

## ÖZET

### KAN PIHTILAŞMA FAKTÖRÜ VIII'İN İŞLEVİ İÇİN ALTERNATİF İŞLEVE SAHİP MULTİ-SPESİFİK ANTİJEN BAĞLAYICI MOLEKÜL

Buluş, enzimatik reaksiyonları arttıran bir kofaktör olan kan pıhtılaşma faktörü VIII'i işlevsel olarak ikame eden multispesifik antijen bağlayıcı moleküllere ve aktif bir bileşen olarak böyle bir molekülü içeren farmasötik terkiplere ilişkindir. Buluşa uygun multispesifik antikor, kan pıhtılaşma faktörü VIII'i işlevsel olarak ikame eder, kan pıhtılaşma faktörü IX'u ve/veya aktifleşmiş kan pıhtılaşma faktörü IX'u tanıyan bir birinci antijen bağlayıcı alanı içeren bir birinci polipeptidi ve kan pıhtılaşma faktörü IX'u ve/veya aktifleşmiş kan pıhtılaşma faktörü IX'u tanıyan bir üçüncü antijen bağlayıcı alanı içeren bir üçüncü polipeptidi, yanı sıra kan pıhtılaşma faktörü X'u tanıyan bir ikinci antijen bağlayıcı alanı içeren bir ikinci polipeptidi ve kan pıhtılaşma faktörü X'u tanıyan bir dördüncü antijen bağlayıcı alanı içeren bir dördüncü polipeptidi içerir, burada birinci polipeptid ve üçüncü polipeptidden her biri kan pıhtılaşma faktörü IX veya aktifleşmiş kan pıhtılaşma faktörü IX'a karşı sırasıyla bir antikorun bir H zincir veya L zincirinin bir antijen bağlayıcı alanını içerir; ve ikinci polipeptid ve dördüncü polipeptidden her biri kan pıhtılaşma faktörü X'a karşı bir antikorun sırasıyla bir H zincir veya L zincirinin bir antijen bağlayıcı alanını içerir.

## İSTEMLER

- 1) Multispesifik bir antikor olup, kan pıhtılaşma faktörü VIII'i işlevsel olarak ikame eder ve şunları içerir:
- 5 kan pıhtılaşma faktörü IX'u ve/veya aktifleşmiş kan pıhtılaşma faktörü IX'u tanıyan bir birinci antijen bağlayıcı alanı içeren bir birinci polipeptidi ve
- kan pıhtılaşma faktörü IX'u ve/veya aktifleşmiş kan pıhtılaşma faktörü IX'u tanıyan bir üçüncü antijen bağlayıcı alanı içeren bir üçüncü polipeptidi, ve de
- kan pıhtılaşma faktörü X'u tanıyan bir ikinci antijen bağlayıcı alanı içeren bir ikinci polipeptidi ve
- 10 kan pıhtılaşma faktörü X'u tanıyan bir dördüncü antijen bağlayıcı alanı içeren bir dördüncü polipeptidi; burada
- birinci polipeptid ile üçüncü polipeptidden her biri kan pıhtılaşma faktörü IX veya aktifleşmiş kan pıhtılaşma faktörü IX'a karşı sırasıyla bir antikorun bir H zincir veya L zincirinin bir antijen bağlayıcı alanını içerir; ve
- 15 ikinci polipeptid ve dördüncü polipeptidden her biri kan pıhtılaşma faktörü X'a karşı bir antikorun sırasıyla bir H zincir veya L zincirinin bir antijen bağlayıcı alanını içerir, özelliği şunlardır:
- (a) birinci polipeptidin antijen bağlayıcı alanı, aşağıdaki (a1) ila (a11)'den seçilen aminoasit dizilerinin herhangi birinden oluşan H zincir CDR'ler içeren bir antijen
- 20 bağlayıcı alanı içerir ve ikinci polipeptidin antijen bağlayıcı alanı, aşağıdaki (b1) ila (b11)'den seçilen aminoasit dizilerinin herhangi birinden oluşan H zincir CDR'ler içeren bir antijen bağlayıcı alanı içerir:
- (a1) sırasıyla SEQ ID NO: 75, 76 ve 77'nin (Q1'in H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- 25 (a2) sırasıyla SEQ ID NO: 78, 79 ve 80'in (Q31'in H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- (a3) sırasıyla SEQ ID NO: 81, 82 ve 83'ün (Q64'ün H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- (a4) sırasıyla SEQ ID NO: 84, 85 ve 86'nın (Q85'in H zincir CDR'leri) bir H zincir
- 30 CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- (a5) sırasıyla SEQ ID NO: 87, 88 ve 89'un (Q153'ün H zincir CDR'leri) H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- (a6) sırasıyla SEQ ID NO: 90, 91 ve 92'nin (Q354'ün H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- 35 (a7) sırasıyla SEQ ID NO: 93, 94 ve 95'in (Q360'ın H zincir CDR'leri) H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;

- (a8) sırasıyla SEQ ID NO: 96, 97 ve 98'in (Q405'in H zincir CDR'leri) H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- (a9) sırasıyla SEQ ID NO: 99, 100 ve 101'in (Q458'in H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- 5 (a10) sırasıyla SEQ ID NO: 102, 103 ve 104'ün (Q460'in H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- (a11) sırasıyla SEQ ID NO: 105, 106 ve 107'nin (Q499'un H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- 10 (b1) sırasıyla SEQ ID NO: 108, 109 ve 110'un (J232'nin H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- (b2) sırasıyla SEQ ID NO: 111, 112 ve 113'ün (J259'un H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- (b3) sırasıyla SEQ ID NO: 114, 115 ve 116'nın (J268'in H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- 15 (b4) sırasıyla SEQ ID NO: 117, 118 ve 119'un (J300'ün H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- (b5) sırasıyla SEQ ID NO: 120, 121 ve 122'nin (J321'in H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- (b6) sırasıyla SEQ ID NO: 123, 124 ve 125'in (J326'nin H zincir CDR'leri) H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- 20 (b7) sırasıyla SEQ ID NO: 126, 127 ve 128'in (J327'nin H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- (b8) sırasıyla SEQ ID NO: 129, 130 ve 131'in (J339'un H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- 25 (b9) sırasıyla SEQ ID NO: 132, 133 ve 134'ün (J344'ün H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- (b10) sırasıyla SEQ ID NO: 135, 136 ve 137'nin (J346'nın H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan; ve
- (b11) sırasıyla SEQ ID NO: 174, 175 ve 176'nın (J142'nin H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan; veya
- 30 (b) birinci polipeptidin antijen bağlayıcı alanı, aşağıdaki (a1) ila (a11)'den seçilen aminoasit dizilerinin herhangi birinden oluşan bir H zincir değişken bölge içeren bir antijen bağlayıcı alanı içerir ve ikinci polipeptidin antijen bağlayıcı alanı, aşağıdaki (b1) ila (b11)'den seçilen aminoasit dizilerinin herhangi birinden oluşan bir H zincir değişken bölge içeren bir antijen bağlayıcı alanı içerir:
- 35 (a1) SEQ ID NO: 35'in bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (Q1'in H zincir değişken bölgesi);

- (a2) SEQ ID NO: 36'nın bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (Q31'in H zincir değişken bölgesi);
- (a3) SEQ ID NO: 37'nin bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (Q64'ün H zincir değişken bölgesi);
- 5 (a4) SEQ ID NO: 38'in bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (Q85'in H zincir değişken bölgesi);
- (a5) SEQ ID NO: 39'un bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (Q153'ün H zincir değişken bölgesi);
- (a6) SEQ ID NO: 40'ın bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (Q354'ün H zincir değişken bölgesi);
- 10 (a7) SEQ ID NO: 41'in bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (Q360'ın H zincir değişken bölgesi);
- (a8) SEQ ID NO: 42'nin bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (Q405'in H zincir değişken bölgesi);
- 15 (a9) SEQ ID NO: 43'ün bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (Q458'in H zincir değişken bölgesi);
- (a10) SEQ ID NO: 44'ün bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (Q460'ın H zincir değişken bölgesi);
- (a11) SEQ ID NO: 45'in bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (Q499'un H zincir değişken bölgesi);
- 20 (b1) SEQ ID NO: 46'nın bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (J232'nin H zincir değişken bölgesi);
- (b2) SEQ ID NO: 47'nin bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (J259'un H zincir değişken bölgesi);
- 25 (b3) SEQ ID NO: 48'in bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (J268'in H zincir değişken bölgesi);
- (b4) SEQ ID NO: 49'un bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (J300'ün H zincir değişken bölgesi);
- (b5) SEQ ID NO: 50'nin bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (J321'in H zincir değişken bölgesi);
- 30 (b6) SEQ ID NO: 51'in bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (J326'nın H zincir değişken bölgesi);
- (b7) SEQ ID NO: 52'nin bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (J327'nin H zincir değişken bölgesi);
- 35 (b8) SEQ ID NO: 53'ün bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (J339'un H zincir değişken bölgesi);

- (b9) SEQ ID NO: 54'ün bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (J344'ün H zincir değişken bölgesi);
- (b10) SEQ ID NO: 55'in bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (J346'nın H zincir değişken bölgesi); ve
- 5 (b11) SEQ ID NO: 172'nin bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (J142'nin H zincir değişken bölgesi), burada
- (a) üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid içine dâhil edilen antijen bağlayıcı alanlar, aşağıdaki (c1) ila (c10)'dan seçilen aminoasit dizilerinin herhangi birinden oluşan L zincir CDR'leri içeren bir antijen bağlayıcı alan içerir:
- 10 (c1) SEQ ID NO: 138, 139 ve 140'ın sırasıyla bir L zincir CDR1, 2 ve 3 aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L2'nin L zincir CDR);
- (c2) SEQ ID NO: 141, 142 ve 143'ün sırasıyla bir L zincir CDR1, 2 ve 3 aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L45'in L zincir CDR);
- (c3) SEQ ID NO: 144, 145 ve 146'nın sırasıyla bir L zincir CDR1, 2 ve 3 aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L248'in L zincir CDR);
- 15 (c4) SEQ ID NO: 147, 148 ve 149'un sırasıyla bir L zincir CDR1, 2 ve 3 aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L324'ün L zincir CDR);
- (c5) SEQ ID NO: 150, 151 ve 152'nin sırasıyla bir L zincir CDR1, 2 ve 3 aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L334'ün L zincir CDR);
- 20 (c6) SEQ ID NO: 153, 154 ve 155'in sırasıyla bir L zincir CDR1, 2 ve 3 aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L377'nin L zincir CDR);
- (c7) SEQ ID NO: 156, 157 ve 158'in sırasıyla bir L zincir CDR1, 2 ve 3 aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L404'ün L zincir CDR);
- (c8) SEQ ID NO: 159, 160 ve 161'in sırasıyla bir L zincir CDR1, 2 ve 3 aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L406'nın L zincir CDR);
- 25 (c9) SEQ ID NO: 137, 138 ve 139'un sırasıyla bir L zincir CDR1, 2 ve 3 aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L408'in L zincir CDR); ve
- (c10) SEQ ID NO: 177, 178 ve 179'un sırasıyla bir L zincir CDR1, 2 ve 3 aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L180'in L zincir CDR); veya
- 30 (b) üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid içine dâhil edilen antijen bağlayıcı alanlar, aşağıdaki (c1) ila (c 10)'dan seçilen aminoasit dizilerinin herhangi birinden oluşan L zincir değişken bölgeyi içeren bir antijen bağlayıcı alan içerir:
- (c1) SEQ ID NO: 56'nın bir L zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L2'nin L zincir değişken bölgesi);
- 35 (c2) SEQ ID NO: 57'nin bir L zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L45'in L zincir değişken bölgesi);

- (c3) SEQ ID NO: 58'in bir L zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L248'in L zincir değişken bölgesi);
- (c4) SEQ ID NO: 59'un bir L zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L324'ün L zincir değişken bölgesi);
- 5 (c5) SEQ ID NO: 60'ın bir L zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L334'ün L zincir değişken bölgesi);
- (c6) SEQ ID NO: 61'in bir L zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L377'nin L zincir değişken bölgesi);
- (c7) SEQ ID NO: 62'nin bir L zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L404'ün L zincir değişken bölgesi);
- 10 (c8) SEQ ID NO: 63'ün bir L zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L406'nın L zincir değişken bölgesi);
- (c9) SEQ ID NO: 64'ün bir L zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L408'in L zincir değişken bölgesi); ve
- 15 (c10) SEQ ID NO: 173'ün bir L zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L180'in L zincir değişken bölgesi),
- burada kan pıhtılaşma faktörü VIII için işlevsel ikame, SEQ ID NO: 165 ve 166'yı içeren bir H zincir ve SEQ ID NO: 167'yi içeren ortak paylaşılan L zinciri içeren bispesifik antikor hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ aktivitesinden daha yüksek bir aktifleşmiş kan pıhtılaşma faktörü X (F.Xa) üretim-destekleme aktivitesinden kaynaklanır.
- 20
- 2) İstem 1'e uygun multispesifik antikor olup, özelliği şunlardır:
- (a) birinci ve ikinci polipeptidler ayrıca bir antikor H zincir sabit bölgesi ve üçüncü ve dördüncü polipeptidler bir antikor L zincir sabit bölgesini içerirler; ya da
- (b) birinci ve ikinci polipeptidler bir antikor H zincir sabit bölgesi ve üçüncü ve dördüncü polipeptidler bir antikor L zincir sabit bölgesini içerirler ve buradaki üçüncü polipeptid ile dördüncü polipeptid ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir.
- 25
- 3) İstem 2'ye uygun multispesifik antikor olup, özelliği şunlardır:
- (a) birinci polipeptid aşağıdaki (d1) ila (d6)'dan oluşan gruptan ya da aşağıdaki (d7) ila (d9)'dan oluşan gruptan seçilen aminoasit dizilerinin herhangi birinden oluşan bir antikor H zincir sabit bölgesini içerir ve ikinci polipeptid, yukarıda belirtilen birinci polipeptidinkinden farklı bir gruptan seçilen aminoasit dizilerinin herhangi birinden oluşan bir antikor H zincir sabit bölgesini içerir:
- (d1) SEQ ID NO: 65'in bir H zincir sabit bölgesi;
- (d2) SEQ ID NO: 66'nın bir H zincir sabit bölgesi;
- 35 (d3) SEQ ID NO: 67'nin bir H zincir sabit bölgesi;
- (d4) SEQ ID NO: 68'in bir H zincir sabit bölgesi;

- (d5) SEQ ID NO: 69'un bir H zincir sabit bölgesi;
- (d6) SEQ ID NO: 70'in bir H zincir sabit bölgesi;
- (d7) SEQ ID NO: 71'in bir H zincir sabit bölgesi;
- (d8) SEQ ID NO: 72'nin bir H zincir sabit bölgesi; ve
- 5 (d9) SEQ ID NO: 73'ün bir H zincir sabit bölgesi;
- (b) üçüncü ve dördüncü polipeptidler, aşağıdaki aminoasit dizisinden oluşan antikor L zincir sabit bölgesini içerirler:
- (e) SEQ ID NO: 74'ün bir L zincir sabit bölgesi; ya da
- (c) birinci polipeptid aşağıdaki (a1) ile (a14)'den seçilen herhangi bir antikor H zincirini
- 10 içerir, ikinci polipeptid aşağıdaki (b1) ile (b12)'den seçilen herhangi bir antikor H zincirini içerir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid aşağıdaki (c1) ile (c10)'dan seçilen herhangi bir antikor L zincirini içerir:
- (a1) SEQ ID NO: 1 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir;
- (a2) SEQ ID NO: 2 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir;
- 15 (a3) SEQ ID NO: 3 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir;
- (a4) SEQ ID NO: 10 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir;
- (a5) SEQ ID NO: 11 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir;
- (a6) SEQ ID NO: 12 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir;
- (a7) SEQ ID NO: 13 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir;
- 20 (a8) SEQ ID NO: 14 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir;
- (a9) SEQ ID NO: 15 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir;
- (a10) SEQ ID NO: 16 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir;
- (a11) SEQ ID NO: 17 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir;
- (a12) SEQ ID NO: 18 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir;
- 25 (a13) SEQ ID NO: 19 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir;
- (a14) SEQ ID NO: 20 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir;
- (b1) SEQ ID NO: 4 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir;
- (b2) SEQ ID NO: 5 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir;
- (b3) SEQ ID NO: 6 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir;
- 30 (b4) SEQ ID NO: 7 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir;
- (b5) SEQ ID NO: 21 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir;
- (b6) SEQ ID NO: 22 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir;
- (b7) SEQ ID NO: 23 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir;
- (b8) SEQ ID NO: 24 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir;
- 35 (b9) SEQ ID NO: 25 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir;
- (b10) SEQ ID NO: 26 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir;
- (b11) SEQ ID NO: 27 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir;

