее фрагментом (например, рекомбинантным ECD MTP-2), или кодирующей ее нуклеиновой кислотой, с последующей необязательной гуманизацией константных областей и/или переменных областей для получения человеческих или гуманизированных антител. В одном примере, можно использовать технологии дисплея, такого как дрожжевой, фаговый или рибосомный дисплей, как очевидно специалисту в данной области. Стандартное аффинное созревание, например, с использованием технологии дисплея, можно осуществлять на следующей стадии после выделения лидирующих антител из трансгенного животного, библиотеки фагового дисплея или другой библиотеки. Репрезентативные примеры подходящих технологий описаны в US20120093818 (Amgen, Inc), полное содержание которого приведено в настоящем описании в качестве ссылки, например, способы, указанные в абзацах [0309]-[0346].

Существует множество причин, почему может являться желательным получение вариантов связывающей молекулы, включающее оптимизацию полипептидной последовательности для крупномасштабного производства, облегчение очистки, улучшение стабильности или улучшение пригодности для включения в желательный

фармацевтический состав. Работу по белковой инженерии можно осуществлять для одного или нескольких остатков-мишеней в последовательности антитела, например, для замены одной аминокислоты на альтернативную аминокислоту (необязательно, с получением вариантов, содержащих все природные аминокислоты в этом положении, с возможным исключением Cys и Met), и мониторинга влияния на функцию и экспрессию для определения наилучшей замены. В некоторых случаях, является нежелательным заменять остаток на Cys или Met, или вводить эти остатки в последовательность, поскольку осуществление этого может приводить к трудностям в изготовлении - например, посредством формирования новых внутримолекулярных или межмолекулярных связей цистеин-цистеин. Когда лидирующий кандидат выбран, и его подвергают оптимизации для изготовления и клинической разработки, как правило, является желательным изменять его свойства связывания антигена настолько мало, насколько возможно, или по меньшей мере, сохранять аффинность и активность исходной молекулы. Однако, можно также получать варианты для модуляции ключевых характеристик антитела, таких как аффинность, перекрестная реакционная способность или нейтрализующая активность.

Антитело может содержать группу CDR H и/или L из любого из описанных антител с одной или несколькими мутациями аминокислот в пределах описанной группы CDR H и/или L. Мутация может представлять собой замену, делецию или вставку аминокислоты. Таким образом например, может присутствовать одна или несколько замен аминокислот в пределах описанной группы CDR H и/или L. Например, может присутствовать вплоть до 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 или 2 мутаций, например, замен, в пределах группы CDR H и/или L. Например, может присутствовать вплоть до 6, 5, 4, 3 или 2 мутаций, например, замен, в HCDR3 и/или может присутствовать вплоть до 6, 5, 4, 3 или 2 мутаций, например, замен, в LCDR3. Антитело может содержать группу HCDR, LCDR или группу из 6 CDR (H и L), показанных для любого антитела NORI в настоящем описании, или может содержать эту группу CDR с одной или двумя консервативными заменами.

Одну или несколько мутаций аминокислот можно, необязательно, осуществлять в каркасных областях домена VH или VL антитела, описанного в настоящем описании. Например, один или несколько остатков, отличающихся от соответствующей последовательности зародышевого фрагмента человека, могут быть возвращены к зародышевой линии. Последовательности фрагментов зародышевого гена человека, соответствующие доменам VH и VL из примеров антител против МТР-2, указаны в таблице G.

Антитело может содержать домен VH, имеющий по меньшей мере 60, 70, 80, 85, 90, 95, 98 или 99% идентичность аминокислотной последовательности с доменом VH любого из антител, показанных в прилагаемом списке последовательностей, и/или содержащее домен VL, имеющий по меньшей мере 60, 70, 80, 85, 90, 95, 98 или 99% идентичность аминокислотной последовательности с доменом VL любого из этих антител. Алгоритмы, которые можно использовать для расчета % идентичности двух аминокислотных последовательностей, включают, например, BLAST, FASTA или алгоритм Смита-

Уотермана, например, с использованием параметров по умолчанию. Конкретные варианты могут включать одно или несколько изменений аминокислотной последовательности (добавление, делецию, замену и/или вставку аминокислотного остатка).

Изменения можно вносить в одну или несколько каркасных областей и/или в одну или несколько CDR. Варианты, необязательно, получены посредством мутагенеза CDR. Изменения в норме не приводят к потере функции, так что антитело, содержащее измененную таким образом аминокислотную последовательность, может сохранять способность к связыванию МТР-2. Оно может сохранять такую же количественную способность связывания, как антитело, в котором изменение не внесено, например, как измерено в анализе, описанном в настоящем описании.

Антитело, содержащее измененную таким образом аминокислотную последовательность, может иметь улучшенную способность к связыванию и/или ингибированию МТР-2.

Изменение может включать замену одного или нескольких аминокислотных остатков на неприродную или нестандартную аминокислоту, модификацию одного или нескольких аминокислотных остатков до неприродной или нестандартной формы, или вставку одной или нескольких неприродных или нестандартных аминокислот в последовательность. Примеры количеств и локализаций изменений в последовательностях по изобретению описаны в другом месте в настоящем описании. Природные аминокислоты включают 20 «стандартных» L-аминокислот, идентифицированных как G, A, V, L, I, M, P, F, W, S, T, N, Q, Y, C, K, R, H, D, E по их стандартным однобуквенным кодам. Нестандартные аминокислоты включают любой другой остаток, который может быть вставлен в полипептидный остов или возникать в результате модификации существующего аминокислотного остатка. Нестандартные аминокислоты могут являться природными или неприродными.

Термин «вариант», в рамках изобретения, относится к пептиду или нуклеиновой кислоте, отличающимся от исходного полипептида или нуклеиновой кислоты одной или несколькими делециями, заменами или добавлениями аминокислоты или нуклеиновой кислоты, еще сохраняющим одно или несколько из специфических функций или видов биологической активности исходной молекулы. Замены аминокислот включают изменения, при которых аминокислота заменена на отличный природный аминокислотный остаток. Такие замены можно классифицировать как «консервативные», в этом случае аминокислотный остаток, содержащийся в полипептиде, заменен на другую природную аминокислоту сходного характера, применительно к полярности, функциональности боковой цепи или размеру. Такие консервативные замены хорошо известны в данной области. Замены, охваченные настоящим изобретением, могут также являться «неконсервативными», при которых аминокислотный остаток, присутствующий в пептиде, заменен на аминокислоту, имеющую отличные свойства, такую как природная аминокислота из другой группы (например, замена заряженной или гидрофобной аминокислоты на аланин), или альтернативно, при которых природная аминокислота

заменена на необычную аминокислоту. В некоторых вариантах осуществления, замены аминокислот являются консервативными. Также включена в термин вариант, при использовании в отношении полинуклеотида или полипептида, ссылка на полинуклеотид или полипептид, который может быть изменен в первичной, вторичной или третичной структуре, по сравнению с эталонным полинуклеотидом или полипептидом, соответственно (например, по сравнению с полинуклеотидом или полипептидом дикого типа).

В некоторых аспектах, можно использовать «синтетические варианты», «рекомбинантные варианты» или «химически модифицированные» варианты полинуклеотидов или варианты полипептидов, выделенные или полученные с использованием способов, хорошо известных в данной области. «Модифицированные варианты» могут включать консервативные или неконсервативные изменения аминокислот, как описано ниже. Изменения полинуклеотидов могут приводить к заменам, добавлениям, делециям, слияниям и укорочениям аминокислот в полипептиде, кодируемом эталонной последовательностью. Применения некоторых аспектов включают инсерционные варианты, делеционные варианты или замещенные варианты с заменами аминокислот, включая вставки и замены аминокислот и других молекул), которые в норме не встречаются в пептидной последовательности, являющейся основой варианта, например, но без ограничения, вставку орнитина, который в норме не встречается в белках человека. Термин «консервативная замена», при описании полипептида, относится к изменению аминокислотного состава полипептида, которое по существу не изменяет активность полипептида. Например, консервативная замена относится к замене аминокислотного остатка на другой аминокислотный остаток, имеющий сходные химические свойства (например, кислый, основной, положительно или отрицательно заряженный, полярный или неполярный и т.д.). Консервативные аминокислотные замены включают замену лейцина на изолейцин или валин, аспартата на глутамат или треонина на серин. Таблицы консервативных замен, представляющие функционально сходные аминокислоты, хорошо известны в данной области. Например, каждая из следующих шести групп содержит аминокислоты, являющиеся консервативными заменами друг для друга: 1) аланин (A), серин (S), треонин (T); 2) аспарагиновая кислота (D), глутаминовая кислота (E); 3) аспарагин (N), глутамин (Q); 4) аргинин (R), лизин (K); 5) изолейцин (I), лейцин (L), метионин (M), валин (V); и 6) фенилаланин (F), тирозин (Y), триптофан (W). (См. также Creighton, *Proteins*, W. H. Freeman and Company (1984), полное содержание которого приведено в настоящем описании в качестве ссылки.) В некоторых вариантах осуществления, индивидуальные замены, делеции или добавления, которые изменяют, добавляют или делетируют одиночную аминокислоту или небольшой процент аминокислот, можно также считать «консервативными заменами», если изменение не уменьшает активность пептида. Вставки или делеции, как правило, лежат в диапазоне приблизительно 1-5 аминокислот. Выбор консервативных аминокислот можно осуществлять на основе локализации аминокислоты, подлежащей замене, в пептиде,

например, находится ли аминокислота во внешней части пептида и экспонирована ли для растворителей, или во внутренней части и не экспонирована для растворителей.

Можно выбирать аминокислоту, которой можно заменять существующую аминокислоту, на основании локализации существующей аминокислоты, включая ее экспонирование для растворителей (т.е., экспонирована ли аминокислота для растворителей или присутствует на внешней поверхности пептида или полипептида, по сравнению с локализованными во внутренней части аминокислотами, не экспонированными для растворителей). Выбор таких консервативных аминокислотных замен хорошо известен в данной области, например, как описано в Dordo et al, *J. Mol Biol.* 1999, 217, 721-739 и Taylor et al, *J. Theor. Biol.* 119(1986);205-30 218 и S. French and B. Robson, *J. Mol. Evol.* 19(1983)171. Соответственно, можно выбирать консервативные аминокислотные замены, пригодные для аминокислот во внешней части белка или пептида (т.е., аминокислот, экспонированных для растворителя), например, но без ограничения, можно использовать следующие замены: замена Y на F, T на S или K, P на A, E на D или Q, N на D или G, R на K, G на N или A, T на S или K, D на N или E, I на L или V, F на Y, S на T или A, R на K, G на N или A, K на R, A на S, K или P.

В альтернативных вариантах осуществления, можно также выбирать охваченные консервативные аминокислотные замены, пригодные для аминокислот во внутренней части белка или пептида, например, можно использовать пригодные консервативные замены для аминокислот, находящихся во внутренней части белка или пептида (т.е. аминокислот, не экспонированных для растворителя), например, но без ограничения, можно использовать следующие консервативные замены: где Y заменена на F, T на A или S, I на L или V, W на Y, M на L, N на D, G на A, T на A или S, D на N, I на L или V, F на Y или L, S на A или T и A на S, G, T или V. В некоторых вариантах осуществления, неконсервативные аминокислотные замены также охвачены термином варианты.

Настоящее изобретение относится к способам получения антител, содержащих варианты доменов VH и/или VL из доменов VH и/или VL антител, показанных в таблице S. Такие антитела можно получать посредством способа, включающего

(i) получение, посредством добавления, делеции, замены или вставки одной или нескольких аминокислот в аминокислотную последовательность домена VH исходного антитела, домена VH антитела, представляющего собой вариант аминокислотной последовательности домена VH исходного антитела,

где домен VH исходного антитела представляет собой домен VH из любого из NORI-001 - NORI-033 или домен VH, содержащий определяющие комплементарность области тяжелой цепи любого из этих антител,

(ii) необязательно, комбинирование домена VH, полученного таким образом, с доменом VL, для получения комбинации VH/VL, и

(iii) тестирование домена VH или комбинации доменов VH/VL, полученных таким образом, для идентификации антитела с одной или несколькими желательными характеристиками.

Домен VH может представлять собой домен VH из NORI-003. Он может представлять собой домен VH из NORI-006. Он может представлять собой домен VH из NORI-011. Он может представлять собой домен VH из NORI-008.

Желательные характеристики включают связывание с относящейся к человеку и/или не относящейся к человеку МТР-2. Можно идентифицировать антитела со сравнимой или более высокой аффинностью для МТР-2 человека и/или мыши, относительно исходного антитела. Другие желательные характеристики включают ингибирование в ферментных анализах, описанных в настоящем описании, и уменьшение *in vivo* концентрации железа в сыворотке и/или TSAT, и увеличение количества мРНК hamr. Идентификация антитела с желательной характеристикой может включать идентификацию антитела с функциональным атрибутом, описанным в настоящем описании, таким как его аффинность, перекрестная реакционная способность, специфичность или нейтрализующая активность, любой из которых можно определять в анализах, как описано в настоящем описании.

Когда домены VL включены в способ, домен VL может представлять собой домен VL из любого из NORI-001 - NORI-033, или может представлять собой вариант, полученный посредством добавления, делеции, замены или вставки одной или нескольких аминокислот в аминокислотной последовательности исходного домена VL, где исходный домен VL представляет собой домен VL из любого из NORI-001 - NORI-033 или домен VL, содержащий определяющие комплементарность области легкой цепи любого из этих антител. Домен VL может представлять собой домен VL из того же антитела, что и домен VH. Он может представлять собой домен VL из NORI-003. Он может представлять собой домен VL из NORI-006. Он может представлять собой домен VL из NORI-011. Он может представлять собой домен VL из NORI-008.

Способы получения вариантов антител могут, необязательно, включать получение копий антитела или комбинации доменов VH/VL. Способы могут дополнительно включать экспрессию полученного антитела. Можно получать нуклеотидные последовательности, соответствующие желательному домену VH и/или VL антитела, необязательно, в одном или нескольких экспрессирующих векторах. Подходящие способы экспрессии, включая рекомбинантную экспрессию в клетках-хозяевах, подробно приведены в настоящем описании.

Кодирующие нуклеиновые кислоты и способы получения

Может быть предоставлена нуклеиновая кислота, кодирующая антитела в соответствии с настоящим изобретением. Нуклеиновая кислота может представлять собой ДНК и/или РНК. Геномная ДНК, кДНК, мРНК или другая РНК, синтетического происхождения, или любая их комбинация, может кодировать антитело.

Настоящее изобретение относится к конструкциям в форме плазмид, векторов, транскрипционных или экспрессирующих кассет, которые содержат по меньшей мере один полинуклеотид, как выше. Иллюстративные нуклеотидные последовательности включены в список последовательностей. Ссылка на нуклеотидную последовательность, как указано в настоящем описании, охватывает молекулу ДНК с указанной последовательностью, и

охватывает молекулу РНК с указанной последовательностью, в которой U заменен на T, если контекст не требует иного.

Настоящее изобретение также относится к рекомбинантной клетке-хозяину, которая содержит одну или несколько нуклеиновых кислот, кодирующих антитело. Способы получения кодированного антитела могут включать экспрессию с нуклеиновой кислоты, например, посредством культивирования рекомбинантных клеток-хозяев, содержащих нуклеиновую кислоту. Антитело можно таким образом получать, и можно выделять и/или очищать с использованием любого подходящего способа, затем использовать, по необходимости. Способ получения может содержать формулирование продукта в композицию, включающую по меньшей мере один дополнительный компонент, такой как фармацевтически приемлемый наполнитель.

Системы для клонирования и экспрессии полипептида во множестве различных клеток-хозяев хорошо известны. Пригодные клетки-хозяева включают бактерии, клетки млекопитающих, клетки растений, мицелиальные грибы, дрожжевые и бакуловирусные системы, и трансгенные растения и животные.

Экспрессия антител и фрагментов антител в прокариотических клетках хорошо разработана в данной области. Общераспространенным бактериальным хозяином является *E. coli*. Экспрессия в эукариотических клетках в культуре также доступна специалисту в данной области, в качестве варианта получения. Линии клеток млекопитающих, доступные в данной области для экспрессии гетерологичного полипептида, включают клетки яичника китайского хомяка (CHO), клетки HeLa, клетки почки детеныша хомяка, клетки меланомы мыши NSO, клетки миеломы крысы YB2/0, клетки эмбриональной почки человека (например, HEK293), клетки эмбриональной сетчатки человека и многие другие.

Векторы могут содержать подходящие регуляторные последовательности, включающие промоторные последовательности, последовательности терминаторов, последовательности полиаденилирования, энхансерные последовательности, маркерные гены и другие последовательности, по необходимости. Нуклеиновую кислоту, кодирующую антитело, можно вводить в клетку-хозяина. Нуклеиновую кислоту по изобретению можно интегрировать в геном (например, хромосому) клетки-хозяина. Интеграцию можно стимулировать посредством включения последовательностей, стимулирующих рекомбинацию с геномом, в соответствии со стандартными способами. Нуклеиновую кислоту можно вводить в эукариотические клетки посредством различных способов, включая трансфекцию с использованием фосфата кальция, DEAE-декстрана, электропорацию, опосредованную липосомами трансфекцию и трансдукцию с использованием ретровируса или другого вируса, например, осповакцины, или, для клеток насекомых, бакуловируса. При введении нуклеиновой кислоты в клетку-хозяина, в частности в эукариотическую клетку, можно использовать систему на основе вируса или плазмиды. Плазмидную систему можно поддерживать в эпизомном состоянии или можно встраивать в клетку-хозяина или в искусственную хромосому. Встраивание можно осуществлять посредством либо случайной, либо направленной интеграции одной или

нескольких копий в один или множество локусов. Для бактериальных клеток, подходящие способы включают трансформацию с использованием хлорида кальция, электропорацию и трансфекцию с использованием бактериофага. За введением могут следовать экспрессия нуклеиновой кислоты, например, посредством культивирования клеток-хозяев в условиях экспрессии гена, затем, необязательно, выделение или очистка связывающего полипептида, например, антитела.

Формулирование и введение

Связывающие полипептиды в соответствии с настоящим изобретением, и кодирующие их молекулы нуклеиновой кислоты, обычно можно предоставлять в выделенной форме. Домены VH и/или VL и нуклеиновые кислоты можно предоставлять очищенными от их природного окружения или их окружения при продукции. Выделенные связывающие полипептиды и выделенная нуклеиновая кислота могут являться свободными или в основном свободными от материала, с которым они естественным образом ассоциированы, такого как другие полипептиды или нуклеиновые кислоты, с которыми их обнаруживают *in vivo*, или в окружении, в котором их получают (например, культуре клеток), когда такое получение осуществляют посредством технологии рекомбинантной ДНК *in vitro*. Необязательно, выделенный связывающий полипептид или нуклеиновая кислота (1) являются свободными по меньшей мере от некоторых других белков, с которыми их можно обнаружить в норме, (2) являются в основном свободными от других белков из того же самого источника, например, из того же самого вида, (3) являются экспрессированными клеткой из другого вида, (4) отделены от по меньшей мере приблизительно 50 процентов полинуклеотидов, липидов, углеводов, или других материалов, с которыми они ассоциированы в природе, (5) являются функционально ассоциированными (посредством ковалентного или нековалентного взаимодействия) с полипептидом, с которым они не ассоциированы в природе, или (6) не встречаются в природе.

Связывающие полипептиды или кодирующие их нуклеиновые кислоты могут являться сформулированными с разбавителями или адьювантами и все еще, для практических целей, являться выделенными - например, они могут являться смешанными с носителями при использовании для покрытия микропланшетов для титрования для использования в иммуноанализах, и могут являться смешанными с фармацевтически приемлемыми носителями или разбавителями при использовании в терапии. Как описано в другом месте в настоящем описании, другие активные ингредиенты можно также включать в терапевтические препараты. Связывающий полипептид может являться гликозилированным, либо естественным образом *in vivo*, либо посредством систем гетерологичных эукариотических клеток, таких как клетки CHO, или может являться (например, при получении посредством экспрессии в прокариотической клетке) негликозилированным. Настоящее изобретение относится к антителам, имеющим модифицированный паттерн гликозилирования.

Как правило, выделенный продукт составляет по меньшей мере приблизительно 5%,

по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 25%, или по меньшей мере приблизительно 50% от данного образца. Связывающий полипептид может являться в основном свободным от белков или полипептидов, или других контаминантов, обнаруженных в их природном окружении или их окружении при продукции, которые могут создавать помехи для их терапевтического, диагностического, профилактического, исследовательского или другого применения.

Настоящее изобретение относится к терапевтическим композициям, содержащим связывающие полипептиды, описанные в настоящем описании. Настоящее изобретение также относится к терапевтическим композициям, содержащим нуклеиновую кислоту, кодирующую такие связывающие полипептиды. Кодирующие нуклеиновые кислоты описаны более подробно в другом месте в настоящем описании и включают ДНК и РНК, например, мРНК. В терапевтических способах, описанных в настоящем описании, применение нуклеиновой кислоты, кодирующей связывающий полипептид, и/или клеток, содержащих такую нуклеиновую кислоту, можно использовать в качестве альтернатив (или в дополнение к) композициям, содержащим собственно связывающий полипептид. Клетки, содержащие нуклеиновую кислоту, кодирующую связывающий полипептид, необязательно, где нуклеиновая кислота является стабильно интегрированной в геном, таким образом, представляют собой лекарственные средства для терапевтического применения у пациента. Нуклеиновую кислоту, кодирующую связывающий полипептид, можно вводить в клетки человека, происходящие от намеченного пациента, и модифицируемые *ex vivo*. Введение клеток, содержащих кодирующую нуклеиновую кислоту, пациенту, обеспечивает резервуар клеток, способных к экспрессии связывающего полипептида, который может обеспечивать терапевтическое преимущество на протяжении более длительного времени, по сравнению с введением выделенной нуклеиновой кислоты или выделенного связывающего полипептида. Нуклеиновую кислоту можно также вводить напрямую пациенту для генотерапии. Таким образом, нуклеиновую кислоту, кодирующую связывающий полипептид, можно предоставлять для применения в генотерапии, включающей введение кодирующей нуклеиновой кислоты в клетки пациента *in vivo*, так что нуклеиновая кислота экспрессируется в клетках пациента и оказывает терапевтический эффект, примеры которого описаны в настоящем описании, включая увеличение количества мРНК *hamp*, уменьшение содержания железа в сыворотке, уменьшение TSAT, и лечение заболеваний и состояний, ассоциированных с перенасыщением железом.

Композиции могут содержать пригодные носители, наполнители, и другие средства, которые включают в составы для обеспечения улучшенного переноса, доставки, переносимости и т.п. Множество подходящих составов можно обнаружить в фармакологическом справочнике, известном всем специалистам в области фармацевтической химии: Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa. Эти составы включают, например, порошки, пасты, мази, желе, воски, масла, липиды, содержащие липид (катионный или анионный) везикулы (такие как LIPOFECTINTTM), конъюгаты ДНК, безводные абсорбционные пасты, эмульсии масло-в-

воде и вода-в-масле, эмульсии карбовакса (полиэтиленгликолей различной молекулярной массы), полутвердые гели и полутвердые смеси, содержащие карбовакс. См. также Powell et al. «Compendium of excipients for parenteral formulations» PDA (1998) J Pharm Sci Technol 52:238-311. Композиции могут содержать антитело или нуклеиновую кислоту в комбинации с медицинским буфером для инъекции и/или с адьювантом.

Связывающие полипептиды, или кодирующие их нуклеиновые кислоты, можно формулировать для желательного способа введения пациенту, например, в жидкости (необязательно, водном растворе) для инъекции.

Различные системы доставки известны и могут быть использованы для введения фармацевтической композиции по изобретению. Способы введения включают, но без ограничения, внутрикожный, внутримышечный, внутрибрюшинный, внутривенный, подкожный, интраназальный, эпидуральный и пероральный способы. Композицию можно вводить любым удобным способом, например, посредством инфузии или болюсной инъекции, посредством абсорбции через эпителиальные и слизисто-кожные выстилки (например, слизистую оболочку полости рта, прямой кишки и кишечника, и т.д.), и можно вводить вместе с другими биологически активными средствами. Введение может являться системным или местным. Антигенсвязывающие молекулы, предпочтительно, вводят посредством подкожной инъекции. Введение может представлять собой самостоятельное введение пациентом, например, самостоятельную инъекцию.

Фармацевтическую композицию можно также доставлять в везикуле, в частности, липосоме (см. Langer (1990) Science 249:1527-1533; Treat et al. (1989) in Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez Berestein and Fidler (eds.), Liss, New York, pp. 353-365 ; Lopez-Berestein, там же., pp. 317-327 ; см., в общем, там же.).

В конкретных ситуациях, фармацевтическую композицию можно доставлять в системе с контролируемым высвобождением. В одном варианте осуществления, можно использовать насос (см. Langer, выше; Sefton (1987) CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201). В другом варианте осуществления, можно использовать полимерные материалы; см., Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Fla. (1974). В другом варианте осуществления, систему с контролируемым высвобождением можно помещать вблизи мишени для композиции, что, таким образом, требует только части системной дозы (см., например, Goodson, in Medical Applications of Controlled Release, выше, vol. 2, pp. 115-138, 1984).

Пригодные для инъекции препараты могут включать дозированные формы для внутривенных, подкожных, внутрикожных и внутримышечных инъекций, капельных инфузий и т.д. Эти пригодные для инъекции препараты можно получать общеизвестными способами. Например, пригодные для инъекции препараты можно получать, например, посредством растворения, суспендирования или эмульгации антитела или его соли, описанных выше, в стерильной водной среде или масляной среде, общепринятых для инъекций. В качестве водной среды для инъекций, используют, например, физиологический солевой раствор, изотонический раствор, содержащий глюкозу и другие

вспомогательные вещества, и т.д., которые можно использовать в комбинации с подходящим солюбилизующим средством, таким как спирт (например, этанол), полиспирт (например, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль), неионное поверхностно-активное вещество [например, полисорбат 80, НСО-50 (аддукт гидрогенизированного касторового масла полиоксиэтилен (50 моль))] и т.д. В качестве масляной среды используют, например, кунжутное масло, соевое масло и т.д., которые можно использовать в комбинации с солюбилизующим средством, таким как бензилбензоат, бензиловый спирт и т.д. Полученным таким образом препаратом для инъекции можно заполнять подходящую ампулу. Фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно доставлять подкожно или внутривенно с использованием стандартных иглы и шприца. Предусматривают, что лечение не является ограниченным применением в клинике. Таким образом, подкожная инъекция с использованием безыгольного устройства также обеспечивает преимущества. Применительно к подкожной доставке, устройство для доставки шприц-ручку легко можно использовать для доставки фармацевтической композиции по настоящему изобретению. Такая шприц-ручка может являться многоразовой или одноразовой. В многоразовой шприц-ручке, как правило, используют заменяемый картридж, содержащий фармацевтическую композицию. После введения всей фармацевтической композиции, содержащейся в картридже, и опустошения картриджа, пустой картридж легко можно выбросить и заменить на новый картридж, содержащий фармацевтическую композицию. Шприц-ручку затем можно использовать заново. В одноразовой шприц-ручке нет заменяемого картриджа. Вместо этого, одноразовую шприц-ручку поставляют предварительно заполненной фармацевтической композицией, содержащейся в резервуаре внутри устройства. После опустошения картриджа от фармацевтической композиции, целое устройство выбрасывают. Многочисленные многоразовые шприц-ручки и автоинжекторы для доставки находят применение в подкожной доставке фармацевтической композиции по настоящему изобретению. Примеры включают, но, разумеется, без ограничения, AUTOPEN™ (Owen Mumford, Inc., Woodstock, UK), шприц-ручку DISETRONIC™ (Disetronic Medical Systems, Burghdorf, Switzerland), шприц-ручку HUMALOG MIX 75/25™, шприц-ручку HUMALOG™, шприц-ручку HUMALIN 70/30™ (Eli Lilly and Co., Indianapolis, Ind.), NOVOPEN™ I, II и III (Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark), NOVOPEN JUNIOR™ (Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark), шприц-ручку BD™ (Becton Dickinson, Franklin Lakes, N.J.), OPTIPEN™, OPTIPEN PRO™, OPTIPEN STARLET™, и OPTICLIKT™ (Sanofi-Aventis, Frankfurt, Germany), если назвать только некоторые из них. Примеры одноразовых шприц-ручек, находящихся применение в подкожной доставке фармацевтической композиции по настоящему изобретению, включают, но, разумеется, без ограничения, шприц-ручку SOLOSTAR™ (Sanofi-Aventis), FLEXPEN™ (Novo Nordisk) и KWIKPEN™ (Eli Lilly).

Преимущественно, фармацевтические композиции для перорального или парентерального использования, описанные выше, получают в дозированных формах в единичной дозе, соответствующей дозе активных ингредиентов. Такие дозированные

формы в единичной дозе включают, например, таблетки, пилюли, капсулы, препараты для инъекции (ампулы), суппозитории и т.д. Содержащееся количество вышеуказанного антитела, как правило, составляет от приблизительно 5 до приблизительно 500 мг на дозированную форму в единичной дозе; особенно в форме инъекции, содержание вышеуказанного антитела может составлять от приблизительно 5 до приблизительно 100 мг, и от приблизительно 10 до приблизительно 250 мг для других дозированных форм.

Связывающий полипептид, нуклеиновая кислота или содержащая их композиция, может содержаться в медицинском контейнере, таком как колба, шприц, IV контейнер или устройство для инъекции. В одном примере, связывающий полипептид, нуклеиновая кислота или композиция находится *in vitro*, и может содержаться в стерильном контейнере. В одном примере, настоящее изобретение относится к набору, содержащему связывающий полипептид, упаковку и инструкции для применения в терапевтическом способе, как описано в настоящем описании.

В одном аспекте, настоящее изобретение относится к композиции, содержащей связывающий полипептид или нуклеиновую кислоту по изобретению и один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей, примеры которых перечислены выше. «Фармацевтически приемлемый» относится к одобренному или подходящему для одобрения регулирующим органом Федерального правительства или правительства штата США, или перечисленному в фармакопее США или другой общепринятой фармакопее для использования у животных, включая человека. Фармацевтически приемлемый носитель, наполнитель, или адъювант может быть введен пациенту, вместе со связывающим полипептидом, например, любой молекулой антитела или полипептида, описанных в настоящем описании, и не нарушает их фармакологическую активность и является нетоксичным при введении в дозах, достаточных для доставки терапевтического количества средства.

В некоторых вариантах осуществления, связывающий полипептид является единственным активным ингредиентом в композиции в соответствии с настоящим изобретением. Таким образом, композиция может состоять из антитела, или она может состоять из связывающего полипептида с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми наполнителями. Однако, композиции в соответствии с настоящим изобретением необязательно, включают один или несколько дополнительных активных ингредиентов. Другие лекарственные средства, которые могут являться желательными для введения со связывающими полипептидами или нуклеиновыми кислотами в соответствии с настоящим изобретением, включают другие лекарственные средства против перенасыщения железом, примеры которых описаны в настоящем описании. Любое такое средство или комбинацию средств можно вводить в комбинации с, или предоставлять в композициях со связывающими полипептидами или нуклеиновыми кислотами в соответствии с настоящим изобретением, независимо от того, находятся ли они в комбинированном или отдельном препарате. Связывающий полипептид или нуклеиновую кислоту в соответствии с настоящим изобретением можно вводить отдельно и

последовательно, или параллельно и необязательно, в форме комбинированного препарата, с другим лекарственным средством или средствами, такими как упомянутые.

Множество композиций можно вводить отдельно или одновременно. Отдельное введение относится к двум композициям, вводимым в различные периоды времени, например, с интервалом по меньшей мере 10, 20, 30 или 10-60 минут, или с интервалом 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12 часов. Можно также вводить композиции с интервалом 24 часов или даже с более длительным интервалом. Альтернативно, две или более композиции можно вводить одновременно, например, с интервалом менее чем 10 или менее чем 5 минут. Композиции, вводимые одновременно, можно, в некоторых аспектах, вводить в форме смеси, в присутствии или в отсутствие сходного или отличного механизма замедленного высвобождения для каждого из компонентов.

Связывающие полипептиды, и кодирующие их нуклеиновые кислоты, можно использовать в качестве терапевтических средств. Пациенты в настоящем описании, как правило, представляют собой млекопитающих, как правило, человека. Связывающий полипептид или нуклеиновую кислоту можно вводить млекопитающему, например, посредством любого способа введения, упомянутого в настоящем описании. В предпочтительном варианте осуществления, связывающий полипептид вводят посредством подкожной инъекции.

Введение в норме осуществляют в «терапевтически эффективном количестве», представляющем собой количество, оказывающее желательный эффект, для которого его вводят, достаточный, чтобы для пациента было показано преимущество. Точное количество может зависеть от цели лечения, и его может определять специалист в данной области с использованием известных способов (см., например, Lloyd (1999) *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding*). Назначение лечения, например, решение о дозировании, и т.д., находится в рамках ответственности врачей общей практики и других лечащих врачей, и может зависеть от тяжести симптомов и/или прогрессирования заболевания, подлежащего лечению. Терапевтически эффективное количество или подходящую дозу связывающего полипептида или нуклеиновой кислоты можно определять посредством сравнения его активности *in vitro* и *in vivo* в модели на животных. Способы экстраполяции эффективных доз у мышей и других тестируемых животных на человека известны.

В способах лечения, описанных в настоящем описании, можно вводить одну или несколько доз. В некоторых случаях, однократная доза может являться эффективной для достижения длительного преимущества. Таким образом, способ может включать введение однократной дозы связывающего полипептида, кодирующей его нуклеиновой кислоты или композиции. Альтернативно, можно вводить, множественные дозы, обычно последовательно и с разделением периодом несколько суток, недель или месяцев. Например, введение можно проводить каждые 2 недели, каждые 3 недели или каждые 4 недели. Необязательно, связывающий полипептид можно вводить пациенту один раз в месяц, или менее часто, например, каждые два месяца или каждые три месяца.

В рамках изобретения, термины «лечить», «лечение», «осуществление лечения» или «облегчение» относятся к видам терапевтического лечения, где целью является обращение, смягчение, облегчение, ингибирование, замедление или остановку прогрессирования или тяжести состояния, ассоциированного с заболеванием или нарушением. Термин «лечение» включает уменьшение или облегчение по меньшей мере одного неблагоприятного эффекта или симптома состояния, заболевания или нарушения. Лечение, как правило, является «эффективным», если один или несколько симптомов или клинических маркеров уменьшаются. Альтернативно, лечение является «эффективным», если прогрессирование заболевания уменьшают или прекращают. То есть, «лечение» включает не только улучшение симптомов или маркеров, но также отмену, или по меньшей мере замедление, прогрессирования или ухудшения симптомов, по сравнению с тем, чего можно ожидать в отсутствие лечения. Обеспечивающие преимущество или желательные клинические результаты включают, но без ограничения, облегчение одного или нескольких симптома(ов), уменьшение степени заболевания, стабилизацию (т.е., отсутствие ухудшения) состояния заболевания, задержку или замедление прогрессирования заболевания, облегчение или ослабление состояния заболевания, ремиссию (либо частичную, либо полную), и/или уменьшение смертности, независимо от того, поддаются они или не поддаются детекции. Термин «лечение» заболевания также включает обеспечение облегчения симптомов или побочных эффектов заболевания (включая паллиативное лечение). Чтобы лечение являлось эффективным, полное излечение не предусмотрено. Способ может также, в конкретных аспектах, включать излечение. В контексте изобретения, лечение может представлять собой предотвращающее лечение.

Длительное время полужизни является желательным признаком для связывающих полипептидов по настоящему изобретению. Увеличенное время полужизни приводит к менее частому введению, с меньшим количеством инъекций, требуемых для поддержания терапевтически эффективной концентрации молекулы в кровотоке. Время полужизни *in vivo* антигенсвязывающих молекул по настоящему изобретению у человека может составлять 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или 21 суток, или более. Время полужизни *in vivo* антигенсвязывающих молекул у нечеловекообразных приматов, таких как яванские макаки, может составлять 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или 21 суток, или более. Связывающие полипептиды можно предоставлять для введения с регулярными интервалами одна неделя, две недели, три недели, четыре недели или один месяц.

Терапевтическое применение

Терапевтические показания, на которые нацелено настоящее изобретение, включают лечение пациентов, у которых обеспечивает преимущество ингибирование активности МТР-2 и/или уменьшение поглощения железа. Конкретной терапевтической областью является анемия, характеризующаяся высокой нагрузкой и накоплением железа и неэффективным эритропоэзом. Как обсуждали ранее, несколько форм анемии характеризуются неэффективным эритропоэзом, часто сопровождающимся первичным

перенасыщением железом (управляемым неприемлемо низкими уровнями гепцидина из-за высокой эритропоэтической активности) и вторичным перенасыщением железом, в основном из за повторяющихся трансфузий красных кровяных клеток. Перенасыщение железом имеет отрицательное влияние на функцию и отрицательно влияет на эритропоэз, внося вклад в анемию посредством увеличения содержания гемихрома и ROS в предшественниках эритробластов и приведения к апоптозу, так что присутствует меньше функциональных эритроцитов. Уменьшение содержания железа уменьшает апоптоз и улучшает нарушение равновесия альфа/бета-глобина, позволяя продукцию большего количества зрелых эритроцитов. Уменьшенная доступность железа для эритроидных клеток приводит к уменьшению продукции гема, увеличению созревания эритроидных предшественников, и увеличению уровней гемоглобина. Таким образом, в некоторых условиях, терапевтическим механизмом действия связывающего полипептида может являться ингибирование ферментной активности MTP-2, вызывающее увеличение уровней гепцидина, которое приводит к ограничению железа, которое нормализует эритропоэз и улучшает качество гемоглобина и эритроцитов.

Так же как нацеливание на токсические эффекты перенасыщения железом, лечение анемии может, в свою очередь, улучшать сердечную деятельность и уменьшать утомляемость.

Эффекты лечения в соответствии с настоящим изобретением могут включать:

- уменьшение абсорбции поступающего с пищей железа,
- лечение перенасыщения железом,
- увеличение экспрессии гепцидина гепатоцитами,
- уменьшение анемии, вызванной перенасыщением железом,
- уменьшение концентрации железа в сыворотке,
- уменьшение насыщения трансферрина железом,
- уменьшение необходимости трансфузий крови,
- уменьшение необходимости хелатирующей железо терапии,
- продление выживаемости и/или
- нормализацию эритропоэза.

Лечение может обеспечивать преимущество при ряде состояний, обсуждаемых в настоящем описании, включая:

- более низкий риск миелодиспластического синдрома (MDS) с кольцевидными сидеробластами (RARS), требующего трансфузий крови

- 5q- MDS;

- зависимую от трансфузии бета-талассемию или большую бета-талассемию;

- независимую от трансфузии бета-талассемию или промежуточную бета-талассемию;

- гемохроматоз, например, у пациентов, не несущих мутации в HJV или гепцидине, или при гемохроматозе типа 1 или типа 3;

- цирроз печени;

стеатоз печени;
 фиброз печени, например, у пациентов с NASH (неалкогольным стеатогепатитом) или пациентов с ASH;
 анемию Блэкфана-Даймонда;
 легочную артериальную гипертензию;
 анемию при серповидно-клеточной болезни («серповидно-клеточную анемию»);
 истинную полицитемию;
 ассоциированную с хронической почечной недостаточностью анемию (СКД).

Соответственно, пациент, подвергаемый лечению в соответствии с настоящим изобретением может иметь одно из вышеуказанных состояний. Способы лечения могут включать введение связывающего полипептида, нуклеиновой кислоты или композиции, как описано в настоящем описании, пациенту. Примеры составов и способов введения описаны в другом месте в настоящем описании. В соответствии с состоянием заболевания, лечение можно начинать вскоре после рождения, после постановки диагноза или при начале зависимости от трансфузии или увеличении содержания ферритина в сыворотке, или когда в ином случае начали бы хелатирующую железо терапию.

Считают, что увеличение уровней гепцидина, посредством лечения с использованием связывающего полипептида против MTP-2, может приводить к уменьшенным уровням TSAT, сопровождающимся уменьшенной индукцией продукции гема и гемихрома при бета-талассемии или уменьшенной встречаемости кольцевидными сидеробластов при MDS. Это может приводить к меньшему апоптозу предшественников эритроидных клеток и более высокому количеству красных кровяных клеток. Несмотря на то, что содержание гемоглобина в отдельной клетке может быть ниже, из-за увеличения количества красных кровяных клеток, общие уровни гемоглобина могут быть выше. Это затем может уменьшать необходимость трансфузии красных кровяных клеток.

Избегание токсического перенасыщения железом тканей, или уменьшение его риска, должно увеличивать общую выживаемость у пациентов, т.е., продлевать выживаемость у подвергаемого лечению пациента. Посредством исключения или уменьшения нагрузки трансфузий крови, и/или исключения или уменьшения необходимости образования хелатов железа и/или флеботомии, качество жизни пациентов должно также улучшаться.

Циклы лечения могут уменьшать нагрузку заболевания и симптомы таких состояний, как бета-талассемия, MDS и гемохроматоз, которые связаны с метаболизмом железа, включая токсическое перенасыщение железом, сердечную недостаточность, печеночную недостаточность, диабет и уменьшенную общую выживаемость.

Интересно, что генетический полиморфизм 736 V(A)->A(G) в Tmprss6 является ассоциированным с более высокими уровнями гепцидина и, как опубликовано, уменьшает перенасыщение железом при некоторых из этих заболеваний и улучшает ферменты печени, что позволяет предполагать положительное влияние увеличенных уровней гепцидина на регенерацию печени. Исследования на мышах показали благоприятный эффект Tmprss6

и/или увеличения количества гепцидина в моделях фиброза печени на мышах.

Ингибирование МТР-2 можно также использовать для лечения ожирения. В Folgueras et al опубликовано, что недостаточность МТР-2 защищает от ожирения посредством модуляции гомеостаза железа (Folgueras et al., Nat Commun. Apr 10;9(1):1350 2018).

Желательно получать эффективное лечение пациентов без серьезных неблагоприятных эффектов. Можно наблюдать отсутствие побочных эффектов, или только незначительные побочные эффекты.

Лечение с использованием связывающего полипептида в соответствии с настоящим изобретением можно комбинировать с одним или несколькими дополнительными видами терапии, например, дополнительным лекарственным средством для лечения перенасыщения железом. Связывающий полипептид можно комбинировать со слитым белком агониста рецептора активина типа II, например, луспатерцептом. Поскольку ингибитор МТР-2 представляет механизм действия, альтернативный другим планируемыми и существующим видам терапии, он потенциально оказывает синергические эффекты на эритропоэз. Комбинация (i) ингибитора МТР-2 и (ii) антагониста лиганда суперсемейства TGF β , например, мусорщика/ловушки лиганда на основе суперсемейства рецептора TGF β , может, таким образом, оказывать обеспечивающие преимущество терапевтические эффекты.

Различные ловушки лигандов действуют на суперсемейство TGF β для увеличения эритропоэза на поздних стадиях. Лиганды суперсемейства TGF β включают активин, GDF-11 и морфогенетические белки кости (BMP). Молекулы рецептора ловушки лиганда можно получать посредством предоставления внеклеточного домена рецептора в растворимой форме, в которой он сохраняет способность к связыванию его лиганда(ов), но без индукции нижестоящей передачи сигналов (которая в ином случае возникает в результате нормального взаимодействия рецептор:лиганд). Внеклеточный домен рецептора может быть связан с областью Fc для формирования слитого белка.

Предпочтительно, рецептор представляет собой рецептор активина II, например, ActRIIA или ActRIIB. Антагонист может представлять собой полипептид, содержащий растворимый внеклеточный домен рецептора активина II, например, рецептора активина IIB (ActRIIB), слитый с областью Fc. Луспатерцепт представляет собой одну из таких молекул, которую в настоящее время используют для лечения анемии при бета-талассемии и миелодиспластических синдромах. Примеры ловушек лигандов ActRIIA и ActRIIB можно также обнаружить в US7988973 от Acceleron Pharma, содержание которого приведено в настоящем описании в качестве ссылки. В Suragani RN, et al ранее описан «RAP-536», модифицированный внеклеточный домен ActRIIB человека (остатки 24-131 нативного предшественника с заменой L79D), связанный с мышинным доменом Fc IgG2a, который, как опубликовано, смягчает неэффективный эритропоэз и осложнения заболевания при мышинной β -талассемии (Blood 123(25):3864-3872 2014). Сотатерцепт представляет собой пример слитого белка рецептор активина типа IIA с IgG-Fc. Антагонисты других лигандов

семейства TGF β можно получать сходным образом, например, слитый белок BMPR-Fc.

Альтернативные антагонисты включают антитела против лигандов суперсемейства TGF β (например, антитела против активина). Описаны антитела против активина A, например, гаретосмаб.

Антагонист лигандов семейства TGF β , такой как ActRIIB-Fc, ActRIIA-Fc или BMPR-Fc, стимулирует созревание предшественников эритроцитов в ходе эритропоэза, в то время как ингибитор MTP-2 приводит к снижению содержания железа (по направлению к нормализации патологически высоких уровней железа) и таким образом, замедляет эритропоэз. По результатам исследований, опубликованных в настоящем описании (см. пример 22), авторы настоящего изобретения считают, что комбинация этих двух эффектов приводит к более эффективному образованию более зрелых эритроцитов. Авторы настоящего изобретения показали, например, что комбинация ингибитора MTP-2 (представленного посредством NORI-11-M) и ловушки лиганда рецептора активина II (представленного посредством ActRIIB-Fc) является более эффективной, чем ловушка лиганда отдельно, корректирующей как перенасыщение железом, так и ассоциированную анемию. Комбинация с ингибитором MTP-2 может расширять терапевтический потенциал ловушки лиганда суперсемейства TGF β посредством обеспечения большего терапевтического эффекта у пациентов с состояниями, для которых ловушка лиганда суперсемейства TGF β уже назначена (например, не зависящих от трансфузии пациентов с β -талассемией). Комбинация с ингибитором MTP-2 может также расширять терапевтический потенциал ловушки лиганда для лечения дополнительных групп пациентов, таких как пациенты с большой бета-талассемией, для которых такие виды лечения, как с использованием луспатерцепта, в настоящее время обеспечивают ограниченное преимущество.

Луспатерцепт недавно был одобрен FDA для миелодиспластического синдрома. Перенасыщение железом начинает развиваться у пациентов с MDS до того, как они становятся зависимыми от трансфузии, поскольку неэффективный эритропоэз супрессирует продукцию гепцидина в печени и таким образом, приводит к неограниченному поглощению железа в кишечнике. Затем трансфузии крови усугубляют перенасыщение железом. Такая же ситуация возникает у зависимых от трансфузии пациентов с β -талассемией. У таких пациентов, подвергаемых лечению луспатерцептом (или другой ловушкой лиганда суперсемейства TGF β), терапевтические преимущества можно улучшать посредством включения ингибитора MTP-2 в терапевтический режим. Комбинированную терапию можно использовать для любого терапевтического показания или состояния, описанного в настоящем описании, например, анемии Блэкфана-Даймонда.

Ингибитор MTP-2, который используют в комбинированной терапии, может представлять собой связывающий полипептид, как описано в настоящем описании, или может представлять собой другой тип молекулы, такой как ингибитор экспрессии TMPRSS6 на основе нуклеиновой кислоты (например, антисмысловая молекула или молекула миРНК, нацеленная на TMPRSS6) или низкомолекулярный ингибитор (например,

происходящие из 3-амидинофенилаланина ингибиторы протеаз матриптазы-1 и -2, и производные). Примеры таких ингибиторов описаны (Hammami M, Rühmann E, Maurer E, Heine A, Gutschow M, Klebe G, Steinmetzer T (2012) New 3-amidinophenylalanine-derived inhibitors of matriptase. *Med Chem Commun* 3:807-813; Pomothy J, Szombath G, Rokonál P, Mátis G, Zs N, Steinmetzer T, Pászti-Gere E (2016) The impact of acute matriptase inhibition in hepatic inflammatory models. *Biomed Res Int*. <https://doi.org/10.1155/2016/6306984>). Соответственно, пациент, подвергаемый лечению в соответствии с настоящим изобретением, может представлять собой пациента, которого также подвергают лечению дополнительным лекарственным средством для уменьшения перенасыщения железом. Способы могут включать совместное введение связывающего полипептида и дополнительного лекарственного средства пациенту, необязательно, в отдельных составах. Композиции можно вводить последовательно или одновременно. То же самое применимо, когда низкомолекулярный ингибитор МТР-2 или ингибитор МТР-2 на основе нуклеиновой кислоты используют вместо связывающего полипептида, т.е., пациента можно подвергать лечению с использованием комбинации ингибитора МТР-2 и дополнительного лекарственного средства, либо одновременно, либо последовательно. Ингибитор МТР-2 и дополнительное лекарственное средство, предпочтительно, предоставляют в отдельных составах и вводят отдельно. Как правило, последовательные введения можно проводить на одни и те же сутки (необязательно, разделенными периодом несколько минут или часов) или на различные сутки.

Лечение ингибитором МТР-2 (например, связывающим полипептидом, как описано в настоящем описании), можно комбинировать с эритропоэтином (еро). Дарбепоэтин-альфа, коммерчески известный как ARANESP, является структурно переконструированной формой еро для увеличения времени полужизни лекарственного средства, по сравнению со стандартными белками еро-альфа и еро-бета. Его используют для стимуляции эритропоэза у пациентов с анемией для увеличения уровней гемоглобина и уменьшения необходимости трансфузий. Лекарственное средство вводят в различных дозах, в зависимости от тяжести анемии, однако, для пациентов с анемией, ассоциированной с хронической почечной недостаточностью (СКД) рекомендованная начальная доза составляет 0,45 мкг/кг iv/sc каждые четыре недели, пока уровни гемоглобина не достигнут выше 10 г/дл, когда дозу затем можно уменьшить. Показано, что ARANESP увеличивал уровни гемоглобина в небольшом исследовании для пациентов с промежуточной бета-талассемией (Singer et al. 2011), однако, как правило, это не является терапевтическим вариантом для пациентов с бета-талассемией из-за непереносимого увеличения апоптоза RBC и ассоциированной спленомегалии. Как показывают результаты, представленные в настоящем описании, терапевтические преимущества можно получать посредством лечения пациента с использованием связывающего полипептида в соответствии с настоящим изобретением и с использованием еро. Например, должно являться возможным совместное проведение терапии ARANESP и терапии mAb против МТР-2 у человека посредством двух отдельных sc инъекций, проводимых в одно и то же время каждые 2-4 недели. На основании

результатов, полученных в модели бета-талассемии на мышах (см. Примеры 20 и 21), такой способ совместного лечения должен обеспечивать терапевтическое улучшение при анемии, по сравнению с терапией ARANESP, с поддержанием в то же время размера селезенки и одновременным уменьшением токсического перенасыщения железом, обеспечиваемым лечением против МТР2. Точный комбинированный режим дозирования можно исследовать и оптимизировать для человека, но, как правило, он может включать введение связывающего полипептида в соответствии с настоящим изобретением пациенту и также введение эритропоэтина (предпочтительно, рекомбинантного эритропоэтина или его одобренного для медицины варианта, например, дарбепоэтина-альфа). Необязательно, связывающий полипептид и еро вводят одновременно. Альтернативно, их можно вводить последовательно (на одни и те же сутки, или на различные сутки). Необязательно, связывающий полипептид и еро вводят подкожно, в отдельных инъекциях или в комбинированной инъекции. В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к лечению пациентов с использованием еро и связывающего полипептида, где введение связывающего полипептида уменьшает апоптоз эритроцитов и ассоциированную спленомегалию, ассоциированные с введением еро, например, у пациента, имеющего состояние, упомянутое в настоящем описании, такое как бета-талассемия. Связывающий полипептид можно, таким образом, использовать для нормализации эритропоэза у пациента, подвергаемого лечению с использованием еро.

Краткое описание чертежей

Варианты осуществления изобретения в настоящее время описаны более подробно, со ссылкой на чертежи, в которых:

Фигура 1 представляет собой схему пути, регулирующего поставку железа для эритропоэза и других клеточных функций. Абсорбция поступающего с пищей железа, и высвобождение железа, выделенного из стареющих эритроцитов («стареющих RBC»), регулируется гепцидином, который осуществляет понижающую регуляцию ферропортина (FPN), белка экспорта железа, обнаруженного в мембране энтероцитов кишечника (которые поглощают поступающее с пищей железо) и макрофагов (которые поглощают стареющие эритроциты). Ингибирование ферропортина уменьшает экспорт железа из этих клеток, таким образом, ограничивая поставку нового и рециркулированного железа, доступного для организма. Экспрессия гепцидина с гена *hamp* в гепатоцитах подвергается регуляции посредством пути BMP/SMAD, инициируемого посредством связывания лиганда BMP6 с рецепторами на поверхности гепатоцита (например, HJV и BMPRII). Отрицательная обратная связь в результате увеличения концентраций железа в сыворотке может осуществлять повышающую регуляцию пути BMP/SMAD для увеличения экспрессии гепцидина и таким образом, уменьшения высвобождения железа посредством ферропортина. Матриптаза-2 (МТР-2) также присутствует на поверхности гепатоцита, и осуществляет понижающую регуляцию пути BMP/SMAD, предположительно, посредством расщепления корецепторов, таких как HJV, таким образом, уменьшения экспрессии гепцидина и обеспечения возможности большего высвобождения железа посредством

ферропортина.

На **фигуре 2** показана доменная структура МТР-2.

На **фигуре 3** показаны полные кривые зависимости ответа от дозы для избранных антител против МТР-2 и используемого в качестве отрицательного контроля антитела в ферментном анализе на основе белка с использованием МТР-2 (а) человека и (б) мыши. Все антитела имеют изотип IgG4PE человека.

На **фигуре 4** показан % ингибирующего эффекта антител в ферментном анализе с использованием ECD МТР-2 человека, нанесенный на график против % ингибирующего эффекта антител в ферментном анализе с использованием ECD МТР-2 мыши для (а) первой и (б) второй группы антител, полученных в результате иммунизаций трансгенных мышей.

На **фигуре 5** показаны полные кривые зависимости ответа от дозы для избранных антител против МТР-2 и используемого в качестве отрицательного контроля антитела в ферментном анализе на основе клеток с использованием ECD МТР-2 человека. Все антитела имеют изотип IgG4PE человека.

На **фигуре 6** показаны результаты анализа НТRF для связывания антител с обезглавленным ECD МТР-2 человека (рекомбинантным ECD МТР-2, лишенным домена сериновой протеазы). IC=контроль изотипа. Все антитела представляют собой IgG4PE человека.

На **фигуре 7** показаны результаты анализа НТRF для связывания антител с ECD МТР-2 дикого типа (а) человека, (б) мыши и (с) яванского макака. IC=контроль изотипа. Все антитела представляют собой человека 20 IgG4PE.

На **фигуре 8** показаны результаты анализов конкуренции НТRF избранных антител против МТР-2 или немеченого аprotинина, конкурирующих за связывание с ECD МТР-2 (а) человека и (б) мыши. IC=контроль изотипа против меченого аprotинина-647. Все антитела представляют собой IgG4PE человека.

На **фигуре 9** показаны (а) уровни мРНК hamp и (б) уровни железа в сыворотке для мышей дикого типа, подвергнутых обработке антителами против МТР-2 или контрольным обработкам.

На **фигуре 10** показаны (а) уровни мРНК hamp, (б) уровни железа в сыворотке, (с) TSAT и (d) MCV у мышей дикого типа, подвергнутых обработке 10 мг/кг NORI-010 в течение 24 час, 7 сут. и 14 сут. или используемым в качестве отрицательного контроля антителом (одна временная точка).

На **фигуре 11** показаны (а) уровни мРНК hamp, (б) уровни железа в сыворотке, (с) TSAT и (d) MCV у мышей дикого типа, подвергнутых обработке 3 мг/кг NORI-010 в течение 24 час, 7 сут. и 14 сут. или используемым в качестве отрицательного контроля антителом (одна временная точка).

На **фигуре 12** показаны (а) уровни мРНК hamp и (б) уровни железа в сыворотке для мышей, подвергнутых обработке антителами против МТР-2 человека или мыши, или контрольным обработкам для их изотипа.

На **фигуре 13** показаны результаты оценки с течением времени, для NORI-008 после

однократной ip инъекции у нормальных мышей 10, 3 и 1 мг/кг, (a) hamp, (b) железа в сыворотке, (c) РК.

На **фигуре 14** показаны результаты оценки антител против MTP2 IgG/каппа для уменьшения содержания железа в сыворотке и насыщения трансферрина во временной точке 1 неделя (доза 10 мг/кг IP)

На **фигуре 15** показаны результаты оценки трех антител против MTP-2 в формате полноразмерного IgG4 человека и IgG1 мыши, и по их способности к уменьшению концентрации железа в сыворотке после подкожной инъекции

На **фигуре 16** показаны (a) концентрация железа в сыворотке и (b) концентрация антитела на сутки 7 после однократной sc или ip инъекции 10 мг/кг антитела. На (a), темные круги представляют контроль изотипа huIgG4PE, серые квадраты представляют NORI-010.

На **фигуре 17** показаны результаты первого исследования на крысах *in vivo*, в котором NORI-008 и NORI-010 дозировали при 10 мг/кг IP в группах из 3 крыс Wistar дикого типа.

На **фигуре 18** показаны результаты второго исследования на крысах *in vivo*, в котором каждое из NORI-008, NORI-011, NORI-003 и NORI-006 дозировали при 10 мг/кг SQ в группах из 5 крыс Han Wistar дикого типа.

На **фигуре 19** показаны результаты для 2-недельного исследования в модели промежуточной талассемии на мышах Hbbth3/+ с использованием NORI-010. a) мРНК гепцидина, измеренная посредством qПЦР в образцах печени, b) уровни железа в сыворотке, как измерено посредством хромогенного анализа [мкг/дл], и c) рассчитанное насыщение трансферрина [%].

На **фигуре 20** показаны результаты 8-недельного исследования в модели промежуточной талассемии на мышах Hbbth3/+ с использованием NORI-011-M, в присутствии или в отсутствие эритропоэтина, a) мРНК гепцидина, измеренная посредством qПЦР в образцах печени, b) количество красных кровяных клеток, c) содержание железа в ткани печени на г массы ткани во влажном состоянии, d) уровни гемоглобина, e) гематокрит, f) средний объем эритроцита (MCV), g) ширина распределения эритроцитов по объему (RDW), h) средний гемоглобин эритроцита (MCH), i) количество клеток на стадиях развития I-V для клеток из линии эритроцитов в селезенке, определенное посредством проточной цитометрии, j) количество клеток на стадиях развития I-V для клеток из линии эритроцитов в костном мозге, определенное посредством проточной цитометрии, и k) селезеночный индекс.

На **фигуре 21** показаны результаты 8-недельного исследования в модели промежуточной талассемии на мышах Hbbth3/+ с использованием NORI-011-M, в присутствии или в отсутствие совместной обработки с использованием ActRIIB-Fc. NORI-11-M вводили один раз/неделю ip при 10 мг/кг, ActRIIB-Fc вводили два раза/неделю ip при 10 мг/кг. Все образцы для считываний отбирали в конце 8-недельного исследования, a) мРНК гепцидина, измеренная посредством qПЦР в образцах печени, b) содержание железа в ткани печени на г массы ткани во влажном состоянии, c) количество красных кровяных

клеток (RBC), d) уровни гемоглобина (Hb), e) гематокрит (HCT), f) средний объем эритроцита (MCV), g) ширина распределения эритроцитов по объему (RDW), h) средний гемоглобин эритроцита (MCH), i) количество клеток на стадиях развития I-V для клеток из линии эритроцитов в селезенке, определенное посредством проточной цитометрии, j) количество клеток на стадиях развития I-V для клеток из линии эритроцитов в костном мозге, определенное посредством проточной цитометрии, и k) селезеночный индекс.

Примеры

В настоящем описании авторы настоящего изобретения описывают антитела, нацеленные на МТР-2, для лечения заболеваний перенасыщения железом. Посредством иммунизации трансгенных мышей, который образуют антитела, имеющие человеческие переменные домены, и тестирования широкого разнообразия антител в сериях биологически значимых анализов, авторы настоящего изобретения смогли получить имеющие межвидовую перекрестную реакционную способность, специфические для МТР-2 моноклональные антитела (mAb) которые представляют собой имеющие перекрестную реакционную способность нейтраллизаторы ферментной активности МТР-2 как *in vitro*, так и *in vivo*. Авторы настоящего изобретения показали, что избранные mAb увеличивают уровни экспрессии гепцидина в клетках гепатоцитах после однократной дозы. Увеличение уровней гепцидина уменьшает содержание железа в сыворотке и насыщение трансферрина посредством увеличения интернализации и деградации ферропортина. У мышей *Hbb^{th3/+}*, представляющих модель бета-талассемии, однократная доза 10 мг/кг приводила к уменьшению на 52% и 47% содержания железа в сыворотке и насыщения трансферрина, соответственно, во временной точке 2 недели. Кроме того, при повторном дозировании, авторы настоящего изобретения наблюдали постоянное ограничение содержания железа у мышей *Hbb^{th3/+}* в течение многих недель. Эти результаты показывают, что такие mAb имеют потенциал для лечения пациентов с перенасыщением железом для уменьшения у них анемии и для уменьшения у них необходимости трансфузий и хелатирования железа.

Пример 1 - Получение панели ингибирующих антител против МТР-2

Трансгенных мышей Kумab, которые продуцируют антитела с человеческими переменными доменами, иммунизировали МТР-2 с использованием множества различных режимов иммунизации и форматов антигена, и отбирали антигенспецифические В-клетки. См. Lee et al., Nat Biotechnol 32(4):356-63 2014; WO2011/004192; WO2011/158009 и WO2013/061098. Антитела тестировали по связыванию с МТР-2 человека и МТР-2 мыши, и по их способности ингибировать ферментную активность МТР-2 человека и мыши в анализах *in vitro* на основе белка и на основе клеток.

Гомогенный анализ FRET с временным разрешением (HTRF) и анализ проточной цитометрии использовали для первичного скрининга для оценки связывания выделенных антител с очищенным внеклеточным доменом (ECD) МТР-2, с последующим подтверждением связывания с экспрессированной на клеточной поверхности МТР-2.

Имеющие перекрестную реакционную способность антитела выбраны за их способность связывать как относящийся к человеку, так и не как относящийся к человеку

ECD MTP-2 (мышь и яванского макака).

Избранные антитела затем подвергали скринингу в ряде функциональных анализов для оценки их способности ингибировать ферментную активность очищенного ECD MTP-2 человека и мыши в растворе и ингибировать ферментную активность MTP-2 человека, экспрессированной на клетках НЕК293, как оценено в ферментных анализах, содержащих хромогенный субстрат MTP-2.

В то время как получены многие и разнообразные антитела, включая примеры антител, которые связывали и ингибировали MTP-2 человека, но не MTP-2 мыши, и другие, которые связывали и ингибировали MTP-2 мыши, но не MTP-2 человека, антитела, перечисленные в таблице G ниже, выбраны как представляющие особенный интерес для потенциальной разработки имеющих перекрестную реактивность ингибиторов активности MTP-2.

	Ген IGH V	Ген IGH D	Ген IGH J	Ген IGL V	Ген IGL J
NORI-001	IGHV1-24*d01	IGHD3-10*01	IGHJ4*02	IGKV1-17*01	IGKJ1*01
NORI-002	IGHV3-49*05	IGHD3-9*01	IGHJ4*02	IGKV1D-33*01	IGKJ4*01
NORI-003	IGHV3-49*05	IGHD3-9*01	IGHJ4*02	IGKV1D-33*01	IGKJ4*01
NORI-004	IGHV3-49*05	IGHD3-9*01	IGHJ4*02	IGKV1D-33*01	IGKJ4*01
NORI-005	IGHV3-49*05	IGHD3-9*01	IGHJ4*02	IGKV1D-33*01	IGKJ4*01
NORI-006	IGHV3-49*05	IGHD3-9*01	IGHJ4*02	IGKV1D-33*01	IGKJ4*01
NORI-007	IGHV3-49*05	IGHD3-9*01	IGHJ4*02	IGKV1D-33*01	IGKJ4*01
NORI-008	IGHV4-61*01	IGHD3-22*01	IGHJ5*02	IGKV1D-33*01	IGKJ5*01
NORI-009	IGHV3-9*01	IGHD4-17*01	IGHJ6*02	IGLV2-8*01	IGLJ2*01
NORI-010	IGHV3-9*01	IGHD4-17*01	IGHJ6*02	IGLV2-8*01	IGLJ2*01
NORI-011	IGHV3-9*01	IGHD4-17*01	IGHJ6*02	IGLV2-8*01	IGLJ2*01
NORI-012	IGHV3-9*01	IGHD4-17*01	IGHJ6*02	IGLV2-8*01	IGLJ2*01
NORI-013	IGHV3-9*01	IGHD2-21*02	IGHJ6*02	IGLV2-8*01	IGLJ2*01
NORI-014	IGHV3-9*01	IGHD2-21*02	IGHJ6*02	IGLV2-8*01	IGLJ2*01
NORI-015	IGHV3-9*01	IGHD2-21*02	IGHJ6*02	IGLV2-8*01	IGLJ2*01
NORI-016	IGHV3-9*01	IGHD2-21*02	IGHJ6*02	IGLV2-8*01	IGLJ2*01
NORI-017	IGHV3-33*01	IGHD3-16*02	IGHJ4*02	IGLV1-36*01	IGLJ2*01
NORI-018	IGHV1-18*01	IGHD6-6*01	IGHJ5*02	IGLV3-1*01	IGLJ2*01
NORI-019	IGHV3-30*18	IGHD6-19*01	IGHJ4*02	IGLV1-36*01	IGLJ2*01
NORI-020	IGHV4-39*01	IGHD3-16*02	IGHJ4*02	IGLV3-25*d03	IGLJ2*01
NORI-021	IGHV3-11*01	IGHD3-9*01	IGHJ4*02	IGLV1-51*01	IGLJ3*02
NORI-022	IGHV3-48*02	IGHD2-2*02	IGHJ4*02	IGLV1-40*01	IGLJ1*01
NORI-023	IGHV3-11*01	IGHD3-9*01	IGHJ4*02	IGLV1-51*01	IGLJ3*02
NORI-024	IGHV1-18*01	IGHD4-11*01	IGHJ5*02	IGLV3-10*01	IGLJ2*01
NORI-025	IGHV3-33*01	IGHD1-26*01	IGHJ4*02	IGLV1-36*01	IGLJ2*01
NORI-026	IGHV3-30*18	IGHD2-21*02	IGHJ4*02	IGKV1-6*01	IGKJ1*01
NORI-027	IGHV1-18*01	IGHD4-11*01	IGHJ5*02	IGLV3-10*01	IGLJ2*01
NORI-028	IGHV3-20*d01	IGHD5-12*01	IGHJ6*02	IGLV2-8*01	IGLJ3*02
NORI-029	IGHV3-49*05	IGHD3-9*01	IGHJ6*02	IGLV2-8*01	IGLJ3*02
NORI-030	IGHV3-30*18	IGHD5-12*01	IGHJ4*02	IGLV1-36*01	IGLJ2*01
NORI-031	IGHV4-39*01	IGHD5-24*01	IGHJ5*02	IGLV3-1*01	IGLJ2*01
NORI-032	IGHV1-18*01	IGHD3-10*01	IGHJ3*02	IGLV3-1*01	IGLJ2*01
NORI-033	IGHV4-39*01	IGHD3-16*02	IGHJ4*02	IGLV3-25*d03	IGLJ2*01
NORI-034	IGHV1-18*01	IGHD4-23*01	IGHJ4*02	IGLV3-1*01	IGLJ2*01

Таблица G. Избранные ингибирующие антитела, показывающие фрагменты зародышевых генов V, D и J человека, которые образовали домены VH этих антител посредством рекомбинации, и фрагменты зародышевых генов V и J человека, которые образовали домены VL этих антител посредством рекомбинации.

Пример 2 - Последовательности антител

Последовательности HCDR, LCDR, доменов VH и доменов VL для каждого из антител NORI-001 - NORI-033 показаны в таблице S. Показана полноразмерная тяжелая цепь IgG4PE для каждого антитела. Показана также полноразмерная легкая цепь для каждого антитела. Если контекст не требует иного, «NORI-001» относится к антителу с доменом VH и VL, показанным для NORI-001 в таблице S. Формат антитела может быть указан, например, «NORI-001 IgG» представляет собой IgG, имеющий домен VH NORI-001 и домен VL NORI-001, и «NORI-001 scFv» представляет собой scFv, имеющий домен VH NORI-001 и домен VL NORI-001.

Установили, что антитело NORI-002 имеет высокий риск лабильности свободного цистеина в домене VH. Несмотря на то, что его считают углубленным по результатам анализа в структурном программном обеспечении, эту аминокислоту подвергали мутагенезу для ослабления любой потенциальной лабильности. Таким образом, мутация C49S введена в NORI-002, и новое антитело, включающее эту мутацию, обозначено NORI-003.

Антитело NORI-010 подвергали оптимизации последовательности для улучшения стабильности и экспрессии посредством введения мутации P124S в домен VH, получая новое антитело NORI-011.

Пример 3 - Ингибирование MTP-2 в ферментном анализе на основе белка с использованием ECD MTP-2

Антитела оценивали по их способности ингибировать расщепление сериновой протеазой меченого субстрата MTP-2 для получения поддающегося детекции продукта в ферментном анализе с использованием ECD MTP-2 человека и мыши.

Антитела NORI-001-NORI-034 все ингибировали ферментную активность MTP-2 как человека, так и мыши, в этом анализе. Значения IC50 для ингибирования MTP-2 человека лежали в диапазоне от приблизительно 1,5 до 55 нМ. Значения IC50 для ингибирования MTP-2 мыши лежали в диапазоне от приблизительно 0,48 до 40 нМ.

Таблица D. Фигура 3.

Антитело	Ингибирование ферментной активности белка MTP2 человека (IC50)	Ингибирование ферментной активности белка MTP2 мыши (IC50)	Ингибирование ферментной активности MTP2 человека на клетках (IC50)
NORI-001	1,013E-08	1,243E-08	-
NORI-002	8,534E-09	1,617E-08	-
NORI-004	5,898E-09	2,244E-08	-
NORI-005	5,95E-09	1,27E-08	-

NORI-006	8,797E-09	2,295E-08	-
NORI-007	8,787E-09	3,927E-08	-
NORI-008	8,28E-09	1,497E-09	8,387E-11
NORI-009	5,554E-08	1,764E-08	5,681E-09
NORI-010	1,774E-08	9,764E-09	3,509E-09
NORI-012	2,116E-08	1,151E-08	4,259E-09
NORI-013	5,63E-09	3,594E-09	6,186E-10
NORI-014	1,18E-08	8,499E-09	5,319E-10
NORI-015	5,511E-09	5,704E-09	-
NORI-016	1,038E-08	9,274E-09	-
NORI-017	1,513E-09	4,893E-10	1,982E-10
NORI-018	2,122E-09	5,89E-10	2,219E-09
NORI-019	1,543E-09	9,109E-10	9,775E-11
NORI-020	1,717E-09	1,438E-09	1,462E-10
NORI-021	2,705E-09	1,903E-09	8,206E-09
NORI-022	4,358E-09	2,977E-09	7,653E-10
NORI-023	5,453E-09	2,916E-09	1,317E-08
NORI-024	1,051E-08	6,799E-09	8,043E-09
NORI-025	3,269E-09	6,209E-09	1,879E-09
NORI-026	5,11E-09	6,223E-09	8,17E-10
NORI-027	2,491E-08	4,082E-08	1,686E-08
NORI-028	1,182E-08	8,957E-09	3,846E-09
NORI-029	2,005E-09	9,354E-09	2,429E-10
NORI-030	1,884E-09	6,659E-09	2,274E-10
NORI-031	1,028E-08	0,000000027	3,506E-09
NORI-032	1,596E-09	7,156E-10	1,656E-09
NORI-033	2,843E-09	1,735E-09	2,06E-10
NORI-034	1,088E-08	4,689E-09	1,393E-09

Таблица D. Активность антител NORI-034 - NORI-034 для ингибирования ферментной активности МТР-2 в анализах на основе белка и клеток, выраженная как значения IC50. Где не показано значение для анализа на основе клеток, это антитело не тестировали в анализе.

Перекрестную реакционную способность антитела оценивали посредством сравнения его ингибирования в анализе с использованием ECD МТР-2 человека с его ингибированием в анализе с использованием МТР-2 мыши. Посредством нанесения на график значений процента ингибирования в двух анализах друг против друга, можно наблюдать, что некоторые антитела являлись специфическими для МТР-2 человека, в то время как другие являлись специфическими для МТР-2 мыши, и что присутствовали различные степени ингибирования против МТР-2 как человека, так и мыши. Фигура 4.

Материалы и способы для ферментного анализа на основе белка

Для первоначальных анализов, положительный и отрицательный контроль, аprotинин (Sigma - A3428) и не связывающее МТР-2 антитело изотипа huIgG4PE, соответственно, серийно разводили 1:3 в буфере для анализа (200 мМ Трис HCl и 1 мг/мл BSA, pH 9,0) при 2х конечной концентрации с начальной концентрацией 200 нМ. В более поздних анализах, используемые положительный и отрицательный контроль представляли собой NORI-008 huIgG4PE и не связывающее МТР-2 антитело изотипа huIgG4PE при 10

нМ, соответственно.