- (b12) SEQ ID NO: 170 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir;  
(c1) SEQ ID NO: 8 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor L zincir;  
(c2) SEQ ID NO: 9 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor L zincir;  
(c3) SEQ ID NO: 28 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor L zincir;  
5 (c4) SEQ ID NO: 29 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor L zincir;  
(c5) SEQ ID NO: 30 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor L zincir;  
(c6) SEQ ID NO: 31 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor L zincir;  
(c7) SEQ ID NO: 32 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor L zincir;  
(c8) SEQ ID NO: 33 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor L zincir;  
10 (c9) SEQ ID NO: 34 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor L zincir; ve  
(c10) SEQ ID NO: 171 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor L zincir.
- 4) Bispesifik antikor olup, aşağıdaki (a) ila (u)'dan herhangi birine uygundur:
- (a) şöyle bir bispesifik antikor: birinci polipeptid SEQ ID NO: 1 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 4 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 9'un ortak olarak paylaşılan L zincirdir;  
15
- (b) şöyle bir bispesifik antikor: birinci polipeptid SEQ ID NO: 1 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 5 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 9'un ortak olarak paylaşılan L zincirdir;  
20
- (c) şöyle bir bispesifik antikor: birinci polipeptid SEQ ID NO: 2 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 6 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 8'in ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;  
25
- (d) şöyle bir bispesifik antikor: birinci polipeptid SEQ ID NO: 3 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 7 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 9'un ortak olarak paylaşılan L zincirdir;  
30
- (e) şöyle bir bispesifik antikor: birinci polipeptid SEQ ID NO: 10 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 6 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 30'un ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;  
35
- (f) şöyle bir bispesifik antikor: birinci polipeptid SEQ ID NO: 10 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 7 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 33'ün ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;

- (g) şöyle bir bispesifik antikor: birinci polipeptid SEQ ID NO: 11 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 4 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 33'ün ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- 5 (h) şöyle bir bispesifik antikor: birinci polipeptid SEQ ID NO: 11 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 5 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 30'un ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- 10 (i) şöyle bir bispesifik antikor: birinci polipeptid SEQ ID NO: 12 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 21 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 33'ün ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- 15 (j) şöyle bir bispesifik antikor: birinci polipeptid SEQ ID NO: 13 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 22 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 29'un ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- 20 (k) şöyle bir bispesifik antikor: birinci polipeptid SEQ ID NO: 14 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 21 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 33'ün ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- 25 (l) şöyle bir bispesifik antikor: birinci polipeptid SEQ ID NO: 15 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 23 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 30'un ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- 30 (m) şöyle bir bispesifik antikor: birinci polipeptid SEQ ID NO: 16 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 21 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 28'in ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- 35 (n) şöyle bir bispesifik antikor: birinci polipeptid SEQ ID NO: 17 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 27 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 34'ün ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- (o) şöyle bir bispesifik antikor: birinci polipeptid SEQ ID NO: 18 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 25 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 30'un ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;

- (p) şöyle bir bispesifik antikor: birinci polipeptid SEQ ID NO: 19 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 24 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 30'un ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- 5 (q) şöyle bir bispesifik antikor: birinci polipeptid SEQ ID NO: 19 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 24 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 31'in ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- 10 (r) şöyle bir bispesifik antikor: birinci polipeptid SEQ ID NO: 19 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 27 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 28'in ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- 15 (s) şöyle bir bispesifik antikor: birinci polipeptid SEQ ID NO: 20 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 25 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 32'nin ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- 20 (t) şöyle bir bispesifik antikor: birinci polipeptid SEQ ID NO: 20 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 26 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 31'in ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir; ve
- (u) şöyle bir bispesifik antikor: birinci polipeptid SEQ ID NO: 12 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 170 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 171'in ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir.
- 25 5) Nükleik asit olup, istem 1 ile 3'den herhangi birine uygun multispesifik antikoru veya istem 4'e uygun bispesifik antikoru kodlar.
- 6) Vektör olup, istem 5'e uygun nükleik asit ile dâhil olur.
- 7) Hücre olup, istem 5'e uygun nükleik asidi ya da istem 6'ya uygun vektörü içerir.
- 8) Yöntem olup, istem 7'ye uygun hücreyi kültürlenme yoluyla istem 1 ile 3'den herhangi birine uygun multispesifik antikoru veya istem 4'e uygun bispesifik antikoru üretmek
- 30 içindir.
- 9) Farmasötik terkip olup, farmasötik açıdan kabul edilebilir bir taşıyıcı madde ile istem 1 ile 3'den herhangi birine uygun multispesifik antikoru ya da istem 4'e uygun bispesifik antikoru içerir.

- 10) İstem 9'a uygun terkip olup, kanama, kanamaya eşlik eden bir hastalık veya kanamadan kaynaklanan bir hastalığın önlenme ve/veya tedavisinde kullanılmak için farmasötik bir terkiptir.
- 5 11) İstem 10'a uygun kullanım için terkip olup, özelliği kanama, kanamaya eşlik eden hastalık veya kanamadan kaynaklanan hastalığın, kan pıhtılaşma faktörü VIII ve/veya aktifleşmiş kan pıhtılaşma faktörü VIII'in aktivitesinde bir azalma veya eksiklik nedeniyle gelişen ve/veya ilerleyen bir hastalık olmasıdır.
- 12) İstem 11'e uygun kullanım için terkip olup, özelliği şunlardır:
- 10 (a) kan pıhtılaşma faktörü VIII ve/veya aktifleşmiş kan pıhtılaşma faktörü VIII'in aktivitesinde bir azalma veya eksiklik nedeniyle gelişen ve/veya ilerleyen hastalık, hemofili A'dır;
- 15 (b) kan pıhtılaşma faktörü VIII ve/veya aktifleşmiş kan pıhtılaşma faktörü VIII'in aktivitesinde bir azalma veya eksiklik nedeniyle gelişen ve/veya ilerleyen hastalık, kan pıhtılaşma faktörü VIII ve/veya aktifleşmiş kan pıhtılaşma faktörü VIII'e karşı bir inhibitörün ortaya çıkışı gösteren bir hastalıktır;
- (c) kan pıhtılaşma faktörü VIII ve/veya aktifleşmiş kan pıhtılaşma faktörü VIII'in aktivitesinde bir azalma veya eksiklik nedeniyle gelişen ve/veya ilerleyen hastalık, edinilmiş hemofilidir; ya da
- 20 (d) kan pıhtılaşma faktörü VIII ve/veya aktifleşmiş kan pıhtılaşma faktörü VIII'in aktivitesinde bir azalma nedeniyle gelişen ve/veya ilerleyen hastalık, von Willebrand hastalığıdır.
- 13) Kit olup, en azından şunu içerir:
- istem 1 ila 3'den herhangi birine uygun multispesifik antijen bağlayıcı molekülü ya da
- istem 4'e uygun bispesifik antikoru ya da
- 25 istem 9 ila 12'den herhangi birine uygun terkibi.

KAN PIHTILAŞMA FAKTÖRÜ VIII'İN İŞLEVİ İÇİN ALTERNATİF  
İŞLEVE SAHİP MULTI-SPESİFİK ANTİJEN BAĞLAYICI MOLEKÜL

TEKNİK ALAN

Mevcut buluş, enzimatik reaksiyonları arttıran bir kofaktör olan kan pıhtılaşma faktörü VIII'i işlevsel olarak ikame eden multispesifik antijen bağlayıcı moleküllere ve aktif bir bileşen olarak böyle bir molekülü içeren farmasötik terkiplere ilişkindir.

5 ARKA PLANDAKİ TEKNİK

Hemofili A, kan pıhtılaşma faktörü VIII (F.VIII) işlevinin kalıtsal bir azalması ya da eksikliğinden kaynaklanan bir kanama anormalliğidir. Hemofili A hastalarına kanama için genellikle bir F.VIII terkibi verilir (isteğe bağlı uygulama). Son yıllarda F.VIII terkipleri kanama olgularını önlemek için profilaktik olarak uygulanmaktadır (önleyici uygulama, 10 Patent-dışı Belgeler 1 ve 2). F.VIII terkiplerinin kanda yarılanma ömrü yaklaşık 12 ila 16 saattir. Bu nedenle, sürekli önleme için F.VIII terkipleri hastalara haftada üç kez uygulanır (Patent-dışı Belgeler 3 ve 4). İsteğe bağlı uygulamalarda, F.VIII terkipleri ayrıca gerektiğinde yeniden kanamayı önlemek için düzenli aralıklarla verilir. Buna ek olarak, F.VIII terkiplerinin uygulanması intravenöz olarak yapılır. Dolayısıyla, F.VIII terkiplerinden 15 daha az yük olan farmasötik maddelere kuvvetli bir ihtiyaç duyulmaktadır.

Bazen, hemofili hastalarında anti-F.VIII antikorları (inhibitörler) gelişir. Böyle inhibitörler, F.VIII terkiplerinin etkilerini iptal eder. İnhibitörleri geliştiren hastalarda (inhibitör hastaları) kanama için baypas terkipleri uygulanır. Bunların etki mekanizmaları F.VIII işlevine, yani aktifleşmiş kan pıhtılaşma faktörü IX (F.IXa) tarafından kan pıhtılaştırma faktörü X (F.X) 20 aktivasyonunu katalize eden fonksiyona bağımlı değildir. Bu nedenle, bazı durumlarda baypas terkipleri kanamayı yeterince durduramaz. Buna göre, inhibitörlerin varlığından etkilenmeyen ve işlevsel olarak F.VIII'i ikame edebilen farmasötik maddelere güçlü bir ihtiyaç duyulmaktadır.

Son zamanlarda, sorunu çözmek için bir araç olarak, işlevsel olarak F.VIII'in yerini alan 25 antikorlar ve bunların kullanımı açıklanmıştır (Patent Belgeleri 1, 2 ve 3). Antikorlar, anti-F.VIII otoantikorlarının mevcut olduğu edinilmiş hemofili için ve von Willebrand faktörünün (vWF) bir anormalliği veya işlev eksikliğinden kaynaklanan von Willebrand hastalığı için etkili olabilir, ancak F.VIII'i işlevsel olarak ikame etme aktivitesi her zaman yeterli değildir. Dolayısıyla, yüksek bir hemostatik etki sergileyen farmasötik maddeler olarak, F.VIII'i 30 işlevsel olarak yukarıda belirtilen antikorlardan daha yüksek bir aktivite ile ikame eden antikorlar arzu edilmiştir.

## ÖNCEKİ TEKNİĞE AİT BELGELER

### Patent Belgesi

[Patent Belgesi 1] WO 2005/035754

[Patent Belgesi 2] WO 2005/035756

5 [Patent Belgesi 3] WO 2006/109592

### Patent-dışı Belge

[Patent-dışı Belge 1] Blood 58, 1-13 (1981)

[Patent-dışı Belge 2] Nature 312, 330-337 (1984)

[Patent-dışı Belge 3] Nature 312, 337-342 (1984)

10 [Patent-dışı Belge4] Biochim.Biophys.Acta 871, 268-278 (1986)

## BULUŞUN ÖZETİ

### Buluşla Çözülecek Sorunlar

Mevcut buluşun bir amacı, enzimatik reaksiyonları arttıran bir kofaktör olan F.VIII'i işlevsel olarak ikame eden multispesifik antijen bağlayıcı molekülleri sağlamaktır.

### Sorunları Çözmek için Yollar

15 Özel araştırmaların sonucunda, mevcut buluş sahipleri, F.IX/F.IXa ve F.X'un ikisine de spesifik olarak bağlanan çeşitli bispesifik antikorlar arasından bilinen antikorlara göre daha iyi bir F.Xa üretim-destekleme aktivitesine sahip ve F.VIII'in kofaktör işlevini, yani F.IXa tarafından (F.Xa üretim-destekleme işlevi) F.X aktivasyonunu destekleme işlevini ikame eden bispesifik antikorları keşfetmeyi başarmışlardır.

Ayrıca, mevcut buluş sahipleri, bu antikorların F.Xa üretim-destekleme aktivitesi arttırmak için önemli olan, F.VIII'i işlevsel olarak ikame etme aktivitesine sahip bispesifik antikorların aminoasit dizilerindeki pozisyonları bulmayı başardılar ve böylece bu aminoasitleri değiştirerek F.VIII'i işlevsel olarak ikame etme aktivitesinin daha da arttırıldığı bispesifik antikorları başarıyla elde ettiler. Ayrıca, yalnızca F.VIII'i işlevsel olarak ikame etme aktivitesine değil aynı zamanda düşük F.Xase inhibisyon etkisine sahip olan bispesifik antikorları elde etmeyi başardılar. Bu özelliklerin ikisini de sağlamak çok zordur.

Mevcut buluş, işlevsel olarak kan pıhtılaşma faktörü VIII'i ikame eden multispesifik bir antikora ilişkindir, bu antikor şunları içerir: kan pıhtılaşma faktörü IX'u ve/veya aktifleşmiş kan pıhtılaşma faktörü IX'u tanıyan bir birinci antijen bağlayıcı alanı içeren bir birinci polipeptid ve kan pıhtılaşma faktörü IX'u ve/veya aktifleşmiş kan pıhtılaşma faktörü IX'u tanıyan bir üçüncü antijen bağlayıcı alanı içeren bir üçüncü polipeptid ve de kan pıhtılaşma faktörü X'u tanıyan bir ikinci antijen bağlayıcı alanı içeren bir ikinci polipeptid ve kan pıhtılaşma faktörü X'u tanıyan bir dördüncü antijen bağlayıcı alanı içeren bir dördüncü polipeptid, buradaki birinci polipeptid ile üçüncü polipeptidden her biri kan pıhtılaşma

faktörü IX veya aktifleşmiş kan pıhtılaşma faktörü IX'a karşı sırasıyla bir antikorun bir H zincir veya L zincirinin bir antijen bağlayıcı alanını içerir; ve ikinci polipeptid ve dördüncü polipeptidden her biri kan pıhtılaşma faktörü X'a karşı bir antikorun sırasıyla bir H zincir veya L zincirinin bir antijen bağlayıcı alanını içerir, özelliği şunlardır:

- 5 (a) birinci polipeptidin antijen bağlayıcı alanı, aşağıdaki (a1) ila (a11)'den seçilen aminoasit dizilerinin herhangi birinden oluşan H zincir CDR'ler içeren bir antijen bağlayıcı alanı içerir ve ikinci polipeptidin antijen bağlayıcı alanı, aşağıdaki (b1) ila (b11)'den seçilen aminoasit dizilerinin herhangi birinden oluşan H zincir CDR'ler içeren bir antijen bağlayıcı alanı içerir:
- 10 (a1) sırasıyla SEQ ID NO: 75, 76 ve 77'nin (Q1'in H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- (a2) sırasıyla SEQ ID NO: 78, 79 ve 80'in (Q31'in H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- (a3) sırasıyla SEQ ID NO: 81, 82 ve 83'ün (Q64'ün H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- 15 (a4) sırasıyla SEQ ID NO: 84, 85 ve 86'nın (Q85'in H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- (a5) sırasıyla SEQ ID NO: 87, 88 ve 89'un (Q153'ün H zincir CDR'leri) H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- (a6) sırasıyla SEQ ID NO: 90, 91 ve 92'nin (Q354'ün H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 20 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- (a7) sırasıyla SEQ ID NO: 93, 94 ve 95'in (Q360'ın H zincir CDR'leri) H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- (a8) sırasıyla SEQ ID NO: 96, 97 ve 98'in (Q405'in H zincir CDR'leri) H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- 25 (a9) sırasıyla SEQ ID NO: 99, 100 ve 101'in (Q458'in H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- (a10) sırasıyla SEQ ID NO: 102, 103 ve 104'ün (Q460'ın H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- (a11) sırasıyla SEQ ID NO: 105, 106 ve 107'nin (Q499'un H zincir CDR'leri) bir H zincir 30 CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- (b1) sırasıyla SEQ ID NO: 108, 109 ve 110'un (J232'nin H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- (b2) sırasıyla SEQ ID NO: 111, 112 ve 113'ün (J259'un H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- 35 (b3) sırasıyla SEQ ID NO: 114, 115 ve 116'nın (J268'in H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;

- (b4) sırasıyla SEQ ID NO: 117, 118 ve 119'un (J300'ün H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- (b5) sırasıyla SEQ ID NO: 120, 121 ve 122'nin (J321'in H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- 5 (b6) sırasıyla SEQ ID NO: 123, 124 ve 125'in (J326'nın H zincir CDR'leri) H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- (b7) sırasıyla SEQ ID NO: 126, 127 ve 128'in (J327'nin H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- (b8) sırasıyla SEQ ID NO: 129, 130 ve 131'in (J339'un H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- 10 (b9) sırasıyla SEQ ID NO: 132, 133 ve 134'ün (J344'ün H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- (b10) sırasıyla SEQ ID NO: 135, 136 ve 137'nin (J346'nın H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan; ve
- 15 (b11) sırasıyla SEQ ID NO: 174, 175 ve 176'nın (J142'nin H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan; veya
- (b) birinci polipeptidin antijen bağlayıcı alanı, aşağıdaki (a1) ila (a11)'den seçilen aminoasit dizilerinin herhangi birinden oluşan bir H zincir değişken bölge içeren bir antijen bağlayıcı alanı içerir ve ikinci polipeptidin antijen bağlayıcı alanı, aşağıdaki (b1) ila (b11)'den seçilen aminoasit dizilerinin herhangi birinden oluşan bir H zincir değişken bölge içeren bir antijen bağlayıcı alanı içerir:
- 20 (a1) SEQ ID NO: 35'in bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (Q1'in H zincir değişken bölgesi);
- (a2) SEQ ID NO: 36'nın bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (Q31'in H zincir değişken bölgesi);
- 25 (a3) SEQ ID NO: 37'nin bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (Q64'ün H zincir değişken bölgesi);
- (a4) SEQ ID NO: 38'in bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (Q85'in H zincir değişken bölgesi);
- 30 (a5) SEQ ID NO: 39'un bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (Q153'ün H zincir değişken bölgesi);
- (a6) SEQ ID NO: 40'ın bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (Q354'ün H zincir değişken bölgesi);
- (a7) SEQ ID NO: 41'in bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (Q360'ın H zincir değişken bölgesi);
- 35 (a8) SEQ ID NO: 42'nin bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (Q405'in H zincir değişken bölgesi);

- (a9) SEQ ID NO: 43'ün bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (Q458'in H zincir değişken bölgesi);
- (a10) SEQ ID NO: 44'ün bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (Q460'ın H zincir değişken bölgesi);
- 5 (a11) SEQ ID NO: 45'in bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (Q499'un H zincir değişken bölgesi);
- (b1) SEQ ID NO: 46'nın bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (J232'nin H zincir değişken bölgesi);
- (b2) SEQ ID NO: 47'nin bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (J259'un H zincir değişken bölgesi);
- 10 (b3) SEQ ID NO: 48'in bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (J268'in H zincir değişken bölgesi);
- (b4) SEQ ID NO: 49'un bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (J300'ün H zincir değişken bölgesi);
- 15 (b5) SEQ ID NO: 50'nin bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (J321'in H zincir değişken bölgesi);
- (b6) SEQ ID NO: 51'in bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (J326'nın H zincir değişken bölgesi);
- (b7) SEQ ID NO: 52'nin bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (J327'nin H zincir değişken bölgesi);
- 20 (b8) SEQ ID NO: 53'ün bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (J339'un H zincir değişken bölgesi);
- (b9) SEQ ID NO: 54'ün bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (J344'ün H zincir değişken bölgesi);
- 25 (b10) SEQ ID NO: 55'in bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (J346'nın H zincir değişken bölgesi); ve
- (b11) SEQ ID NO: 172'nin bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (J142'nin H zincir değişken bölgesi), burada
- (a) üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid içine dâhil edilen antijen bağlayıcı alanlar, aşağıdaki (c1) ile (c10)'dan seçilen aminoasit dizilerinin herhangi birinden oluşan L zincir CDR'leri içeren bir antijen bağlayıcı alan içerir:
- 30 (c1) SEQ ID NO: 138, 139 ve 140'ın sırasıyla bir L zincir CDR1, 2 ve 3 aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L2'nin L zincir CDR);
- (c2) SEQ ID NO: 141, 142 ve 143'ün sırasıyla bir L zincir CDR1, 2 ve 3 aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L45'in L zincir CDR);
- 35 (c3) SEQ ID NO: 144, 145 ve 146'nın sırasıyla bir L zincir CDR1, 2 ve 3 aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L248'in L zincir CDR);

- (c4) SEQ ID NO: 147, 148 ve 149'un sırasıyla bir L zincir CDR1, 2 ve 3 aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L324'ün L zincir CDR);
- (c5) SEQ ID NO: 150, 151 ve 152'nin sırasıyla bir L zincir CDR1, 2 ve 3 aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L334'ün L zincir CDR);
- 5 (c6) SEQ ID NO: 153, 154 ve 155'in sırasıyla bir L zincir CDR1, 2 ve 3 aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L377'nin L zincir CDR);
- (c7) SEQ ID NO: 156, 157 ve 158'in sırasıyla bir L zincir CDR1, 2 ve 3 aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L404'ün L zincir CDR);
- (c8) SEQ ID NO: 159, 160 ve 161'in sırasıyla bir L zincir CDR1, 2 ve 3 aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L406'nın L zincir CDR);
- 10 (c9) SEQ ID NO: 137, 138 ve 139'un sırasıyla bir L zincir CDR1, 2 ve 3 aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L408'in L zincir CDR); ve
- (c10) SEQ ID NO: 177, 178 ve 179'un sırasıyla bir L zincir CDR1, 2 ve 3 aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L180'in L zincir CDR); veya
- 15 (b) üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid içine dâhil edilen antijen bağlayıcı alanlar, aşağıdaki (c1) ila (c 10)'dan seçilen aminoasit dizilerinin herhangi birinden oluşan L zincir değişken bölgeyi içeren bir antijen bağlayıcı alan içerir:
- (c1) SEQ ID NO: 56'nin bir L zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L2'nin L zincir değişken bölgesi);
- 20 (c2) SEQ ID NO: 57'nin bir L zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L45'in L zincir değişken bölgesi);
- (c3) SEQ ID NO: 58'in bir L zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L248'in L zincir değişken bölgesi);
- (c4) SEQ ID NO: 59'un bir L zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L324'ün L zincir değişken bölgesi);
- 25 (c5) SEQ ID NO: 60'ın bir L zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L334'ün L zincir değişken bölgesi);
- (c6) SEQ ID NO: 61'in bir L zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L377'nin L zincir değişken bölgesi);
- 30 (c7) SEQ ID NO: 62'nin bir L zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L404'ün L zincir değişken bölgesi);
- (c8) SEQ ID NO: 63'ün bir L zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L406'nın L zincir değişken bölgesi);
- (c9) SEQ ID NO: 64'ün bir L zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L408'in L zincir değişken bölgesi); ve
- 35 (c10) SEQ ID NO: 173'ün bir L zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L180'in L zincir değişken bölgesi),

burada kan pıhtılaşma faktörü VIII için işlevsel ikame, SEQ ID NO: 165 ve 166'yı içeren bir H zincir ve SEQ ID NO: 167'yi içeren ortak paylaşılan L zinciri içeren bispesifik antikor hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ aktivitesinden daha yüksek bir aktifleşmiş kan pıhtılaşma faktörü X (F.Xa) üretim-destekleme aktivitesinden kaynaklanır.

- 5 Buluş ayrıca aşağıdaki (a) ila (u)'dan herhangi birine uygun bir bispesifik antikora ilişkindir:
- (a) şöyle bir bispesifik antikor: birinci polipeptid SEQ ID NO: 1 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 4 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 9'un ortak olarak paylaşılan L zincirdir;
- 10 (b) şöyle bir bispesifik antikor: birinci polipeptid SEQ ID NO: 1 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 5 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 9'un ortak olarak paylaşılan L zincirdir;
- (c) şöyle bir bispesifik antikor: birinci polipeptid SEQ ID NO: 2 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 6 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 8'in ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- 15 (d) şöyle bir bispesifik antikor: birinci polipeptid SEQ ID NO: 3 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 7 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 9'un ortak olarak paylaşılan L zincirdir;
- (e) şöyle bir bispesifik antikor: birinci polipeptid SEQ ID NO: 10 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 6 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 30'un ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- 25 (f) şöyle bir bispesifik antikor: birinci polipeptid SEQ ID NO: 10 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 7 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 33'ün ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- 30 (g) şöyle bir bispesifik antikor: birinci polipeptid SEQ ID NO: 11 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 4 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 33'ün ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- (h) şöyle bir bispesifik antikor: birinci polipeptid SEQ ID NO: 11 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 5 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 30'un ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- 35

- (i) şöyle bir bispesifik antikor: birinci polipeptid SEQ ID NO: 12 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 21 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 33'ün ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- 5 (j) şöyle bir bispesifik antikor: birinci polipeptid SEQ ID NO: 13 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 22 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 29'un ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- (k) şöyle bir bispesifik antikor: birinci polipeptid SEQ ID NO: 14 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 21 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 33'ün ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- 10 (l) şöyle bir bispesifik antikor: birinci polipeptid SEQ ID NO: 15 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 23 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 30'un ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- 15 (m) şöyle bir bispesifik antikor: birinci polipeptid SEQ ID NO: 16 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 21 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 28'in ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- 20 (n) şöyle bir bispesifik antikor: birinci polipeptid SEQ ID NO: 17 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 27 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 34'ün ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- 25 (o) şöyle bir bispesifik antikor: birinci polipeptid SEQ ID NO: 18 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 25 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 30'un ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- (p) şöyle bir bispesifik antikor: birinci polipeptid SEQ ID NO: 19 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 24 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 30'un ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- 30 (q) şöyle bir bispesifik antikor: birinci polipeptid SEQ ID NO: 19 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 24 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 31'in ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- 35

- (r) şöyle bir bispesifik antikor: birinci polipeptid SEQ ID NO: 19 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 27 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 28'in ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- 5 (s) şöyle bir bispesifik antikor: birinci polipeptid SEQ ID NO: 20 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 25 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 32'nin ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- (t) şöyle bir bispesifik antikor: birinci polipeptid SEQ ID NO: 20 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 26 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 31'in ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir; ve
- 10 (u) şöyle bir bispesifik antikor: birinci polipeptid SEQ ID NO: 12 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 170 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 171'in ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir.
- 15

Spesifik olarak mevcut açıklama, enzimatik reaksiyonları güçlendiren bir kofaktör olan F.VIII'i işlevsel olarak ikame eden multispesifik antijen bağlayıcı moleküllere ve bu tür bir molekülü aktif bir bileşen olarak içeren farmasötik terkiplere ilişkindir ve özel olarak

20 aşağıdakilerle ilgilidir:

[1] kan pıhtılaşma faktörü VIII'i işlevsel olarak ikame eden bir multispesifik antijen bağlayıcı molekül, ki bu kan pıhtılaşma faktörü IX'u ve/veya aktifleşmiş kan pıhtılaşma faktörü IX'u tanıyan bir birinci antijen bağlayıcı alan ve kan pıhtılaşma faktörü X'u tanıyan bir ikinci antijen bağlayıcı alan içerir, burada burada kan pıhtılaşma faktörü VIII için işlevsel ikame,

25 SEQ ID NO: 165 ve 166'yı içeren bir H zincir ve SEQ ID NO: 167'yi içeren ortak paylaşılan L zinciri içeren bispesifik antikorun (hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ) aktivitesinden daha yüksek bir aktifleşmiş kan pıhtılaşma faktörü X (F.Xa) üretim-destekleme aktivitesinden kaynaklanır.

[2] [1]'e uygun multispesifik antijen bağlayıcı molekül olup, şunları içerir:

30 kan pıhtılaşma faktörü IX'u ve/veya aktifleşmiş kan pıhtılaşma faktörü IX'u tanıyan bir birinci antijen bağlayıcı alanı içeren bir birinci polipeptid ve kan pıhtılaşma faktörü IX'u ve/veya aktifleşmiş kan pıhtılaşma faktörü IX'u tanıyan bir üçüncü antijen bağlayıcı alanı içeren bir üçüncü polipeptidi, ve de kan pıhtılaşma faktörü X'u tanıyan bir ikinci antijen bağlayıcı alanı içeren bir ikinci polipeptid ve kan pıhtılaşma faktörü X'u tanıyan bir dördüncü antijen bağlayıcı alanı içeren bir dördüncü polipeptid.

35

[3] [2]'ye uygun multispesifik antijen bağlayıcı molekül olup, burada birinci polipeptid ve üçüncü polipeptidten her biri kan pıhtılaşma faktörü IX veya aktifleşmiş kan pıhtılaşma faktörü IX'a karşı sırasıyla bir antikorun bir H zincir veya L zincirinin bir antijen bağlayıcı alanını içerir; ve ikinci polipeptid ve dördüncü polipeptidten her biri kan pıhtılaşma faktörü X'a karşı bir antikorun sırasıyla bir H zincir veya L zincirinin bir antijen bağlayıcı alanını içerir.

[4] [3]'e uygun multispesifik antijen bağlayıcı molekül olup, burada birinci polipeptidin antijen bağlayıcı alanı, aşağıdaki (a1) ile (a11)'den seçilen aminoasit dizilerinin herhangi birinden oluşan H zincir CDR'ler içeren bir antijen bağlayıcı alanı içerir ya da buna işlevsel olarak eşdeğer bir antijen bağlayıcı alanı ve ikinci polipeptidin antijen bağlayıcı alanı, aşağıdaki (b1) ile (b11)'den seçilen aminoasit dizilerinin herhangi birinden oluşan H zincir CDR'ler içeren bir antijen bağlayıcı alanı veya buna işlevsel olarak eşdeğer bir antijen bağlayıcı alanı içerir:

- (a1) sırasıyla SEQ ID NO: 75, 76 ve 77'nin (Q1'in H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- (a2) sırasıyla SEQ ID NO: 78, 79 ve 80'in (Q31'in H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- (a3) sırasıyla SEQ ID NO: 81, 82 ve 83'ün (Q64'ün H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- (a4) sırasıyla SEQ ID NO: 84, 85 ve 86'nın (Q85'in H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- (a5) sırasıyla SEQ ID NO: 87, 88 ve 89'un (Q153'ün H zincir CDR'leri) H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- (a6) sırasıyla SEQ ID NO: 90, 91 ve 92'nin (Q354'ün H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- (a7) sırasıyla SEQ ID NO: 93, 94 ve 95'in (Q360'ın H zincir CDR'leri) H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- (a8) sırasıyla SEQ ID NO: 96, 97 ve 98'in (Q405'in H zincir CDR'leri) H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- (a9) sırasıyla SEQ ID NO: 99, 100 ve 101'in (Q458'in H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- (a10) sırasıyla SEQ ID NO: 102, 103 ve 104'ün (Q460'ın H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- (a11) sırasıyla SEQ ID NO: 105, 106 ve 107'nin (Q499'un H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;

- (b1) sırasıyla SEQ ID NO: 108, 109 ve 110'un (J232'nin H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- (b2) sırasıyla SEQ ID NO: 111, 112 ve 113'ün (J259'un H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- 5 (b3) sırasıyla SEQ ID NO: 114, 115 ve 116'nın (J268'in H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- (b4) sırasıyla SEQ ID NO: 117, 118 ve 119'un (J300'ün H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- (b5) sırasıyla SEQ ID NO: 120, 121 ve 122'nin (J321'in H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- 10 (b6) sırasıyla SEQ ID NO: 123, 124 ve 125'in (J326'nın H zincir CDR'leri) H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- (b7) sırasıyla SEQ ID NO: 126, 127 ve 128'in (J327'nin H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- 15 (b8) sırasıyla SEQ ID NO: 129, 130 ve 131'in (J339'un H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- (b9) sırasıyla SEQ ID NO: 132, 133 ve 134'ün (J344'ün H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- (b10) sırasıyla SEQ ID NO: 135, 136 ve 137'nin (J346'nın H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan; ve
- 20 (b11) sırasıyla SEQ ID NO: 174, 175 ve 176'nın (J142'nin H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan.

[5] [3]'e uygun multispesifik antijen bağlayıcı molekül olup, buradaki birinci polipeptidin antijen bağlayıcı alanı, aşağıdaki (a1) ile (a11)'den seçilen aminoasit dizilerinin herhangi birinden oluşan bir H zincir değişken bölge içeren bir antijen bağlayıcı alanı veya buna işlevsel olarak eşdeğer bir antijen bağlayıcı alanı içerir ve ikinci polipeptidin antijen bağlayıcı alanı, aşağıdaki (b1) ile (b11)'den seçilen aminoasit dizilerinin herhangi birinden oluşan bir H zincir değişken bölge içeren bir antijen bağlayıcı alanı veya buna işlevsel olarak eşdeğer bir antijen bağlayıcı alanı içerir:

- 30 (a1) SEQ ID NO: 35'in bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (Q1'in H zincir değişken bölgesi);
- (a2) SEQ ID NO: 36'nın bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (Q31'in H zincir değişken bölgesi);
- (a3) SEQ ID NO: 37'nin bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (Q64'ün H zincir değişken bölgesi);
- 35 (a4) SEQ ID NO: 38'in bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (Q85'in H zincir değişken bölgesi);

- (a5) SEQ ID NO: 39'un bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (Q153'ün H zincir değişken bölgesi);
- (a6) SEQ ID NO: 40'ın bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (Q354'ün H zincir değişken bölgesi);
- 5 (a7) SEQ ID NO: 41'in bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (Q360'ın H zincir değişken bölgesi);
- (a8) SEQ ID NO: 42'nin bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (Q405'in H zincir değişken bölgesi);
- (a9) SEQ ID NO: 43'ün bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (Q458'in H zincir değişken bölgesi);
- 10 (a10) SEQ ID NO: 44'ün bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (Q460'ın H zincir değişken bölgesi);
- (a11) SEQ ID NO: 45'in bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (Q499'un H zincir değişken bölgesi);
- 15 (b1) SEQ ID NO: 46'nın bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (J232'nin H zincir değişken bölgesi);
- (b2) SEQ ID NO: 47'nin bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (J259'un H zincir değişken bölgesi);
- (b3) SEQ ID NO: 48'in bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (J268'in H zincir değişken bölgesi);
- 20 (b4) SEQ ID NO: 49'un bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (J300'ün H zincir değişken bölgesi);
- (b5) SEQ ID NO: 50'nin bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (J321'in H zincir değişken bölgesi);
- 25 (b6) SEQ ID NO: 51'in bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (J326'nin H zincir değişken bölgesi);
- (b7) SEQ ID NO: 52'nin bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (J327'nin H zincir değişken bölgesi);
- (b8) SEQ ID NO: 53'ün bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (J339'un H zincir değişken bölgesi);
- 30 (b9) SEQ ID NO: 54'ün bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (J344'ün H zincir değişken bölgesi);
- (b10) SEQ ID NO: 55'in bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (J346'nın H zincir değişken bölgesi); ve
- 35 (b11) SEQ ID NO: 172'nin bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (J142'nin H zincir değişken bölgesi).