20 мкл титрованных контрольных образцов и разведенных антител вносили в 384-луночные планшеты сплошной белой окраски (Alpha plate - 6005350) и 10 мкл белка ECD МТР-2 человека или мыши вносили поверх, конечная концентрация 0,5 или 2 мг/мл соответственно, из-за различий в ферментной активности. Затем планшеты накрывали и инкубировали в течение 30 минут при комнатной температуре. 10 мкл флуоресцентного пептидного субстрата МТР-2 Boc-Gln-Gly-Arg-AMC (Bachem AG - 4016429.0050) затем добавляли в каждую лунку при конечной концентрации 50 мкМ в буфере для анализа. Ферментную реакцию оставляли проходить при комнатной температуре, и флуоресцентную активность затем считывали в считывателе для планшетов (Envision) через 30 минут, 1 час и 2 часа с длиной волны возбуждения 360 нм и длиной волны излучения 460 нм. При расщеплении субстратного пептида посредством ферментной активности фермента МТР-2, группа 7-амидо-4-метилкумарина (AMC, MCA или NHMeC) высвобождается с С-конца. AMC представляет собой флуорофор, включенный с С-конца в субстраты карбоксипептидазы. Возбуждение высвобожденного кумарина можно затем осуществлять с использованием спектрофлуориметра, посредством возбуждения при 360-380 нм и детекции излучения при 440-460 нм. В качестве положительного и отрицательного контроля принимали среднее из 16 лунок апротинина/IgG NORI-008 и изотипа huIgG4PE при конечной концентрации 200 нМ, соответственно. Log кривые получали посредством ввода значений ингибирования в программное обеспечение graphpad, и значения IC50, полученные с использованием параметров нелинейной регрессии и (четырёхпараметрического) уравнения log (ингибитора) против ответа - переменного углового коэффициента.

Подробности получения антигенных реагентов см. в примере 5.

Пример 4 - Ингибирование МТР-2 в ферментном анализе на основе клеток с использованием экспрессированной на клеточной поверхности МТР-2

Антитела оценивали по их способности ингибировать расщепление сериновой протеазой меченого субстрата МТР-2 для получения поддающегося детекции продукта в ферментном анализе с использованием экспрессированной на клеточной поверхности МТР-2 человека.

Антитела NORI-008 - NORI-010, NORI-012 - NORI-014 и NORI-017 - NORI-034 все ингибировали ферментную активность МТР-2 человека в этом анализе. Значения IC50 для ингибирования МТР-2 человека лежали в диапазоне от приблизительно 0,083 нМ до 17 нМ. Таблица D. Фигура 5.

В этом анализе на основе клеток, МТР-2 экспрессируется клетками и экспонируется на клеточной поверхности, где она подвергается аутоактивации с получением активированной МТР-2, которая расщепляет ее субстрат. Ингибиторы в этом анализе могут действовать посредством множества молекулярных механизмов. Например, ингибитор, для которого показано ингибирование в этом анализе, может связывать и ингибировать превращение зимогена МТР-2 в аутоактивированную МТР-2 (Фигура 2), таким образом,

предотвращая образование активированной формы МТР-2, которая в ином случае расщепляет свой субстрат в этом анализе, и/или ингибитор в этом анализе может связывать и ингибировать активированную форму МТР-2.

Способность антител NORI-001 - NORI-034 ингибировать экспрессированную на клеточной поверхности МТР-2 подтверждает их активность против МТР-2 в условиях на основе клеток, в которых антиген-мишень подвергается экспрессии и активации на клетках, которые являются признаками ситуации *in vivo*.

Материалы и способы для ферментного анализа на основе клеток

Все антитела для скрининга плюс положительный и отрицательный контроль серийно разводили 1:3 в средах Ехрi293 (A1435101) - бессывороточных средах, рН 8, с высоким содержанием глюкозы и добавленным GlutaMAX - при 2х конечной концентрации с начальной концентрацией 200 нМ. 12,5 мкл антител (очищенных посредством белка А) и контрольных образцов вносили в 96-луночные планшеты сплошной белой окраски (Corning - CLS3917-100EA), и 25 мкл клеток в средах Ехрi293 (6250 клеток на лунку) вносили поверх. 12,5 мкл флуоресцентного пептидного субстрата МТР-2 (Bachem AG - 4016429.0050) затем добавляли в каждую лунку при конечной концентрации 50 мкМ в средах Ехрi293. Ферментную реакцию оставляли проходить в течение ночи в инкубаторе при 37С и 5% CO₂. На следующие сутки, флуоресцентную активность считывали в считывателе для планшетов (Envision) с длиной волны возбуждения 360 нм и длиной волны излучения 460 нм. В качестве положительного и отрицательного контроля принимали среднее из 4 лунок аprotинина и изотипа huIgG4PE при конечной концентрации 200 нМ, соответственно.

Для начальных анализов, положительный контроль представлял собой аprotинин (Sigma - A3428). Для более поздних анализов, положительный контроль представлял собой NORI-008 huIgG4PE. Не связывающее МТР-2 антитело изотипа huIgG4PE использовали в качестве отрицательного контроля.

Подробности получения антигенных реагентов см. в примере 5.

Пример 5 - Получение антигенных материалов

Получение конструкций для экспрессии белка

Для получения очищенных белков для использования в анализах, описанных в настоящем описании, авторы настоящего изобретения использовали последовательности ДНК, кодирующие:

Внеклеточный домен (ECD) матриптазы-1 WT человека (uniprot seq ID no: Q9Y5Y6), ак 77-855

МТР-2 дикого типа (WT) человека (uniprot seq ID no: Q8IU80), ак 78-811

МТР-2 WT мыши (uniprot seq ID no: Q9DBI0), ак 80-811

МТР-2 WT крысы (NCBI seq ID: XP006242057,1), ак 80-811

МТР-2 яванского макака (uniprot seq ID no: A0A2K5VAP0), ак 73-800

Вышеуказанные аминокислотные последовательности также представлены для ссылки в таблице S.

Эти кодирующие последовательности сливали с С-концевой меткой His и N-концевой лидерной последовательностью, подвергали оптимизации кодонного состава для экспрессии у млекопитающих и экспрессировали.

Для получения антигенов МТР-2, экспрессию можно сильно улучшать посредством совместной экспрессии с немеченым антигеном ECD moHAI-2, с последующей очисткой меченного His антигена посредством колонки с никелем. Для этой цели, ДНК, кодирующую HAI-2 WT мыши (uniprot seq ID no: Q9WU03), ак 28-197, сливали с N-концевой лидерной последовательностью иммуноглобина, подвергали оптимизации кодонного состава для экспрессии у млекопитающих и экспрессировали.

Последовательности ДНК клонировали в вектор для экспрессии белка рТТ5 под контролем промотора CMV с использованием технологии golden gate и участков рестрикции AarI. Экспрессирующими плазмидами трансфицировали клетки CHO-3E7 с использованием реагента для трансфекции PEI.

Получение конструкций полноразмерного антигена для получения стабильных линий клеток

Стабильные линии клеток, экспрессирующие соответствующие антигены, получали для целей скрининга специфических для МТР-2 антител.

Полноразмерные последовательности ДНК, кодирующие МТР-2 дикого типа (WT) человека (uniprot seq ID no: Q8IU80), аминокислоты (ак) 1-811, МТР-2 WT мыши (uniprot seq ID no: Q9DBI0) ак 1-811, слитые каждая с N-концевым eGFP и С-концевой меткой flag (DYKDDDDK), подвергали оптимизации кодонного состава для экспрессии у млекопитающих. Этот способ повторяли для МТР-2 яванского макака (uniprot seq ID no: A0A2K5VAR0), ак 1-800, немеченой. Последовательности ДНК клонировали в экспрессирующий вектор под контролем промотора CMV, фланкированные специфическими для piggyBac последовательностями 3'- и 5'-концевых повторов, которые способствуют стабильной интеграции в геном клетки (см.: «A hyperactive piggyBac transposase for mammalian applications»; Yusa K., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U S A., 108(4): 1531-6, 2011 Jan 25). Экспрессирующий вектор с промотором CMV содержал селективную кассету пурамицина для облегчения получения стабильной линии клеток.

Изоформу 2, немеченые варианты МТР-2 WT человека, ак 10-811, и МТР-2 WT мыши, аминокислоты 13-811, получали посредством ПЦР-направленного мутагенеза из вышеуказанных конструкций и переклонировали в такой же экспрессирующий вектор, как выше. Изоформу 2, немеченые варианты K253E, V736A и K253E+V736A человека МТР-2 WT (uniprot seq ID no: Q8IU80), варианты последовательности, ак 10-811, также получали посредством ПЦР-направленного мутагенеза и переклонировали в такие же экспрессирующие векторы, как выше.

Полноразмерную последовательность ДНК, кодирующую матриптазу-1 (МТР-1) WT человека (uniprot seq ID no: Q9Y5Y6), ак 1-855, со слитой С-концевой меткой His, матриптазу-3 (МТР-3) WT человека (uniprot seq ID no: Q7RTY8), ак 1-854, со слитой С-концевой меткой His и немеченый HAI-2 WT мыши (uniprot seq ID no: Q9WU03), ак 1-252,

все подвергали оптимизации кодонного состава для экспрессии у млекопитающих, клонировали в такой же экспрессирующий вектор, как выше, с промотором CMV. Экспрессирующие векторы для МТР-1 и МТР-3 содержали селективную кассету пурамицина, в то время как экспрессирующий вектор для moNAI-2 содержал селективную кассету неомицина для облегчения получения двойной стабильной линии клеток.

Получение стабильно трансфицированных клеток Нера 1-6, СНО и НЕК-293, экспрессирующих антигены МТР-1, МТР-2 и МТР-3

Для получения линий клеток эмбриональной почки человека (НЕК)-293, экспрессирующих МТР-2 WT человека, меченную eGFP/Flag, ак 1-811, экспрессирующими плазмидами с промотором CMV, совместно с плазмидой, кодирующей транспозазу piggyBac, трансфицировали клетки эмбриональной почки человека (НЕК)-293 с использованием реагента для трансфекции Freestyle Max (Invitrogen), согласно инструкциям производителя.

Для получения линий клеток яичника китайского хомяка (СНО), экспрессирующих МТР-2 WT человека, меченную eGFP/Flag, ак 1-811, экспрессирующими плазмидами с промотором CMV, совместно с плазмидой, кодирующей транспозазу piggyBac, трансфицировали клетки яичника китайского хомяка (СНО) с использованием реагента для трансфекции Freestyle Max (Invitrogen), согласно инструкциям производителя.

Для получения линий клеток, экспрессирующих немеченую МТР-2 WT человека, ак 10-811, и МТР-2 WT мыши, ак 13-811, экспрессирующими плазмидами с промотором CMV, совместно с плазмидой, кодирующей транспозазу piggyBac, трансфицировали НЕК293. Немечеными конструкциями МТР-2 WT человека, ак 10-811, и WT мыши, ак 13-811, также совместно с плазмидой, кодирующей транспозазу piggyBac, трансфицировали линию клеток Нера 1-6 с использованием реагента для трансфекции Freestyle Max (Invitrogen), согласно инструкциям производителя.

Для получения линий клеток, экспрессирующих меченную His МТР-1 WT человека, ак 10-855, и МТР-3 WT человека, ак 1-854, экспрессирующими МТР-1 и МТР-3 плазмидами с промотором CMV, совместно с экспрессирующей moNAI-2 WT плазмидой и с плазмидой, кодирующей транспозазу piggyBac, трансфицировали линию клеток НЕК293 с использованием реагента для трансфекции Freestyle Max (Invitrogen), согласно инструкциям производителя.

Через двадцать четыре часа после трансфекции, среды дополняли пурамицином (2,5 мкг/мл) или G418 (1 мг/мл) или как пурамицином (2,5 мкг/мл), так и G418 (1 мг/мл), и выращивали в течение по меньшей мере двух недель для отбора стабильных линий клеток. Среду для культивирования клеток заменяли каждые 3-4 суток. После отбора, экспрессирующие МТР-2 WT человека, меченную eGFP/Flag, ак 1-811, линии клеток НЕК293 серийно разводили до моноклональной линии клеток для наиболее высокой экспрессии. Это повторяли для экспрессирующих МТР-2 WT и S762A человека, меченных eGFP/Flag, ак 1-811, линий клеток СНО. Экспрессию меченных flag конструкций МТР-2 человека или мыши на клетках оценивали посредством проточной цитометрии с

использованием конъюгированного с APC антитела против flag (Biolegend - 637308), в то время как экспрессию конструкций меченных his МТР-1 человека, МТР-3 человека, и МТР-2 человека и мыши оценивали посредством проточной цитометрии с использованием немеченого первичного антитела против His (Abcam - ab18184), с последующим конъюгированным с 647 вторичным антителом козы против антитела мыши (Citeab - 115-605-071). После отбора, стабильно экспрессирующие немеченые МТР-2 WT человека и МТР-2 WT мыши клетки НЕК293 и стабильно экспрессирующие немеченые МТР-2 WT человека и МТР-2 WT мыши клетки Нера 1-6 подвергали сортировке посредством FACS по высокой экспрессии. Экспрессию конструкций немеченых МТР-2 человека, мыши и яванского макака на клетках, включая мутанты человека и мыши, и варианты конструкций человека, оценивали посредством проточной цитометрии с использованием конъюгированного с APC антитела против МТР-2.

Полные среды для НЕК293 и Нера 1-6 составляли из среды Игла в модификации Дульбекко (Gibco), дополненной 10% об./об. эмбриональной бычьей сывороткой (Gibco). Во время трансфекции, адгерентные клетки СНО культивировали в смеси питательных веществ Хэма F-12 (Gibco), дополненной 10% об./об. эмбриональной бычьей сывороткой (Gibco). После трансфекции, экспрессирующие антиген клетки СНО культивировали в суспензии с полными средами для СНО-S, которые составляли из сред для CD-СНО, дополненных 8 mM Glutamax (Gibco). Клетки СНО-3Е7, используемые для экспрессии в этом случае, включали векторную систему рТТ5 и клетки СНО EBNA 1, доступные из Канадского национального научно-исследовательского совета, но можно использовать другие линии клеток СНО.

Пример 6 - Определение аффинности связывания и кинетики посредством поверхностного плазмонного резонанса

Скрининг по скорости диссоциации проводили посредством поверхностного плазмонного резонанса (SPR), с использованием системы Biacore 8K (GE Healthcare). Смесь антител против Fc человека (~1000 RU) иммобилизовали как в активном, так и в контрольном каналах в буфере HBS-P+ (GE BR100671), pH 7,4. Антитела huIgG4PE против МТР-2 затем связывали в течение 60 с при 10 мкл/мин в концентрации 1 мкг/мл (связывали приблизительно 35 и 50 RU) только в активном канале. Аналиты белка ECD МТР-2 затем инъецировали (в концентрациях 100, 25, 6,25, 1,56 и 0 нМ) в течение 120 с (время связывания) при 30 мкл/мин, и диссоциацию мониторировали в течение 600 с. Использовали режим множества циклов анализа кинетики с использованием всех 8 каналов. Контроль и фон вычитали из сенсограмм для каждого антитела, и данные приводили в соответствие с моделью взаимодействия 1:1 в программном обеспечении для оценки Biacore. R_{max}, k_a, k_d, глобальное соответствие, RI=0.

Аффинность (K_D) для тестированных антител лежала в диапазоне от приблизительно 0,012 нМ до 8,5 нМ. Таблица К.

МТР2 человека							
Антитело	Уровень связывания	Наивысшая конц. на поздних	Стехиометрия	k _a (1/Мс)	k _d (1/с)	KD (М)	R _{max} (RU)

		стадиях связывания					
NORI-034	31,1	16,9	0,48	7,94E+05	1,26E-04	1,58E-10	16,6
NORI-009	28,9	8,6	0,48	7,48E+04	1,12E-03	1,50E-08	15,5
NORI-010	29,8	7,9	0,63	4,23E+04	4,42E-04	1,05E-08	20,6
NORI-012	31,2	8,5	0,60	4,67E+04	4,27E-04	9,13E-09	20,9
NORI-014	43,1	10,7	0,90	2,69E+04	4,60E-05	1,71E-09	42,8
NORI-013	44,1	14,6	1,05	3,22E+04	5,78E-05	1,79E-09	51,3
NORI-008	45,0	35,8	0,72	1,14E+06	1,47E-05	1,29E-11	36,0
МТР2 мыши							
Антитело	Уровень связывания	Наивысшая конц. на поздних стадиях связывания	Стехиометрия	ка (1/Мс)	kd (1/с)	KD (M)	Rмакс (RU)
NORI-034	31,1	15,3	0,52	1,77E+05	1,12E-03	6,33E-09	18,0
NORI-009	28,9	5,0	0,47	3,54E+04	6,93E-04	1,96E-08	15,0
NORI-010	29,8	4,5		1,33E+04	3,24E-04	2,44E-08	30*
NORI-012	31,2	4,6	1,08	1,16E+04	3,37E-04	2,90E-08	37,2
NORI-014	43,1	5,4	0,93	1,21E+04	1,00E-05*	8,30E-10*	44,2
NORI-013	44,1	7,5	1,47	1,05E+04	1,00E-05*	9,49E-10*	71,8
NORI-008	45,0	39,2	0,86	2,37E+05	3,05E-05	1,29E-10	43,1

Таблица К. Кинетика связывания антитело:антиген для антител против МТР-2, как определено посредством поверхностного плазмонного резонанса. * обозначает, что kd (скорость диссоциации) для антитела являлась слишком медленной и не могла быть определена в этих условиях анализа. Истинная KD может быть <, чем показанное значение.

Связывание также оценивали с использованием вышеуказанного способа SPR, с использованием «обезглавленного» ECD huMTP-2, 78-576 ак, вместо полноразмерного ECD. Обезглавленный ECD соответствует ECD МТР-2 без домена сериновой протеазы. Аминокислотная последовательность «обезглавленного» белка ECD huMTP-2, 78-576 ак, соответствует белку матриптазе-2 с замаскированным ECD человека, с меткой his, как показано в таблице последовательностей S. Связывание не детектировали ни для одного из 7 антител, в отношении обезглавленного белка, что позволяет предполагать, что эпитоп для всех этих антител находится в домене сериновой протеазы.

	KD (M)				
	Человек	Мышь	Яванский макак	Крыса	Человек, обезглавленный белок (без SP)
NORI-011	5,61E-09	9,00E-09	2,17E-09	3,01E-09	отсутствие значительного связывания
NORI-0 08	1,69E-14	2,06E-13	1,04E-11	7,64E-09	отсутствие значительного связывания

NORI-003	5,24E-09	2,89E-08	1,76E-09	1,92E-08	отсутствие значительного связывания
NORI-006	2,93E-09	2,70E-08	8,24E-10	1,52E-08	отсутствие значительного связывания

Таблица W. Кинетика связывания антитело:антиген для имеющих перекрестную реактивность антител против MTP-2

Обнаружено, что все NORI-011, NORI-008, NORI-003 и NORI-006 имеют перекрестную реактивность для связывания с белками ECD MTP-2 человека, мыши, яванского макака и крысы. Последовательности для этих белков, как использовано в SPR, приведены посредством белка ECD матриптазы-2 человека с меткой his, белка ECD матриптазы-2 мыши с меткой his, белка ECD матриптазы-2 яванского макака с меткой his, белка ECD матриптазы-2 крысы с меткой his и белка матриптазы-2 с замаскированным ECD человека с меткой his, соответственно, в таблице последовательностей S. Поскольку связывание не детектировано ни для какого из этих 4 антител, в отношении белка матриптазы-2 с замаскированным ECD человека с меткой his, это показывает, что связывание не нацелено против метки his, и что эпитоп для всех антител находится в домене сериновой протеазы. Истинное значение KD для NORI-008 было невозможно точно измерить для MTP-2 человека или мыши из-за очень медленной скорости диссоциации.

Пример 7 - Связывание с доменом сериновой протеазы MTP-2

Анализ SPR, проведенный на панели антител в примере 6, показал, что не было детектировано связывание в отношении укороченного «обезглавленного» белка huMTP-2, лишённого домена сериновой протеазы. Это позволяет предполагать, что эти антитела связывают домен сериновой протеазы MTP-2. Можно ожидать, что такие антитела механистически блокируют MTP-2 посредством блокирования или деформации активного участка домена сериновой протеазы, предотвращающих расщепление субстратов.

Анализ связывания HTRF для NORI-003, NORI-006, NORI-008 и NORI-011 проводили в отношении этого обезглавленного белка и подтвердили отсутствие поддающегося детекции связывания (Фигура 6), в то время как связывание детектировали в отношении всех белков MTP-2 человека, мыши и яванского макака без С-концевого укорочения (Фигура 7). Это снова позволяет предполагать, что связывающий эпитоп для этих ингибирующих антител находится в домене сериновой протеазы. Другое антитело, NORI-036, связывало как обезглавленный, так и полноразмерный ECD, что указывает на то, что оно узнает связывающий участок на MTP-2 за пределами домена сериновой протеазы.

Пример 8 - Конкуренция с апротинином

Апротинин представляет собой пан-ингибитор сериновых протеаз и, как известно, занимает активный участок сериновых протеаз. Анализ конкуренции HTRF против меченого апротинина подтвердил, что NORI-003, NORI-006, NORI-008 и NORI-011 связывались в том же самом участке или около того же самого участка и конкурировали с апротинином за связывание с белком MTP-2 человека. Для NORI-003 и NORI-006 эта

конкуренция была слабой, несмотря на хорошее значение IC50 для ингибирования ферментной активности huMTP-2, что позволяет предполагать, что эпитоп для этих клонов, возможно, находился около активного участка, но не являлся идентичным связывающему участку аprotинина. Это подтверждалось по отсутствию у них конкуренции с аprotинином за moMTP-2, в то время как значения IC50 в ферментном анализе являлись сходными с значениями для NORI-011. Для NORI-008 показано очень низкое значение Kd и значение IC50 в SPR и анализе конкуренции с аprotинином, соответственно, что позволяет предполагать, что его связывающий участок являлся идентичным или близко перекрывающимся со связывающим участком аprotинина. Фигура 8. Таблица L.

Антитело	Ингибирование ферментной активности белка MTP2 человека (IC50)	Ингибирование ферментной активности белка MTP2 мыши (IC50)	Конкуренция с меченым аprotинином за белок MTP2 человека (IC50)	Конкуренция с меченым аprotинином за белок MTP2 мыши (IC50)
NORI-011	1,139e-008	9,876e-009	1,703e-008	1,197e-007
NORI-008	4,455e-010	7,572e-010	2,564e-010	1,415e-009
NORI-003	1,605e-009	1,903e-008	7,276e-009	Отсутствие конкуренции
NORI-006	1,259e-009	2,763e-008	1,395e-008	Отсутствие конкуренции

Таблица L. Значения IC50 антител для ингибирования ферментной активности и конкуренции с аprotинином за MTP-2 человека и мыши.

Материалы и способы для анализа конкуренции HTRF

Антитела титровали в буфере для HTRF (DPBS (Gibco - 14190144) с 0,1% BSA (Sigma - A7906) и 0,53 М фторидом калия (Sigma - 60240-250G)) при 4х конц. с начальной концентрацией 200 нМ. 5 мкл/лунку антител добавляли в 384-луночные белые планшеты (Greiner - 784904). Очищенные белки huMTP-2 и moMTP-2 разводили в буфере для HTRF (huMTP-2=40 нМ и moMTP-2=240 нМ) при 4х конечной конц. и помещали в планшет 5 мкл/лунку. MAб против MTP-2 (NORI-037) в остова moIgG1 затем разводили до 4х конечной конц. 1,2 нМ с использованием антитела кролика против IgG мыши DELFIA Eu-N1 (AD0207) в разведении 1:1000 4х конечной конц. в буфере для HTRF. Наконец, разводили меченный 647 аprotинин (Sigma - A3428) в буфере для HTRF до 4х конечной конц. 20нМ и помещали в планшет 5 мкл/лунку. Инкубировали планшеты в течение 3 часов или более при RT в темноте. Считывали планшет с использованием способа HTRF со 100 вспышками на считывателе для планшетов EnVision через 1 час, 2 час и 3 час. (Ex: 340 нм Em1: 620 нм Em2: 665 нм).

Пример 9 - Переход к исследованиям *in vivo*

MTP-2 подтвердили в качестве мишени для нацеливания на анемию с перенасыщением железом посредством увеличения концентраций гепцидина, посредством различных моделей и концепций. Показано посредством генетики человека, в доклинических моделях и при клинических вмешательствах, что отсутствие или блокирование активности MTP-2 может увеличивать уровни гепцидина и таким образом,

уменьшать перенасыщение железом. Например, мыши с нокаутом *Tmprss6* являются жизнеспособными, но характеризуются высокими уровнями гепцидина и таким образом, ограничением железа, приводящим к потере шерсти на теле, но не в области головы, создающей временный так называемый фенотип «маски». При скрещивании этих мышей с мышами с бета-талассемией с гемизиготной потерей цепи бета-глобина, количество красных кровяных клеток и гемоглобина могут улучшаться из-за увеличения содержания гепцидина, наблюдаемого у потомков этого скрещивания (Nai et al., 2012). Кроме того, у человека, мутации в гене *Tmprss6* вызывают редкую форму анемии, когда уровни гепцидина являются аномально высокими, так что пациенты страдают от недостаточности железа, которую невозможно корректировать посредством введения большего количества железа (невосприимчивая к препаратам железа железodefицитная анемия - IRIDA) (Lenoir et al., Blood 117:647-650 2011; Nai et al., 2012 выше).

Ингибирование активности МТР-2 показывает, что антитело может являться способным к увеличению экспрессии гепцидина и таким образом, предотвращению перенасыщения железом, которое является главной причиной заболеваемости и смертности при В-талассемии. Антитела, для которых такая активность подтверждена *in vivo*, могут, таким образом, являться способными облегчать анемию при бета-талассемии и представлять собой ценные лекарственные средства для лечения пациентов с перенасыщением железом или подверженных риску перенасыщения железом.

Оценки *in vivo* включали оценку увеличения транскрипции мРНК гена гепцидина в клетках печени и уменьшения содержания железа в сыворотке у мышей дикого типа. Считывание для этой оценки являлось доступным в пределах 24 часов от дозирования, позволяя быстрое подтверждение активности антитела.

Желательным механизмом действия является супрессия ферментной активности МТР-2 WT и расщепления нижестоящих субстратов на клеточной поверхности клеток гепатоцитов. Немедленным влиянием этого является поддающееся наблюдению увеличение, между 2- и 8-кратным, транскрипции мРНК гепцидина в пределах 6 часов от введения. Увеличение экспрессии гепцидина приводит к супрессии содержания железа в сыворотке, и таким образом, насыщения трансферрина в пределах сходной временной точки. При продолжающейся супрессии МТР-2 и ограничении железа в сыворотке у здоровых животных присутствует уменьшение среднего объема эритроцита (MCV) и ширины распределения эритроцитов по объему (RDW), которые обычно начинают проявляться через 2 недели, при условии, что лекарственное средство остается присутствующим и активным.

Антитела, выбранные для тестирования *in vivo*, выбирали на основании того, что для них показано зависимое от концентрации ингибирование ферментной активности для белка как человека, так и мыши, и экспрессированной на клеточной поверхности МТР-2. Антитела исключали, если считали, что они имели потенциальные проблемы с выходом экспрессии и/или очистки, подвергали риску возможность проявления, если полное ингибирование ферментной активности не наблюдали против белка ECD человека или

мышь *in vitro*, или если полученные значения IC50 казались слишком низкими.

Два антитела, для которых показали слабое ингибирование в ферментных анализах, также тестировали *in vivo*. Оба функционировали очень плохо *in vivo*, что поддерживало гипотезу, что антитела должны иметь определенный уровень ингибирования ферментной активности МТР-2 для хорошего функционирования *in vivo*. Ингибирование *in vitro*, таким образом, по-видимому, является необходимым критерием для эффективности *in vivo*. Возможно, однако, что это не всегда является достаточным для достижения эффекта *in vivo*. Для некоторых антител, авторы настоящего изобретения наблюдали сильную активность *in vivo* в течение короткого времени, которая, однако, не сохранялась с течением времени. Другие факторы, такие как связанные с фармакокинетикой или антителами против лекарственного средства, образуемыми у мышей, могут влиять на более длительную активность *in vivo* в этих моделях.

Пример 10. Способы определения эффектов антител против МТР-на мРНК гепцидина и содержание железа в сыворотке у мышей дикого типа

Способ анализа железа

Для получения данных, показанных на фигурах 13, 14, 15, 16, 17 и 18, количественную оценку железа проводили с использованием набора для анализа железа QuantiChrom™ (Bioassay System, DIFE-250).

Кратко, стандарты железа подготавливают в соответствии с протоколами для набора. После этого, 25 мкл стандарта или образца добавляют в лунки 96-луночного планшета, затем 200 мкл реагента А. Затем планшет считывают в спектрофотометре для микропланшетов при 595 нм (считывание А). Затем 10 мкл реагента В добавляют в лунку, затем 10 мкл реагента С. Затем планшет инкубируют в течение 40 минут при комнатной температуре, после чего его считывают в считывателе для планшетов при 595 нм (считывание В). Для всех лунок увеличение оптической плотности рассчитывают посредством вычитания считывания А из считывания В. Затем строят стандартную кривую и значения содержания железа для неизвестных образцов считывают из стандартной кривой.

Для получения данных, показанных на фигурах 9, 10, 11, 12 и 19, анализ содержания железа в сыворотке проводили с использованием набора для способа прямого измерения железа (Férgène), в соответствии с протоколом, поставленным в наборе.

Кратко, 25 мкл стандарта или сыворотки от исследуемых животных инкубируют с 125 мкл раствора R1 и 25 мкл раствора R2 в 96-луночном планшете, и планшет затем считывают при 600 нм по протоколу CLF в считывателе для микропланшетов envision (оптическая плотность A1). Добавляют 2,5 мкл хромогена. После 20 мин инкубации при комнатной температуре, планшет считывают по такому же протоколу envision, как ранее (оптическая плотность A2). Результаты рассчитывают посредством:

$$\text{CLF мг/л} = 5 - \left(5 \times \frac{(A2 \text{ сыворотки} - A1 \text{ сыворотки})}{(A2 \text{ стандарта} - A1 \text{ стандарта})} \right)$$

$$\text{CLF мкмоль/л} = 89 - \left(89 \times \frac{(A2 \text{ сыворотки} - A1 \text{ сыворотки})}{(A2 \text{ стандарта} - A1 \text{ стандарта})} \right)$$

Любые значения, рассчитанные как ниже 0, можно регистрировать как 0.

Расчет насыщения трансферрина (TSAT)

Анализ TSAT проводят с использованием измерения латентного периода фиксации железа, в соответствии с протоколом, поставленным в наборе. Кратко, 25 мкл стандарта или сыворотки от исследуемых животных инкубируют с 125 мкл раствора R1 в 96-луночном планшете в течение 3 мин при комнатной температуре. Планшет затем считывают при 600 нм по протоколу CLF в считывателе для микропланшетов envision (оптическая плотность A1). 25 мкл стандарта или сыворотки от исследуемых животных инкубируют с 125 мкл рабочего раствора (при 50:1 объема R1:R2) в течение 5 мин при комнатной температуре. Планшет затем считывают по такому же протоколу envision, как ранее (оптическая плотность A2). Результаты рассчитывают посредством:

$$\text{TSAT} = \frac{(A1 - A2) \text{ сыворотки}}{(A1 - A2) \text{ стандарта}} \times \text{Концентрация стандарта} \times 100$$

Любые значения, рассчитанные как ниже 0, можно регистрировать как 0.

Анализ уровней антител в сыворотке

Концентрации антител в сыворотке определяли с использованием следующего анализа: 96-луночные планшеты покрывали в течение ночи при 4°C с использованием 50 мкл/лунку антител мыши против Fc IgG4 человека (2 мкг/мл в PBS). Планшеты промывали три раза с использованием 300 мкл/лунку PBD-T (PBS плюс 0,1% Tween) с использованием промывателя для планшетов. Планшеты блокировали в течение 1 час при комнатной температуре с использованием 150 мкл/лунку PBS плюс 1%BSA. Образцы разводили (с использованием пулированной сыворотки мыши), получали QC и стандартную кривую (10 точек (7,81-2000 нг/мл)). Планшеты затем промывали три раза с использованием 300 мкл/лунку PBD-T (PBS плюс 0,1% Tween) с использованием промывателя для планшетов. 50 мкл на лунку для стандартной кривой, образца или QC добавляли в планшет для анализа, который затем инкубировали в течение 1 час при комнатной температуре, встряхивая при 300 об./мин. Планшеты затем промывали три раза с использованием 300 мкл/лунку PBD-T (PBS плюс 0,1% Tween) с использованием промывателя для планшетов. 50 мкл/лунку конъюгированного с HRP антитела мыши против антитела каппа человека, разведенного 1 к 12000 в PBS плюс 1% BSA, добавляли в планшет который затем инкубировали в течение 1 час при RT, встряхивая при 300 об./мин. Планшеты затем промывали три раза с использованием 300 мкл/лунку PBD-T (PBS плюс 0,1% Tween) с использованием промывателя для планшетов. 100 мкл субстрата TMB добавляли в каждую лунку. Инкубировали в течение 10 минут при RT, с защитой от света. Затем добавляли 100 мкл/лунку останавливающего раствора (1M серной кислоты). Оптическую плотность каждой лунки измеряли с использованием считывателя для микропланшетов, установленного на 450 нм с контрольным считыванием выше 540 нм. Контрольное

считывание вычитали из считывания при 450 нм. Данные затем импортировали в Softmax Pro и проводили регрессию с использованием подбора кривой 4PL с весовым коэффициентом $1/y$ для стандартов, где концентрацию образца считывали со стандартной кривой.

Выделение РНК

РНК получают из образцов печени с использованием набора Qiagen RNeasy Plus Mini Kit, в соответствии с протоколом в наборе. Замороженным образцам позволяют размораживаться на влажном льду. Затем 600 мкл буфера RLT Plus добавляют к образцам. Затем образец гомогенизируют с использованием пластикового пестика. Затем образец измельчают с использованием 1 мл шприца и иглы 20G. Затем образец центрифугируют, супернатант помещают в колонку для центрифугирования для удаления гДНК в 2 мл пробирке Eppendorf, и осадок отбрасывают. Центрифугируют колонку для центрифугирования и пробирку, сохраняя проскок и выбрасывая колонку. 600 мкл 70% этанола затем добавляют к проскоку. 700 мкл образца затем помещают в колонку RNeasy Spin, помещенную в 2 мл пробирку для сбора, которую затем центрифугируют. Проскок отбрасывают. Колонку для центрифугирования затем помещают обратно в 2 мл пробирку для сбора. И добавляют 700 мкл буфера RW1 в колонку для центрифугирования. Колонку для центрифугирования затем центрифугируют, и жидкий проскок отбрасывают. Колонку для центрифугирования возвращают в 2 мл пробирку для сбора, и 500 мкл буфера RPE добавляют в колонку для центрифугирования, и колонку для центрифугирования центрифугируют. Проскок отбрасывают, и промывку колонки буфером RPE повторяют, как выше. Центрифугируют в течение 15 секунд при 8000 x g. Колонку для центрифугирования помещают в новую 2 мл пробирку для сбора и центрифугируют на полной скорости в течение 1 минуты для высушивания мембраны. Колонку для центрифугирования помещают в новую 1,5 мл пробирку для сбора, и 30-50 мкл свободной от РНКазы воды добавляют непосредственно на мембрану колонки для центрифугирования. Колонку для центрифугирования центрифугируют в течение 1 минуты для элюции РНК. Уровни РНК в проскоке оценивают с использованием спектрофотометра nanodrop (см. ниже), и раствор затем сохраняют при -20С или -80С.

Анализ qПЦР

После выделения мРНК, мРНК из печени каждой мыши количественно оценивали посредством nanodrop и все нормализовали до 5 нг/мкл. Кратко, уровни транскриптов мРНК гепцидина (hamp) мыши измеряли посредством qRT-ПЦР и нормализовали по мРНК гена домашнего хозяйства гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы (HPRT) мыши. 5 мкл экстракта мРНК (всего 25 нг) затем смешивали с 10 мкл набора зондов для RT-ПЦР QuantiTect, смешивали с 1 мкл 20X смеси зондов hamp FAM, 1 мкл 20X смеси зондов HPRT VIC, 0,5 мкл 40X смеси ферментов taqman RT, 2,5 мкл свободной от РНК H2O, в конечном объеме 20 мкл в 96-луночной планшете с полуюбкой для qRT-ПЦР. Условия для реакции qRT-ПЦР включают 15-минутную стадию обратной транскрипции при 48°C, с последующей стадией активации 95°C в течение 10 минут, затем 40 циклов из 95°C в

течение 15 секунд и 60°C в течение 1 минуты. Значение $-\Delta Ct$ затем рассчитывали посредством вычитания значения Ct_{hamp} из значения для HPRT.

Пример 11. Оценка однократной дозы 4 антител против MTP2 IgG/лямбда у нормальных мышей по уменьшению содержания железа в сыворотке и насыщения трансферрина через 24 час

NORI-009, NORI-010, NORI-012 и NORI-034 включали в первую оценку у здоровых мышей в форме полностью человеческих mAb IgG4 λ . Самцам мышей C57BL/6 в возрасте 9 недель вводили одну внутрибрюшинную инъекцию антитела при 10 мг/кг (150 мкл/мышь), и 5 мышей на группу. Мышей умерщвляли через 24 час после инъекции. В качестве положительного контроля индукции гепцидина, трем самцам мышей C57BL/6 в возрасте 9 недель инъецировали LPS (1 мкг/г массы тела) и умерщвляли через 4 часа. LPS (липополисахариды из *Escherichia coli*) имитируют бактериальную инфекцию, и таким образом, мыши отвечают посредством индукции экспрессии гепцидина для снижения содержания железа в сыворотке. LPS вызывает острую воспалительную реакцию и служит в качестве положительного контроля для средства, как известно, вызывающего максимальное увеличение содержания гепцидина на основании воспалительной реакции. ПЦР с детекцией в реальном времени проводили в тканях печени для мРНК hamp, Id1, Atho8, SMAD7, CRP и Saa3. Гематологические параметры также определяли. Определяли количества красных кровяных клеток, и измеряли гемоглобин. Определяли содержание железа в сыворотке для всех мышей, и рассчитывали насыщение трансферрина.

Для NORI-034 не наблюдали увеличение экспрессии гепцидина выше уровней, наблюдаемых для мышей после обработки с использованием контроля изотипа. С другой стороны, NORI-009, NORI-010 и NORI-012 все увеличивали экспрессию гепцидина через 24 часов после дозирования до значения, по меньшей на 1 ct превышающего среднее для группы, подвергнутой обработке с использованием контроля изотипа, и равному значению, индуцированному посредством положительного контроля LPS через 4 часа после дозирования. В результате, содержание железа в сыворотке у мышей, подвергнутых обработке с использованием этих антител, уменьшалось до средней концентрации ниже 40 мкг/дл. Фигура 9.

Этот эксперимент продемонстрировал биологическую значимость MTP-2 в пути BMP/SMAD/гепцидина и впервые показал, что с использованием направленного ингибирования посредством антитела, содержание железа в сыворотке можно снижать у нормальных мышей. Поскольку наблюдали, что NORI-034 является неактивным *in vivo*, это антитело не рассматривали далее.

Пример 12. Оценка с течением времени NORI-010 после однократной ip инъекции у нормальных мышей

Антитело NORI-010 являлось одним из антител, для которых показан предпочтительный профиль в примере 11, и таким образом, представляло интерес для определения эффекта, наблюдаемого с течением времени. Самцам мышей C57BL/6 вводили одну внутрибрюшинную инъекцию антитела при 10 мг/кг (150 мкл/мышь) и 5 мышей на

группу. Группы представляли собой 5 мышей, с завершением через 24 час, 72 час, 1 неделю и 2 недели. Анализ являлся таким же, как в примере 11, но также включал гематокрит (HCT), средний гемоглобин эритроцита (MCH) и ширину распределения эритроцитов по объему (RDW), показатель диаметра клеток относительно объема красных кровяных клеток. При введении 10 мг/кг антитела, повышение содержания гепцидина сохранялось в течение 2 недель, снижая содержание железа в сыворотке и TSAT на протяжении этого. Значения MCV уменьшались из-за постоянного ограничения железа. Фигура 10.

При введении 3 мг/кг антитела, эффект на повышение содержания гепцидина был потерян через 2 недели из-за более низкой дозы. Несмотря на это, содержание железа в сыворотке и TSAT оставались сниженными на протяжении 2 недель, и MCV также уменьшался, как и для дозы 10 мг/кг. Фигура 11.

Пример 13. Оценка двух антител против MTP2 IgG/каппа и двух антител против MTP2 IgG/лямбда по уменьшению содержания железа в сыворотке и насыщения трансферрина через 24 час

NORI-008 в формате IgG1 мыши (moIgG1) оценивали по активности *in vivo*. NORI-010 huIgG4PE включали в качестве представляющего собой положительный контроль антитела для активности против MTP-2 *in vivo*. NORI-036 и NORI-037 включали в качестве представляющих собой отрицательный контроль антител в форматах moIgG1 и huIgG4PE, соответственно. Последние контрольные антитела представляли собой имеющие перекрестную реактивность связывающие MTP-2 молекулы, но не ингибировали ферментную активность белков ECD человека или мыши *in vitro*.

Самцам мышей C57BL/6 в возрасте 9 недель вводили однократную внутривенную инъекцию антитела при 10 мг/кг (150 мкл/мышь), и 3-5 мышей на группу. Мышей умерщвляли через 24 час после инъекции. ПЦР с детекцией в реальном времени проводили в тканях печени для мРНК hamp, Id1, Atho8, SMAD7, CRP и Saa3. Гематологические параметры также определяли. Определяли количества красных кровяных клеток, и измеряли гемоглобин. Определяли содержание железа в сыворотке для всех мышей, и рассчитывали насыщение трансферрина.

В этой работе, авторы настоящего изобретения обнаружили, что NORI-008, которое имеет очень сильную аффинность для MTP-2 человека и мыши, также является активным *in vivo*. При сравнении с NORI-010, обнаружено, что оно являлось настолько же активным во временной точке 24 часа, в отношении увеличения экспрессии мРНК гепцидина и уменьшения содержания железа в сыворотке. Фигура 12.

Это показывает, что оба антитела являются максимально ингибирующими активностью MTP-2 *in vivo*. NORI-036 и NORI-037 представляют собой связывающие MTP-2 молекулы, но не оказывают эффект на экспрессию гепцидина или содержание железа в сыворотке *in vivo*. Это показывает, что стратегия скрининга *in vitro* являлась успешной для получения антител, которые могут успешно блокировать MTP-2 *in vivo* для индукции биологического ответа.

Пример 14. Оценка с течением времени NORI-008 после однократной ip инъекции у

нормальных мышей при 10, 3 и 1 мг/кг

Этот эксперимент показывает взаимосвязь дозы и времени после ip инъекции антитела против MTP-2 NORI-008, посредством изменений концентрации железа в сыворотке.

Самцам мышей C57BL6J, 22-28 г, n=5/группу, вводили однократную ip инъекцию 2, 20 или 200 мкг полностью человеческого антитела против MTP-2 IgG4, NORI-008. В одной группе вводили дозу 200 мкг представляющего собой контроль изотипа человеческого антитела IgG4 и умерщвляли на сутки 1. Другие 9 групп состояли из 3 групп на дозу NORI-008 (2, 20 или 200 мкг), где каждую группу умерщвляли при отдельной дозе. В одной группе животных, подвергнутых обработке с использованием каждой дозы, отбирали кровь на сутки 1, 7 и 14, и определяли концентрацию железа в сыворотке для оценки эффективности NORI-008.

Образцы для каждой дозы и временной точки затем анализировали по экспрессии гепцидина в печени и уровням антител в сыворотке на сутки 7 (ПК анализ). Ни одно из антител не поддавалось измерению в группе 2 мкг в какой-либо временной точке, и только три из 5 животных имели поддающееся измерению уровни через 24 часа после дозы 20 мкг.

При дозе 200 мкг, эффект NORI-008 длился в течение по меньшей мере 1 недели *in vivo*, до того как экспрессия гепцидина и содержание железа в сыворотке вернулись к нормальным во временной точке 2 недели. При дозе 20 мкг, эффект длился в течение по меньшей мере 1 суток до возвращения к норме во временной точке 1 неделя. При дозе 2 мкг, эффекта не наблюдали. Длительность эффекта коррелирует с значениями РК для концентрации антитела. То есть, когда антитело падает ниже критической концентрации, эффект на ингибирование MTP-2 теряется, и экспрессия гепцидина и содержание железа в сыворотке возвращаются к нормальным. Фигура 13.

Пример 15. Оценка *in vivo* шести антител против MTP2 IgG4/каппа по уменьшению содержания железа в сыворотке и насыщения трансферрина во временной точке 1 неделя у нормальных мышей

В этом исследовании оценивали шесть полностью человеческих антител против MTP-2 IgG4 по их способности уменьшать концентрацию железа в сыворотке после ip инъекции.

Самцам мышей C57BL6J, 25-32 г, n=3-5/группу, вводили однократную ip инъекцию 10 мг/кг полностью человеческих антител против MTP-2 IgG4. Восемь групп включали в исследование, где каждому животному вводили однократную ip дозу 10 мг/кг, любого из семи полностью человеческих антител против MTP2 IgG4 PE, NORI-005, NORI-004, NORI-002, NORI-001, NORI-007, NORI-006 и NORi-010 или представляющего собой контроль изотипа человеческого антитела IgG4. NORI-010 добавляли в качестве положительного контроля и эталонного антитела против MTP-2 для сравнения с другими антителами, используемыми в этом эксперименте. Все группы, кроме NORI-005 (n=3) и NORI-002 (n=4), содержали 5 животных. У животных отбирали кровь на сутки 7, и определяли концентрацию железа в сыворотке для оценки параметров железа, мРНК *hamp* и уровней

IgG для антител против МТP-2.

Для всех тестируемых антител показали увеличение экспрессии мРНК гепцидина и таким образом, соответствующее уменьшение уровней железа в сыворотке. Образцы из всех тестируемых групп затем анализировали по уровням антител в сыворотке на сутки 7 (ПК анализ) и показали изменчивые уровни воздействия антитела для этой временной точки и дозы. Фигура 14.

Пример 16. Оценка *in vivo* двух антител против МТP2 IgG/каппа и одного IgG/лямбда в остове как huIgG4, так и moIgG1, по уменьшению содержания железа в сыворотке во временной точке 1 неделя (I.P. доза 10 мг/кг)

В этом исследовании оценивали три антитела против МТP-2 в формате полностью человеческого IgG4 или мышиного IgG1 по их способности уменьшать концентрацию железа в сыворотке после подкожной инъекции.

Самцам мышей C57BL6J, 25-32 г, n=5/группу, вводили однократную 10 мг/кг sc инъекцию антител против МТP-2, либо полностью человеческих IgG4, либо moIgG1. Семь групп включали в исследование, с любым одним из трех антител против МТP2, NORI-011, NORI-003 и NORI-006, в форме человеческого IgG4 или мышиного IgG1, или представляющим собой контроль изотипа человеческим антителом IgG4. У животных отбирали кровь на сутки 7, и определяли концентрацию железа в сыворотке для оценки эффективности антител против МТP-2.

Фигура 15.

Пример 17. Оценка *in vivo* после однократной внутрибрюшинной (ip) или подкожной (sc) инъекции NORI-010 у нормальных мышей со считыванием через 7 суток после инъекции

Этот эксперимент был предназначен для оценки того, приводит ли антитело против МТP-2 полностью человеческое IgG4, NORI-010, к уменьшению концентраций железа в сыворотке после подкожной инъекции 10 мг/кг, сходному с наблюдаемым с использованием внутрибрюшинной дозы 10 мг/кг.

Самцам мышей C57BL6J, 23-29 г, n=4-5/группу, вводили однократную sc или ip инъекцию 10 мг/кг антитела против МТP-2 полностью человеческого IgG4. В двух группах вводили либо однократную ip дозу 10 мг/кг, либо однократную sc дозу 10 мг/кг NORI-010 (n=5 на группу). В двух других группах вводили дозу 10 мг/кг представляющего собой контроль изотипа человеческого антитела IgG4, либо ip, либо sc.

У животных отбирали кровь на сутки 7, и определяли концентрацию железа в сыворотке и уровни IgG. Фигура 16.

Результат этого эксперимента показал, что концентрация антитела являлась сходной во временной точке 1 неделя для обоих ip и sc способов дозирования. В результате, уменьшение содержания железа в сыворотке также являлось сходным для обоих способов дозирования, и как наблюдали ранее, понижалось посредством ингибирования МТP-2.

Пример 18. Оценка *in vivo* зависимости ответа от дозы/времени после однократной ip инъекции антител против МТP-2 NORI-008 и NORI-010 у нормальных крыс

Этот эксперимент был предназначен для оценки взаимосвязи дозы и времени для двух антител против МТP-2 полностью человеческих IgG4, после ip инъекции.

Самцам крыс wistar, 260-320 г, n=3/группу, вводили однократную ip инъекцию 3 или 10 мг/кг антител против МТP-2, полностью человеческих IgG4, NORI-008 и NORI-010. Представляющее собой контроль изотипа антитело hIgG4 (обозначенное «изотип») дозировали посредством ip инъекции при 10 мг/кг в качестве отрицательного контроля.

У животных отбирали кровь на сутки 1, 3, 7, 9, 14 и 21. Концентрации железа в сыворотке и антитела в сыворотке измеряли в каждой временной точке.

NORI-010 при 10 мг/кг оказывало фармакологический эффект и снижало содержание железа в сыворотке вплоть до 9 суток, до возвращения к нормальному, в то время как при 3 мг/кг эффект длился в течение только 24 часов. NORI-008 при 10 мг/кг оказывало эффект и снижало содержание железа в сыворотке вплоть до 9 суток до возвращения к нормальному, в то время как при 3 мг/кг эффект длился в течение только 72 часов. PD этих антител хорошо коррелирует с уровнями IgG в сыворотке, и эффект снижения содержания железа терялся с уменьшением концентрации антитела. Фигура 17.

Пример 19. Оценка *in vivo* зависимости ответа от дозы/времени после однократной sc инъекции антител против МТP-2 NORI-003, NORI-006, NORI-008 и NORI-010 у нормальных крыс

Проводили оценку *in vivo* зависимости ответа от дозы/времени после однократной sc инъекции антител против МТP-2 у нормальных крыс.

Самцам крыс wistar, 260-320 г, n=5/группу, вводили однократную sc инъекцию 10 мг/кг антител против МТP-2, полностью человеческих IgG4, NORI-003, NORI-006, NORI-008 и NORI-010. Представляющее собой контроль изотипа антитело hIgG4 (обозначенное «изотип») дозировали при 10 мг/кг в качестве отрицательного контроля.

У животных отбирали кровь на сутки 1, 3, 7, 9, 14 и 21. Концентрации железа в сыворотке и антитела в сыворотке измеряли в каждой временной точке.

Для NORI-008 и NORI-010 снова показали длительность эффекта, сходную с примером 18, где эффект на снижение содержания железа в сыворотке длился вплоть до суток 9, до возвращения к нормальному. Для обоих NORI-003 и NORI-006 показана более благоприятная длительность эффекта, где железо в сыворотке оставалось супрессированным в течение полных 21 суток исследования.

PK анализ в этом исследовании показывает ключевые отличия C_{max} четырех антител, где NORI-003 и NORI-006 имеют намного более высокую концентрацию антитела в сыворотке на сутки 3, по сравнению с NORI-008 и NORI-010. В результате, для этих двух антител показан более благоприятный PK профиль, и они остаются выше критической концентрации антитела в сыворотке для поддержания ингибирования МТP-2 намного дольше. Таким образом, эффект на супрессию железа в сыворотке сохраняется. Фигура 18.

Пример 20. Оценка *in vivo* в модели бета-талассемии на мышах после однократной ip инъекции NORI-010

Избранное антитело NORI-010 оценивали в гетерозиготной модели промежуточной

бета-талассемии на мышцах с гетерозиготной делецией генов глобинов b1 и b2 (Hbbth3/+). Для мыши Hbbth3/+ показаны признаки, сходные с промежуточной бета-талассемией у человека, включая уровни Hb между 7 и 9 г/дл, аномальную морфологию эритроцитов, увеличенное количество ретикулоцитов, неэффективный и экстрамедуллярный эритропоэз, гепато-спленомегалию, и перенасыщение железом печени и селезенки, комплексный фенотип, который ухудшается с возрастом. После того, как активность NORI-010 наблюдали в примерах 18-20, это антитело инъецировали ip при 10 мг/кг, и животных умерщвляли через 2 недели после этой однократной дозы (n=3 на временную точку). Кроме того, одну группу животных анализировали через 24 час по мРНК гепцидина. Представляющее собой контроль изотипа человеческое антитело IgG4 использовали в качестве отрицательного контроля в такой же дозе.

Результаты регистрировали для следующих параметров:

- Уровни мРНК гепцидина в печени (через 24 час и 2 недели, в соответствии со способом из примера 10)
- Уровни мРНК Id1 в печени (через 24 час и 2 недели, в соответствии со способом из примера 10)
- Концентрации железа в сыворотке (через 2 недели, в соответствии со способом из примера 10)
- Рассчитанное насыщение трансферрина (через 2 недели, в соответствии со способом из примера 10)
- Средний объем эритроцита (через 2 недели)

Результаты показывают, что при дозировании NORI-010, уровни гепцидина были повышены, по сравнению с контролем изотипа, уже через 24 час. Это различие сохранялось на протяжении периода две недели. Соответственно, уровни железа в сыворотке были уменьшены приблизительно на 52%, по сравнению с контролем изотипа, и рассчитанное насыщение трансферрина было уменьшено на 47%, по сравнению с другими животными, подвергнутыми обработке с использованием контроля изотипа во временной точке две недели. Фигура 19.

Пример 21. Оценка в течение 8 недель повторной дозы для обработки с использованием NORI-011-M в модели бета-талассемии на мышцах в присутствии и в отсутствие совместной обработки с использованием эритропоэтина

Целью этого исследования являлось наблюдение эффектов на гематологические параметры после более длительного периода обработки, чем в примере 20. Для этого, мышам Hbbth3/+ (n=5/группу) инъецировали внутривенно один раз в неделю 10 мг/кг антитела NORI-011-M в течение 8 недель. Для этого более длительного эксперимента с повтором дозы, изотип NORI-011 переформатировали с использованием мышшиной константной области (мышшиной IgG1 и мышшиной лямбда константных областей) для исключения или уменьшения иммуногенности и получения антител против MTP2 у мышей. В связи с этим переформатированием, небольшую модификацию также вводили в C-концевую последовательность домена VH NORI-011, и модифицированное антитело было

переименовано NORI-011-M. Последовательности для NORI-011-M показаны в таблице S. Контроль, используемый в данном случае, представлял собой изотип IgG1 мыши

Кроме того, в исследовании пытались проверять эффекты совместного введения эритропоэтина (еро), который, как известно, улучшает некоторые ключевые параметры, но с неблагоприятным эффектом на нагрузку железа и размер селезенки из-за избыточной клеточной смерти. Положительные эффекты этой комбинации наблюдали в экспериментах, где еро поставляли посредством сверхэкспрессирующих рекомбинантных фибробластов, и уменьшение активности матриптазы-2 - посредством использования обработки антисмысловым олигонуклеотидом Tmprss6 у мышей Hbbth3/+ (paper #164 60th American Society for Hematology Annual Meeting 2018). В этом исследовании, еро клинической квалификации (дарбепозтин альфа) вводили совместно с NORI-011-M один раз в неделю в одной группе исследования при 30 мкг/кг. В качестве контроля, еро также вводили совместно с представляющим собой контроль изотипа антителом, представляя эффекты только еро на считывания результатов исследования. На фигуре 20 показаны результаты для индивидуальных гематологических параметров и уровней мРНК гепцидина в образцах печени.

Результаты показывают, что снова, уровни гепцидина можно было постоянно сохранять при повышенных уровнях на протяжении 8 недель эксперимента (a). Соответственно, можно ожидать, что как видно в примерах выше, это может приводить к ограничению железа и последующему уменьшению содержания железа в сыворотке, содержания железа в печени (b) и уменьшению MCV (f). Количество красных кровяных клеток и гемоглобина не были значительно повышены с использованием только NORI-011-M. Однако, созревание эритроцитов было улучшено в селезенке с намного большей долей клеток на стадии V (зрелых), чем в любой из других групп (i). Увеличение массы селезенки также уменьшалось приблизительно наполовину при дозировании NORI-011-M отдельно, что показывает, что ограничение поставки железа, вызванное блокированием NORI-011-M, имеет нормализующий эффект на созревание эритроцитов (k).

Применение еро (в сочетании с контролем изотипа) имеет положительные эффекты на количество красных кровяных клеток (c) и гемоглобин (d), как ожидали для стимулятора эритропоэза. Однако, как было известно ранее, этот увеличенный эритропоэз вызывает увеличение клеточной смерти и ассоциированное увеличение размера селезенки (индекса) в контексте синтеза дефектного бета-глобина (k), и созревание до функциональных и высококачественных эритроцитов не улучшается (i). Как ожидали, еро не является способным к увеличению уровней гепцидина и таким образом, не имел эффекта на уровни железа в печени (c).

Комбинированное лечение NORI-011-M и еро приводило к комбинации положительных эффектов. Это выражалось в немного уменьшенном эффекте на количество красных кровяных клеток (c) и гемоглобин (d), по сравнению с еро отдельно, но в общем, более сбалансированном терапевтическом эффекте, включая продолжающееся уменьшение перенасыщения печени железом (b) и уменьшение спленомегалии, по сравнению с еро

отдельно (к). Считают, что при оптимизации соотношения лечения путем ингибирования матриптазы и стимуляции посредством еро, эти кооперативные эффекты можно оптимизировать в клинических условиях.

Пример 22. 8-недельная оценка повторяющейся дозы обработки с использованием NORI-011-M в модели бета-талассемии на мышах, в присутствии и в отсутствие совместной обработки с использованием слитого белка ActRIIB-Fc

В этом исследовании авторы настоящего изобретения показывают, что совместная обработка с использованием NORI-11-M и слитого белка рецептора активина IIB с Fc может обеспечивать благоприятные терапевтические эффекты, по сравнению с лечением с использованием NORI-11-M отдельно и ActRIIB-Fc отдельно. Этот синергизм может являться отражением различных механизмов действия этих двух средств, где ActRIIB-Fc стимулирует созревание предшественников красных кровяных клеток в ходе эритропоэза, в то время как NORI-11-M приводит к ограничению и нормализации содержания железа и таким образом, замедлению эритропоэза, приводящему к более эффективному образованию более зрелых эритроцитов.

Работу в этом исследовании проводили с использованием методов и способов, в общем, как описано в примере 21 выше, в течение 8 недель с использованием множественных введений обоих средств. Мышам Hbbth3/+ (n=5/группу) инъецировали внутривентриально один раз в неделю 15 мг/кг антитела NORI-011-M в течение 8 недель, как ранее. ActRIIB-Fc инъецировали внутривентриально дважды в неделю при 10 мг/кг в течение 8 недель. Эта в два раза более высокая частота, с которой вводили ActRIIB-Fc, по сравнению с антителом, являлась отражением опубликованных ранее протоколов введения сходных молекул ловушки лиганда рецептора активина (Suragani RN, Cawley SM, Li R, et al. Modified activin receptor IIB ligand trap mitigates ineffective erythropoiesis and disease complications in murine β -thalassemia. *Blood*. 2014; 123(25):3864-3872. doi: 10.1182/blood-2013-06-511238, и Dussiot et al 2014 для ActRIIA-Fc).

Конструкция ActRIIB-Fc, используемая в настоящем примере, представляла собой модифицированный внеклеточный домен ActRIIB человека (uniprot - Q13705, остатки 26-131) с модификацией L79D, слитый с доменом IgG2a-Fc мыши (uniprot - P01863, остатки 99-330) посредством короткого 3х-глицинового линкера, была экспрессирована в суспензионных клетках CHO и очищена посредством домена Fc.

Группы лечения сравнивали со здоровыми не подвергнутыми обработке мышами дикого типа («WT») и с мышами Hbbth3/+, подвергнутыми обработке с использованием контроля IgG1 мыши («MoIgG1»).

На фигуре 21 показаны результаты для индивидуальных гематологических параметров и уровней мРНК гепцидина в образцах печени. В соответствии с примером 21, результаты снова показали, что уровни гепцидина можно постоянно поддерживать на повышенных уровнях на протяжении 8 недель с использованием NORI-11-M (Фигура 21a), что показывает, что NORI-11-M имеет эффект увеличения уровней экспрессии гепцидина, которое таким образом, вызывает уменьшение уровней железа в печени (Фигура 21b),

уменьшение содержания железа в сыворотке, и уменьшение среднего объема эритроцита (MCV) (Фигура 21f). Для обработки с использованием ActRIIB-Fc отдельно, не наблюдали увеличения количества мРНК гепцидина (hamp), и для совместной обработки получали такой же исход, как при использовании NORI-11-M отдельно. Таким образом, несмотря на более высокую частоту дозирования, ActRIIB-Fc не является способным повышать экспрессию гепцидина напрямую или уменьшать уровни железа в печени, соответственно.

Средний гемоглобин эритроцита (MCH) был уменьшен у мышей, подвергнутых обработке с использованием NORI-11-M, отражая ограничение поставки железа, и был уменьшен также посредством ActRIIB-Fc (Фигура 21 h), отражая большее количество образованных клеток (показанное посредством увеличения общего количества красных кровяных клеток и гемоглобина) и таким образом, делая меньше гемоглобина доступным для клетки. Средний объем эритроцита (MCV) был также уменьшен (Фигура 21f). В норме низкий MCV может указывать на микроцитарную анемию, но в этом случае, ограничение содержания железа (вызванное антителом) или недостаток гемоглобина (вызванный усиленным созреванием большего количества RBC для ActRIIB-Fc) вызывает уменьшенную доступность на клетку, как уже показано по результатам MCH.

Во всех группах обработки улучшалось «качество» образованных эритроцитов, как отражалось по снижению (нормализации) ширины распределения эритроцитов по объему (RDW) (Фигура 21g). Однородность эритроцитов была, таким образом, улучшена. Для NORI-011-M отдельно, количество красных кровяных клеток немного повышалось (Фигура 21c), но ни гемоглобин (Фигура 21d), ни гематокрит (Фигура 21 e), не были повышены. ActRIIB-Fc имел больший эффект на все эти параметры. Комбинация не приводила к дальнейшему увеличению, по сравнению с обработкой ActRIIB-Fc отдельно, что показывает, что эффект созревания на эритропоэз оказывает ActRIIB-Fc, а не NORI-11-M. Примечательно, однако, что NORI-11-M не противодействовало эффекту ActRIIB-Fc. Количества красных кровяных клеток восстанавливались до уровней дикого типа, и как гематокрит, так и уровни гемоглобина значительно повышались, посредством обработки с использованием ActRIIB-Fc отдельно или в комбинации с NORI-11-M. Это является важным, поскольку это показывает, что уменьшение содержания железа, вызванное NORI-11-M, не обращает благоприятные эффекты на эритропоэз, оказанные посредством ActRIIB-Fc. В общем, таким образом, преимуществ обеих обработок все еще можно достигать, когда их используют в комбинации, чтобы как уменьшать перенасыщение железом, так и увеличивать продукцию/созревание красных кровяных клеток.

Более того, два средства действительно приводят к большему общему преимуществу при использовании совместно, с терапевтическим потенциалом за пределами их индивидуальных применений, как наблюдали, например, по эффекту уменьшения спленомегалии.

Созревание эритроцитов было улучшено в селезенке с намного большей долей клеток на стадии V (зрелых), чем в любой из других групп (Фигура 21i). Увеличение массы селезенки также уменьшалось, по сравнению с контролем без обработки, с использованием

обеих обработок, что показывает, что даже ограничение поставки железа, вызванное NORI-011-M, имеет нормализующий эффект на эффективность созревания красных кровяных клеток (Фигура 21k).

Авторы настоящего изобретения сообщили в примере 21, что применение ЕРО имело положительные эффекты на количество красных кровяных клеток (Фигура 20c) и общий гемоглобин (Фигура 20d), как можно было ожидать для стимулятора эритропоэза. Однако, как уже известно в области медицины, эта увеличенная стимуляция эритропоэза, в контексте продолжающегося синтеза дефектного бета-глобина, также вызывает увеличение клеточной смерти и апоптоза, и ассоциированное дальнейшее увеличение размера и массы селезенки, так называемую спленомегалию (Фигура 20k). В этом случае, в настоящем примере, применение ни NORI-11-M, ни ActRПВ-Fc не приводило к увеличению массы селезенки больше, чем у не подвергнутых обработке животных (Фигура 21k). Действительно, фактически присутствовало заметное уменьшение массы селезенки, пусть даже и не совсем до уровня у здоровых животных. Комбинированное лечение NORI-011-M и ActRПВ-Fc кажется даже превосходящим монотерапии отдельно посредством уменьшения массы селезенки даже дополнительно.

Последовательности

В таблице S ниже показаны последовательности антигенов, антител и других материалов, описанных в настоящем описании. Все домены VH NORI, домены VL NORI, CDR NORI, тяжелые цепи NORI и легкие цепи NORI, содержащие их антитела, так же как кодирующие их нуклеиновые кислоты, представляют собой варианты осуществления настоящего изобретения.

SEQ ID NO		Описание	Последовательность
1	Матриптаза-1 человека	ID номер в Uniprot: Q9Y5Y6 (Цитоплазматический домен и лидерная последовательность выделены <i>курсивом</i> , трансмембранный домен подчеркнут, и ECD выделен ЖИРНЫМ ШРИФТОМ)	<p> <i>MGSDRARKGGGGPKDFGAGLKYNSRHEKVNGLLEEGVEFLPVNNVKKV</i> <i>EKHGPGRWVVL</i> <u>AAVLIGLLL</u><u>VLLGIGFLV</u>WHLQYRDVVRVQKVFNQGYMRITNENFV DAYENSNSTEFVSL ASKVKDALKLLYSGVPFLGPYHKESAVTAFSEGSVIAYYWSEFSI PQHLVEEAERVMA EERVVMLPPRARSLKSFVVTSVVAFPTDSKTVQRTQDNCSFGL HARGVELMRFTTPG FPDSPYPAHARCQWALRGDADSVLSLTFRSFDLASCDEGSDLV TVYNTLSPMEPHAL VQLCGTYPPSYNLTFHSSQNVLLITLITNTERRHPGFEATFFQLP RMSSCGGRLRKAQ GTFNSPYYPGHYPNIDCTWNIEVPNNQHVKVRFKFFYLLEPGV PAGTCPKDYVEING EKYCGERSQFVVTNSNKITVRFHSDQSYTDTGFLAEYLSYDSSD PCPGQFTCRTGRC IRKELRCDGWADCTDHSDELNCSCDAGHQFTCKNKFKCKPLFW VCDSVNDCGDNSDEQG CSCPAQTFRCNSGKCLSKSQQCNGKDDCGDGSDEASCPKVNIV TCTKHTYRCLNGLCL SKGNPECDGKEDCSDGSDEKDCDCGLRSFTRQARVVGTDADA GEWPWQVSLHALGQG HICGASLISPNWLVSAAHCYIDDRGFRYSPTQWTAFLGLHDQS QRSAPGVQERRLKR IISHPFNFDFTFDYDIALLELEKPAEYSSMVRPICLPDASHVFPAG KAIWVTGWGHTQ YGGTGALILQKGEIRVINQTTCEENLLPQQITPRMMCVGFLSGG VDSCQGDSSGGLSSV EADGRIFQAGVVSWDGCAQRNKPGVYTRLPLFRDWIKENTG V </p>
2	Матриптаза-2 человека	ID номер в Uniprot: Q8IU80 (Цитоплазматический домен и лидерная последовательность выделены <i>курсивом</i> ,	<p> <i>MLLLFHSKRMPVAEAPQVAGGQGDGGDGEAEPEGMFKACEDSKRK</i> <i>ARGYLRLVPLFV</i> LLALLVLASAGVLLWYFLGYKAEVMVSQVYSGSLRVLNRHFSQD LTRRESSAFRSETA </p>

			<p>трансмембранный домен подчеркнут, и ECD выделен ЖИРНЫМ ШРИФТОМ)</p>	<p>KAQKMLKELITSTRLGTYYNSSSVYSFGEGPLTCFFWFILQIPEH RRLMLSPEVVQAL LVEELLSTVNSSAAVPYRAEYEVDPEGLVILEASVKDIAALNSTL GCYRYSYVGQGV LRLKGPDLASSCLWHLQGPKDLMLKLRLEWTLAECRDRLA MYDVAGPLEKRLITSVY GCSRQEPVVEVLASGAIMAVVWKKGLHSYYDPFVLSVQPVVVQ ACEVNLTLNRLDSQ GVLSTPYFSPSYSPQTHCSWHLTVPSLDYGLALWFDAYALRRQ KYDLPCTQGQWTIQN RRLCGLRILQPYAERIPVVATAGITINFTSQISLTGPGVRVHYGL YNQSDPCPGEFLC SVNGLCVPACDGVKDCPNGLDERNCVCRATFQCKEDSTCISLP KVC DGQPDC LNGSDE EQCQEGVPCGTFTFQCEDRSCVKKPNPQCDGRPDCRDGSDEEH CDCGLQGPSSRIVGG AVSSEGEWPWQASLQVRGRHICGGALIADRWWVITAAHCFQEDS MASTVLWTVFLGKVV QNSRWPGEVSFKVSRLLLHPYHEEDSHDYDVALLQLDHPVRS AAVRPVCLPARSHFF EPGLHCWITGWGALREGGPISNALQKVDVQLIPQDLCSEVYRY QVTPRMLCAGYRKGK KDACQGDSSGGLVCKALSGRWFLAGLVSWGLGCGRP NYFGVY TRITGVISWIIQQVVT</p>
3	Матриптаза-3 человека		<p>ID номер в Uniprot: Q7RTY8 (Цитоплазматический домен и лидерная последовательность выделены <i>курсивом</i>, трансмембранный домен подчеркнут, и ECD выделен ЖИРНЫМ ШРИФТОМ)</p>	<p><i>MDKENS DVSAAPADLKISNISVQV VSAQKKLPVRRPPLPGRRLPLPGRR PPORPIGKA KPKKQSKKKVPFWNVQNKIILFTVFLFILAVIAWTLLWL YISKTESKD AFYFAGMFRI TNI EFLPEYRQKESREFLSVSRTVQQVINLVYTTSAFSKFYEQSV VADVSSNNKGGLL VHFVIVFVMPRAKGHIFCEDCVAAILKDSIQTSIINRTSVGSLQG LAVDMDSVVLNAG LRSDYSSTIGSDKGC SQYFYAEHLSLHYPLEISAASGRLMCHFKL VAIVGYLIRLSIK SIQIEADNCVTDLSLTIYDSSLPIRSSILYRICEPTRTLMSFVSTNNL MLVTFKSPHIR RLSGIRAYFEVIPEQKCENTVLVKDITGFEGKISSPYPSYPPK CKCTWKFQTSLSLST LGIALKFYNYSITKKSMKGCEHGWWEINEHMYCGSYMDHQTI FRVPSPLVHIQLQCSS RLSDKPLLA EYGSYNISQPCPVGSFRCSSGLCVPQAQRCDGVND CFDESEDELFCVSPQ</i></p>

				<p>PACNTSSFRQHGPLICDGFRDCENGRDEQNCTQSIPCNNRTFKC GNDICFRKQNAKCD GTVDCPDGSDEEGCTCSRSSALHRIIGGTDLTLEGGWPWQVSL HFVGSAYCGASVISR EWLLSAAHCFHGNRLSDPTPWT AHLGMYVQGN AKFVSPVRR I VVHEYNSQTFDYDIA LLQLSIAWPETLKQLIQPICIPPTGQRVRSGEKCVVTGWGRRH EADNKGSLVLQQA EV ELIDQTL CVSTYGIITSRMLCAGIMSGKRDACKGDSGGPLSCRR KSDGKWILTGIVSW GHGSGRPNFPGVYTRVSNFVPIHKYVPSLL</p>
4	Матриптаза-2 мышь		<p>ID номер в Uniprot: Q9DBI0 (Цитоплазматический домен и лидерная последовательность выделены <i>курсивом</i>, трансмембранный домен подчеркнут, и ECD выделен ЖИРНЫМ ШРИФТОМ)</p>	<p><i>MPRCFOLPCSTRMPTTEVPQAADGQGDAGDGEEAAEPEGKFKPPKNT</i> <i>KRKNRDYVRF</i> <u>PLLLVLAALVSAGVMLWYFLGYKAEVTVSQVYSGSLRVLNRHFS</u> QDLGRRESIAFRSE SAKAQKMLQELVASTRLGTYYNSSSVYSFGEGPLTCFFWFILDI PEYQRLTLSPEVVR ELLVDELLSNSSTLASYSKTEYEVDPEGLVILEASVNDIVVLNSTL GCYRYSYVNPQV LPLKGPDQQTTSCLWHLQGPEDLMIKVRLEWTRVDCRDRVAM YDAAGPLEKRLITSVY GCSRQEPVMEVLASGSVMAVVWKKGMHSYYDPFLLSVKSVAF QDCQVNLTLLEGRLDTO GFLRTPYYPSYSPSTHCSWHLTVPSLDYGLALWFDAYALRRQ KYNRLCTQGQWMIQN RRLCGFRTLQPYAERIPMVASDGV TINF T SQISLTGPGVQVYYSL YNQSDPCPGEFLC SVNGLCVPACDGIKDCPNGLDERNCVCRAMFQCQEDSTCISLPR VCDRQPDCLNGSDE EQCQEGVPCGTFTFQCEDRSCVKKPNPECDGQSDCRDGSDEQH CDCGLQGLSSRIVGG TVSSEGEWPWQASLQIRGRHICGGALIADRWWITA AHCFQEDS MASPKLWTVFLGKMR QNSRWPGEVSFKVSRLFLHPYHEEDSHDYDVALLQLDHPVVYS ATVRPVCLPARSHFF EPGQHCWITGWGAQREGGPVSNTLQKVDVQLVPQDLCSEAYR YQVSPRMLCAGYRKGK KDACQDGGPLVCREPSGRWFLAGLVSWGLGCGRPNFFGVY TRVTRVINWQQVLT</p>

5	Матриптаза-2 крысы		<p>Эталонная последовательность в NCBI: XP_006242057.1 (Цитоплазматический домен и лидерная последовательность выделены <i>курсивом</i>, трансмембранный домен подчеркнут, и ECD выделен ЖИРНЫМ ШРИФТОМ)</p>	<p><i>mprcfqlpcstrmptaevpqaaggqgdggdgeeaepegvfkaprnakrkrdrdyvrfi</i> <i>plllvlaalasagvmlwyflgykaevtisqvysgslrvlnrhfsqdlarresiafrte</i> takaqkmfqlvastrlgttyynsssiyafgegplciffwfildipeyqrldtspevvr ellvgellsnssalasyrteyevdpeglvileasvndivvlnstlgeyrysvnpgqv lrlrgpdqqttsclwhlqgpedlmlkvqlewtrvdrdrvamydaagplekrlitsvy gcsrqpvmevlasgsvmavvwkkghsfydpflsvksvafqdcqvnltlegrldpq gflrtpyypsypssthcswhltpslldyglalwfdalayalrrqkynllctqgqwmiqn rrlcgfrtlqpyaeripvvasdgitinfstqisltpgpgvvyyslynqsdpcpgeflc svnglcvpacdgikdcpnglderncvcramfqcqedstcislprvcdrrpdcngsde eqcqegevpctgftfqcedrscvkkpncpedgqadcrdgsdeehcdcglqgppsriegg amssegepwqaslrqirgrhicggaliadrwvitaahcfqedsmasprlwtvflgkmr qnsrwpgevsfkvsrlflhpyheedshdydvallqldhppvysatrvpvcparshff epgqhewitgwaqreggpgsstlqkvdvqlipqdlcneayryqvtpmrlcagyrkkg kdacqgdsggplvckepsgrwflaglvswglgcrpnffgvvtrvrvnwiqqvlt</p>
6	Матриптаза-2 яванского макака		<p>ID номер в Uniprot: A0A2K5VAP0 (Цитоплазматический домен и лидерная последовательность выделены <i>курсивом</i>, трансмембранный домен подчеркнут, и ECD выделен ЖИРНЫМ ШРИФТОМ)</p>	<p><i>MPVAKAPOVAGGQGDGGDGEAEPEGMFEACEDSKRKARGYLRLAP</i> <i>LWLTLLVVLTSVG</i> VLLWYFLGYKAEVTVSQVYSGSLRVLNHRHFSQDLTRRESSAFRS ETAKAQKMLKELIA STRLGTYYNSSSVYSFGEGPLTCFFWFILQIPEHRRLMLSPEVVQ ALLVEELLSTVNS SAAVPYRAEYEVDPGLVILEASVKDIAALNSTLGCYRYSYVGQ GQVLRLLKGPDLAS SCLWHLQGPEDLMLKLRLLEWTLAECRDLAMYDVAGPLEKR LITSVYGCSRQEPVVEV LASGAIMAVVWKKGLHSYYDPFMLSQSVVVFQACEVNLTDD RLDSQGVLPSTPYFPSY YSPRTHCSWHLTVPSLDYGLALWFDAYALRRQKYDLPCTQGQ WTIQNRRLCGLRILQP YAERIPVVATAGITINFSTQISLTGPGVRVHYGLYNQSDPCPGEF LCSVNGLCVPACD GVKDCPNGLDERNCVCRAFQCCQEDSTCISLLKVCDDGQPDCLN GSDEERCQEGVPCGT FTFQCEDQSCVKKPNPQCDGRPDCRDGSDEQHCDGLQGPSSR IVGGAVSSEGEWPWQ ASLQVRGRHICGGALIADRWVITAACHCFQEDSMASPALWTVFL GKVWQNSRWPGEVSF KVSRLLLHPYHEEDSHDYDVALLQLDHPVRSAAVRPVCLPAR SHFFEPGLHCWITGW GALREGGPTSALQKVDVQLIPQDLCSAYRYQVTPRMLCAGY RKGGKDACQGDSSGP</p>

				LVCKALSGRWFLAGLVSWGLGCGRPNYFGVYTRITGVIGWIQ QVVT
7	НАИ-2 мыши		ID номер в Uniprot: Q9WU03 (Сигнальный пептид выделен курсивом, ECD выделен ЖИРНЫМ ШРИФТОМ , трансмембранный домен подчеркнут, и цитоплазматический оставлен без изменений)	<i>MAQLCELRRGRALLALVASLLLSGAQ</i> VASRELDVHESCGVSKVVGK CRASIPRWYNI TDGSCQPFVYGGCEGNGNNYQSKEECLDKCAGVTENTTDDMA RNRNGADSSVLSVPRK QSAEDLSAEIFNYEEYC VPKAVTGPCRAAFPRWYYDTEKNSCIS FIYGGCRGNKNSYL <u>SQEACMQHCSGKQMHPFLTPGLKAVILVGLFLMVLILLGTSMV</u> CLIRVVRKQERAL RTVWSTADDKEQLVKNTCVL
8	Матриптаза-2 человека, рекомбинантный белок	Меченный His белок	Аминокислотная последовательность, Enzo, каталожный номер: ALX-201-752-0500	YKAEVMVSQVYSGSLRVLNRHFSQDLTRRESSAFRSETAKAQKML KELITSTRLGTY NSSSVYSFGEGPLTCFFWFILQIPEHRRLMLSPEVVQALLVEELLSTV NSSAAVPYRA EYEVDP EGLVILEASVKDIAALNSTLGCYRYSYVGGQVLRLKGPD HLASSCLWHLQG PKDLMLKLRLEWTLAECRDLAMYDVAGPLEKRLITSVYGCSRQE PVVEVLASGAIMA VVWKKGLHSYYDPFVLSVQPVVVFQACEVNLTLDNRLDSQGVLPSTP YFPSYYSPQTHCS WHLTVPSLDYGLALWFDAYALRRQKYDLPCTQGQWTIQNRRLCG LRILQPYAERIPVV ATAGITINFTSQISLTGPGVRVHYGLYNQSDPCPGEFLCSVNGLCVP ACDGVKDCPNG LDERNCVCRAFQCKEDSTCISLPK VCDGQPDCLN GSDEEQCQEGV PCGTFTFQCEDR SCVKKPNPQCDGRPD CRDGSDEEH CDCGLQGPSSRIVGGAVSSEGE WPWQASLQVRGR HICGGALIADR WVITAAHCFQEDSMAS TVLWTVFLGKVVQNSRWP GEVSFKVSRLLLH PYHEEDSHDYDVALLQLDHPVVRSAAVRPVCLPARSHFFEPGLHC WITGWGALREGGP ISNALQKVDVQLIPQDLCSEVYRYQVTPRMLCAGYRKGKKDACQG DSGGPLVCKALSG RWFLAGLVSWGLGCGRPNYFGVYTRITGVISWIQQVVTGKPIP NPL LGLDSTHHHHHH
9	Антиген матриптаза-2 человека, метка eGFP/flag tag	Меченный eGFP и flag, экспрессированный на		MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLT LKFICTTGKLPVPW PTLVTTLTYGVCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDD GNYKTRAEVKFE

		клетках антиген	<p> GDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYNNSHNVYIMADKQKNGI KVNFKIRHNIED GSVQLADHYQQNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHM VLLEFVTAAGITL GMDELYKMLLLFHSKRMPVAEAPQVAGGQGDGGDGEEAEPEGMF KACEDSKRKARGYL RLVPLFVLLALLVLASAGVLLWYFLGYKAEVMVSQVYSGSLRVLN RHFSDLTRRESS AFRSETAKAQKMLKELITSTRLGTYYNSSSVYSFGEGPLTCFFWFIL QIPEHRRMLLS PEVVQALLVEELLSTVNSSAAVPYRAEYEVDP EGLVILEASVKDIAA LNSTLGCYRYS YVGQGVRLRLKGPDLASSCLWHLQGPKDLMLKLRLEWTLAECR DRLAMYDVAGPLEK RLITSVYGCSRQEPVVEVLASGAIMAVVWKKGLHSYYPFVLSVQP VVFQACEVNLT DNRLDSQGVLPSTPYFPSYYSPQTHCSWHLTVPSLDYGLALWFDAY ALRRQKYDLPCTQ GQWTIQNRRLCGLRILQPYAERIPVVATAGITINFTSQISLTGPGVRV HYGLYNQSDP CPGEFLCSVNGLCVPACDGVKDCPNGLDERNCVCRATFQCKEDST CISLPKVCDDGQPD CLNGSDEEQCQEGVPCGTFTFQCEDRSCVKKPNPQCDGRPDCRDGS DEEHCDGLQGP SSRIVGGAVSSEGEWPWQASLQVRGRHICGGALIADRWWITAACHCF QEDSMASVLTWT VFLGKVVQNSRWPGEVSFKVSRLLLHPYHEEDSHDYDVALLQLDH PVVRSAAVRPVCL PARSHFFEPGLHCWITGWGALREGGPISNALQKVDVQLIPQDLCSE VYRYQVTPRMLC AGYRKGGKDACQGDSSGGLVCKALSGRWFLAGLVSWGLGCGRPN YFGVYTRITGVISW IQQVVTDYKDDDDK </p>
10	Антиген матриптаза-2 человека	Немеченый экспрессиро- ванный на клетках антиген	<p> MPVAEAPQVAGGQGDGGDGEEAEPEGMFKACEDSKRKARGYLRL VPLFVLLALLVLAS AGVLLWYFLGYKAEVMVSQVYSGSLRVLN RHFSDLTRRESSAFR SETAKAQKMLKEL ITSTRLGTYYNSSSVYSFGEGPLTCFFWFILQIPEHRRMLLSPEVVQA LLVEELLSTV NSSAAVPYRAEYEVDP EGLVILEASVKDIAALNSTLGCYRYSYVGQ GQVRLRLKGPDL </p>

			<p>ASSCLWHLQGPKDLMLKLRLEWTLAECRDLAMYDVAGPLEKRLI TSVYGC SRQEPVV EVLASGAIMAVVWKKGLHSYYDPFVLSVQPVVVFQACEVNLTLDNR LDSQGV LSTPYFP SYYSPO THCSWHLTVPSLDYGLALWFDAYALRRQKYDLPCTQGG WTIQNRRLCGLRIL QPYAERIPVVATAGITINFTSQISLTGPGVRVHYGLYNQSDPCPGEFL CSVNGLCVPA CDGVKDCPNGLDERNCVCRATFQCKEDSTCISLPK VCDGQPDCLN GSDEEQCQEGVPC GTFTFQCEDRSCVKKPNPQCDGRPDCRDGSDEEH CDCGLQG PSSRI VGGAVSSEGEWP WQASLQVRGRHICGGALIADRWWITAAHCFQEDSMAS TVLWTVFL GK V W Q N S R W P G E V SFKVSRLLLHPYHEEDSHDYDVALLQLDHPVVRSAAVRPVCLPARS HFFEPGLHCWIT GWGALREGGPISNALQKVDVQLIPQDLCSEVYRYQVTPRMLCAGY RKGKDACQGD SG GPLVCKALS GRWFLAGLVSWGLGCRPNYFGVYTRITGVISWIIQQ VVT</p>
11	Матриптаза-2 человека, вариант антигена K253E	Немеченый экспрессирова нный на клетках антиген	<p>MPVAEAPQVAGGQGDGGDGEAEPEGMFKACEDSKRKARGYLRL VPLFVLLALLVLAS AGVLLWYFLGYKAEVMVSQVYSGSLRVLNRHFSQDLTRRESSAFR SETAKAQKMLKEL ITSTRLGTYYNSSSVYSFGEGPLTCFFWFILQIPEHRLMLSPEVVQA LLVEELLSTV NSSAAVPYRAEYEVDP EGLVILEASVKDIAALNSTLGCYRYSYVGQ GQVLR LK G P D H L ASSCLWHLQGPEDLMLKLRLEWTLAECRDLAMYDVAGPLEKRLI TSVYGC SRQEPVV EVLASGAIMAVVWKKGLHSYYDPFVLSVQPVVVFQACEVNLTLDNR LDSQGV LSTPYFP SYYSPO THCSWHLTVPSLDYGLALWFDAYALRRQKYDLPCTQGG WTIQNRRLCGLRIL QPYAERIPVVATAGITINFTSQISLTGPGVRVHYGLYNQSDPCPGEFL CSVNGLCVPA CDGVKDCPNGLDERNCVCRATFQCKEDSTCISLPK VCDGQPDCLN GSDEEQCQEGVPC GTFTFQCEDRSCVKKPNPQCDGRPDCRDGSDEEH CDCGLQG PSSRI VGGAVSSEGEWP WQASLQVRGRHICGGALIADRWWITAAHCFQEDSMAS TVLWTVFL GK V W Q N S R W P G E V</p>

				<p>SFKVSRLLLHPYHEEDSHDYDVALLQLDHPVVRSAAVRPVCLPARS HFFEPGLHCWIT GWGALREGGPISNALQKVDVQLIPQDLCSEVYRYQVTPRMLCAGY RKGKKDACQGDSG GPLVCKALSGRWFLAGLVSWGLGCGRPNYFGVYTRITGVISWIIQQ VVT</p>
12	Матриптаза-2 человека, вариант антигена V7 36A	Немеченый экспрессирова нный на клетках антиген		<p>MPVAEAPQVAGGQGDGGDGEAEPEGMFKACEDSKRKARGYLRL VPLFVLLALLVLAS AGVLLWYFLGYKAEVMVSQVYSGSLRVLNRHFSQDLTRRESSAFR SETAKAQKMLKEL ITSTRLGTYYNSSSVYSFGEGPLTCFFWFILQIPEHRRMLLSPEVVQA LLVEELLSTV NSSAAMPYRAEYEVDPGLVILEASVKDIAALNSTLGCYRYSYVGQ GOVLRKGPDL ASSCLWHLQGPDKMLKLRLEWTLAECRDLAMYDVAGPLEKRLLI TSVYGCSRQEPVV EVLASGAIMAVVWKKGLHSYYDPFVLSVQPVVVFQACEVNLTLNDR LDSQGVLPSTPYFP SYSPQTHCSWHLTVPSLDYGLALWFDAYALRRQKYDLPCTQGG WTIQNRRLCGLRIL QPYAERIPVVATAGITINFTSQISLTGPGVRVHYGLYNQSDPCPGEFL CSVNGLCVPA CDGVKDCPNGLDERNCVCRATFQCKEDSTCISLPK VCDGQPDCLN GSDEEQCQEGVPC GTFTFQCEDRSCVKKPNPQCDGRPDCRDGSDEEH CDCGLQGPSSRI VGGAVSSEGEWP WQASLQVRGRHICGGALIADRWVITAAHCFQEDSMASVLTWTVFL GKVVQNSRWPGEV SFKVSRLLLHPYHEEDSHDYDVALLQLDHPVVRSAAVRPVCLPARS HFFEPGLHCWIT GWGALREGGPISNALQKVDVQLIPQDLCSEAYRYQVTPRMLCAGY RKGKKDACQGDSG GPLVCKALSGRWFLAGLVSWGLGCGRPNYFGVYTRITGVISWIIQQ VVT</p>

13	Матриптаза-2 человека, вариант антигена V7 36A, K253E	Немеченый экспрессированный на клетках антиген	<p>MPVAEAPQVAGGQGDGGDGEEAEPEGMFKACEDSKRKARGYLRL VPLFVLLALLVLAS AGVLLWYFLGYKAEVMVSQVYSGSLRVLNRHFSQDLTRRESSAFR SETAKAQKMLKEL ITSTRLGTYYNSSSVYSFGEGPLTCFFWFILQIPEHRLMLSPEVVQA LLVEELLSTV NSSAAVPYRAEYEVDP EGLVILEASVKDIAALNSTLGCYRYSYVGQ GOVLRRLKGPDL ASSCLWHLQGPEDLMLKLRLLEWTLAECRDLAMYDVAGPLEKRLI TSVYGCSRQEPVV EVLASGAIMAVVWKKGLHSYYDPFVLSVQPVVVFQACEVNLTLDNR LDSQGVLPSTPYFP SYYSPTQTHCSWHLTVPSLDYGLALWFDAYALRRQKYDLPCTQGG WTIQNRRLCGLRIL QPYAERIPVVATAGITINFTSQISLTGPGVRVHYGLYNQSDPCPGEFL CSVNGLCVPA CDGVKDCPNGLDERNCVCRATFQCKEDSTCISLPKVC DGQPDCLN GSDEEQCQEGVPC GTFTFQCEDRSCVKKPNPQCDGRPCRDGSDEEH CDCGLQG PSSRI VGGAVSSEGEWP WQASLQVRGRHICGGALIADR WVITAAHCFQEDSMAS TVLWTVFL GK V W Q N S R W P G E V SFKVSRLLLHPYHEEDSHDYDVALLQLDHPVVRSAAVRPVCLPARS HFFEPGLHCWIT GWGALREGGPISNALQKVDVQLIPQDLCSEAYRYQVTPRMLCAGY RK G K K D A C Q G D S G GPLVCKALSGRWFLAGL VSWGLGCGRPNYFGVYTRITGVISWIQQ VVT</p>
14	Антиген матриптаза-1 человека, метка his	Меченный His экспрессированный на клетках антиген	<p>MGSDRARKGGGPKDFGAGLKYNSRHEKVNGLEEGVEFLPVNNV KKVEKHGPGRWVVL AAVLIGLLL VLLGIGFLVWHLQYRDVRVQKVFNGYMRITNENFVD AYENSNSTEFVSL ASKVKDALKLL YSGVPFLGPYHKESAVTAFSEGSVIAYYWSEFSIPQ HLVEEAERVMA EERVVMLPPRARSLKSFVVTSVVAFPTDSKT VQRTQDNSCSFGLHA RGVELMRFTTPG FPDSPYPAHARCQWALRGDADSVLSLTFRSFDLASC DERGS DLVTV YNTLSPMEPHAL VOLCGTYPPSYNLTFHSSQNVLLITLITNTERRHPGF EATFFQLPRMS SCGGRLRKAQ GTFNSPYYPGHYPPNIDCTWNIEVPNNQHVKVRFKFFYLLEPGVPA GTCPKDYVEING</p>

			<p>EK YCGERSQFVVTSNSNKITVRFHSDQSYTDTGFLAEYLSYDSSDPC PGQFTCRTGRC IRKELRCDGWADCTDHSDELNCSCDAGHQFTCKNKFCCKPLFWVCD SVNDCGDN SDEQG CSCPAQTFRCSNGKCLSKSQQCNGKDDCGDGSDEASCPKVVVTC TKHTYRCLNGLCL SKGNPECDGKEDCSDGSDEKDCDCGLRSFTRQARVVGTD ADEGE WPWQVSLHALGQG HICGASLISPNWLVSAAHCYIDDRGFYSDPTQWTAFLGLHDQSQR SAPGVQERRLKR IISHPPFNDFTFDYDIALLELEKPAEYSSMVRPICLPDASHVFPAGKAI WVTGWGHTQ YGGTGALILQKGEIRVINQTT CENLLPQQITPRMMC VGFLSGGV DSC QGDSGGPLSSV EADGRIFQAGVVS WGDGCAQRNKPGVYTRLPLFRDWIKENTGVGG GGSHHHHHH</p>
15	Антиген матриптаза-3 человека, метка his	Меченный His, экспрессирова нный на клетках антиген	<p>MDKENS DVSAAPADLKISNISVQVVS AQKKLPVRRPPLPGRRLPLP GRRPPQRP I GKA KPKKQSKKKVPFWNVQNKIILFTVFLFILAVIAWTLLWLYISKTESK DAFYFAGMFRI TNIEFLPEYRQKESREFLSVSRTVQQVINLVYTTSAFSKFYEQSVVA DVSSNNKGGLL VHFWIVFVMPRAKGHIFCEDCVAAILKDSIQTSIINRTSVGSLQGLA VDMDSVVLNAG LRSDYSSTIGSDKGCSQYFYAEHL SLHYPLEISAASGRLMCHFKLVA IVGYLIRLSIK SIQIEADNCVTDSLTIYDSLPIRSSILYRICEPTRTLMSFVSTNNLML VTFKSPHIR RLSGIRAYFEVIPEQKCENTVLVKDITGFEGKISSPYPSYPPKCKC TWKFQTSLSLST LGIALKFYNY SITKKSMKGCEHGWEINEHMYCGSYMDHQ TIFRV PSPLVHIQLQCSS RLSDKPLLA EYGSYNISQPCPVGSFRCSSGLCVPQAQRCDGVND CF DESDELFCVSPQ PACNTSSFRQHGPLICDGFRDCENGRDEQNCTQSIPCNNRTFKCGN DICFRKQNAKCD GTVDCPDGSDEEGCTCSRSSALHRIIGGTD TLEGGWPWQVSLHFV GSAYCGASVISR EWLLSAAHCFHGNRLSDPTPWT AHLGMYVQGN AKFVSPVRRIVVH EY YNSQTFDYDIA LLQLSIAWPETLKQLIQPICIPPTGQRVRSGEKCWVTGWGRRHEAD NKGSLVLQQA EV</p>

			ELIDQTLCVSTYGIITSRMLCAGIMSGKR DACKGDSGGPLSCRRKSD GKWILTGIVSW GHGSGRPNFPGVYTRVSNFVPWIHKYVPSLLGGGGSHHHHHH
16	Антиген матриптаза-2 мышь, метка eGFP/flag	Меченный eGFP и flag, экспрессирова нный на клетках антиген	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFVSVEGEGEDATYGKLT KFICTTGKLPVPW PTLVTTLYGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDD GNYKTRAEVKFE GDTLVNRIELKGI DFKEDGNILGHKLEYNYN SHNVYIMADKQKNGI KVNFKIRHNIED GSVQLADHYQQNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALS KDPNEKRDHM VLLEFVTAAGITL GMDELYKMPCRFQLPCSTRMPTTEVPQAADGQGDAGDGEEAAEPE GKFKPPKNTKRKN RDYVRF TPLLLVLAALVSAGVMLWYFLGYKAEVTVS QVYSGSLRV LNRHFSQDLGRRE SIAFRSESAKAQKMLQELVASTRLGTYYNSSSVYSFGEGPLTCFFWF ILDIPEYQRLT LSPEVVRELLVDELLSNSSTLAS YKTEYEVDP EGLVILEASVNDIVV LNSTLGCYRYS YVNP GQVLPLKGPDQQTTSCLWHLQGPEDLMIKVRLEWTRVDCRD RVAMYDAAGPLEK RLITSVYGC SRQEPVMEVLASGSVMAVVWKKGMHSYYDPFLLSVK SVAFQDCQVNLTL EGR LDTQGFLRTPYPSYSPSTHCSWHLTVPSLDYGLALWFDAY ALRRQKYNRLCTQ GQWMIQNRRLCGFRTLQPYAERIPMVASDGV TINF T SQISLTGPGV QVYYSLYNQSDP CPGEFLCSVNGLCVPACDGIKDCPNGLDERNCVC RAMFQCQEDST CISLPRVCDRQPD CLNGSDEEQCQEGVPCGTF TFQCEDRSCVKKPNPECDGQSDCRDGS DEQHCDGLQGL SSRIVGGTVSSEGEWPWQASLQIRGRHICGGAL IADRWWVITAAHCF QEDSMASPKLWT VFLGKMRQNSRWPGEVSFKVSRLFLHPYHEEDSHDYDVAL LQLDH PVVYSATVRPVCL PARSHFFEPGQHCWITGWGAQREGGPVSNTLQKVDVQLVPQDLCS EAYRYQVSPRMLC AGYRK GKKDACQGDSSGGPLVCREPSGRWFLAGLVSWGLGCGRPN FFGVYTRVTRVINW IQQVLT DYKDDDDK

17	Антиген матриптаза-2 мышь	Немеченый экспрессиро- ванный на клетках антиген		MPTTEVPQAADGQGDAGDGEEAAEPEGKFKPPKNTKRKNRDYVR FTPLLLVLAALVSA GVMLWYFLGYKAEVTVSQVYSGSLRVLNRHFSQDLGRRESIAFRS ESAKAQKMLQELV ASTR LGTYYNSSSVYSFGEGPLTCFFWFILDIPEYQRLTLSPEVVREL LVDELLSNSS TLASYKTEYEVDPEGLVILEASVNDIVVLNSTLGCYRYSYVNPQV LPLKGPDQQTTS CLWHLQGPEDLMIKVRLEWTRVDCRDRVAMYDAAGPLEKRLITSV YGCSRQEPVMEVL ASGSVMAVVWKKGMHSYYPFLLSVKSVAFQDCQVNLTLLEGRLD TOGFLRTPYPSYY SPSTHCSWHLTVPSLDYGLALWFDAYALRRQKYNRLCTQGQWMI QNRRLCGFRTLQPY AERIPMVASDGVTFINFTSQISLTGPGVQVYYSLYNQSDPCPGEFLCS VNGLCVPACDG IKDCPNGLDERNCVCRAMFQCQEDSTCISLPRVCDRQPDCLNGSDE EQCQEGVPCGTF TFQCEDRSCVKKPNPECDGQSDCRDGSDEQHCDLGLQLSSRIVGG TVSSEGEWPWQA SLQIRGRHICGALIADRWWVITAAHCFQEDSMASPKLWTVFLGKMR QNSRWPGEVSFK VSRLFLHPYHEEDSHDYDVALLQLDHPVVYSATVRPVCLPARSHFF EPGQHCWITGWG AQREGGPVSNLQKVDVQLVPQDLCSEAYRYQVSPRMLCAGYRK GKKDACQGDSSGGL VCREPSGRWFLAGLVSWGLGCRPNFFGVYTRVTRVINWIQQVLT
7	Антиген HAI-2 мышь	Немеченый экспрессиро- ванный на клетках антиген		MAQLCELRRGRALLALVASLLLSGAQVASRELDVHESCGVSKVVG KCRASIPRWWYNI TDGSCQPFVYGGCEGNGNNYQSKEECLDKCAGVTENTTDDMARN RNGADSSVLSVPRK QSAEDLSAEIFYEYCVPKAVTGPCRAAFPRWYYDTEKNSCISFIY GGCRGNKNSYL SQEACMQHCSGKQMHPFLTPGLKAVILVGLFLMVLILLGTSMVCL IRVVRKQERAL RTVWSTADDKEQLVKNTCVL

18	Антиген матриптаза-2 крысы	Немеченый экспрессированный на клетках антиген	MPTAEVPQAAGGQGDGGDGEEAAEPEGVFKAPRNAKRKDRDYVR FTPLLLVLAALASA GVMLWYFLGYKAEVTISQVYSGSLRVLNRHFSQDLARRESIAFRTE TAKAQKMFQELV ASTRLGTYYNSSSIYAFGEGPLICFFWFILDIPEYQRLTLSPEVVRELL VGELLSNSS ALASYRTEYEVDPEGLVILEASVNDIVVLNSTLGCYRYSYVNPQQV LRLRGPDQQTTS CLWHLQGPEDLMLKVQLEWTRVDCRDRVAMYDAAGPLEKRLITS VYGCSRQEPVMEVL ASGSVMAVVWKKGLHSFYDPFLLSVKSVAFQDCQVNLTLLEGRLDP QGFLRTPYPSYY SPSTHCSWHLTVPSLDYGLALWFDAYALRRQKYNLLCTQGQWMI QNRRLCGFRTLQPY AERIPVVASDGITINFTSQISLTGPGVQVYYSLYNQSDPCPGEFLCSV NGLCVPACDG IKDCPNGLDERNCVCRAMFQCQEDSTCISLPRVCDRQPDCLNGSDE EQCQEGVPCGTF TFQCEDRSCVKKPNPECDGQADCRDGSDEEHCDGLQGSSRIVGG AMSSEGEWPWQA SLQIRGRHICGGALIADRWWITA AHCFQEDSMASPRLWTVFLGKMR QNSRWPGEVSFK VSRLFLHPYHEEDSHDYDVALLQLDHPVVYSATVRPVCLPARSHFF EPGQHCWITGWG AQREGGPGSSTLQKVDVQLIPQDLCNEAYRYQVTPRMLCAGYRKG KKDACQGDSSGGPL VCKEPSGRWFLAGLVSWGLGCRPNFFGVYTRVTRVVNWIQQVLT
19	Антиген матриптаза-2 яванского макака	Немеченый экспрессированный на клетках антиген	MPVAKAPQVAGGQGDGGDGEEAEPEGMFEACEDSKRKARGYLRL APLWLTLVVLTSVG VLLWYFLGYKAEVTVSQQVYSGSLRVLNRHFSQDLTRRESSAFRSET AKAQKMLKELIA STRLGTYYNSSSVYSFGEGPLTCFFWFILQIPEHRRMLLSPEVVQAL LVEELLSTVNS SAAVPYRAEYEVDPEGLVILEASVKDIAALNSTLGCYRYSYVVGQGG VLRLKGPDLAS SCLWHLQGPEDLMLKLRLWTLAECRDLAMYDVAGPLEKRLITS VYGCSRQEPVVEV LASGAIMAVVWKKGLHSYYDPFMLSQSVVFQACEVNLTLDLRL DSQGVLPSTPYFPSY YSPRTHCSWHLTVPSLDYGLALWFDAYALRRQKYDLPCTQGQWTI QNRRLCGLRILQP

			<p>YAERIPVVATAGITINFTSQISLTGPGVRVHYGLYNQSDPCPGEFLCS VNGLCVPACD GVKDCPNGLDERNCVCRAFQEQEDSTCISLLKVCDCGQPDCLNGS DEERCQEGVPCGT FTFQCEDQSCVKKPNPQCDGRPDCRDGSDEQHCDGLQGPSSRIVG GAVSSEGEWPWQ ASLQVRGRHICGGALIADRWWITA AHCFQEDSMASPALWTVFLGK VWQNSRWPGEVSF KVSRIILHPYHEEDSHDYDVALLDHPVVRSAAVRPVCLPARSH FFEPGLHCWITGW GALREGGPTSINALQKVDVQLIPQDLCSEAYRYQVTPRMLCAGYRK GKKDACQGDSSGP LVCKALSGRWFLAGLVSWGLGCGRPNYFGVYTRITGVIGWIQQVV T</p>
20	Белок ECD матриптазы-2 человека, метка his	Меченный His белок	<p>YKAEVMVSQVYSGSLRVLNRHFSQDLTRRESSAFRSETAKAQKML KELITSTRLGTY NSSSVYSFGGGLTCFFWFILQIPEHRRLMLSPEVVQALLVEELLSTV NSSAAVPYRA EYEVDPGLVILEASVKDIAALNSTLGCYRYSYVGGQVLRRLKGPD HLASSCLWHLQG PKDLMLKLRLEWTLAECRDLAMYDVAGPLEKRLITSVYGCSRQE PVVEVLASGAIMA VWKKGLHSYYDPFVLSVQPVVFQACEVNLTLDNRLDSQGVLPSTP YFPSYSPQTHCS WHLTVPSLDYGLALWFDAYALRRQKYDLPCTQGQWTIQNRRLCG LRILQPYAERIPVV ATAGITINFTSQISLTGPGVRVHYGLYNQSDPCPGEFLCSVNGLCVP ACDGVKDCPNG LDERNCVCRAFQCKEDSTCISLPKVCDCGQPDCLNGSDEEQCQEGV PCGTFTFQCEDR SCVKKPNPQCDGRPDCRDGSDEEHCDGLQGPSSRIVGGAVSSEGE WPWQASLQVRGR HICGGALIADRWWITA AHCFQEDSMASVLTWTVFLGK VWQNSRWP GEVSFKVSRIILH PYHEEDSHDYDVALLDHPVVRSAAVRPVCLPARSHFFEPGLHC WITGWGALREGGP ISINALQKVDVQLIPQDLCSEVYRYQVTPRMLCAGYRK GKKDACQG DSGGPLVCKALSG RWFLAGLVSWGLGCGRPNYFGVYTRITGVISWIQQVV TGGGGSSG GGSHHHHHHGS HH</p>

21	Белок маскированн ый ECD матриптазы - 2 человека, метка his	Меченный His белок		YKAEVMVSVQVYSGSLRVLNRHFSQDLTRRESSAFRSETAKAQKML KELITSTRLGTY NSSSVYSFGEGPLTCFFWFILQIPEHRLML SPEVVQALLVEELLSTV NSSAAVPYRA EYEVDP EGLVILEASVKDIAALNSTLGCYRYSYVGGQVLRRLKGPD HLASSCLWHLQG PKDLMKLRLEWTLAECRDLAMYDVAGPLEKRLITSVYGCSRQE PVVEVLASGAIMA VVWKKGLHSYYDPFVLSVQPVVVFQACEVNLTLDNRLDSQGVLPSTP YFPSYSPQTHCS WHLTVPSLDYGLALWFDA YALRRQKYDLPCTQGQWTIQNRRLCG LRILQPYAERIPVV ATAGITINFTSQISLTGPGVRVHYGLYNQSDPCPGEFLCSVNGLCVP ACDGVKDCPNG LDERNCVCRA TFQCKEDSTCISLPK VCDGQPDCLN GSDEEQCQEGV PCGTFTFQCEDR SCVKKPNPQCDGRPDCRDGSDEEHCD SGLQGPSSRGGGGSGGGGS HHHHHHGSHHHH
22	Белок ECD матриптазы-1 человека, метка his	Меченный His белок		WHLQYRDV RVQKVFNGYM RITNENFVDA YENSNSTEFVSLASKVK DALKLLYSGVPFL GPYHKESAVTAFSEGSVIAYYWSEFSIPQHLVEEAERVMAEERVVM LPPRARSLKSFV VTSVVAFP TDSKTVQRTQDN SCFGLHARGVELMRFTTPGF PDSPY PAHARCQWALRG DADSVLSLTFRSFDL ASCDERGSDLVTVYNTLSPMEPHALVQLCGT YPPSYNLTFHSS QNVLLITLITNTERRHPGFEATFFQLPRMSSCGGRLRKAQGTFN SPY YPGHYPPNIDC TWNIEVPNNQHVKVRFKFFYLLEPGVPAGTCPKDYVEINGEKYCGE RSQFVVTSNSNK ITVRFHSDQSYTDTGFLAEYLSYDSSDPCPGQFTCRTGRCIRKELRC DGWADCTDHSD ELNCSCDAGHQFTCKNKFKCKPLFWVCD SVNDCGDNSDEQGCSCPA QTFRCSNGKCLSK SQQCNGKDDCGDGSDEASCPKVNVTCTKH TYRCLNGLCLSKGNP ECDGKEDCSDGSD EKDCDCGLRSFTRQARVVG GTDADEGEWPWQVSLHALGQGHICG ASLISPNWLVSAAH CYIDDRGFRYSDPTQWTAFLGLHDQSQRSAPGVQERRLKRIISHPPF NDFTFDYDIAL LELEKPAEYSSMVRPICLPDASHVFPAGKAIWVTGWGHTQYGGTG ALILQKGEIRVIN

			QTTCENLLPQQITPRMMC VGFLSGGVDS CQGDSGGPLSSVEADGRI FQAGVVS WGDGC AQRNKP G VYTR LPLFRDWIKENTGVGGGGSGGGGSHHHHHH
23	Белок ECD матриптазы-2 мышь, метка his	Меченный His белок	YKAEVTVSQVYSGSLRVLNRHFSQDLGRRESIAFRSESAKAQKMLQ ELVASTRLGTY Y NSSSVYSFGEGPLTCFFWFILDIPEYQRLTLSPEVVRELLVDELLSNS STLASYKTEY EVDPEGLVILEASVNDIVVLNSTLGCYRYSYVNPQVLPKGPDQQ TTSCLWHLQGPE DLMIKVRLEWTRVDCRDRVAMYDAAGPLEKRLITSVYGCSRQEPV MEVLASGSMVAVV WKKGMHSY YDPFLLSVKSVAFQDCQVNL TLEGRLDTQGFLRTPYY PSY YSPSTHCSWH LTVPSLDYGLALWFDAYALRRQKYNRLCTQGQWMIQNRRLCGFR TLQPYAERIPMVAS DGVTINFTSQISLTGPGVQVYYSLYNQSDPCPGEFLLCSVNGLCVPAC DGIKDCPNGLD ERNVCVCRAMFQCQEDSTCISLPRVCDRQPDCLNGSDEEQCQEGVPC GTFTFQCEDRSC VKKPNPECDGQSDCRDGSDEQHCDGLQGLSSRIVGGTVSSEGEW PWQASLQIRGRHI CGGALIADRWVITAAHCFQEDSMASPKLWTVFLGKMRQNSRWPG EVSFKVSRLFLHPY HEEDSHDYDVALQLDHPVVYSATVRPVCLPARSHFFEPGQHCWIT GWGAQREGGPVS NTLQKVDVQLVPQDLCSEAYRYQVSPRMLCAGYRKGKKDACQGD SGGPLVCREPSGRW FLAGLVSWGLGCGRPNFFGVYTRVTRVINWIQQVLTGGGGSGGGG SHHHHHHGSHHHH
24	Белок ECD HAI-2 мышь	Меченный His белок	ASRELDVHESCGVSKVVGKCRASIPRWWYNITDGSCQPFVYGGCE GNGNNYQSKEECL DKCAGVTENTTDDMARNRNGADSSVLSVPRKQSAEDLSAEIFNYE EYCVPKAVTGPCR AAFPRWYYDTEKNSCISFIYGGCRGNKNSYLSQEACMQHCSGKQM HPFLTPGLK

25	Белок ECD матриптазы-2 яванского макака, His-метка	Меченный His белок	Аминокислотная последовательность белка собственного производства	<p>VSQVYSGSLRVLNRHFSQDLTRRESSAFRSETAKAQKMLKELIAST RLGTYYNSSSVY SFGEGPLTCFFWFILQIPEHRRMLMSPEVVQALLVEELLSTVNSSAA VPYRAEYEVDP EGLVILEASVKDIAALNSTLGCYRYSYVGGQVLRRLKGPDLASSC LWHLQGPELML KLRLEWTLAECRDLAMYDVAGPLEKRLITSVYGCSRQEPVVEVL ASGAIMAVVWKKG LHSYYDPFMLSQSVVFQACEVNLTLDDRLDSQGVLPSTPYFPSYYS PRTHCSWHLTPV SLDYGLALWFDAYALRRQKYDLPCTQGQWTIQNRRLCGLRILQPY AERIPVVATAGIT INFTSQISLTGPGVVRVHYGLYNQSDPCPGEFLCSVNGLCVPACDGV KDCPNGLDERNC VCRAFQCEQEDSTCISLLKVCDDGQPDCLNGSDEERCQEGVPCGTFT FQCEDQSCVKKP NPQCDGRPDGRDGSDEQHCDCGLQGPSSRIVGGAVSSEGEWPWQA SLQVRGRHICGGA LIADRWVITAAHCFQEDSMASPALWTVFLGKVVQNSRWPGEVSFK VSRLLLHPYHEED SHDYDVALQLDHPVVRSAAVRPVCLPARSHFFEPGLHCWITGWG ALREGGPTSNALQ KVDVQLIPQDLCSEAYRYQVTPRMLCAGYRKGGKDACQGDSSGGP LVCKALSGRWFLAG LVSWGLGCGRPNYFGVYTRITGVIGWIQQVVTGGGGSSGGGSHHH HHHGSHHHH</p>
26	Белок ECD матриптазы-2 крысы, метка his	Меченный His белок	Аминокислотная последовательность белка собственного производства	<p>YKAEVTISQVYSGSLRVLNRHFSQDLARRESIAFRRTETAKAQKMFQ ELVASTRLGTY Y NSSIYAFGEGPLICFFWFILDIPEYQRLTLSPEVVRELLVGELLSNSS ALASYRTEY EVDPEGLVILEASVNDIVVLNSTLGCYRYSYVNPQVLRRLRGPDQQ TTSCWLWHLQGPE DLMLKVQLEWTRVDCRDRVAMYDAAGPLEKRLITSVYGCSRQEP VMEVLASGSVMAVV WKKGLHSFYDPFLLSVKSVAFQDCQVNLTLLEGRLDPQGFLRTPYYP SYSPSTHCSWH LTVPSLDYGLALWFDAYALRRQKYNLLCTQGQWMIQNRRLCGFR TLQPYAERIPVVAS DGITINFTSQISLTGPGVQVYYSLYNQSDPCPGEFLCSVNGLCVPAC DGIKDCPNGLD ERNCVCRAMFQCEQEDSTCISLPRVCDRQPDCLNGSDEEQCQEGVPC GTFTFQCEDRSC</p>

				VKKPNPECDGQADCRDGSDEEHCDCLQGPPSSRIVGGAMSSEGEW PWQASLQIRGRHI CGGALIADRWVITAAHCFQEDSMASPRLWTVFLGKMRQNSRWPG EVSFKVSRFLHPY HEEDSHDYDVALLQLDHPVVYSATVRPVCLPARSHFFEPGQHCWIT GWGAQREGGPGS STLQKVDVQLIPQDLCEAYRYQVTPRMLCAGYRKGGKDACQGD SGGPLVCKEPSGRW FLAGLVSWGLGCGRPNFFGVYTRVTRVVNWIQQVLTGGGGSGGG GSHHHHHHGSHHHH
27	Метка flag			DYKDDDDK
28	Апротинин		ID номер в Uniprot: P00974 (последовательность сигнального пептида выделена <i>курсивом</i> , пропептид подчеркнут, и зрелая цепь выделена ЖИРНЫМ ШРИФТОМ) Sigma, каталожный номер: A3428	<i>MKMSRLCLSVALLVLLGTLAA</i> <u>STPGCDTSNQAKAQRPDFCLEPPYTG</u> PCKARIIRYFY <u>NAKAGLCQTFVYGGCRAKRNNFKSAEDCMRTC</u> <u>GGGAIGPWENL</u>
29	NORI-001	CDRH1 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH1 с использованием IMGT	GYTLSEFS
30	NORI-001	CDRH2 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH2 с использованием IMGT	FDPEKGKT
31	NORI-001	CDRH3 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH3 с использованием IMGT	VTEGHFYGSGVFDF
32	NORI-001	CDRH1 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH1 с использованием Kabat	EFSIH
33	NORI-001	CDRH2 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH2 с использованием Kabat	GFDPEKGKTIYAQKFQG
34	NORI-001	CDRH3 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH3 с использованием Kabat	EGHFYGSGVFDF

35	NORI-001	Вариабельная область тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKVSGYTLSEFSIHWVRQAPGKGL EWMGGFDPEKGKT IYAQKFQGRVTMTEDTSTDYAYMDLSSLRSEDTAVYYCVTEGHFY GSGVDFWGGQTL VTVSS
36	NORI-001	Вариабельная область тяжелой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты VH	CAGGTCCAGCTGGTACAATCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGG GGCCTCAGTGAAGG TCTCCTGCAAAGTCTCCGGATACACCCTCAGTGAATTCTCCATAC ACTGGGTGCGACA GGCTCCTGGAAAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGCTTTGATCCTG AAAAAGGTAAAACA ATCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCGAGG ACACATCAACAGACA CAGCCTACATGGACCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCC GTGTATTACTGTGT AACAGAGGGACATTTCTATGGTTCGGGGGTCTTTGACTTCTGGG GCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCCTCA
37	NORI-001	Полноразмерная последовательность тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность тяжелой цепи	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKVSGYTLSEFSIHWVRQAPGKGL EWMGGFDPEKGKT IYAQKFQGRVTMTEDTSTDYAYMDLSSLRSEDTAVYYCVTEGHFY GSGVDFWGGQTL VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV SKYGPCCPCPA PEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWY VDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPQ VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFF LYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLGLK
38	NORI-001	Полноразмерная последовательность тяжелой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты тяжелой цепи	CAGGTCCAGCTGGTACAATCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGG GGCCTCAGTGAAGG TCTCCTGCAAAGTCTCCGGATACACCCTCAGTGAATTCTCCATAC ACTGGGTGCGACA GGCTCCTGGAAAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGCTTTGATCCTG AAAAAGGTAAAACA ATCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCGAGG ACACATCAACAGACA

				CAGCCTACATGGACCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCC GTGTATTACTGTGT AACAGAGGGACATTTCTATGGTTCGGGGGTCTTTGACTTCTGGG GCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCCTCAGCCAGCACCAAGGGCCCTTCCGTGTTCCCC CTGGCCCCCTTGCA GCAGGAGCACCTCCGAATCCACAGCTGCCCTGGGCTGTCTGGTG AAGGACTACTTTCC CGAGCCCGTGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCGCTCTGACATCCG GCGTCCACACCTTT CCTGCCGTCTCCTGCAGTCCTCCGGCCTCTACTCCCTGTCTCCGTG GTGACCGTGCCTA GCTCCTCCCTCGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACCAC AAACCCTCCAACAC CAAGGTGGACAAACGGGTTCGAGAGCAAGTACGGCCCTCCCTGC CCTCCTTGTCCTGCC CCCGAGTTCGAAGGCGGACCCAGCGTGTTCCCTGTTCCCTCCTAA GCCCAAGGACACCC TCATGATCAGCCGGACACCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGAT GTGAGCCAGGAGGA CCCTGAGGTCCAGTTCAACTGGTATGTGGATGGCGTGGAGGTGC ACAACGCCAAGACA AAGCCCCGGGAAGAGCAGTTCAACTCCACCTACAGGGTGGTCAG CGTGCTGACCGTGC TGCATCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGT CAGCAATAAGGGACT GCCCAGCAGCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCTAAAGGCCAG CCCCGGGAACCTCAG GTGTACACCCTGCCTCCCAGCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCA GGTGAGCCTGACCT GCCTGGTGAAGGGATTCTACCCTTCCGACATCGCCGTGGAGTGG GAGTCCAACGGCCA GCCCCGAGAACAATTATAAGACCACCCCTCCCGTCTCCTCGACAGCG ACGGATCCTTCTTT CTGTACTCCAGGCTGACCGTGGATAAGTCCAGGTGGCAGGAAGG CAACGTGTTTCAGCT GCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAG TCCCTGAGCCTGTC CCTGGGAAAG
39	NORI-001	CDRL1 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL1 с использованием IMGT	QGLRFD

40	NORI-001	CDRL2 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL2 с использованием IMGT	AAS
41	NORI-001	CDRL3 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL3 с использованием IMGT	LQHNNYPWT
42	NORI-001	CDRL1 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL1 с использованием KABAT	RPSQGLRFDFG
43	NORI-001	CDRL2 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL2 с использованием KABAT	AASILQS
41	NORI-001	CDRL3 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL3 с использованием KABAT	LQHNNYPWT
44	NORI-001	Вариабельная область легкой цепи	Аминокислотная последовательность VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRPSQGLRFDFGWYQQRPGKAPRR LIYAASILQSGV PSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQHNNYPWTFGQGTKVE IK
45	NORI-001	Вариабельная область легкой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCATCCCTGTCTGCATCTGTT GGAGACAGAGTCA CCATCACTTGCCGGCCAAGTCAGGGCCTTAGATTTGATTTCCGGCT GGTATCAACAGAG ACCAGGTAAAGCCCCTAGGCGCCTGATCTATGCGGCATCCATTT TGCAAAGTGGGGTC CCATCAAGATTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCCTCT CACAATCAGCAGCC TGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAACATAACA ATTATCCGTGGAC GTTCCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAA
46	NORI-001	Полноразмерн ая последователь ность легкой цепи	Аминокислотная последовательность легкой цепи	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRPSQGLRFDFGWYQQRPGKAPRR LIYAASILQSGV PSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQHNNYPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDYSTYS LSSTLTLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

47	NORI-001	Полноразмерная последовательность легкой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты легкой цепи	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCATCCCTGTCTGCATCTGTT GGAGACAGAGTCA CCATCACTTGCCGGCCAAGTCAGGGCCTTAGATTTGATTTCCGGCT GGTATCAACAGAG ACCAGGTAAAGCCCCTAGGCGCCTGATCTATGCGGCATCCATTT TGCAAAGTGGGGTC CCATCAAGATTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCCTCT CACAATCAGCAGCC TGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAACATAACA ATTATCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAACGTACGGTGGCC GCTCCCTCCGTGTT ATCTTCCCACCTTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCTTCT GTCGTGTGCCTGC TGAACAACTTCTACCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAAGGTG GACAACGCCCTGCA GTCCGGCAACTCCCAGGAATCCGTGACCGAGCAGGACTCCAAGG ACAGCACCTACTCC CTGTCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCA CAAGGTGTACGCCT GCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGTCT TTCAACCGGGGCGA GTGT
48	NORI-002	CDRH1 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH1 с использованием IMGT	GFTFGDFG
49	NORI-002	CDRH2 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH2 с использованием IMGT	IRSKPYGGTT
50	NORI-002	CDRH3 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH3 с использованием IMGT	SRNEILTGYIYFDY
51	NORI-002	CDRH1 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH1 с использованием Kabat	DFGMS
52	NORI-002	CDRH2 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH2 с использованием Kabat	FIRSKPYGGTTDYAPSVRG
53	NORI-002	CDRH3 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH3 с использованием Kabat	NEILTGYIYFDY

54	NORI-002	Вариабельная область тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность VH	EVQLVESGGGLVKPGRSLRLSCTGSGFTFGDFGMSWFRQAPGKGL EWVCFIRSKPYGG TTDYAPSVRGRFSISRDDSKGIVYLMNSLRTEDTAVYYCSRNEILT GYYIFDYWGQG TLVTVSS
55	NORI-002	Вариабельная область тяжелой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты VH	GAGGTTTCAGTTGGTGGGAATCTGGGGGAGGCTTGGTAAAGCCAGG GCGGTCCCTGAGAC TCTCCTGTACAGGTTCTGGATTCACCTTTGGTGATTTTGGTATGA GCTGGTTCCGTC GGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTATGTTTCATTAGAAGCA AACCCATGGTGGGA ACAACAGATTACGCCCCGTCTGTGAGAGGCAGATTCAGCATCTC AAGAGATGATTCCA AAGGCATCGTCTATCTACAGATGAACAGCCTGAGAACCGAGGAC ACAGCCGTCTATTA TTGTAGTAGAAACGAAATTTTGACTGGTTATTATATCTTTGACTA CTGGGGCCAGGGA ACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
56	NORI-002	Полноразмерная последовательность тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность тяжелой цепи	EVQLVESGGGLVKPGRSLRLSCTGSGFTFGDFGMSWFRQAPGKGL EWVCFIRSKPYGG TTDYAPSVRGRFSISRDDSKGIVYLMNSLRTEDTAVYYCSRNEILT GYYIFDYWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPC PAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFN WYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVSFCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK
57	NORI-002	Полноразмерная последовательность тяжелой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты тяжелой цепи	GAGGTTTCAGTTGGTGGGAATCTGGGGGAGGCTTGGTAAAGCCAGG GCGGTCCCTGAGAC TCTCCTGTACAGGTTCTGGATTCACCTTTGGTGATTTTGGTATGA GCTGGTTCCGTC GGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTATGTTTCATTAGAAGCA AACCCATGGTGGGA ACAACAGATTACGCCCCGTCTGTGAGAGGCAGATTCAGCATCTC AAGAGATGATTCCA

				AAGGCATCGTCTATCTACAGATGAACAGCCTGAGAACCGAGGAC ACAGCCGTCTATTA TTGTAGTAGAAACGAAATTTTGACTGGTTATTATATCTTTGACTA CTGGGGCCAGGGA ACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCCAGCACCAAGGGCCCTTCCGT GTTCCCCCTGGCCC CTTGCAGCAGGAGCACCTCCGAATCCACAGCTGCCCTGGGCTGT CTGGTGAAGGACTA CTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCGCTCTGA CATCCGGCGTCCAC ACCTTTCCTGCCGTCTGCAGTCCTCCGGCCTCTACTCCCTGTCC TCCGTGGTGACCG TGCCTAGCTCCTCCCTCGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTG GACCACAAACCCTC CAACACCAAGGTGGACAAACGGGTCGAGAGCAAGTACGGCCCT CCCTGCCCTCCTTGT CCTGCCCCCGAGTTCGAAGGCGGACCCAGCGTGTTCCCTGTTCCCT CCTAAGCCCAAGG ACACCCTCATGATCAGCCGGACACCCGAGGTGACCTGCGTGGTG GTGGATGTGAGCCA GGAGGACCCTGAGGTCCAGTTCAACTGGTATGTGGATGGCGTGG AGGTGCACAACGCC AAGACAAAGCCCCGGAAGAGCAGTTCAACTCCACCTACAGGG TGGTCAGCGTGCTGA CCGTGCTGCATCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGC AAGGTCAGCAATAA GGGACTGCCCAGCAGCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCTAAA GGCCAGCCCCGGGAA CCTCAGGTGTACACCCTGCCTCCCAGCCAGGAGGAGATGACCAA GAACCAGGTGAGCC TGACCTGCCTGGTGAAGGGATTCTACCCTTCCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGTCCAA CGGCCAGCCCGAGAACAATTATAAGACCACCCCTCCCGTCCTCG ACAGCGACGGATCC TTCTTTCTGTA CTCCAGGCTGACCGTGGATAAGTCCAGGTGGCA GGAAGGCAACGTGT TCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACC CAGAAGTCCCTGAG CCTGTCCCTGGGAAAG
58	NORI-002	CDRL1 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL1 с использованием IMGT	HDITNY

59	NORI-002	CDRL2 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL2 с использованием IMGT	DAS
60	NORI-002	CDRL3 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL3 с использованием IMGT	QQYYNLPLT
61	NORI-002	CDRL1 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL1 с использованием KABAT	QASHDITNYLI
62	NORI-002	CDRL2 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL2 с использованием KABAT	DASILET
60	NORI-002	CDRL3 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL3 с использованием KABAT	QQYYNLPLT
63	NORI-002	Вариабельная область легкой цепи	Аминокислотная последовательность VL	DIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCQASHDITNYLIWYQQKPGKAPRL IFDASILETGV PSRFSGSGSGTDFTFTISLQPEDFATYYCQQYYNLPLTFGGGTKVDI K
64	NORI-002	Вариабельная область легкой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCTTCTTTA GGAGACAGAGTCA CCATCACTTGCCAGGCGAGTCATGACATTACCAACTATTTGATTT GGTATCAGCAGAA ACCGGGGAAAGCCCCTAGACTCCTTATCTTCGATGCATCCATTTT GGAAACAGGGGTC CCATCAAGGTTTCAGTGGAAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTT CACCATCAGCAGCC TGCAGCCTGAAGATTTTGCAACATATTACTGTCAACAATATTATA ATCTCCCGCTCAC TTTCGGC GGAGGAACCAAGGTGGACATCAA
65	NORI-002	Полноразмерн ая последователь ность легкой цепи	Аминокислотная последовательность легкой цепи	DIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCQASHDITNYLIWYQQKPGKAPRL IFDASILETGV PSRFSGSGSGTDFTFTISLQPEDFATYYCQQYYNLPLTFGGGTKVDI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDYSTYS LSSTLTLTKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
66	NORI-002	Полноразмерн ая последователь	Последовательность нуклеиновой кислоты легкой цепи	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCTTCTTTA GGAGACAGAGTCA CCATCACTTGCCAGGCGAGTCATGACATTACCAACTATTTGATTT GGTATCAGCAGAA

		ность легкой цепи		ACCGGGGAAAGCCCCTAGACTCCTTATCTTCGATGCATCCATTTT GGAAACAGGGGTC CCATCAAGGTTTCAGTGGAAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTT CACCATCAGCAGCC TGCAGCCTGAAGATTTTGCAACATATTACTGTCAACAATATTATA ATCTCCCGCTCAC TTTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGACATCAAACGTACGGTGGCC GCTCCCTCCGTGTTT ATCTTCCCACCTTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCTTCT GTCGTGTGCCTGC TGAACAACCTTCTACCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAAGGTG GACAACGCCCTGCA GTCCGGCAACTCCCAGGAATCCGTGACCGAGCAGGACTCCAAGG ACAGCACCTACTCC CTGTCCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCA CAAGGTGTACGCCT GCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGTCT TTCAACCGGGGCGA GTGT
48	NORI-003	CDRH1 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH1 с использованием IMGT	GFTFGDFG
49	NORI-003	CDRH2 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH2 с использованием IMGT	IRSKPYGGTT
50	NORI-003	CDRH3 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH3 с использованием IMGT	SRNEILTGYIIFY
51	NORI-003	CDRH1 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH1 с использованием Kabat	DFGMS
52	NORI-003	CDRH2 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH2 с использованием Kabat	FIRSKPYGGTTDYAPSVRG
53	NORI-003	CDRH3 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH3 с использованием Kabat	NEILTGYIIFY
67	NORI-003	Вариабельная область тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность VH	EVQLVESGGGLVKPGRSLRLSCTGSGFTFGDFGMSWFRQAPGKGL EWVGFIRSKPYGG TTDYAPSVRGRFSISRDDSKGIVYLMNSLRTEDTAVYYCSRNEILT GYYIIFYWGQG TLVTVSS

68	NORI-003	Вариабельная область тяжелой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты VH	GAGGTTTCAGTTGGTGGAAATCTGGGGGAGGCTTGGTAAAGCCAGG GCGGTCCCTGAGAC TCTCCTGTACAGGTTCTGGATTACCTTTGGTGATTTTGGTATGA GCTGGTTCCGTCA GGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTAGGTTTCATTAGAAGC AAACCCTATGGTGGA ACAACAGATTACGCCCCGTCTGTGAGAGGCAGATTCAGCATCTC AAGAGATGATTCCA AAGGCATCGTCTATCTACAGATGAACAGCCTGAGAACCGAGGAC ACAGCCGTCTATTA TTGTAGTAGAAACGAAATTTGACTGGTTATTATATCTTTGACTA CTGGGGCCAGGGA ACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
69	NORI-003	Полноразмерная последовательность тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность тяжелой цепи	EVQLVESGGGLVKPGRSLRLSCTGSGFTFGDFGMSWFRQAPGKGL EWVGFIRSKPYGG TTDYAPSVRGRFSISRDDSKGIVYLMNSLRTEDTAVYYCSRNEILT GYYIFDYWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPC PAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFN WYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
70	NORI-003	Полноразмерная последовательность тяжелой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты тяжелой цепи	GAGGTTTCAGTTGGTGGAAATCTGGGGGAGGCTTGGTAAAGCCAGG GCGGTCCCTGAGAC TCTCCTGTACAGGTTCTGGATTACCTTTGGTGATTTTGGTATGA GCTGGTTCCGTCA GGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTAGGTTTCATTAGAAGC AAACCCTATGGTGGA ACAACAGATTACGCCCCGTCTGTGAGAGGCAGATTCAGCATCTC AAGAGATGATTCCA AAGGCATCGTCTATCTACAGATGAACAGCCTGAGAACCGAGGAC ACAGCCGTCTATTA TTGTAGTAGAAACGAAATTTGACTGGTTATTATATCTTTGACTA CTGGGGCCAGGGA ACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCCAGCACCAAGGGCCCTTCCGT GTTCCCCCTGGCCC

				<p>CTTGCAGCAGGAGCACCTCCGAATCCACAGCTGCCCTGGGCTGT CTGGTGAAGGACTA CTTTCCCGAGCCCCTGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCGCTCTGA CATCCGGCGTCCAC ACCTTTCCTGCCGTCTGCAGTCCTCCGGCCTCTACTCCCTGTCC TCCGTGGTGACCG TGCCTAGCTCCTCCCTCGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTG GACCACAAACCCTC CAACACCAAGGTGGACAAACGGGTCGAGAGCAAGTACGGCCCT CCCTGCCCTCCTTGT CCTGCCCCCGAGTTCGAAGGCGGACCCAGCGTGTTCCCTGTTCCCT CCTAAGCCCAAGG ACACCCTCATGATCAGCCGGACACCCGAGGTGACCTGCGTGGTG GTGGATGTGAGCCA GGAGGACCCTGAGGTCCAGTTCAACTGGTATGTGGATGGCGTGG AGGTGCACAACGCC AAGACAAAGCCCCGGGAAGAGCAGTTCAACTCCACCTACAGGG TGGTCAGCGTGCTGA CCGTGCTGCATCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGC AAGGTGAGCAATAA GGGACTGCCAGCAGCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCTAAA GGCCAGCCCCGGGAA CCTCAGGTGTACACCCTGCCTCCCAGCCAGGAGGAGATGACCAA GAACCAGGTGAGCC TGACCTGCCTGGTGAAGGGATTCTACCCTTCCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGTCCAA CGGCCAGCCCGAGAACAATTATAAGACCACCCCTCCCGTCCTCG ACAGCGACGGATCC TTCTTTCTGTACTCCAGGCTGACCGTGGATAAGTCCAGGTGGCA GGAAGGCAACGTGT TCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACC CAGAAGTCCCTGAG CCTGTCCCTGGGAAAG</p>
58	NORI-003	CDRL1 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL1 с использованием IMGT	HDITNY
59	NORI-003	CDRL2 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL2 с использованием IMGT	DAS
60	NORI-003	CDRL3 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL3 с использованием IMGT	QQYYNLPLT

61	NORI-003	CDRL1 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL1 с использованием KABAT	QASHDITNYLI
62	NORI-003	CDRL2 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL2 с использованием KABAT	DASILET
60	NORI-003	CDRL3 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL3 с использованием KABAT	QQYYNLPLT
63	NORI-003	Вариабельная область легкой цепи	Аминокислотная последовательность VL	DIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCQASHDITNYLIWYQQKPGKAPRL IFDASILETGV PSRFSGSGSGTDFFTISSLQPEDFATYYCQQYYNLPLTFGGGKVDI K
71	NORI-003	Вариабельная область легкой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCTTCTTTA GGAGACAGAGTCA CCATCACTTGCCAGGCGAGTCATGACATTACCAACTATTTGATTT GGTATCAGCAGAA ACCGGGGAAAGCCCCTAGACTCCTTATCTTCGATGCATCCATTTT GGAAACAGGGGTC CCATCAAGGTTTCAGTGGAAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTT CACCATCAGCAGCC TGCAGCCTGAAGATTTTGCAACATATTACTGTCAACAATATTATA ATCTCCCGCTCAC TTTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGACATCAA
65	NORI-003	Полноразмерн ая последователь ность легкой цепи	Аминокислотная последовательность легкой цепи	DIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCQASHDITNYLIWYQQKPGKAPRL IFDASILETGV PSRFSGSGSGTDFFTISSLQPEDFATYYCQQYYNLPLTFGGGKVDI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKSTYS LSSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
72	NORI-003	Полноразмерн ая последователь ность легкой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты легкой цепи	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCTTCTTTA GGAGACAGAGTCA CCATCACTTGCCAGGCGAGTCATGACATTACCAACTATTTGATTT GGTATCAGCAGAA ACCGGGGAAAGCCCCTAGACTCCTTATCTTCGATGCATCCATTTT GGAAACAGGGGTC CCATCAAGGTTTCAGTGGAAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTT CACCATCAGCAGCC TGCAGCCTGAAGATTTTGCAACATATTACTGTCAACAATATTATA ATCTCCCGCTCAC

				TTTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGACATCAAACGTACGGTGGCC GCTCCCTCCGTGTT ATCTTCCCACCTTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCTTCT GTCGTGTGCCTGC TGAACAATTCTACCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTG GACAACGCCCTGCA GTCCGGCAACTCCCAGGAATCCGTGACCGAGCAGGACTCCAAGG ACAGCACCTACTCC CTGTCCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCA CAAGGTGTACGCCT GCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGTCT TTCAACCGGGGCGA GTGT
48	NORI-004	CDRH1 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH1 с использованием IMGT	GFTFGDFG
49	NORI-004	CDRH2 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH2 с использованием IMGT	IRSKPYGGTT
50	NORI-004	CDRH3 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH3 с использованием IMGT	SRNEILTGYIIFYDY
51	NORI-004	CDRH1 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH1 с использованием Kabat	DFGMS
73	NORI-004	CDRH2 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH2 с использованием Kabat	FIRSKPYGGTTDYAPSVKD
53	NORI-004	CDRH3 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH3 с использованием Kabat	NEILTGYIIFYDY
74	NORI-004	Варибельная область тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность VH	EVQLVESGGGLVKPGRSLRLSCTGSGFTFGDFGMSWFRQAPGKGL EWVCFIRSKPYGG TTDYAPSVKDRFTISRDDSKDIVYLQMNSLRTEDTAVYYCSRNEILT GYYIIFYDWGQG TLVTVSS
75	NORI-004	Варибельная область тяжелой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты VH	GAGGTGCAGTTGGTGGAAATCTGGGGGAGGCTTGGTAAAGCCAG GGCGGTCCCTGAGAC TCTCCTGTACAGGTTCTGGATTACCTTTGGTGATTTTGGTATGA GCTGGTCCGTCA

				GGCGCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTATGTTTCATTAGAAGC AAACCCTATGGTGA ACAACAGATTACGCCCCGTCTGTGAAAGACAGATTCACCATCTC AAGAGATGATTCCA AAGACATCGTCTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAACCGAGGAC ACAGCCGTCTATTA TTGTAGTAGAAACGAAATTTTGACTGGTTATTATATCTTTGACTA CTGGGGCCAGGGA ACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
76	NORI-004	Полноразмерная последовательность тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность тяжелой цепи	EVQLVESGGGLVKPGRSLRLSCTGSGFTFGDFGMSWFRQAPGKGL EWVCFIRSKPYGG TTDYAPSVKDRFTISRDDSKDIVYLMNSLRTEDEVYYCSRNEILT GYYIFDYWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPC PAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFN WYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
77	NORI-004	Полноразмерная последовательность тяжелой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты тяжелой цепи	GAGGTGCAGTTGGTGGAACTCTGGGGGAGGCTTGGTAAAGCCAG GGCGGTCCCTGAGAC TCTCCTGTACAGGTTCTGGATTCACCTTTGGTGATTTTGGTATGA GCTGGTTCCGTCA GGCGCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTATGTTTCATTAGAAGC AAACCCTATGGTGA ACAACAGATTACGCCCCGTCTGTGAAAGACAGATTCACCATCTC AAGAGATGATTCCA AAGACATCGTCTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAACCGAGGAC ACAGCCGTCTATTA TTGTAGTAGAAACGAAATTTTGACTGGTTATTATATCTTTGACTA CTGGGGCCAGGGA ACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCCAGCACCAAGGGCCCTTCCGT GTTCCCCCTGGCCC CTTGCAGCAGGAGCACCTCCGAATCCACAGCTGCCCTGGGCTGT CTGGTGAAGGACTA CTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCGCTCTGA CATCCGGCGTCCAC

				ACCTTTCCTGCCGTCCTGCAGTCCTCCGGCCTCTACTCCCTGTCC TCCGTGGTGACCG TGCCTAGCTCCTCCCTCGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTG GACCACAAACCCTC CAACACCAAGGTGGACAAACGGGTCGAGAGCAAGTACGGCCCT CCCTGCCCTCCTTGT CCTGCCCCCGAGTTCGAAGGCGGACCCAGCGTGTTCCCTGTTCCCT CCTAAGCCCAAGG ACACCCTCATGATCAGCCGGACACCCGAGGTGACCTGCGTGGTG GTGGATGTGAGCCA GGAGGACCCTGAGGTCCAGTTCAACTGGTATGTGGATGGCGTGG AGGTGCACAACGCC AAGACAAAGCCCCGGAAGAGCAGTTCAACTCCACCTACAGGG TGGTCAGCGTGCTGA CCGTGCTGCATCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGC AAGGTCAGCAATAA GGGACTGCCCAGCAGCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCTAAA GGCCAGCCCCGGGAA CCTCAGGTGTACACCCTGCCTCCCAGCCAGGAGGAGATGACCAA GAACCAGGTGAGCC TGACCTGCCTGGTGAAGGGATTCTACCCTTCCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGTCCAA CGGCCAGCCCGAGAACAATTATAAGACCACCCCTCCCGTCCTCG ACAGCGACGGATCC TTCTTTCTGTACTCCAGGCTGACCGTGGATAAGTCCAGGTGGCA GGAAGGCAACGTGT TCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACC CAGAAGTCCCTGAG CCTGTCCCTGGGAAAG
58	NORI-004	CDRL1 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL1 с использованием IMGT	HDITNY
59	NORI-004	CDRL2 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL2 с использованием IMGT	DAS
60	NORI-004	CDRL3 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL3 с использованием IMGT	QQYYNLPLT
61	NORI-004	CDRL1 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL1 с использованием KABAT	QASHDITNYLI

62	NORI-004	CDRL2 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL2 с использованием KABAT	DASILET
60	NORI-004	CDRL3 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL3 с использованием KABAT	QQYYNLPLT
63	NORI-004	Вариабельная область легкой цепи	Аминокислотная последовательность VL	DIQMTQSPSSLSASLGDRVITTCQASHDITNYLIWYQQKPGKAPRL IFDASILETGV PSRFSGSGSGTDFTFITSSLQPEDFATYYCQQYYNLPLTFGGGKVDI K
78	NORI-004	Вариабельная область легкой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCTTCTTTA GGAGACAGAGTCA CCATCACTTGCCAGGCGAGTCATGACATTACCAACTATTTGATTT GGTATCAGCAGAA ACCGGGGAAAGCCCCTAGACTCCTTATCTTCGATGCATCCATTTT GGAAACAGGGGTC CCATCAAGGTTTCAGTGGAAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTT CACCATCAGCAGCC TGCAGCCTGAAGATTTTGCAACATATTACTGTCAACAATATTATA ATTTGCCGCTCAC TTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGACATCAAA
65	NORI-004	Полноразмерн ая последователь ность легкой цепи	Аминокислотная последовательность легкой цепи	DIQMTQSPSSLSASLGDRVITTCQASHDITNYLIWYQQKPGKAPRL IFDASILETGV PSRFSGSGSGTDFTFITSSLQPEDFATYYCQQYYNLPLTFGGGKVDI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDYSTYS LSSTLTLKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
79	NORI-004	Полноразмерн ая последователь ность легкой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты легкой цепи	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCTTCTTTA GGAGACAGAGTCA CCATCACTTGCCAGGCGAGTCATGACATTACCAACTATTTGATTT GGTATCAGCAGAA ACCGGGGAAAGCCCCTAGACTCCTTATCTTCGATGCATCCATTTT GGAAACAGGGGTC CCATCAAGGTTTCAGTGGAAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTT CACCATCAGCAGCC TGCAGCCTGAAGATTTTGCAACATATTACTGTCAACAATATTATA ATTTGCCGCTCAC TTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGACATCAAACGTACGGTGGCC GCTCCCTCCGTGTTT ATCTTCCCACCTTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCTTCT GTCGTGTGCCTGC

				TGAACAACCTTCTACCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTG GACAACGCCCTGCA GTCCGGCAACTCCCAGGAATCCGTGACCGAGCAGGACTCCAAGG ACAGCACCTACTCC CTGTCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCA CAAGGTGTACGCCT GCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGTCT TTCAACCGGGGCGA GTGT
48	NORI-005	CDRH1 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH1 с использованием IMGT	GFTFGDFG
49	NORI-005	CDRH2 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH2 с использованием IMGT	IRSKPYGGTT
80	NORI-005	CDRH3 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH3 с использованием IMGT	ARNEILTGYYIFDY
81	NORI-005	CDRH1 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH1 с использованием Kabat	DFGLS
82	NORI-005	CDRH2 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH2 с использованием Kabat	FIRSKPYGGTTDYAASVRG
53	NORI-005	CDRH3 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH3 с использованием Kabat	NEILTGYYIFDY
83	NORI-005	Вариабельная область тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность VH	EVHLVESGGGLIKPGRSLRLSCTGSGFTFGDFGLSWFRQAPGKGLE WISFIRSKPYGG TTDYAASVKGRFTISRDDSKSVAYLQMNSLKTEDSAVYYCARNEIL TGYYIFDYWGQG ILVTVSS
84	NORI-005	Вариабельная область тяжелой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты VH	GAGGTACACCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGATAAAGCCAG GGCGGTCCCTGAGAC TCTCCTGTACAGGTTCTGGATTCACCTTTGGTGATTTTGGTCTGA GTTGGTTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATATCTTTCATCAGAAGCA AACCTTATGGTGGG ACAACAGATTACGCCGCTCTGTGAAAGGCAGATTCACCATTTC AAGAGATGATTCCA

				AAAGCGTCGCCTATCTGCAAATGAACAGCCTGAAAACCGAGGACTCAGCCGTGTATTA CTGTGCCAGAAACGAGATTTTGACTGGTACTATATCTTTGACTACTGGGGCCAGGGA ATCCTGGTCACCGTCTCCTCA
85	NORI-005	Полноразмерная последовательность тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность тяжелой цепи	EVHLVESGGGLIKPGRSLRLSCTGSGFTFGDFGLSWFRQAPGKGLEWISFIRSKPYGG TTDYAASVKGRFTISRDDSKSVAYLQMNSLKTEDSAVYYCARNEILTGYEIFDYWGQG ILVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPC PAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK
86	NORI-005	Полноразмерная последовательность тяжелой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты тяжелой цепи	GAGGTACACCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGATAAAGCCAGGGCGGTCCCTGAGAC TCTCCTGTACAGGTTCTGGATTCACCTTTGGTGATTTTGGTCTGAGTTGGTTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATATCTTTCATCAGAAGCAACCTTATGGTGGG ACAACAGATTACGCCGCTCTGTGAAAGGCAGATTCACCATTTC AAGAGATGATTCCA AAAGCGTCGCCTATCTGCAAATGAACAGCCTGAAAACCGAGGACTCAGCCGTGTATTA CTGTGCCAGAAACGAGATTTTGACTGGTACTATATCTTTGACTACTGGGGCCAGGGA ATCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCCAGCACCAAGGGCCCTTCCGTGTTCCCCCTGGCCC CTTGCAGCAGGAGCACCTCCGAATCCACAGCTGCCCTGGGCTGTCTGGTGAAGGACTA CTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCGCTCTGACATCCGGCGTCCAC ACCTTTCCTGCCGTCTCCTGCAGTCTCCGGCCTCTACTCCCTGTCTCCGTGGTGACCG TGCCTAGCTCCTCCCTCGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTG GACCACAAACCCTC