[6] [3]'e uygun multispesifik antijen bağlayıcı molekül olup, burada üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid içine dâhil edilen antijen bağlayıcı alanlar, aşağıdaki (c1) ile (c10)'dan seçilen aminoasit dizilerinin herhangi birinden oluşan L zincir CDR'leri içeren bir antijen bağlayıcı alan içerir:

- 5 (c1) SEQ ID NO: 138, 139 ve 140'ın sırasıyla bir L zincir CDR1, 2 ve 3 aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L2'nin L zincir CDR);  
(c2) SEQ ID NO: 141, 142 ve 143'ün sırasıyla bir L zincir CDR1, 2 ve 3 aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L45'in L zincir CDR);  
(c3) SEQ ID NO: 144, 145 ve 146'nın sırasıyla bir L zincir CDR1, 2 ve 3 aminoasit  
10 dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L248'in L zincir CDR);  
(c4) SEQ ID NO: 147, 148 ve 149'un sırasıyla bir L zincir CDR1, 2 ve 3 aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L324'ün L zincir CDR);  
(c5) SEQ ID NO: 150, 151 ve 152'nin sırasıyla bir L zincir CDR1, 2 ve 3 aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L334'ün L zincir CDR);  
15 (c6) SEQ ID NO: 153, 154 ve 155'in sırasıyla bir L zincir CDR1, 2 ve 3 aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L377'nin L zincir CDR);  
(c7) SEQ ID NO: 156, 157 ve 158'in sırasıyla bir L zincir CDR1, 2 ve 3 aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L404'ün L zincir CDR);  
(c8) SEQ ID NO: 159, 160 ve 161'in sırasıyla bir L zincir CDR1, 2 ve 3 aminoasit dizisini  
20 içeren bir antijen bağlayıcı alan (L406'nın L zincir CDR);  
(c9) SEQ ID NO: 137, 138 ve 139'un sırasıyla bir L zincir CDR1, 2 ve 3 aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L408'in L zincir CDR); ve  
(c10) SEQ ID NO: 177, 178 ve 179'un sırasıyla bir L zincir CDR1, 2 ve 3 aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L180'in L zincir CDR).

- 25 [7] [3]'e uygun multispesifik antijen bağlayıcı molekül olup, burada üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid içine dâhil edilen antijen bağlayıcı alanlar, aşağıdaki (c1) ile (c 10)'dan seçilen aminoasit dizilerinin herhangi birinden oluşan L zincir değişken bölgeyi içeren bir antijen bağlayıcı alan içerirler:

- (c1) SEQ ID NO: 56'nın bir L zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen  
30 bağlayıcı alan (L2'nin L zincir değişken bölgesi);  
(c2) SEQ ID NO: 57'nin bir L zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L45'in L zincir değişken bölgesi);  
(c3) SEQ ID NO: 58'in bir L zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L248'in L zincir değişken bölgesi);  
35 (c4) SEQ ID NO: 59'un bir L zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L324'ün L zincir değişken bölgesi);

- (c5) SEQ ID NO: 60'ın bir L zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L334'ün L zincir değişken bölgesi);
- (c6) SEQ ID NO: 61'in bir L zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L377'nin L zincir değişken bölgesi);
- 5 (c7) SEQ ID NO: 62'nin bir L zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L404'ün L zincir değişken bölgesi);
- (c8) SEQ ID NO: 63'ün bir L zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L406'nın L zincir değişken bölgesi);
- (c9) SEQ ID NO: 64'ün bir L zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L408'in L zincir değişken bölgesi); ve
- 10 (c10) SEQ ID NO: 173'ün bir L zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L180'in L zincir değişken bölgesi).

[8] [3]'e uygun multispesifik antijen bağlayıcı molekül olup, burada birinci ve ikinci polipeptidler ayrıca bir antikor H zincir sabit bölgesi ve üçüncü ve dördüncü polipeptidler bir antikor L zincir sabit bölgesini içerirler.

15

[9] [3]'e uygun multispesifik antijen bağlayıcı molekül olup, burada birinci ve ikinci polipeptidler bir antikor H zincir sabit bölgesi ve üçüncü ve dördüncü polipeptidler bir antikor L zincir sabit bölgesini içerirler ve burada üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir.

[10] [8] veya [9]'a uygun multispesifik antijen bağlayıcı molekül olup, burada birinci polipeptid aşağıdaki (d1) ila (d6)'dan oluşan gruptan veya aşağıdaki (d7) ila (d9)'dan oluşan gruptan seçilen aminoasit dizilerinin herhangi birinden oluşan bir antikor H zincir sabit bölgesini içerir ve ikinci polipeptid, yukarıda belirtilen birinci polipeptidinkinden farklı bir gruptan seçilen aminoasit dizilerinin herhangi birinden oluşan bir antikor H zincir sabit bölgesini içerir:

25

- (d1) SEQ ID NO: 65'in bir H zincir sabit bölgesi (G4k);
- (d2) SEQ ID NO: 66'nın bir H zincir sabit bölgesi (z7);
- (d3) SEQ ID NO: 67'nin bir H zincir sabit bölgesi (z55);
- (d4) SEQ ID NO: 68'in bir H zincir sabit bölgesi (z106);
- 30 (d5) SEQ ID NO: 69'un bir H zincir sabit bölgesi (z118);
- (d6) SEQ ID NO: 70'in bir H zincir sabit bölgesi (z121);
- (d7) SEQ ID NO: 71'in bir H zincir sabit bölgesi (G4h);
- (d8) SEQ ID NO: 72'nin bir H zincir sabit bölgesi (z107); ve
- (d9) SEQ ID NO: 73'ün bir H zincir sabit bölgesi (z119).

[11] [8] veya [9]'a uygun multispesifik antijen bağlayıcı molekül olup, burada üçüncü ve dördüncü polipeptidler, aşağıdaki aminoasit dizisinden oluşan antikor L zincir sabit bölgesini içerir:

(e) SEQ ID NO: 74'ün bir L zincir sabit bölgesi (k).

5 [12] [8] veya [9]'a uygun multispesifik antijen bağlayıcı molekül olup, burada birinci polipeptid aşağıdaki (a1) ile (a14)'den seçilen herhangi bir antikor H zincirini içerir, ikinci polipeptid aşağıdaki (b1) ile (b12)'den seçilen herhangi bir antikor H zincirini içerir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid aşağıdaki (c1) ile (c10)'dan seçilen herhangi bir antikor L zincirini içerir:

- 10 (a1) SEQ ID NO: 1 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir (Q1-G4k);  
(a2) SEQ ID NO: 2 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir (Q31-z7);  
(a3) SEQ ID NO: 3 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir (Q64-z55);  
(a4) SEQ ID NO: 10 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir (Q64-z7);  
(a5) SEQ ID NO: 11 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir (Q85-G4k);
- 15 (a6) SEQ ID NO: 12 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir (Q153-G4k);  
(a7) SEQ ID NO: 13 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir (Q354-z106);  
(a8) SEQ ID NO: 14 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir (Q360-G4k);  
(a9) SEQ ID NO: 15 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir (Q360-z118);  
(a10) SEQ ID NO: 16 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir (Q405-G4k);
- 20 (a11) SEQ ID NO: 17 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir (Q458-z106);  
(a12) SEQ ID NO: 18 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir (Q460-z121);  
(a13) SEQ ID NO: 19 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir (Q499-z118);  
(a14) SEQ ID NO: 20 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir (Q499-z121);  
(b1) SEQ ID NO: 4 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir (J268-G4h);
- 25 (b2) SEQ ID NO: 5 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir (J321-G4h);  
(b3) SEQ ID NO: 6 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir (J326-z107);  
(b4) SEQ ID NO: 7 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir (J344-z107);  
(b5) SEQ ID NO: 21 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir (J232-G4h);  
(b6) SEQ ID NO: 22 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir (J259-z107);
- 30 (b7) SEQ ID NO: 23 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir (J300-z107);  
(b8) SEQ ID NO: 24 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir (J327-z107);  
(b9) SEQ ID NO: 25 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir (J327-z119);  
(b10) SEQ ID NO: 26 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir (J339-z119);  
(b11) SEQ ID NO: 27 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir (J346-z107);
- 35 (b12) SEQ ID NO: 170 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir (J142-G4h);  
(c1) SEQ ID NO: 8 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor L zincir (L2-k);

- (c2) SEQ ID NO: 9 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor L zincir (L45-k);  
(c3) SEQ ID NO: 28 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor L zincir (L248-k);  
(c4) SEQ ID NO: 29 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor L zincir (L324-k);  
(c5) SEQ ID NO: 30 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor L zincir (L334-k);  
5 (c6) SEQ ID NO: 31 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor L zincir (L377-k);  
(c7) SEQ ID NO: 32 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor L zincir (L404-k);  
(c8) SEQ ID NO: 33 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor L zincir (L406-k);  
(c9) SEQ ID NO: 34 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor L zincir (L408-k); ve  
(c10) SEQ ID NO: 171 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor L zincir (L180-k).
- 10 [13] [1]'e uygun multispesifik antijen bağlayıcı molekül olup, burada birinci polipeptid, [12]'deki (a1) ile (a14)'den herhangi birinin antikor H zinciri ve (c1) ile (c10)'dan herhangi birinin antikor L zincirinden oluşan bir antikora bağlanan bir epitopla örtüşen bir epitopa bağlanan bir antijen bağlayıcı alanı içerir ve ikinci polipeptid, [12]'deki (b1) ile (b12)'den herhangi birinin antikor H zinciri ve (c1) ile (c10)'dan herhangi birinin antikor L zincirinden  
15 oluşan bir antikora bağlanan bir epitopla örtüşen bir epitopa bağlanan bir antijen bağlayıcı alanı içerir.
- [14] [8] veya [9]'a uygun multispesifik antijen bağlayıcı molekül olup, burada birinci polipeptid aşağıdaki (e1) ile (e3)'den seçilen herhangi bir antikor H zincirini içerir, ikinci polipeptid aşağıdaki (f1) ile (f3)'den seçilen herhangi bir antikor H zincirini içerir ve üçüncü  
20 polipeptid ve dördüncü polipeptid aşağıdaki (g1) ile (g4)'den seçilen herhangi bir antikor L zincirini içerir:
- (e1) [12]'deki (a1) ile (a14)'den herhangi birinin bir antikor H zinciri ve (c1) ile (c10)'dan herhangi birinin antikor L zincirinden oluşan bir antikor ile bağlanan bir epitop ile örtüşen bir epitopa bağlanan bir antikora bir H zinciri;
- 25 (e2) şöyle bir antikor H zinciri: (e1)'den seçilen herhangi bir antikor H zincirinde Kabat numaralandırmasına göre 34, 35, 49, 61, 62, 96, 98, 100, 100b ve 102'de pozisyonlarındaki aminoasit kalıntılarından seçilen en az bir aminoasit kalıntısı diğer aminoasit ile ikamelidir;
- (e3) şöyle bir antikor H zinciri: (e1)'den seçilen herhangi bir antikor H zincirinde Kabat numaralandırmasına göre, 34 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı izolösindir, 35 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı asparagin, glutamin veya serindir, 49 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı serindir, 61 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı arginindir, 62 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı glutamik asittir, 96 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı serin veya treonindir, 98 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı lizin veya arginindir, 100 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı fenilalanin veya tiroindir, 100b pozisyonundaki aminoasit kalıntısı glisindir veya 102 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı tiroindir;
- 30  
35

- (f1) [12]'deki (b1) ile (b12)'den herhangi birinin bir antikor H zinciri ve (c1) ile (c10)'dan herhangi birinin antikor L zincirinden oluşan bir antikor ile bağlanan bir epitop ile örtüşen bir epitopa bağlanan bir antikorun bir H zinciri.
- 5 (f2) şöyle bir antikor H zinciri: (f1)'den seçilen herhangi bir antikor H zincirinde Kabat numaralandırmasına göre 35, 53, 73, 76, 96, 98, 100 ve 100a pozisyonlarındaki aminoasit kalıntılarından seçilen en az bir aminoasit kalıntısı diğer aminoasit ile ikamelidir;
- 10 (f3) şöyle bir antikor H zinciri: (f1)'den seçilen herhangi bir antikor H zincirinde, Kabat numaralandırmasına göre, 35 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı aspartik asittir, 53 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı arginindir, 73 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı lizindir, 76 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı glisindir, 96 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı lizin veya arginindir, 98 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı tiroosindir, 100 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı tiroosindir veya 100a pozisyonundaki aminoasit kalıntısı histidindir;
- 15 (g1) [12]'deki (a1) ile (a14)'den herhangi birinin bir antikor H zincirinden ve (c1) ile (c10)'un herhangi birinin antikor L zincirinden oluşan bir antikor ile bağlanan bir epitop ile örtüşen bir epitopa bağlanan bir antikorun L zinciri;
- 20 (g2) [12]'deki (b1) ile (b12)'den herhangi birinin bir antikor H zincirinden ve (c1) ile (c10)'un herhangi birinin bir antikor L zincirinden oluşan bir antikor ile bağlanan bir epitop ile örtüşen bir epitopa bağlanan bir antikorun L zinciri;
- (g3) şöyle bir antikor L zinciri: (g1) veya (g2)'nin antikor L zincirinde Kabat numaralandırmasına göre 27, 30, 31, 32, 50, 52, 53, 54, 55, 92, 93, 94 ve 95 pozisyonlarındaki aminoasit kalıntılarından seçilen en az bir aminoasit kalıntısı diğer aminoasit ile ikamelidir; ve
- 25 (g4) şöyle bir antikor L zinciri: (g1) veya (g2)'deki antikor L zincirinde Kabat numaralandırmasına göre, 27 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı lizin veya arginindir, 30 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı glutamik asittir, 31 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı arginindir, 32 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı glutamindir, 50 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı arginin veya glutamindir, 52 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı serindir, 53 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı arginindir, 54 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı lizindir, 55 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı glutamik asittir, 92 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı serindir, 93 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı serindir, 94 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı prolindir veya 95 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı prolindir.
- 30

[15] [1] ila [14]'den herhangi birine uygun multispesifik antijen bağlayıcı molekül olup, burada multispesifik antijen bağlayıcı molekül bir multispesifik antikordur;

[16] Bispesifik antikor olup aşağıdaki (a) ila (u)'dan herhangi birine uygundur:

- 5 (a) şöyle bir bispesifik antikor (Q1-G4k/J268-G4h/L45-k): birinci polipeptid SEQ ID NO: 1 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 4 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 9'un ortak olarak paylaşılan L zincirdir;
- 10 (b) şöyle bir bispesifik antikor (Q1-G4k/J321-G4h/L45-k): birinci polipeptid SEQ ID NO: 1 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 5 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 9'un ortak olarak paylaşılan L zincirdir;
- 15 (c) şöyle bir bispesifik antikor (Q31-z7/J326-z107/L2-k): birinci polipeptid SEQ ID NO: 2 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 6 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 8'in ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- 20 (d) şöyle bir bispesifik antikor (Q64-z55/J344-z107/L45-k): birinci polipeptid SEQ ID NO: 3 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 7 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 9'un ortak olarak paylaşılan L zincirdir;
- 25 (e) şöyle bir bispesifik antikor (Q64-z7/J326-z107/L334-k): birinci polipeptid SEQ ID NO: 10 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 6 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 30'un ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- 30 (f) şöyle bir bispesifik antikor (Q64-z7/J344-z107/L406-k): birinci polipeptid SEQ ID NO: 10 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 7 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 33'ün ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- 35 (g) şöyle bir bispesifik antikor (Q85-G4k/J268-G4h/L406-k): birinci polipeptid SEQ ID NO: 11 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 4 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 33'ün ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- (h) şöyle bir bispesifik antikor (Q85-G4k/J321-G4h/L334-k): birinci polipeptid SEQ ID NO: 11 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 5 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 30'un ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;