				CAACACCAAGGTGGACAAACGGGTCGAGAGCAAGTACGGCCCT CCCTGCCCTCCTTGT CCTGCCCCCGAGTTCGAAGGCGGACCCAGCGTGTTCCCTGTTCCCT CCTAAGCCCAAGG ACACCCTCATGATCAGCCGGACACCCGAGGTGACCTGCGTGGTG GTGGATGTGAGCCA GGAGGACCCTGAGGTCCAGTTCAACTGGTATGTGGATGGCGTGG AGGTGCACAACGCC AAGACAAAGCCCCGGGAAGAGCAGTTCAACTCCACCTACAGGG TGGTCAGCGTGCTGA CCGTGCTGCATCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGC AAGGTCAGCAATAA GGGACTGCCCAGCAGCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCTAAA GGCCAGCCCCGGGAA CCTCAGGTGTACACCCTGCCTCCCAGCCAGGAGGAGATGACCAA GAACCAGGTGAGCC TGACCTGCCTGGTGAAGGGATTCTACCCTTCCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGTCCAA CGGCCAGCCCGAGAACAATTATAAGACCACCCCTCCCGTCCTCG ACAGCGACGGATCC TTCTTTCTGTA CTCCAGGCTGACCGTGGATAAGTCCAGGTGGCA GGAAGGCAACGTGT TCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACC CAGAAGTCCCTGAG CCTGTCCCTGGGAAAG
87	NORI-005	CDRL1 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL1 с использованием IMGT	QDISNY
59	NORI-005	CDRL2 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL2 с использованием IMGT	DAS
88	NORI-005	CDRL3 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL3 с использованием IMGT	QQYDNLPLT
89	NORI-005	CDRL1 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL1 с использованием KABAT	QASQDISNYLS
62	NORI-005	CDRL2 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL2 с использованием KABAT	DASILET

88	NORI-005	CDRL3 (КАВАТ)	Аминокислотная последовательность CDRL3 с использованием КАВАТ	QQYDNLPLT
90	NORI-005	Вариабельная область легкой цепи	Аминокислотная последовательность VL	DIQMTQSPSSLSASLGDRLTITCQASQDISNYLSWYQLQPGKAPKLL IFDASILETGV PSRFSGSGSGTDFSFVSSLQPEDIATYYCQQYDNLPLTFGGGKTKVD LK
91	NORI-005	Вариабельная область легкой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCTTCTTTA GGAGACAGACTCA CCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTAGCAACTATTTAAGT TGGTATCAACTGCA ACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTTCGATGCATCCATTTT GGAACAGGGGTC CCATCAAGGTTTCAGTGGAAAGTGGATCTGGGACAGATTTTTCTTTC ACCGTCAGTAGCC TGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAACAGTATGAT AATCTCCCGCTCAC TTTCGGCGGGGGGACCAAGGTGGATCTCAAA
92	NORI-005	Полноразмерн ая последователь ность легкой цепи	Аминокислотная последовательность легкой цепи	DIQMTQSPSSLSASLGDRLTITCQASQDISNYLSWYQLQPGKAPKLL IFDASILETGV PSRFSGSGSGTDFSFVSSLQPEDIATYYCQQYDNLPLTFGGGKTKVD LKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFPYAPREKVVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDYSTYS LSSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
93	NORI-005	Полноразмерн ая последователь ность легкой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты легкой цепи	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCTTCTTTA GGAGACAGACTCA CCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTAGCAACTATTTAAGT TGGTATCAACTGCA ACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTTCGATGCATCCATTTT GGAACAGGGGTC CCATCAAGGTTTCAGTGGAAAGTGGATCTGGGACAGATTTTTCTTTC ACCGTCAGTAGCC TGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAACAGTATGAT AATCTCCCGCTCAC TTTCGGCGGGGGGACCAAGGTGGATCTCAAACGTACGGTGGCCG CTCCCTCCGTGTTT ATCTTCCCACCTTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCTTCT GTCGTGTGCCTGC TGAACAACCTTCTACCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAAGGTG GACAACGCCCTGCA

				GTCCGGCAACTCCCAGGAATCCGTGACCGAGCAGGACTCCAAGG ACAGCACCTACTCC CTGTCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCA CAAGGTGTACGCCT GCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGTCT TTCAACCGGGGCGA GTGT
48	NORI-006	CDRH1 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH1 с использованием IMGT	GFTFGDFG
49	NORI-006	CDRH2 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH2 с использованием IMGT	IRSKPYGGTT
80	NORI-006	CDRH3 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH3 с использованием IMGT	ARNEILTGYYIFDY
81	NORI-006	CDRH1 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH1 с использованием Kabat	DFGLS
82	NORI-006	CDRH2 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH2 с использованием Kabat	FIRSKPYGGTTDYAASVKG
53	NORI-006	CDRH3 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH3 с использованием Kabat	NEILTGYYIFDY
94	NORI-006	Вариабельная область тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность VH	EVQLVESGGGLIKPGRSLRLSCTGSGFTFGDFGLSWFRQAPGKGLE WISFIRSKPYGG TTDYAASVKGRFTISRDDSKNVAYLQMNSLKTEDTAVYYCARNEI LTGYYIFDYWGQG TLVTVSS
95	NORI-006	Вариабельная область тяжелой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты VH	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGATTGATAAAGCCAG GGCGGTCCCTGAGAC TCTCCTGTACAGGTTCTGGATTCACCTTTGGTGATTTTGGTCTGA GCTGGTTCGCGCA GGCTCCAGGGAAGGGACTGGAATGGATATCTTTCATTAGAAGTA AACCTTATGGTGGG ACAACAGATTACGCCGCTCTGTGAAAGGCAGATTCACCATATC AAGAGATGATTCCA AAAACGTCGCCTATCTACAAATGAACAGCCTGAAGACCGAGGA CACAGCCGTGTATTA

				CTGTGCTAGAAACGAGATTTTGGCTGGTTATTATATCTTTGACTA CTGGGGCCAGGGA ACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
96	NORI-006	Полноразмерная последовательность тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность тяжелой цепи	EVQLVESGGGLIKPGRSLRLSCTGSGFTFGDFGLSWFRQAPGKGLE WISFIRSKPYGG TTDYAASVKGRFTISRDDSKNVAYLQMNSLKTEDTAVYYCARNEI LTGYYIFDYWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPC PAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFN WYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
97	NORI-006	Полноразмерная последовательность тяжелой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты тяжелой цепи	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGATTGATAAAGCCAG GGCGGTCCCTGAGAC TCTCCTGTACAGGTTCTGGATTCACCTTTGGTGATTTTGGTCTGA GCTGGTTCGGCCA GGCTCCAGGGAAGGGACTGGAATGGATATCTTTCATTAGAAGTA AACCTTATGGTGGG ACAACAGATTACGCCGCTCTGTGAAAGGCAGATTCACCATATC AAGAGATGATTCCA AAAACGTCGCCTATCTACAAATGAACAGCCTGAAGACCGAGGA CACAGCCGTGTATTA CTGTGCTAGAAACGAGATTTTGGCTGGTTATTATATCTTTGACTA CTGGGGCCAGGGA ACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCCAGCACCAAGGGCCCTTCCGT GTCCCCCTGGCCC CTTGCAGCAGGAGCACCTCCGAATCCACAGCTGCCCTGGGCTGT CTGGTGAAGGACTA CTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCGCTCTGA CATCCGGCGTCCAC ACCTTTCCTGCCGTCTGAGTCTCCGGCCTCTACTCCCTGTCC TCCGTGGTGACCG TGCCTAGCTCCTCCCTCGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTG GACCACAAACCCTC CAACACCAAGGTGGACAAACGGGTCGAGAGCAAGTACGGCCCT CCCTGCCCTCCTTGT

				CCTGCCCCCGAGTTCGAAGGCGGACCCAGCGTGTTCCCTGTTCCCT CCTAAGCCCAAGG ACACCCTCATGATCAGCCGGACACCCGAGGTGACCTGCGTGGTG GTGGATGTGAGCCA GGAGGACCCTGAGGTCCAGTTCAACTGGTATGTGGATGGCGTGG AGGTGCACAACGCC AAGACAAAGCCCCGGGAAGAGCAGTTCAACTCCACCTACAGGG TGGTCAGCGTGCTGA CCGTGCTGCATCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGC AAGGTCAGCAATAA GGGACTGCCAGCAGCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCTAAA GGCCAGCCCCGGGAA CCTCAGGTGTACACCCTGCCTCCAGCCAGGAGGAGATGACCAA GAACCAGGTGAGCC TGACCTGCCTGGTGAAGGGATTCTACCCTTCCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGTCCAA CGGCCAGCCCGAGAACAATTATAAGACCACCCCTCCCGTCCTCG ACAGCGACGGATCC TTCTTTCTGTACTCCAGGCTGACCGTGGATAAGTCCAGGTGGCA GGAAGGCAACGTGT TCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACC CAGAAGTCCCTGAG CCTGTCCCTGGGAAAG
98	NORI-006	CDRL1 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL1 с использованием IMGT	QDINNY
59	NORI-006	CDRL2 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL2 с использованием IMGT	DAS
88	NORI-006	CDRL3 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL3 с использованием IMGT	QQYDNLPLT
99	NORI-006	CDRL1 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL1 с использованием KABAT	QASQDINNYLN
62	NORI-006	CDRL2 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL2 с использованием KABAT	DASILET
88	NORI-006	CDRL3 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL3 с использованием KABAT	QQYDNLPLT

100	NORI-006	Вариабельная область легкой цепи	Аминокислотная последовательность VL	DIQMTQSPSSLSASLGDRVITTCQASQDINNYLNWYQVQPGKAPKL LIFDASILETG PSRFSGSGSGTDFSFSTISSLQPEDATYYCQQYDNLPLTFGGGTKVDF K
101	NORI-006	Вариабельная область легкой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCTTCTTTA GGAGACAGAGTCA CCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTAACAACACTATTTAAAT TGGTATCAAGTGCA ACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTTCGATGCATCCATTTT GGAAACAGGGGTC CCATCACGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTCTTTC ACCATCAGTAGCC TGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAACAATATGAT AATCTCCCGCTCAC TTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGATTTCAA
102	NORI-006	Полноразмерная последовательность легкой цепи	Аминокислотная последовательность легкой цепи	DIQMTQSPSSLSASLGDRVITTCQASQDINNYLNWYQVQPGKAPKL LIFDASILETG PSRFSGSGSGTDFSFSTISSLQPEDATYYCQQYDNLPLTFGGGTKVDF KRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDYSTYS LSSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
103	NORI-006	Полноразмерная последовательность легкой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты легкой цепи	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCTTCTTTA GGAGACAGAGTCA CCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTAACAACACTATTTAAAT TGGTATCAAGTGCA ACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTTCGATGCATCCATTTT GGAAACAGGGGTC CCATCACGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTCTTTC ACCATCAGTAGCC TGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAACAATATGAT AATCTCCCGCTCAC TTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGATTTCAAACGTACGGTGGCCG CTCCCTCCGTGTT ATCTTCCCACCTTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCTTCT GTCGTGTGCCTGC TGAACAACCTTCTACCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTG GACAACGCCCTGCA GTCCGGCAACTCCCAGGAATCCGTGACCGAGCAGGACTCCAAGG ACAGCACCTACTCC CTGTCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCA CAAGGTGTACGCCT

				GCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGTCT TTCAACCGGGGCGA GTGT
48	NORI-007	CDRH1 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH1 с использованием IMGT	GFTEGDFG
49	NORI-007	CDRH2 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH2 с использованием IMGT	IRSKPYGGTT
104	NORI-007	CDRH3 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH3 с использованием IMGT	SRNDILTGYYIFDY
51	NORI-007	CDRH1 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH1 с использованием Kabat	DFGMS
105	NORI-007	CDRH2 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH2 с использованием Kabat	FIRSKPYGGTTDYAPSVKG
106	NORI-007	CDRH3 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH3 с использованием Kabat	NDILTGYYIFDY
107	NORI-007	Вариабельная область тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность VH	EVQLVESGGGLVKPGRSLRLSCTGSGFTFGDFGMSWFRQAPGKGL EWVCFIRSKPYGG TTDYAPSVKGRFTISRDDISISIAYLQMNSLTTEDTAVYYCSRNDILT GYYIFDYWGQG TQVTVSS
108	NORI-007	Вариабельная область тяжелой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты VH	GAGGTGCAGTTGGTGGAACTCTGGGGGAGGCTTGGTAAAACCAG GGCGGTCCCTGAGAC TCTCCTGTACAGGTTCTGGATTCACCTTTGGTGATTTTGGTATGA GTTGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTATGTTTCATTAGAAGCA AACCTTATGGTGGGA ACAACAGATTATGCCCCGTCTGTGAAAGGCAGATTCACCATCTC AAGAGATGATTCCA TAAGCATCGCCTATCTGCAAATGAATAGCCTGACAACCGAGGAC ACAGCCGTATATTA TTGTAGTCGAAACGATATTTTGACCGGTTATTATATCTTTGACTA CTGGGGCCAGGGA ACCCAGGTCACCGTCTCCTCA

109	NORI-007	Полноразмерная последовательность тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность тяжелой цепи	<p>EVQLVESGGGLVKPGRSLRLSCTGSGFTFGDFGMSWFRQAPGKGL EWVCFIRSKPYGG TTDYAPSVKGRFTISRDDSSISIAYLQMNSLTTEDTAVYYCSRNDILT GYEIFDYWGQG TQVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPC PAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFN WYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSGDS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK</p>
110	NORI-007	Полноразмерная последовательность тяжелой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты тяжелой цепи	<p>GAGGTGCAGTTGGTGGAACTCTGGGGGAGGCTTGGTAAAACCAG GGCGGTCCCTGAGAC TCTCCTGTACAGGTTCTGGATTACCTTTGGTGATTTTGGTATGA GTTGGTTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTATGTTTCATTAGAAGCA AACCTTATGGTGGA ACAACAGATTATGCCCCGTCTGTGAAAGGCAGATTCACCATCTC AAGAGATGATTCCA TAAGCATCGCCTATCTGCAAATGAATAGCCTGACAACCGAGGAC ACAGCCGTATATTA TTGTAGTCGAAACGATATTTTGACCGGTTATTATATCTTTGACTA CTGGGGCCAGGGA ACCCAGGTCACCGTCTCCTCAGCCAGCACCAAGGGCCCTTCCGT GTTCCCCCTGGCCC CTTGCAGCAGGAGCACCTCCGAATCCACAGCTGCCCTGGGCTGT CTGGTGAAGGACTA CTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCGCTCTGA CATCCGGCGTCCAC ACCTTTCCTGCCGTCTGTCAGTCTCCGGCCTCTACTCCCTGTCC TCCGTGGTGACCG TGCCTAGCTCCTCCCTCGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTG GACCACAAACCCTC CAACACCAAGGTGGACAAACGGGTTCGAGAGCAAGTACGGCCCT CCCTGCCCTCCTTGT CCTGCCCCCGAGTTCGAAGGCGGACCCAGCGTGTTCCCTGTTCCCT CCTAAGCCCAAGG</p>

				ACACCCTCATGATCAGCCGGACACCCGAGGTGACCTGCCGTGGTG GTGGATGTGAGCCA GGAGGACCCTGAGGTCCAGTTCAACTGGTATGTGGATGGCGTGG AGGTGCACAACGCC AAGACAAAGCCCCGGGAAGAGCAGTTCAACTCCACCTACAGGG TGGTCAGCGTGCTGA CCGTGCTGCATCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGC AAGGTCAGCAATAA GGGACTGCCCAGCAGCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCTAAA GGCCAGCCCCGGGAA CCTCAGGTGTACACCCTGCCTCCCAGCCAGGAGGAGATGACCAA GAACCAGGTGAGCC TGACCTGCCTGGTGAAGGGATTCTACCCTTCCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGTCCAA CGGCCAGCCCAGAGAACAATTATAAGACCACCCCTCCCGTCCTCG ACAGCGACGGATCC TTCTTTCTGTACTCCAGGCTGACCGTGGATAAGTCCAGGTGGCA GGAAGGCAACGTGT TCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACC CAGAAGTCCCTGAG CCTGTCCCTGGGAAAG
111	NORI-007	CDRL1 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL1 с использованием IMGT	QDITNY
59	NORI-007	CDRL2 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL2 с использованием IMGT	DAS
60	NORI-007	CDRL3 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL3 с использованием IMGT	QQYYNLPLT
112	NORI-007	CDRL1 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL1 с использованием KABAT	QASQDITNYLI
113	NORI-007	CDRL2 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL2 с использованием KABAT	DASNLET
60	NORI-007	CDRL3 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL3 с использованием KABAT	QQYYNLPLT

114	NORI-007	Вариабельная область легкой цепи	Аминокислотная последовательность VL	DIQMTQSPSSLSASLGDSITITCQASQDITNYLIWYQHKPGKAPKLLI FDASNLETGV PSRFSGSGSGTDFTFITSSLQPEDYATYYCQQYYNLPLTFGGGKVD IK
115	NORI-007	Вариабельная область легкой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCTTCTTTA GGAGACAGCATCA CCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTACCAACTATTTAATTT GGTATCAGCATAA ACCGGGGAAAGCCCCTAAACTCCTTATCTTCGATGCATCCAATTT GGAAACAGGGGTC CCATCAAGGTTTCAGTGGAAAGTGGGTCTGGGACAGATTTTACTTT CACCATCAGCAGCC TGCAGCCTGAAGATTATGCAACGTATTACTGTCAGCAGTATTAT AATCTCCCGCTCAC TTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGACATCAAA
116	NORI-007	Полноразмерная последовательность легкой цепи	Аминокислотная последовательность легкой цепи	DIQMTQSPSSLSASLGDSITITCQASQDITNYLIWYQHKPGKAPKLLI FDASNLETGV PSRFSGSGSGTDFTFITSSLQPEDYATYYCQQYYNLPLTFGGGKVD IKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYS LSSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
117	NORI-007	Полноразмерная последовательность легкой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты легкой цепи	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCTTCTTTA GGAGACAGCATCA CCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTACCAACTATTTAATTT GGTATCAGCATAA ACCGGGGAAAGCCCCTAAACTCCTTATCTTCGATGCATCCAATTT GGAAACAGGGGTC CCATCAAGGTTTCAGTGGAAAGTGGGTCTGGGACAGATTTTACTTT CACCATCAGCAGCC TGCAGCCTGAAGATTATGCAACGTATTACTGTCAGCAGTATTAT AATCTCCCGCTCAC TTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGACATCAAACGTACGGTGGCC GCTCCCTCCGTGTT ATCTTCCCACCTTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCTTCT GTCGTGTGCCTGC TGAACAATTCTACCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAAGGTG GACAACGCCCTGCA GTCCGGCAACTCCCAGGAATCCGTGACCGAGCAGGACTCCAAGG ACAGCACCTACTCC CTGTCCCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCA CAAGGTGTACGCCT

				GCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGTCT TTCAACCGGGGCGA GTGT
118	NORI-008	CDRH1 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH1 с использованием IMGT	GGSVSSGRYY
119	NORI-008	CDRH2 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH2 с использованием IMGT	ISNSGNT
120	NORI-008	CDRH3 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH3 с использованием IMGT	ARGFIYDYWFDP
121	NORI-008	CDRH1 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH1 с использованием Kabat	SGRYYWT
122	NORI-008	CDRH2 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH2 с использованием Kabat	YISNSGNTNYPNPSLKS
123	NORI-008	CDRH3 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH3 с использованием Kabat	GFIYDYWFDP
124	NORI-008	Вариабельная область тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность VH	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCSVSGGSVSSGRYYWTWIRQPPGKG LEWIGYISNSGN TNYPNPSLKS RVTISLDTSKKQFSLSLSAVTAADTAVYYCARGFIYDY WFDPWGQGSV TVSS
125	NORI-008	Вариабельная область тяжелой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты VH	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTAAAGCCTTC GGAGACCCTGTCCC TCACATGTAGTGTCTTCTGGTGGCTCCGTCAGCAGTGGTCGTTACT ATTGGACCTGGAT CCGGCAGCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGATATATAT CTAATAGTGGGAAC ACCAACTACAACCCCTCCCTCAAGAGCCGAGTCACCATATCCCT TGACACGTCCAAGA AACAGTTCCTCCCTGAGCCTGAGTGCTGTGACCGCTGCGGACACG GCCGTATATTA TGC GCGAGGATTCATCTATGATTACTGGTTCGACCCCTGGGGCC AGGGAAGCCTGGTC ACCGTCTCCTCA

126	NORI-008	Полноразмерная последовательность тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность тяжелой цепи	<p>QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCSVSGGSVSSGRYYWTWIRQPPGKG LEWIGYISNSGN TNYNPSLKS RV TISLDTSKKQFSLSLSAVTAADTAVYYCARGFIYDY WFDPWGQGS LV TVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKYTCNVDPHKPSNTKVDKRVES KYGPPCPPCPAP EFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWY VDGVEVHNAKTK PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQV YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFL YSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKLSLSLGK</p>
127	NORI-008	Полноразмерная последовательность тяжелой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты тяжелой цепи	<p>CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTAAAGCCTTC GGAGACCCTGTCCC TCACATGTAGTGTCTTCTGGTGGCTCCGTCAGCAGTGGTCGTTACT ATTGGACCTGGAT CCGGCAGCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGATATATAT CTAATAGTGGGAAC ACCAACTACAACCCCTCCCTCAAGAGCCGAGTCACCATATCCCT TGACACGTCCAAGA AACAGTTCCTGAGCCTGAGTGCTGTGACCGCTGCGGACACG GCCGTATATTA CTG TGCGCGAGGATTCATCTATGATTACTGGTTCGACCCCTGGGGCC AGGGAAGCCTGGTC ACCGTCTCCTCAGCCAGCACCAAGGGCCCTTCCGTGTTCCCCCTG GCCCTTGCAGCA GGAGCACCTCCGAATCCACAGCTGCCCTGGGCTGTCTGGTGAAG GACTACTTCCCGA GCCCGTGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCGCTCTGACATCCGGCG TCCACACCTTTCCT GCCGTCCTGCAGTCCTCCGGCCTCTACTCCCTGTCTCCGTGGTG ACCGTGCCTAGCT CCTCCCTCGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAA CCCTCCAACACCA GGTGGACAAACGGGTCGAGAGCAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTC CTTGTCCTGCCCC GAGTTCGAAGGCGGACCCAGCGTGTTCCCTGTTCCCTCCTAAGCC CAAGGACACCCTCA</p>

				TGATCAGCCGGACACCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTG AGCCAGGAGGACCC TGAGGTCCAGTTCAACTGGTATGTGGATGGCGTGGAGGTGCACA ACGCCAAGACAAAG CCCCGGGAAGAGCAGTTCAACTCCACCTACAGGGTGGTCAGCGT GCTGACCGTGCTGC ATCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCAG CAATAAGGGACTGCC CAGCAGCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCTAAAGGCCAGCCC CGGGAACCTCAGGTG TACACCCTGCCTCCAGCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGT GAGCCTGACCTGCC TGGTGAAGGGATTCTACCCTTCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAG TCCAACGGCCAGCC CGAGAACAATTATAAGACCACCCCTCCCGTCCTCGACAGCGACG GATCCTTCTTTCTG TACTCCAGGCTGACCGTGGATAAGTCCAGGTGGCAGGAAGGCA ACGTGTTTCAGCTGCT CCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCC CTGAGCCTGTCCCT GGGAAAG
128	NORI-008	CDRL1 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL1 с использованием IMGT	QDIDNY
59	NORI-008	CDRL2 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL2 с использованием IMGT	DAS
129	NORI-008	CDRL3 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL3 с использованием IMGT	QQYGNLPIT
130	NORI-008	CDRL1 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL1 с использованием KABAT	QASQDIDNYLN
131	NORI-008	CDRL2 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL2 с использованием KABAT	DASKLET
129	NORI-008	CDRL3 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL3 с использованием KABAT	QQYGNLPIT

132	NORI-008	Вариабельная область легкой цепи	Аминокислотная последовательность VL	DSQMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQDIDNYLNWYQQRPGKAPKL LIYDASKLETGV PSRFSGSGSGTDFTFITISLQPEDFATYYCQQYGNLPITFGQGTRLDI K
133	NORI-008	Вариабельная область легкой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты VL	GACAGCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCTTCTGTA GGAGACAGAGTCA CCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTGACAACCTATTTAAAT TGGTATCAGCAGAG ACCAGGGAAAGCCCCTAAACTCCTGATCTACGATGCATCCAAGT TGGAAACGGGGGTC CCATCAAGGTTTCAGTGGAAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTT CACCATCAGCAGCC TGCAACCTGAAGATTTTGCAACATATTACTGTCAACAATATGGT AATCTCCCGATCAC CTTCGGCCAAGGGACACGACTGGACATTA
134	NORI-008	Полноразмерная последовательность легкой цепи	Аминокислотная последовательность легкой цепи	DSQMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQDIDNYLNWYQQRPGKAPKL LIYDASKLETGV PSRFSGSGSGTDFTFITISLQPEDFATYYCQQYGNLPITFGQGTRLDI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDYSTYS LSSTLTLKADYKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
135	NORI-008	Полноразмерная последовательность легкой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты легкой цепи	GACAGCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCTTCTGTA GGAGACAGAGTCA CCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTGACAACCTATTTAAAT TGGTATCAGCAGAG ACCAGGGAAAGCCCCTAAACTCCTGATCTACGATGCATCCAAGT TGGAAACGGGGGTC CCATCAAGGTTTCAGTGGAAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTT CACCATCAGCAGCC TGCAACCTGAAGATTTTGCAACATATTACTGTCAACAATATGGT AATCTCCCGATCAC CTTCGGCCAAGGGACACGACTGGACATTAACGTACGGTGGCCG CTCCCTCCGTGTTT ATCTTCCCACCTTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCTTCT GTCGTGTGCCTGC TGAACAACCTTACCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAAGGTG GACAACGCCCTGCA GTCCGGCAACTCCCAGGAATCCGTGACCGAGCAGGACTCCAAGG ACAGCACCTACTCC CTGTCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCA CAAGGTGTACGCCT

				GCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGTCT TTCAACCGGGGCGA GTGT
136	NORI-009	CDRH1 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH1 с использованием IMGT	GFTFNDHV
137	NORI-009	CDRH2 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH2 с использованием IMGT	ISWNSDTI
138	NORI-009	CDRH3 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH3 с использованием IMGT	AREKDGDFYYDYFAMDV
139	NORI-009	CDRH1 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH1 с использованием Kabat	DHVIY
140	NORI-009	CDRH2 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH2 с использованием Kabat	TISWNSDTIAYADSVKG
141	NORI-009	CDRH3 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH3 с использованием Kabat	EKDGDFFYYDYFAMDV
142	NORI-009	Вариабельная область тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность VH	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFNDHVIYWVRQVPGKGL EWVSTISWNSDTI AYADSVKGRFTISRDNALYLMNSLRTEDTALYYCAREKDGD FYYDYFAMDVWGQ GTTVTVSS
143	NORI-009	Вариабельная область тяжелой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты VH	GAAGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTTCAGCCTGG CAGGTCCCTGAGAC TCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAATGATCATGTCATAT ATTGGGTCCGACA AGTTCAGGAAAGGGCCTGGAGTGGGTCTCAACTATTAGTTGGA ATAGTGATAACCAT GCCTATGCGGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGA CAACGCCAAGAACG CCCTATATCTGCAAATGAATAGTCTGAGAACTGAAGACACGGCC TTGTATTACTGTGC AAGAGAAAAAGACGGTGACTTTTACTATGACTACTTCGCTATGG ACGTCTGGGGCCAA GGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

144	NORI-009	Полноразмерная последовательность тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность тяжелой цепи	<p>EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFNDHVIYWVRQVPGKGL EWVSTISWNSDTI AYADSVKGRFTISRDNALYQMNSLRTEDTALYYCAREKDG FYDYFAMDVWGQ GTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPP CPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS IEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSGD SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVSFCSVMHEALHNHYTQKLSLSLGK</p>
145	NORI-009	Полноразмерная последовательность тяжелой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты тяжелой цепи	<p>GAAGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTTCAGCCTGG CAGGTCCCTGAGAC TCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAATGATCATGTCATAT ATTGGGTCCGACA AGTTCCAGGAAAGGGCCTGGAGTGGGTCTCAACTATTAGTTGGA ATAGTGATAACCATT GCCTATGCGGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGA CAACGCCAAGAACG CCCTATATCTGCAAATGAATAGTCTGAGAACTGAAGACACGGCC TTGTATTACTGTGC AAGAGAAAAAGACGGTGACTTTTACTATGACTACTTCGCTATGG ACGTCTGGGGCCAA GGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCCAGCACCAAGGGCCCTTC CGTGTTCCTCCCTGG CCCCTTGACAGCAGGAGCACCTCCGAATCCACAGCTGCCCTGGGC TGTCTGGTGAAGGA CTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCGCTC TGACATCCGGCGTC CACACCTTTCCTGCCGTCCTGCAGTCTCCGGCCTCTACTCCCTG TCCTCCGTGGTGA CCGTGCCTAGCTCCTCCCTCGGCACCAAGACCTACACCTGTAAC GTGGACCACAAACC CTCCAACACCAAGGTGGACAAACGGGTTCGAGAGCAAGTACGGC CCTCCCTGCCCTCCT TGTCTGCCCCGAGTTCGAAGGCGGACCCAGCGTGTTCTGTTCC CCTCCTAAGCCA</p>

				AGGACACCCTCATGATCAGCCGGACACCCGAGGTGACCTGCGTG GTGGTGGATGTGAG CCAGGAGGACCCTGAGGTCCAGTTCAACTGGTATGTGGATGGCG TGGAGGTGCACAAC GCCAAGACAAAGCCCCGGGAAGAGCAGTTCAACTCCACCTACA GGGTGGTCAGCGTGC TGACCGTGCTGCATCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAA GTGCAAGGTCAGCAA TAAGGGACTGCCAGCAGCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCTA AAGGCCAGCCCCGG GAACCTCAGGTGTACACCCTGCCTCCCAGCCAGGAGGAGATGAC CAAGAACCAGGTGA GCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGATTCTACCCTTCCGACATCGCC GTGGAGTGGGAGTC CAACGGCCAGCCCAGACAATTATAAGACCACCCCTCCCGTCC TCGACAGCGACGGA TCCTTCTTTCTGTACTCCAGGCTGACCGTGGATAAGTCCAGGTGG CAGGAAGGCAACG TGTTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTAC ACCCAGAAGTCCCT GAGCCTGTCCCTGGGAAAG
146	NORI-009	CDRL1 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL1 с использованием IMGT	SSDVGYYNY
147	NORI-009	CDRL2 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL2 с использованием IMGT	EVS
148	NORI-009	CDRL3 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL3 с использованием IMGT	SSYAGSNKVV
149	NORI-009	CDRL1 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL1 с использованием KABAT	TGTSSDVGYYNYVS
150	NORI-009	CDRL2 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL2 с использованием KABAT	EVSKRPS
148	NORI-009	CDRL3 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL3 с использованием KABAT	SSYAGSNKVV

151	NORI-009	Вариабельная область легкой цепи	Аминокислотная последовательность VL	QSALTQPPSASGSPGQSVTL SCTGTSSDVGYYNYVSWYLQHPGKAP KLMIEVSKRPS GVPDRFSGSKSANTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNKVVFGG GTKVTVL
152	NORI-009	Вариабельная область легкой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты VL	CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCCCTCCGCGTCCGGGTCTCCTGGA CAGTCAGTCACCC TCTCCTGCACTGGAACCAGTAGTGACGTTGGTTATTATAACTATG TCTCCTGGTACCT ACAGCACCCAGGCAAAGCCCCAAACTCATGATTTATGAGGTCA GTAAGCGGCCCTCA GGGGTCCCTGATCGCTTTTCTGGCTCCAAGTCTGCCAACACGGCC TCCCTGACCGTCT CTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTATTGCAGCTCA TATGCAGGCAGCAA CAAAGTGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGGTGACCGTCCTA
153	NORI-009	Полноразмерная последовательность легкой цепи	Аминокислотная последовательность легкой цепи	QSALTQPPSASGSPGQSVTL SCTGTSSDVGYYNYVSWYLQHPGKAP KLMIEVSKRPS GVPDRFSGSKSANTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNKVVFGG GTKVTVLGQPKAA PSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAG VETTTPSKQSN KYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
154	NORI-009	Полноразмерная последовательность легкой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты легкой цепи	CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCCCTCCGCGTCCGGGTCTCCTGGA CAGTCAGTCACCC TCTCCTGCACTGGAACCAGTAGTGACGTTGGTTATTATAACTATG TCTCCTGGTACCT ACAGCACCCAGGCAAAGCCCCAAACTCATGATTTATGAGGTCA GTAAGCGGCCCTCA GGGGTCCCTGATCGCTTTTCTGGCTCCAAGTCTGCCAACACGGCC TCCCTGACCGTCT CTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTATTGCAGCTCA TATGCAGGCAGCAA CAAAGTGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGGTGACCGTCCTAGGA CAGCCAAAAGCAGCC CCATCCGTAACCTGTGCCACCTAGTTCAGAGGAGCTTCAAGC AAACAAAGCCACAC TTGTTTGCCTTATTAGTGATTTTATCCCGGTGCCGTGACAGTTG CCTGGAAAGCTGA TAGCTCACCAGTGAAAGCTGGCGTGGAGACAACCACACCATCTA AACAAAGCAATAAC AAGTATGCTGCCAGCTCATATCTGAGTCTCACTCCAGAACAATG GAAGTCTCATCGGT

				CCTATAGCTGTCAAGTGACCCACGAAGGCAGTACCGTCGAGAAG ACCGTGGCACCAAC AGAGTGTAGC
155	NORI-010	CDRH1 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH1 с использованием IMGT	GFTFDDHV
137	NORI-010	CDRH2 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH2 с использованием IMGT	ISWNSDTI
156	NORI-010	CDRH3 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH3 с использованием IMGT	AREKDGDFYYNYFVMDV
157	NORI-010	CDRH1 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH1 с использованием Kabat	DHVMY
158	NORI-010	CDRH2 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH2 с использованием Kabat	GISWNSDTIGYADAVKG
159	NORI-010	CDRH3 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH3 с использованием Kabat	EKDGDFFYYNYFVMDV
160	NORI-010	Вариабельная область тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность VH	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDHVMYWVRQGPVKGL LEWVSGISWNSDTI GYADAVKGRFTISRDNANKVLYLQMNSLRPEDTALYYCAREKDG DFYYNYFVMDVWGQ GTTVTVSP
161	NORI-010	Вариабельная область тяжелой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты VH	GAAGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGG CAGGTCCCTGAGAC TCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTGATGATCATGTCATGT ATTGGGTCCGGCA AGGTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTAGTTGGA ATAGTGATACCATT GGCTATGCGGACGCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGA CAACGCCAAGAACG TCCTATATCTGCAAATGAACAGTCTGAGACCTGAGGACACGGCC TTGTATTACTGTGC AAGAGAGAAAGACGGTGACTTTTACTATAACTACTTCGTTATGG ACGTCTGGGGCCAA GGGACCACGGTCACCGTCTCCCA

162	NORI-010	Полноразмерная последовательность тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность тяжелой цепи	<p>EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDHVMYWVRQGPQKGL LEWVSGISWNSDTI GYADAVKGRFTISRDNKAKNVLYLQMNSLRPEDTALYYCAREKDG DFYYNYFVMDVWGQ GTTVTVSPASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPP CPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS IEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSGD SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLGLK</p>
163	NORI-010	Полноразмерная последовательность тяжелой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты тяжелой цепи	<p>GAAGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGG CAGGTCCCTGAGAC TCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTGATGATCATGTCATGT ATTGGGTCCGGCA AGGTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTAGTTGGA ATAGTGATAACCATT GGCTATGCGGACGCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGA CAACGCCAAGAACG TCCTATATCTGCAAATGAACAGTCTGAGACCTGAGGACACGGCC TTGTATTACTGTGC AAGAGAGAAAGACGGTGACTTTTACTATACTACTTCGTTATGG ACGTCTGGGGCCAA GGGACCACGGTCACCGTCTCCCCAGCCAGCACCAAGGGCCCTTC CGTGTTCCTCCCTGG CCCCTTGCAGCAGGAGCACCTCCGAATCCACAGCTGCCCTGGGC TGTCTGGTGAAGGA CTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCGCTC TGACATCCGGCGTC CACACCTTTCTGCGGTCTGAGTCTCCGGCCTCTACTCCCTG TCCTCCGTGGTGA CCGTGCCTAGCTCCTCCCTCGGCACCAAGACCTACACCTGTAAC GTGGACCACAAACC CTCCAACACCAAGGTGGACAAACGGGTTCGAGAGCAAGTACGGC CCTCCCTGCCCTCCT TGTCTGCCCCCGAGTTCGAAGGCGGACCCAGCGTGTTCTGTTCC CCTCCTAAGCCA</p>

				AGGACACCCTCATGATCAGCCGGACACCCGAGGTGACCTGCGTG GTGGTGGATGTGAG CCAGGAGGACCCTGAGGTCCAGTTCAACTGGTATGTGGATGGCG TGGAGGTGCACAAC GCCAAGACAAAGCCCCGGGAAGAGCAGTTCAACTCCACCTACA GGGTGGTCAGCGTGC TGACCGTGCTGCATCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAA GTGCAAGGTCAGCAA TAAGGGACTGCCAGCAGCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCTA AAGGCCAGCCCCGG GAACCTCAGGTGTACACCCTGCCTCCCAGCCAGGAGGAGATGAC CAAGAACCAGGTGA GCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGATTCTACCCTTCCGACATCGCC GTGGAGTGGGAGTC CAACGGCCAGCCCAGACAATTATAAGACCACCCCTCCCGTCC TCGACAGCGACGGA TCCTTCTTTCTGTACTCCAGGCTGACCGTGGATAAGTCCAGGTGG CAGGAAGGCAACG TGTTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTAC ACCCAGAAGTCCCT GAGCCTGTCCCTGGGAAAG
164	NORI-010	CDRL1 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL1 с использованием IMGT	SSDVGFYNF
147	NORI-010	CDRL2 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL2 с использованием IMGT	EVS
148	NORI-010	CDRL3 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL3 с использованием IMGT	SSYAGSNKVV
165	NORI-010	CDRL1 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL1 с использованием KABAT	TGTSSDVGFYNFVS
150	NORI-010	CDRL2 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL2 с использованием KABAT	EVSKRPS
148	NORI-010	CDRL3 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL3 с использованием KABAT	SSYAGSNKVV

166	NORI-010	Вариабельная область легкой цепи	Аминокислотная последовательность VL	QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGFYNFVSWYQQHPDKAP KVMIEVSKRPS GVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNKVVFGG GTKLTVL
167	NORI-010	Вариабельная область легкой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты VL	CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCCCTCCGCGTCCGGGTCTCCTGGA CAGTCAGTCACCA TCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGACGTTGGTTTTTATAACTTTG TCTCCTGGTACCA ACAGCACCCAGACAAAGCCCCAAAGTCATGATTTATGAGGTCA GTAAGCGGCCCTCA GGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGC CTCCCTGACCGTCT CTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGACTATTACTGCAGCTCA TATGCAGGCAGCAA CAAAGTGGTTTTTCGGCGGAGGGACCAAGTTGACCGTCCTA
168	NORI-010	Полноразмерная последовательность легкой цепи	Аминокислотная последовательность легкой цепи	QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGFYNFVSWYQQHPDKAP KVMIEVSKRPS GVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNKVVFGG GTKLTVLGQPKAA PSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAG VETTTPSKQSN KYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
169	NORI-010	Полноразмерная последовательность легкой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты легкой цепи	CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCCCTCCGCGTCCGGGTCTCCTGGA CAGTCAGTCACCA TCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGACGTTGGTTTTTATAACTTTG TCTCCTGGTACCA ACAGCACCCAGACAAAGCCCCAAAGTCATGATTTATGAGGTCA GTAAGCGGCCCTCA GGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGC CTCCCTGACCGTCT CTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGACTATTACTGCAGCTCA TATGCAGGCAGCAA CAAAGTGGTTTTTCGGCGGAGGGACCAAGTTGACCGTCCTAGGAC AGCCAAAAGCAGCC CCATCCGTAACCTGTGCCACCTAGTTCAGAGGAGCTTCAAGC AAACAAAGCCACAC TTGTTTGCCTTATTAGTGATTTTTATCCCGGTGCCGTGACAGTTG CCTGGAAAGCTGA TAGCTCACCAGTGAAAGCTGGCGTGGAGACAACCACACCATCTA AACAAAGCAATAAC AAGTATGCTGCCAGCTCATATCTGAGTCTCACTCCAGAACAATG GAAGTCTCATCGGT

				CCTATAGCTGTCAAGTGACCCACGAAGGCAGTACCGTCGAGAAG ACCGTGGCACCAAC AGAGTGTAGC
155	NORI-011	CDRH1 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH1 с использованием IMGT	GFTFDDHV
137	NORI-011	CDRH2 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH2 с использованием IMGT	ISWNSDTI
156	NORI-011	CDRH3 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH3 с использованием IMGT	AREKDGDFYYNYFVMDV
157	NORI-011	CDRH1 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH1 с использованием Kabat	DHVMY
158	NORI-011	CDRH2 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH2 с использованием Kabat	GISWNSDTIGYADAVKG
159	NORI-011	CDRH3 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH3 с использованием Kabat	EKDGDFFYYNYFVMDV
170	NORI-011	Вариабельная область тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность VH	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDHVMYWVRQGP LEWVSGISWNSDTI GYADAVKGRFTISRDNAKNVLYLQMNSLRPEDTALYYCAREKDG DFYYNYFVMDVWGQ GTTVTVSS
171	NORI-011	Вариабельная область тяжелой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты VH	GAAGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGG CAGGTCCCTGAGAC TCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTGATGATCATGTCATGT ATTGGGTCCGGCA AGGTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTAGTTGGA ATAGTGATAACCATT GGCTATGCGGACGCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGA CAACGCCAAGAACG TCCTATATCTGCAAATGAACAGTCTGAGACCTGAGGACACGGCC TTGTATTACTGTGC AAGAGAGAAAGACGGTGACTTTTACTATACTACTTCGTTATGG ACGTCTGGGGCCAA GGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

172	NORI-011	Полноразмерная последовательность тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность тяжелой цепи	<p>EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDHVMYWVRQGPQKGL LEWVSGISWNSDTI GYADAVKGRFTISRDNANKVLYLQMNSLRPEDTALYYCAREKDG DFYYNYFVMDVWGQ GTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPP CPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS IEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKLSLSLGLK</p>
173	NORI-011	Полноразмерная последовательность тяжелой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты тяжелой цепи	<p>GAAGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGG CAGGTCCCTGAGAC TCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTGATGATCATGTCATGT ATTGGGTCCGGCA AGGTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTAGTTGGA ATAGTGATAACCATT GGCTATGCGGACGCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGA CAACGCCAAGAACG TCCTATATCTGCAAATGAACAGTCTGAGACCTGAGGACACGGCC TTGTATTACTGTGC AAGAGAGAAAGACGGTGACTTTTACTATACTACTTCGTTATGG ACGTCTGGGGCCAA GGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCCAGCACCAAGGGCCCTTC CGTGTTCCCCCTGG CCCCTTGCAGCAGGAGCACCTCCGAATCCACAGCTGCCCTGGGC TGTCTGGTGAAGGA CTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCGCTC TGACATCCGGCGTC CACACCTTTCCTGCCGTCTCCTGCAGTCTCCGGCCTCTACTCCCTG TCCTCCGTGGTGA CCGTGCCTAGCTCCTCCCTCGGCACCAAGACCTACACCTGTAAC GTGGACCACAAACC CTCCAACACCAAGGTGGACAAACGGGTTCGAGAGCAAGTACGGC CCTCCCTGCCCTCCT TGTCTGCCCCGAGTTCGAAGGCGGACCCAGCGTGTTCTCTGTTCC CCTCCTAAGCCCA</p>

				AGGACACCCTCATGATCAGCCGGACACCCGAGGTGACCTGCGTG GTGGTGGATGTGAG CCAGGAGGACCCTGAGGTCCAGTTCAACTGGTATGTGGATGGCG TGGAGGTGCACAAC GCCAAGACAAAGCCCCGGGAAGAGCAGTTCAACTCCACCTACA GGGTGGTCAGCGTGC TGACCGTGCTGCATCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAA GTGCAAGGTCAGCAA TAAGGGACTGCCAGCAGCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCTA AAGGCCAGCCCCGG GAACCTCAGGTGTACACCCTGCCTCCCAGCCAGGAGGAGATGAC CAAGAACCAGGTGA GCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGATTCTACCCTTCCGACATCGCC GTGGAGTGGGAGTC CAACGGCCAGCCCAGACAATTATAAGACCACCCCTCCCGTCC TCGACAGCGACGGA TCCTTCTTTCTGTACTCCAGGCTGACCGTGGATAAGTCCAGGTGG CAGGAAGGCAACG TGTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTAC ACCCAGAAGTCCCT GAGCCTGTCCCTGGGAAAG
164	NORI-011	CDRL1 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL1 с использованием IMGT	SSDVGFYNF
147	NORI-011	CDRL2 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL2 с использованием IMGT	EVS
148	NORI-011	CDRL3 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL3 с использованием IMGT	SSYAGSNKVV
165	NORI-011	CDRL1 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL1 с использованием KABAT	TGTSSDVGFYNFVS
150	NORI-011	CDRL2 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL2 с использованием KABAT	EVSKRPS
148	NORI-011	CDRL3 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL3 с использованием KABAT	SSYAGSNKVV

166	NORI-011	Вариабельная область легкой цепи	Аминокислотная последовательность VL	QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGFYNFVSWYQQHPDKAP KVMIEVSKRPS GVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNKVVFGG GTKLTVL
174	NORI-011	Вариабельная область легкой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты VL	CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCCCTCCGCGTCCGGGTCTCCTGGA CAGTCAGTCACCA TCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGACGTTGGTTTTTATAACTTTG TCTCCTGGTACCA ACAGCACCCAGACAAAGCCCCAAAGTCATGATTTATGAGGTCA GTAAGCGGCCCTCA GGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGC CTCCCTGACCGTCT CTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGACTATTACTGCAGCTCA TATGCAGGCAGCAA CAAAGTGGTTTTTCGGCGGAGGGACCAAGTTGACCGTCCTA
168	NORI-011	Полноразмерная последовательность легкой цепи	Аминокислотная последовательность легкой цепи	QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGFYNFVSWYQQHPDKAP KVMIEVSKRPS GVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNKVVFGG GTKLTVLGQPKAA PSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAG VETTTPSKQSN KYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
175	NORI-011	Полноразмерная последовательность легкой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты легкой цепи	CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCCCTCCGCGTCCGGGTCTCCTGGA CAGTCAGTCACCA TCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGACGTTGGTTTTTATAACTTTG TCTCCTGGTACCA ACAGCACCCAGACAAAGCCCCAAAGTCATGATTTATGAGGTCA GTAAGCGGCCCTCA GGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGC CTCCCTGACCGTCT CTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGACTATTACTGCAGCTCA TATGCAGGCAGCAA CAAAGTGGTTTTTCGGCGGAGGGACCAAGTTGACCGTCCTAGGAC AGCCAAAAGCAGCC CCATCCGTAACCTGTGCCACCTAGTTCAGAGGAGCTTCAAGC AAACAAAGCCACAC TTGTTTGCCTTATTAGTGATTTTTATCCCGGTGCCGTGACAGTTG CCTGGAAAGCTGA TAGCTCACCAGTGAAAGCTGGCGTGGAGACAACCACACCATCTA AACAAAGCAATAAC AAGTATGCTGCCAGCTCATATCTGAGTCTCACTCCAGAACAATG GAAGTCTCATCGGT

				CCTATAGCTGTCAAGTGACCCACGAAGGCAGTACCGTCGAGAAG ACCGTGGCACCAAC AGAGTGTAGC
155	NORI-011-M	CDRH1 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH1 с использованием IMGT	GFTFDDHV
137	NORI-011-M	CDRH2 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH2 с использованием IMGT	ISWNSDTI
156	NORI-011-M	CDRH3 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH3 с использованием IMGT	AREKDGDFYYNYFVMDV
157	NORI-011-M	CDRH1 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH1 с использованием Kabat	DHVMY
158	NORI-011-M	CDRH2 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH2 с использованием Kabat	GISWNSDTIGYADAVKG
159	NORI-011-M	CDRH3 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH3 с использованием Kabat	EKDGDFYYNYFVMDV
176	NORI-011-M	Вариабельная область тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность VH	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDHVMYWVRQGPVKGL LEWVSGISWNSDTI GYADAVKGRFTISRDNANKVLYLQMNSLRPEDTALYYCAREKDG DFYYNYFVMDVWGQ GTMVTVSS
177	NORI-011-M	Вариабельная область тяжелой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты VH	GAAGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGG CAGGTCCCTGAGAC TCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTGATGATCATGTCATGT ATTGGGTCCGGCA AGGTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTAGTTGGA ATAGTGATAACCATT GGCTATGCGGACGCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGA CAACGCCAAGAACG TCCTATATCTGCAAATGAACAGTCTGAGACCTGAGGACACGGCC TTGTATTACTGTGC AAGAGAGAAAGACGGTGACTTTTACTATACTACTTCGTTATGG ACGTCTGGGGCCAA GGGACAATGGTCACCGTCTCTCA

178	NORI-011-M	Полноразмерная последовательность тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность тяжелой цепи	<p>EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDHVMYWVRQGPQKGL LEWVSGISWNSDTI GYADAVKGRFTISRDNANKNVLYLQMNSLRPEDTALYYCAREKDG DFYYNYFVMDVWGQ GTMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVKDK RVESKYGPPCPP CPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQF NWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS IEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVSFCSVMHEALHNHYTQKLSLSLGLK</p>
179	NORI-011-M	Полноразмерная последовательность тяжелой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты тяжелой цепи	<p>GAAGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGG CAGGTCCCTGAGAC TCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTGATGATCATGTCATGT ATTGGGTCCGGCA AGGTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTAGTTGGA ATAGTGATAACCATT GGCTATGCGGACGCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGA CAACGCCAAGAACG TCCTATATCTGCAAATGAACAGTCTGAGACCTGAGGACACGGCC TTGTATTACTGTGC AAGAGAGAAAGACGGTGACTTTTACTATACTACTTCGTTATGG ACGTCTGGGGCCAA GGGACAATGGTCACCGTCTCTTCAGCCAGCACCAAGGGCCCTTC CGTGTTCCCCCTGG CCCCTTGACAGCAGGAGCACCTCCGAATCCACAGCTGCCCTGGGC TGTCTGGTGAAGGA CTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCGCTC TGACATCCGGCGTC CACACCTTTCCTGCCGTCCTGCAGTCTCCGGCCTCTACTCCCTG TCCTCCGTGGTGA CCGTGCCTAGCTCCTCCCTCGGCACCAAGACCTACACCTGTAAC GTGGACCACAAACC CTCCAACACCAAGGTGGACAAACGGGTTCGAGAGCAAGTACGGC CCTCCCTGCCCTCCT TGTCTGCCCCCGAGTTCGAAGGCGGACCCAGCGTGTTCTGTTCC CCTCCTAAGCCA</p>

				AGGACACCCTCATGATCAGCCGGACACCCGAGGTGACCTGCGTG GTGGTGGATGTGAG CCAGGAGGACCCTGAGGTCCAGTTCAACTGGTATGTGGATGGCG TGGAGGTGCACAAC GCCAAGACAAAGCCCCGGGAAGAGCAGTTCAACTCCACCTACA GGGTGGTCAGCGTGC TGACCGTGCTGCATCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAA GTGCAAGGTCAGCAA TAAGGGACTGCCAGCAGCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCTA AAGGCCAGCCCCGG GAACCTCAGGTGTACACCCTGCCTCCCAGCCAGGAGGAGATGAC CAAGAACCAGGTGA GCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGATTCTACCCTTCCGACATCGCC GTGGAGTGGGAGTC CAACGGCCAGCCCAGACAATTATAAGACCACCCCTCCCGTCC TCGACAGCGACGGA TCCTTCTTTCTGTACTCCAGGCTGACCGTGGATAAGTCCAGGTGG CAGGAAGGCAACG TGTTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTAC ACCCAGAAGTCCCT GAGCCTGTCCCTGGGAAAG
164	NORI-011-M	CDRL1 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL1 с использованием IMGT	SSDVGFYNF
147	NORI-011-M	CDRL2 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL2 с использованием IMGT	EVS
148	NORI-011-M	CDRL3 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL3 с использованием IMGT	SSYAGSNKVV
165	NORI-011-M	CDRL1 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL1 с использованием KABAT	TGTSSDVGFYNFVS
150	NORI-011-M	CDRL2 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL2 с использованием KABAT	EVSKRPS
148	NORI-011-M	CDRL3 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL3 с использованием KABAT	SSYAGSNKVV

166	NORI-011-M	Вариабельная область легкой цепи	Аминокислотная последовательность VL	QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGFYNFVSWYQQHPDKAP KVMIEVSKRPS GVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNKVVFGG GTKLTVL
180	NORI-011-M	Вариабельная область легкой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты VL	CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCCCTCCGCGTCCGGGTCTCCTGGA CAGTCAGTCACCA TCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGACGTTGGTTTTTATAACTTTG TCTCCTGGTACCA ACAGCACCCAGACAAAGCCCCAAAGTCATGATTTATGAGGTCA GTAAGCGGCCCTCA GGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGC CTCCCTGACCGTCT CTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGACTATTACTGCAGCTCA TATGCAGGCAGCAA CAAAGTGGTTTTTCGGCGGAGGGACCAAGTTGACCGTCCTA
168	NORI-011-M	Полноразмерная последовательность легкой цепи	Аминокислотная последовательность легкой цепи	QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGFYNFVSWYQQHPDKAP KVMIEVSKRPS GVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNKVVFGG GTKLTVLGQPKAA PSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAG VETTTPSKQSN KYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
181	NORI-011-M	Полноразмерная последовательность легкой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты легкой цепи	CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCCCTCCGCGTCCGGGTCTCCTGGA CAGTCAGTCACCA TCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGACGTTGGTTTTTATAACTTTG TCTCCTGGTACCA ACAGCACCCAGACAAAGCCCCAAAGTCATGATTTATGAGGTCA GTAAGCGGCCCTCA GGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGC CTCCCTGACCGTCT CTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGACTATTACTGCAGCTCA TATGCAGGCAGCAA CAAAGTGGTTTTTCGGCGGAGGGACCAAGTTGACCGTCCTAGGAC AGCCAAAAGCAGCC CCATCCGTAACCTGTGCCACCTAGTTCAGAGGAGCTTCAAGC AAACAAAGCCACAC TTGTTTGCCTTATTAGTGATTTTTATCCCGGTGCCGTGACAGTTG CCTGGAAAGCTGA TAGCTCACCAGTGAAAGCTGGCGTGGAGACAACCACACCATCTA AACAAAGCAATAAC AAGTATGCTGCCAGCTCATATCTGAGTCTCACTCCAGAACAATG GAAGTCTCATCGGT

				CCTATAGCTGTCAAGTGACCCACGAAGGCAGTACCGTCGAGAAG ACCGTGGCACCAAC AGAGTGTAGC
155	NORI-012	CDRH1 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH1 с использованием IMGT	GFTFDDHV
137	NORI-012	CDRH2 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH2 с использованием IMGT	ISWNSDTI
156	NORI-012	CDRH3 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH3 с использованием IMGT	AREKDGDFYNYFVMDV
157	NORI-012	CDRH1 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH1 с использованием Kabat	DHVMY
158	NORI-012	CDRH2 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH2 с использованием Kabat	GISWNSDTIGYADAVKG
159	NORI-012	CDRH3 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH3 с использованием Kabat	EKDGDFYNYFVMDV
182	NORI-012	Вариабельная область тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность VH	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDHVMYWVRQAPGKG LEWVSGISWNSDTI GYADAVKGRFTISRDNAKNVLYLHMNSLRPEDTALYYCAREKDG DFYNYFVMDVWGQ GTTVTVSP
183	NORI-012	Вариабельная область тяжелой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты VH	GAAGTGCAGTTAGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGG CAGGTCCCTGAGAC TCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTGATGATCATGTCATGT ATTGGGTCCGGCA AGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTAGTTGGA ATAGTGATACCATT GGCTATGCGGACGCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGA CAACGCCAAGAACG TCCTATATCTGCACATGAACAGTCTGAGACCTGAGGACACGGCC TTATATTA CTGTGC GAGAGAGAAAGACGGTGACTTTTACTATACTACTTCGTTATGG ACGTCTGGGGCAA GGGACCACGGTCACCGTCTCCCA

184	NORI-012	Полноразмерная последовательность тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность тяжелой цепи	<p>EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDHVMYWVRQAPGKGL LEWVSGISWNSDTI GYADAVKGRFTISRDNAKNVL YLHMNSLRPEDTALYYCAREKDG DFYYNYFVMDVWGQ GTTVTVSPASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPP CPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS IEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSGD SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLGLK</p>
185	NORI-012	Полноразмерная последовательность тяжелой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты тяжелой цепи	<p>GAAGTGCAGTTAGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGG CAGGTCCCTGAGAC TCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTGATGATCATGTCATGT ATTGGGTCCGGCA AGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTAGTTGGA ATAGTGATAACCATT GGCTATGCGGACGCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGA CAACGCCAAGAACG TCCTATATCTGCACATGAACAGTCTGAGACCTGAGGACACGGCC TTATATTA CTGTGC GAGAGAGAAAGACGGTGACTTTTACTATACTACTTCGTTATGG ACGTCTGGGGCCAA GGGACCACGGTCACCGTCTCCCCAGCCAGCACCAAGGGCCCTTC CGTGTTCCCCCTGG CCCCTTGCAGCAGGAGCACCTCCGAATCCACAGCTGCCCTGGGC TGTCTGGTGAAGGA CTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCGCTC TGACATCCGGCGTC CACACCTTTCCTGCCGTCTGAGTCTCCGGCCTCTACTCCCTG TCCTCCGTGGTGA CCGTGCCTAGCTCCTCCCTCGGCACCAAGACCTACACCTGTAAC GTGGACCACAAACC CTCCAACACCAAGGTGGACAAACGGGTGAGAGCAAGTACGGC CCTCCCTGCCCTCCT TGTCTGCCCCCGAGTTCGAAGGCGGACCCAGCGTGTTCTGTTCC CCTCCTAAGCCA</p>

				AGGACACCCTCATGATCAGCCGGACACCCGAGGTGACCTGCGTG GTGGTGGATGTGAG CCAGGAGGACCCTGAGGTCCAGTTCAACTGGTATGTGGATGGCG TGGAGGTGCACAAC GCCAAGACAAAGCCCCGGGAAGAGCAGTTCAACTCCACCTACA GGGTGGTCAGCGTGC TGACCGTGCTGCATCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAA GTGCAAGGTCAGCAA TAAGGGACTGCCAGCAGCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCTA AAGGCCAGCCCCGG GAACCTCAGGTGTACACCCTGCCTCCCAGCCAGGAGGAGATGAC CAAGAACCAGGTGA GCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGATTCTACCCTTCCGACATCGCC GTGGAGTGGGAGTC CAACGGCCAGCCCAGACAATTATAAGACCACCCCTCCCGTCC TCGACAGCGACGGA TCCTTCTTTCTGTACTCCAGGCTGACCGTGGATAAGTCCAGGTGG CAGGAAGGCAACG TGTTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTAC ACCCAGAAGTCCCT GAGCCTGTCCCTGGGAAAG
164	NORI-012	CDRL1 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL1 с использованием IMGT	SSDVGFYNF
147	NORI-012	CDRL2 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL2 с использованием IMGT	EVS
148	NORI-012	CDRL3 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL3 с использованием IMGT	SSYAGSNKVV
165	NORI-012	CDRL1 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL1 с использованием KABAT	TGTSSDVGFYNFVS
150	NORI-012	CDRL2 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL2 с использованием KABAT	EVSKRPS
148	NORI-012	CDRL3 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL3 с использованием KABAT	SSYAGSNKVV

166	NORI-012	Вариабельная область легкой цепи	Аминокислотная последовательность VL	QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGFYNFVSWYQQHPDKAP KVMIEVSKRPS GVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNKVVFGG GTKLTVL
186	NORI-012	Вариабельная область легкой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты VL	CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCCCTCCGCGTCCGGGTCTCCTGGA CAGTCAGTCACCA TCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGACGTTGGTTTTTATAACTTTG TCTCCTGGTACCA ACAGCACCCAGACAAAGCCCCAAAGTCATGATTTATGAGGTCA GTAAGCGGCCCTCA GGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGC CTCCCTGACCGTCT CTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCAGCTCA TATGCAGGCAGCAA CAAAGTGGTTTTTCGGCGGAGGGACCAAGTTGACCGTCCTA
168	NORI-012	Полноразмерная последовательность легкой цепи	Аминокислотная последовательность легкой цепи	QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGFYNFVSWYQQHPDKAP KVMIEVSKRPS GVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNKVVFGG GTKLTVLGQPKAA PSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAG VETTTPSKQSN KYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
187	NORI-012	Полноразмерная последовательность легкой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты легкой цепи	CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCCCTCCGCGTCCGGGTCTCCTGGA CAGTCAGTCACCA TCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGACGTTGGTTTTTATAACTTTG TCTCCTGGTACCA ACAGCACCCAGACAAAGCCCCAAAGTCATGATTTATGAGGTCA GTAAGCGGCCCTCA GGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGC CTCCCTGACCGTCT CTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCAGCTCA TATGCAGGCAGCAA CAAAGTGGTTTTTCGGCGGAGGGACCAAGTTGACCGTCCTAGGAC AGCCAAAAGCAGCC CCATCCGTAACCTGTGTTCCCACCTAGTTCAGAGGAGCTTCAAGC AAACAAAGCCACAC TTGTTTGCCTTATTAGTGATTTTTATCCCGGTGCCGTGACAGTTG CCTGGAAAGCTGA TAGCTCACCAGTGAAAGCTGGCGTGGAGACAACCACACCATCTA AACAAAGCAATAAC AAGTATGCTGCCAGCTCATATCTGAGTCTCACTCCAGAACAATG GAAGTCTCATCGGT

				CCTATAGCTGTCAAGTGACCCACGAAGGCAGTACCGTCGAGAAG ACCGTGGCACCAAC AGAGTGTAGC
188	NORI-013	CDRH1 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH1 с использованием IMGT	GFTFDEHV
189	NORI-013	CDRH2 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH2 с использованием IMGT	ISWKSDII
190	NORI-013	CDRH3 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH3 с использованием IMGT	AREKDGDFYYYYFAMDV
191	NORI-013	CDRH1 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH1 с использованием Kabat	EHVIY
192	NORI-013	CDRH2 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH2 с использованием Kabat	SISWKSDIAYADSVKG
193	NORI-013	CDRH3 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH3 с использованием Kabat	EKDGDFYYYYFAMDV
194	NORI-013	Вариабельная область тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность VH	EVQLVESGGGLIQAGRSLRLSCAASGFTFDEHVIYWVRQIPGKGLE WISSISWKSDII AYADSVKGRFTISRDNALYLMNSLR AEDTALYYCAREKDG DFYYYYFAMDVWGQ GTTVTVSS
195	NORI-013	Вариабельная область тяжелой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты VH	GAGGTGCAGCTGGTTGAATCTGGCGGAGGACTGATCCAGGCCGG CAGATCTCTGAGAC TGTCTTGTGCCGCTCCGGCTTCACCTTCGATGAGCACGTGATCT ACTGGGTCCGACA GATCCCTGGCAAAGGCCTGGAATGGATCTCCTCCATCTCCTGGA AGTCCGACATCATT GCCTACGCCGACTCCGTGAAGGGCAGATTCACCATCTCCAGAGA CAACGCCAAGAACG CCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACACCGCT CTGTACTACTGCGC CAGAGAGAAGGACGGCGACTTTTACTACTACTATTTCCGCATGG ACGTGTGGGGCCAG GGCACCACAGTGACAGTTTCTTCT

196	NORI-013	Полноразмерная последовательность тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность тяжелой цепи	<p>EVQLVESGGGLIQAGRSLRLSCAASGFTFDEHVIYWVRQIPGKGLE WISSISWKSII AYADSVKGRFTISRDNALYQMNSLRAEDTALYYCAREKDG DFYYYYFAMDVWGQ GTTVTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPP CPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS IEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSGD SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLGLK</p>
197	NORI-013	Полноразмерная последовательность тяжелой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты тяжелой цепи	<p>GAGGTGCAGCTGGTTGAATCTGGCGGAGGACTGATCCAGGCCGG CAGATCTCTGAGAC TGTCTTGTGCCGCTCCGGCTCACCTTCGATGAGCACGTGATCT ACTGGGTCCGACA GATCCCTGGCAAAGGCCTGGAATGGATCTCCTCCATCTCCTGGA AGTCCGACATCATT GCCTACGCCGACTCCGTGAAGGGCAGATTCACCATCTCCAGAGA CAACGCCAAGAACG CCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACACCGCT CTGTACTACTGCGC CAGAGAGAAGGACGGCGACTTTTACTACTACTATTTCCGCATGG ACGTGTGGGGCCAG GGCACACAGTGACAGTTTCTTCTGCCAGCACCAAGGGCCCTTC CGTGTCCCCCTGG CCCCTTGACAGCAGGAGCACCTCCGAATCCACAGCTGCCCTGGGC TGTCTGGTGAAGGA CTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCGCTC TGACATCCGGCGTC CACACCTTTCTGCGCTCCTGCAGTCTCCGGCCTCTACTCCCTG TCCTCCGTGGTGA CCGTGCCTAGCTCCTCCCTCGGCACCAAGACCTACACCTGTAAC GTGGACCACAAACC CTCCAACACCAAGGTGGACAAACGGGTTCGAGAGCAAGTACGGC CCTCCCTGCCCTCCT TGTCTGCCCCCGAGTTCTGAAGGGCGGACCCAGCGTGTTCTGTTCC CCTCCTAAGCCA</p>

				AGGACACCCTCATGATCAGCCGGACACCCGAGGTGACCTGCGTG GTGGTGGATGTGAG CCAGGAGGACCCTGAGGTCCAGTTCAACTGGTATGTGGATGGCG TGGAGGTGCACAAC GCCAAGACAAAGCCCCGGGAAGAGCAGTTCAACTCCACCTACA GGGTGGTCAGCGTGC TGACCGTGCTGCATCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAA GTGCAAGGTCAGCAA TAAGGGACTGCCAGCAGCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCTA AAGGCCAGCCCCGG GAACCTCAGGTGTACACCCTGCCTCCCAGCCAGGAGGAGATGAC CAAGAACCAGGTGA GCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGATTCTACCCTTCCGACATCGCC GTGGAGTGGGAGTC CAACGGCCAGCCCAGACAATTATAAGACCACCCCTCCCGTCC TCGACAGCGACGGA TCCTTCTTTCTGTACTCCAGGCTGACCGTGGATAAGTCCAGGTGG CAGGAAGGCAACG TGTTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTAC ACCCAGAAGTCCCT GAGCCTGTCCCTGGGAAAG
146	NORI-013	CDRL1 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL 1 с использованием IMGT	SSDVGYYNY
147	NORI-013	CDRL2 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL 2 с использованием IMGT	EVS
148	NORI-013	CDRL3 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL 3 с использованием IMGT	SSYAGSNKVV
149	NORI-013	CDRL1 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL 1 с использованием KABAT	TGTSSDVGYYNYVS
150	NORI-013	CDRL2 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL 2 с использованием KABAT	EVSKRPS
148	NORI-013	CDRL3 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL 3 с использованием KABAT	SSYAGSNKVV

151	NORI-013	Вариабельная область легкой цепи	Аминокислотная последовательность VL	QSALTQPPSASGSPGQSVTL SCTGTSSDVGYNYVSWYLQHPGKAP KLMIEVSKRPS GVPDRFSGSKSANTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNKVVFGG GTKVTVL
198	NORI-013	Вариабельная область легкой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты VL	CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCCCTCCGCGTCCGGGTCTCCTGGA CAGTCAGTCACCC TCTCCTGCACTGGAACCAGTAGTGACGTTGGTTATTATAACTATG TCTCCTGGTACCT ACAGCACCCAGGCAAAGCCCCAAACTCATGATTTATGAGGTCA GTAAGCGGCCCTCA GGGGTCCCTGATCGCTTTTCTGGCTCCAAGTCTGCCAACACGGCC TCCCTGACCGTCT CTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTATTGCAGCTCA TATGCAGGCAGCAA CAAAGTGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGGTGACCGTCCTA
153	NORI-013	Полноразмерная последовательность легкой цепи	Аминокислотная последовательность легкой цепи	QSALTQPPSASGSPGQSVTL SCTGTSSDVGYNYVSWYLQHPGKAP KLMIEVSKRPS GVPDRFSGSKSANTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNKVVFGG GTKVTVLGQPKAA PSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAG VETTTPSKQSN KYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
199	NORI-013	Полноразмерная последовательность легкой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты легкой цепи	CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCCCTCCGCGTCCGGGTCTCCTGGA CAGTCAGTCACCC TCTCCTGCACTGGAACCAGTAGTGACGTTGGTTATTATAACTATG TCTCCTGGTACCT ACAGCACCCAGGCAAAGCCCCAAACTCATGATTTATGAGGTCA GTAAGCGGCCCTCA GGGGTCCCTGATCGCTTTTCTGGCTCCAAGTCTGCCAACACGGCC TCCCTGACCGTCT CTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTATTGCAGCTCA TATGCAGGCAGCAA CAAAGTGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGGTGACCGTCCTAGGA CAGCCAAAAGCAGCC CCATCCGTAACCTGTGCCACCTAGTTCAGAGGAGCTTCAAGC AAACAAAGCCACAC TTGTTTGCCTTATTAGTGATTTTATCCCGGTGCCGTGACAGTTG CCTGGAAAGCTGA TAGCTCACCAGTGAAAGCTGGCGTGGAGACAACCACACCATCTA AACAAAGCAATAAC AAGTATGCTGCCAGCTCATATCTGAGTCTCACTCCAGAACAATG GAAGTCTCATCGGT

				CCTATAGCTGTCAAGTGACCCACGAAGGCAGTACCGTCGAGAAG ACCGTGGCACCAAC AGAGTGTAGC
188	NORI-014	CDRH1 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH1 с использованием IMGT	GFTFDEHV
200	NORI-014	CDRH2 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH2 с использованием IMGT	ITWKSDII
190	NORI-014	CDRH3 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH3 с использованием IMGT	AREKDGDFYYYYFAMDV
201	NORI-014	CDRH1 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH1 с использованием Kabat	EHVMY
202	NORI-014	CDRH2 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH2 с использованием Kabat	SITWKSDIIAYADSVKG
193	NORI-014	CDRH3 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH3 с использованием Kabat	EKDGDFYYYYFAMDV
203	NORI-014	Вариабельная область тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность VH	EVQLVESGGGLIQAGRSLRLSCAASGFTFDEHVMYWVRQIPGKGLE WISSITWKSDII AYADSVKGRFTISRDNALYLMNSLRAEDTALYYCAREKDG DFYYYYFAMDVWGQ GTTVTVSS
204	NORI-014	Вариабельная область тяжелой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты VH	GAGGTGCAGCTGGTTGAATCTGGCGGAGGACTGATCCAGGCCGG CAGATCTCTGAGAC TGTCTTGTGCCGCTCCGGCTTCACCTTCGATGAGCACGTGATGT ACTGGGTCCGACA GATCCCTGGCAAAGGCCTGGAATGGATCTCCTCCATCACCTGGA AGTCCGACATCATT GCCTACGCCGACTCCGTGAAGGGCAGATTCACCATCTCCAGAGA CAACGCCAAGAACG CCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACACCGCT CTGTACTACTGCGC CAGAGAGAAGGACGGCGACTTTTACTACTACTATTTTCGCCATGG ACGTGTGGGGCCAG GGCACCACAGTGACAGTTTCTTCT

205	NORI-014	Полноразмерная последовательность тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность тяжелой цепи	<p>EVQLVESGGGLIQAGRSLRLSCAASGFTFDEHVMYWVRQIPGKGLE WISSITWKSII AYADSVKGRFTISRDNAKNALYLQMNSLRAEDTALYYCAREKDG DFYYYYFAMDVWGQ GTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPP CPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS IEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLGK</p>
206	NORI-014	Полноразмерная последовательность тяжелой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты тяжелой цепи	<p>GAGGTGCAGCTGGTTGAATCTGGCGGAGGACTGATCCAGGCCGG CAGATCTCTGAGAC TGTCTTGTGCCGCTCCGGCTTCACCTTCGATGAGCACGTGATGT ACTGGGTCCGACA GATCCCTGGCAAAGGCCTGGAATGGATCTCCTCCATCACCTGGA AGTCCGACATCATT GCCTACGCCGACTCCGTGAAGGGCAGATTCACCATCTCCAGAGA CAACGCCAAGAACG CCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACACCGCT CTGTACTACTGCGC CAGAGAGAAGGACGGCGACTTTTACTACTACTATTTCCGCATGG ACGTGTGGGGCCAG GGCACACAGTGACAGTTTCTTCTGCCAGCACCAAGGGCCCTTC CGTGTCCCCCTGG CCCCTTGACAGCAGGAGCACCTCCGAATCCACAGCTGCCCTGGGC TGTCTGGTGAAGGA CTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCGCTC TGACATCCGGCGTC CACACCTTTCTGCGCTCCTGCAGTCTCCGGCCTCTACTCCCTG TCCTCCGTGGTGA CCGTGCCTAGCTCCTCCCTCGGCACCAAGACCTACACCTGTAAC GTGGACCACAAACC CTCCAACACCAAGGTGGACAAACGGGTTCGAGAGCAAGTACGGC CCTCCCTGCCCTCCT TGTCTGCCCCCGAGTTCTGAAGGGCGGACCCAGCGTGTTCTGTTCT CCTCCTAAGCCA</p>