- (i) şöyle bir bispesifik antikor (Q153-G4k/J232-G4h/L406-k): birinci polipeptid SEQ ID NO: 12 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 21 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 33'ün ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- 5 (j) şöyle bir bispesifik antikor (Q354-z106/J259-z107/L324-k): birinci polipeptid SEQ ID NO: 13 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 22 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 29'un ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- (k) şöyle bir bispesifik antikor (Q360-G4k/J232-G4h/L406-k): birinci polipeptid SEQ ID NO: 14 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 21 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 33'ün ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- 10 (l) şöyle bir bispesifik antikor (Q360-z118/1300-z107/L334-k): birinci polipeptid SEQ ID NO: 15 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 23 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 30'un ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- 15 (m) şöyle bir bispesifik antikor (Q405-G4k/J232-G4h/L248-k): birinci polipeptid SEQ ID NO: 16 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 21 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 28'in ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- 20 (n) şöyle bir bispesifik antikor (Q458-z106/J346-z107/L408-k): birinci polipeptid SEQ ID NO: 17 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 27 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 34'ün ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- 25 (o) şöyle bir bispesifik antikor (Q460-z121/J327-z119/L334-k): birinci polipeptid SEQ ID NO: 18 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 25 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 30'un ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- (p) şöyle bir bispesifik antikor (Q499-z118/J327-z107/L334-k): birinci polipeptid SEQ ID NO: 19 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 24 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 30'un ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- 30 (q) şöyle bir bispesifik antikor (Q499-z118/J327-z107/L377-k): birinci polipeptid SEQ ID NO: 19 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 24 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 31'in ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- 35

- (r) şöyle bir bispesifik antikör (Q499-z118/J346-z107/L248-k): birinci polipeptid SEQ ID NO: 19 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 27 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 28'in ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- 5 (s) şöyle bir bispesifik antikör (Q499-z121/J327-z119/L404-k): birinci polipeptid SEQ ID NO: 20 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 25 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 32'nin ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- (t) şöyle bir bispesifik antikör (Q499-z121/J339-z119/L377-k): birinci polipeptid SEQ ID NO: 20 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 26 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 31'in ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir; ve
- 10 (u) şöyle bir bispesifik antikör (Q153-G4k/J142-G4h/L180-k): birinci polipeptid SEQ ID NO: 12 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 170 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 171'in ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir.
- 15
- [17] nükleik asit olup, [1] ila [15]'den herhangi birine uygun multispesifik antijen bağlayıcı molekül veya [16]'ya uygun bispesifik antikoru kodlar;
- [18] vektör olup [17]'ye uygun nükleik asit ile sokulur;
- 20 [19] hücre olup, [17]'ye uygun nükleik asidi ya da [18]'e uygun vektörü içerir;
- [20] yöntem olup, [19]'a uygun hücreyi kültürlenme yoluyla [1] ila [15]'den herhangi birine uygun multispesifik antijen bağlayıcı molekülü veya [16]'ya uygun bispesifik antikoru üretmek içindir;
- [21] farmasötik terkip olup, farmasötik açıdan kabul edilebilir bir taşıyıcı madde ile
- 25 [1] ila [15]'den herhangi birine uygun multispesifik antijen bağlayıcı molekülü ya da [16]'ya uygun bispesifik antikoru içerir;
- [22] [21]'e uygun terkip olup, kanama, kanamaya eşlik eden bir hastalık veya kanamadan kaynaklanan bir hastalığın önlenme ve/veya tedavisinde kullanılmak için farmasötik bir terkiptir.
- 30 [23] [22]'ye uygun terkip olup, özelliği kanama, kanamaya eşlik eden hastalık veya kanamadan kaynaklanan hastalığın, kan pıhtılaşma faktörü VIII ve/veya aktifleşmiş kan pıhtılaşma faktörü VIII'in aktivitesinde bir azalma veya eksiklik nedeniyle gelişen ve/veya ilerleyen bir hastalık olmasıdır.

- [24] [23]'e uygun terkip olup, burada kan pıhtılaşma faktörü VIII ve/veya aktifleşmiş kan pıhtılaşma faktörü VIII'in aktivitesinde bir azalma veya eksiklik nedeniyle gelişen ve/veya ilerleyen hastalık, hemofili A'dır.
- 5 [25] [23]'e uygun terkip olup, burada kan pıhtılaşma faktörü VIII ve/veya aktifleşmiş kan pıhtılaşma faktörü VIII'in aktivitesinde bir azalma veya eksiklik nedeniyle gelişen ve/veya ilerleyen hastalık, kan pıhtılaşma faktörü VIII ve/veya aktifleşmiş kan pıhtılaşma faktörü VIII'e karşı bir inhibitörün ortaya çıkışı gösteren bir hastalıktır.
- 10 [26] [23]'e uygun terkip olup, burada kan pıhtılaşma faktörü VIII ve/veya aktifleşmiş kan pıhtılaşma faktörü VIII'in aktivitesinde bir azalma veya eksiklik nedeniyle gelişen ve/veya ilerleyen hastalık, edinilmiş hemofilidir.
- [27] [23]'e uygun terkip olup, burada kan pıhtılaşma faktörü VIII ve/veya aktifleşmiş kan pıhtılaşma faktörü VIII'in aktivitesinde bir azalma nedeniyle gelişen ve/veya ilerleyen hastalık, von Willebrand hastalığıdır.
- 15 [28] yöntem olup, kanama, kanamaya eşlik eden bir hastalık veya kanamadan kaynaklanan bir hastalığın önlenme ve/veya tedavisi içindir, yöntem, [1] ile [15]'den herhangi birine uygun multispesifik antijen bağlayıcı molekülün ya da [16]'ya uygun bispesifik antikorun veya [21] ile [27]'den herhangi birine uygun terkinin uygulanmasını içerir; ve
- 20 [29] [28]'e uygun önleme ve/veya tedavi yönteminde kullanılmak için bir kit olup, en azından [1] ile [15]'den herhangi birine uygun multispesifik antijen bağlayıcı molekül veya [16]'ya uygun bispesifik antikor veya [21] ile [27]'den herhangi birine uygun terkihi içerir.
- Ayrıca, mevcut buluş şunlara ilişkindir:
- [30] kanama, kanamaya eşlik eden bir hastalık veya kanamadan kaynaklanan bir hastalığın önlenme ve/veya tedavisi için bir maddenin üretiminde [1] ile [15]'den herhangi birine uygun multispesifik antijen bağlayıcı molekül, [16]'ya uygun bispesifik antikor veya [21] ile [27]'den herhangi birine uygun terkinin kullanılması; ve
- 25 [31] kanama, kanamaya eşlik eden bir hastalık veya kanamadan kaynaklanan bir hastalığın önlenme ve/veya tedavisi için [1] ile [15]'den herhangi birine uygun multispesifik antijen bağlayıcı molekül, [16]'ya uygun bispesifik antikor veya [21] ile [27]'den herhangi birine uygun terkip.
- 30 Mevcut buluş ayrıca, enzimatik reaksiyonları güçlendiren bir kofaktör olan F.VIII'i işlevsel olarak ikame eden bispesifik antikorlara ve aktif bir bileşen olarak antikoru içeren farmasötik terkiplere ilişkindir ve daha özel olarak aşağıdakilerle ilgilidir:
- [32] kan pıhtılaşma faktörü VIII'i işlevsel olarak ikame eden bir bispesifik antikor, ki bu kan pıhtılaşma faktörü IX'u ve/veya aktifleşmiş kan pıhtılaşma faktörü IX'u tanıyan bir birinci
- 35 antijen bağlayıcı alan ve kan pıhtılaşma faktörü X'u tanıyan bir ikinci antijen bağlayıcı alan içerir, burada bispesifik antikor aşağıdaki (a) ile (u)'dan herhangi birisidir:

- (a) şöyle bir bispesifik antikor (Q1-G4k/J268-G4h/L45-k): birinci polipeptid SEQ ID NO: 1 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 4 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 9'un ortak olarak paylaşılan L zincirdir;
- 5 (b) şöyle bir bispesifik antikor (Q1-G4k/J321-G4h/L45-k): birinci polipeptid SEQ ID NO: 1 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 5 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 9'un ortak olarak paylaşılan L zincirdir;
- (c) şöyle bir bispesifik antikor (Q31-z7/J326-z107/L2-k): birinci polipeptid SEQ ID NO: 2 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 6 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 8'in ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- 10 (d) şöyle bir bispesifik antikor (Q64-z55/J344-z107/L45-k): birinci polipeptid SEQ ID NO: 3 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 7 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 9'un ortak olarak paylaşılan L zincirdir;
- 15 (e) şöyle bir bispesifik antikor (Q64-z7/J326-z107/L334-k): birinci polipeptid SEQ ID NO: 10 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 6 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 30'un ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- 20 (f) şöyle bir bispesifik antikor (Q64-z7/J344-z107/L406-k): birinci polipeptid SEQ ID NO: 10 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 7 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 33'ün ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- (g) şöyle bir bispesifik antikor (Q85-G4k/J268-G4h/L406-k): birinci polipeptid SEQ ID NO: 11 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 4 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 33'ün ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- 25 (h) şöyle bir bispesifik antikor (Q85-G4k/J321-G4h/L334-k): birinci polipeptid SEQ ID NO: 11 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 5 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 30'un ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- 30 (i) şöyle bir bispesifik antikor (Q153-G4k/J232-G4h/L406-k): birinci polipeptid SEQ ID NO: 12 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 21 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 33'ün ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- 35

- (j) şöyle bir bispesifik antikor (Q354-z106/J259-z107/L324-k): birinci polipeptid SEQ ID NO: 13 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 22 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 29'un ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- 5 (k) şöyle bir bispesifik antikor (Q360-G4k/J232-G4h/L406-k): birinci polipeptid SEQ ID NO: 14 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 21 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 33'ün ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- 10 (l) şöyle bir bispesifik antikor (Q360-z118/1300-z107/L334-k): birinci polipeptid SEQ ID NO: 15 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 23 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 30'un ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- 15 (m) şöyle bir bispesifik antikor (Q405-G4k/J232-G4h/L248-k): birinci polipeptid SEQ ID NO: 16 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 21 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 28'in ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- 20 (n) şöyle bir bispesifik antikor (Q458-z106/J346-z107/L408-k): birinci polipeptid SEQ ID NO: 17 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 27 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 34'ün ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- 25 (o) şöyle bir bispesifik antikor (Q460-z121/J327-z119/L334-k): birinci polipeptid SEQ ID NO: 18 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 25 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 30'un ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- 30 (p) şöyle bir bispesifik antikor (Q499-z118/1327-z107/L334-k): birinci polipeptid SEQ ID NO: 19 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 24 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 30'un ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- 35 (q) şöyle bir bispesifik antikor (Q499-z118/J327-z107/L377-k): birinci polipeptid SEQ ID NO: 19 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 24 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 31'in ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- (r) şöyle bir bispesifik antikor (Q499-z118/B46-z107/L248-k): birinci polipeptid SEQ ID NO: 19 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 27 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 28'in ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;

- (s) şöyle bir bispesifik antikör (Q499-z121/J327-z119/L404-k): birinci polipeptid SEQ ID NO: 20 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 25 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 32'nin ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- 5 (t) şöyle bir bispesifik antikör (Q499-z121/J339-z119/L377-k): birinci polipeptid SEQ ID NO: 20 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 26 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 31'in ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir; ve
- 10 (u) şöyle bir bispesifik antikör (Q153-G4k/J142-G4h/L180-k): birinci polipeptid SEQ ID NO: 12 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 170 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 171'in ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- [33] nükleik asit olup, [32]'ye uygun bispesifik antikoru kodlar;
- [34] vektör olup [33]'e uygun nükleik asit ile dâhil olur;
- 15 [35] hücre olup [33]'e uygun nükleik asidi veya [34]'e uygun vektörü içerir;
- [36] yöntem olup, [35]'e uygun hücreyi kültürlenme yoluyla [32]'ye uygun bispesifik antikoru üretmek içindir;
- [37] farmasötik terkip olup, [32]'ye uygun bispesifik antikoru ve farmasötik açıdan kabul edilebilir bir taşıyıcı maddeyi içerir;
- 20 [38] [37]'ye uygun terkip olup, kanama, kanamaya eşlik eden bir hastalık veya kanamadan kaynaklanan bir hastalığın önlenme ve/veya tedavisinde kullanılmak için farmasötik bir terkiptir;
- [39] [38]'e uygun terkip olup, burada kanama, kanamaya eşlik eden hastalık veya kanamadan kaynaklanan hastalığın, kan pıhtılaşma faktörü VIII ve/veya aktifleşmiş kan
- 25 pıhtılaşma faktörü VIII'in aktivitesinde bir azalma veya eksiklik nedeniyle gelişen ve/veya ilerleyen bir hastalık olmasıdır;
- [40] [39]'a uygun terkip olup, burada kan pıhtılaşma faktörü VIII ve/veya aktifleşmiş kan pıhtılaşma faktörü VIII'in aktivitesinde bir azalma veya eksiklik nedeniyle gelişen ve/veya ilerleyen hastalık, hemofili A'dır;
- 30 [41] [39]'a uygun terkip olup, burada kan pıhtılaşma faktörü VIII ve/veya aktifleşmiş kan pıhtılaşma faktörü VIII'in aktivitesinde bir azalma veya eksiklik nedeniyle gelişen ve/veya ilerleyen hastalık, kan pıhtılaşma faktörü VIII ve/veya aktifleşmiş kan pıhtılaşma faktörü VIII'e karşı bir inhibitörün ortaya çıkışı gösteren bir hastalıktır;

- [42] [39]'a uygun terkip olup, burada kan pıhtılaşma faktörü VIII ve/veya aktifleşmiş kan pıhtılaşma faktörü VIII'in aktivitesinde bir azalma veya eksiklik nedeniyle gelişen ve/veya ilerleyen hastalık, edinilmiş hemofilidir;
- 5 [43] [39]'a uygun terkip olup, burada kan pıhtılaşma faktörü VIII ve/veya aktifleşmiş kan pıhtılaşma faktörü VIII'in aktivitesinde bir azalma nedeniyle gelişen ve/veya ilerleyen hastalık, von Willebrand hastalığıdır;
- [44] bir yöntem olup, kanama, kanamaya eşlik eden bir hastalık veya kanamadan kaynaklanan bir hastalığın önlenme ve/veya tedavisi içindir, yöntem, [32]'ye uygun bispesifik antikor veya [37] ile [43]'den herhangi birine uygun terkinin uygulanmasını içerir
- 10 [45] kit olup [44]'e uygun önleme ve/veya tedavi yönteminde kullanılmak içindir, [32]'ye uygun bispesifik antikor ya da [37] ile [43]'den herhangi birine uygun terkibi içerir;
- [46] kanama, kanamaya eşlik eden bir hastalık veya kanamadan kaynaklanan bir hastalığın önlenme ve/veya tedavisi için bir maddenin üretiminde, [32]'ye uygun bispesifik antikor ve/veya [37] ile [43]'den herhangi birine uygun terkinin kullanılması;
- 15 [47] kanama, kanamaya eşlik eden bir hastalık veya kanamadan kaynaklanan bir hastalığın önlenme ve/veya tedavisi için [32]'ye uygun bispesifik antikor veya [37] ile [43]'den herhangi birine uygun terkip.

#### Buluşun Etkileri

- Mevcut buluş, hem bir enzimi ve hem de bunun altkatmanını tanıyan antikorlar sağlar,
- 20 bunlar multispesifik antijen bağlayıcı moleküller olup, F.VIII'in işlevsel olarak ikamesi için yüksek bir aktiviteye sahiptirler. Bundan başka, mevcut buluş hem bir enzimi ve hem de bunun altkatmanını tanıyan, multispesifik antijen bağlayıcı moleküller olan, F.VIII'in işlevsel olarak ikamesi için yüksek bir aktiviteye ve düşük bir F.Xase inhibitörü etkisine sahip antikorları sağlar. Hümanize antikorların genellikle kanda yüksek stabiliteye ve düşük
- 25 immünojenisiteye sahip olduğu düşünülürse, mevcut buluşa uygun multispesifik antikorlar, farmasötik maddeler olarak çok umut vericidir.

#### ŞEKİLLERİN KISA AÇIKLAMASI

Şekil 1, F.Xase inhibitör etkisini gösterir.

- (a) F.VIIIa ile F.IXa (F.Xase) bir kompleks oluşturur ve F.X'u aktive eder.
- 30 (b) bir bispesifik antikor F.IXa ve F.X'a bağlanır ve F.X'u aktive eder.
- (c) hem F.VIIIa ve hem de bispesifik antikor F.X'u rekabet olmadan aktive eder.
- (d) Bispesifik antikorum F.IXa ve/veya F.X'a bağlanması, F.Xase ve F.X arasında oluşan kompleksin oluşumunu inhibe eder.
- (e) Bispesifik antikorum F.IXa ve/veya F.X'a bağlanması, F.Xase aktivitesini inhibe eder.

Şekil 2, taramayı gösterir. İnsan F.IXa'ya ve insan F.X'a karşı antikorlar için her gen yaklaşık 200 çeşit üretilir ve bunlar hayvan hücre ekspresyon vektörlerine sokulur. Bir anti-F.IXa antikor ve anti-F.X antikorunun bir kombinasyonu olarak 40.000 veya daha fazla bispesifik antikor geçici olarak eksprese edilir. F.Xa üretim-destekleme aktivitesi ve F.Xase inhibitör etkisi, yüksek bir F.Xa üretim-destekleme aktivitesine ve düşük bir F.Xase inhibitör etkisine sahip bispesifik antikorların taranması için değerlendirilir. Ayrıca gerektiğinde aminoasitler ikame edilerek prototip antikorları üretilir.

Şekil 3, hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ, Q1-G4k/J268-G4h/L45-k, Q1-G4k/J321-G4h/L45-k, Q31-z7/J326-z107/L2-k ve Q64-z55/J344-z107/L45-k'nin F.Xa üretim-destekleme aktivitelerini gösterir. Antikor çözeltilerinin konsantrasyonları 300, 30 ve 3 µg/mL'dir (İnsan Faktör IXa, Novact (tescilli ticari marka) M, İnsan Faktör X'u karıştırdıktan sonraki konsantrasyonlar ve antikor çözeltisi 100, 10 ve 1 µg/mL), enzim reaksiyonu ve renk gelişimi sırasıyla on dakika ve 50 dakika boyunca gerçekleştirilir. Sonuç olarak, bu antikorlar, WO 2006/109592'de anlatılan hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ ile karşılaştırıldığında daha yüksek bir F.Xa üretim-destekleme aktivitesi gösterir.

Şekil 4, hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ, prototip antikorların ve aminoasit ikameleri ile değiştirilmiş antikorların F.Xa üretim-destekleme aktivitesini gösterir. Antikor çözeltilerinin konsantrasyonları 300, 30 ve 3 µg/mL'dir (İnsan Faktör IXa, Novact (tescilli ticari marka) M, İnsan Faktör X'u karıştırdıktan sonraki konsantrasyonlar ve antikor çözeltisi 100, 10 ve 1 µg/mL), enzim reaksiyonu ve renk gelişimi sırasıyla iki dakika ve 20 dakika süreyle gerçekleştirilir. Sonuç olarak, bu modifiye edilmiş antikorlar, prototip antikora kıyasla daha yüksek bir F.Xa üretim-destekleme aktivitesi gösterir.

Şekil 5, hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ, prototip antikorların ve aminoasit ikameleri ile değiştirilmiş antikorların F.Xase inhibitör etkisini gösterir.

Şekil 6, F.VIIIa varlığında, F.IXa yoluyla F.X aktivasyonu üzerinde hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ, Q1-G4k/J268-G4h/L45-k, Q31-z7/J326-z107/L2-k, Q1-G4k/J321-G4h/L45-k, Q64-z55/J344-z107/L45-k, Q85-G4k/J268-G4h/L406-k, Q85-G4k/J321-G4h/L334-k, Q64-z7/J344-z107/L406-k, Q64-z7/J326-z107/L334-k, Q153-G4k/J142-G4h/L180-k, Q405-G4k/J232-G4h/L248-k, Q360-G4k/J232-G4h/L406-k, Q153-G4k/J232-G4h/L406-k, Q458-z106/J346-z107/L408-k, Q360-z118/J300-z107/L334-k, Q499-z118/J327-z107/L377-k, Q499-z121/J327-z119/L404-k, Q499-z121/J339-z119/L377-k, Q499-z118/J346-z107/L248-k, Q354-z106/J259-z107/L324-k, Q460-z121/J327-z119/L334-k ve Q499-z118/J327-z107/L334-k'nin etkilerini gösterir. Antikorların F.Xase inhibisyon etkileri, antikor takviyeli reaksiyon çözeltisinin absorbansından antikorsuz reaksiyon çözeltisinin absorbansı çıkarılarak elde edilen değer olarak belirtilir. Antikor çözeltilerinin konsantrasyonları 300 ve 30 µg/mL'dir (İnsan Faktör IXa, F.VIIIa, İnsan Faktör X ve antikor çözeltisi karıştırıldıktan sonra 100 ve 10 µg/mL),

enzim reaksiyonu ve renk gelişimi sırasıyla altı dakika 14 dakika süreyle gerçekleştirilir. Yatay ekseninde gösterilen F.Xase inhibitör etkisi değeri ne kadar pozitif ise, F.Xase inhibitör etkisi o kadar zayıftır. Sonuç olarak, WO 2006/109592'de anlatılan hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ güçlü F.Xase inhibitör etkisi gösterir. Mevcut buluşa uygun antikoların tümü hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ ile karşılaştırıldığında daha zayıf F.Xase inhibitör etkisi gösterir veya inhibitör etkisi göstermez.

Şekil 6A, prototip antikoların aminoasit dizilerini ve aminoasit ikameleri ile modifiye edilmiş antikoları gösterir. Dizi adı Ref sütununda belirtilmediğinde, Ad sütununun değişken bölge dizisi belirtilir. Bir aminoasit Kabat numaralandırmasına göre yoksa "-" (tire)" gösterilir. Ad sütununun değişken bölgesi ve Ref sütunu karşılaştırılırken aminoasit aynı olduğunda bir ".(Nokta)" gösterilir ve aminoasitlerin farklı olduğu yerde Ad sütununun değişken bölgesinin aminoasidi gösterilir. F.Xa üretim-destekleme aktivitesinin iyileştirilmesi için önemli olduğu keşfedilen aminoasitler, çerçevelenerek gösterilir.

Şekil 6B, Şekil 6A'nın devamıdır.

Şekil 6C, Şekil 6B'nin devamıdır.

Şekil 6D, Şekil 6C'nin devamıdır.

#### BULUŞU UYGULAMA YOLU

Burada anlatılan multispesifik antijen bağlayıcı moleküller, en az iki farklı tipte antijene spesifik olarak bağlanan bir birinci antijen bağlayıcı alan ve bir ikinci antijen bağlayıcı alan içerir. Birinci antijen bağlayıcı alan ve ikinci antijen bağlayıcı alan, sırasıyla F.IX ve/veya F.IXa ve F.X'a bağlanma aktivitesine sahip oldukça özellikle sınırlı değildir, örnekler antijenler ile bağlanmak için gerekli alanları, mesela antikolar, iskele moleküller (antikor-benzeri moleküller) veya peptidleri veya bu gibi alanları içeren fragmanları içerir. İskele moleküller, hedef moleküllere bağlanarak işlev sergileyen moleküllerdir ve en az bir hedef antijene bağlanabilen konformasyonel olarak kararlı polipeptitler olduğu sürece herhangi bir polipeptid kullanılabilir. Böyle polipeptidlerin örnekleri şunları içerir: antikor değişken bölgeleri, fibronektin (WO 2002/032925), protein A alanı (WO 1995/001937), LDL reseptör A alanı (WO 2004/044011, WO 2005/040229), ankirin (WO 2002/020565) v.b. ve ayrıca şu belgelerde anlatılan moleküller: Nygren ve diğ. (Current Opinion in Structural Biology, 7: 463-469 (1997); ve Journal of Immunol Methods, 290: 3-28 (2004)), Binz ve diğ. (Nature Biotech 23: 1257-1266 (2005)), ve Hosse ve diğ. (Protein Science 15: 14-27(2006)). Ayrıca, Curr Opin Mol Ther. 2010 Aug; 12(4): 487-95 ve Drugs. 2008; 68(7): 901-12'de belirtildiği gibi, hedef antijenlere bağlanabilen peptid moleküller de kullanılabilir.

Burada, en az iki farklı tipte antijene bağlanabilen moleküller oldukça, multispesifik antijen bağlayıcı moleküller özellikle sınırlı değildir ancak örnekleri: yukarıda belirtilen antijen

bağlayıcı alanları içeren polipeptidler, mesela antikorlar ve iskele moleküller yanı sıra bunların fragmanları ve nükleik asit moleküller ve peptidleri içeren aptamerleri içerir ve bunlar tekli moleküller veya bunların multimerleri olabilir. Tercih edilen multispesifik antijen bağlayıcı moleküller, en az iki farklı antijene spesifik olarak bağlanabilen multispesifik antikorları içerir. Mevcut buluşa uygun, F.VIII'i işlevsel olarak ikame etme aktivitesine sahip antikorların bilhassa tercih edilen örnekleri, iki farklı antijene spesifik olarak bağlanabilen bispesifik antikorları (BsAb) içerir (bunlar ikili spesifik antikorlar olarak da adlandırılır).

Mevcut buluşta, "ortak olarak paylaşılan L zincir" terimi, iki veya daha çok farklı H zincir ile bağlanabilen ve her antijene bağlanma yetisi gösteren bir L zinciri belirtir. Burada, "farklı H zincir(ler)" terimi, tercihen farklı antijenlere karşı antikorların H zincirlerini belirtir, ancak bununla sınırlı değildir ve ayrıca aminoasit dizileri birbirinden farklı H zincirleri de belirtir. Ortak olarak paylaşılan L zincir, örneğin, WO 2006/109592'de anlatılan yöntemle uygun olarak elde edilebilir.

Mevcut buluşa uygun multispesifik antijen bağlayıcı moleküller (tercihen bispesifik antikorlar) iki veya daha çok farklı antijene spesifik olan antikorlardır veya böyle antikorların kısımlarını içeren moleküllerdir. Mevcut buluşa uygun antikorlar özellikle sınırlı değildir ancak tercihen monoklonal antikorlardır. Mevcut buluşta kullanılan monoklonal antikorlar yalnızca insanlar, fareler, sıçanlar, hamsterler, tavşanlar, koyunlar, develer ve maymunlar gibi hayvanlardan türetilen monoklonal antikorları değil aynı zamanda kimerik antikorlar, hümanize antikorlar ve bispesifik antikorlar gibi yapay olarak modifiye edilen gen rekombinant antikorları da kapsar.

Bundan başka, mevcut buluşa uygun multispesifik antijen bağlayıcı molekül olacak bir antikorun L zincirleri farklı olabilir, ama tercihen ortak olarak paylaşılan L zincirlerine sahiptir.

Mevcut buluşa uygun multispesifik antijen bağlayıcı moleküller, tercihen genetik rekombinasyon teknikleri kullanılarak üretilen rekombinant antikorlardır (Bkz., örneğin, CAK Borrebaeck ve JW Larrick, THERAPEUTIC MONOCLONAL ANTIBODIES, Birleşik Krallıkta MACMILLAN PUBLISHERS LTD tarafından, 1990'da yayınlanmıştır). Rekombinant antikorlar, hibridomlardan veya antikorları üreten duyarlı hale getirilmiş lenfositler gibi antikor üreten hücrelerden antikorları kodlayan DNA'ların klonlanmasıyla elde edilebilir, bunlar uygun vektörlere dâhil edilirler ve daha sonra konakçılara (konakçı hücrelere) sokularak antikorlar üretilir.

Ayrıca, mevcut buluşa uygun antikorlar yalnızca tam antikorları değil aynı zamanda but also antikor fragmanları ve düşük molekül ağırlıklı antikorlar (minikorlar) ve modifiye antikorları da içerebilir.

Örneğin, antikor fragmanları veya minikorlar, diabodileri (Dbs), lineer antikorları ve tek zincirli antikor (bundan sonra scFvs olarak da adlandırılacaktır) moleküllerini içerir. Burada, bir "Fv" fragman, tam bir antijen tanıma alanı ve bağlanma alanını içeren en küçük antikor fragmanı olarak tanımlanır.

- 5 Bir "Fv" fragman bir dimerdir (VH-VL dimer) burada bir H zincir değişken bölge (VH) ve bir L zincir değişken bölgesi (VL) kovalent olmayan bağlama ile güçlü şekilde bağlanır. Değişken bölgelerin her birinin üç tamamlayıcılık belirleme bölgesi (CDR'ler) birbiriyle etkileşime geçerek VH-VL dimer yüzeyinde bir antijen bağlayıcı alan oluşturur. Altı CDR, antijen bağlayıcı alanı bir antikora verir. Bununla birlikte, bir değişken bölge (veya bir
- 10 antijene spesifik sadece üç CDR içeren Fv'nin yarısı), afinitesi bütün bağlama alanınıninkinden daha düşük olmasına rağmen tek başına bir antijeni tanıyıp bağlayabilir.

Bir Fab fragman (F(ab) olarak da adlandırılır) ayrıca bir L zincir sabit bölge ve bir H zincir sabit bölge (CH1) içerir. Bir Fab' fragman, ayrıca, antikorun menteşe bölgesinden bir veya daha fazla sistein içeren, H zincir CH1 bölgesinin karboksil terminalinden türetilen birkaç

15 kalıntıyı içerdiği için bir Fab parçasından farklıdır. Fab'-SH, sabit bölgesinin bir veya daha fazla sistein kalıntısının bir serbest tiol grubu içerdiği bir Fab' anlamına gelir. Bir F(ab') fragman, F(ab')<sub>2</sub> pepsin dijestinin menteşe bölgesindeki sistein kalıntıları arasındaki disülfür bağların ayrılmasıyla üretilir. Diğer kimyasal olarak bağlanmış antikor fragmanları da teknikte uzman kişilerce bilinir.

- 20 Diabodiler, gen füzyonu yoluyla oluşturulan bivalent minikorlardır (Holliger, P. ve diğ., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444-6448 (1993); EP 404.097; WO 93/11161). Diabodiler, iki polipeptid zincirden oluşan dimerlerdir, burada her polipeptid zincir, iki alanın birleşmesini önlemek için yeterince kısa bir bağlayıcı örneğin, 2 ila 12 aminoasit, daha tercihen 3 ila 10 aminoasit, bilhassa yaklaşık 5 aminoasitli bir bağlayıcı ile birleştirilmiş bir L zincir değişken
- 25 bölgesi (VL) ve bir H zincir değişken bölgesi (VH) içerir. Polipeptid zinciri bir dimer oluşturur, çünkü aynı polipeptid üzerinde kodlanan VL ve VH arasındaki bağlayıcı, tek zincirli bir değişken bölge fragmanı oluşturmak için çok kısadır. Dolayısıyla, diabodiler iki antijen bağlayıcı alan içerir.

- Bir tek zincirli antikor veya bir scFv antikor fragmanı bir antikorun VH ve VL bölgelerini içerir ve bu bölgeler tek bir polipeptid zincirinde bulunur. Genel olarak, bir Fv polipeptidi ayrıca
- 30 VH ve VL bölgeleri arasında bir polipeptid bağlayıcı içerir ve bu bir scFv'nin antijen bağlanması için gerekli bir yapıyı oluşturmasını sağlar (scFv'ler üzerine bir inceleme için, bkz. Pluckthun "The Pharmacology of Monoclonal Antibodies", Cilt 113 (Rosenburg ve Moore ed. (Springer Verlag, New York) s. 269-315, 1994). Mevcut buluş bağlamında,
- 35 bağlayıcılar, sonlarına bağlanmış antikor değişken bölgelerinin ekspresyonunu inhibe etmedikleri sürece özellikle sınırlandırılmamışlardır.

IgG-tipi bispesifik antikorlar, IgG antikorları üreten iki tür hibridomun kaynaştırılmasıyla üretilen melez hibridomalardan (kuadromalar) salgılanabilir (Milstein C ve diğ. Nature 1983, 305: 537-540). Bunlar aynı zamanda, ilgili iki tür IgG'yi oluşturan L zinciri ve H zinciri genlerini, toplam dört çeşit geni alarak ve genleri birlikte eksprese etmek için hücrelere sokarak da salgılanabilir.

Bu durumda, H zincirlerinin CH3 bölgelerine uygun aminoasit ikameleri sokarak, H zincirlerinin heterojen bir kombinasyonuna sahip IgG'ler tercihen salgılanabilir (Ridgway JB ve diğ. Protein Engineering 1996, 9: 617-621; Merchant AM ve diğ. Nature Biotechnology 1998, 16: 677-681; WO 2006/106905; Davis JH ve diğ. Protein Eng Des Sel. 2010, 4: 195-202).

L zincirler ile ilgili olarak, L zincir değişken bölgelerinin çeşitliliği, H zinciri değişken bölgelerinkinden daha düşük olduğundan, her iki H zincirine bağlanma kabiliyeti kazandırabilen ortak olarak paylaşılan L zincirleri elde edilebilir. Mevcut buluşa uygun antikorlar, ortak olarak paylaşılan L zincirlerini içerir. Bispesifik IgG'ler, yaygın olarak paylaşılan L zincirinin genlerini ve her iki H zincirini hücrelere sokarak verimli bir şekilde eksprese edilebilir.

Bispesifik antikorlar kimyasal olarak çapraz bağlanmış Fab'lar ile üretilir. Bispesifik F(ab')<sub>2</sub>, örneğin bir antikordan Fab' hazırlanarak, bir maleimidize Fab' üretmek için kullanarak orto-fenilenedi-maleimid (o-PDM) ile üretilir ve daha sonra bu, başka bir antikordan hazırlanan Fab' ile reaksiyona sokulur, farklı antikorlardan türetilen Fab'lar çapraz bağlanır (Keler T ve diğ. Cancer Research 1997, 57: 4008-4014). Bir Fab'-tionilrobenzoik asit (TNB) türevi ve Fab'-tiol (SH) gibi bir antikor fragmanının kimyasal olarak bağlanma yöntemi de bilinmektedir (Brennan M ve diğ. Science 1985, 229: 81-83).

Kimyasal bir çapraz bağlama yerine, Fos ve Jun'dan türetilen bir lösün fermuar da kullanılabilir. Homodimerler oluşturmalarına rağmen, Fos ve Jun tarafından tercih edilen heterodimer oluşumu kullanılır. Fos lösün fermuarının eklendiği Fab' ve Jun lösün fermuarının eklendiği başka bir Fab' eksprese edilir ve hazırlanır. Hafif koşullar altında indirgenen monomerik Fab'-Fos ve Fab'-Jun karıştırılır ve bispesifik F(ab')<sub>2</sub> oluşturmak üzere reaksiyona sokulur (Kostelny SA ve diğ. J. of Immunology, 1992, 148: 1547-53). Bu yöntem sadece Fab'lara değil aynı zamanda scFvs, Fvs ve benzerlerine de uygulanabilir.