				AGGACACCCTCATGATCAGCCGGACACCCGAGGTGACCTGCGTG GTGGTGGATGTGAG CCAGGAGGACCCTGAGGTCCAGTTCAACTGGTATGTGGATGGCG TGGAGGTGCACAAC GCCAAGACAAAGCCCCGGGAAGAGCAGTTCAACTCCACCTACA GGGTGGTCAGCGTGC TGACCGTGCTGCATCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAA GTGCAAGGTCAGCAA TAAGGGACTGCCAGCAGCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCTA AAGGCCAGCCCCGG GAACCTCAGGTGTACACCCTGCCTCCCAGCCAGGAGGAGATGAC CAAGAACCAGGTGA GCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGATTCTACCCTTCCGACATCGCC GTGGAGTGGGAGTC CAACGGCCAGCCCAGACAATTATAAGACCACCCCTCCCGTCC TCGACAGCGACGGA TCCTTCTTTCTGTACTCCAGGCTGACCGTGGATAAGTCCAGGTGG CAGGAAGGCAACG TGTTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTAC ACCCAGAAGTCCCT GAGCCTGTCCCTGGGAAAG
146	NORI-014	CDRL1 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL1 с использованием IMGT	SSDVGYYNY
147	NORI-014	CDRL2 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL2 с использованием IMGT	EVS
148	NORI-014	CDRL3 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL3 с использованием IMGT	SSYAGSNKVV
149	NORI-014	CDRL1 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL1 с использованием KABAT	TGTSSDVGYYNYVS
150	NORI-014	CDRL2 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL2 с использованием KABAT	EVSKRPS
148	NORI-014	CDRL3 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL3 с использованием KABAT	SSYAGSNKVV

151	NORI-014	Вариабельная область легкой цепи	Аминокислотная последовательность VL	QSALTQPPSASGSPGQSVTL SCTGTSSDVGYNYVSWYLQHPGKAP KLMIEVSKRPS GVPDRFSGSKSANTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNKVVFGG GTKVTVL
207	NORI-014	Вариабельная область легкой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты VL	CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCCCTCCGCGTCCGGGTCTCCTGGA CAGTCAGTCACCC TCTCCTGCACTGGAACCAGTAGTGACGTTGGTTATTATAACTATG TCTCCTGGTACCT ACAGCACCCAGGCAAAGCCCCAAACTCATGATTTATGAGGTCA GTAAGCGGCCCTCA GGGGTCCCTGATCGCTTTTCTGGCTCCAAGTCTGCCAACACGGCC TCCCTGACCGTCT CTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTATTGCAGCTCA TATGCAGGCAGCAA CAAAGTGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGGTGACCGTCCTA
153	NORI-014	Полноразмерная последовательность легкой цепи	Аминокислотная последовательность легкой цепи	QSALTQPPSASGSPGQSVTL SCTGTSSDVGYNYVSWYLQHPGKAP KLMIEVSKRPS GVPDRFSGSKSANTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNKVVFGG GTKVTVLGQPKAA PSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAG VETTTPSKQSN KYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
208	NORI-014	Полноразмерная последовательность легкой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты легкой цепи	CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCCCTCCGCGTCCGGGTCTCCTGGA CAGTCAGTCACCC TCTCCTGCACTGGAACCAGTAGTGACGTTGGTTATTATAACTATG TCTCCTGGTACCT ACAGCACCCAGGCAAAGCCCCAAACTCATGATTTATGAGGTCA GTAAGCGGCCCTCA GGGGTCCCTGATCGCTTTTCTGGCTCCAAGTCTGCCAACACGGCC TCCCTGACCGTCT CTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTATTGCAGCTCA TATGCAGGCAGCAA CAAAGTGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGGTGACCGTCCTAGGA CAGCCAAAAGCAGCC CCATCCGTAACCTCTGTTCCCACCTAGTTCAGAGGAGCTTCAAGC AAACAAAGCCACAC TTGTTTGCCTTATTAGTGATTTTATCCCGGTGCCGTGACAGTTG CCTGGAAAGCTGA TAGCTCACCAGTGAAAGCTGGCGTGGAGACAACCACACCATCTA AACAAAGCAATAAC AAGTATGCTGCCAGCTCATATCTGAGTCTCACTCCAGAACAATG GAAGTCTCATCGGT

				CCTATAGCTGTCAAGTGACCCACGAAGGCAGTACCGTCGAGAAG ACCGTGGCACCAAC AGAGTGTAGC
188	NORI-015	CDRH1 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH1 с использованием IMGT	GFTFDEHV
189	NORI-015	CDRH2 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH2 с использованием IMGT	ISWKSDII
190	NORI-015	CDRH3 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH3 с использованием IMGT	AREKDGDFYYYYFAMDV
191	NORI-015	CDRH1 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH1 с использованием Kabat	EHVIY
192	NORI-015	CDRH2 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH2 с использованием Kabat	SISWKSDIAYADSVKG
193	NORI-015	CDRH3 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH3 с использованием Kabat	EKDGDFYYYYFAMDV
194	NORI-015	Вариабельная область тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность VH	EVQLVESGGGLIQAGRSLRLSCAASGFTFDEHVIYWVRQIPGKGLE WISSISWKSDII AYADSVKGRFTISRDNALYLMNSLR AEDTALYYCAREKDG DFYYYYFAMDVWGQ GTTVTVSS
209	NORI-015	Вариабельная область тяжелой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты VH	GAGGTGCAGCTGGTTGAATCTGGCGGAGGACTGATCCAGGCCGG CAGATCTCTGAGAC TGTCTTGTGCCGCTCCGGCTTCACCTTCGATGAGCACGTGATCT ACTGGGTCCGACA GATCCCTGGCAAAGGCCTGGAATGGATCTCCTCCATCTCCTGGA AGTCCGACATCATT GCCTACGCCGACTCCGTGAAGGGCAGATTCACCATCTCCAGAGA CAACGCCAAGAACG CCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACACCGCT CTGTACTACTGCGC CAGAGAGAAGGACGGCGACTTTTACTACTACTATTTCCGCCATGG ACGTGTGGGGCCAG GGCACCACAGTGACAGTTTCTTCT

210	NORI-015	Полноразмерная последовательность тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность тяжелой цепи	EVQLVESGGGLIQAGRSLRLSCAASGFTFDEHVIYWVRQIPGKGLE WISSISWKSII AYADSVKGRFTISRDNALYQMNSLRAEDTALYYCAREKDG DFYYYYFAMDVWGQ GTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPP CPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS IEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK
211	NORI-015	Полноразмерная последовательность тяжелой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты тяжелой цепи	GAGGTGCAGCTGGTTGAATCTGGCGGAGGACTGATCCAGGCCGG CAGATCTCTGAGAC TGTCTTGTGCCGCTCCGGCTTCACCTTCGATGAGCACGTGATCT ACTGGGTCCGACA GATCCCTGGCAAAGGCCTGGAATGGATCTCCTCCATCTCCTGGA AGTCCGACATCATT GCCTACGCCGACTCCGTGAAGGGCAGATTCACCATCTCCAGAGA CAACGCCAAGAACG CCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACACCGCT CTGTACTACTGCGC CAGAGAGAAGGACGGCGACTTTTACTACTACTATTTCCGCATGG ACGTGTGGGGCCAG GGCACACAGTGACAGTTTCTTCTGCCAGCACCAAGGGCCCTTC CGTGTCCCCCTGG CCCCTTGAGCAGGAGCACCTCCGAATCCACAGCTGCCCTGGGC TGTCTGGTGAAGGA CTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCGCTC TGACATCCGGCGTC CACACCTTTCCTGCCGTCCTGCAGTCTCCGGCCTCTACTCCCTG TCCTCCGTGGTGA CCGTGCCTAGCTCCTCCCTCGGCACCAAGACCTACACCTGTAAC GTGGACCACAAACC CTCCAACACCAAGGTGGACAAACGGGTCGAGAGCAAGTACGGC CCTCCCTGCCCTCCT TGTCTGCCCCCGAGTTCGAAGGGCGGACCCAGCGTGTTCTGTTCC CCTCCTAAGCCA

				AGGACACCCTCATGATCAGCCGGACACCCGAGGTGACCTGCGTG GTGGTGGATGTGAG CCAGGAGGACCCTGAGGTCCAGTTCAACTGGTATGTGGATGGCG TGGAGGTGCACAAC GCCAAGACAAAGCCCCGGGAAGAGCAGTTCAACTCCACCTACA GGGTGGTCAGCGTGC TGACCGTGCTGCATCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAA GTGCAAGGTCAGCAA TAAGGGACTGCCAGCAGCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCTA AAGGCCAGCCCCGG GAACCTCAGGTGTACACCCTGCCTCCCAGCCAGGAGGAGATGAC CAAGAACCAGGTGA GCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGATTCTACCCTTCCGACATCGCC GTGGAGTGGGAGTC CAACGGCCAGCCCAGACAATTATAAGACCACCCCTCCCGTCC TCGACAGCGACGGA TCCTTCTTTCTGTACTCCAGGCTGACCGTGGATAAGTCCAGGTGG CAGGAAGGCAACG TGTTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTAC ACCCAGAAGTCCCT GAGCCTGTCCCTGGGAAAG
212	NORI-015	CDRL1 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL1 с использованием IMGT	SSNVGYINY
213	NORI-015	CDRL2 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL2 с использованием IMGT	EVN
148	NORI-015	CDRL3 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL3 с использованием IMGT	SSYAGSNKVV
214	NORI-015	CDRL1 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL1 с использованием KABAT	TGTSSNVGYINYVS
215	NORI-015	CDRL2 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL2 с использованием KABAT	EVNKRPS
148	NORI-015	CDRL3 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL3 с использованием KABAT	SSYAGSNKVV

216	NORI-015	Вариабельная область легкой цепи	Аминокислотная последовательность VL	QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSNVGYNYVSWYQQHPGKAP KLMIYEVNKRPS GVPDRFSGSKSANTASLTVSGLQADDEADYYCSSYAGSNKVVFFGG GTKLTVL
217	NORI-015	Вариабельная область легкой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты VL	CAGTCTGCTCTGACCCAGCCTCCTTCTGCTTCTGGCTCTCCTGGC CAGTCCGTGACCA TCTCTTGTACCGGCACCTCCTCCAACGTGGGCTACTACAACACTACG TGCCTGGTATCA GCAGCACCCCGGCAAGGCTCCCAAGCTGATGATCTACGAAGTGA ACAAGCGGCCCTCT GGCGTGCCCGATAGATTCTCCGGATCCAAGTCCGCCAATACCGC CTCTCTGACCGTGT CTGGACTGCAGGCTGATGACGAGGCCGACTACTACTGCTCCTCT TACGCCGGCTCCAA CAAGGTGGTGTGTTGGCGGCGGAACAAAGCTGACAGTGCTG
218	NORI-015	Полноразмерная последовательность легкой цепи	Аминокислотная последовательность легкой цепи	QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSNVGYNYVSWYQQHPGKAP KLMIYEVNKRPS GVPDRFSGSKSANTASLTVSGLQADDEADYYCSSYAGSNKVVFFGG GTKLTVLGQPKAA PSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAG VETTTPSKQSN KYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
219	NORI-015	Полноразмерная последовательность легкой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты легкой цепи	CAGTCTGCTCTGACCCAGCCTCCTTCTGCTTCTGGCTCTCCTGGC CAGTCCGTGACCA TCTCTTGTACCGGCACCTCCTCCAACGTGGGCTACTACAACACTACG TGCCTGGTATCA GCAGCACCCCGGCAAGGCTCCCAAGCTGATGATCTACGAAGTGA ACAAGCGGCCCTCT GGCGTGCCCGATAGATTCTCCGGATCCAAGTCCGCCAATACCGC CTCTCTGACCGTGT CTGGACTGCAGGCTGATGACGAGGCCGACTACTACTGCTCCTCT TACGCCGGCTCCAA CAAGGTGGTGTGTTGGCGGCGGAACAAAGCTGACAGTGCTGGGA CAGCCAAAAGCAGCC CCATCCGTAACCTCTGTTCCCACCTAGTTCAGAGGAGCTTCAAGC AAACAAAGCCACAC TTGTTTGCCTTATTAGTGATTTTTATCCCGGTGCCGTGACAGTTG CCTGGAAAGCTGA TAGCTCACCAGTGAAAGCTGGCGTGGAGACAACCACACCATCTA AACAAAGCAATAAC AAGTATGCTGCCAGCTCATATCTGAGTCTCACTCCAGAACAATG GAAGTCTCATCGGT

				CCTATAGCTGTCAAGTGACCCACGAAGGCAGTACCGTCGAGAAG ACCGTGGCACCAAC AGAGTGTAGC
188	NORI-016	CDRH1 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH1 с использованием IMGT	GFTFDEHV
200	NORI-016	CDRH2 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH2 с использованием IMGT	ITWKSDII
190	NORI-016	CDRH3 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH3 с использованием IMGT	AREKDGDFYYYYFAMDV
201	NORI-016	CDRH1 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH1 с использованием Kabat	EHVMY
202	NORI-016	CDRH2 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH2 с использованием Kabat	SITWKSDIIAYADSVKG
193	NORI-016	CDRH3 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH3 с использованием Kabat	EKDGDFYYYYFAMDV
203	NORI-016	Вариабельная область тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность VH	EVQLVESGGGLIQAGRSLRLSCAASGFTFDEHVMYWVRQIPGKGLE WISSITWKSDII AYADSVKGRFTISRDNALYLMNSLRAEDTALYYCAREKDG DFYYYYFAMDVWGQ GTTVTVSS
220	NORI-016	Вариабельная область тяжелой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты VH	GAGGTGCAGCTGGTTGAATCTGGCGGAGGACTGATCCAGGCCGG CAGATCTCTGAGAC TGTCTTGTGCCGCTCCGGCTTCACCTTCGATGAGCACGTGATGT ACTGGGTCCGACA GATCCCTGGCAAAGGCCTGGAATGGATCTCCTCCATCACCTGGA AGTCCGACATCATT GCCTACGCCGACTCCGTGAAGGGCAGATTCACCATCTCCAGAGA CAACGCCAAGAACG CCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACACCGCT CTGTACTACTGCGC CAGAGAGAAGGACGGCGACTTTTACTACTACTATTTTCGCCATGG ACGTGTGGGGCCAG GGCACCACAGTGACAGTTTCTTCT

221	NORI-016	Полноразмерная последовательность тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность тяжелой цепи	EVQLVESGGGLIQAGRSLRLSCAASGFTFDEHVMYWVRQIPGKGLE WISSITWKSII AYADSVKGRFTISRDNALYQMNSLRAEDTALYYCAREKDG DFYYYYFAMDVWGQ GTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPP CPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS IEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLGK
222	NORI-016	Полноразмерная последовательность тяжелой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты тяжелой цепи	GAGGTGCAGCTGGTTGAATCTGGCGGAGGACTGATCCAGGCCGG CAGATCTCTGAGAC TGTCTTGTGCCGCTCCGGCTCACCTTCGATGAGCACGTGATGT ACTGGGTCCGACA GATCCCTGGCAAAGGCCTGGAATGGATCTCCTCCATCACCTGGA AGTCCGACATCATT GCCTACGCCGACTCCGTGAAGGGCAGATTCACCATCTCCAGAGA CAACGCCAAGAACG CCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACACCGCT CTGTACTACTGCGC CAGAGAGAAGGACGGCGACTTTTACTACTACTATTTCCGCATGG ACGTGTGGGGCCAG GGCACACAGTGACAGTTTCTTCTGCCAGCACCAAGGGCCCTTC CGTGTCCCCCTGG CCCCTTGAGCAGGAGCACCTCCGAATCCACAGCTGCCCTGGGC TGTCTGGTGAAGGA CTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCGCTC TGACATCCGGCGTC CACACCTTTCCTGCCGTCCTGCAGTCTCCGGCCTCTACTCCCTG TCCTCCGTGGTGA CCGTGCCTAGCTCCTCCCTCGGCACCAAGACCTACACCTGTAAC GTGGACCACAAACC CTCCAACACCAAGGTGGACAAACGGGTCGAGAGCAAGTACGGC CCTCCCTGCCCTCCT TGTCTGCCCCCGAGTTCTGAAGGGCGGACCCAGCGTGTTCTGTTCC CCTCCTAAGCCA

				AGGACACCCTCATGATCAGCCGGACACCCGAGGTGACCTGCGTG GTGGTGGATGTGAG CCAGGAGGACCCTGAGGTCCAGTTCAACTGGTATGTGGATGGCG TGGAGGTGCACAAC GCCAAGACAAAGCCCCGGGAAGAGCAGTTCAACTCCACCTACA GGGTGGTCAGCGTGC TGACCGTGCTGCATCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAA GTGCAAGGTCAGCAA TAAGGGACTGCCAGCAGCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCTA AAGGCCAGCCCCGG GAACCTCAGGTGTACACCCTGCCTCCCAGCCAGGAGGAGATGAC CAAGAACCAGGTGA GCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGATTCTACCCTTCCGACATCGCC GTGGAGTGGGAGTC CAACGGCCAGCCCAGACAATTATAAGACCACCCCTCCCGTCC TCGACAGCGACGGA TCCTTCTTTCTGTACTCCAGGCTGACCGTGGATAAGTCCAGGTGG CAGGAAGGCAACG TGTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTAC ACCCAGAAGTCCCT GAGCCTGTCCCTGGGAAAG
212	NORI-016	CDRL1 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL1 с использованием IMGT	SSNVGYINY
213	NORI-016	CDRL2 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL2 с использованием IMGT	EVN
148	NORI-016	CDRL3 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL3 с использованием IMGT	SSYAGSNKVV
214	NORI-016	CDRL1 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL1 с использованием KABAT	TGTSSNVGYINYVS
215	NORI-016	CDRL2 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL2 с использованием KABAT	EVNKRPS
148	NORI-016	CDRL3 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL3 с использованием KABAT	SSYAGSNKVV

216	NORI-016	Вариабельная область легкой цепи	Аминокислотная последовательность VL	QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSNVGYNYVSWYQQHPGKAP KLMIYEVNKRPS GVPDRFSGSKSANTASLTVSGLQADDEADYYCSSYAGSNKVVFFGG GTKLTVL
223	NORI-016	Вариабельная область легкой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты VL	CAGTCTGCTCTGACCCAGCCTCCTTCTGCTTCTGGCTCTCCTGGC CAGTCCGTGACCA TCTCTTGTACCGGCACCTCCTCCAACGTGGGCTACTACAACACTACG TGCCTGGTATCA GCAGCACCCCGGCAAGGCTCCCAAGCTGATGATCTACGAAGTGA ACAAGCGGCCCTCT GGCGTGCCCGATAGATTCTCCGGATCCAAGTCCGCCAATACCGC CTCTCTGACCGTGT CTGGACTGCAGGCTGATGACGAGGCCGACTACTACTGCTCCTCT TACGCCGGCTCCAA CAAGGTGGTGTGTTGGCGGCGGAACAAAGCTGACAGTGCTG
218	NORI-016	Полноразмерная последовательность легкой цепи	Аминокислотная последовательность легкой цепи	QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSNVGYNYVSWYQQHPGKAP KLMIYEVNKRPS GVPDRFSGSKSANTASLTVSGLQADDEADYYCSSYAGSNKVVFFGG GTKLTVLGQPKAA PSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAG VETTTPSKQSN KYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
224	NORI-016	Полноразмерная последовательность легкой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты легкой цепи	CAGTCTGCTCTGACCCAGCCTCCTTCTGCTTCTGGCTCTCCTGGC CAGTCCGTGACCA TCTCTTGTACCGGCACCTCCTCCAACGTGGGCTACTACAACACTACG TGCCTGGTATCA GCAGCACCCCGGCAAGGCTCCCAAGCTGATGATCTACGAAGTGA ACAAGCGGCCCTCT GGCGTGCCCGATAGATTCTCCGGATCCAAGTCCGCCAATACCGC CTCTCTGACCGTGT CTGGACTGCAGGCTGATGACGAGGCCGACTACTACTGCTCCTCT TACGCCGGCTCCAA CAAGGTGGTGTGTTGGCGGCGGAACAAAGCTGACAGTGCTGGGA CAGCCAAAAGCAGCC CCATCCGTAACCTGTGTTCCCACCTAGTTCAGAGGAGCTTCAAGC AAACAAAGCCACAC TTGTTTGCCTTATTAGTGATTTTTATCCCGGTGCCGTGACAGTTG CCTGGAAAGCTGA TAGCTCACCAGTGAAAGCTGGCGTGGAGACAACCACACCATCTA AACAAAGCAATAAC AAGTATGCTGCCAGCTCATATCTGAGTCTCACTCCAGAACAATG GAAGTCTCATCGGT

				CCTATAGCTGTCAAGTGACCCACGAAGGCAGTACCGTCGAGAAG ACCGTGGCACCAAC AGAGTGTAGC
225	NORI-017	CDRH1 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH1 с использованием IMGT	GFTFSNFD
226	NORI-017	CDRH2 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH2 с использованием IMGT	IRYDETNI
227	NORI-017	CDRH3 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH3 с использованием IMGT	ARGWTGSYVFDY
228	NORI-017	CDRH1 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH1 с использованием Kabat	NFDMH
229	NORI-017	CDRH2 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH2 с использованием Kabat	IIRYDETNIYYTESVKG
230	NORI-017	CDRH3 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH3 с использованием Kabat	GWTGSYVFDY
231	NORI-017	Вариабельная область тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность VH	QVHLVESGGAVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFDMHWVRQTPGKGL EWVTIIRYDETNI YYTESVKGRFTTSRDNSKNTLYLQMNSLRVEDTAVYYCARGWTGS YVFDYWGQALVT VSS
232	NORI-017	Вариабельная область тяжелой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты VH	CAGGTGCACCTGGTGGAGTCTGGGGGAGCCGTGGTCCAGCCTGG GAGGTCCCTGAGAC TCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAACTTTGACATGC ACTGGGTCCGCCA GACTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGACAATTATTCGGTATG ATGAACTAATATA TACTATACAGAGTCCGTGAAGGGCCGTTTCACCACCTCCAGAGA CAATTCCAAGAACA CACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGAGTCGAGGACACGGCT GTGTATTACTGTGC GAGAGGGTGGACTGGGAGTTATGTCTTTGACTACTGGGGCCAGG GAGCCCTGGTCACC GTCTCCTCA

233	NORI-017	Полноразмерная последовательность тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность тяжелой цепи	<p>QVHLVESGGAVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFDMHWVRQTPGKGL EWVTIIRYDETNI YYTESVKGRFTTSRDNSKNTLYLQMNSLRVEDTAVYYCARGWTGS YVFDYWGGALVT VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESK YGPCCPPCPAPE FEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIS KAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK</p>
234	NORI-017	Полноразмерная последовательность тяжелой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты тяжелой цепи	<p>CAGGTGCACCTGGTGGAGTCTGGGGGAGCCGTGGTCCAGCCTGG GAGGTCCCTGAGAC TCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAGTAACTTTGACATGC ACTGGGTCCGCCA GACTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGACAATTATTCGGTATG ATGAAACTAATATA TACTATACAGAGTCCGTGAAGGGCCGTTTCACCACCTCCAGAGA CAATTCCAAGAACA CACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGAGTCGAGGACACGGCT GTGTATTACTGTGC GAGAGGGTGGACTGGGAGTTATGTCTTTGACTACTGGGGCCAGG GAGCCCTGGTCACC GTCTCCTCAGCCAGCACCAAGGGCCCTTCCGTGTTCCCCCTGGCC CCTGCAGCAGGA GCACCTCCGAATCCACAGCTGCCCTGGGCTGTCTGGTGAAGGAC TACTTTCCCGAGCC CGTGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCGCTCTGACATCCGGCGTCC ACACCTTTCTGCTG GTCCTGCAGTCCCTCCGGCCTCTACTCCCTGTCTCCGTGGTGACC GTGCCTAGCTCCT CCCTCGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAACCC TCCAACACCAAGGT GGACAAACGGGTGAGAGCAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTT GTCCTGCCCGGAG TTCGAAGGCGGACCCAGCGTGTTCCCTGTTCCCTCCTAAGCCCAA GGACACCCTCATGA</p>

				TCAGCCGGACACCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGAGC CAGGAGGACCCTGA GGTCCAGTTCAACTGGTATGTGGATGGCGTGGAGGTGCACAACG CCAAGACAAAGCCC CGGGAAGAGCAGTTCAACTCCACCTACAGGGTGGTCAGCGTGCT GACCGTGCTGCATC AGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCAGCAA TAAGGGACTGCCAG CAGCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCTAAAGGCCAGCCCCGG GAACCTCAGGTGTAC ACCCTGCCTCCAGCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGA GCCTGACCTGCCTGG TGAAGGGATTCTACCCTTCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGTCC AACGGCCAGCCCGA GAACAATTATAAGACCACCCCTCCCGTCCTCGACAGCGACGGAT CCTTCTTTCTGTAC TCCAGGCTGACCGTGGATAAGTCCAGGTGGCAGGAAGGCAACG TGTCAGCTGCTCCG TGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTG AGCCTGTCCCTGGG AAAG
235	NORI-017	CDRL1 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL1 с использованием IMGT	SSNIGNNA
236	NORI-017	CDRL2 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL2 с использованием IMGT	YDD
237	NORI-017	CDRL3 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL3 с использованием IMGT	AAWDDSLNGVV
238	NORI-017	CDRL1 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL1 с использованием KABAT	SGGSSNIGNNAVN
239	NORI-017	CDRL2 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL2 с использованием KABAT	YDDLPS
237	NORI-017	CDRL3 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL3 с использованием KABAT	AAWDDSLNGVV

240	NORI-017	Вариабельная область легкой цепи	Аминокислотная последовательность VL	QSVLTQPPSVSEAPRQRVTISCSGGSSNIGNNAVNWYQQVPGKAPK LLIHYDDLLPSG VSDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGVVF GG GTKLTVL
241	NORI-017	Вариабельная область легкой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты VL	CAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCTGAAGCCCCCAG GCAGAGGGTCACCA TCTCCTGTTCTGGAGGCAGTTCCAACATCGGAAATAATGCTGTA AACTGGTACCAGCA GGTCCCAGGAAAGGCTCCCAAACCTCATCCATTATGATGATC TACTGCCCTCAGGG GTCTCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCC CTGGCCATCAGTG GACTCCAGTCTGAGGATGAGGCTGATTACTGTGCAGCATGG GATGACAGCCTGAA TGGTGTGGTATTCGGCGGAGGTACCAAGCTGACCGTCCTA
242	NORI-017	Полноразмерная последовательность легкой цепи	Аминокислотная последовательность легкой цепи	QSVLTQPPSVSEAPRQRVTISCSGGSSNIGNNAVNWYQQVPGKAPK LLIHYDDLLPSG VSDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGVVF GG GTKLTVLGQPKAA PSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAG VETTTPSKQSN KYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
243	NORI-017	Полноразмерная последовательность легкой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты легкой цепи	CAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCTGAAGCCCCCAG GCAGAGGGTCACCA TCTCCTGTTCTGGAGGCAGTTCCAACATCGGAAATAATGCTGTA AACTGGTACCAGCA GGTCCCAGGAAAGGCTCCCAAACCTCATCCATTATGATGATC TACTGCCCTCAGGG GTCTCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCC CTGGCCATCAGTG GACTCCAGTCTGAGGATGAGGCTGATTACTGTGCAGCATGG GATGACAGCCTGAA TGGTGTGGTATTCGGCGGAGGTACCAAGCTGACCGTCCTAGGAC AGCCAAAAGCAGCC CCATCCGTAACCTGTGTTCCCACCTAGTTCAGAGGAGCTTCAAGC AAACAAAGCCACAC TTGTTTGCCTTATTAGTGATTTTATCCCGGTGCCGTGACAGTTG CCTGGAAAGCTGA TAGCTCACCAGTGAAAGCTGGCGTGGAGACAACCACACCATCTA AACAAAGCAATAAC AAGTATGCTGCCAGCTCATATCTGAGTCTCACTCCAGAACAATG GAAGTCTCATCGGT

				CCTATAGCTGTCAAGTGACCCACGAAGGCAGTACCGTCGAGAAG ACCGTGGCACCAAC AGAGTGTAGC
244	NORI-018	CDRH1 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH1 с использованием IMGT	GYTFTTFG
245	NORI-018	CDRH2 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH2 с использованием IMGT	ISGYNGNT
246	NORI-018	CDRH3 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH3 с использованием IMGT	ARDRAIAPRFDP
247	NORI-018	CDRH1 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH1 с использованием Kabat	TFGIV
248	NORI-018	CDRH2 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH2 с использованием Kabat	WISGYNGNTKYAQNQQ
249	NORI-018	CDRH3 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH3 с использованием Kabat	DRAIAPRFDP
250	NORI-018	Варибельная область тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность VH	QLQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTFGIVWVRQAPGQGL EWMGWISGYNGNT KYAQNQQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAIYYCARDRAIAP RFDPWGGQTLVT VSS
251	NORI-018	Варибельная область тяжелой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты VH	CAGCTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGG GGCCTCAGTGAAGG TCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTACCACCTTTGGTATCG TCTGGGTGCGACA GGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAGCGGTT ACAATGGTAACACA AAGTATGCACAGAATCTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCACAG ACACATCCACGAGCA CAGCCTACATGGAAGTGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCC ATATATTAATGTGC GAGAGATAGGGCTATAGCACCTCGCTTCGACCCCTGGGGCCAGG GAACCCTGGTCACC GTCTCCTCA

252	NORI-018	Полноразмерная последовательность тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность тяжелой цепи	<p>QLQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTFGIVWVRQAPGQGL EWMGWISGYNGNT KYAQNLOGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAIYYCARDRAIAP RFDPWGQGLVT VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESK YGPCCPPCPAPE FEGGSPVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIS KAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK</p>
253	NORI-018	Полноразмерная последовательность тяжелой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты тяжелой цепи	<p>CAGCTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGG GGCCTCAGTGAAGG TCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTACCACCTTTGGTATCG TCTGGGTGCGACA GGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAGCGGTT ACAATGGTAACACA AAGTATGCACAGAATCTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCACAG ACACATCCACGAGCA CAGCCTACATGGAAGTGGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCC ATATATTAATGTGC GAGAGATAGGGCTATAGCACCTCGCTTCGACCCCTGGGGCCAGG GAACCCTGGTCACC GTCTCCTCAGCCAGCACCAAGGGCCCTTCCGTGTTCCCCCTGGCC CCTGCAGCAGGA GCACCTCCGAATCCACAGCTGCCCTGGGCTGTCTGGTGAAGGAC TACTTCCCGAGCC CGTGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCGCTCTGACATCCGGCGTCC ACACCTTTCCTGCC GTCCTGCAGTCCCTCCGGCCTCTACTCCCTGTCTCCGTGGTGACC GTGCCTAGCTCCT CCCTCGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAACCC TCCAACACCAAGGT GGACAAACGGGTTCGAGAGCAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTT GTCCTGCCCCCGAG TTCGAAGGCGGACCCAGCGTGTTCCCTGTTCCCTCCTAAGCCCAA GGACACCCTCATGA</p>

				TCAGCCGGACACCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGAGC CAGGAGGACCCTGA GGTCCAGTTCAACTGGTATGTGGATGGCGTGGAGGTGCACAACG CCAAGACAAAGCCC CGGGAAGAGCAGTTCAACTCCACCTACAGGGTGGTCAGCGTGCT GACCGTGCTGCATC AGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCAGCAA TAAGGGACTGCCAG CAGCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCTAAAGGCCAGCCCCGG GAACCTCAGGTGTAC ACCCTGCCTCCAGCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGA GCCTGACCTGCCTGG TGAAGGGATTCTACCCTTCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGTCC AACGGCCAGCCCGA GAACAATTATAAGACCACCCCTCCCGTCCTCGACAGCGACGGAT CCTTCTTTCTGTAC TCCAGGCTGACCGTGGATAAGTCCAGGTGGCAGGAAGGCAACG TGTCAGCTGCTCCG TGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTG AGCCTGTCCCTGGG AAAG
254	NORI-018	CDRL1 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL1 с использованием IMGT	NLGDNF
255	NORI-018	CDRL2 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL2 с использованием IMGT	QDS
256	NORI-018	CDRL3 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL3 с использованием IMGT	QAWDSSTVV
257	NORI-018	CDRL1 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL1 с использованием KABAT	SGDNLGDNFAC
258	NORI-018	CDRL2 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL2 с использованием KABAT	QDSKRPS
256	NORI-018	CDRL3 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL3 с использованием KABAT	QAWDSSTVV

259	NORI-018	Вариабельная область легкой цепи	Аминокислотная последовательность VL	SYELTOPPSVSVSPGQAASIPCSGDNLGDNFACWYQQKPGQSPVLVI YQDSKRPSGIP ERFSGSNSGNTATLTINGTQAMDEADYYCQAWDSSTVVFGGGTKL TVL
260	NORI-018	Вариабельная область легкой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты VL	TCCTATGAGCTGACTCAGCCACCCTCAGTGTCCGTGTCCCAGG ACAGGCAGCCAGCA TCCCCTGCTCTGGAGATAATTTGGGGGATAACTTTGCTTGCTGGT ATCAGCAGAAGCC AGGCCAGTCTCCTGTGTTGGTCATCTATCAAGATAGCAAGCGGC CCTCAGGGATCCCT GAGCGATTCTCTGGCTCCAACCTCTGGGAACACAGCCACTCTGAC CATCAACGGGACCC AGGCTATGGATGAGGCTGACTATTACTGTCAGGCGTGGGACAGC AGCACTGTGGTATT CGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA
261	NORI-018	Полноразмерная последовательность легкой цепи	Аминокислотная последовательность легкой цепи	SYELTOPPSVSVSPGQAASIPCSGDNLGDNFACWYQQKPGQSPVLVI YQDSKRPSGIP ERFSGSNSGNTATLTINGTQAMDEADYYCQAWDSSTVVFGGGTKL TVLGQPKAAPSVT LFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETT TPSKQSNKYAA SSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
262	NORI-018	Полноразмерная последовательность легкой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты легкой цепи	TCCTATGAGCTGACTCAGCCACCCTCAGTGTCCGTGTCCCAGG ACAGGCAGCCAGCA TCCCCTGCTCTGGAGATAATTTGGGGGATAACTTTGCTTGCTGGT ATCAGCAGAAGCC AGGCCAGTCTCCTGTGTTGGTCATCTATCAAGATAGCAAGCGGC CCTCAGGGATCCCT GAGCGATTCTCTGGCTCCAACCTCTGGGAACACAGCCACTCTGAC CATCAACGGGACCC AGGCTATGGATGAGGCTGACTATTACTGTCAGGCGTGGGACAGC AGCACTGTGGTATT CGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGACAGCCAAAAGCA GCCCATCCGTAAC CTGTTCCACCTAGTTCAGAGGAGCTTCAAGCAAACAAGCCAC ACTTGTTTGCCTTA TTAGTGATTTTTATCCCAGGTGCCGTGACAGTTGCCCTGGAAAGCTG ATAGCTCACCAGT GAAAGCTGGCGTGGAGACAACCACACCATCTAAACAAGCAAT AACAAGTATGCTGCC AGCTCATATCTGAGTCTCACTCCAGAACAATGGAAGTCTCATCG GTCCTATAGCTGTC

				AAGTGACCCACGAAGGCAGTACCGTCGAGAAGACCGTGGCACC AACAGAGTGTAGC
225	NORI-019	CDRH1 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH1 с использованием IMGT	GFTFSNFD
263	NORI-019	CDRH2 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH2 с использованием IMGT	ISYDGSDK
264	NORI-019	CDRH3 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH3 с использованием IMGT	AKDGYGSSLFDH
228	NORI-019	CDRH1 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH1 с использованием Kabat	NFDMH
265	NORI-019	CDRH2 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH2 с использованием Kabat	IISYDGSDKYYEDSVKG
266	NORI-019	CDRH3 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH3 с использованием Kabat	DGYGSSLFDH
267	NORI-019	Вариабельная область тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFDMHWVRQAPGKGL EWVAIISYDGSDK YYEDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCAKDGYGSS LFDHWGQGTLVT VSS
268	NORI-019	Вариабельная область тяжелой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGG GAGGTCCCTGAGAC TCTCCTGTGCAGCCTCGGGATTACCTTCAGTAACTTTGACATGC ACTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAATTATATCATATG ATGGAAGTGATAAA TATTATGAAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGA CAATTCCAAAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCT ATTTATTATTGTGC GAAAGATGGGTATGGCAGTTCCTCTTTGACCACTGGGGCCAGG GAACCCTGGTCACC GTCTCCTCA
269	NORI-019	Полноразмерн ая последователь	Аминокислотная последовательность тяжелой цепи	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFDMHWVRQAPGKGL EWVAIISYDGSDK

		ность тяжелой цепи		<p>YYEDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCAKDGYGSS LFDHWGQGLVT VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESK YGPPCPPCPAPE FEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIS KAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDSGDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK</p>
270	NORI-019	Полноразмерная последовательность тяжелой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты тяжелой цепи	<p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGG GAGGTCCCTGAGAC TCTCCTGTGCAGCCTCGGGATTACCTTCAGTAACTTTGACATGC ACTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAATTATATCATATG ATGGAAGTGATAAA TATTATGAAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGA CAATTCCAAAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCT ATTTATTATTGTGC GAAAGATGGGTATGGCAGTTCCTCTTTGACCACTGGGGCCAGG GAACCCTGGTCACC GTCTCCTCAGCCAGCACCAAGGGCCCTTCCGTGTTCCCCCTGGCC CCTTGCAGCAGGA GCACCTCCGAATCCACAGCTGCCCTGGGCTGTCTGGTGAAGGAC TACTTTCCCGAGCC CGTGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCGCTCTGACATCCGGCGTCC ACACCTTTCCTGCC GTCCTGCAGTCCTCCGGCCTCTACTCCCTGTCTCCGTGGTGACC GTGCCTAGCTCCT CCCTCGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAACC TCCAACACCAAGGT GGACAAACGGGTTCGAGAGCAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCT GTCCTGCCCCCGAG TTCGAAGGCGGACCCAGCGTGTTCCCTGTTCCCTCCTAAGCCCAA GGACACCCTCATGA TCAGCCGGACACCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGAGC CAGGAGGACCCTGA</p>

				GGTCCAGTTCAACTGGTATGTGGATGGCGTGGAGGTGCACAACG CCAAGACAAAGCCC CGGGAAGAGCAGTTCAACTCCACCTACAGGGTGGTCAGCGTGCT GACCGTGCTGCATC AGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCAGCAA TAAGGGACTGCCAG CAGCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCTAAAGGCCAGCCCCGG GAACCTCAGGTGTAC ACCCTGCCTCCCAGCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGA GCCTGACCTGCCTGG TGAAGGGATTCTACCCTTCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGTCC AACGGCCAGCCCCGA GAACAATTATAAGACCACCCCTCCCGTCCTCGACAGCGACGGAT CCTTCTTTCTGTAC TCCAGGCTGACCGTGGATAAGTCCAGGTGGCAGGAAGGCAACG TGTTTCAGCTGCTCCG TGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTG AGCCTGTCCCTGGG AAAG
235	NORI-019	CDRL1 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL1 с использованием IMGT	SSNIGNNA
236	NORI-019	CDRL2 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL2 с использованием IMGT	YDD
271	NORI-019	CDRL3 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL3 с использованием IMGT	AVWDDSLNGVL
272	NORI-019	CDRL1 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL1 с использованием KABAT	SGSSSNIGNNAVN
239	NORI-019	CDRL2 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL2 с использованием KABAT	YDDLPS
271	NORI-019	CDRL3 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL3 с использованием KABAT	AVWDDSLNGVL
273	NORI-019	Вариабельная область легкой цепи	Аминокислотная последовательность VL	QSVLTQPPSVSEAPRQRVTISCSGSSSNIGNNAVNWVQQLPGEVPKL LIYYDDLPSG VSDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAVWDDSLNGVLFGGG TKLTVL

274	NORI-019	Вариабельная область легкой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты VL	CAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCTGAAGCCCCAG GCAGAGGGTCACCA TCTCCTGTTCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGAAATAATGCTGTA AACTGGTTCCAGCA GCTCCAGGAGAGGTTCCCAAACCTCCTCATCTATTATGATGATCT GCTGCCCTCAGGA GTCTCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCC CTGGCCATCAGTG GGCTCCAGTCTGAGGATGAGGCTGATTACTGTGCAGTTTGG GATGACAGCCTGAA TGGTGTCTATTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA
275	NORI-019	Полноразмерная последовательность легкой цепи	Аминокислотная последовательность легкой цепи	QSVLTQPPSVSEAPRQRVTISCSGSSSNIGNNAVNWVWFQQLPGEVPKL LIYYDDLPSG VSDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYCAVWDDSLNGVLFGGG TKLTVLGQPKAA PSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAG VETTTPSKQSN KYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
276	NORI-019	Полноразмерная последовательность легкой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты легкой цепи	CAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCTGAAGCCCCAG GCAGAGGGTCACCA TCTCCTGTTCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGAAATAATGCTGTA AACTGGTTCCAGCA GCTCCAGGAGAGGTTCCCAAACCTCCTCATCTATTATGATGATCT GCTGCCCTCAGGA GTCTCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCC CTGGCCATCAGTG GGCTCCAGTCTGAGGATGAGGCTGATTACTGTGCAGTTTGG GATGACAGCCTGAA TGGTGTCTATTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGAC AGCCAAAAGCAGCC CCATCCGTAACCTGTGTTCCACCTAGTTCAGAGGAGCTTCAAGC AAACAAAGCCACAC TTGTTTGCCTTATTAGTGATTTTTATCCCGGTGCCGTGACAGTTG CCTGGAAAGCTGA TAGCTCACCAGTGAAAGCTGGCGTGGAGACAACCACACCATCTA AACAAAGCAATAAC AAGTATGCTGCCAGCTCATATCTGAGTCTCACTCCAGAACAATG GAAGTCTCATCGGT CCTATAGCTGTCAAGTGACCCACGAAGGCAGTACCGTCGAGAAG ACCGTGGCACCAAC AGAGTGTAGC

277	NORI-020	CDRH1 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH1 с использованием IMGT	GDSISSSHYF
278	NORI-020	CDRH2 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH2 с использованием IMGT	MYYSGST
279	NORI-020	CDRH3 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH3 с использованием IMGT	VRHNNWGLDNYFDY
280	NORI-020	CDRH1 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH1 с использованием Kabat	SSHYFWG
281	NORI-020	CDRH2 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH2 с использованием Kabat	SMYYSGSTYYNPSLRS
282	NORI-020	CDRH3 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH3 с использованием Kabat	HNNWGLDNYFDY
283	NORI-020	Вариабельная область тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность VH	QLQLQESGPGLVKPAETLSLMCTVSGDSISSSHYFWGWIRQPPGKG LEWIGSMYYSGS TYYNPSLKSRTVISVDTSNNQFSLKLRSVTAADTAVYYCVRHNNW GLDNYFDYWGGQT LTVSS
284	NORI-020	Вариабельная область тяжелой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты VH	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTGC GGAGACCCTGTCCC TCATGTGCACTGTCTCTGGTGACTCCATCAGTAGTAGTCATTACT TCTGGGGCTGGAT CCGCCAGCCCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGAGTATGT ATTATAGTGGGAGC ACCTACTACAACCCGTCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGT AGACACGTCCAACA ACCAGTTTTCCCTGAAGCTGAGGTCTGTGACCGCCGCAGACACG GCTGTGATTATTG TGTGAGACATAATAATTGGGGATTGGACA ACTACTTTGACTACT GGGGCCAGGGAACC CTGGTCACCGTCTCCTCA
285	NORI-020	Полноразмерн ая последователь ность тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность тяжелой цепи	QLQLQESGPGLVKPAETLSLMCTVSGDSISSSHYFWGWIRQPPGKG LEWIGSMYYSGS TYYNPSLKSRTVISVDTSNNQFSLKLRSVTAADTAVYYCVRHNNW GLDNYFDYWGGQT

				<p>LVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSQVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCP APEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNW YVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQPREP QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPVLDSDGSF FLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK</p>
286	NORI-020	Полноразмерная последовательность тяжелой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты тяжелой цепи	<p>CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTGC GGAGACCCTGTCCC TCATGTGCACTGTCTCTGGTGACTCCATCAGTAGTAGTCATTACT TCTGGGGCTGGAT CCGCCAGCCCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGAGTATGT ATTATAGTGGGAGC ACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGT AGACACGTCCAACA ACCAGTTTTCCCTGAAGCTGAGGTCTGTGACCGCCGCAGACAG GCTGTGTATTATG TGTGAGACATAATAATTGGGGATTGGACA ACTACTTTGACTACT GGGGCCAGGGAACC CTGGTCACCGTCTCCTCAGCCAGCACCAAGGGCCCTTCCGTGTTC CCCCTGGCCCCTT GCAGCAGGAGCACCTCCGAATCCACAGCTGCCCTGGGCTGTCTG GTGAAGGACTACTT TCCCGAGCCCGTGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCGCTCTGACAT CCGGCGTCCACACC TTTCCTGCCGTCTCAGTCCTCCGGCCTCTACTCCCTGTCCTCC GTGGTGACCGTGC CTAGCTCCTCCCTCGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGAC CACAAACCCTCAA CACCAAGGTGGACAAACGGGTGAGAGCAAGTACGGCCCTCCC TGCCCTCCTTGTCCT GCCCCGAGTTCGAAGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTTCCCTCCT AAGCCCAAGGACA CCCTCATGATCAGCCGGACACCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTG GATGTGAGCCAGGA GGACCCTGAGGTCCAGTTCAACTGGTATGTGGATGGCGTGGAGG TGCACAACGCCAAG</p>

				ACAAAGCCCCGGGAAGAGCAGTTCAACTCCACCTACAGGGTGGT CAGCGTGTGACCG TGCTGCATCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTCAGCAATAAGGG ACTGCCCAGCAGCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCTAAAGGCC AGCCCCGGGAACCT CAGGTGTACACCCTGCCTCCCAGCCAGGAGGAGATGACCAAGA ACCAGGTGAGCCTGA CCTGCCTGGTGAAGGGATTCTACCCTTCCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGTCCAACGG CCAGCCCGAGAACAATTATAAGACCACCCCTCCCGTCTCGACA GCGACGGATCCTTC TTTCTGTACTCCAGGCTGACCGTGGATAAGTCCAGGTGGCAGGA AGGCAACGTGTTCA GCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAG AAGTCCCTGAGCCT GTCCCTGGGAAAG
287	NORI-020	CDRL1 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL1 с использованием IMGT	ALPDQY
288	NORI-020	CDRL2 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL2 с использованием IMGT	KDS
289	NORI-020	CDRL3 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL3 с использованием IMGT	QSADSSGSYAV
290	NORI-020	CDRL1 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL1 с использованием KABAT	SADALPDQYAY
291	NORI-020	CDRL2 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL2 с использованием KABAT	KDSERPS
289	NORI-020	CDRL3 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL3 с использованием KABAT	QSADSSGSYAV
292	NORI-020	Вариабельная область легкой цепи	Аминокислотная последовательность VL	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSADALPDQYAYWYQQKPGQAPLLV IYKDSERPSGIP ERFSGSSSGTIVTLTIRGVQAEDEADYYCQSADSSGSYAVFGGGTKL TVL

293	NORI-020	Вариабельная область легкой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты VL	TCCTATGAGCTGACGCAGCCACCCTCGGTGTCAGTGTCCCCAGG ACAGACGGCCAGGA TCACCTGCTCTGCAGATGCATTGCCAGACCAATATGCTTATTGGT ACCAGCAGAAGCC AGGCCAGGCCCTCTGTTGGTCATATATAAAGACAGTGAGAGGC CCTCAGGGATCCCT GAGCGATTCTCTGGCTCCAGCTCAGGGACAATAGTCACGTTGAC CATCCGTGGAGTCC AGGCAGAAGACGAGGCTGACTATTACTGTCAATCAGCAGACAG CAGTGGTTCTTATGC GGTATTCGGCGGAGGGACCAAGTTGACCGTCCTA
294	NORI-020	Полноразмерная последовательность легкой цепи	Аминокислотная последовательность легкой цепи	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSADALPDQYAYWYQQKPGQAPLLV IYKDSERPSGIP ERFSGSSSGTIVTLTIRGVQAEDEADYYCQSADSSGSYA VFGGGTKL TVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNKY AASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
295	NORI-020	Полноразмерная последовательность легкой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты легкой цепи	TCCTATGAGCTGACGCAGCCACCCTCGGTGTCAGTGTCCCCAGG ACAGACGGCCAGGA TCACCTGCTCTGCAGATGCATTGCCAGACCAATATGCTTATTGGT ACCAGCAGAAGCC AGGCCAGGCCCTCTGTTGGTCATATATAAAGACAGTGAGAGGC CCTCAGGGATCCCT GAGCGATTCTCTGGCTCCAGCTCAGGGACAATAGTCACGTTGAC CATCCGTGGAGTCC AGGCAGAAGACGAGGCTGACTATTACTGTCAATCAGCAGACAG CAGTGGTTCTTATGC GGTATTCGGCGGAGGGACCAAGTTGACCGTCCTAGGACAGCCAA AAGCAGCCCCATCC GTAACCTGTTCCCACCTAGTTCAGAGGAGCTTCAAGCAAACAA AGCCACACTTGTTT GCCTTATTAGTGATTTTTATCCCGGTGCCGTGACAGTTGCCTGGA AAGCTGATAGCTC ACCAGTGAAAGCTGGCGTGGAGACAACCACACCATCTAAACAA AGCAATAACAAGTAT GCTGCCAGCTCATATCTGAGTCTCACTCCAGAACAATGGAAGTC TCATCGGTCCTATA GCTGTCAAAGTGACCCACGAAGGCAGTACCGTCGAGAAGACCGT GGCACCAACAGAGTG TAGC

296	NORI-021	CDRH1 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH1 с использованием IMGT	GFTFSDYY
297	NORI-021	CDRH2 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH2 с использованием IMGT	ISSSGRTR
298	NORI-021	CDRH3 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH3 с использованием IMGT	ARAQLRYFDWLDY
299	NORI-021	CDRH1 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH1 с использованием Kabat	DYYMG
300	NORI-021	CDRH2 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH2 с использованием Kabat	HISSSGRTRYADSVKG
301	NORI-021	CDRH3 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH3 с использованием Kabat	AQLRYFDWLDY
302	NORI-021	Вариабельная область тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность VH	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLS CAAFGFTFSDYYMGWIRQAPGKGL EWVSHISSGRTR YYADSVKGRFTISRDNALYLQMSLRAEDTAVFYCARAQLRY FDWLDYWGQGLV TVSS
303	NORI-021	Вариабельная область тяжелой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGG AGGGTCCCTGAGAC TTCCTGTGCAGCCTTTGGATTACCTTCAGTACTACTACATGG GCTGGATCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCACACATTAGTAGTA GTGGTAGGACCAGG TACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGA CAACGCCAAGAATG CACTGTATCTGCAAATGGACAGCCTGAGAGCCGAAGACACGGCC GTATTTTACTGTGC GAGAGCCCAATTACGATATTTTACTGGCTTGACTACTGGGGCC AGGGAACCCTGGTC ACCGTCTCCTCA
304	NORI-021	Полноразмерн ая последователь ность тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность тяжелой цепи	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLS CAAFGFTFSDYYMGWIRQAPGKGL EWVSHISSGRTR YYADSVKGRFTISRDNALYLQMSLRAEDTAVFYCARAQLRY FDWLDYWGQGLV

				TVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDPHKPSNTKVDKRVES KYGPPCPPCPAP EFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWY VDGVEVHNAKTK PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQV YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFL YSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK
305	NORI-021	Полноразмерная последовательность тяжелой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты тяжелой цепи	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGG AGGGTCCCTGAGAC TCTCCTGTGCAGCCTTTGGATTACCTTCAGTGACTACTACATGG GCTGGATCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCACACATTAGTAGTA GTGGTAGGACCAGG TACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGA CAACGCCAAGAATG CACTGTATCTGCAAATGGACAGCCTGAGAGCCGAAGACACGGCC GTATTTACTGTGC GAGAGCCCAATTACGATATTTTACTGGCTTGACTACTGGGGCC AGGGAACCCTGGTC ACCGTCTCCTCAGCCAGCACCAAGGGCCCTTCCGTGTTCCCCCTG GCCCTTGCAGCA GGAGCACCTCCGAATCCACAGCTGCCCTGGGCTGTCTGGTGAAG GACTACTTTCCCGA GCCCGTGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCGCTCTGACATCCGGCG TCCACACCTTTCCT GCCGTCTGCAGTCCTCCGGCCTCTACTCCCTGTCTCCGTGGTG ACCGTGCCTAGCT CCTCCCTCGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAA CCCTCCAACACCAA GGTGGACAAACGGGTTCGAGAGCAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTC CTTGTCCTGCCCC GAGTTCGAAGGCGGACCCAGCGTGTTCCCTGTTCCCTCCTAAGCC CAAGGACACCCTCA TGATCAGCCGGACACCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTG AGCCAGGAGGACCC TGAGGTCCAGTTCAACTGGTATGTGGATGGCGTGGAGGTGCACA ACGCCAAGACAAAG

				CCCCAGGGAAGAGCAGTTCAACTCCACCTACAGGGTGGTCAGCGT GCTGACCGTGCTGC ATCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCAG CAATAAGGGACTGCC CAGCAGCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCTAAAGGCCAGCCC CGGGAACCTCAGGTG TACACCCTGCCTCCCAGCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGT GAGCCTGACCTGCC TGGTGAAGGGATTCTACCCTTCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAG TCCAACGGCCAGCC CGAGAACAATTATAAGACCACCCCTCCCGTCCTCGACAGCGACG GATCCTTCTTTCTG TACTCCAGGCTGACCGTGGATAAGTCCAGGTGGCAGGAAGGCA ACGTGTTTCAGCTGCT CCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCC CTGAGCCTGTCCCT GGGAAAG
306	NORI-021	CDRL1 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL1 с использованием IMGT	GSNIGNNY
307	NORI-021	CDRL2 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL2 с использованием IMGT	DNN
308	NORI-021	CDRL3 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL3 с использованием IMGT	GTWDSSLSAGV
309	NORI-021	CDRL1 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL1 с использованием KABAT	SGSGSNIGNNYVS
310	NORI-021	CDRL2 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL2 с использованием KABAT	DNNKRPS
308	NORI-021	CDRL3 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL3 с использованием KABAT	GTWDSSLSAGV
311	NORI-021	Вариабельная область легкой цепи	Аминокислотная последовательность VL	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSGSNIGNNYVSWYQQVPGTAPK LLIYDNNKRPSG IPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSLSAGVFGGG TKLTVL

312	NORI-021	Вариабельная область легкой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты VL	CAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCCCCAGG ACAGAAGGTCACCA TCTCCTGCTCTGGAAGCGGCTCCAACATTGGGAATAATTATGTAT CCTGGTACCAGCA GGTCCCAGGAACAGCCCCAAACTCCTCATTTATGACAATAATA AGCGACCCTCAGGG ATTCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACGTCAGCCACC CTGGGCATCACCG GACTCCAGACTGGGGACGAGGCCGATTATTACTGCGGAACATGG GATAGCAGCCTGAG TGCTGGGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA
313	NORI-021	Полноразмерная последовательность легкой цепи	Аминокислотная последовательность легкой цепи	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSGSNIGNNYVSWYQQVPGTAPK LLIYDNNKRPSG IPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSL SAGVFGGG TKLTVLGQPKAA PSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAG VETTTPSKQSN KYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
314	NORI-021	Полноразмерная последовательность легкой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты легкой цепи	CAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCCCCAGG ACAGAAGGTCACCA TCTCCTGCTCTGGAAGCGGCTCCAACATTGGGAATAATTATGTAT CCTGGTACCAGCA GGTCCCAGGAACAGCCCCAAACTCCTCATTTATGACAATAATA AGCGACCCTCAGGG ATTCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACGTCAGCCACC CTGGGCATCACCG GACTCCAGACTGGGGACGAGGCCGATTATTACTGCGGAACATGG GATAGCAGCCTGAG TGCTGGGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGAC AGCCAAAAGCAGCC CCATCCGTAACCTGTGTTCCACCTAGTTCAGAGGAGCTTCAAGC AAACAAGCCACAC TTGTTTGCCTTATTAGTGATTTTTATCCCGGTGCCGTGACAGTTG CCTGGAAAGCTGA TAGCTCACCAGTGAAAGCTGGCGTGGAGACAACCACACCATCTA AACAAAGCAATAAC AAGTATGCTGCCAGCTCATATCTGAGTCTCACTCCAGAACAATG GAAGTCTCATCGGT CCTATAGCTGTCAAGTGACCCACGAAGGCAGTACCGTCGAGAAG ACCGTGGCACCAAC AGAGTGTAGC

315	NORI-022	CDRH1 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH1 с использованием IMGT	GFTFSTYT
316	NORI-022	CDRH2 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH2 с использованием IMGT	ISIRNSII
317	NORI-022	CDRH3 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH3 с использованием IMGT	AREEFCGTTSCYFLDY
318	NORI-022	CDRH1 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH1 с использованием Kabat	TYTMN
319	NORI-022	CDRH2 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH2 с использованием Kabat	YISIRNSIIDYADSVKG
320	NORI-022	CDRH3 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH3 с использованием Kabat	EEFCGTTSCYFLDY
321	NORI-022	Вариабельная область тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность VH	EVRLVESGGGLVQSGGSLRLSCAASGFTFSTYTMNWVRQAPGKGL EWVSYISIRNSII DYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCAREEFCG TTSCYFLDYWGQG ILVTVSS
322	NORI-022	Вариабельная область тяжелой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты VH	GAGGTGCGGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTTCAGTCTGG GGGTCCCTGAGAC TCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTCAGTACCTATAACCATGA ACTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATACATTAGTATTA GGAATAGTATCATA GACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGCTTCACCATCTCCAGAGA CAATGCCAAGA CACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGACGAGGACACGGCT GTTTATTATTGTGC GAGAGAGGAGTTTTGTGGTACTACCAGCTGCTATTTCTTGACTA CTGGGGCCAGGGA ATCCTGGTCACCGTCTCCTCA
323	NORI-022	Полноразмерн ая последователь ность тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность тяжелой цепи	EVRLVESGGGLVQSGGSLRLSCAASGFTFSTYTMNWVRQAPGKGL EWVSYISIRNSII DYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCAREEFCG TTSCYFLDYWGQG

				ILVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPC PAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFN WYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSGDS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLGLK
324	NORI-022	Полноразмерная последовательность тяжелой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты тяжелой цепи	GAGGTGCGGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTTCAGTCTGG GGGTCCCTGAGAC TCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTACCTATAACCATGA ACTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATACATTAGTATTA GGAATAGTATCATA GACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGCTTCACCATCTCCAGAGA CAATGCCAAGAACT CACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGACGAGGACACGGCT GTTTATTATTGTGC GAGAGAGGAGTTTTGTGGTACTACCAGCTGCTATTTCCCTTGACTA CTGGGGCCAGGGA ATCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCCAGCACCAAGGGCCCTTCCGT GTTCCCCCTGGCCC CTTGCAGCAGGAGCACCTCCGAATCCACAGCTGCCCTGGGCTGT CTGGTGAAGGACTA CTTTCCCGAGCCCCTGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCGCTCTGA CATCCGGCGTCCAC ACCTTTCCTGCCGTCTCCTGCAGTCCTCCGGCCTCTACTCCCTGTCC TCCGTGGTGACCG TGCCTAGCTCCTCCCTCGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTG GACCACAAACCCTC CAACACCAAGGTGGACAAACGGGTGCGAGAGCAAGTACGGCCCT CCCTGCCCTCCTGT CCTGCCCCCGAGTTCGAAGGCGGACCCAGCGTGTTCCCTGTTCCCT CCTAAGCCCAAGG ACACCCTCATGATCAGCCGGACACCCGAGGTGACCTGCGTGGTG GTGGATGTGAGCCA GGAGGACCCTGAGGTCCAGTTCAACTGGTATGTGGATGGCGTGG AGGTGCACAACGCC

				AAGACAAAGCCCCGGGAAGAGCAGTTCAACTCCACCTACAGGG TGGTCAGCGTGCTGA CCGTGCTGCATCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGC AAGGTCAGCAATAA GGGACTGCCAGCAGCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCTAAA GGCCAGCCCCGGGAA CCTCAGGTGTACACCCTGCCTCCCAGCCAGGAGGAGATGACCAA GAACCAGGTGAGCC TGACCTGCCTGGTGAAGGGATTCTACCCTTCCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGTCCAA CGGCCAGCCGAGAACAATTATAAGACCACCCCTCCCGTCCTCG ACAGCGACGGATCC TTCTTTCTGTA CTCCAGGCTGACCGTGGATAAGTCCAGGTGGCA GGAAGGCAACGTGT TCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACC CAGAAGTCCCTGAG CCTGTCCCTGGGAAAG
325	NORI-022	CDRL1 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL1 с использованием IMGT	SSNIGAGYD
326	NORI-022	CDRL2 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL2 с использованием IMGT	GNS
327	NORI-022	CDRL3 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL3 с использованием IMGT	QSYDSSL SGYV
328	NORI-022	CDRL1 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL1 с использованием KABAT	TGSSSNIGAGYDVH
329	NORI-022	CDRL2 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL2 с использованием KABAT	GNSNRPS
327	NORI-022	CDRL3 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL3 с использованием KABAT	QSYDSSL SGYV
330	NORI-022	Вариабельная область легкой цепи	Аминокислотная последовательность VL	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWHYQQLPGTAP KLLIYGNSNRPS GVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSL SGYVFGT GTKVTVL

331	NORI-022	Вариабельная область легкой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты VL	CAGTCTGTGCTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGGGGCCCCAGG TCAGAGGGTCACCA TCTCCTGCACTGGGAGCAGCTCCAACATCGGGGCAGGTTATGAT GTACACTGGTACCA GCAACTTCCAGGAACAGCCCCAAACTCCTCATCTATGGTAACA GCAATCGGCCCTCA GGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGC CTCCCTGGCCATCA CTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCCAGTCC TATGACAGCAGCCT GAGTGGTTATGTCTTCGGAAGTGGGACCAAGGTCACCGTCCTA
332	NORI-022	Полноразмерная последовательность легкой цепи	Аминокислотная последовательность легкой цепи	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAP KLLIYGNSNRPS GVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYQCQSYDSSLGYVFGT GTKVTVLGQPKA APSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKA GVETTTPSKQSN NKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
333	NORI-022	Полноразмерная последовательность легкой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты легкой цепи	CAGTCTGTGCTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGGGGCCCCAGG TCAGAGGGTCACCA TCTCCTGCACTGGGAGCAGCTCCAACATCGGGGCAGGTTATGAT GTACACTGGTACCA GCAACTTCCAGGAACAGCCCCAAACTCCTCATCTATGGTAACA GCAATCGGCCCTCA GGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGC CTCCCTGGCCATCA CTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCCAGTCC TATGACAGCAGCCT GAGTGGTTATGTCTTCGGAAGTGGGACCAAGGTCACCGTCCTAG GACAGCCAAAAGCA GCCCCATCCGTAACCTGTGCCACCTAGTTCAGAGGAGCTTCAA GCAAACAAGCCA CACTTGTTTGCCTTATTAGTGATTTTTATCCCGGTGCCGTGACAG TTGCCTGGAAAGC TGATAGCTCACCAGTGAAAGCTGGCGTGGAGACAACCACACCAT CTAAACAAGCAAT AACAAAGTATGCTGCCAGCTCATATCTGAGTCTCACTCCAGAACA ATGGAAGTCTCATC GGTCCTATAGCTGTCAAGTGACCCACGAAGGCAGTACCGTCGAG AAGACCGTGGCACC AACAGAGTGTAGC

296	NORI-023	CDRH1 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH1 с использованием IMGT	GFTFSDYY
334	NORI-023	CDRH2 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH2 с использованием IMGT	ISSSGGNR
335	NORI-023	CDRH3 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH3 с использованием IMGT	ARGGLRYFDWADF
336	NORI-023	CDRH1 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH1 с использованием Kabat	DYYMS
337	NORI-023	CDRH2 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH2 с использованием Kabat	YISSSGGNRYYADSVKG
338	NORI-023	CDRH3 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH3 с использованием Kabat	GGLRYFDWADF
339	NORI-023	Вариабельная область тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность VH	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGL EWVSYISSSGGNR YYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGLRY FDWADFWGQGLV TVSS
340	NORI-023	Вариабельная область тяжелой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGG AGGGTCCCTGAGAC TTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTACTACTACATGA GCTGGATCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATACATTAGTAGTA GTGGTGGTAACAGA TACTATGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGA CAACGCCAAGA CACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCC GTGTATTACTGTGC GAGAGGGGGATTACGATATTTGACTGGGCTGACTTCTGGGGCC AGGGAACCCTGGTC ACCGTCTCCTCA
341	NORI-023	Полноразмерн ая последователь ность тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность тяжелой цепи	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGL EWVSYISSSGGNR YYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGLRY FDWADFWGQGLV

				TVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPHKPSNTKVDKRVES KYGPPCPPCPAP EFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWY VDGVEVHNAKTK PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQV YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFL YSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK
342	NORI-023	Полноразмерная последовательность тяжелой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты тяжелой цепи	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGG AGGGTCCCTGAGAC TCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTACTACTACATGA GCTGGATCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATACATTAGTAGTA GTGGTGGTAACAGA TACTATGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGA CAACGCCAAGAACT CACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCC GTGTATTACTGTGC GAGAGGGGGATTACGATATTTGACTGGGCTGACTTCTGGGGCC AGGGAACCCTGGTC ACCGTCTCCTCAGCCAGCACCAAGGGCCCTTCCGTGTTCCCCCTG GCCCTTGAGCA GGAGCACCTCCGAATCCACAGCTGCCCTGGGCTGTCTGGTGAAG GACTACTTTCCCGA GCCCGTGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCGCTCTGACATCCGGCG TCCACACCTTTCCT GCCGTCTCCTGCAGTCCCTCCGGCCTCTACTCCCTGTCTCCGTGGTG ACCGTGCCCTAGCT CCTCCCTCGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAA CCCTCCAACACCAA GGTGGACAAACGGGTCGAGAGCAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTC CTTGTCCTGCCCC GAGTTCGAAGGCGGACCCAGCGTGTTCCCTGTTCCCTCCTAAGCC CAAGGACACCCTCA TGATCAGCCGGACACCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTG AGCCAGGAGGACCC TGAGGTCCAGTTCAACTGGTATGTGGATGGCGTGGAGGTGCACA ACGCCAAGACAAAG

				CCCCAGGGAAGAGCAGTTCAACTCCACCTACAGGGTGGTCAGCGT GCTGACCGTGCTGC ATCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCAG CAATAAGGGACTGCC CAGCAGCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCTAAAGGCCAGCCC CGGGAACCTCAGGTG TACACCCTGCCTCCCAGCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGT GAGCCTGACCTGCC TGGTGAAGGGATTCTACCCTTCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAG TCCAACGGCCAGCC CGAGAACAATTATAAGACCACCCCTCCCGTCCTCGACAGCGACG GATCCTTCTTTCTG TACTCCAGGCTGACCGTGGATAAGTCCAGGTGGCAGGAAGGCA ACGTGTTTCAGCTGCT CCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCC CTGAGCCTGTCCCT GGGAAAG
343	NORI-023	CDRL1 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL1 с использованием IMGT	SSNIGNNY
307	NORI-023	CDRL2 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL2 с использованием IMGT	DNN
344	NORI-023	CDRL3 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL3 с использованием IMGT	GTWDNSLSAGV
345	NORI-023	CDRL1 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL1 с использованием KABAT	SGSSSNIGNNYVS
310	NORI-023	CDRL2 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL2 с использованием KABAT	DNNKRPS
344	NORI-023	CDRL3 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL3 с использованием KABAT	GTWDNSLSAGV
346	NORI-023	Вариабельная область легкой цепи	Аминокислотная последовательность VL	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKL LIYDNNKRPSG IPDRFSGSKSGTSATLGIPELQTGDEADYYCGTWDNSLSAGVFGGG TKLTVL

347	NORI-023	Вариабельная область легкой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты VL	CAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCCCCAGG ACAGAAGGTCACCA TCTCCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGGAATAATTATGTAT CCTGGTATCAGCA GCTCCCAGGAACAGCCCCAAACTCCTCATTTATGACAATAATA AGCGACCCTCGGGG ATTCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACGTCAGCCACC CTGGGCATCCCCG AACTCCAGACTGGGGACGAGGCCGATTATTACTGCGGAACATGG GATAACAGCCTGAG TGCTGGGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA
348	NORI-023	Полноразмерная последовательность легкой цепи	Аминокислотная последовательность легкой цепи	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKL LIYDNNKRPSG IPDRFSGSKSGTSATLGIPELQTGDEADYYCGTWDNSLSAGVFGGG TKLTVLGQPKAA PSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAG VETTTPSKQSN KYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
349	NORI-023	Полноразмерная последовательность легкой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты легкой цепи	CAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCCCCAGG ACAGAAGGTCACCA TCTCCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGGAATAATTATGTAT CCTGGTATCAGCA GCTCCCAGGAACAGCCCCAAACTCCTCATTTATGACAATAATA AGCGACCCTCGGGG ATTCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACGTCAGCCACC CTGGGCATCCCCG AACTCCAGACTGGGGACGAGGCCGATTATTACTGCGGAACATGG GATAACAGCCTGAG TGCTGGGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGAC AGCCAAAAGCAGCC CCATCCGTAACCTGTGTTCCCACCTAGTTCAGAGGAGCTTCAAGC AAACAAAGCCACAC TTGTTTGCCTTATTAGTGATTTTTATCCCGGTGCCGTGACAGTTG CCTGGAAAGCTGA TAGCTCACCAGTGAAAGCTGGCGTGGAGACAACCACACCATCTA AACAAAGCAATAAC AAGTATGCTGCCAGCTCATATCTGAGTCTCACTCCAGAACAATG GAAGTCTCATCGGT CCTATAGCTGTCAAGTGACCCACGAAGGCAGTACCGTCGAGAAG ACCGTGGCACCAAC AGAGTGTAGC

350	NORI-024	CDRH1 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH1 с использованием IMGT	GYTFTNFG
351	NORI-024	CDRH2 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH2 с использованием IMGT	ISAYSGFT
352	NORI-024	CDRH3 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH3 с использованием IMGT	AREGYSNYEDWFDP
353	NORI-024	CDRH1 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH1 с использованием Kabat	NFGIS
354	NORI-024	CDRH2 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH2 с использованием Kabat	WISAYSGFTNFAQKFQG
355	NORI-024	CDRH3 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH3 с использованием Kabat	EGYSNYEDWFDP
356	NORI-024	Вариабельная область тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность VH	QVQLVQSGPELKKPGASVKV SCKASGYTFTNFGISWVRQAPGQGL EWMGWISAYSGFT NFAQKFQGRVSMITDTSTSTV MELKSLRSDDTAVYYCAREGYSN YEDWFDPWGQGL VTVSS
357	NORI-024	Вариабельная область тяжелой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты VH	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGACCTGAGTTGAAGAAGCCTGG GGCCTCAGTGAAGG TCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTACCAACTTTGGTATCA GCTGGGTGCGACA GGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGCTGGATCAGCGCTT ACAGTGGTTTCACA AACTTTGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTCAGCATGACCACAGA CACATCCACGAGCA CAGTCTACATGGAGCTGAAGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCC GTATATTA CTGTGC GAGAGAGGGTTACAGTAACTACGAGGACTGGTTCGACCCCTGGG GCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCCTCA
358	NORI-024	Полноразмерн ая последователь ность тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность тяжелой цепи	QVQLVQSGPELKKPGASVKV SCKASGYTFTNFGISWVRQAPGQGL EWMGWISAYSGFT NFAQKFQGRVSMITDTSTSTV MELKSLRSDDTAVYYCAREGYSN YEDWFDPWGQGL

				<p> VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSQVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVKDRVE SKYGPCCPPCPA PEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWY VDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPQ VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFF LYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK </p>
359	NORI-024	Полноразмерная последовательность тяжелой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты тяжелой цепи	<p> CAGGTT CAGCTGGTGCAGTCTGGACCTGAGTTGAAGAAGCCTGG GGCCCTCAGTGAAGG TCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTACCAACTTTGGTATCA GCTGGGTGCGACA GGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGCTGGATCAGCGCTT ACAGTGGTTTCACA AACTTTGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTCAGCATGACCACAGA CACATCCACGAGCA CAGTCTACATGGAGCTGAAGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCC GTATATTA CTGTGC GAGAGAGGGTTACAGTAACTACGAGGACTGGTTCGACCCCTGGG GCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCCTCAGCCAGCACCAAGGGCCCTTCCGTGTTCCCC CTGGCCCCTTGCA GCAGGAGCACCTCCGAATCCACAGCTGCCCTGGGCTGTCTGGTG AAGGACTACTTTCC CGAGCCCCTGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCGCTCTGACATCCG GCGTCCACACCTTT CCTGCCGTCCTGCAGTCCTCCGGCCTCTACTCCCTGTCTCCGTG GTGACCGTGCCTA GCTCCTCCCTCGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACCAC AAACCCTCCAACAC CAAGGTGGACAAACGGGTCGAGAGCAAGTACGGCCCTCCCTGC CCTCCTTGTCCTGCC CCCGAGTTCGAAGGCGGACCCAGCGTGTTCCCTGTTCCCTCCTAA GCCCAAGGACACCC TCATGATCAGCCGGACACCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGAT GTGAGCCAGGAGGA CCCTGAGGTCCAGTTC AACTGGTATGTGGATGGCGTGGAGGTGC ACAACGCCAAGACA </p>