Bundan başka, IgG-scFv (Protein Eng Des Sel. 2010 Nis; 23 (4): 221-8) gibi sc(Fv)<sub>2</sub> ve BiTE (Drug Discov Today. 15 Eylül 2005; 10(18 ): 1237-44), DVD-Ig (Nat Biotechnol, Kasım2007; 25 (11): 1290-7 Epub 14 Ekim 2007 ve Mabs. 2009 Temmuz; 1(4): 339-47. Epub 10 Temmuz 2009) dâhil bispesifik antikorlar ve ayrıca diğerleri (IDrugs 2010, 13: 698-700) mesela ikisi bir arada antikorlar (Science. 2009 Mar 20; 323(5921): 1610-4; ve Immunotherapy. 2009 Sep; 1(5): 749-51.), Tri-Fab, tandem scFv ve diabodiler de bilinir

(MAbs. Kasım 2009; 1(6): 539-547). Ayrıca, scFv-Fc ve iskele-Fc gibi moleküler formları kullanırken bile, Fcs'nin heterolog bir kombinasyonunu tercihen salgılatarak bispesifik antikorlar üretilebilir (Ridgway JB ve diğ., Protein Engineering 1996, 9: 617-621; Merchant AM ve diğ. Nature Biotechnology 1998, 16: 677-681; WO 2006/106905; ve Davis JH ve diğ., Protein Eng Des Sel. 2010,4: 195-202.).

Bir bispesifik antikor bir diabodi kullanılarak da üretilebilir. Bir bispesifik diabodi, çaprazlamalı iki scFv fragmanının bir heterodimeridir. Daha spesifik olarak, iki çeşit antikor A ve B'den türetilen VH ve VL'leri yaklaşık 5 kalıntıya sahip nispeten kısa bir bağlayıcı kullanarak bağlayarak hazırlanan VH(A)-VL(B) ve VH(B)-VL(A) kullanılarak bir heterodimer oluşturularak üretilir (Holliger P ve diğ. Proc Natl. Acad. Sci. USA 1993, 90: 6444-6448).

Arzulanan yapı, iki scFv'nin yaklaşık 15 kalıntı (tek zincirli diabodi: Kipriyanov SM ve diğ. J. of Molecular Biology 1999, 293: 41-56) içeren esnek ve nispeten uzun bir bağlayıcı ile birleştirilmesi ve uygun aminoasit ikameleri yürütülmesiyle gerçekleştirilebilir (düğmeler iliklere: Zhu Z ve diğ. Protein Science. 1997, 6: 781-788; VH/VL arayüz mühendisliği: Igawa T ve diğ. Protein Eng Des Sel. 2010, 8: 667-77).

İki tip scFv'yi yaklaşık 15 kalıntı içeren esnek ve nispeten uzun bir bağlayıcı ile birleştirerek üretilebilen bir sc(Fv)<sub>2</sub>, aynı zamanda bir bispesifik antikor da olabilir (WD Mallender ve diğ. J. of Biological Chemistry, 1994, 269: 199-206).

Modifiye edilmiş antikorların örnekleri, polietilen glikol (PEG) gibi çeşitli molekülere bağlı antikorları içerir. Mevcut buluşa uygun antikorlar, bu gibi modifiye edilmiş antikorları içerir. Mevcut buluş bağlamında, modifiye edilmiş antikorların bağlandığı madde sınırlandırılmamıştır. Bu modifiye edilmiş antikorlar, elde edilen antikorların kimyasal olarak modifiye edilmesiyle elde edilebilir. Böyle yöntemler teknikte iyi bilinir.

Mevcut buluşa uygun antikorlar, insan antikorları, fare antikorları, sıçan antikorları v.b. içerir ve bunların kökenleri sınırlı değildir. Bunlar, kimerik veya hımanize antikorlar gibi genetik olarak değıştirilmiş antikorlar da olabilir.

İnsan antikorlarının elde edilmesi için yöntemler teknikte bilinir. Örneğın, insan antikor genlerinin tüm repertuarını taşıyan transgenik hayvanlar istenen insan antikorlarını elde etmek için arzu edilen antijenlerle immünize edilebilir (Bkz. Uluslararası Patent Başvurusu WO 93/12227, WO 92/03918, WO 94/02602, WO 94/25585, WO 96/34096 ve WO 96/33735).

Genetik olarak modifiye edilmiş antikorlar, bilinen yöntemler kullanılarak da üretilebilir. Spesifik olarak, örneğın, kimerik antikorlar, immünize bir hayvan antikorunun H zincir ve L zincir değışken bölgelerini ve bir insan antikorunun H zincir ve L zincir sabit bölgelerini içerebilir. Kimerik antikorlar, immünize hayvandan türetilen antikorun değışken bölgelerini

kodlayan DNA'ları, bir insan antikorunun sabit bölgelerini kodlayan DNA'larla bağlayıp bunu bir ekspresyon vektörüne sokarak ve daha sonra antikorları üretmek üzere konakçı hücrelere dâhil ederek elde edilebilir.

5 Hümanize antikorlar, çoğunlukla "yeniden şekillendirilmiş" insan antikorları olarak adlandırılan modifiye edilmiş antikorlardır. Bir hümanize antikor, immünize bir hayvandan türetilen bir antikorun CDR'lerini, bir insan antikorunun tamamlayıcılık belirleme bölgelerine aktararak oluşturulur. Bu amaçlar için alışlagelmiş genetik rekombinasyon teknikleri bilinmektedir (Bkz. Avrupa Patent Başvuru Yayını No. EP 239.400, Uluslararası Yayın No. WO 96/02576; Sato K ve diğ., Cancer Research 1993, 53: 851-856; Uluslararası Yayın No. 10 WO 99/51743).

Mevcut buluşa uygun multispesifik antijen bağlayıcı moleküller, F.IX ve/veya F.IXa ve F.X'u tanıyan ve F.VIII'in kofaktör işlevini işlevsel olarak için folkem eden moleküllerdir ve moleküllerin, F.VIII'i işlevsel olarak ikame eden bispesifik bir antikor olarak bilinen hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ'ya (WO 2006/109592'de açıklanmıştır) kıyasla daha yüksek bir F.Xa 15 üretim-destekleme aktivitesine sahip olmasıyla karakterizedir. Ayrıca, mevcut buluşa uygun antikorlar genellikle bir anti-F.IXa antikorunun değişken bir bölgesini ve bir anti-F.X antikorunun bir değişken bölgesini içeren bir yapıya sahiptir.

Daha özel olarak, mevcut buluş, F.VIII'i işlevsel olarak ikame eden multispesifik antijen bağlayıcı bir molekül sağlar, bu molekül F.IX ve/veya F.IXa'yı tanıyan bir birinci antijen 20 bağlayıcı alan ve F.X'u tanıyan bir ikinci antijen bağlayıcı alanı içerir, burada F.VIII işlevini ikame eden işlev, SEQ ID NO: 165 ve 166'dan oluşan H zincirleri ve SEQ ID NO: 167'den oluşan ortak olarak paylaşılan bir L zincir içeren bispesifik antikora (hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ) göre daha yüksek olan bir F.Xa üretim-destekleme aktivitesinden kaynaklanır.

Mevcut buluşa uygun multispesifik antijen bağlayıcı molekül, F.IX ve/veya F.Ixa'yı tanıyan 25 bir antijen bağlayıcı alan içeren bir birinci polipeptid ve bir üçüncü polipeptid ve F.X'u bir antijen bağlayıcı alan içeren bir ikinci polipeptid ve bir dördüncü polipeptid içerir. Birinci polipeptid ve üçüncü polipeptid ve ikinci polipeptid ve dördüncü polipeptidten her biri antikor H zincirinin antijen bağlayıcı alanı ve antikor L zincirinin antijen bağlayıcı alanını içerir.

30 Örneğin, mevcut buluşa uygun multispesifik antijen bağlayıcı molekülde, birinci polipeptid ve üçüncü polipeptid sırasıyla bir H zincirin bir antijen bağlayıcı alanını ve of an F.IX veya F.Ixa'ya karşı bir antikorun L zincirini içerir; ve ikinci polipeptid ve dördüncü polipeptid sırasıyla comprise bir H zincirin bir antijen bağlayıcı alanı ve F.X'a karşı bir antikorun L zincirini içerir.

Bu arada, birinci polipeptid ve üçüncü polipeptide ve ikinci polipeptid ve dördüncü polipeptide dâhil olan antikor L zincirinin antijen bağlayıcı alanları ortak olarak paylaşılan L zincirler olabilir.

5 Mevcut buluşta bir antikor L zincirinin bir antijen bağlayıcı alanını içeren bir polipeptid tercihen F.IX, F.IXa ve/veya F.X'a bağlanan antikor L zincir dizisinin tamamını veya bir kısmını içeren bir polipeptiddir.

Mevcut buluşa uygun bir antikoron birinci polipeptidinin antijen bağlayıcı alanının tercih edilen düzenlemeleri özel olarak bilahare açıklanacak örneklerde bahsedilen aşağıdakilerin aminoasit dizilerini içeren antijen bağlayıcı alanları veya işlevsel olarak onlara eşdeğer olan  
10 antijen bağlayıcı alanları kapsar:

- Q1 H zincirin her CDR1, 2 ve 3 dizisi (sırasıyla SEQ ID NO: 75, 76 ve 77);
- Q31 H zincirin her CDR1, 2 ve 3 dizisi (sırasıyla SEQ ID NO: 78, 79 ve 80);
- Q64 H zincirin her CDR1, 2 ve 3 dizisi (sırasıyla SEQ ID NO: 81, 82 ve 83);
- Q85 H zincirin her CDR1, 2 ve 3 dizisi (sırasıyla SEQ ID NO: 84, 85 ve 86);
- 15 Q153 H zincirin her CDR1, 2 ve 3 dizisi (sırasıyla SEQ ID NO: 87, 88 ve 89);
- Q354 H zincirin her CDR1, 2 ve 3 dizisi (sırasıyla SEQ ID NO: 90, 91 ve 92);
- Q360 H zincirin her CDR1, 2 ve 3 dizisi (sırasıyla SEQ ID NO: 93, 94 ve 95);
- Q405 H zincirin her CDR1, 2 ve 3 dizisi (sırasıyla SEQ ID NO: 96, 97 ve 98);
- Q458 H zincirin her CDR1, 2 ve 3 dizisi (sırasıyla SEQ ID NO: 99, 100 ve 101);
- 20 Q460 H zincirin her CDR1, 2 ve 3 dizisi (sırasıyla SEQ ID NO: 102, 103 ve 104); ve
- Q499 H zincirin her CDR1, 2 ve 3 dizisi (sırasıyla SEQ ID NO: 105, 106 ve 107).

Bir ikinci polipeptidin antijen bağlayıcı alanının tercih edilen düzenlemeleri özel olarak bilahare açıklanacak örneklerde bahsedilen aşağıdakilerin aminoasit dizilerini içeren antijen bağlayıcı alanları veya işlevsel olarak onlara eşdeğer olan antijen bağlayıcı alanları kapsar:

25 J232 H zincirin her CDR1, 2 ve 3 dizisi (sırasıyla SEQ ID NO: 108, 109 ve 110); J259 H zincirin her CDR1, 2 ve 3 dizisi (sırasıyla SEQ ID NO: 111, 112 ve 113); J268 H zincirin her CDR1, 2 ve 3 dizisi (sırasıyla SEQ ID NO: 114, 115 ve 116); J300 H zincirin her CDR1, 2 ve 3 dizisi (sırasıyla SEQ ID NO: 117, 118 ve 119); J321 H zincirin her CDR1, 2 ve 3 dizisi (sırasıyla SEQ ID NO: 120, 121 ve 122); J326 H zincirin her CDR1, 2 ve 3 dizisi (sırasıyla

30 SEQ ID NO: 123, 124 ve 125); J327 H zincirin her CDR1, 2 ve 3 dizisi (sırasıyla SEQ ID NO: 126, 127 ve 128); J339 H zincirin her CDR1, 2 ve 3 dizisi (sırasıyla SEQ ID NO: 129, 130 ve 131); J344 H zincirin her CDR1, 2 ve 3 dizisi (sırasıyla SEQ ID NO: 132, 133 ve 134); J346 H zincirin her CDR1, 2 ve 3 dizisi (sırasıyla SEQ ID NO: 135, 136 ve 137); ve J142 H zincirin her CDR1, 2 ve 3 dizisi (sırasıyla SEQ ID NO: 174, 175 ve 176).

- Daha özel olarak, mevcut buluş multispesifik antijen bağlayıcı moleküller sağlar, burada birinci polipeptidin antijen bağlayıcı alanı, aşağıdaki (a1) ile (a11)'den seçilen aminoasit dizilerinin herhangi birinden oluşan H zincir CDR'ler içeren bir antijen bağlayıcı alanı veya buna işlevsel olarak eşdeğer bir antijen bağlayıcı alanı içerir ve ikinci polipeptidin antijen bağlayıcı alanı, aşağıdaki (b1) ile (b11)'den seçilen aminoasit dizilerinin herhangi birinden oluşan H zincir CDR'ler içeren bir antijen bağlayıcı alanı veya buna işlevsel olarak eşdeğer bir antijen bağlayıcı alanı içerir:
- (a1) sırasıyla SEQ ID NO: 75, 76 ve 77'nin (Q1'in H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- 10 (a2) sırasıyla SEQ ID NO: 78, 79 ve 80'in (Q31'in H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- (a3) sırasıyla SEQ ID NO: 81, 82 ve 83'ün (Q64'ün H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- (a4) sırasıyla SEQ ID NO: 84, 85 ve 86'nın (Q85'in H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- 15 (a5) sırasıyla SEQ ID NO: 87, 88 ve 89'un (Q153'ün H zincir CDR'leri) H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- (a6) sırasıyla SEQ ID NO: 90, 91 ve 92'nin (Q354'ün H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- 20 (a7) sırasıyla SEQ ID NO: 93, 94 ve 95'in (Q360'ın H zincir CDR'leri) H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- (a8) sırasıyla SEQ ID NO: 96, 97 ve 98'in (Q405'in H zincir CDR'leri) H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- (a9) sırasıyla SEQ ID NO: 99, 100 ve 101'in (Q458'in H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- 25 (a10) sırasıyla SEQ ID NO: 102, 103 ve 104'ün (Q460'ın H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- (a11) sırasıyla SEQ ID NO: 105, 106 ve 107'nin (Q499'un H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- 30 (b1) sırasıyla SEQ ID NO: 108, 109 ve 110'un (J232'nin H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- (b2) sırasıyla SEQ ID NO: 111, 112 ve 113'ün (J259'un H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- (b3) sırasıyla SEQ ID NO: 114, 115 ve 116'nın (J268'in H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- 35 (b4) sırasıyla SEQ ID NO: 117, 118 ve 119'un (J300'ün H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;

- (b5) sırasıyla SEQ ID NO: 120, 121 ve 122'nin (J321'in H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- (b6) sırasıyla SEQ ID NO: 123, 124 ve 125'in (J326'nın H zincir CDR'leri) H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- 5 (b7) sırasıyla SEQ ID NO: 126, 127 ve 128'in (J327'nin H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- (b8) sırasıyla SEQ ID NO: 129, 130 ve 131'in (J339'un H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- (b9) sırasıyla SEQ ID NO: 132, 133 ve 134'ün (J344'ün H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan;
- 10 (b10) sırasıyla SEQ ID NO: 135, 136 ve 137'nin (J346'nın H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan; ve
- (b11) sırasıyla SEQ ID NO: 174, 175 ve 176'nın (J142'nin H zincir CDR'leri) bir H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizilerini içeren bir antijen bağlayıcı alan.
- 15 Üçüncü ve dördüncü polipeptidlerin antijen bağlayıcı alanının tercih edilen düzenlemeleri özel olarak örneğin, daha sonra açıklanan Örneklerde bahsedilen aşağıdakilerin aminoasit dizilerini içeren antijen bağlayıcı alanları veya işlevsel olarak onlara eşdeğer olan antijen bağlayıcı alanları kapsar: L2 L zincirin her CDR1, 2 ve 3 dizisi (sırasıyla SEQ ID NO: 138, 139 ve 140); L45 L zincirin her CDR1, 2 ve 3 dizisi (sırasıyla SEQ ID NO: 141, 142 ve 143);
- 20 L248 L zincirin her CDR1, 2 ve 3 dizisi (sırasıyla SEQ ID NO: 144, 145 ve 146); L324 L zincirin her CDR1, 2 ve 3 dizisi (sırasıyla SEQ ID NO: 147, 148 ve 149); L334 L zincirin her CDR1, 2 ve 3 dizisi (sırasıyla SEQ ID NO: 150, 151 ve 152); L377 L zincirin her CDR1, 2 ve 3 dizisi (sırasıyla SEQ ID NO: 153, 154 ve 155); L404 L zincirin her CDR1, 2 ve 3 dizisi (sırasıyla SEQ ID NO: 156, 157 ve 158); L406 L zincirin her CDR1, 2 ve 3 dizisi (sırasıyla
- 25 SEQ ID NO: 159, 160 ve 161); L408 L zincirin her CDR1, 2 ve 3 dizisi (sırasıyla SEQ ID NO: 162, 163 ve 164); ve L180 L zincirin her CDR1, 2 ve 3 dizisi (sırasıyla SEQ ID NO: 177, 178 ve 179).
- Daha özel olarak, mevcut buluş multispesifik antijen bağlayıcı molekülleri sağlar, burada üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid içine dâhil edilen antijen bağlayıcı alanlar,
- 30 aşağıdaki (c1) ila (c10)'dan seçilen aminoasit dizilerinin herhangi birinden oluşan L zincir CDR'leri içeren bir antijen bağlayıcı alanı veya buna işlevsel olarak eşdeğer bir antijen bağlayıcı alanı içerir:
- (c1) SEQ ID NO: 138, 139 ve 140'ın sırasıyla bir L zincir CDR1, 2 ve 3 aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L2'nin L zincir CDR);
- 35 (c2) SEQ ID NO: 141, 142 ve 143'ün sırasıyla bir L zincir CDR1, 2 ve 3 aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L45'in L zincir CDR);

- (c3) SEQ ID NO: 144, 145 ve 146'nın sırasıyla bir L zincir CDR1, 2 ve 3 aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L248'in L zincir CDR);
- (c4) SEQ ID NO: 147, 148 ve 149'un sırasıyla bir L zincir CDR1, 2 ve 3 aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L324'ün L zincir CDR);
- 5 (c5) SEQ ID NO: 150, 151 ve 152'nin sırasıyla bir L zincir CDR1, 2 ve 3 aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L334'ün L zincir CDR);
- (c6) SEQ ID NO: 153, 154 ve 155'in sırasıyla bir L zincir CDR1, 2 ve 3 aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L377'nin L zincir CDR);
- (c7) SEQ ID NO: 156, 157 ve 158'in sırasıyla bir L zincir CDR1, 2 ve 3 aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L404'ün L zincir CDR);
- 10 (c8) SEQ ID NO: 159, 160 ve 161'in sırasıyla bir L zincir CDR1, 2 ve 3 aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L406'nın L zincir CDR);
- (c9) SEQ ID NO: 137, 138 ve 139'un sırasıyla bir L zincir CDR1, 2 ve 3 aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L408'in L zincir CDR); ve
- 15 (c10) SEQ ID NO: 177, 178 ve 179'un sırasıyla bir L zincir CDR1, 2 ve 3 aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L180'in L zincir CDR).