				AAGCCCCGGGAAGAGCAGTTCAACTCCACCTACAGGGTGGTCAG CGTGCTGACCGTGC TGCATCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGT CAGCAATAAGGGACT GCCCAGCAGCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCTAAAGGCCAG CCCCGGGAACCTCAG GTGTACACCCTGCCTCCCAGCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCA GGTGAGCCTGACCT GCCTGGTGAAGGGATTCTACCCTTCCGACATCGCCGTGGAGTGG GAGTCCAACGGCCA GCCCGAGAACAATTATAAGACCACCCCTCCCGTCCTCGACAGCG ACGGATCCTTCTTT CTGTACTCCAGGCTGACCGTGGATAAGTCCAGGTGGCAGGAAGG CAACGTGTTGAGCT GCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAG TCCCTGAGCCTGTC CCTGGGAAAG
360	NORI-024	CDRL1 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL1 с использованием IMGT	ALPKKY
361	NORI-024	CDRL2 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL2 с использованием IMGT	EDS
362	NORI-024	CDRL3 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL3 с использованием IMGT	YSTDSSGNHRV
363	NORI-024	CDRL1 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL1 с использованием KABAT	SGDALPKKYAY
364	NORI-024	CDRL2 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL2 с использованием KABAT	EDSKRPS
362	NORI-024	CDRL3 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL3 с использованием KABAT	YSTDSSGNHRV
365	NORI-024	Вариабельная область легкой цепи	Аминокислотная последовательность VL	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGDALPKKYAYWYQQKSGQAPVLV IYEDSKRPSGIP ERISGSNSGTMATLTISGAQVEDEADYYCYSTDSSGNHRVFGGGTK LTVL

366	NORI-024	Вариабельная область легкой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты VL	TCCTATGAGCTGACACAGCCACCCTCGGTGTCAGTGTCCCCAGG ACAAACGGCCAGGA TCACCTGCTCTGGAGATGCATTGCCAAAAAATATGCTTACTGG TACCAGCAGAAGTC AGGCCAGGCCCTGTGCTGGTCATCTATGAGGACAGCAAACGAC CCTCCGGGATCCCT GAGAGAATCTCTGGCTCCAACCTCAGGGACAATGGCCACCTTGAC TATCAGTGGGGCCC AGGTGGAGGATGAAGCTGACTACTACTGTTACTCAACAGACAGC AGTGGTAATCATAG GGTATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA
367	NORI-024	Полноразмерная последовательность легкой цепи	Аминокислотная последовательность легкой цепи	SYELTOPPSVSVSPGQTARITCSGDALPKKYAYWYQKSGQAPVLV IYEDSKRPSGIP ERISGSNSGTMATLTISGAQVEDEADYCYSTDSSGNHRVFGGGTK LTVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNKY AASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
368	NORI-024	Полноразмерная последовательность легкой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты легкой цепи	TCCTATGAGCTGACACAGCCACCCTCGGTGTCAGTGTCCCCAGG ACAAACGGCCAGGA TCACCTGCTCTGGAGATGCATTGCCAAAAAATATGCTTACTGG TACCAGCAGAAGTC AGGCCAGGCCCTGTGCTGGTCATCTATGAGGACAGCAAACGAC CCTCCGGGATCCCT GAGAGAATCTCTGGCTCCAACCTCAGGGACAATGGCCACCTTGAC TATCAGTGGGGCCC AGGTGGAGGATGAAGCTGACTACTACTGTTACTCAACAGACAGC AGTGGTAATCATAG GGTATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTACAGTCTGTGT TGACGCAGCCGCC TCAGTGTCTGCGGCCCCAGGACAGAAGGTCACCATCTCCTGCTC TGGAAGCAGCTCCA ACATTGGGAATAATTATGTATCCTGGTATCAGCAGCTCCCAGGA ACAGCCCCAAACT CCTCATTTATGACAATAATAAGCGACCCTCGGGGATTCCTGACC GATTCTCTGGCTCC AAGTCTGGCACGTCAGCCACCCTGGGCATCCCCGAACCTCCAGAC TGGGGACGAGGCCG ATTATTACTGCGGAACATGGGATAACAGCCTGAGTGCTGGGGTG TTCGGCGGAGGGAC CAAGCTGACCGTCCTAGGACAGCCAAAAGCAGCCCCATCCGTAA CTCTGTTCACCT

				AGTTCAGAGGAGCTTCAAGCAAACAAAGCCACACTTGTTTGCCCT TATTAGTGATTTTT ATCCCGGTGCCGTGACAGTTGCCTGGAAAGCTGATAGCTCACCA GTGAAAGCTGGCGT GGAGACAACCACACCATCTAAACAAAGCAATAACAAGTATGCT GCCAGCTCATATCTG AGTCTCACTCCAGAACAATGGAAGTCTCATCGGTCCTATAGCTG TCAAGTGACCCACG AAGGCAGTACCGTTCGAGAAGACCGTGGCACCAACAGAGTGTAG C
369	NORI-025	CDRH1 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH1 с использованием IMGT	GVTFTNFD
370	NORI-025	CDRH2 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH2 с использованием IMGT	IWYDESYS
227	NORI-025	CDRH3 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH3 с использованием IMGT	ARGWTGSYVFDY
228	NORI-025	CDRH1 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH1 с использованием Kabat	NFDMH
371	NORI-025	CDRH2 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH2 с использованием Kabat	VIWYDESYSYYADSVQG
230	NORI-025	CDRH3 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH3 с использованием Kabat	GWTGSYVFDY
372	NORI-025	Вариабельная область тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCTASGVFTFTNFDMHWVRQTPGKGL EWVAVIWYDESYS YYADSVQGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRADDTAVYYCARGWTGS YVFDYWGGQTLVT VSS
373	NORI-025	Вариабельная область тяжелой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGG GAGGTCCCTGAGAC TCTCCTGTACAGCGTCTGGAGTCACCTTCACTAACTTTGACATGC ACTGGGTCCGCCA GACTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCGGTTATTTGGTATG ATGAAAGTTATTCA TATTATGCAGACTCCGTGCAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGA CAATTCCAAGAACT

				CCCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGATGACACGGCT GTGTATTACTGTGC GAGAGGGTGGACTGGGAGCTACGTCTTTGACTACTGGGGCCAGG GAACCCTGGTCACC GTCTCCTCA
374	NORI-025	Полноразмерная последовательность тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность тяжелой цепи	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCTASGVTFTNFDMDHWVRQTPGKGL EWVAVIWYDESYS YYADSVQGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRADDTAVYYCARGWTGS YVFDYWGQGLVT VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESK YGPCCPPCPAPE FEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI KAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDSGDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK
375	NORI-025	Полноразмерная последовательность тяжелой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты тяжелой цепи	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGG GAGGTCCCTGAGAC TCTCCTGTACAGCGTCTGGAGTCACCTTCACTA ACTTTGACATGC ACTGGGTCCGCCA GACTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCGGTTATTTGGTATG ATGAAAGTTATTCA TATTATGCAGACTCCGTGCAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGA CAATTCCAAGAACT CCCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGATGACACGGCT GTGTATTACTGTGC GAGAGGGTGGACTGGGAGCTACGTCTTTGACTACTGGGGCCAGG GAACCCTGGTCACC GTCTCCTCAGCCAGCACCAAGGGCCCTTCCGTGTTCCCCCTGGCC CCTTGCAGCAGGA GCACCTCCGAATCCACAGCTGCCCTGGGCTGTCTGGTGAAGGAC TACTTTCCCGAGCC CGTGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCGCTCTGACATCCGGCGTCC ACACCTTTCTGCC GTCCTGCAGTCCTCCGGCCTCTACTCCCTGTCTCCGTGGTGACC GTGCCTAGCTCCT CCCTCGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAACCC TCCAACACCAAGGT

				GGACAAACGGGTTCGAGAGCAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCT GTCCTGCCCCCGAG TTCGAAGGCGGACCCAGCGTGTTCCCTGTTCCCTCCTAAGCCCAA GGACACCCTCATGA TCAGCCGGACACCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGAGC CAGGAGGACCCTGA GGTCCAGTTCAACTGGTATGTGGATGGCGTGGAGGTGCACAACG CCAAGACAAAGCCC CGGGAAGAGCAGTTCAACTCCACCTACAGGGTGGTCAGCGTGCT GACCGTGCTGCATC AGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCAGCAA TAAGGGACTGCCAG CAGCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCTAAAGGCCAGCCCCGG GAACCTCAGGTGTAC ACCCTGCCTCCCAGCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGA GCCTGACCTGCCTGG TGAAGGGATTCTACCCTTCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGTCC AACGGCCAGCCCGA GAACAATTATAAGACCACCCCTCCCGTCCTCGACAGCGACGGAT CCTTCTTTCTGTAC TCCAGGCTGACCGTGGATAAGTCCAGGTGGCAGGAAGGCAACG TGTTCACTGCTCCG TGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTG AGCCTGTCCCTGGG AAAG
235	NORI-025	CDRL1 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL1 с использованием IMGT	SSNIGNNA
236	NORI-025	CDRL2 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL2 с использованием IMGT	YDD
376	NORI-025	CDRL3 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL3 с использованием IMGT	AAWDDSLNAVV
272	NORI-025	CDRL1 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL1 с использованием KABAT	SGSSSNIGNNAVN
239	NORI-025	CDRL2 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL2 с использованием KABAT	YDDLPS

376	NORI-025	CDRL3 (КАБАТ)	Аминокислотная последовательность CDRL3 с использованием КАБАТ	AAWDDSLNAVV
377	NORI-025	Вариабельная область легкой цепи	Аминокислотная последовательность VL	QSVLTQPPSVSEAPRQRVTISCSGSSSNIGNNAVNWYQQLPGKAPKL LISYDDLLPSG VSDRFSGSKSGTSASLAISGLQSADEADYYCAA WDDSLNAVVF GG GTKLTVL
378	NORI-025	Вариабельная область легкой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты VL	CAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCTGAAGCCCCCAG GCAGAGGGTCACCA TCTCCTGTTCTGGGAGCAGCTCCAACATCGGAAATAATGCTGTA AACTGGTACCAGCA GCTCCCAGGAAAGGCTCCCAA ACTCCTCATCTTATGATGATCT GCTGCCCTCAGGG GTCTCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCC CTGGCCATCAGTG GGCTCCAGTCTGCGGATGAGGCTGATTACTGTGCAGCATGG GATGACAGCCTGAA TGCTGTGGTATTTGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA
379	NORI-025	Полноразмерн ая последователь ность легкой цепи	Аминокислотная последовательность легкой цепи	QSVLTQPPSVSEAPRQRVTISCSGSSSNIGNNAVNWYQQLPGKAPKL LISYDDLLPSG VSDRFSGSKSGTSASLAISGLQSADEADYYCAA WDDSLNAVVF GG GTKLTVLGQP KAA PSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAG VETTPSKQSNN KYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

380	NORI-025	Полноразмерная последовательность легкой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты легкой цепи	CAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCTGAAGCCCCCAG GCAGAGGGTCACCA TCTCCTGTTCTGGGAGCAGCTCCAACATCGGAAATAATGCTGTA AACTGGTACCAGCA GCTCCCAGGAAAGGCTCCCAAACCTCATCTCTTATGATGATCT GCTGCCCTCAGGG GTCTCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCC CTGGCCATCAGTG GGCTCCAGTCTGCGGATGAGGCTGATTACTGTGCAGCATGG GATGACAGCCTGAA TGCTGTGGTATTTGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTACAGT CTGTGTTGACGCAG CCGCCCTCAGTGTCTGCGGCCCCAGGACAGAAGGTCACCATCTC CTGCTCTGGAAGCA GCTCCAACATTGGGAATAATTATGTATCCTGGTATCAGCAGCTC CCAGGAACAGCCCC CAAACCTCTCATTTATGACAATAATAAGCGACCCTCGGGGATTC CTGACCGATTCTCT GGCTCCAAGTCTGGCACGTCAGCCACCCTGGGCATCCCCGAACT CCAGACTGGGGACG AGGCCGATTACTGCGGAACATGGGATAACAGCCTGAGTGCT GGGGTGTTCGGCGG AGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGACAGCCAAAAGCAGCCCCA TCCGTAACCTCTGTTC CCACCTAGTTCAGAGGAGCTTCAAGCAAACAAGCCACACTTGT TTGCCTTATTAGTG ATTTTTATCCCGGTGCCGTGACAGTTGCCTGGAAAGCTGATAGCT CACCAGTAAAAGC TGGCGTGGAGACAACCACACCATCTAAACAAGCAATAACAAG TATGCTGCCAGCTCA TATCTGAGTCTCACTCCAGAACAATGGAAGTCTCATCGGTCCCTAT AGCTGTCAAGTGA CCCACGAAGGCAGTACCGTCGAGAAGACCGTGGCACCAACAGA GTGTAGC
381	NORI-026	CDRH1 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH1 с использованием IMGT	GFTFSYFG
382	NORI-026	CDRH2 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH2 с использованием IMGT	ISYDGSDE

383	NORI-026	CDRH3 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH3 с использованием IMGT	AKETYQSLMYLEY
384	NORI-026	CDRH1 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH1 с использованием Kabat	YFGMH
385	NORI-026	CDRH2 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH2 с использованием Kabat	DISYDGSdenyADSVKG
386	NORI-026	CDRH3 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH3 с использованием Kabat	ETYQSLMYLEY
387	NORI-026	Вариабельная область тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSYFGMHWVRQAPGKGL EWVADISYDGSDE NYADSVKGRFTISRDN SKNTLSLQMNSLRAEDTAVYYCAKETYQS LMYLEYWGQGILV TVSS
388	NORI-026	Вариабельная область тяжелой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGG GAGGTCCCTGAGAC TCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTTATTTGGCATGC ACTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGATATATCATATG ATGGAAGTGATGAA AACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGA CAATTCCAAGAACA CGCTGTCTCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCT GTGTACTTGTGC GAAAGAGACGTATCAGTCACTGATGTATCTTGAGTACTGGGGCC AGGGAATCCTGGTC ACCGTCTCCTCA
389	NORI-026	Полноразмерн ая последователь ность тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность тяжелой цепи	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSYFGMHWVRQAPGKGL EWVADISYDGSDE NYADSVKGRFTISRDN SKNTLSLQMNSLRAEDTAVYYCAKETYQS LMYLEYWGQGILV TVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHFTP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVES KYGPPCPPCPAP EFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP E VTCVVVDVSDPEVQFNWY VDGVEVHNAKTK PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQV

				YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSGDGSFFL YSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK
390	NORI-026	Полноразмерная последовательность тяжелой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты тяжелой цепи	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGG GAGGTCCCTGAGAC TCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTTATTTGGCATGC ACTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGATATATCATATG ATGGAAGTGATGAA AACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGA CAATTCCAAGAACA CGCTGTCTCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCT GTGTATTACTGTGC GAAAGAGACGTATCAGTCACTGATGTATCTTGAGTACTGGGGCC AGGGAATCCTGGTC ACCGTCTCCTCAGCCAGCACCAAGGGCCCTTCCGTGTTCCCCCTG GCCCTTGCAGCA GGAGCACCTCCGAATCCACAGCTGCCCTGGGCTGTCTGGTGAAG GACTACTTTCCCGA GCCCGTGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCGCTCTGACATCCGGCG TCCACACCTTTCCCT GCCGTCTGCAGTCCCTCCGGCCTCTACTCCCTGTCTCCGTGGTG ACCGTGCCTAGCT CCTCCCTCGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAA CCCTCCAACACCAA GGTGGACAAACGGGTGCGAGAGCAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTC CTTGTCTGCCCCC GAGTTCGAAGGCGGACCCAGCGTGTTCCCTGTTCCCTCCTAAGCC CAAGGACACCCTCA TGATCAGCCGGACACCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTG AGCCAGGAGGACCC TGAGGTCCAGTTCAACTGGTATGTGGATGGCGTGGAGGTGCACA ACGCCAAGACAAAG CCCCGGGAAGAGCAGTTCAACTCCACCTACAGGGTGGTCAGCGT GCTGACCGTGCTGC ATCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCAG CAATAAGGGACTGCC CAGCAGCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCTAAAGGCCAGCCC CGGGAACCTCAGGTG TACACCCTGCCTCCAGCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGT GAGCCTGACCTGCC

				TGGTGAAGGGATTCTACCCTTCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAG TCCAACGGCCAGCC CGAGAACAATTATAAGACCACCCCTCCCGTCCTCGACAGCGACG GATCCTTCTTTCTG TACTCCAGGCTGACCGTGGATAAGTCCAGGTGGCAGGAAGGCA ACGTGTTTCAGCTGCT CCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCC CTGAGCCTGTCCCT GGGAAAG
391	NORI-026	CDRL1 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL 1 с использованием IMGT	QDIRND
392	NORI-026	CDRL2 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL 2 с использованием IMGT	TAP
393	NORI-026	CDRL3 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL 3 с использованием IMGT	LQDYNYPWT
394	NORI-026	CDRL1 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL 1 с использованием KABAT	RASQDIRNDLG
395	NORI-026	CDRL2 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL 2 с использованием KABAT	TAPSLQS
393	NORI-026	CDRL3 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL 3 с использованием KABAT	LQDYNYPWT
396	NORI-026	Вариабельная область легкой цепи	Аминокислотная последовательность VL	AIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDIRNDLGWYQQKPGKAPKL LIYTAPSLQSGV PSRFSGSGSGTDFTLTIGSLQPEDFATYYCLQDYNYPWTFGQGTKV EIK
397	NORI-026	Вариабельная область легкой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты VL	GCCATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTT GGAGACAGAGTCA CCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGACATTAGAAATGATTTAGGC TGGTATCAGCAGAA ACCAGGGAAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCTATACTGCACCCAGTT TACAAAGTGGGGTC CCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGCACCGATTTCACTCT CACCATCGGCAGCC TGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATACTGTCTACAAGATTACA ATTACCCGTGGAC

				GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAA
398	NORI-026	Полноразмерная последовательность легкой цепи	Аминокислотная последовательность легкой цепи	AIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDIRNDLGWYQQKPGKAPKLIYTAPSLQSGV PSRFSGSGSGTDFTLTIGSLQPEDFATYYCLQDYNYPWTFGQGTKV EIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDYSTYS LSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
399	NORI-026	Полноразмерная последовательность легкой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты легкой цепи	GCCATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTTGGAGACAGAGTCA CCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGACATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAA ACCAGGGAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCTATACTGCACCCAGTTTACAAAGTGGGGTC CCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGCACCGATTTCACTCTCACCATCGGCAGCC TGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAAGATTACAATTACCCGTGGAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCCGCTCCCTCCGTGTT ATCTTCCCACCTTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCTTCTGTCGTGTGCCTGC TGAACAATTCTACCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAAGGTGGACAACGCCCTGCA GTCCGGCAACTCCCAGGAATCCGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACTCC CTGTCCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCA CAAGGTGTACGCCT GCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGTCTTCAACCGGGGCGA GTGT
400	NORI-027	CDRH1 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH1 с использованием IMGT	GYTFNNYG
401	NORI-027	CDRH2 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH2 с использованием IMGT	ISAYSGYT
402	NORI-027	CDRH3 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH3 с использованием IMGT	AREGYSNFEDWFDP

403	NORI-027	CDRH1 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH1 с использованием Kabat	NYGIS
404	NORI-027	CDRH2 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH2 с использованием Kabat	WISAYSGYT NIAQKFQG
405	NORI-027	CDRH3 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH3 с использованием Kabat	EGYSNFEDWFDP
406	NORI-027	Вариабельная область тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность VH	QVQLVQSGAELKKPGASVKVSCKASGYTFNNGISWVRQAPGQGL EWMGWISAYSGYT NIAQKFQGRVTMTTDTSTNTVYMELGSLRSDDTAVYYCAREGYSN FEDWFDPWGQGT VTVSS
407	NORI-027	Вариабельная область тяжелой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты VH	CAGGTT CAGTTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGTTGAAGAAGCCTGG GGCCTCAGTGAAGG TCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTAACAACTATGGTATCA GCTGGGTGCGACA GGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAGCGCTT ACAGTGGTTACACA AACATTGCACAGAAGTTCCAGGGTAGAGTCACCATGACCACAGA CACATCCACGAACA CAGTCTACATGGAAGTGGGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCC GTGTATTACTGTGC GAGAGAGGGCTACAGTAACTTCGAAGACTGGTTCGACCCCTGGG GCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCCTCA
408	NORI-027	Полноразмерн ая последователь ность тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность тяжелой цепи	QVQLVQSGAELKKPGASVKVSCKASGYTFNNGISWVRQAPGQGL EWMGWISAYSGYT NIAQKFQGRVTMTTDTSTNTVYMELGSLRSDDTAVYYCAREGYSN FEDWFDPWGQGT VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSQVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV SKYGPCCPCPA PEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWY VDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPQ VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFF

				LYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
409	NORI-027	Полноразмерная последовательность тяжелой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты тяжелой цепи	CAGGTT CAGTTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGTTGAAGAAGCCTGG GGCCTCAGTGAAGG TCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTAACAACTATGGTATCA GCTGGGTGCGACA GGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAGCGCTT ACAGTGGTTACACA AACATTGCACAGAAGTTCCAGGGTAGAGTCACCATGACCACAGA CACATCCACGAACA CAGTCTACATGGAACCTGGGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCC GTGTATTACTGTGC GAGAGAGGGCTACAGTAACTTCGAAGACTGGTTCGACCCCTGGG GCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCCTCAGCCAGCACCAAGGGCCCTTCCGTGTTCCCC CTGGCCCCCTTGCA GCAGGAGCACCTCCGAATCCACAGCTGCCCTGGGCTGTCTGGTG AAGGACTACTTTCC CGAGCCCGTGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCGCTCTGACATCCG GCGTCCACACCTTT CCTGCCGTCTGAGTCCCTCCGGCCTCTACTCCCTGTCCCTCCGTG GTGACCGTGCCTA GTCCTCCCTCGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACCAC AAACCCTCCAACAC CAAGGTGGACAAACGGGTCGAGAGCAAGTACGGCCCTCCCTGC CCTCCTTGTCCTGCC CCCGAGTTCGAAGGCGGACCCAGCGTGTTCCCTGTTCCCTCCTAA GCCCAAGGACACCC TCATGATCAGCCGGACACCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGAT GTGAGCCAGGAGGA CCCTGAGGTCCAGTTCAACTGGTATGTGGATGGCGTGGAGGTGC ACAACGCCAAGACA AAGCCCCGGGAAGAGCAGTTCAACTCCACCTACAGGGTGGTCAG CGTGCTGACCGTGC TGCATCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGT CAGCAATAAGGGACT GCCCAGCAGCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCTAAAGGCCAG CCCCGGGAACCTCAG GTGTACACCCTGCCTCCAGCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCA GGTGAGCCTGACCT GCCTGGTGAAGGGATTCTACCCTTCCGACATCGCCGTGGAGTGG GAGTCCAACGGCCA

				GCCCGAGAACAATTATAAGACCACCCCTCCCGTCCTCGACAGCG ACGGATCCTTCTTT CTGTACTIONCAGGCTGACCGTGGATAAGTCCAGGTGGCAGGAAGG CAACGTGTTCACT GCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAG TCCCTGAGCCTGTC CCTGGGAAAG
410	NORI-027	CDRL1 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL1 с использованием IMGT	ELPKKY
361	NORI-027	CDRL2 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL2 с использованием IMGT	EDS
362	NORI-027	CDRL3 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL3 с использованием IMGT	YSTDSSGNHRV
411	NORI-027	CDRL1 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL1 с использованием KABAT	SGDELPKKYAY
364	NORI-027	CDRL2 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL2 с использованием KABAT	EDSKRPS
362	NORI-027	CDRL3 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL3 с использованием KABAT	YSTDSSGNHRV
412	NORI-027	Варибельная область легкой цепи	Аминокислотная последовательность VL	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGDELPKKYAYWYQQKSGQAPVLV IYEDSKRPSGIP ERISGSNSGMTATLTISGAQVEDEADYYCYSTDSSGNHRVFGGGTK LTVL
413	NORI-027	Варибельная область легкой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты VL	TCCTATGAGCTGACACAGCCTCCCTCGGTGTCAGTGTCCCCAGG ACAAACGGCCAGGA TCACCTGCTCTGGAGATGAATTGCCAAAAAATATGCTTATTGG TACCAGCAGAAGTC AGGCCAGGCCCTGTGCTGGTCATCTATGAGGACAGCAAACGAC CCTCCGGGATCCCT GAGAGAATCTCTGGCTCCAACCTCAGGGACAATGGCCACCTTGAC TATCAGTGGGGCCC AGGTGGAGGATGAAGCTGACTACTGTTACTCAACAGACAGC AGTGGTAATCATAG GGTATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA

414	NORI-027	Полноразмерная последовательность легкой цепи	Аминокислотная последовательность легкой цепи	SYELTOPPSVSVSPGQTARITCSGDELPKKYAYWYQQKSGQAPVLV IYEDSKRPSGIP ERISGSNSGTMATLTISGAQVEDEADYYCYSTDSSGNHRVFGGGTK LTVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNKY AASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
415	NORI-027	Полноразмерная последовательность легкой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты легкой цепи	TCCTATGAGCTGACACAGCCTCCCTCGGTGTCAGTGTCCCCAGG ACAAACGGCCAGGA TCACCTGCTCTGGAGATGAATTGCCAAAAAATATGCTTATTGG TACCAGCAGAAGTC AGGCCAGGCCCTGTGCTGGTCATCTATGAGGACAGCAAACGAC CCTCCGGGATCCCT GAGAGAATCTCTGGCTCCAACCTCAGGGACAATGGCCACCTTGAC TATCAGTGGGGCCC AGGTGGAGGATGAAGCTGACTACTACTGTTACTCAACAGACAGC AGTGGTAATCATAG GGTATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGACAGCCA AAAGCAGCCCCATCC GTAACCTCTGTTCCCACCTAGTTCAGAGGAGCTTCAAGCAAACAA AGCCACACTTGTTT GCCTTATTAGTGATTTTTATCCCGGTGCCGTGACAGTTGCCTGGA AAGCTGATAGCTC ACCAGTGAAAGCTGGCGTGGAGACAACCACACCATCTAAACAA AGCAATAACAAGTAT GCTGCCAGCTCATATCTGAGTCTCACTCCAGAACAATGGAAGTC TCATCGGTCCTATA GCTGTCAAGTGACCCACGAAGGCAGTACCGTCGAGAAGACCGT GGCACCAACAGAGTG TAGC
416	NORI-028	CDRH1 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH1 с использованием IMGT	GFILDDYG
417	NORI-028	CDRH2 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH2 с использованием IMGT	ISWNGDST
418	NORI-028	CDRH3 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH3 с использованием IMGT	AREYSGDFYYYYYGMDV
419	NORI-028	CDRH1 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH1 с использованием Kabat	DYGMN

420	NORI-028	CDRH2 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH2 с использованием Kabat	GISWNGDSTRYADSVKG
421	NORI-028	CDRH3 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH3 с использованием Kabat	EYSGDFYYYYYGMDV
422	NORI-028	Вариабельная область тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность VH	EVQLVESGGAVVVRPGGSLRLSCAISGFI DDYGMNWVRQGPVKGL EWVAGISWNGDST RYADSVKGRFTISRDN AQNSLYLQMNSLRAEDT ALYFCAREYSGD FYYYYYGMDVWGQ GTTVTVSS
423	NORI-028	Вариабельная область тяжелой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты VH	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGCTGTGGTACGGCCTGG GGGGTCCCTGAGGC TCTCCTGTGCAATTTCTGGATTCATCTTGGATGACTATGGCATGA ACTGGGTCCGCCA AGGTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGCTGGTATTAGTTGGA ATGGTGATAGCACA CGTTATGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGA CAACGCCCAGA ACTCCCTGTATCTGCAAATGAAAGTCTGAGAGCCGAGGACACGGCCT TGTAATTTCTGTGCG AGAGAATATAGTGGAGACTTCTACTATTACTACTACGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAG GGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
424	NORI-028	Полноразмерная последовательность тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность тяжелой цепи	EVQLVESGGAVVVRPGGSLRLSCAISGFI DDYGMNWVRQGPVKGL EWVAGISWNGDST RYADSVKGRFTISRDN AQNSLYLQMNSLRAEDT ALYFCAREYSGD FYYYYYGMDVWGQ GTTVTVSSASTKGP SVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGKTYTC NVDHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPP CPAPEFEGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCV VVDVVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPSS IEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPS QEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPEN N YKTTTPPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEG NVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK

425	NORI-028	Полноразмерная последовательность тяжелой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты тяжелой цепи	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGCTGTGGTACGGCCTGG GGGGTCCCTGAGGC TCTCCTGTGCAATTTCTGGATTCATCTTGGATGACTATGGCATGA ACTGGGTCCGCCA AGGTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGCTGGTATTAGTTGGA ATGGTGATAGCACA CGTTATGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGA CAACGCCAGAACT CCCTGTATCTGCAAATGAAAGTCTGAGAGCCGAGGACACGGCCT TGATTTCTGTGCG AGAGAATATAGTGGAGACTTCTACTATTACTACTACGGTATGGA CGTCTGGGGCCAAG GGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCCAGCACCAAGGGCCCTTCC GTGTTCCCCCTGGC CCCTTGACAGCAGGAGCACCTCCGAATCCACAGCTGCCCTGGGCT GTCTGGTGAAGGAC TACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCGCTCT GACATCCGGCGTCC ACACCTTTCCCTGCCGTCTCCTGCAGTCCTCCGGCCTCTACTCCCTGT CCTCCGTGGTGAC CGTGCCTAGTCTCCTCCCTCGGCACCAAGACCTACACCTGTAACG TGGACCACAAACCC TCCAACACCAAGGTGGACAAACGGGTCGAGAGCAAGTACGGCC CTCCCTGCCCTCCTT GTCCTGCCCCCGAGTTCGAAGGCGGACCCAGCGTGTTCTGTTC CCTCCTAAGCCCAA GGACACCCTCATGATCAGCCGGACACCCGAGGTGACCTGCGTGG TGGTGGATGTGAGC CAGGAGGACCCTGAGGTCCAGTTCAACTGGTATGTGGATGGCGT GGAGGTGCACAACG CCAAGACAAAGCCCCGGGAAGAGCAGTTCAACTCCACCTACAG GGTGGTCAGCGTGCT GACCGTGCTGCATCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAG TGCAAGGTCAGCAAT AAGGGACTGCCAGCAGCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCTA AAGGCCAGCCCCGGG AACCTCAGGTGTACACCCTGCCTCCCAGCCAGGAGGAGATGACC AAGAACCAGGTGAG CCTGACCTGCCTGGTGAAGGGATTCTACCCTCCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGTCC AACGGCCAGCCCGAGAACAATTATAAGACCACCCCTCCCGTCTCT CGACAGCGACGGAT
-----	----------	--	---	---

				CCTTCTTTCTGTA CTCCAGGCTGACCGTGGATAAGTCCAGGTGGC AGGAAGGCAACGT GTTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACA CCCAGAAGTCCCTG AGCCTGTCCCTGGGAAAG
164	NORI-028	CDRL1 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL1 с использованием IMGT	SSDVGFYNF
147	NORI-028	CDRL2 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL2 с использованием IMGT	EVS
426	NORI-028	CDRL3 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL3 с использованием IMGT	SSYAGSNNLV
165	NORI-028	CDRL1 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL1 с использованием KABAT	TGTSSDVGFYNFVS
150	NORI-028	CDRL2 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL2 с использованием KABAT	EVSKRPS
426	NORI-028	CDRL3 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL3 с использованием KABAT	SSYAGSNNLV
427	NORI-028	Вариабельная область легкой цепи	Аминокислотная последовательность VL	QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGFYNFVSWYQHHPGKAP KLMIYEVSKRPS GVPDRFSGSKSANTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNLVFGG GTKLTVL
428	NORI-028	Вариабельная область легкой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты VL	CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCCCTCCGCGTCCGGGTCTCCTGGA CAGTCAGTCACCA TCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGACGTTGGTTTTATAACTTTG TCTCCTGGTACCA ACATCACCCAGGCAAAGCCCCAAACTCATGATTTATGAGGTCA GTAAGCGGCCCTCA GGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGCCAACACGGC CTCCCTGACCGTCT CTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTACTGCAAGTCA TATGCAGGCAGCAA CAATTTGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA
429	NORI-028	Полноразмерн ая последователь	Аминокислотная последовательность легкой цепи	QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGFYNFVSWYQHHPGKAP KLMIYEVSKRPS

		ность легкой цепи		GVPDRFSGSKSANTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNNLVFGG GTKLTVLGQPKAA PSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAG VETTTPSKQSN KYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
430	NORI-028	Полноразмерная последовательность легкой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты легкой цепи	CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCCCTCCGCGTCCGGGTCTCCTGGA CAGTCAGTCACCA TCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGACGTTGGTTTTTATAACTTTG TCTCCTGGTACCA ACATCACCCAGGCAAAGCCCCAAACTCATGATTTATGAGGTCA GTAAGCGGCCCTCA GGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGCCAACACGGC CTCCCTGACCGTCT CTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTACTGACAGTTCA TATGCAGGCAGCAA CAATTTGGTGTTCCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGAC AGCCAAAAGCAGCC CCATCCGTAACCTGTTCACCTAGTTCAGAGGAGCTTCAAGC AAACAAGCCACAC TTGTTTGCCTTATTAGTGATTTTTATCCCGGTGCCGTGACAGTTG CCTGGAAAGCTGA TAGCTACCCAGTGAAAGCTGGCGTGGAGACAACCACACCATCTA AACAAAGCAATAAC AAGTATGCTGCCAGCTCATATCTGAGTCTCACTCCAGAACAATG GAAGTCTCATCGGT CCTATAGCTGTCAAGTGACCCACGAAGGCAGTACCGTCGAGAAG ACCGTGGCACCAAC AGAGTGTAGC
431	NORI-029	CDRH1 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH1 с использованием IMGT	GFTFGDYV
432	NORI-029	CDRH2 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH2 с использованием IMGT	IRSKPYSETT
433	NORI-029	CDRH3 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH3 с использованием IMGT	TRALYDLLTGPWMGGDYFYALDV
434	NORI-029	CDRH1 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH1 с использованием Kabat	DYVMS

435	NORI-029	CDRH2 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH2 с использованием Kabat	FIRSKPYSETTEYAASVRG
436	NORI-029	CDRH3 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH3 с использованием Kabat	ALYDLLTGPWMGGDYFYALDV
437	NORI-029	Вариабельная область тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность VH	EVQLVESGGGLVKPGRSLRLSCTASGFTFGDYVMSWFRQAPGKGL EWVGFIRSKPYSE TTEYAASVRGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCTRALYD LLTGPWMGGDYF YALDVWGGQTTVTVSS
438	NORI-029	Вариабельная область тяжелой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты VH	GAGGTTCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTAAAGCCAG GGCGGTCCCTGAGAC TCTCCTGTACAGCTTCTGGATTCACCTTTGGTGATTATGTTATGA GCTGGTTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGGTAGGTTTCATTAGAAGC AAACCTTATAGTGAG ACAACAGAATACGCCGCGTCTGTGAGAGGCAGATTCACCATCTC AAGAGATGATTCCA AAAGCATCGCCTATCTGCAAATGAACAGCCTGAAAACCGAGGA CACAGCCGTGTATTA CTGTACTAGAGCCCTTTACGATCTTTTGACTGGTCCATGGATGGG AGGGGACTACTTC TACGCTTTGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTC CTCA
439	NORI-029	Полноразмерн ая последователь ность тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность тяжелой цепи	EVQLVESGGGLVKPGRSLRLSCTASGFTFGDYVMSWFRQAPGKGL EWVGFIRSKPYSE TTEYAASVRGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCTRALYD LLTGPWMGGDYF YALDVWGGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSWN SGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKP SNTKVDKRVES KYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSLGK

440	NORI-029	Полноразмерная последовательность тяжелой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты тяжелой цепи	GAGGTTCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTAAAGCCAG GGCGGTCCCTGAGAC TCTCCTGTACAGCTTCTGGATTACCTTTGGTGATTATGTTATGA GCTGGTTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGGTAGGTTTCATTAGAAGC AAACCTTATAGTGAG ACAACAGAATACGCCGCGTCTGTGAGAGGCAGATTACCATCTC AAGAGATGATTCCA AAAGCATCGCCTATCTGCAAATGAACAGCCTGAAAACCGAGGA CACAGCCGTGTATTA CTGTACTAGAGCCCTTTACGATCTTTTACTGGTCCATGGATGGG AGGGGACTACTTC TACGCTTTGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTC CTCAGCCAGCACCA AGGGCCCTTCCGTGTTCCCCCTGGCCCCTTGCAGCAGGAGCACC TCCGAATCCACAGC TGCCCTGGGCTGTCTGGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGA CCGTGAGCTGGAAC AGCGGCGCTCTGACATCCGGCGTCCACACCTTTCCTGCCGTCTG CAGTCCTCCGGCC TCTACTCCCTGTCCTCCGTGGTGACCGTGCCTAGCTCCTCCCTCG GCACCAAGACCTA CACCTGTAACGTGGACCACAAACCCTCCAACACCAAGGTGGACA AACGGGTCGAGAGC AAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGTCTGCCCCCGAGTTCGAA GGCGGACCCAGCG TGTTCTGTTCCTCCTAAGCCCAAGGACACCCTCATGATCAGCC GGACACCCGAGGT GACCTGCGTGGTGGTGGATGTGAGCCAGGAGGACCCTGAGGTCC AGTTCAACTGGTAT GTGGATGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACAAAGCCCCGGG AAGAGCAGTTCAACT CCACCTACAGGGTGGTCAGCGTGCTGACCGTGCTGCATCAGGAC TGGCTGAACGGCAA GGAGTACAAGTGCAAGGTCAGCAATAAGGGACTGCCAGCAGC ATCGAGAAGACCATC TCCAAGGCTAAAGGCCAGCCCCGGGAACCTCAGGTGTACACCCT GCCTCCCAGCCAGG AGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAA GGGATTCTACCCTTC CGACATCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGCCAGCCCGAGAAC AATTATAAGACCACC
-----	----------	--	---	--

				CCTCCCGTCCTCGACAGCGACGGATCCTTCTTTCTGTACTCCAGG CTGACCGTGGATA AGTCCAGGTGGCAGGAAGGCAACGTGTTTCAGCTGCTCCGTGATG CACGAGGCCCTGCA CAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGTCCCTGGGAAAG
441	NORI-029	CDRL1 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL1 с использованием IMGT	SSDVGDYNY
147	NORI-029	CDRL2 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL2 с использованием IMGT	EVS
442	NORI-029	CDRL3 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL3 с использованием IMGT	KSYAGSNNLV
443	NORI-029	CDRL1 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL1 с использованием KABAT	TGTSSDVGDYNYVS
150	NORI-029	CDRL2 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL2 с использованием KABAT	EVSKRPS
442	NORI-029	CDRL3 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL3 с использованием KABAT	KSYAGSNNLV
444	NORI-029	Варибельная область легкой цепи	Аминокислотная последовательность VL	QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGDYNYVSWYQQHPGKAP KLMIYEVSKRPS GVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCKSYAGSNNLVFGG GTKLTVL
445	NORI-029	Варибельная область легкой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты VL	CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCCCTCCGCGTCCGGGTCTCCTGGA CAGTCAGTCACCA TCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGACGTTGGTGATTATAACTAT GTCTCCTGGTACCA ACAGCACCCAGGCAAAGCCCCAAACTCATGATTTATGAGGTCA GTAAGCGGCCCTCA GGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGC CTCCCTGACCGTCT CTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTACTGCAAGTCA TATGCAGGCAGCAA CAATTTGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAACCTGACCGTCCTA
446	NORI-029	Полноразмерн ая последователь	Аминокислотная последовательность легкой цепи	QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGDYNYVSWYQQHPGKAP KLMIYEVSKRPS

		ность легкой цепи		GVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCKSYAGSNNLVFGG GTKLTVLGQPKAA PSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAG VETTTPSKQSN KYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
447	NORI-029	Полноразмерная последовательность легкой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты легкой цепи	CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCCCTCCGCGTCCGGGTCTCCTGGA CAGTCAGTCACCA TCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGACGTTGGTGATTATAACTAT GTCTCCTGGTACCA ACAGCACCCAGGCAAAGCCCCAAACTCATGATTTATGAGGTCA GTAAGCGGCCCTCA GGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGC CTCCCTGACCGTCT CTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCAAGTCA TATGCAGGCAGCAA CAATTTGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAAGTACCGTCTTAGGAC AGCCAAAAGCAGCC CCATCCGTAAGTCTGTTCACCTAGTTCAGAGGAGCTTCAAGC AAACAAGCCACAC TTGTTTGCCTTATTAGTGATTTTTATCCCGGTGCCGTGACAGTTG CCTGGAAAGCTGA TAGCTACCCAGTGAAAGCTGGCGTGGAGACAACCACACCATCTA AACAAAGCAATAAC AAGTATGCTGCCAGCTCATATCTGAGTCTCACTCCAGAACAATG GAAGTCTCATCGGT CCTATAGCTGTCAAGTGACCCACGAAGGCAGTACCGTTCGAGAAG ACCGTGGCACCAAC AGAGTGTAGC
225	NORI-030	CDRH1 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH1 с использованием IMGT	GFTFSNFD
448	NORI-030	CDRH2 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH2 с использованием IMGT	ISYDGSKK
449	NORI-030	CDRH3 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH3 с использованием IMGT	AKEGYGGYDGFYD
450	NORI-030	CDRH1 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH1 с использованием Kabat	NFDMD

451	NORI-030	CDRH2 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH2 с использованием Kabat	LISYDGSKKYYADSVKG
452	NORI-030	CDRH3 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH3 с использованием Kabat	EGYGGYDGFY
453	NORI-030	Вариабельная область тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFDMDWVRQAPGRGL EWVALISYDGSKK YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRGEDTAVYFCAKEGYGG YDGFYWGQGLV TVSS
454	NORI-030	Вариабельная область тяжелой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGG GAGGTCCCTGAGAC TCTCCTGTGCAGCCTCTGGATCACCTTCAGTAACTTTGACATGG ACTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGCAGGGGGCTGGAGTGGGTGGCACTTATATCATATG ATGGAAGTAAAAA TACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGA CAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAGGTGAGGACACGGCT GTATATTTCTGTGC GAAAGAGGGATATGGTGGCTACGATGGATTTGACTACTGGGGCC AGGGAACCCTGGTC ACCGTCTCCTCA
455	NORI-030	Полноразмерн ая последователь ность тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность тяжелой цепи	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFDMDWVRQAPGRGL EWVALISYDGSKK YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRGEDTAVYFCAKEGYGG YDGFYWGQGLV TVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVES KYGPPCPPCPAP EFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWY VDGVEVHNAKTK PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQV YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFL YSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKLSLSLGK
456	NORI-030	Полноразмерн ая последователь	Последовательность нуклеиновой кислоты тяжелой цепи	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGG GAGGTCCCTGAGAC

		<p>ность тяжелой цепи</p>	<p>TTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAACTTTGACATGG ACTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGCAGGGGGCTGGAGTGGGTGGCACTTATATCATATG ATGGAAGTAAAAA TACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGA CAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAGGTGAGGACACGGCT GTATATTTCTGTGC GAAAGAGGGATATGGTGGCTACGATGGATTTGACTACTGGGGCC AGGGAACCCTGGTC ACCGTCTCCTCAGCCAGCACCAAGGGCCCTTCCGTGTTCCCCCTG GCCCTTGCAGCA GGAGCACCTCCGAATCCACAGCTGCCCTGGGCTGTCTGGTGAAG GACTACTTTCCCGA GCCCGTGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCGCTCTGACATCCGGCG TCCACACCTTTCCT GCCGTCCTGCAGTCCTCCGGCCTCTACTCCCTGTCTCCGTGGTG ACCGTGCCTAGCT CCTCCCTCGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAA CCCTCCAACACCAA GGTGGACAAACGGGTTCGAGAGCAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTC CTTGTCCTGCCCCC GAGTTCGAAGGCGGACCCAGCGTGTTCCCTGTTCCCTCCTAAGCC CAAGGACACCCTCA TGATCAGCCGGACACCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTG AGCCAGGAGGACCC TGAGGTCCAGTTCAACTGGTATGTGGATGGCGTGGAGGTGCACA ACGCCAAGACAAAG CCCCGGGAAGAGCAGTTCAACTCCACCTACAGGGTGGTCAGCGT GCTGACCGTGCTGC ATCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCAG CAATAAGGGACTGCC CAGCAGCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCTAAAGGCCAGCCC CGGGAACCTCAGGTG TACACCCTGCCTCCCAGCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGT GAGCCTGACCTGCC TGGTGAAGGGATTCTACCCTTCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAG TCCAACGGCCAGCC CGAGAACAATTATAAGACCACCCCTCCCGTCCTCGACAGCGACG GATCCTTCTTCTG TACTCCAGGCTGACCGTGGATAAGTCCAGGTGGCAGGAAGGCA ACGTGTTCACTGCT</p>
--	--	-------------------------------	---

				CCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCC CTGAGCCTGTCCCT GGGAAAG
457	NORI-030	CDRL1 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL1 с использованием IMGT	TSNIGNNA
458	NORI-030	CDRL2 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL2 с использованием IMGT	YDY
459	NORI-030	CDRL3 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL3 с использованием IMGT	STWDDGLNGVV
460	NORI-030	CDRL1 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL1 с использованием KABAT	SGSTSNIGNNAVN
461	NORI-030	CDRL2 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL2 с использованием KABAT	YDYVVSS
459	NORI-030	CDRL3 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL3 с использованием KABAT	STWDDGLNGVV
462	NORI-030	Вариабельная область легкой цепи	Аминокислотная последовательность VL	QSVLTQPPSVSEAPRQRTISCSGSTSNIGNNAVNWYQQLPGKAPK LLISYDYVVSSG VSDRFSGSKSGTSASLAISGLQSADEADYYCSTWDDGLNGVVFEGG GTKLTVL
463	NORI-030	Вариабельная область легкой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты VL	CAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTATCTGAAGCCCCCAG GCAGAGGGTCACCA TCTCCTGTTCTGGAAGCACCTCCAACATCGGCAATAATGCTGTA AACTGGTACCAGCA GCTCCAGGAAAGGCTCCCAAACCTCCTCATCTCTTATGATTATGT GGTGTCTCAGGG GTCTCTGACCGCTTCTCAGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCC CTGGCCATCAGTG GGCTCCAGTCTGCGGATGAGGCTGATTACTGTTCAACATGG GATGACGGCCTGAA TGGTGTGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA
464	NORI-030	Полноразмерн ая последователь ность легкой цепи	Аминокислотная последовательность легкой цепи	QSVLTQPPSVSEAPRQRTISCSGSTSNIGNNAVNWYQQLPGKAPK LLISYDYVVSSG VSDRFSGSKSGTSASLAISGLQSADEADYYCSTWDDGLNGVVFEGG GTKLTVLGQPKAA

				PSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAG VETTTPSKQSN KYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
465	NORI-030	Полноразмерная последовательность легкой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты легкой цепи	CAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTATCTGAAGCCCCCAG GCAGAGGGTCACCA TCTCCTGTTCTGGAAGCACCTCCAACATCGGCAATAATGCTGTA AACTGGTACCAGCA GCTCCCAGGAAAGGCTCCCAAACCTCATCTCTTATGATTATGT GGTGTCCCTCAGGG GTCTCTGACCGCTTCTCAGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCC CTGGCCATCAGTG GGCTCCAGTCTGCGGATGAGGCTGATTACTGTTC AACATGG GATGACGGCCTGAA TGGTGTGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGAC AGCCAAAAGCAGCC CCATCCGTAACCTGTTCACCTAGTTCAGAGGAGCTTCAAGC AAACAAGCCACAC TTGTTTGCCTTATTAGTGATTTTTATCCCGGTGCCGTGACAGTTG CCTGGAAAGCTGA TAGCTACCAGTGAAAGCTGGCGTGGAGACAACCACACCATCTA AACAAAGCAATAAC AAGTATGCTGCCAGCTCATATCTGAGTCTCACTCCAGAACAATG GAAGTCTCATCGGT CCTATAGCTGTCAAGTGACCCACGAAGGCAGTACCGTCGAGAAG ACCGTGGCACCAAC AGAGTGTAGC
466	NORI-031	CDRH1 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH1 с использованием IMGT	GGAISSSNYF
467	NORI-031	CDRH2 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH2 с использованием IMGT	MYYTGIT
468	NORI-031	CDRH3 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH3 с использованием IMGT	ARQDGFRTGWFDP
469	NORI-031	CDRH1 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH1 с использованием Kabat	SSNYFWG
470	NORI-031	CDRH2 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH2 с использованием Kabat	SMYYTGITYYNPSLKS

471	NORI-031	CDRH3 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH3 с использованием Kabat	QDGFRTGWFDP
472	NORI-031	Вариабельная область тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность VH	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGAISSSNYFWGWIRQSPGKGL EWIGSMYYTGI TYYNPSLKSRVTISVDTSKNQLSLKVNSVTAADTAVYYCARQDGFRT GWFDPPWGGQTL VTVSS
473	NORI-031	Вариабельная область тяжелой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты VH	CAGCTGCAGCTTCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTC GGAGACCCTGTCCC TCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCGCCATCAGCAGTAGTAATTACT TTTGGGGCTGGAT CCGCCAGTCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATGT ATTATACTGGGATC ACCTACTACAACCCGTCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGT AGACACGTCCAAGA ACCAACTCTCCCTGAAGGTGAATTCTGTGACCGCCGCAGACACG GCTGTTTACTACTG TGCAGACAAGATGGATTGAGAACGGGGTGGTTCGACCCCTGGG GCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCCTCA
474	NORI-031	Полноразмерн ая последователь ность тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность тяжелой цепи	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGAISSSNYFWGWIRQSPGKGL EWIGSMYYTGI TYYNPSLKSRVTISVDTSKNQLSLKVNSVTAADTAVYYCARQDGFRT GWFDPPWGGQTL VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSQVHTF PAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVK SKYGPCCPCPA PEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWY VDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPQ VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFF LYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK
475	NORI-031	Полноразмерн ая последователь ность тяжелой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты тяжелой цепи	CAGCTGCAGCTTCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTC GGAGACCCTGTCCC TCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCGCCATCAGCAGTAGTAATTACT TTTGGGGCTGGAT CCGCCAGTCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATGT ATTATACTGGGATC

				ACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGT AGACACGTCCAAGA ACCAACTCTCCCTGAAGGTGAATTCTGTGACCGCCGCAGACACG GCTGTTTACTACTG TGCAGACAAGATGGATTGAGAACGGGGTGGTTCGACCCCTGGG GCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCCTCAGCCAGCACCAAGGGCCCTTCCGTGTTCCCC CTGGCCCCTTGCA GCAGGAGCACCTCCGAATCCACAGCTGCCCTGGGCTGTCTGGTG AAGGACTACTTTCC CGAGCCCGTGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCGCTCTGACATCCG GCGTCCACACCTTT CCTGCCGTCTGCAGTCTCCGGCCTCTACTCCCTGTCTCCGTG GTGACCGTGCCTA GTCCTCCCTCGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACCAC AAACCCTCCAACAC CAAGGTGGACAAACGGGTCGAGAGCAAGTACGGCCCTCCCTGC CCTCCTTGTCCTGCC CCCGAGTTCGAAGGCGGACCCAGCGTGTTCCCTGTTCCCTCCTAA GCCCAAGGACACCC TCATGATCAGCCGGACACCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGAT GTGAGCCAGGAGGA CCCTGAGGTCCAGTTCAACTGGTATGTGGATGGCGTGGAGGTGC ACAACGCCAAGACA AAGCCCCGGGAAGAGCAGTTCAACTCCACCTACAGGGTGGTCAG CGTGCTGACCGTGC TGCATCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGT CAGCAATAAGGGACT GCCCAGCAGCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCTAAAGGCCAG CCCCGGGAACCTCAG GTGTACACCCTGCCCTCCAGCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCA GGTGAGCCTGACCT GCCTGGTGAAGGGATTCTACCCTTCCGACATCGCCGTGGAGTGG GAGTCCAACGGCCA GCCCAGACAATTATAAGACCACCCCTCCCGTCTCGACAGCG ACGGATCCTTCTTT CTGTACTCCAGGCTGACCGTGGATAAGTCCAGGTGGCAGGAAGG CAACGTGTTGAGCT GTCCTGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAG TCCCTGAGCCTGTC CCTGGGAAAG
--	--	--	--	---

476	NORI-031	CDRL1 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL1 с использованием IMGT	KLGDNY
477	NORI-031	CDRL2 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL2 с использованием IMGT	QDT
478	NORI-031	CDRL3 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL3 с использованием IMGT	QAWDSRTVV
479	NORI-031	CDRL1 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL1 с использованием KABAT	SGDKLGDNYVC
480	NORI-031	CDRL2 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL2 с использованием KABAT	QDTKRPS
478	NORI-031	CDRL3 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL3 с использованием KABAT	QAWDSRTVV
481	NORI-031	Вариабельная область легкой цепи	Аминокислотная последовательность VL	SYELTQPPSVSVSPGQTATLTCSGDKLGDNYVCWFQQKPGQSPLLV MYQDTKRPSGIP ERFSGSNSGNTATLTISGTQALDEADYYCQAWDSRTVVFGGGTKLTVL
482	NORI-031	Вариабельная область легкой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты VL	TCCTATGAACTGACTCAGCCACCCTCCGTGTCCGTGTCCCAGGA CAGACAGCCACCC TCACCTGCTCTGGAGATAAATTGGGGGATAACTATGTTTGCTGG TTTCAGCAAAAGCC AGGCCAGTCCCCTCTGTTGGTCATGTATCAAGATACCAAGCGGC CCTCAGGGATCCCT GAGCGATTCTCGGGCTCCA ACTCTGGGAACACAGCCACTCTGAC CATCAGCGGGACCC AGGCTTTGGATGAGGCTGACTATTACTGTCAGGCGTGGGACAGC CGCACTGTGGTTTT CGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA
483	NORI-031	Полноразмерн ая последователь ность легкой цепи	Аминокислотная последовательность легкой цепи	SYELTQPPSVSVSPGQTATLTCSGDKLGDNYVCWFQQKPGQSPLLV MYQDTKRPSGIP ERFSGSNSGNTATLTISGTQALDEADYYCQAWDSRTVVFGGGTKLTVL VLGQPKAAPSVT LFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETT TPSKQSNNKYAA SSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

484	NORI-031	Полноразмерная последовательность легкой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты легкой цепи	TCCTATGAACTGACTCAGCCACCCTCCGTGTCCGTGTCCCAGGACAGACAGCCACCC TCACCTGCTCTGGAGATAAATTGGGGGATAACTATGTTTGCTGGTTTCAGCAAAAAGCC AGGCCAGTCCCCTCTGTTGGTCATGTATCAAGATACCAAGCGGCCTCAGGGATCCCT GAGCGATTCTCGGGCTCCAACCTCTGGGAACACAGCCACTCTGACCATCAGCGGGACCC AGGCTTTGGATGAGGCTGACTATTACTGTCAGGCGTGGGACAGCCGACTGTGGTTTT CGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGACAGCCAAAAGCAGCCCCATCCGTAACCT CTGTTCCCACCTAGTTCAGAGGAGCTTCAAGCAAACAAAGCCACACTTGTGTTGCCTTA TTAGTGATTTTTATCCCGGTGCCGTGACAGTTGCCTGGAAAGCTGATAGCTCACCAGT GAAAGCTGGCGTGGAGACAACCACACCATCTAAACAAAGCAATAACAAGTATGCTGCC AGCTCATATCTGAGTCTCACTCCAGAACAATGGAAGTCTCATCGTCCTATAGCTGTC AAGTGACCCACGAAGGCAGTACCGTCGAGAAGACCGTGGCACC AACAGAGTGTAGC
485	NORI-032	CDRH1 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH1 с использованием IMGT	GYTFSSFG
486	NORI-032	CDRH2 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH2 с использованием IMGT	ISAYNGIS
487	NORI-032	CDRH3 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH3 с использованием IMGT	ARDRANRDALDV
488	NORI-032	CDRH1 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH1 с использованием Kabat	SFGIT
489	NORI-032	CDRH2 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH2 с использованием Kabat	WISAYNGISNSAQKVQG
490	NORI-032	CDRH3 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH3 с использованием Kabat	DRANRDALDV

491	NORI-032	Вариабельная область тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность VH	QVQLVQSGAEVRKPGA AVKVSCKASGYTFSSFGITWIRQAPGQGLE WMGWISAYNGIS NSAQKVQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDSAVYYCARDRAN RDALDVWGQGTKVT VSL
492	NORI-032	Вариабельная область тяжелой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты VH	CAGGTTCAACTGGTGCAATCTGGAGCTGAGGTGAGGAAGCCTGG GGCCGCAGTGAAGG TCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTTCCAGCTTTGGTATCA CCTGGATACGACA GGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAGCGCTT ACAATGGTATCTCA AACTCTGCACAGAAGGTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCACAG ACACATCCACGAGCA CAGCCTACATGGA ACTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACTCGGCC GTATATTACTGTGC GAGAGATCGGGCGAATAGGGATGCTCTTGATGTCTGGGGCCAAG GGACAAAGGTCACC GTCTCTTA
493	NORI-032	Полноразмерная последовательность тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность тяжелой цепи	QVQLVQSGAEVRKPGA AVKVSCKASGYTFSSFGITWIRQAPGQGLE WMGWISAYNGIS NSAQKVQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDSAVYYCARDRAN RDALDVWGQGTKVT VSLASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPHKPSNTKVDKRVESK YGPPCPPCPAPE FEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIS KAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPP PVLDSGDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKLSLSLGLK
494	NORI-032	Полноразмерная последовательность тяжелой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты тяжелой цепи	CAGGTTCAACTGGTGCAATCTGGAGCTGAGGTGAGGAAGCCTGG GGCCGCAGTGAAGG TCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTTCCAGCTTTGGTATCA CCTGGATACGACA GGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAGCGCTT ACAATGGTATCTCA AACTCTGCACAGAAGGTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCACAG ACACATCCACGAGCA

				CAGCCTACATGGA ACTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACTCGGCC GTATATTACTGTGC GAGAGATCGGGCGAATAGGGATGCTCTTGATGTCTGGGGCCAAG GGACAAAGGTCACC GTCTCTTTAGCCAGCACCAAGGGCCCTTCCGTGTTCCCCCTGGCC CCTTGCAGCAGGA GCACCTCCGAATCCACAGCTGCCCTGGGCTGTCTGGTGAAGGAC TACTTTCCCGAGCC CGTGACCGTGAGCTGGAACAGCGGGCTCTGACATCCGGCGTCC ACACCTTTCCTGCC GTCCTGCAGTCCTCCGGCCTCTACTCCCTGTCTCCGTGGTGACC GTGCCTAGCTCCT CCCTCGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAACCC TCCAACACCAAGGT GGACAAACGGGTCGAGAGCAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTT GTCCTGCCCCCGAG TTCGAAGGCGGACCCAGCGTGTTCCCTGTTCCCTCCTAAGCCCAA GGACACCCTCATGA TCAGCCGGACACCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGAGC CAGGAGGACCCTGA GGTCCAGTTCAACTGGTATGTGGATGGCGTGGAGGTGCACAACG CCAAGACAAAGCCC CGGGAAGAGCAGTTCAACTCCACCTACAGGGTGGTCAGCGTGCT GACCGTGCTGCATC AGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCAGCAA TAAGGGACTGCCAG CAGCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCTAAAGGCCAGCCCCGG GAACCTCAGGTGTAC ACCCTGCCTCCCAGCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGA GCCTGACCTGCCTGG TGAAGGGATTCTACCCTTCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGTCC AACGGCCAGCCCGA GAACAATTATAAGACCACCCCTCCCGTCCTCGACAGCGACGGAT CCTTCTTTCTGTAC TCCAGGCTGACCGTGGATAAGTCCAGGTGGCAGGAAGGCAACG TGTTTCAGCTGCTCCG TGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTG AGCCTGTCCCTGGG AAAG
495	NORI-032	CDRL1 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL1 с использованием IMGT	ELGDRY

477	NORI-032	CDRL2 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL2 с использованием IMGT	QDT
256	NORI-032	CDRL3 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL3 с использованием IMGT	QAWDSSTVV
496	NORI-032	CDRL1 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL1 с использованием KABAT	SGDELGDRYAC
480	NORI-032	CDRL2 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL2 с использованием KABAT	QDTKRPS
256	NORI-032	CDRL3 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL3 с использованием KABAT	QAWDSSTVV
497	NORI-032	Вариабельная область легкой цепи	Аминокислотная последовательность VL	SHELTQPPSMSVSPGQTASITCSGDELGDRYACWYQQKPGQSPVLV IYQDTKRPSGIP ERFSGSISGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDSSTVVFGGGTKLT VL
498	NORI-032	Вариабельная область легкой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты VL	TCCCATGAACTGACTCAGCCACCCTCAATGTCCGTGTCCCAGG ACAGACTGCCAGCA TCACCTGCTCTGGAGATGAATTGGGGGATAGATATGCTTGCTGG TATCAACAGAAGCC AGGCCAGTCCCCTGTACTGGTCATCTATCAAGATACCAAGCGGC CCTCAGGGATCCCT GAGCGATTCTCTGGCTCCATCTCTGGGAACACAGCCACTCTGAC CATCAGCGGGACCC AGGCTATGGATGAGGCTGACTATTACTGTCAGGCGTGGGACAGC AGCACTGTGGTATT CGGCGGAGGGACCAAGTTGACCGTCCTA
499	NORI-032	Полноразмерн ая последователь ность легкой цепи	Аминокислотная последовательность легкой цепи	SHELTQPPSMSVSPGQTASITCSGDELGDRYACWYQQKPGQSPVLV IYQDTKRPSGIP ERFSGSISGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDSSTVVFGGGTKLT VLGQPKAAPSVT LFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETT TPSKQSNKYAA SSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
500	NORI-032	Полноразмерн ая последователь	Последовательность нуклеиновой кислоты легкой цепи	TCCCATGAACTGACTCAGCCACCCTCAATGTCCGTGTCCCAGG ACAGACTGCCAGCA TCACCTGCTCTGGAGATGAATTGGGGGATAGATATGCTTGCTGG TATCAACAGAAGCC

		ность легкой цепи		AGGCCAGTCCCCTGTA CTACTGGTCATCTAT CAAGATACCAAGCGGC CCTCAGGGATCCCT GAGCGATTCTCTGG CTCCATCTCTGGGA ACACAGCCACTCTG AC CATCAGCGGGACCC AGGCTATGGATGAG GCTGACTATTACTG TTCAGGCGTGGGAC AGC AGCACTGTGGTATT CGGCGGAGGGACCA AAGTTGACCGTCCT TAGGACAGCCAAAAG CAGCCCCATCCGTA A CTGTTCCCACCTAG TTCAGAGGAGCTTCA AGCAAACAAAGCCAC ACTTGTTCCTTA TTAGTGATTTTATCC CGGTGCCGTGACAG TTGCCCTGGAAAGCT G ATAGCTCACCAGT GAAAGCTGGCGTGG AGACAACCACACCAT CTAAACAAAGCAAT AACAAAGTATGCTG CCAGCTCATATCTG AGTCTCACTCCAGA ACAATGGAAGTCTC ATCGGTCCTATAGCT GTCAAGTGACCCAC GAAGGCAGTACCGT CGAGAAGACCGTGG CACC AACAGAGTGTAGC
501	NORI-033	CDRH1 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH1 с использованием IMGT	GDSISSHTYW
502	NORI-033	CDRH2 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH2 с использованием IMGT	MFYSGST
503	NORI-033	CDRH3 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRH3 с использованием IMGT	ARHNNWGMENYFDD
504	NORI-033	CDRH1 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH1 с использованием Kabat	SHTYWWG
505	NORI-033	CDRH2 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH2 с использованием Kabat	SMFYSGSTYYNPSLKS
506	NORI-033	CDRH3 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRH3 с использованием Kabat	HNNWGMENYFDD
507	NORI-033	Вариабельная область тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность VH	QLQLQESGPGLVK PSETLSLTCTVSGD SISSHTYWWGWIR QPPGKG LEWIGSMFYSGS TYYNPSLKSRRVVIS VDTSRNQFSLKVR SVTAADTAVFYCAR HNNWGMENYFDDW GQGT LVTVSS

508	NORI-033	Вариабельная область тяжелой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты VH	<p>CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTC GGAGACCCTGTCCC TCACCTGCACTGTCTCTGGTGACTCCATCAGTAGTCATACTTACT GGTGGGGCTGGAT CCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATG TTTTATAGTGGGAGC ACCTACTACAATCCGTCCTCAAGAGTCGAGTCGTCATATCCGT AGACACGTCCAGGA ACCAGTTCTCCCTGAAAGTGAGGTCTGTGACCGCCGCAGACACG GCTGTGTTTTACTG TGCGAGACATAATAATTGGGGAATGGAGAACTACTTTGACGACT GGGGCCAGGGAACC CTGGTCACCGTCTCCTCA</p>
509	NORI-033	Полноразмерная последовательность тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность тяжелой цепи	<p>QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGDISSHYWWGWIRQPPGKG LEWIGSMFYSGS TYYNPSLKSRRVVISVDTSRNQFSLKVRVTAADTAVFYCARHNNW GMENYFDDWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCP APEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNW YVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQPREP QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSGDSF FLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLGLK</p>
510	NORI-033	Полноразмерная последовательность тяжелой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты тяжелой цепи	<p>CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTC GGAGACCCTGTCCC TCACCTGCACTGTCTCTGGTGACTCCATCAGTAGTCATACTTACT GGTGGGGCTGGAT CCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATG TTTTATAGTGGGAGC ACCTACTACAATCCGTCCTCAAGAGTCGAGTCGTCATATCCGT AGACACGTCCAGGA ACCAGTTCTCCCTGAAAGTGAGGTCTGTGACCGCCGCAGACACG GCTGTGTTTTACTG TGCGAGACATAATAATTGGGGAATGGAGAACTACTTTGACGACT GGGGCCAGGGAACC CTGGTCACCGTCTCCTCAGCCAGCACCAAGGGCCCTTCCGTGTTC CCCCTGGCCCCTT</p>

				GCAGCAGGAGCACCTCCGAATCCACAGCTGCCCTGGGCTGTCTG GTGAAGGACTACTT TCCCGAGCCCGTGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCGCTCTGACAT CCGGCGTCCACACC TTTCCTGCCGTCTCGCAGTCCTCCGGCCTCTACTCCCTGTCCTCC GTGGTGACCGTGC CTAGCTCCTCCCTCGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGAC CACAAACCCTCCAA CACCAAGGTGGACAAACGGGTGAGAGCAAGTACGGCCCTCCC TGCCCTCCTTGTCCT GCCCCGAGTTCGAAGGCGGACCCAGCGTGTTCCCTGTTCCCTCCT AAGCCCAAGGACA CCCTCATGATCAGCCGGACACCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTG GATGTGAGCCAGGA GGACCCTGAGGTCCAGTTCAACTGGTATGTGGATGGCGTGGAGG TGCACAACGCCAAG ACAAAGCCCCGGGAAGAGCAGTTCAACTCCACCTACAGGGTGGT CAGCGTGCTGACCG TGCTGCATCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTCAGCAATAAGGG ACTGCCAGCAGCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCTAAAGGCC AGCCCCGGGAACCT CAGGTGTACACCCTGCCTCCCAGCCAGGAGGAGATGACCAAGA ACCAGGTGAGCCTGA CCTGCCTGGTGAAGGGATTCTACCCTTCCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGTCCAACGG CCAGCCCAGAACAAATTATAAGACCACCCCTCCCGTCCTCGACA GCGACGGATCCTTC TTTCTGTA CTCCAGGCTGACCGTGGATAAGTCCAGGTGGCAGGA AGGCAACGTGTTCA GCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAG AAGTCCCTGAGCCT GTCCCTGGGAAAG
287	NORI-033	CDRL1 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL1 с использованием IMGT	ALPDQY
288	NORI-033	CDRL2 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL2 с использованием IMGT	KDS
511	NORI-033	CDRL3 (IMGT)	Аминокислотная последовательность CDRL3 с использованием IMGT	QSADSSGSYVV

512	NORI-033	CDRL1 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL1 с использованием KABAT	SADALPDQYGY
291	NORI-033	CDRL2 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL2 с использованием KABAT	KDSERPS
511	NORI-033	CDRL3 (KABAT)	Аминокислотная последовательность CDRL3 с использованием KABAT	QSADSSGSYVV
513	NORI-033	Вариабельная область легкой цепи	Аминокислотная последовательность VL	SYALTQPPSVSVSPGQTARITCSADALPDQYGYWYQQKPGQAPVL VIYKDSERPSGIP ERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCQSADSSGSYVVFGGGTK LTVL
514	NORI-033	Вариабельная область легкой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты VL	TCCTATGCGCTGACACAGCCACCCTCGGTGTCAGTGTCCCAGG ACAGACGGCCAGGA TCACCTGCTCTGCAGATGCATTGCCAGACCAATATGGTTACTGGT ACCAGCAGAAGCC AGGCCAGGCCCTGTGCTGGTGATATATAAAGACAGTGAGAGGC CCTCAGGGATCCCT GAGCGGTTCTCTGGCTCCAGCTCAGGGACAACAGTCACGTTGAC CATCAGTGGAGTCC AGGCAGAAGACGAGGCTGACTATTACTGTCAATCAGCAGACAG CAGTGGTTCTTATGT GGTATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA
515	NORI-033	Полноразмерн ая последователь ность легкой цепи	Аминокислотная последовательность легкой цепи	SYALTQPPSVSVSPGQTARITCSADALPDQYGYWYQQKPGQAPVL VIYKDSERPSGIP ERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCQSADSSGSYVVFGGGTK LTVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNKY AASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
516	NORI-033	Полноразмерн ая последователь ность легкой цепи	Последовательность нуклеиновой кислоты легкой цепи	TCCTATGCGCTGACACAGCCACCCTCGGTGTCAGTGTCCCAGG ACAGACGGCCAGGA TCACCTGCTCTGCAGATGCATTGCCAGACCAATATGGTTACTGGT ACCAGCAGAAGCC AGGCCAGGCCCTGTGCTGGTGATATATAAAGACAGTGAGAGGC CCTCAGGGATCCCT GAGCGGTTCTCTGGCTCCAGCTCAGGGACAACAGTCACGTTGAC CATCAGTGGAGTCC AGGCAGAAGACGAGGCTGACTATTACTGTCAATCAGCAGACAG CAGTGGTTCTTATGT

				GGTATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGACAGCCA AAAGCAGCCCCATCC GTAACCTCTGTTCCCACCTAGTTCAGAGGAGCTTCAAGCAAACAA AGCCACACTTGTTT GCCTTATTAGTGATTTTTATCCCGGTGCCGTGACAGTTGCCTGGA AAGCTGATAGCTC ACCAGTGAAAGCTGGCGTGGAGACAACCACACCATCTAAACAA AGCAATAACAAGTAT GCTGCCAGCTCATATCTGAGTCTCACTCCAGAACAATGGAAGTC TCATCGGTCCTATA GCTGTCAAGTGACCCACGAAGGCAGTACCGTCGAGAAGACCGT GGCACCAACAGAGTG TAGC
517	Константная область IgG1 человека	IGHG1*01	Нуклеотидная последовательность константной области человеческой тяжелой цепи (IGHG1*01)	gcctccaccaagggcccatcggtcttcccctggcacctcctccaagagcacctctg ggggcacagcggccctgggctgctggtaaggactactccccgaaccggtgacggt gicgtggaactagggccctgaccagcggcgtgcacacctcccggctgctctacag tctcaggacttactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggca cccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaa agttgagcccaaatctgtgacaaaactcacacatgccaccgtgccagcacctgaa ctctggggggaccgtcagctcttcttcccccaaaaccaaggacacctcatga tctcccgaccctgaggtcacatgctggtggtggacgtgagccacgaagacctga ggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaagccg cgggaggagcagtaaacagcacgtaccgggtggtcagcgtcctaccgtcctgcacc aggactggctgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctcaacaagccctcccagc ccccatcgagaaaacctctcaaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgac acctgccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctgg tcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccgga gaacaactacaagaccagcctcccgtgctggactccgacggctccttctctctac agcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccg tgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccggg taaa
518			Белковая последовательность (P01857) константной области человеческой тяжелой цепи (IGHG1*01)	ASTKGPVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHNKPSNTKVDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVY TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPP VLDSFGSFLY SKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKLSLSPGK

519	Константная область IgG1 человека	IGHG1*02 или IGHG1*05	Нуклеотидная последовательность константной области человеческой тяжелой цепи (IGHG1*02 или IGHG1*05)	<pre>gcctccaccaagggcccatcgggtcttccccctggcaccctctccaagagcacctctg ggggcacagcggccctgggtgcctggtaaggactactccccgaaccggtgacggt gtcgtggaactcaggcgcctgaccagcggcgtgcacacctccccggtgtcttacag tctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggca cccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaa agttgagcccaaatctgtgacaaaactcacacatgccaccgtgccagcacctgaa ctctggggggaccgtcagctcttcttccccccaaaaccaaggacaccctcatga tctcccgaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctga ggtcaagttaactggtacgtggacggcgtggagggtgcataatgccaagacaaagccg cgggaggagcagtacaacagcagctaccgtgtggtcagcgtctcaccgtctgacc aggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggctccaacaagccctcccagc ccccatcgagaaaacctctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtac accctgccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgacctgg tcaaaggcttctatcccagcgacatgccgtggagtgggagagcaatgggcagccgga gaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttctctctac agcaagctcacctgggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccg tgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccggg taaa</pre>
520			Белковая последовательность константной области человеческой тяжелой цепи (IGHG1*02)	<pre>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVY TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSGDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</pre>

521	Константная область IgG1 человека	IGHG1*03	<p>Нуклеотидная последовательность (Y14737) константной области человеческой тяжелой цепи (IGHG1*03)</p>	<pre>gcctccaccaagggcccatcgggtcttccccctggcaccctctccaagagcacctctg ggggcacagcggccctgggctgcctggtaaggactactccccgaaccggtgacggt gtcgtggaactcaggcgcctgaccagcggcgtgcacacattcccggtgtcttacag tctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggca cccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagag agttgagcccaaatctgtgacaaaactcacacatgccaccgtgccagcacctgaa ctctggggggaccgtcagcttctcttccccccaaaaccaaggacaccctcatga tctccccgaccctgaggtcacatgcgtgggtggacgtgagccacgaagaccctga ggtcaagttaactggtagcggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccg cgggaggagcagtacaacagcagctaccgtgtggtcagcgtctcaccgtctgacc aggactggctgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctccagc ccccatcgagaaaacctctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtac accctgcccccatccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctgg tcaaaggcttctatcccagcgacatgccgtggagtgggagagcaatgggcagccgga gaacaactacaagaccagcctcccgctgctggactccgacggctccttctctctat agcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccg tgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtccccggg taaa</pre>
522			<p>Белковая последовательность константной области человеческой тяжелой цепи (IGHG1*03)</p>	<pre>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTP PVLDSGDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</pre>

523	Константная область IgG1 человека	IGHG1*04	Нуклеотидная последовательность константной области человеческой тяжелой цепи (IGHG1*04)	<p>gcctccaccaagggcccatcggcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctg ggggcacagcggccctgggctgctggcgaaggactactccccgaaccggtgacggt gtcgtggaactcagggccctgaccagcggcgtgcacacctccccggtgtcctacag tcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagctgggca cccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaa agttgagcccaaatctgtgacaaaactcacacatgccaccgtgccagcacctgaa ctctggggggaccgtcagcttctcttcccccaaaaccaaggacaccctcatga tctcccgaccctgaggtcacatgctggtgggtggacgtgagccacgaagaccctga ggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatccaagacaaagccg cgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctaccgtctgcacc aggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctccagc ccccatcgagaaaacctctcaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtac accctgccccatcccggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctgg tcaaaggcttctatcccagcagatgccgtggagtgaggagcaatgggagccgga gaacaactacaagaccacgctcccgtgctggactccgacggctccttctctctac agcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacatcttctatgctccg tgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccggg taaa</p>
524			Белковая последовательность константной области человеческой тяжелой цепи (IGHG1*04)	<p>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSLVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVY TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSGDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNIFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>

525	Инактивированная константная область IgG1 человека	Инактивированное IGHG1*01 человека	<p>Нуклеотидная последовательность инактивированной константной области тяжелой цепи IGHG1*01</p>	<pre>gcctccaccaagggcccatcgggtcttccccctggcaccctctccaagagcacctctg ggggcacagcggccctgggtgcctggtaaggactactccccgaaccggtgacggt gtcgtggaactcaggcgcctgaccagcggcgtgcacacctccccggtgtcttacag tctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggca cccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaa agtggagcccaaatctgtgacaaaactcacatgccaccgtgccagcacctgaa ctcgcgggggaccgtcagcttctcttcccccaaaaccaaggacacacctatga tctcccggaccctgaggtcacatgcgtgggtggacgtgagccacgaagacctga ggtcaagttaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccg cgggaggagcagtacaacagcagctaccgtgtggtcagcgtctcaccgtctgacc aggactggctgaatggcaaggagtacaagtcaaggctccaacaagccctcccagc ccccatcgagaaaacctctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtac accctgccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgacctgg tcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccgga gaacaactacaagaccagcctcccgtgctggactccgacggctccttctctctac agcaagctcacctgggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtctctcatgctccg tgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccggg taaa</pre>
526			<p>Белковая последовательность инактивированной константной области тяжелой цепи IGHG1*01. Два остатка, которые отличаются от последовательности дикого типа, выделены жирным шрифтом.</p>	<pre>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPE LAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVY TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSGDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</pre>

527	Константная область IgG2 человека	IGHG2*01 или IGHG2*03, или IGHG2*05	Нуклеотидная последовательность константной области человеческой тяжелой цепи (IGHG2*01 или IGHG2*03, или IGHG2*05)	<pre> gcctccaccaagggcccatcgggtcttccccctggcgccctgctccaggagcacctccg agagcacagccgacctgggctgctgtgcaaggactactccccgaaccgggtgacggg gtcgtggaactcaggcgtctgaccagcggcgtgcacacctcccagctgtcctacag tcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcaactcggga cccagacctacacctgcaacgtagatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagac agttgagcgcgaatgttgtgtcagtgcccaccgtgccagcaccacctgtggcagga ccgtcagtcctccttcccccaaaaccaaggacacctcatgatctccggacc ctgaggtcacgtgctggtgggtggacgtgagccacgaagaccccgagggtccagttcaa ctgggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccacgggaggagcag ttcaacagcacgttcctgtggtcagcgtcctaccgtgtgcaccaggactggctga acggcaaggagtacaagtgaaggtctcaacaaggcctcccagccccatcgagaa aaccatctcaaaacaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgccccca tcccgaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctgctaaaggctct acccagcgacatcgccgtggagtgaggagcaatgggcagccggagaacaactaaa gaccacacctccatgctggactccgacggctccttctctacagcaagctcacc gtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgttctcatgctccgtgatgcatgagg ctctgcacaaccactacacgcagaagagcctcctcctgtctccgggtaaa </pre>
528			Белковая последовательность константной области человеческой тяжелой цепи (IGHG2*01)	<pre> ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQ SSGLYSLSVVTVPSSNFGTQTYTCNV D HKPSNTKVDKTVERKCCV ECPPCPAPPVAG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQ FNSTFRVVS V LTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKG QPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPML DSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSPGK </pre>

529	Константная область IgG2 человека	IGHG2*02	Нуклеотидная последовательность константной области тяжелой цепи (IGHG2*02)	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCG AGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCC GAACCGGTGACGGT GTCGTGGA ACTCAGGCGCTCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCC CGGCTGTCCTACAG TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGACCTCC AGCAACTTCGGCA CCCAGACCTACACCTGCAACGTAGATACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAC AGTTGAGCGCAAATGTTGTGTCGAGTGCCCACCGTGCCCAGCAC CACCTGTGGCAGGA CCGTCAGTCTTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATG ATCTCCCGGACCC CTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCC GAGGTCCAGTTCAA CTGGTACGTGGACGGCATGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAG CCACGGGAGGAGCAG TTCAACAGCACGTTCCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCGTGCAC CAGGACTGGCTGA ACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCC AGCCCCATCGAGAA AACCATCTCCAAAACCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCA TCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCT ACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCC GGAGAACAATAAA GACCACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTA CAGCAAGCTCACC GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTC CGTGATGCATGAGG CTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCG GGTAAA
530			Белковая последовательность константной области тяжелой цепи (IGHG2*02)	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQ SSGLYSLSVVTVTSSNFGTQTYTCNVNDHKPSNTKVDKTVERKCCV ECPPCPAPPVAG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGME VHNAKTKPREEQ FNSTFRVVSFLTQVHVDWLNQKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKG QPREPQVYTLPP

				SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPML DSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
531	Константная область IgG2 человека	IGHG2*04	Нуклеотидная последовательность константной области человеческой тяжелой цепи (IGHG2*04)	gcctccaccaagggcccatcggtcttcccctggcgccctgctccaggagcacctccg agagcacagcggccctgggctgcctgtcaaggactctccccgaaccggtagcgtg gtcgtggaactcaggcgtctgaccagcggcgtgacaccttcccagctgtcctacag tctcaggacttactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggca cccagacctacactgcaacgtagatcacaagcccagcaaccaaggtggacaagac agttgagcgaatgtgtgtcagtgcccaccgtgcccagaccacctgtggcagga ccgtcagcttctcttcccccaaaaccaaggacacctcatgatctccggacc ctgaggtcacgtgcgtggtggtgagcgtgagccacgaagaccccgaggtccagtcaa ctggtagctggagcggcgtggaggtgcataatgccaagacaagccacgggagagcag ttcaacagcacgttccgtgtggtcagcgtcctcaccgttgtgcaccaggactggctga acggcaaggagtacaagtgaaggttccaacaaaggcctcccagccccatcgagaa aaccatctccaaaacaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgccccca tcccgaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctggtcaaggcttct acccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactaca gaccacacctccatgctggactccgacggctccttctctctacagaagctcacc gtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgttctctcatgctccgtgatgagg ctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaa
532			Белковая последовательность константной области человеческой тяжелой цепи (IGHG2*04)	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQ SSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCV ECPPCPAPPVAG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQ FNSTERVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKG QPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPML DSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

533	Константная область IgG2 человека	IGHG2*06	Нуклеотидная последовательность константной области человеческой тяжелой цепи (IGHG2*06)	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCG AGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCC GAACCGGTGACGGT GTCGTGGA ACTCAGGCGCTCTGACCAGCGGCGTGACACACCTTCC CGGCTGTCCTACAG TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC AGCAACTTCGGCA CCCAGACCTACACCTGCAACGTAGATACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAC AGTTGAGCGCAAATGTTGTGTCGAGTGCCCACCGTGCCCAGCAC CACCTGTGGCAGGA CCGTCAGTCTTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATG ATCTCCCGGACCC CTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCC GAGGTCCAGTTCAA CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAG CCACGGGAGGAGCAG TTCAACAGCACGTTCCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCGTGCAC CAGGACTGGCTGA ACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCC AGCCCCATCGAGAA AACCATCTCCAAAACCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCA TCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCT ACCCAGCGACATCTCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCC GGAGAACAATAAA GACCACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTA CAGCAAGCTCACC GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTC CGTGATGCATGAGG CTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCG GGTAAA
534			Белковая последовательность константной области человеческой тяжелой цепи (IGHG2*06)	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQ SSGLYSLSVVTVPSSNFGTQTYTCNVNDHKPSNTKVDKTVERKCCV ECPPCPAPPVAG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQ FNSTFRVVSFLTQVHVDWLNQKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKG QPREPQVYTLPP

				SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDISVEWESNGQPENNYKTTTPMLD SDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
535	Константная область IgG4 человека	IGHG4*01 или IGHG4*04	Нуклеотидная последовательность константной области человеческой тяжелой цепи (IGHG4*01 или IGHG4*04)	gcttcaccaagggcccatccgtcttccccctggcgccctgctccaggagcacctccg agagcacagccgcccctgggctgcctgggtcaaggactactccccgaaccggtgacggt gtcgtggaactcaggeccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggtgtctacag tctcaggacttactccctcagcagcgtggtgacctgccctccagcagcttgggca cgaagacctacactgcaacgtagatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagag agttgagtcaaatatggtccccatgccatcatgccagcacctgagttcctgggg ggaccatcagcttctctgttcccccaaaaccaaggacacttcatgatctcccgga cccctgaggtcacgtgcgtgggtgggacgtgagccaggaagaccccaggtccaggt caactgggtacgtggatggcgtggaggtgcataatgccaagacaagccgaggaggag cagttcaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc tgaacggcaaggagtacaagtgaaggctccaacaagccctcccgtcctccatcga gaaaaccatcctcaaagccaaagggcagccccgagagccacaggtgtacacctgccc ccatcccaggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctgtcaaaggct tctaccagcgacatcgccgtggagtgaggagcaatgggcagccggagaacaacta caagaccagcctcccgtgctggactccgacggctccttctctctacagcaggcta accgtggacaagagcaggtggcaggaggggaatgtctctcatgctccgtgatgcatg aggctctgcacaaccactacacacagaagagcctcctctctctgggtaa
536			Белковая последовательность (P01861) константной области человеческой тяжелой цепи (IGHG4*01)	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGP PCPSCPAPEFLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLT PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVL DSDGSFFLYSRL TVDKSRWQEGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

537	Константная область IgG4 человека	IGHG4*02	Нуклеотидная последовательность константной области человеческой тяжелой цепи (IGHG4*02)	<p>gcttcaccaagggcccatccgtcttcccctggcgccctgctccaggagcacctccg agagcacagccgacctgggctgctgggtcaaggactctcccgaaccgggtgacggt gtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtctacag tctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggga cgaagacctacacgtgcaacgtagatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagag agttgagtcacaatattggccccctgccccatcatgccagcacctgagttcctggg ggaccatcagttctctgttcccccaaaaccaaggacactctcatgatctcccga cccctgaggtcacgtgctgggtgggacgtgagccaggaagaccccagggtccagtt caactgggtacgtggatggcgtggaggtgcataatgccaagacaagccgaggaggag cagttcaacagcaggtaccgtgtggtcagcgtctcaccgtcgtgcaccaggactggc tgaacggcaaggagtacaagtgaaggctccaacaaggcctcccgtctccatcga gaaaaccatctcaaagccaaagggcagccccgagagccacaggtgtacacctgccc ccatcccaggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctgtcaaaggct tctaccagcagacatcgccgtggagtgaggagcaatgggcagccggagaacaacta caagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctcttctctctacagcaggcta accgtggacaagagcaggtggcaggaggggaatgtcttctatgctccgtgatgcatg aggctctgcacaacctacacgcagaagagcctctccctgtctctgggtaa</p>
538			Белковая последовательность константной области человеческой тяжелой цепи (IGHG4*02)	<p>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQ SSGLYSLSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGP PCPSCPAPFELG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVFQFNWYVDGV EVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLP PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVL DSDGSFFLYSRL TVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLGK</p>

539	Константная область IgG4 человека	IGHG4*03	Нуклеотидная последовательность константной области человеческой тяжелой цепи (IGHG4*03)	<p>gcttccaccaagggcccatccgtcttcccctggcgccctgctccaggagcacctccg agagcacagccgacctgggctgctgggtcaaggactactccccgaaccgggtgacggt gtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacacctccccggctgctctacag tctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggga cgaagacctacacgtgcaacgtagatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagag agttgagtcacaatatggcccccatgccatcatgccagcacctgagttcctgggga ggaccatcagtcctctgttcccccaaaaccaaggacactctcatgatctcccga cccctgaggtcacgtgctgggtgggacgtgagccaggaagaccccagggtccagtt caactgggtacgtggatggcgtggaggtgcataatgccaagacaagccgaggaggag cagttcaacagcaggtaccgtgtggcagcgtctcaccgtctgcaccaggactggc tgaacggcaaggagtacaagtgaaggctccaacaaggcctcccgtctccatcga gaaaaccatctcaaagccaaggcagccccgagagccacaggtgtacacctgccc ccatcccaggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctgtcaaaggct tctaccagcagacatcgccgtggagtgaggagcaatggcagccggagaacaacta caagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttctctctacagcaagctc accgtggacaagagcaggtggcaggaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgatg aggctctgcacaacctacacgcagaagagcctctccctgtctctgggtaaa</p>
540			Белковая последовательность константной области человеческой тяжелой цепи (IGHG4*03)	<p>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQ SSGLYSLSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGP PCPSCPAPFELG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVFQFNWYVDGV EVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLP PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVL DSDGSFFLYSKL TVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLGK</p>

541	Константная область IgG4-PE человека	IGHG4-PE	<p>Нуклеотидная последовательность константной области тяжелой цепи (IGHG4-PE), вариант А</p>	<pre>gcctccaccaagggccatccgtcttccccctggcgccctgtccaggagcacctccg agagcacggccgcccctgggctgctgtgcaaggactacttccccgaaccagtgacggg gtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttccccggctgtcttacag tctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggga cgaagacctacacctgcaacgtagatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagag agttgagtcacaatatggcccccatgccccaccatgcccagcgcctgaattgagggg ggaccatcagtcctctgttcccccaaaaccaaggacacttcatgatctcccga cccctgaggtcacgtgctgtgggtgggacgtgagccaggaagaccccagggtccagtt caactggtacgtggatggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgaggaggag cagttcaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtctcaccgtctgcaccaggactggc tgaacggcaaggagtacaagtcaaggctccaacaaggcctcccgtcatcgtcga gaaaaccatctcaaagccaaagggcagccccgagagccacaggtgtacacctgcc ccatcccaggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctggtcaaaggct tctaccagcagacatcgccgtggagtgggagagcaatgggagccggagaacaacta caagaccacgcctcccgtgctggactccgacggatccttctctacagcaggcta accgtggacaagagcaggtggcaggaggggaatgtcttctatgctccgtgatgcatg aggctctgcacaacctacacacagaagagcctctccctgtctctgggtaaa</pre>
542			<p>Нуклеотидная последовательность константной области тяжелой цепи (IGHG4-PE), вариант В</p>	<pre>gcctccaccaagggacctaagcgtgttccctctcggcccctgttcagggtccacaagcg agtccaccgctgccctcggctgtctgtgaaagactacttcccagaccggtgaccgt ctctggaatagcggagccctgacctcggcgtgcacacatttcccggctgtcagcag agcagcggactgtatagcctgagcagcgtggtgaccgtgccagctccagcctcggca ccaaaacctacacctgcaacgtggaccacaagccctccaacaccaaggtggacaagcg ggtggagagcaagtacggcccccttgcctcctgtcctgccctgagttcaggaggga ggaccctcgtgttctgttcccccaaaaccaaggacacctgatgatctcccga caccgaggtgacctgtgtggtcgtggacgtcagccaggaggaccccagggtcagtt caactggtatgtggacggcgtggaggtgcacaatgcaaaaccaagcccaggaggag cagttcaattccacctacaggggtggtgagcgtgctgaccgtcctcatcaggattggc tgaacggcaaggagtacaagtcaagggttccaacaagggactgccagctccatcga gaagaccatcagcaaggctaagggccagccgaggaggccccagggtgtataacctcct cctagccagggaagatgaccaagaaccaagtgtccctgacctgctggtgaagggat tctaccctccgacatcgccgtggagtgggagagcaatggccagcccagagaacaacta caaaacaaccctcccgtgctgatagcagcggcagcttcttctacagccggctg acagtggaacaagagcaggtggcaggagggcaacgttctctctgttccgtgatgcag aggcctgcacaatcactacaccagaagagcctctccctgtccttgggcaag</pre>

543	Константная область IgG4-PE человека, инактивированная константная область IgG4 человека	IGHG4-PE, инактивированная IGHG4	Нуклеотидная последовательность константной области человеческой тяжелой цепи (IGHG4-PE), вариант С	<pre> gccagcaccaagggcccttcctggttccccctggcccccttcagcaggagcacctccg aatccacagctgccctgggctgtctggtgaaggactactttcccagcccgtgaccgt gagctggaacagcggcgtctgacatccggcgtccacacctttctgcccgtctgag tctccggccttactccctgtcctccgtggtgaccgtgcctagctcctccctcggca ccaagacctacactgtaacgtggaccacaaacctccaacaccaaggtggacaaacg ggtcgagagcaagtacggcctccctgccctcctgtcctgcccccgagttcgaagcg ggaccagcgtgttctgttccctcctaagcccaaggacacctcatgatcagccgga caccggaggtgacctgctggtggtgatgtgagccaggaggacctgaggtccagtt caactggtatgtgatggcgtggaggtgcacaacgcccaagacaaagccccgggaagag cagttcaactccacctacaggggtgctgagcgtgtgacctgctgcatcaggactggc tgaacggcaaggagtacaagtgaaggtcagcaataaggactgccagcagcatcga gaagaccatctcaaggctaaaggccagccccgggaacctcaggtgtacacctgctc cccagccaggaggagatgaccaagaaccaggtgagcctgacctgctggtgaaggat tctaccctccgacatgccgtggagtgggagccaacggccagccgagaacaatta taagaccacctcccgtcctgacagcgacggatccttcttctgactccaggctg accgtggataagtccaggtggcaggaaggcaacgtgtcagctgctccgtgatgcacg aggccctgcacaatcactacaccagaagtcctgagcctgtcctgggaaag </pre>
544			Белковая последовательность константной области человеческой тяжелой цепи (IGHG4-PE) (Замены аминокислот показаны жирным шрифтом)	<pre> ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQ SSGLYSLSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGP PCPPCPAPEFEG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLP PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVL DSDGSFFLYSRL TVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLGK </pre>

545			<p>Нуклеотидная последовательность инактивированной константной области тяжелой цепи (IGHG4)</p>	<p>gcctccaccaagggccatccgtcttccccctggcgccctgctccaggagcacctccg agagcacggccgcccctgggctgctgtgcaaggactactccccgaaccagtgacggt gtcgtggaactcaggcgcctgaccagcggcgtgcacacctccccggctgctctacag tcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggca cgaagacctacacctgcaacgtagatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagag agttgagtcacaatatggcccccatgccccaccatgcccagcgcctccagttgcgggg ggaccatcagtcctctgttcccccaaaaccaaggacacttcatgatctcccga cccctgaggtcacgtgcgtgggtgggacgtgagccaggaagaccccagggtccagtt caactggtacgtggatggcgtggaggtgcataatgccaagacaagccgcgggaggag cagttcaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtctcaccgtctgcaccaggactggc tgaacggcaaggagtacaagtgaaggctccaacaaggcctcccgtcatcgtcga gaaaaccatctcaaagccaaggcagccccgagagccacaggtgtcacctgcc ccatcccaggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctggtcaaaggct tctaccagcagatcgccgtggagtgggagagcaatggcagccggagaacaacta caagaccacgcctcccgtgctggactccgacggatccttctctctacagaggta accgtggacaagagcaggtggcaggagggaatgtcttctcatgctccgtgatgcatg aggctctgcacaaccactacacacagaagagcctctccctgtctctgggtaaa</p>
546			<p>Белковая последовательность инактивированной константной области тяжелой цепи (IGHG4) (инактивирующие мутации, в отличие от IgG4 человека, показаны жирным шрифтом)</p>	<p>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQ SSGLYSLSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGP PCPPCPAPPVAG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVFQFNWYVDGV EVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLP PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVL DSDGSFFLYSRL TVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLGK</p>
547	Константная область Ск человека	IGKC*01	<p>Нуклеотидная последовательность константной области тяжелой цепи С_к (IGKC*01)</p>	<p>cgtacggtggccgctccctccgtgttcattcttccacctccgacgagcagctgaagt ccggcaccgcttctgctgctgctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaggt gcagtggaaaggtggacaacgcctgagtcaggcaactcccaggaatccgtgaccgag caggactccaaggacagcacctactccctgctctcaccctgacctgccaaggccg actacgagaagcacaaggtgtacgcctgcaagtgaccaccaggcctgtctagccc cgtgaccaagtcttcaaccggggcgagtgt</p>
548			<p>Аминокислотная последовательность константной области тяжелой цепи С_к (IGKC*01)</p>	<p>RTVAAPSVMFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTE QDSKDYSLSSLTTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC</p>

549	Константная область Ск человека	IGKC*02	Нуклеотидная последовательность константной области легкой цепи Ск (IGKC*02)	cgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaat ctggaactgcctctgtgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagt acagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagag caggagagcaaggacagcacctacagcctcagcagcacctgacgctgagcaaagcag actacgagaaacacaaaagtctacgccggcgaagtacccatcagggcctgagctcgcc cgtcacaagagcttcaacaggggagagtgt
550			Аминокислотная последовательность константной области легкой цепи Ск (IGKC*02)	RTVAAPSVMFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTE QESKDYSTYLSSTLTLISKADYEKHKVYAGEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC
551	Константная область Ск человека	IGKC*03	Нуклеотидная последовательность константной области легкой цепи Ск (IGKC*03)	cgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaat ctggaactgcctctgtgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagt acagcgggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagag caggagagcaaggacagcacctacagcctcagcagcacctgacgctgagcaaagcag actacgagaaacacaaaagtctacgccggaagtcacccatcagggcctgagctcgcc cgtcacaagagcttcaacaggggagagtgt
552			Аминокислотная последовательность константной области легкой цепи Ск (IGKC*03)	RTVAAPSVMFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTE QESKDYSTYLSSTLTLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC
553	Константная область Ск человека	IGKC*04	Нуклеотидная последовательность константной области легкой цепи Ск (IGKC*04)	cgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaat ctggaactgcctctgtgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagt acagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagag caggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcacctgacgctgagcaaagcag actacgagaaacacaaaactctacgccggaagtcacccatcagggcctgagctcgcc cgtcacaagagcttcaacaggggagagtgt
554			Аминокислотная последовательность константной области легкой цепи Ск (IGKC*04)	RTVAAPSVMFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTE QDSKDYSTYLSSTLTLISKADYEKHKLYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC
555	Константная область Ск человека	IGKC*05	Нуклеотидная последовательность константной области легкой цепи Ск (IGKC*05)	cgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaat ctggaactgcctctgtgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagt acagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagag caggacagcaaggacagcacctacagcctcagcaaacctgacgctgagcaaagcag actacgagaaacacaaaagtctacgccggaagtcacccatcagggcctgagctcgcc cgtcacaagagcttcaacaggggagagtgc

556			Аминокислотная последовательность константной области легкой цепи С _κ (IGKC*05)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSNTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
557	Константная область С _λ человека	IGLC1*01	Нуклеотидная последовательность (ENST00000390321.2) константной области легкой цепи С _λ (IGLC1*01)	cccaaggccaaccacaggtcactctgttcccgcctcctctgaggagctccaagccaacaagggcacactagtgtgtctgatcagtgacttctaccgggagctgtgacagtggcftggaaggcagatggcagccccgtcaaggcgggagtgagacgaccaaacctccaaacagagcaacaacaagtacgcggccagcagctacctgagcctgacgcccgagcagtggagtgccacagaagctacagctgccaggtcacgcatgaaggagaccctggagaagacagtggcccctacagaatgtca
558			Аминокислотная последовательность (A0A075B6K8) константной области легкой цепи С _λ (IGLC1*01)	PKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
559	Константная область С _λ человека	IGLC1*02	Нуклеотидная последовательность константной области легкой цепи С _λ (IGLC1*02), вариант А	ggtcagcccaaggccaaccactgtcactctgttcccgcctcctctgaggagctccaagccaacaagggcacactagtgtgtctgatcagtgacttctaccgggagctgtgacagtggcctggaaggcagatggcagccccgtcaaggcgggagtgagaccaccaaacctccaaacagagcaacaacaagtacgcggccagcagctacctgagcctgacgcccgagcagtgggaagtgccacagaagctacagctgccaggtcacgcatgaaggagaccctggagaagacagtggcccctacagaatgtca
560			Нуклеотидная последовательность константной области легкой цепи С _λ (IGLC1*02), вариант В	ggtcagcccaaggccaaccactgtcactctgttcccgcctcctctgaggagctccaagccaacaagggcacactagtgtgtctgatcagtgacttctaccgggagctgtgacagtggcctggaaggcagatggcagccccgtcaaggcgggagtgagaccaccaaacctccaaacagagcaacaacaagtacgcggccagcagctacctgagcctgacgcccgagcagtgggaagtgccacagaagctacagctgccaggtcacgcatgaaggagaccctggagaagacagtggcccctacagaatgtca
561	Константная область С _λ человека Константная область С _λ человека	IGLC1*02 IGLC2*01	Аминокислотная последовательность константной области легкой цепи С _λ (IGLC1*02)	GQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
562			Нуклеотидная последовательность константной области легкой цепи С _λ (IGLC2*01), вариант А	ggcagcctaaggcgtccttctgtgacctgtcccccatcctccgaggaactgcaggctaacaagggcaccctcgtgtgcctgatcagcacttctaccctggcgccgtgacgctggcctggaaggctgatagctcctgtgaaggcggcggtgaaaccaccaccttccaagcagtgccaacaacaatacggcgctcctcctacctgtcctgacctgagcagtgggaagtgccaccggtcctacagctgccaagtgaccacagagggtccaccgtggaagaagaccgtggctcctaccgagtgtcc

563			Нуклеотидная последовательность константной области легкой цепи Сλ (IGLC2*01), вариант В	ggccagcctaagctgccccagcgtcacctgtttcctccctccagcgaggagctcc aggccaacaaggccaccctcgtgtgctgatctccgacttctatcccggcgctgtgac cgtggcttgaaagccgactccagccctgtcaaagccggcgtggagaccaccacacc tccaagcagccaacaacaagtaagcggcctccagctatctctccctgacctgagc agtggaagtcccaccggtcctactcctgtcaggtgaccacgagggtccaccgtgga aaagaccgtgccccaccgagtgtcc
564	Константная область Сλ человека Константная область Сλ человека	IGLC2*01, IGLC2*02 или IGLC2*03	Аминокислотная последовательность константной области легкой цепи Сλ (IGLC1*02)	GQPKAAPSVTLPFPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADS SPVKAGVETTP SKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTE CS
565			Нуклеотидная последовательность константной области легкой цепи Сλ (IGLC2*02 или IGLC2*03)	ggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttcccgcctcctctgaggagcttc aagccaacaaggccacactggtgtgtctcataagtgacttctaccgggagccgtgac agtggcctggaaggcagatagcagccccgtcaaggcgggagtgagaccaccacacc tccaacaagaacaacaagtaagcggcagcagctatctgagcctgacgcctgagc agtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcatgaagggagcaccgtgga gaagacagtggccctacagaatgtca
564			Аминокислотная последовательность константной области легкой цепи Сλ (IGLC1*02)	GQPKAAPSVTLPFPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADS SPVKAGVETTP SKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTE CS
566	Константная область Сλ человека	IGLC3*01	Нуклеотидная последовательность константной области легкой цепи Сλ (IGLC3*01)	ccaaggctgccccctcggtcactctgttcccaccctcctctgaggagcttcaagcca acaaggccacactggtgtgtctcataagtgacttctaccgggagccgtgacagttgc ctggaaggcagatagcagccccgtcaaggcgggggtggagaccaccacacctcaaa caaagcaacaacaagtaagcggcagcagctacctgagcctgacgcctgagcagtgga agtcccacaagaagctacagctgccaggtcacgcatgaagggagcaccgtggagaagac agttgccctacggaatgtca
567			Аминокислотная последовательность константной области легкой цепи Сλ (IGLC3*01)	PKAAPSVTLPFPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTPSK QSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

568	Константная область Сλ человека	IGLC3*02	Нуклеотидная последовательность константной области легкой цепи Сλ (IGLC3*02)	ggtcagcccaaggctgccccctggctactctgttcccaccctcctctgaggagcttc aagccaacaaggccacactggtgtgtctcataagtgacttctaccggggcagtgac agttgcctggaaggcagatagcagccccgtcaaggcggggaggagaccaccacacc tccaacaagaacaacaagtacgcggccagcagctacctgagcctgacgctgagc agtggaagtcccacaaaagctacagctgccaggtcacgcatgaaggggagcaccgtgga gaagacagtggcccctacggaatgttca
569			Аминокислотная последовательность константной области легкой цепи Сλ (IGLC1*02)	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGPVTVAWKADSS PVKAGVETTP SKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTE CS
570	Константная область Сλ человека	IGLC3*03	Нуклеотидная последовательность константной области легкой цепи Сλ (IGLC3*03)	ggtcagcccaaggctgccccctggctactctgttcccaccctcctctgaggagcttc aagccaacaaggccacactggtgtgtctcataagtgacttctaccgggagccgtgac agtggcctggaaggcagatagcagccccgtcaaggcgggaggagaccaccacacc tccaacaagaacaacaagtacgcggccagcagctacctgagcctgacgctgagc agtggaagtcccacaaaagctacagctgccaggtcacgcatgaaggggagcaccgtgga gaagacagtggcccctacagaatgttca
571			Аминокислотная последовательность константной области легкой цепи Сλ (IGLC3*03)	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGA VTVAWKADS SPVKAGVETTP SKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTE CS
572	Константная область Сλ человека	IGLC3*04	Нуклеотидная последовательность константной области легкой цепи Сλ (IGLC3*04)	ggtcagcccaaggctgccccctggctactctgttcccgcctcctctgaggagcttc aagccaacaaggccacactggtgtgtctcataagtgacttctaccgggagccgtgac agtggcctggaaggcagatagcagccccgtcaaggcgggaggagaccaccacacc tccaacaagaacaacaagtacgcggccagcagctacctgagcctgacgctgagc agtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcatgaaggggagcaccgtgga gaagacagtggcccctacagaatgttca
564			Аминокислотная последовательность константной области легкой цепи Сλ (IGLC3*04)	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGA VTVAWKADS SPVKAGVETTP SKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTE CS
573	Константная область Сλ человека	IGLC6*01	Нуклеотидная последовательность константной области легкой цепи Сλ (IGLC6*01)	ggtcagcccaaggctgccccatggctactctgttcccgcctcctctgaggagcttc aagccaacaaggccacactggtgtgctgatcagtgacttctaccgggagctgtgaa agtggcctggaaggcagatggcagccccgtcaacacgggaggagaccaccacacc tccaacagagcaacaacaagtacgcggccagcagctacctgagcctgacgctgagc agtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcatgaaggggagcaccgtgga gaagacagtggcccctgcagaatgttca

574			Аминокислотная последовательность константной области легкой цепи Сλ (IGLC6*01)	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVKVAWKADG SPVNTGVETTP SKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPAE CS
575	Константная область Сλ человека	IGLC7*01 или IGLC7*02	Нуклеотидная последовательность константной области легкой цепи Сλ (IGLC7*01 или IGLC7*02)	ggtcagcccaaggctgccccatcggtcactctgttcccaccctcctctgaggagcttc aagccaacaaggccacactgggtgtctcgttaagtgacttctaccgggagccgtgac agtggcctggaaggcagatggcagccccgtcaaggtgggagtggagaccaccaaaccc tccaacaagaacaacaagtatgcgccagcagctacctgagcctgacgcccgagc agtggaagtcacagaagctacagctgcccgggtcacgcatgaagggagcaccgtgga gaagacagtggcccctgcagaatgctct
576			Аминокислотная последовательность константной области легкой цепи Сλ (IGLC7*01)	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLVSDFYPGA VTVAWKAD GSPVK VGVETTKP SKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCRVTHEGSTVEKTVAPAE CS
577	Константная область Сλ человека	IGLC7*03	Нуклеотидная последовательность константной области легкой цепи Сλ (IGLC7*03)	GGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCACCCTCC TCTGAGGAGCTTC AAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCGTAAGTGA CTTCAAC CCGGGAGCCGTGAC AGTGGCCTGGAAGGCAGATGGCAGCCCCGTC AAGGTGGGAGTG GAGACCACCA AACC TCCAACA AAGCAACAACAAGTATGCGGCCAGCAGCTACCTGA GCCTGACGCCCCGAGC AGTGG AAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCGGGTCACGCATGA AGGGAGCACCGTGGA GAAGACAGTGGCCCCTGCAGAATGCTCT
578			Аминокислотная последовательность константной области легкой цепи Сλ (IGLC7*03)	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLVSDFNPGA VTVAWKAD GSPVK VGVETTKP SKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCRVTHEGSTVEKTVAPAE CS

579	Константная область IgG4-PE человека Константная область IgG4-PE человека	IGHG4-PE IGHG4-PE	Нуклеотидная последовательность константной области человеческой тяжелой цепи (IGHG4-PE) (с отщепленным лизином)	GCTTCTACCAAGGGACCCAGCGTGTTCCCTCTGGCTCCTTGCTCC AGATCCACCTCCG AGTCTACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTTCTG AGCCTGTGACCGT GTCTTGGA ACTCTGGCGCTCTGACATCTGGCGTGCACACATTCCC TGCTGTGCTGCAG TCCTCCGGCCTGTACTCTCTGTCTCTGTCCTCTGTCGTGACCGTGCCTTCCT CTAGCCTGGGCA CCAAGACCTACACCTGTAATGTGGACCACAAGCCTTCCAACACC AAGGTGGACAAGCG CGTGAATCTAAGTACGGCCCTCCTTGTCCCTCCATGTCCTGCTCC AGAGTTTGAAGGC GGCCCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCAAAGCCTAAGGACACCCTG ATGATCTCTCGGA CCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAAGAGGAT CCCGAGGTGCAGTT CAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACC AAGCCTAGAGAGGAA CAGTTCAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCT GCACCAGGATTGGC TGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCT GCCTAGCTCCATCGA AAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTCGAGAACCCAG GTTTACACCCTGCCT CCAAGCCAAGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCT GCCTCGTGAAGGGAT TCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCTAATGGCCAG CCAGAGAACAATA CAAGACAACCCCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTTCT GTATTCCCGCTG ACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAAGAGGGCAACGTGTTCTCCTG CAGCGTGATGCACG AGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCC CTGGGC
580			Белковая последовательность константной области человеческой тяжелой цепи (IGHG4-PE) (с отщепленным лизином)	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQ SSGLYSLSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGP PCPPCPAPEFEG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLR

				PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSRL TVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
--	--	--	--	--

ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Выделенный связывающий полипептид, который связывает МТР-2 человека и ингибирует ее ферментную активность.
2. Связывающий полипептид по п.1, который связывает каталитический домен сериновой протеазы МТР-2.
3. Связывающий полипептид по п.1 или п.2, содержащий домен иммуноглобулина, в котором участок связывания для МТР-2 сформирован областями петель домена иммуноглобулина.
4. Связывающий полипептид по любому из предшествующих пп., представляющий собой антитело, необязательно, человеческое антитело.
5. Связывающий полипептид по любому из предшествующих пп., который связывает и ингибирует ферментную активность МТР-2 человека и МТР-2 мыши.
6. Связывающий полипептид по любому из предшествующих пп., который связывает МТР-2 человека, содержащую полиморфизмы последовательности, в которой остаток 253 представляет собой К или Е, и остаток 736 представляет собой V или А.
7. Связывающий полипептид по любому из предшествующих пп., который не связывает МТР-1 и, необязательно, не связывает другие члены семейства трансмембранных сериновых протеаз типа II.
8. Связывающий полипептид по любому из предшествующих пп., для которого показано зависимое от дозы ингибирование активности сериновой протеазы МТР-2 в ферментном анализе с использованием внеклеточного домена МТР-2 и конечной концентрации 50 мкМ флуоресцентного субстрата МТР-2.
9. Связывающий полипептид по п.8, который имеет IC₅₀ менее чем 100 нМ, в ферментном анализе для внеклеточного домена МТР-2 человека и конечной концентрации 50 мкМ флуоресцентного субстрата МТР, и/или который имеет IC₅₀ менее чем 100 нМ в ферментном анализе для внеклеточного домена МТР-2 мыши и конечной концентрации 50 мкМ флуоресцентного субстрата МТР.
10. Связывающий полипептид по п.9, который имеет IC₅₀ в ферментном анализе с использованием внеклеточного домена МТР-2 мыши, которая отличается менее чем в 100 раз от его IC₅₀ в указанном анализе с использованием внеклеточного домена МТР-2 человека.
11. Связывающий полипептид по любому из предшествующих пп., для которого показано зависимое от дозы ингибирование активности сериновой протеазы МТР-2 в ферментном анализе с использованием экспрессированной на поверхности клеток НЕК293 МТР-2 человека и конечной концентрации 50 мкМ флуоресцентного субстрата МТР-2.
12. Связывающий полипептид по п.11, который имеет IC₅₀ менее чем 100 нМ, в ферментном анализе с использованием экспрессированной на поверхности клеток НЕК293 МТР-2 человека и конечной концентрации 50 мкМ флуоресцентного субстрата МТР-2.
13. Связывающий полипептид по любому из предшествующих пп., который конкурирует с IgG, содержащим домен VH и VL из любого из NORI-001 - NORI-033, за

связывание с MTP-2 человека и/или мыши, определенный тем, что

домен VH NORI-001 представляет собой SEQ ID NO: 35, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 44;

домен VH NORI-002 представляет собой SEQ ID NO: 54, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 63;

домен VH NORI-003 представляет собой SEQ ID NO: 67, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 63;

домен VH NORI-004 представляет собой SEQ ID NO: 74, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 63;

домен VH NORI-005 SEQ ID NO: 83, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 90;

домен VH NORI-006 представляет собой SEQ ID NO: 94, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 100;

домен VH NORI-007 представляет собой SEQ ID NO: 107, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 114;

домен VH NORI-008 представляет собой SEQ ID NO: 125, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 132;

домен VH NORI-009 представляет собой SEQ ID NO: 142, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 151;

домен VH NORI-010 представляет собой SEQ ID NO: 160, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 166;

домен VH NORI-011 представляет собой SEQ ID NO: 170, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 166;

домен VH NORI-11-M представляет собой SEQ ID NO: 176, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 166;

домен VH NORI-012 представляет собой SEQ ID NO: 182, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 166;

домен VH NORI-013 представляет собой SEQ ID NO: 194, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 151;

домен VH NORI-014 представляет собой SEQ ID NO: 203, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 151;

домен VH NORI-015 представляет собой SEQ ID NO: 194, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 216;

домен VH NORI-016 представляет собой SEQ ID NO: 203, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 216;

домен VH NORI-017 представляет собой SEQ ID NO: 231, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 240;

домен VH NORI-018 представляет собой SEQ ID NO: 250, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 259;

домен VH NORI-019 представляет собой SEQ ID NO: 267, и домен VL представляет

собой SEQ ID NO: 273;

домен VH NORI-020 представляет собой SEQ ID NO: 283, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 292;

домен VH NORI-021 представляет собой SEQ ID NO: 302, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 311;

домен VH NORI-022 представляет собой SEQ ID NO: 321, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 330;

домен VH NORI-023 представляет собой SEQ ID NO: 339, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 346;

домен VH NORI-024 представляет собой SEQ ID NO: 356, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 365;

домен VH NORI-025 представляет собой SEQ ID NO: 372, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 377;

домен VH NORI-026 представляет собой SEQ ID NO: 387, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 396;

домен VH NORI-027 представляет собой SEQ ID NO: 406, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 412;

домен VH NORI-028 представляет собой SEQ ID NO: 422, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 427;

домен VH NORI-029 представляет собой SEQ ID NO: 437, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 444;

домен VH NORI-030 представляет собой SEQ ID NO: 453, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 462;

домен VH NORI-031 представляет собой SEQ ID NO: 472, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 481;

домен VH NORI-032 представляет собой SEQ ID NO: 491, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 497;

домен VH NORI-033 представляет собой SEQ ID NO: 507, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 513.

14. Связывающий полипептид по п.13, который конкурирует с IgG, содержащим домен VH и VL из NORI-003, NORI-006, NORI-008 или NORI-011, за связывание с каталитическим доменом сериновой протеазы МТР-2 человека и/или мыши.

15. Связывающий полипептид по любому из предшествующих пп., который конкурирует с апротинином за связывание с каталитическим доменом сериновой протеазы МТР-2 человека и/или мыши.

16. Связывающий полипептид по п.15, который имеет IC₅₀ менее чем 100 нМ, менее чем 50 нМ, или менее чем 20 нМ, в анализе конкуренции с меченым апротинином за связывание с МТР-2 человека и/или мыши.

17. Связывающий полипептид по любому из предшествующих пп., который имеет аффинность (K_d) для МТР-2 человека менее чем 50 нМ, как определено посредством

поверхностного плазмонного резонанса, и/или имеет аффинность (Kd) для МТР-2 мыши менее чем 50 нМ, как определено посредством поверхностного плазмонного резонанса.

18. Связывающий полипептид по п.17, где Kd для МТР-2 мыши лежит в пределах 50-кратной Kd для МТР-2 человека.

19. Связывающий полипептид по любому из предшествующих пп., содержащий переменный домен тяжелой цепи (VH) антитела, полученный посредством рекомбинации группы фрагментов зародышевых генов *vdj*, показанных в таблице G для любого из NORI-001 - NORI-033, и/или переменный домен легкой цепи (VL) антитела, полученный посредством рекомбинации группы фрагментов зародышевых генов *vj*, показанных в таблице G для любого из NORI-001 - NORI-033.

20. Связывающий полипептид по п.19, где каждый из домена VH и домена VL получен посредством рекомбинации группы фрагментов зародышевых генов, показанных в таблице G для NORI-001, NORI-002, NORI-003, NORI-004, NORI-005, NORI-006, NORI-007, NORI-008, NORI-009, NORI-010, NORI-011, NORI-012, NORI-013, NORI-014, NORI-015, NORI-016, NORI-017, NORI-018, NORI-019, NORI-020, NORI-021, NORI-022, NORI-023, NORI-024, NORI-025, NORI-026, NORI-027, NORI-028, NORI-029, NORI-030, NORI-031, NORI-032 или NORI-033.

21. Связывающий полипептид по любому из предшествующих пп., содержащий переменный домен тяжелой цепи (VH) антитела, полученный посредством рекомбинации фрагментов зародышевых генов *vdj*:

IGHV3-9*01, IGHD4-17*01 и IGHJ6*02,
IGHV4-61*01, IGHD3-22*01 и IGHJ5*02,
IGHV3-49*05, IGHD3-9*01 и IGHJ4*02
или IGHV3-13*01, IGHD3-10*01 и IGHJ3*02.

22. Связывающий полипептид по любому из предшествующих пп., содержащий переменный домен легкой цепи (VL) антитела, полученный посредством рекомбинации фрагментов зародышевых генов *vj*:

IGLV2-8*01 и IGLJ2*01,
IGKV1D-33*01 и IGKJ5*01,
IGKV1D-33*01 и IGKJ4*01, и
IGKV3D-7*01 и IGKJ1*01.

23. Связывающий полипептид по любому из предшествующих пп., содержащий домен VH и домен VL, где домен VH содержит группу определяющих комплементарность областей тяжелой цепи (HCDR) HCDR1, HCDR2 и HCDR3, и домен VL содержит группу определяющих комплементарность областей легкой цепи (LCDR) LCDR1, LCDR2 и LCDR3, где группа HCDR представляет собой группу HCDR из любого из NORI-001 - NORI-033, и/или где группа LCDR представляет собой группу LCDR из любого из NORI-001 - NORI-033.

24. Связывающий полипептид по п.23, где группа HCDR представляет собой группу CDR NORI-003, и группа LCDR представляет собой группу LCDR NORI-003, где

HCDR1 представляет собой SEQ ID NO: 48,
HCDR2 представляет собой SEQ ID NO: 49,
HCDR3 представляет собой SEQ ID NO: 50,
LCDR1 представляет собой SEQ ID NO: 58,
LCDR2 представляет собой SEQ ID NO: 59, и
LCDR3 представляет собой SEQ ID NO: 60.

25. Связывающий полипептид по п.23, где группа HCDR представляет собой группу CDR NORI-006, и группа LCDR представляет собой группу LCDR NORI-006, где

HCDR1 представляет собой SEQ ID NO: 48,
HCDR2 представляет собой SEQ ID NO: 49,
HCDR3 представляет собой SEQ ID NO: 80,
LCDR1 представляет собой SEQ ID NO: 98,
LCDR2 представляет собой SEQ ID NO: 59,
и LCDR3 представляет собой SEQ ID NO: 88.

26. Связывающий полипептид по п.23, где группа HCDR представляет собой группу CDR NORI-011, и группа LCDR представляет собой группу LCDR NORI-011, где

HCDR1 представляет собой SEQ ID NO: 155,
HCDR2 представляет собой SEQ ID NO: 137,
HCDR3 представляет собой SEQ ID NO: 156,
LCDR1 представляет собой SEQ ID NO: 164,
LCDR2 представляет собой SEQ ID NO: 147,
и LCDR3 представляет собой SEQ ID NO: 148.

27. Связывающий полипептид по п.23, где группа HCDR представляет собой группу CDR NORI-008, и группа LCDR представляет собой группу LCDR NORI-008, где

HCDR1 представляет собой SEQ ID NO: 118,
HCDR2 представляет собой SEQ ID NO: 119,
HCDR3 представляет собой SEQ ID NO: 120,
LCDR1 представляет собой SEQ ID NO: 128,
LCDR2 представляет собой SEQ ID NO: 59, и
LCDR3 представляет собой SEQ ID NO: 129.

28. Связывающий полипептид по любому из предшествующих пп., содержащий домен VH, имеющий по меньшей мере 90% идентичность аминокислотной последовательности с доменом VH из любого из NORI-001 - NORI-033, и/или домен VL, имеющий по меньшей мере 90% идентичность аминокислотной последовательности с доменом VL из любого из NORI-001 - NORI-033, определенный тем, что

домен VH NORI-001 представляет собой SEQ ID NO: 35, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 44;

домен VH NORI-002 представляет собой SEQ ID NO: 54, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 63;

домен VH NORI-003 представляет собой SEQ ID NO: 67, и домен VL представляет

собой SEQ ID NO: 63;

домен VH NORI-004 представляет собой SEQ ID NO: 74, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 63;

домен VH NORI-005 представляет собой SEQ ID NO: 83, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 90;

домен VH NORI-006 представляет собой SEQ ID NO: 94, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 100;

домен VH NORI-007 представляет собой SEQ ID NO: 107, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 114;

домен VH NORI-008 представляет собой SEQ ID NO: 125, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 132;

домен VH NORI-009 представляет собой SEQ ID NO: 142, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 151;

домен VH NORI-010 представляет собой SEQ ID NO: 160, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 166;

домен VH NORI-011 представляет собой SEQ ID NO: 170, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 166;

домен VH NORI-11-M представляет собой SEQ ID NO: 176, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 166;

домен VH NORI-012 представляет собой SEQ ID NO: 182, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 166;

домен VH NORI-013 представляет собой SEQ ID NO: 194, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 151;

домен VH NORI-014 представляет собой SEQ ID NO: 203, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 151;

домен VH NORI-015 представляет собой SEQ ID NO: 194, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 216;

домен VH NORI-016 представляет собой SEQ ID NO: 203, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 216;

домен VH NORI-017 представляет собой SEQ ID NO: 231, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 240;

домен VH NORI-018 представляет собой SEQ ID NO: 250, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 259;

домен VH NORI-019 представляет собой SEQ ID NO: 267, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 273;

домен VH NORI-020 представляет собой SEQ ID NO: 283, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 292;

домен VH NORI-021 представляет собой SEQ ID NO: 302, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 311;

домен VH NORI-022 представляет собой SEQ ID NO: 321, и домен VL представляет

собой SEQ ID NO: 330;

домен VH NORI-023 представляет собой SEQ ID NO: 339, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 346;

домен VH NORI-024 представляет собой SEQ ID NO: 356, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 365;

домен VH NORI-025 представляет собой SEQ ID NO: 372, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 377;

домен VH NORI-026 представляет собой SEQ ID NO: 387, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 396;

домен VH NORI-027 представляет собой SEQ ID NO: 406, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 412;

домен VH NORI-028 представляет собой SEQ ID NO: 422, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 427;

домен VH NORI-029 представляет собой SEQ ID NO: 437, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 444;

домен VH NORI-030 представляет собой SEQ ID NO: 453, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 462;

домен VH NORI-031 представляет собой SEQ ID NO: 472, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 481;

домен VH NORI-032 представляет собой SEQ ID NO: 491, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 497;

домен VH NORI-033 представляет собой SEQ ID NO: 507, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 513.

29. Связывающий полипептид по п.28, содержащий

домен VH, содержащий HCDR NORI-003, где HCDR1 представляет собой SEQ ID NO: 48, HCDR2 представляет собой SEQ ID NO: 49, и HCDR3 представляет собой SEQ ID NO: 50, и имеющий по меньшей мере 90% идентичность аминокислотной последовательности с доменом VH из NORI-003 SEQ ID NO: 67, и

домен VL, содержащий LCDR NORI-003, где LCDR1 представляет собой SEQ ID NO: 58, LCDR2 представляет собой SEQ ID NO: 59, и LCDR3 представляет собой SEQ ID NO: 60, и имеющий по меньшей мере 90% идентичность аминокислотной последовательности с доменом VL из NORI-003 SEQ ID NO: 63.

30. Связывающий полипептид по п.29, содержащий домен VH антитела NORI-003 SEQ ID NO: 67 и домен VL NORI-003 SEQ ID NO: 63.

31. Связывающий полипептид по п.28, содержащий

домен VH, содержащий HCDR NORI-011, где HCDR1 представляет собой SEQ ID NO: 155, HCDR2 представляет собой SEQ ID NO: 137, и HCDR3 представляет собой SEQ ID NO: 156, и имеющий по меньшей мере 90% идентичность аминокислотной последовательности с доменом VH из NORI-011 SEQ ID NO: 170, и

домен VL, содержащий LCDR NORI-011, где LCDR1 представляет собой SEQ ID

NO: 164, LCDR2 представляет собой SEQ ID NO: 147, и LCDR3 представляет собой SEQ ID NO: 148, и имеющий по меньшей мере 90% идентичность аминокислотной последовательности с доменом VL из NORI-011 SEQ ID NO: 166.

32. Связывающий полипептид по любому из пп.1-31, где связывающий полипептид содержит константную область антитела.

33. Связывающий полипептид по п.32, где связывающий полипептид представляет собой антитело IgG.

34. Связывающий полипептид по п.33, содержащий константную область IgG4PE человека.

35. Связывающий полипептид по п.34, содержащий тяжелую цепь антитела NORI-003 SEQ ID NO: 69 и легкую цепь антитела NORI-003 SEQ ID NO: 65.

36. Связывающий полипептид по п.34, содержащий тяжелую цепь антитела NORI-006 SEQ ID NO: 96 и легкую цепь антитела NORI-006 SEQ ID NO: 100.

37. Связывающий полипептид по п.34, содержащий тяжелую цепь антитела NORI-011 SEQ ID NO: 172 и легкую цепь антитела NORI-011 SEQ ID NO: 168.

38. Связывающий полипептид по п.34, содержащий тяжелую цепь антитела NORI-008 SEQ ID NO: 126 и легкую цепь антитела NORI-008 SEQ ID NO: 134.

39. Выделенное антитело, содержащее домен VH и домен VL, как определено в любом из пп.19-31.

40. Выделенное антитело, содержащее домен VH и домен VL, представляющие собой домены VH и VL из любого из NORI-001 - NORI-033, определенное тем, что

домен VH NORI-001 представляет собой SEQ ID NO: 35, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 44;

домен VH NORI-002 представляет собой SEQ ID NO: 54, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 63;

домен VH NORI-003 представляет собой SEQ ID NO: 67, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 63;

домен VH NORI-004 представляет собой SEQ ID NO: 74, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 63;

домен VH NORI-005 представляет собой SEQ ID NO: 83, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 90;

домен VH NORI-006 представляет собой SEQ ID NO: 94, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 100;

домен VH NORI-007 представляет собой SEQ ID NO: 107, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 114;

домен VH NORI-008 представляет собой SEQ ID NO: 125, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 132;

домен VH NORI-009 представляет собой SEQ ID NO: 142, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 151;

домен VH NORI-010 представляет собой SEQ ID NO: 160 и домен VL представляет

собой SEQ ID NO: 166;

домен VH NORI-011 представляет собой SEQ ID NO: 170, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 166;

домен VH NORI-11-M представляет собой SEQ ID NO: 176, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 166;

домен VH NORI-012 представляет собой SEQ ID NO: 182, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 166;

домен VH NORI-013 представляет собой SEQ ID NO: 194, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 151;

домен VH NORI-014 представляет собой SEQ ID NO: 203, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 151;

домен VH NORI-015 представляет собой SEQ ID NO: 194, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 216;

домен VH NORI-016 представляет собой SEQ ID NO: 203, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 216;

домен VH NORI-017 представляет собой SEQ ID NO: 231, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 240;

домен VH NORI-018 представляет собой SEQ ID NO: 250, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 259;

домен VH NORI-019 представляет собой SEQ ID NO: 267, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 273;

домен VH NORI-020 представляет собой SEQ ID NO: 283, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 292;

домен VH NORI-021 представляет собой SEQ ID NO: 302, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 311;

домен VH NORI-022 представляет собой SEQ ID NO: 321, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 330;

домен VH NORI-023 представляет собой SEQ ID NO: 339, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 346;

домен VH NORI-024 представляет собой SEQ ID NO: 356, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 365;

домен VH NORI-025 представляет собой SEQ ID NO: 372, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 377;

домен VH NORI-026 представляет собой SEQ ID NO: 387, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 396;

домен VH NORI-027 представляет собой SEQ ID NO: 406, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 412;

домен VH NORI-028 представляет собой SEQ ID NO: 422, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 427;

домен VH NORI-029 представляет собой SEQ ID NO: 437, и домен VL представляет

собой SEQ ID NO: 444;

домен VH NORI-030 представляет собой SEQ ID NO: 453, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 462;

домен VH NORI-031 представляет собой SEQ ID NO: 472, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 481;

домен VH NORI-032 представляет собой SEQ ID NO: 491, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 497;

домен VH NORI-033 представляет собой SEQ ID NO: 507, и домен VL представляет собой SEQ ID NO: 513,

или содержащее указанный домен VH и VL, в котором один или несколько не относящихся к зародышевой линии остатков каркасных областей возвращены к зародышевой линии.

41. Антитело по п.40, содержащее домен VH SEQ ID NO: 67 и домен VL SEQ ID NO: 63 из NORI-003, или содержащее указанный домен VH и VL, в котором один или несколько не относящихся к зародышевой линии остатков каркасных областей возвращены к зародышевой линии.

42. Антитело по п.40, содержащее домен VH SEQ ID NO: 170 и домен VL SEQ ID NO: 166 из NORI-011, или содержащее указанный домен VH и VL, в котором один или несколько не относящихся к зародышевой линии остатков каркасных областей возвращены к зародышевой линии.

43. Выделенное антитело, содержащее тяжелую цепь и легкую цепь из любого из NORI-001 - NORI-033.

44. Моноклональное антитело IgG, содержащее домен VH NORI-003 и домен VL NORI-003, необязательно, где антитело содержит тяжелую цепь антитела NORI-003 SEQ ID NO: 69 и легкую цепь антитела NORI-003 SEQ ID NO: 65.

45. Нуклеиновая кислота, кодирующая связывающий полипептид, как определено в любом из пп. 1-38, или антитело, как определено в любом из пп.39-44.

46. Клетка-хозяин *in vitro*, содержащая нуклеиновую кислоту, как определено в п. 45.

47. Композиция, содержащая связывающий полипептид, как определено в любом из пп.1-38, или антитело, как определено в любом из пп.39-44, сформулированные с фармацевтически приемлемым наполнителем, необязательно, где композиция предназначена для подкожного введения.

48. Композиция, содержащая нуклеиновую кислоту по п.45, предназначенная для генотерапии *in vivo*.

49. Композиция по п.47 или п.48 для применения в лечении организма человека или животного посредством терапии.

50. Комбинация лекарственных средств, содержащая (i) ингибитор MTP-2 и (ii) антагонист лиганда суперсемейства TGF β .

51. Комбинация по п.50 для применения в лечении перенасыщения железом и

нормализации эритропоэза у пациента.

52. Способ лечения перенасыщения железом и нормализации эритропоэза у пациента, включающий введение (i) ингибитора МТР-2 и (ii) антагониста лиганда семейства TGFβ пациенту, где (i) и (ii) вводят одновременно или последовательно.

53. Комбинация по п.51 или способ по п.52, где пациент имеет бета-талассемию (необязательно, большую бета-талассемию), MDS, анемию Блэкфана-Даймонда, гемохроматоз типа 1 или гемохроматоз типа 3.

54. Комбинация или способ по любому из пп.50-53, где антагонист представляет собой ловушку лиганда рецептора активина II, необязательно, слитый белок рецептора активина IIВ с Fc.

55. Комбинация или способ по п.54, где антагонист представляет собой луспATERCEPT.

56. Комбинация или способ по п.54, где антагонист представляет собой слитый белок рецептора активина IIА с Fc, необязательно, сотATERCEPT.

57. Комбинация лекарственных средств, содержащая (i) ингибитор МТР-2 и (ii) эритропоэтин.

58. Комбинация по п.57 для применения в лечении анемии, ассоциированной с перенасыщением железом, у пациента.

59. Способ лечения анемии, ассоциированной с перенасыщением железом, у пациента, включающий введение (i) ингибитора МТР-2 и (ii) эритропоэтина пациенту, где (i) и (ii) вводят одновременно или последовательно.

60. Комбинация или способ по любому из пп.50-59, где ингибитор МТР-2 представляет собой связывающий полипептид, как определено в любом из пп.1-38, или антитело, как определено в любом из пп.39-44.

61. Способ:

уменьшения абсорбции поступающего с пищей железа,

лечения перенасыщения железом,

увеличения экспрессии гепцидина гепатоцитами,

уменьшения анемии, вызванной перенасыщением железом,

уменьшения концентрации железа в сыворотке и/или

уменьшения насыщения трансферрина железом,

у пациента, включающий введение композиции по п.47 или п.48 пациенту.

62. Способ по п.61, где пациент имеет бета-талассемию (например, большую или промежуточную бета-талассемию), 5q- MDS или RARS.

63. Способ по п.61 или п.62, дополнительно включающий введение антагониста лиганда семейства TGFβ пациенту, необязательно где антагонист представляет собой ловушку лиганда рецептора активина II, необязательно:

слитый белок рецептора активина IIВ с Fc, например, луспATERCEPT, или

слитый белок рецептора активина IIА с Fc, например, сотATERCEPT.

64. Способ по п.61 или п.62, дополнительно включающий введение

стимулирующего эритропоэз средства пациенту, необязательно, где стимулирующее эритропоэз средство представляет собой эритропоэтин.

65. Способ по п.61 или п.62, включающий введение дополнительного лекарственного средства пациенту для уменьшения перенасыщения железом, например, луспатерцепта.

66. Композиция по п.47 или п.48 для применения в способе, как определено в любом из пп.61-65.

67. Применение композиции по п.47 или п.48 для изготовления лекарственного средства для лечения пациента, где указанное лечение включает способ, как определено в любом из пп.61-65.

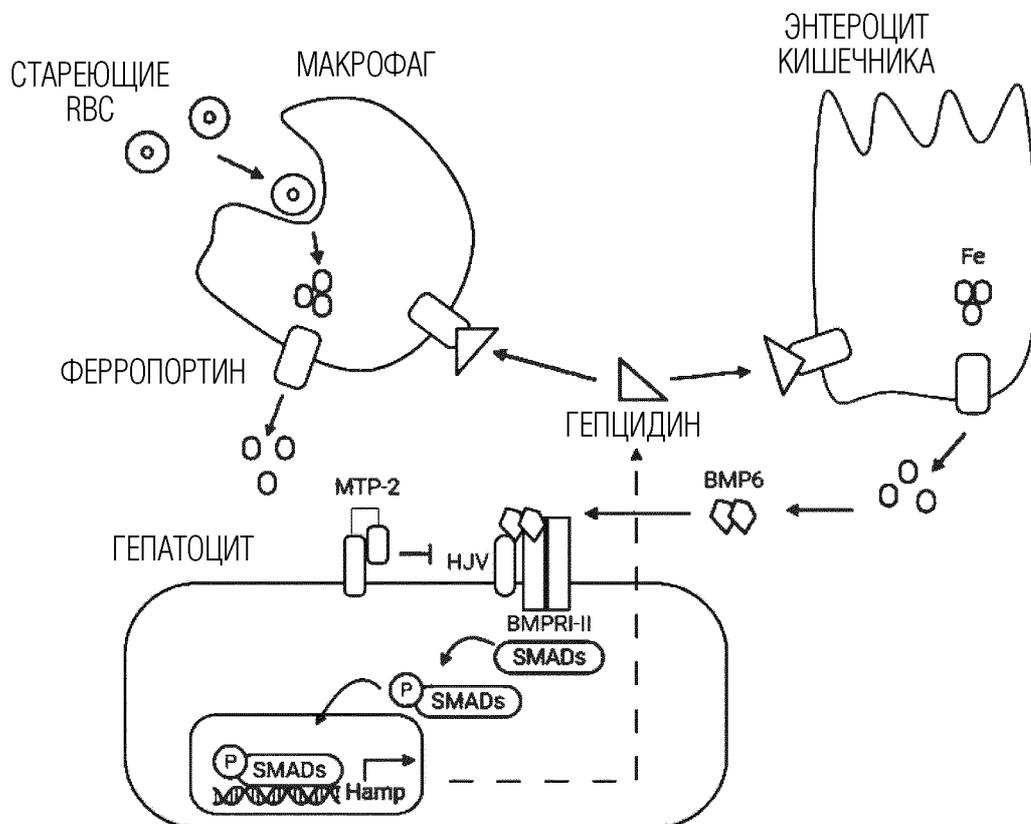
68. Лекарственное средство, которое уменьшает перенасыщение железом, для применения в способе:

уменьшения абсорбции поступающего с пищей железа,
лечения перенасыщения железом,
увеличения экспрессии гепцидина гепатоцитами,
уменьшения анемии, вызванной перенасыщением железом,
уменьшения концентрации железа в сыворотке и/или
уменьшения насыщения трансферрина железом,
у пациента, где способ включает введение лекарственного средства и композиции по п.47 или п.48 пациенту.

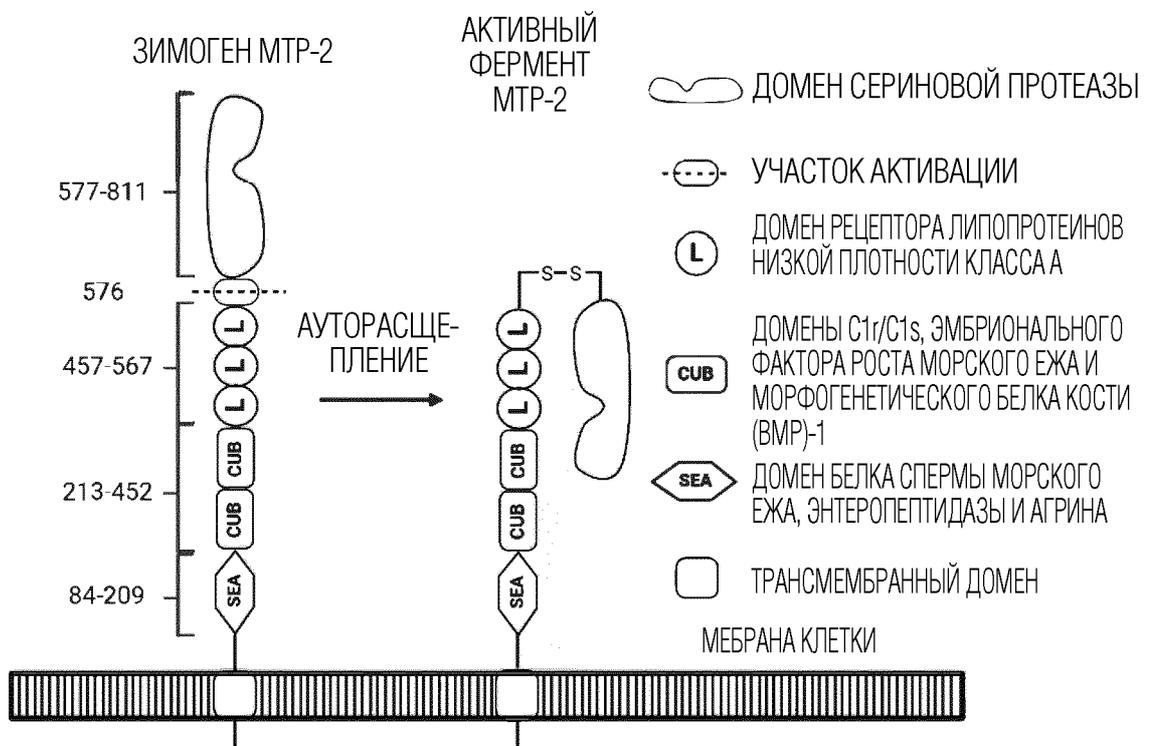
69. Лекарственное средство, содержащее эритропоэтин (еро), для применения в способе стимуляции эритропоэза у пациента, включающем введение средства и композиции по п.47 или п.48 пациенту.

70. Лекарственное средство, содержащее антагонист лиганда семейства TGF β , для применения в способе стимуляции созревания эритроцитов у пациента, включающем введение средства и композиции по п.47 или п.48 пациенту.

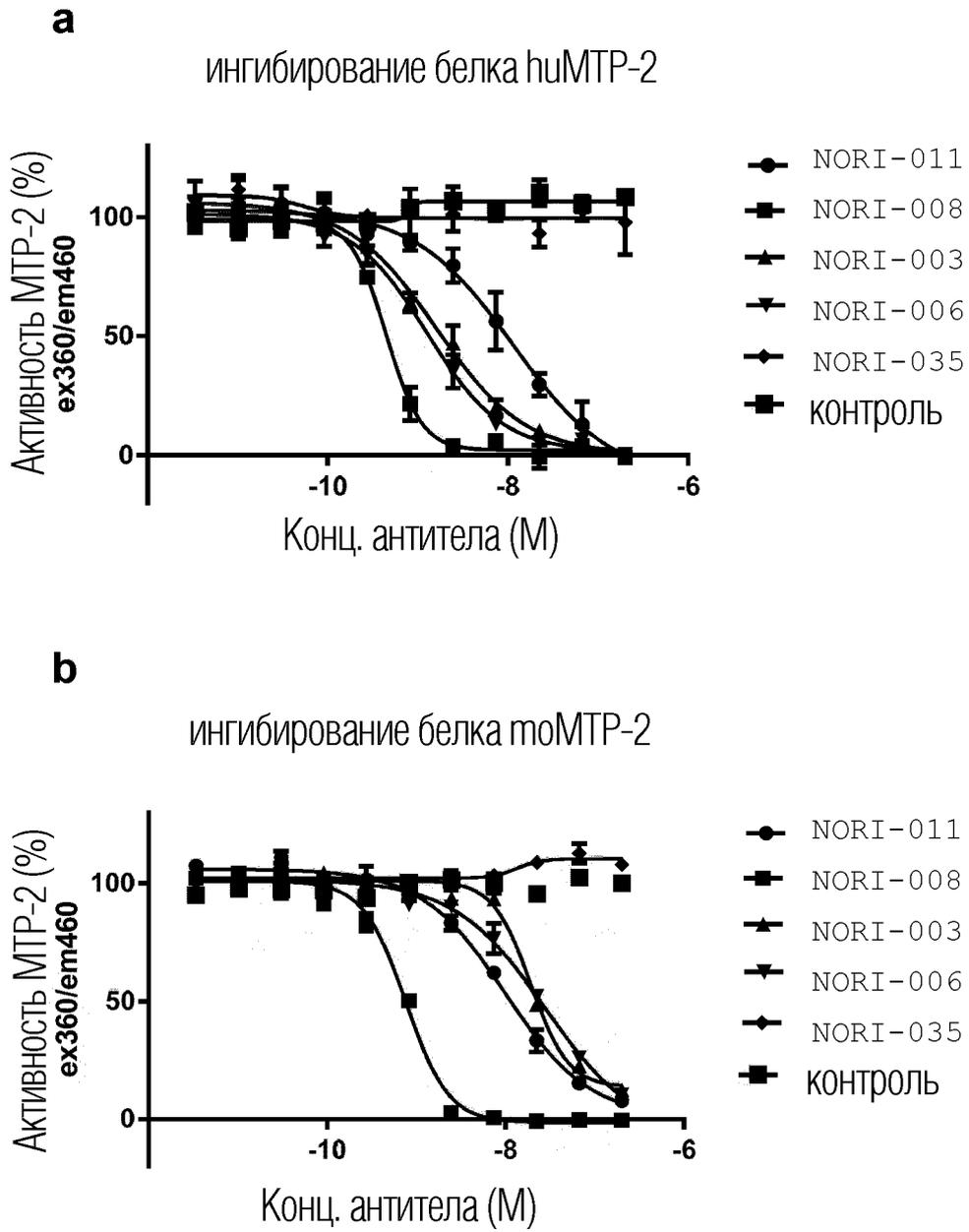
71. Способ по любому из пп.63-65, композиция для применения по п.66, применение композиции по п.67, лекарственное средство для применения по любому из пп.68-70, где способ включает введение лекарственного средства и композиции пациенту, отдельно и последовательно.



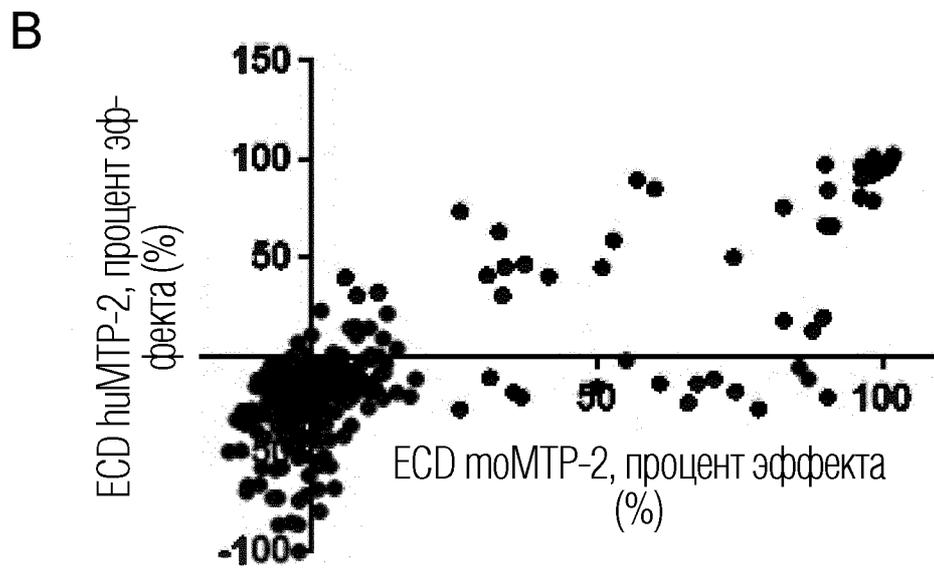
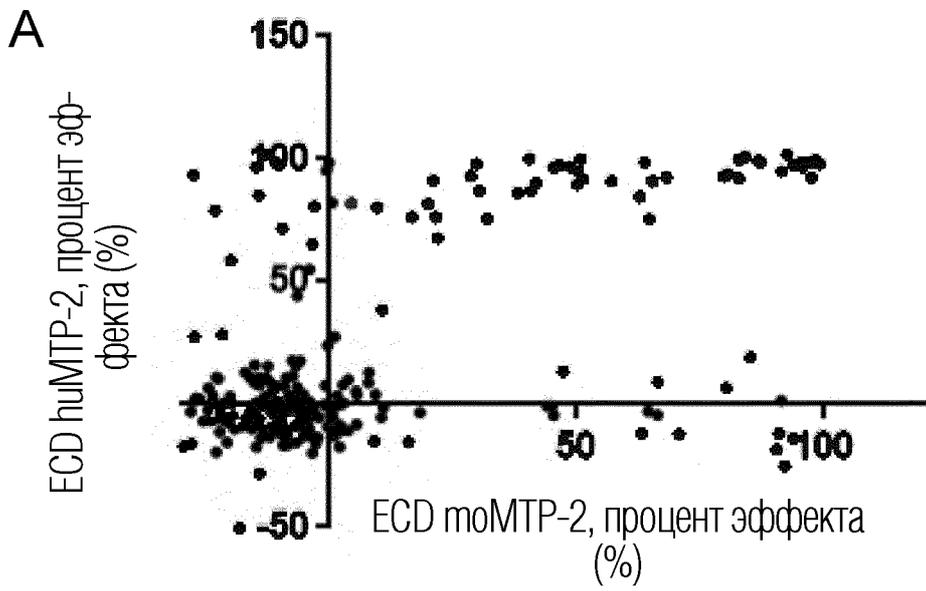
ФИГ. 1



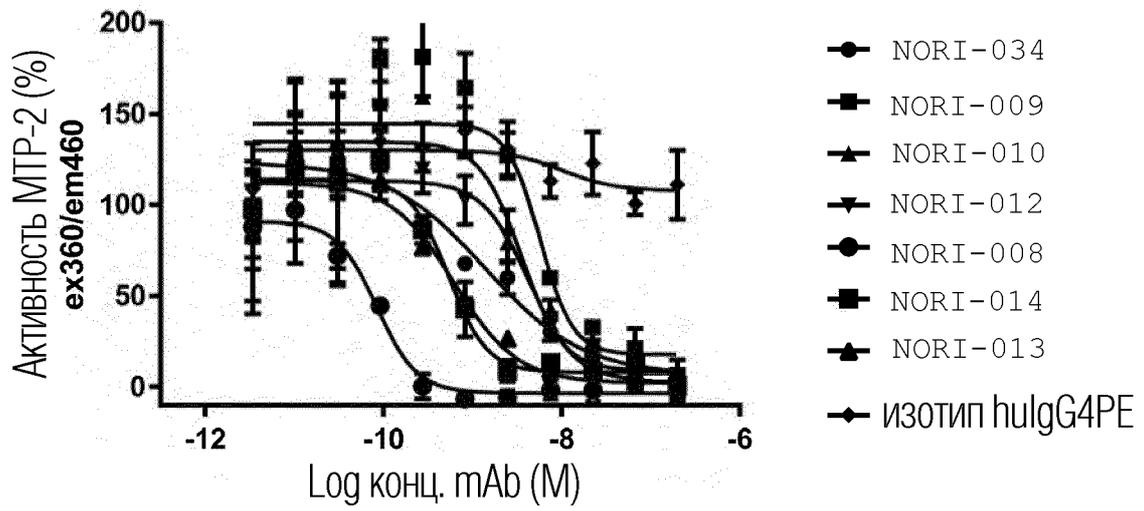
ФИГ. 2



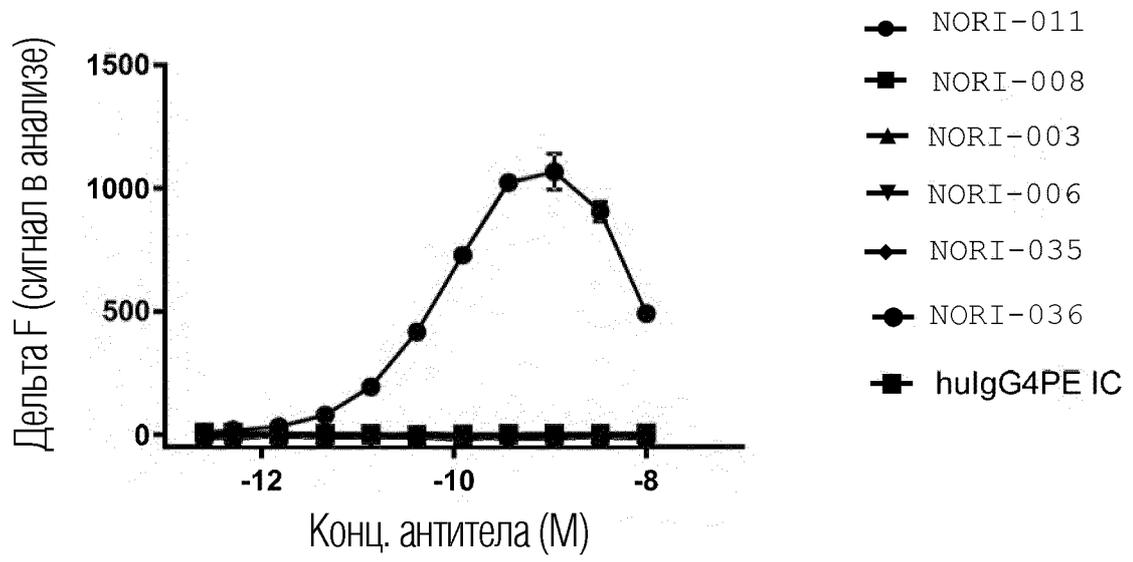
ФИГ. 3



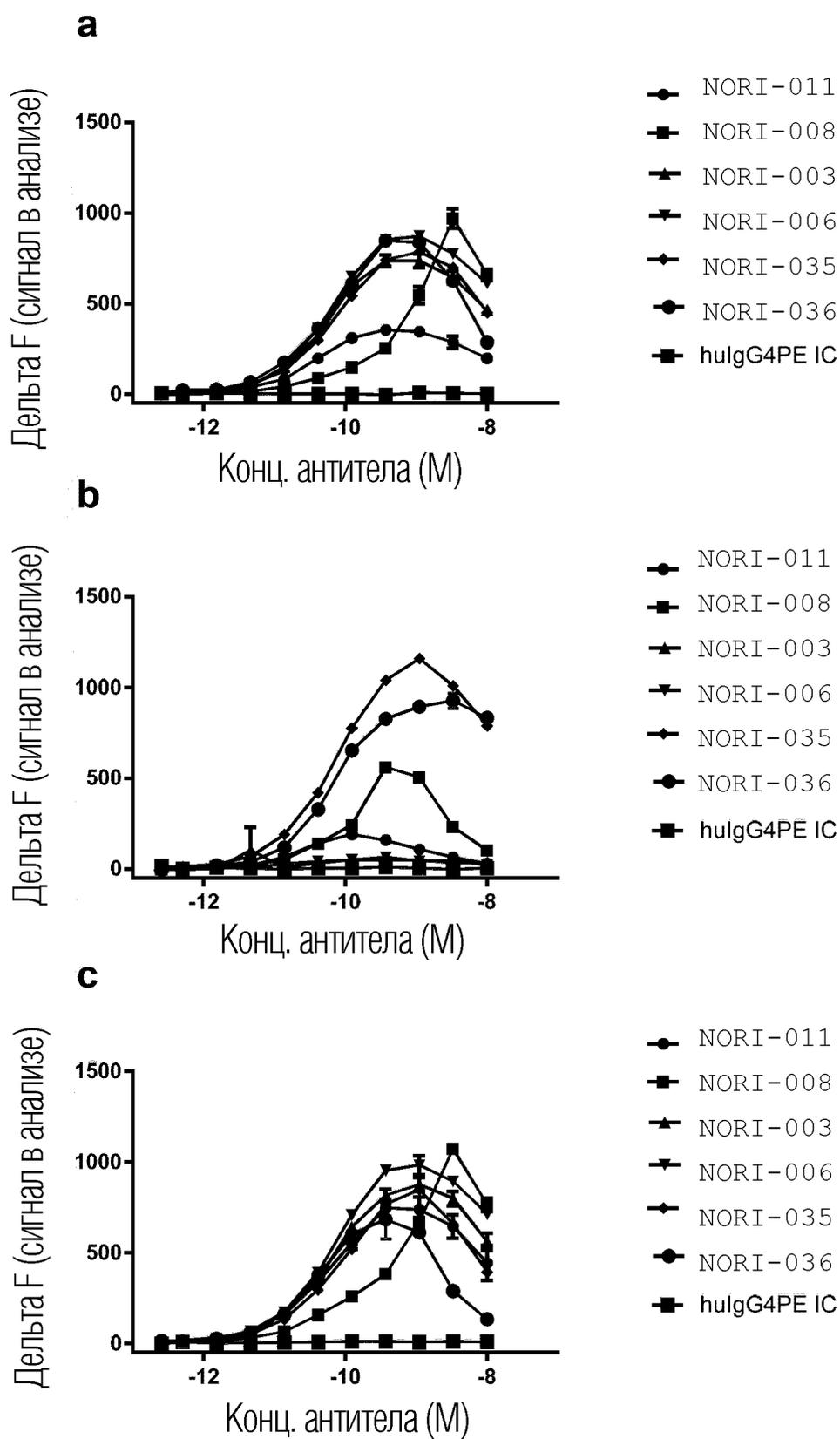
ФИГ. 4



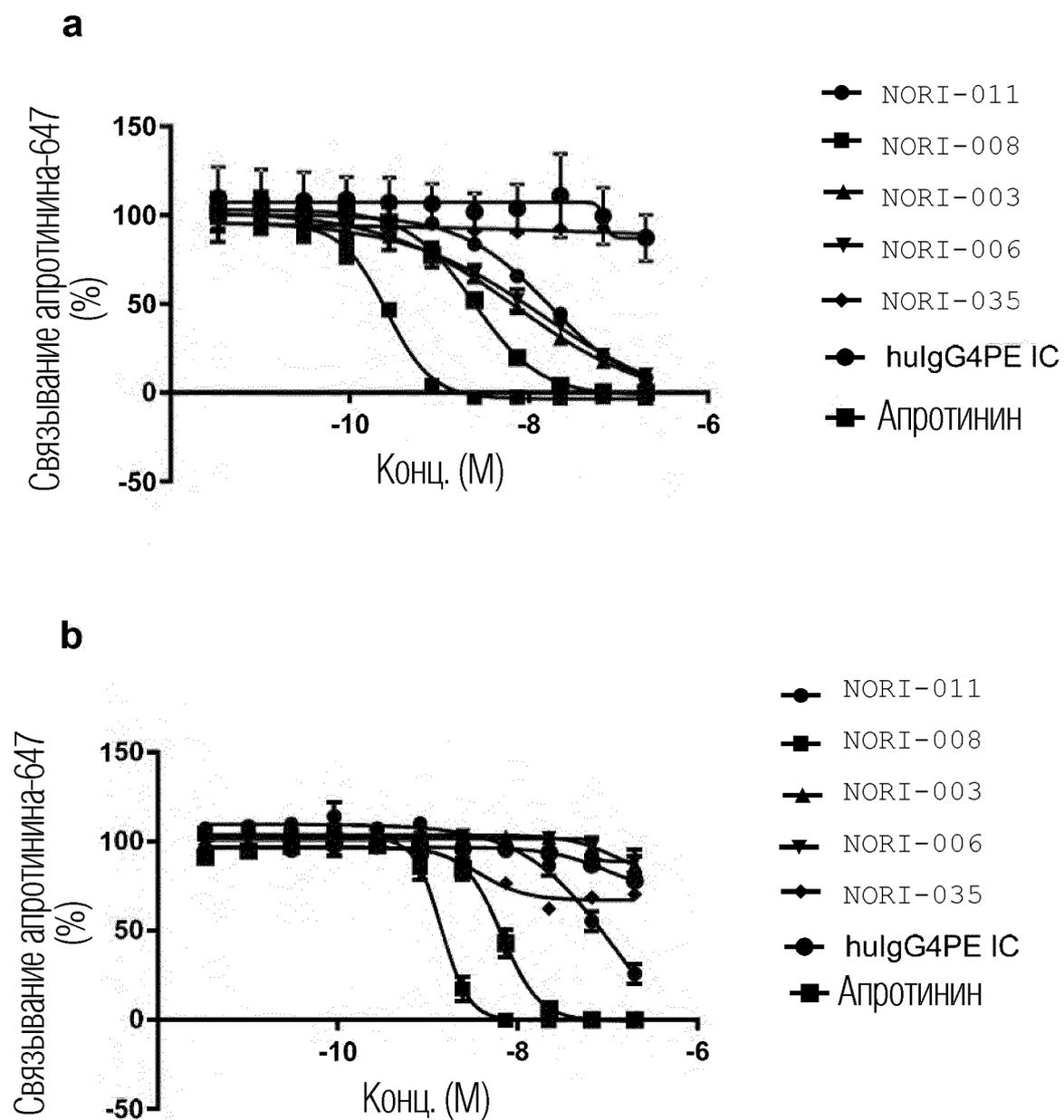
ФИГ. 5



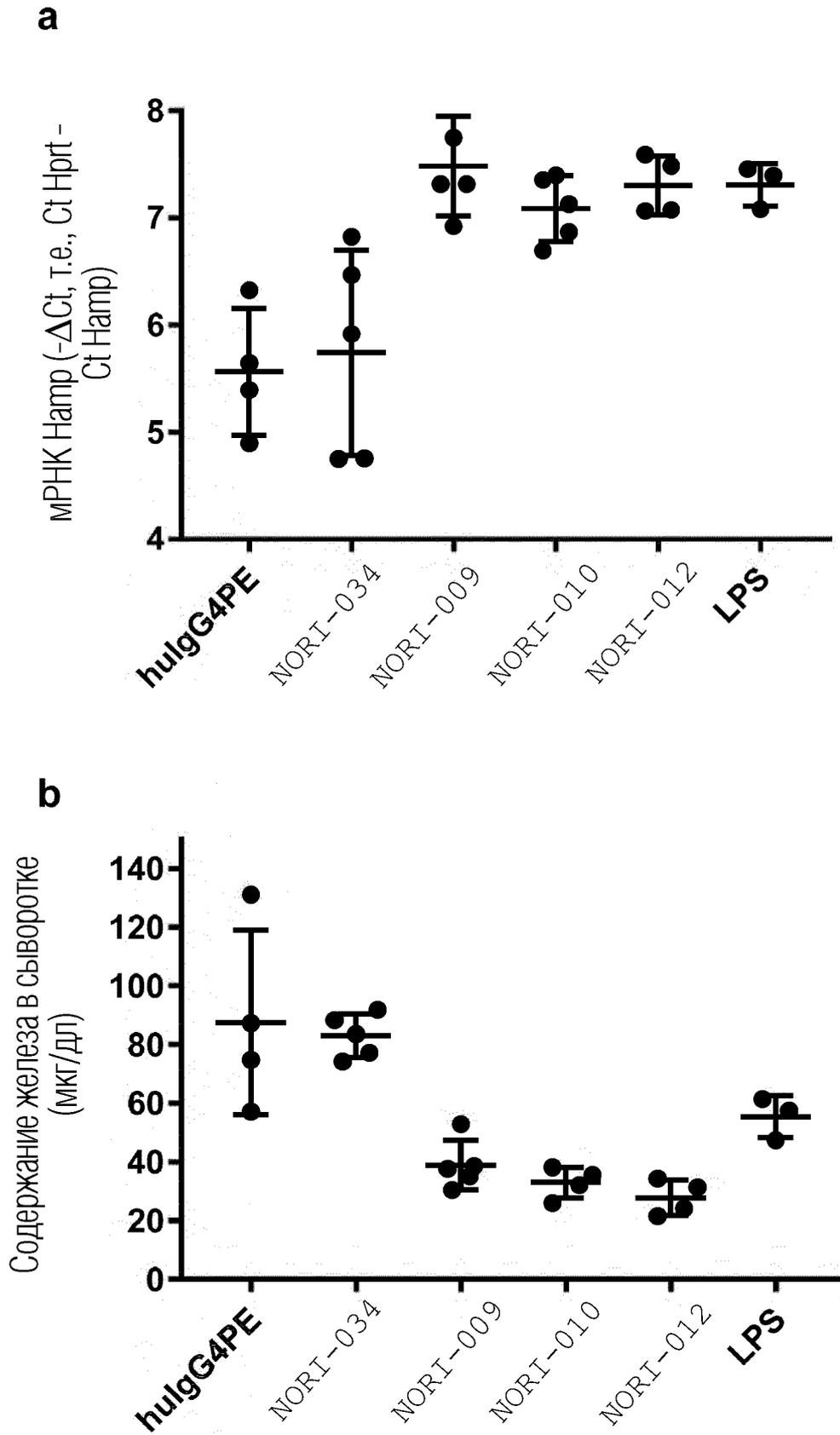
ФИГ. 6



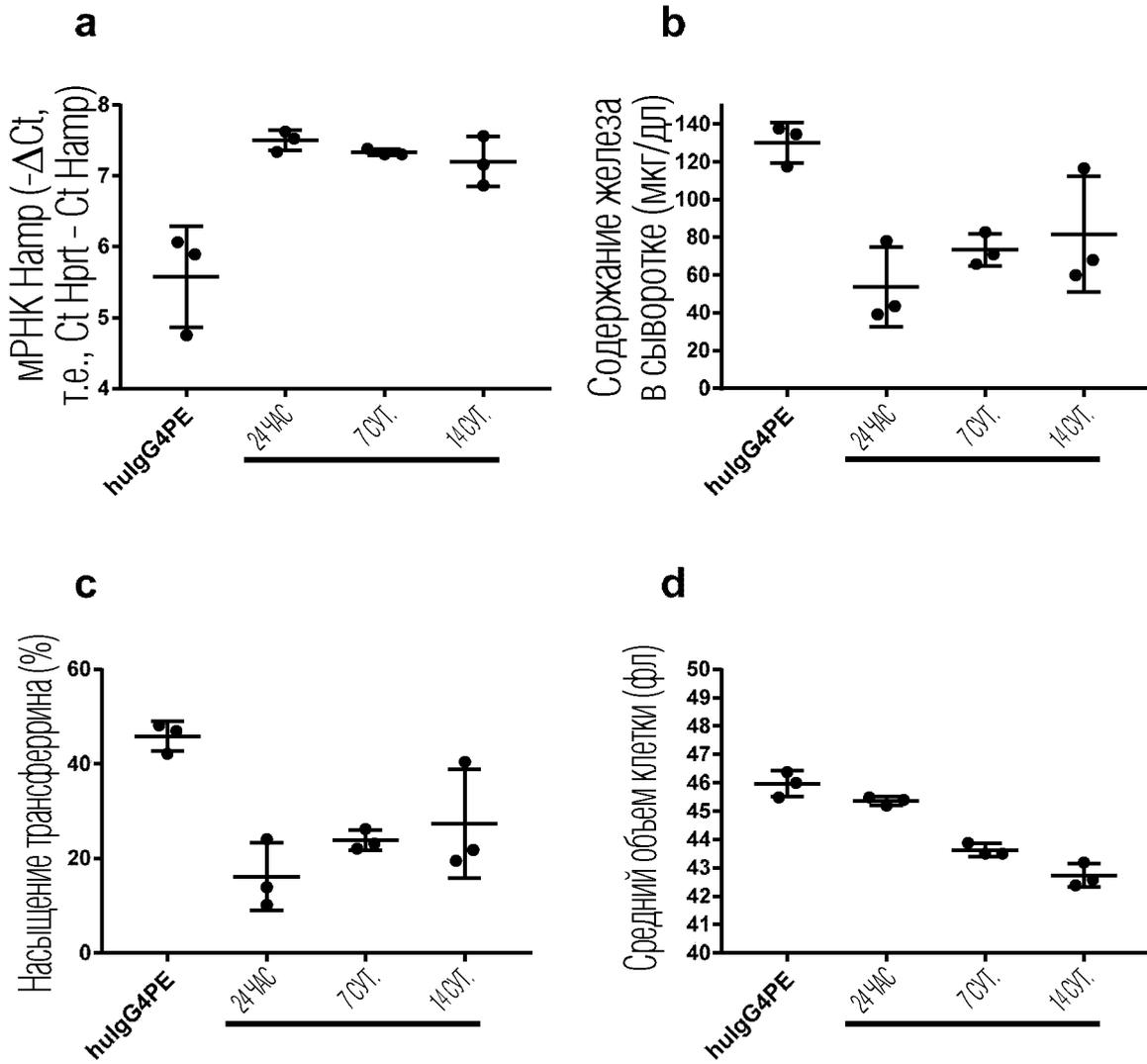
ФИГ. 7



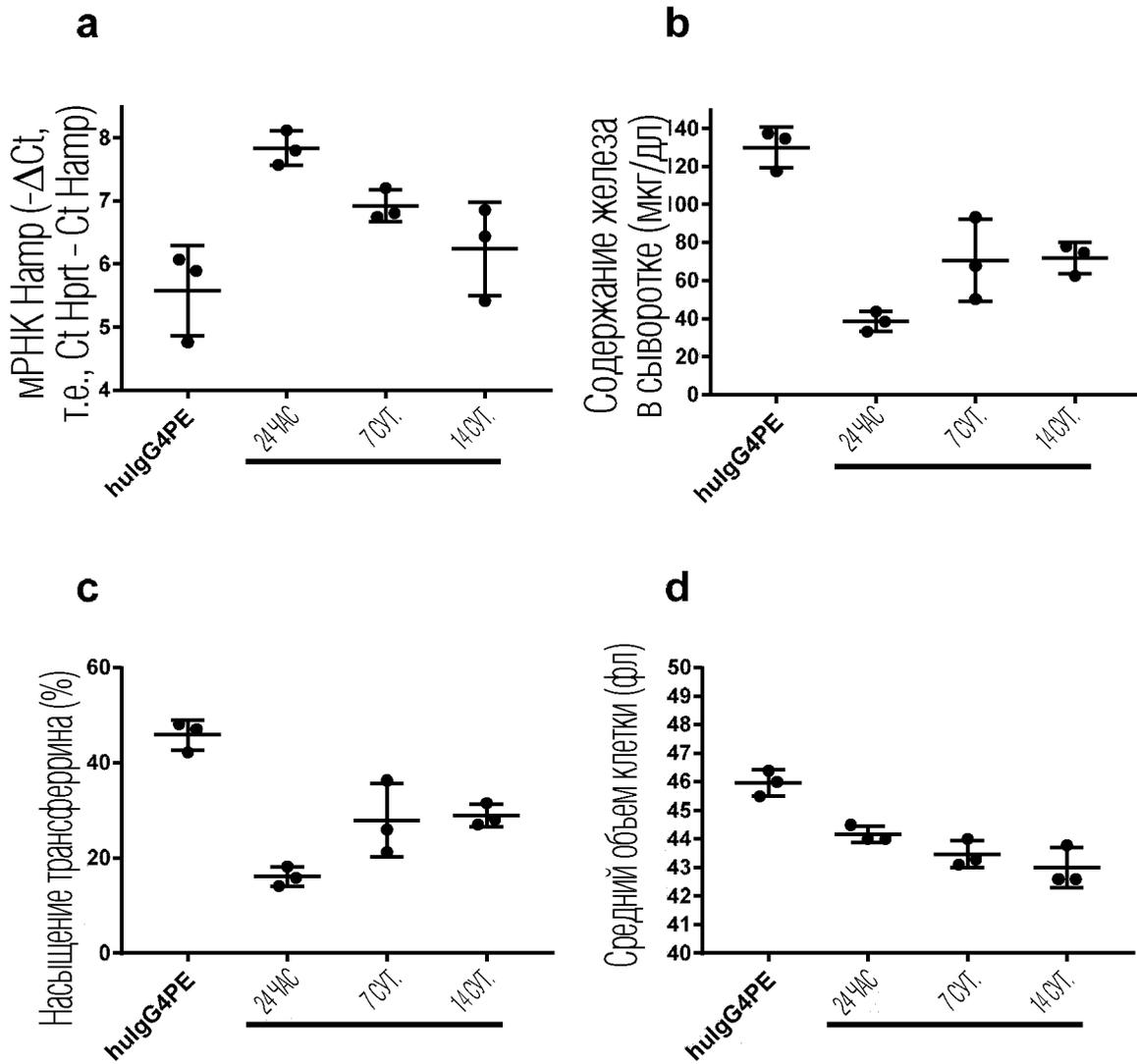
ФИГ. 8



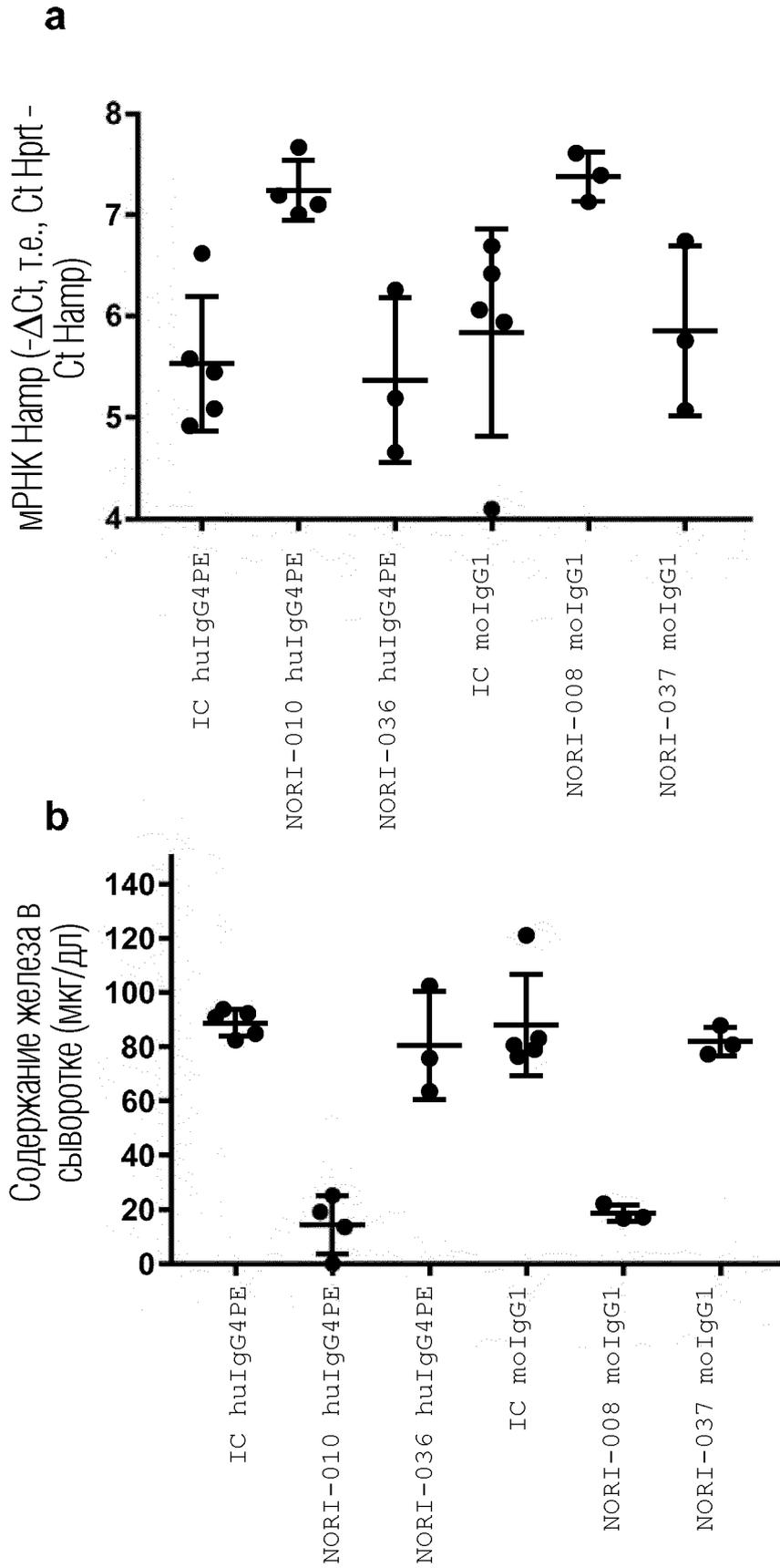
ФИГ. 9



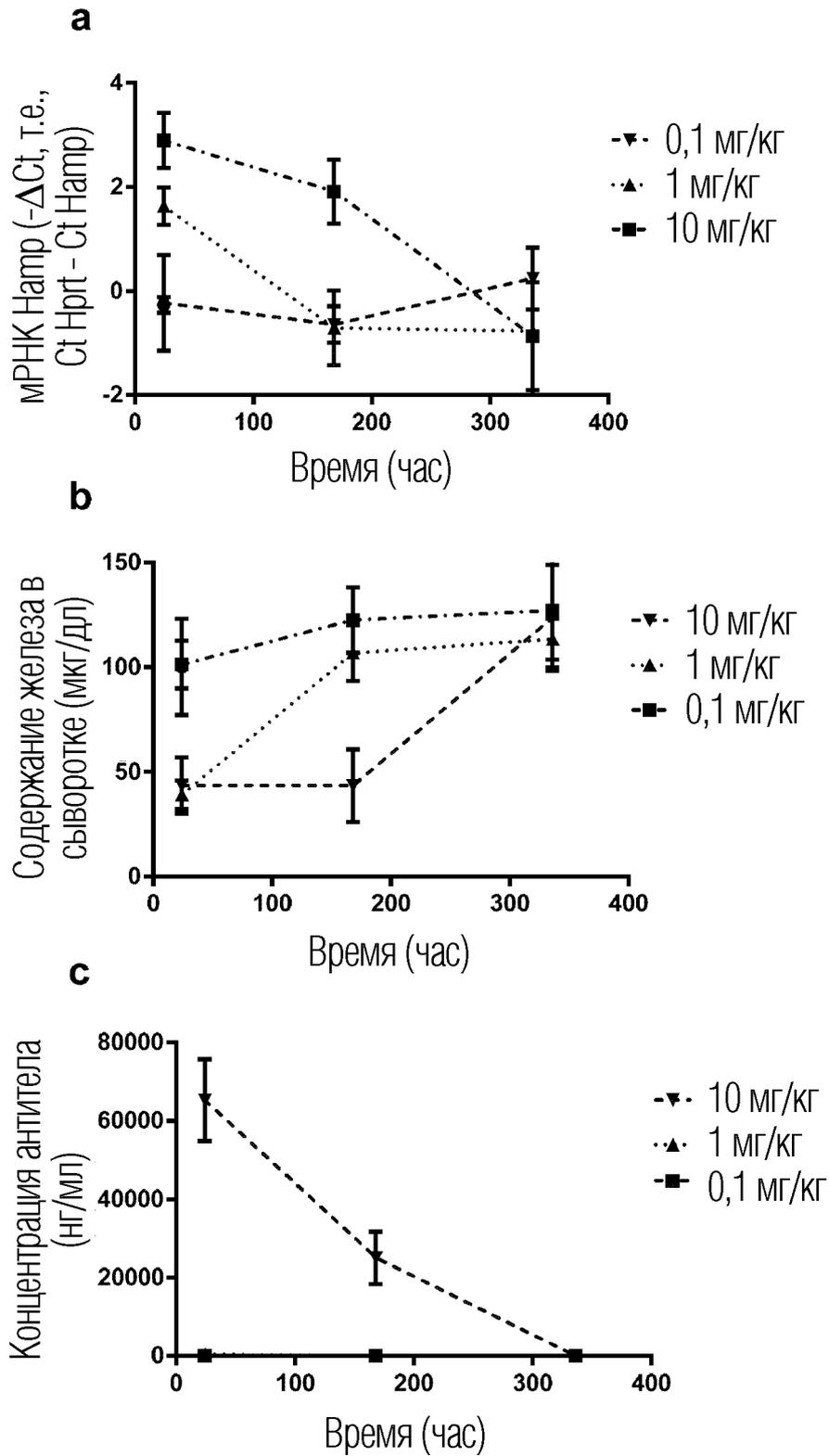
ФИГ. 10



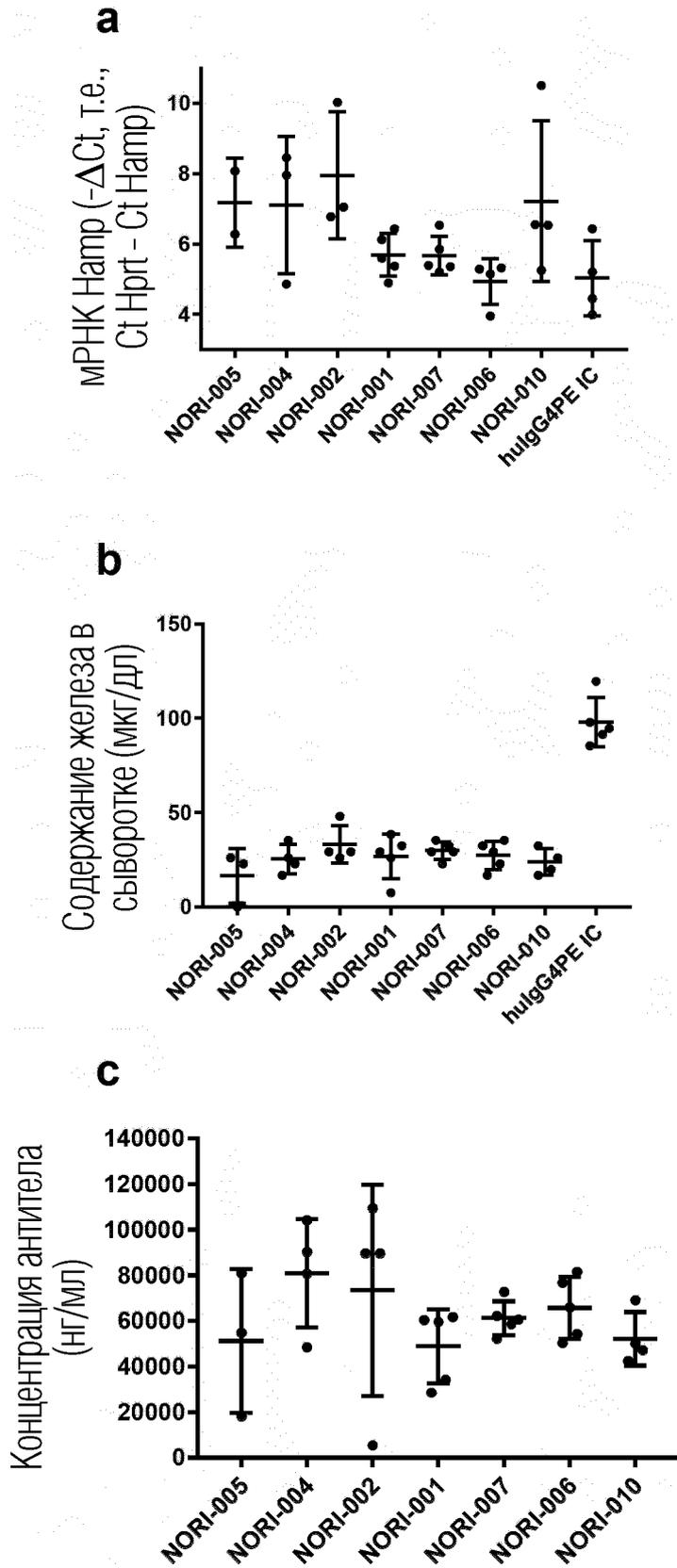
ФИГ. 11



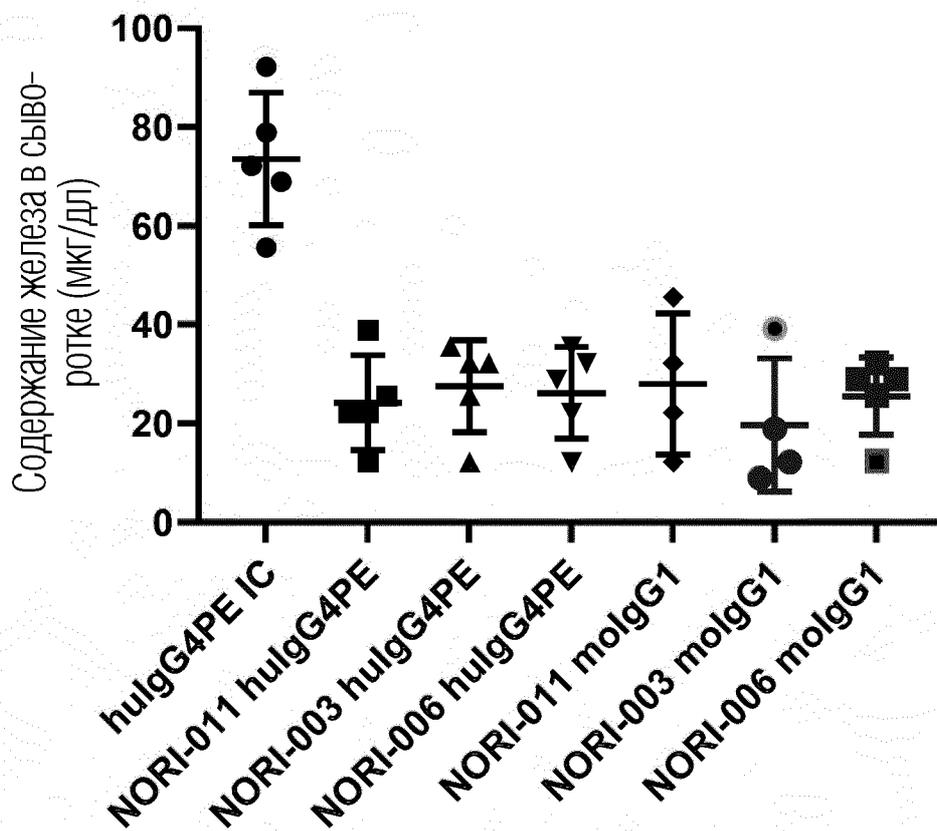
ФИГ. 12



ФИГ. 13

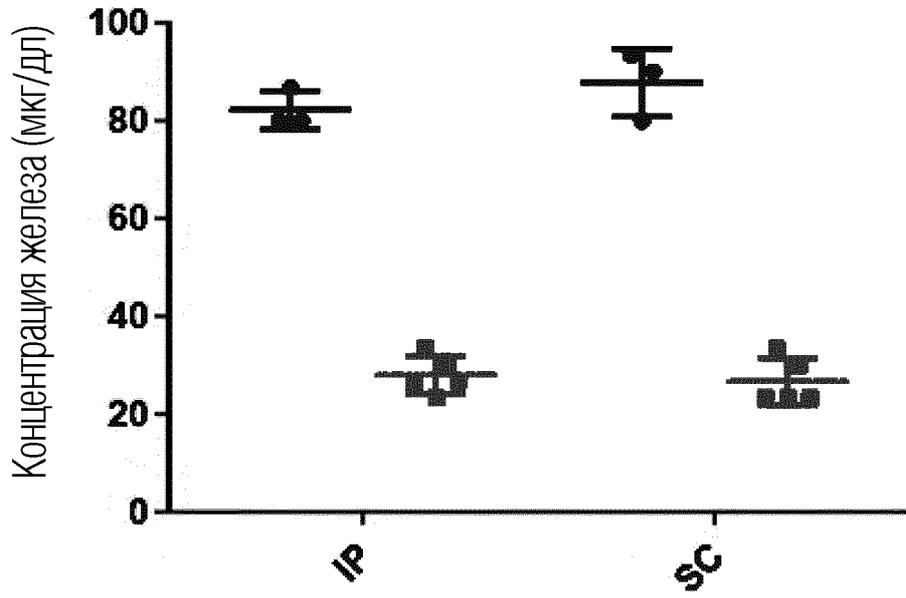


ФИГ. 14

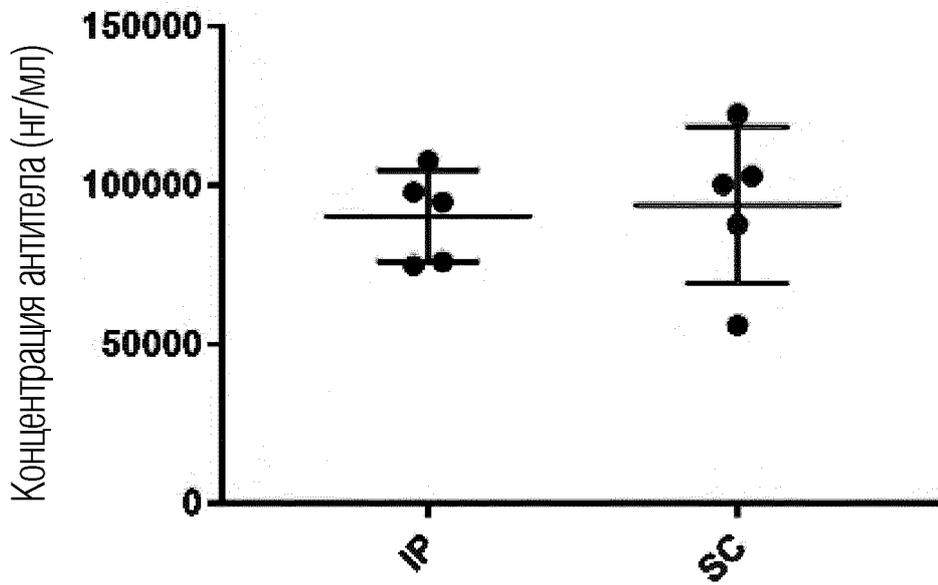


ФИГ. 15

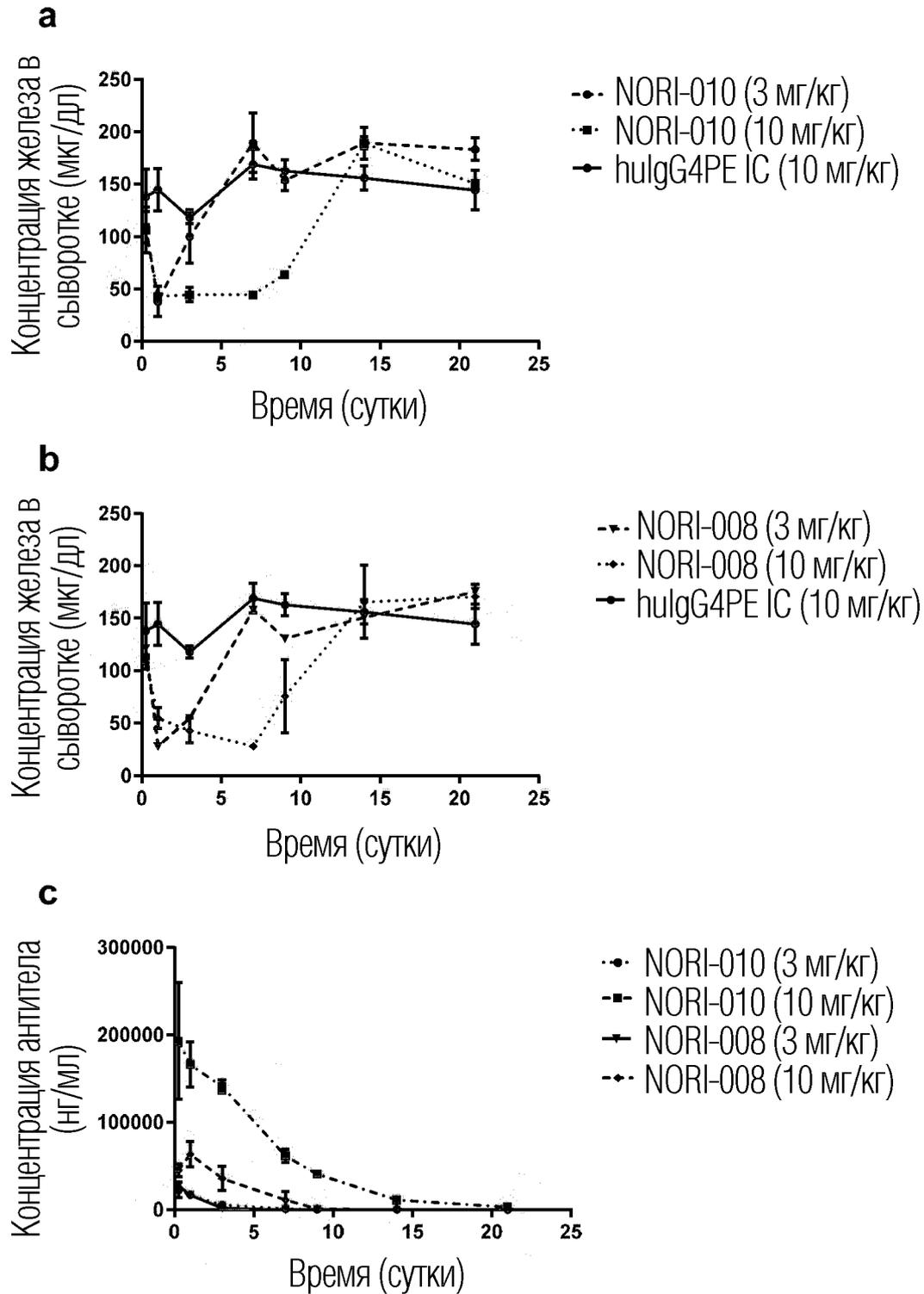
a



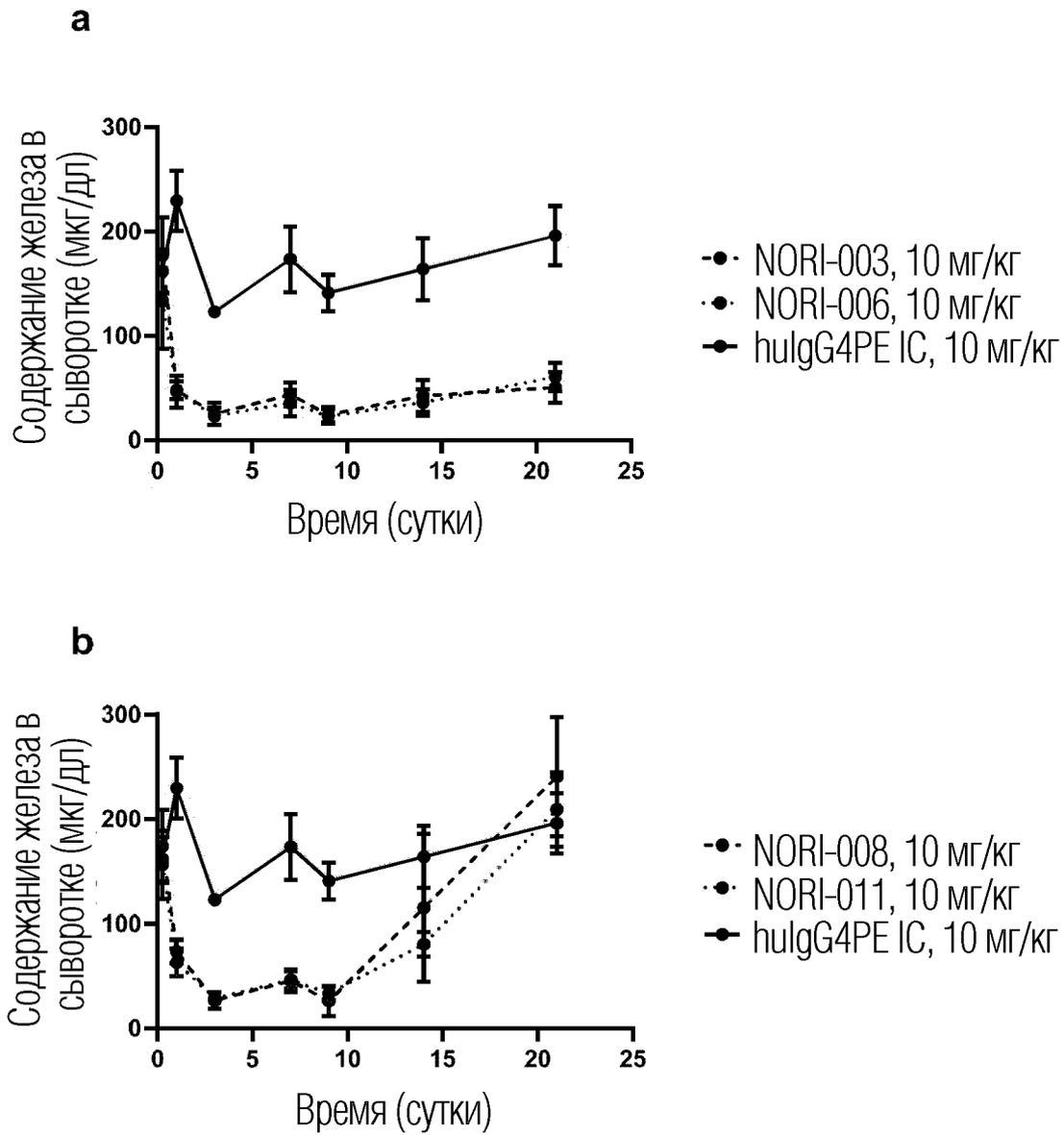
b



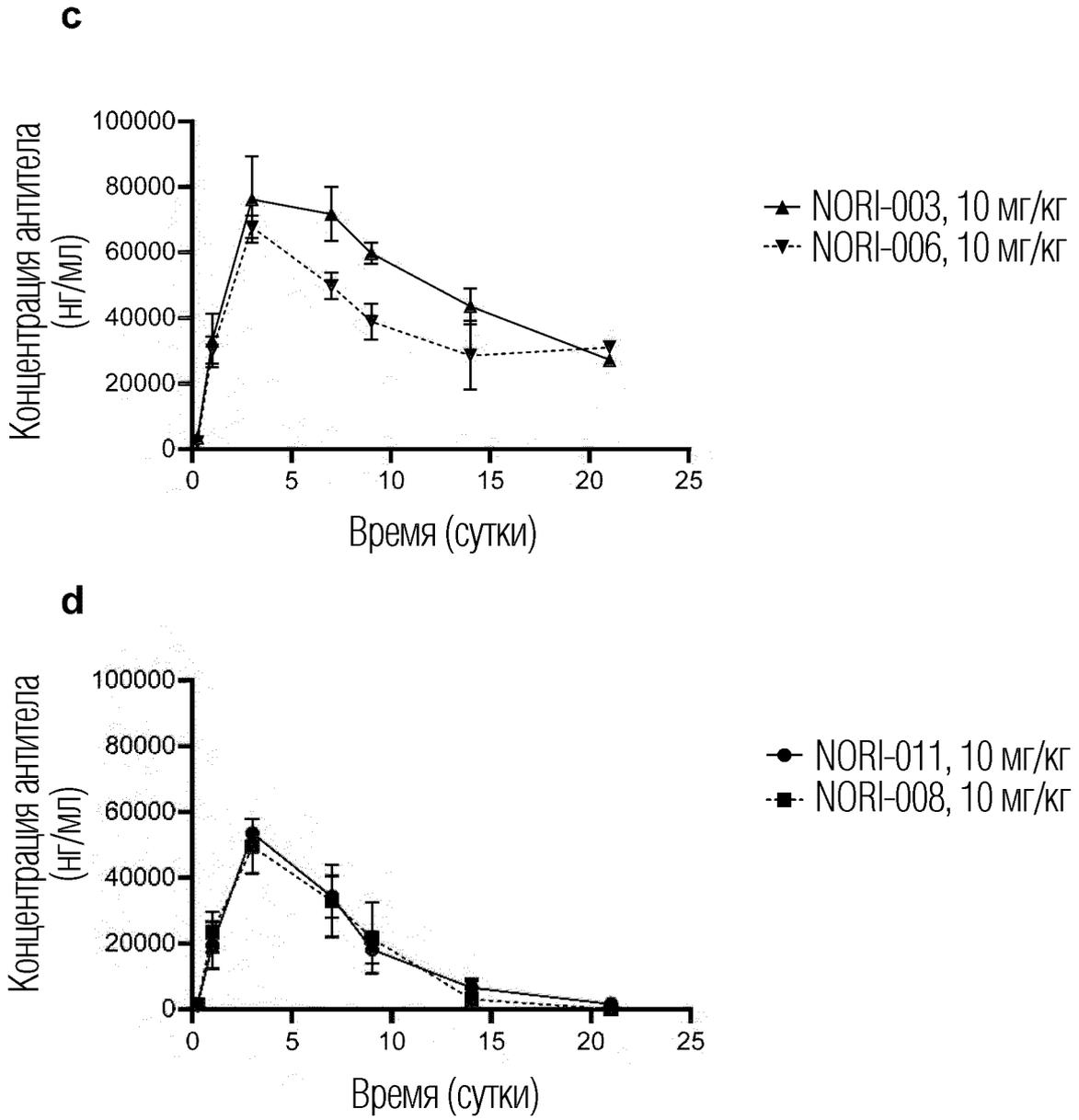
ФИГ. 16



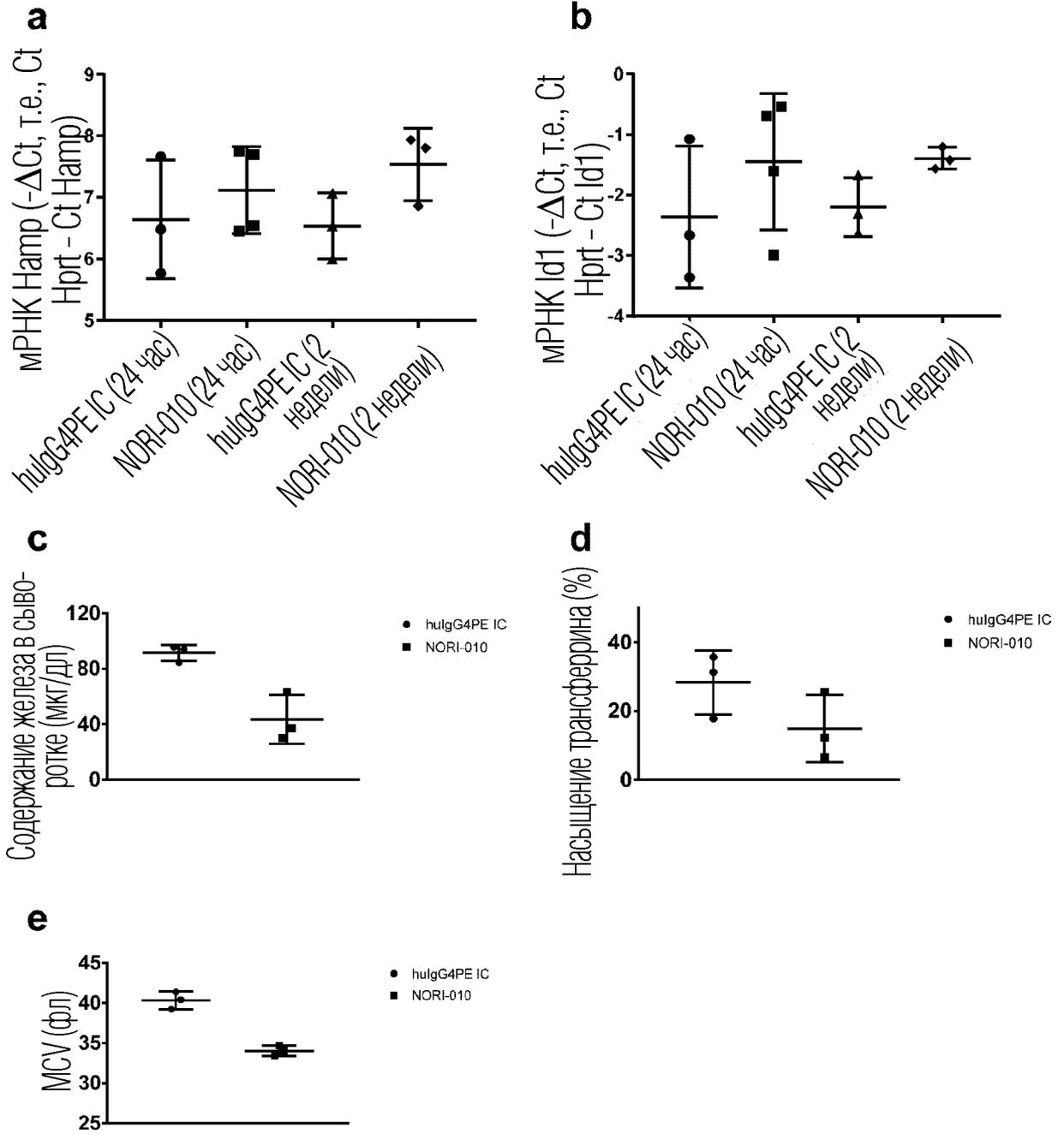
ФИГ. 17



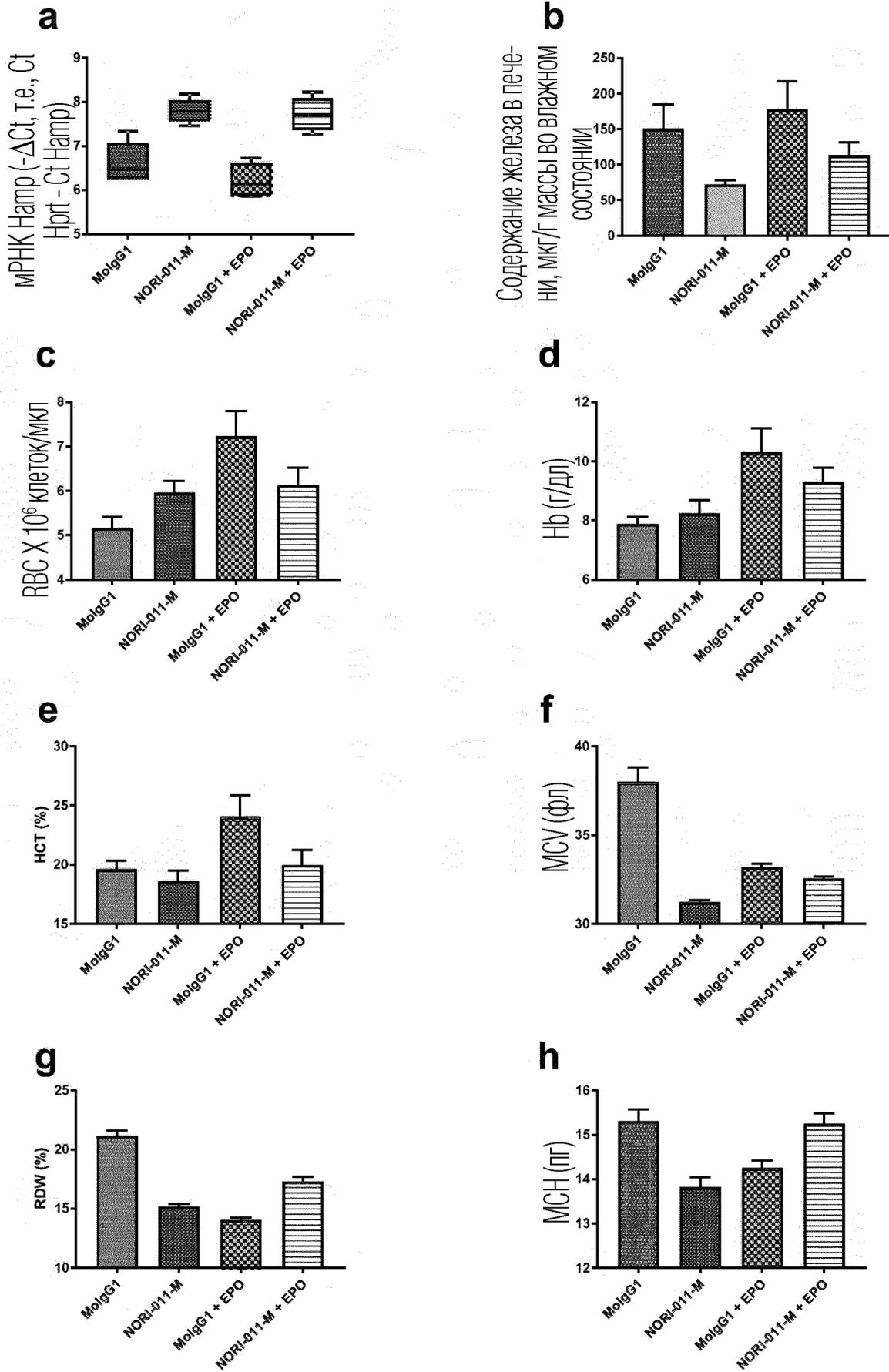
ФИГ. 18 а - б



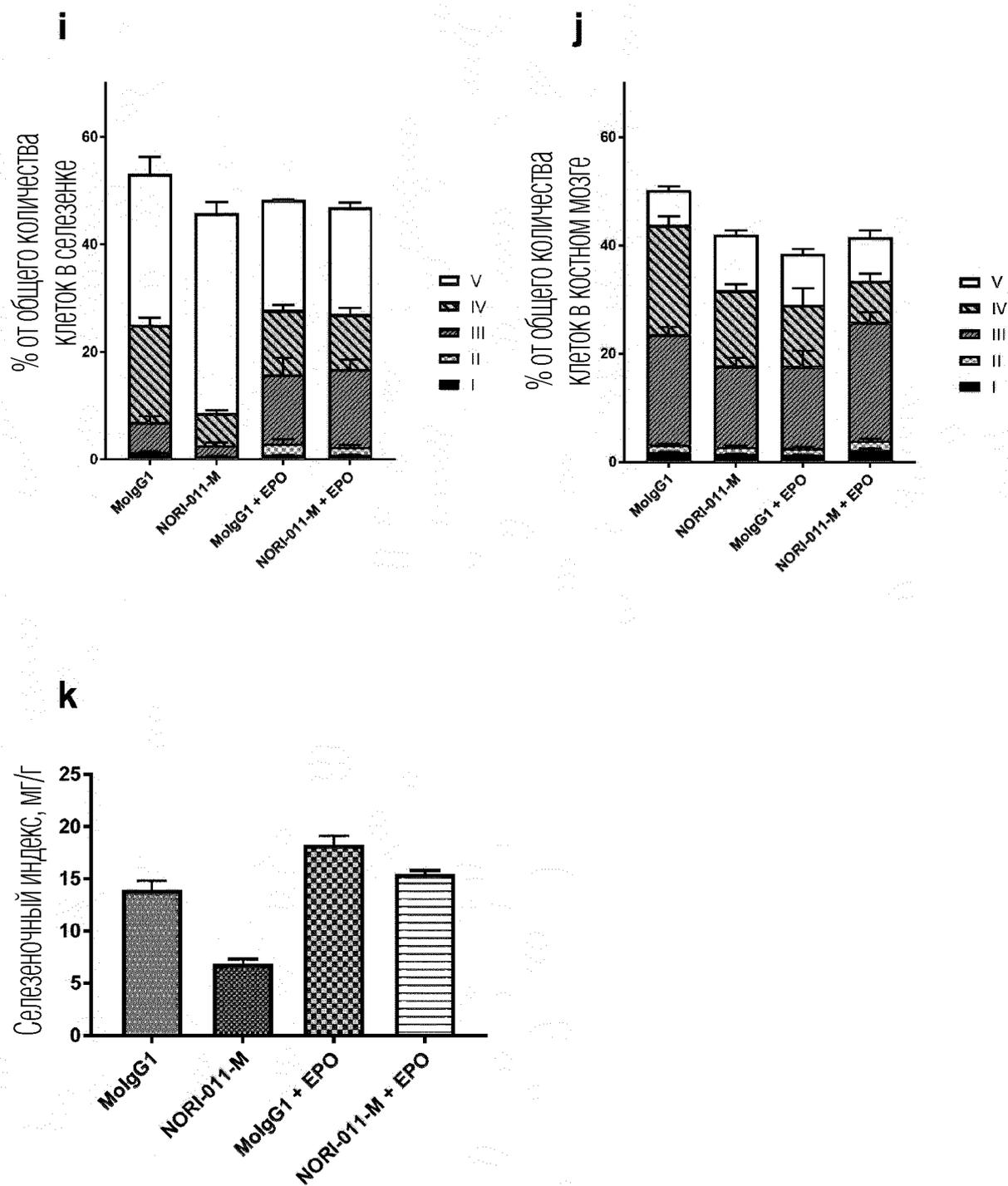
ФИГ. 18 с - d



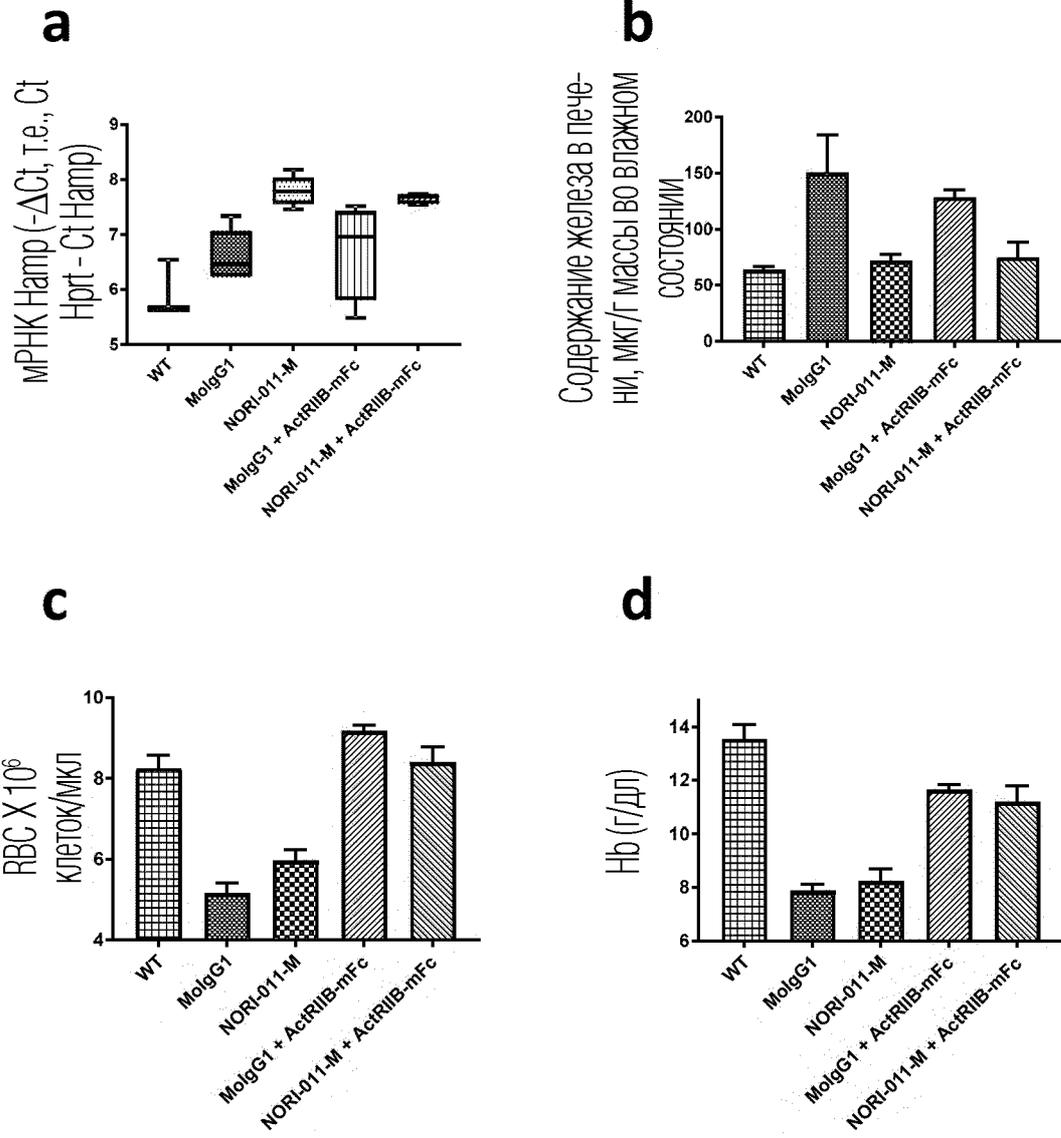
ФИГ. 19



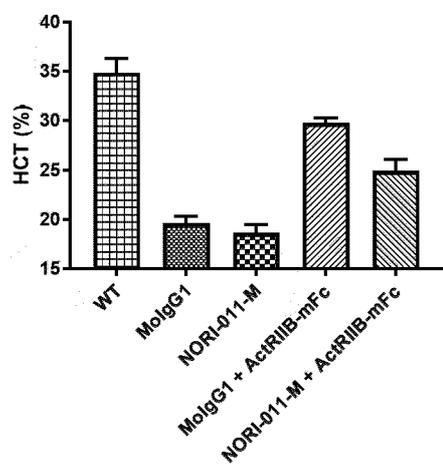
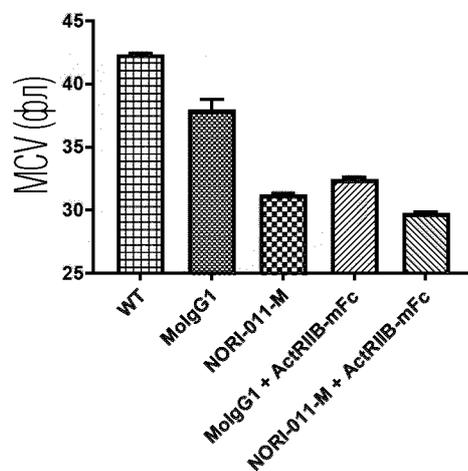
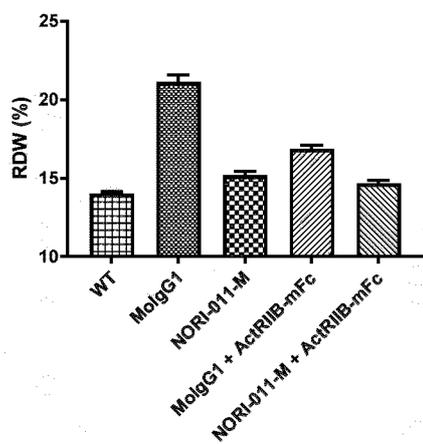
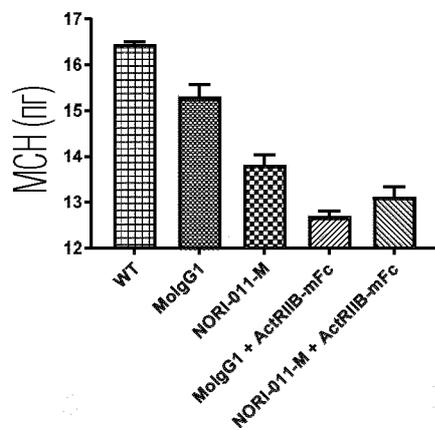
ФИГ. 20 а - h



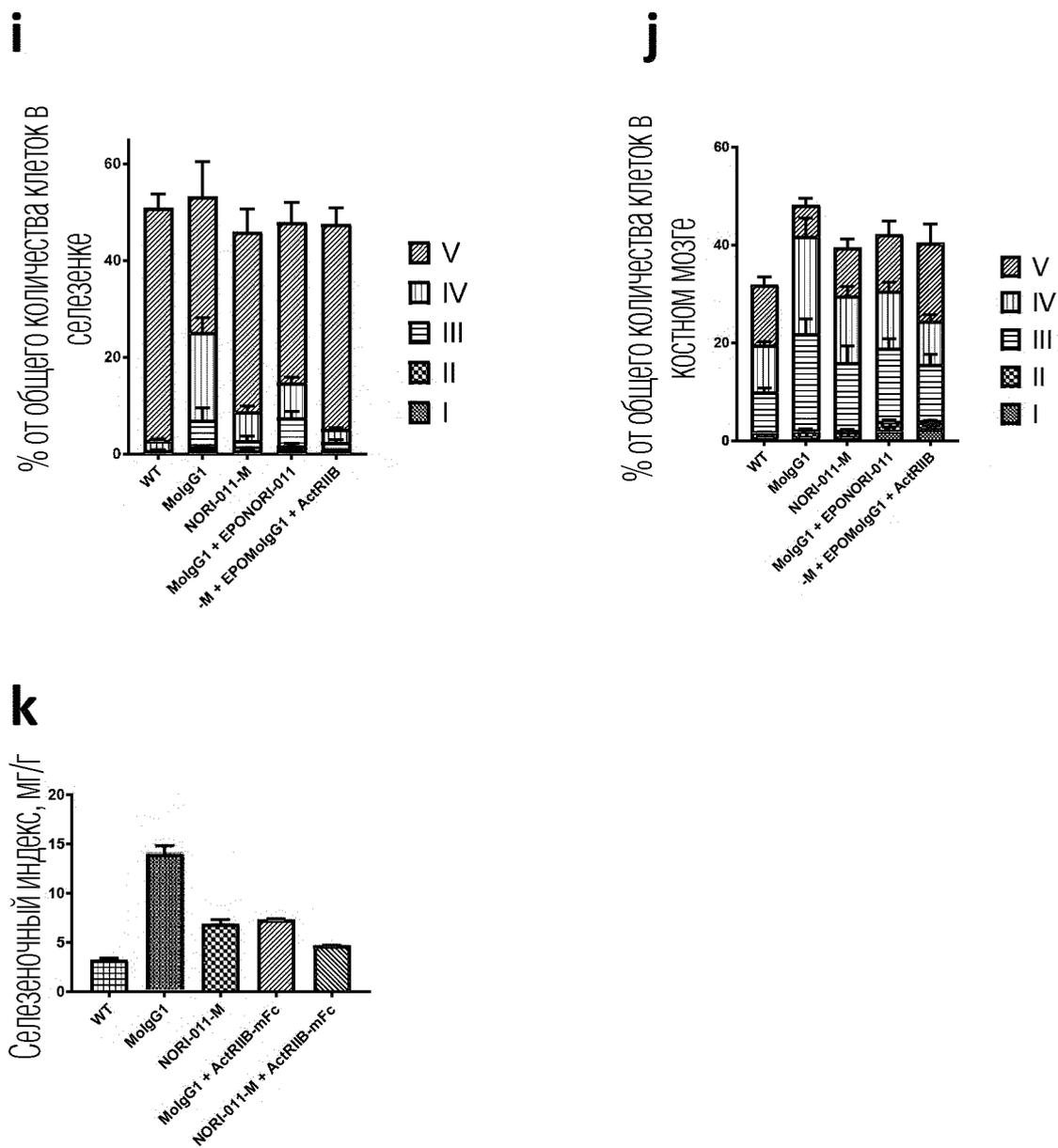
ФИГ. 20 i - k



ФИГ. 21 a - d

e**f****g****h**

ФИГ. 21 e - h



ФИГ. 21 i - k