Mevcut buluşa uygun Q1, Q31, Q64, Q85, Q153, Q354, Q360, Q405, Q458, Q460 ve Q499'un H zincir değişken bölgelerinin aminoasit dizileri sırasıyla aşağıdaki SEQ ID NO:ları ile belirtilir.

- 20 Q1: SEQ ID NO: 35  
Q31: SEQ ID NO: 36  
Q64: SEQ ID NO: 37  
Q85: SEQ ID NO: 38  
Q153: SEQ ID NO: 39
- 25 Q354: SEQ ID NO: 40  
Q360: SEQ ID NO: 41  
Q405: SEQ ID NO: 42  
Q458: SEQ ID NO: 43  
Q460: SEQ ID NO: 44
- 30 Q499: SEQ ID NO: 45

Bu buluşa uygun J232, J259, J268, J300, J321, J326, J327, J339, J344, J346 ve J142'nin H zincir değişken bölgelerinin aminoasit dizileri sırasıyla şu SEQ ID NO:larıyla belirtilir.

- J232: SEQ ID NO: 46  
J259: SEQ ID NO: 47
- 35 J268: SEQ ID NO: 48  
J300: SEQ ID NO: 49

- J321: SEQ ID NO: 50  
J326: SEQ ID NO: 51  
J327: SEQ ID NO: 52  
J339: SEQ ID NO: 53  
5 J344: SEQ ID NO: 54  
J346: SEQ ID NO: 55  
J142: SEQ ID NO: 172

Daha özel olarak, mevcut buluş multispesifik antijen bağlayıcı moleküller sağlar, burada birinci polipeptidin antijen bağlayıcı alanı aşağıdaki (a1) ile (a11)'den seçilen aminoasit dizilerinin herhangi birinden oluşan bir H zincir değişken bölge içeren bir antijen bağlayıcı alanı veya buna işlevsel olarak eşdeğer bir antijen bağlayıcı alanı içerir ve ikinci polipeptidin antijen bağlayıcı alanı, aşağıdaki (b1) ile (b11)'den seçilen aminoasit dizilerinin herhangi birinden oluşan bir H zincir değişken bölge içeren bir antijen bağlayıcı alanı veya buna işlevsel olarak eşdeğer bir antijen bağlayıcı alanı içerir:

- 15 (a1) SEQ ID NO: 35'in bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (Q1'in H zincir değişken bölgesi);  
(a2) SEQ ID NO: 36'nın bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (Q31'in H zincir değişken bölgesi);  
(a3) SEQ ID NO: 37'nin bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (Q64'ün H zincir değişken bölgesi);  
20 (a4) SEQ ID NO: 38'in bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (Q85'in H zincir değişken bölgesi);  
(a5) SEQ ID NO: 39'un bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (Q153'ün H zincir değişken bölgesi);  
25 (a6) SEQ ID NO: 40'ın bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (Q354'ün H zincir değişken bölgesi);  
(a7) SEQ ID NO: 41'in bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (Q360'ın H zincir değişken bölgesi);  
(a8) SEQ ID NO: 42'nin bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (Q405'in H zincir değişken bölgesi);  
30 (a9) SEQ ID NO: 43'ün bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (Q458'in H zincir değişken bölgesi);  
(a10) SEQ ID NO: 44'ün bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (Q460'ın H zincir değişken bölgesi);  
35 (a11) SEQ ID NO: 45'in bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (Q499'un H zincir değişken bölgesi);

- (b1) SEQ ID NO: 46'nin bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (J232'nin H zincir değişken bölgesi);
- (b2) SEQ ID NO: 47'nin bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (J259'un H zincir değişken bölgesi);
- 5 (b3) SEQ ID NO: 48'in bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (J268'in H zincir değişken bölgesi);
- (b4) SEQ ID NO: 49'un bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (J300'n H zincir değişken bölgesi);
- (b5) SEQ ID NO: 50'nin bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen
- 10 bağlayıcı alan (J321'in H zincir değişken bölgesi);
- (b6) SEQ ID NO: 51'in bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (J326'nin H zincir değişken bölgesi);
- (b7) SEQ ID NO: 52'nin bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (J327'nin H zincir değişken bölgesi);
- 15 (b8) SEQ ID NO: 53'n bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (J339'un H zincir değişken bölgesi);
- (b9) SEQ ID NO: 54'n bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (J344'n H zincir değişken bölgesi);
- (b10) SEQ ID NO: 55'in bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen
- 20 bağlayıcı alan (J346'nın H zincir değişken bölgesi); ve
- (b11) SEQ ID NO: 172'nin bir H zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (J142'nin H zincir değişken bölgesi).

Ayrıca, mevcut buluşa uygun L2, L45, L248, L324, L334, L377, L404, L406, L408 ve L180'in L zincir değişken bölgelerinin aminoasit dizileri sırasıyla aşağıdaki SEQ ID NO:ları

25 ile belirtilir.

- L2: SEQ ID NO: 56
- L45: SEQ ID NO: 57
- L248: SEQ ID NO: 58
- L324: SEQ ID NO: 59
- 30 L334: SEQ ID NO: 60
- L377: SEQ ID NO: 61
- L404: SEQ ID NO: 62
- L406: SEQ ID NO: 63
- L408: SEQ ID NO: 64
- 35 L180: SEQ ID NO: 173

Daha özel olarak, mevcut buluş multispesifik antijen bağlayıcı molekülleri sağlar, burada üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid içine dâhil edilen antijen bağlayıcı alanlar, aşağıdaki (c1) ile (c10)'dan seçilen aminoasit dizilerinin herhangi birinden oluşan L zincir değişken bölgeyi içeren bir antijen bağlayıcı alanı veya buna işlevsel olarak eşdeğer bir antijen bağlayıcı alanı içerir:

- (c1) SEQ ID NO: 56'nın bir L zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L2'nin L zincir değişken bölgesi);
- (c2) SEQ ID NO: 57'nin bir L zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L45'in L zincir değişken bölgesi);
- 10 (c3) SEQ ID NO: 58'in bir L zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L248'in L zincir değişken bölgesi);
- (c4) SEQ ID NO: 59'un bir L zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L324'ün L zincir değişken bölgesi);
- (c5) SEQ ID NO: 60'ın bir L zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L334'ün L zincir değişken bölgesi);
- 15 (c6) SEQ ID NO: 61'in bir L zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L377'nin L zincir değişken bölgesi);
- (c7) SEQ ID NO: 62'nin bir L zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L404'ün L zincir değişken bölgesi);
- 20 (c8) SEQ ID NO: 63'ün bir L zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L406'nın L zincir değişken bölgesi);
- (c9) SEQ ID NO: 64'ün bir L zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L408'in L zincir değişken bölgesi); ve
- 25 (c10) SEQ ID NO: 173'ün bir L zincir değişken bölge aminoasit dizisini içeren bir antijen bağlayıcı alan (L180'in L zincir değişken bölgesi).

Dizilerin her birindeki CDR1 ile 3 ve FR1 ile 4'ün aminoasit dizileri Şekil 3A ile D'de açıklandığı gibidir.

- Özel sınırlamalar olmadan mevcut buluşta anlatılan değişken bölgeler kullanılarak bir tam boy antikor üretildiğinde, teknikte uzman olanların iyi bildiği sabit bölgeler kullanılabilir.
- 30 Örneğin, "Sequences of proteins of immunological interest", (1991), U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service National Institutes of Health veya "An efficient route to human bispecific IgG", (1998). Nature Biotechnology cilt 16, 677-681'de anlatılan sabit bölgeler kullanılabilir. Mevcut buluşa uygun antikor sabit bölgelerinin tercih edilen örnekleri IgG antikorlarının sabit bölgelerini içerir. Bir IgG antikorumun sabit bölgesi
- 35 kullanıldığında bunun tipi sınırlı değildir ve IgG1, IgG2, IgG3 veya IgG4 gibi IgG alt-sınıfının bir sabit bölgesi kullanılabilir. Ayrıca, bu IgG alt-sınıflarının sabit bölgesi içine aminoasit

mutasyonları dâhil edilebilir. Dâhil edilecek aminoasit mutasyonları örneğin, Fcγ reseptörlerine bağlanmayı arttıran veya azaltanlar (Proc Natl Acad Sci USA. 2006 Mar 14; 103(11): 4005-10; ve MAbs. 2009 Nov; 1(6): 572-9) veya FcRn'ye bağlanmayı arttıran veya azaltanlar (J Biol Chem. 2001 Mar 2; 276(9): 6591-604; Int Immunol. 2006 Dec; 18(12): 1759-69; ve J Biol Chem. 2006 Aug 18; 281(33): 23514-24) olabilir ancak bunlarla sınırlı değildir. Bispesifik bir antikor üretmek için iki çeşit H zinciri heterolog olarak birleştirilmelidir. Düğmeler iliklere teknolojisi (J Immunol Methods. 2001 Feb 1; 248(1-2): 7-15 ve J Biol Chem. 2010 Jul 2; 285(27): 20850-9), elektrostatik itme teknolojisi (WO 2006/106905), SEEDbody teknolojisi (Protein Eng Des Sel. 2010 Apr; 23(4): 195-202) ve benzerleri bir CH3 alanı yoluyla iki H zincirinin heterolog ilişkilendirilmesi için kullanılabilir. Bundan başka, mevcut buluşa uygun antikorlar, modifiye edilmiş veya şeker zinciri eksik antikorlar olabilir. Modifiye edilmiş şeker zincirlerine sahip olan antikorların örnekleri arasında glikosilasyon ile işlenmiş antikorlar (WO 99/54342 gibi), defukozillenmiş şeker zincirleri ile antikorlar (WO 00/61739, WO 02/31140, WO 2006/067847, WO 2006/067913, vb.) ve GlcNAc'yi ikiye bölen bir şeker zincirine sahip antikorlar (WO 02/79255 gibi). Şeker zinciri eksik IgG antikorlarının üretilmesine yönelik yöntemlerin bilinen örnekleri şunları içerir: EU numaralamasında 297 pozisyonunda asparagine bir mutasyon katılması yöntemi (J Clin Pharmacol. 2010 May; 50(5): 494-506) ve *Escherichia coli* kullanılarak IgG üretilmesi yöntemi (J Immunol Methods. 2002 Mayıs 1; 263(1-2): 133-47; ve J Biol Chem. 2010 Jul 2; 285(27): 20850-9). Bundan başka, IgG'deki C terminal lizinin silinmesine eşlik eden heterojenlik ve IgG2'nin menteşe bölgesindeki disülfür bağlarının yanlış eşleştirilmesine eşlik eden heterojenlik, aminoasit silinmeleri/ikameleri ile azaltılabilir (WO 2009/041613).

Mevcut buluş, örneğin, birinci ve ikinci polipeptidlerin bir antikor H zinciri sabit bölgesini içerdiği ve üçüncü ve dördüncü polipeptidlerin bir antikor L zincir sabit bölgesini içerdiği multispesifik antijen bağlayıcı molekülleri sağlar.

Bundan başka, mevcut buluş multispesifik antijen bağlayıcı moleküller sağlar, burada birinci polipeptid aşağıdaki (d1) ile (d6)'dan oluşan gruptan veya aşağıdaki (d7) ile (d9)'dan oluşan gruptan seçilen aminoasit dizilerinin herhangi birinden oluşan bir antikor H zincir sabit bölgesini içerir ve ikinci polipeptid, yukarıda belirtilen birinci polipeptidinkinden farklı bir gruptan seçilen aminoasit dizilerinin herhangi birinden oluşan bir antikor H zincir sabit bölgesini içerir:

- (d1) SEQ ID NO: 65'in bir H zincir sabit bölgesi (G4k);
- (d2) SEQ ID NO: 66'nın bir H zincir sabit bölgesi (z7);
- (d3) SEQ ID NO: 67'nin bir H zincir sabit bölgesi (z55);
- (d4) SEQ ID NO: 68'in bir H zincir sabit bölgesi (z106);
- (d5) SEQ ID NO: 69'un bir H zincir sabit bölgesi (z118);

- (d6) SEQ ID NO: 70'in bir H zincir sabit bölgesi (z121);
- (d7) SEQ ID NO: 71'in bir H zincir sabit bölgesi (G4h);
- (d8) SEQ ID NO: 72'nin bir H zincir sabit bölgesi (z107); ve
- (d9) SEQ ID NO: 73'ün bir H zincir sabit bölgesi (z119);

5 Ayrıca, mevcut buluş, üçüncü ve dördüncü polipeptidlerin aşağıdaki aminoasit dizisinden oluşan bir antikor L zincir sabit bölgesini içerdiği bir multispesifik antijen bağlayıcı molekülü sağlar:

(e) SEQ ID NO: 74'ün bir L zincir sabit bölgesi (k).

10 Mevcut buluşta, "F.VIII'i işlevsel olarak ikame etmek" cümlesi, F.IX ve/veya F.IXa ve F.X'un tanındığını ve F.X'un aktivasyonunun desteklendiğini belirtir (F.Xa oluşumu desteklenir).

Mevcut buluşta, "F.Xa üretim-destekleme aktivitesi" mevcut buluşa uygun multispesifik antijen bağlayıcı moleküllerin, örneğin F.XIa (F.IX aktive edici enzim), F.IX, F.X, F sentetik altkatman S-2222 (F.Xa'nın sentetik altkatmanı) ve fosfolipidleri içeren bir ölçüm sistemi kullanılarak değerlendirilmesi ile onaylanabilir. Bu ölçüm sistemi, hemofili A vakalarında hastalığın ciddiyeti ile klinik semptomlar arasındaki ilişkiyi gösterir (S.Rosen, M. Andersson, Mck. Blombaek ve diğ. Clinical applications of a chromogenic substrate method for determination of FVIII activity. Tromb Haemost 1985, 54: 811-23). Yani, mevcut ölçüm sisteminde, daha yüksek F.Xa üretim-destekleme aktivitesi gösteren test maddelerinin, hemofili A'da kanama olaylarına karşı daha iyi hemostatik etkiler göstermesi beklenmektedir. Bu sonuçlarla, eğer F.VIII'i işlevsel olarak ikame etme aktivitesine sahip multispesifik antijen bağlayıcı molekül, hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ'ya göre daha yüksek aktiviteye sahip bir molekül ise, kanama, kanamaya eşlik eden bir hastalık veya kanamadan kaynaklanan bir hastalığın önlenme ve/veya tedavisi için farmasötik bir bileşen olarak mükemmel etkiler elde edilebilir. Yukarıda belirtilen farmasötik bileşen olarak mükemmel etkiler elde etmek için, mesela Örnek 2'de açıklanan koşullar altında ölçülen F.Xa üretim-destekleme aktivitesi, tercihen hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ'nunkinden az değildir ve bilhassa, aktivite daha tercihen Q153-G4k/J142-G4h/L180-k'ninki ile aynıdır veya bundan az değildir. Burada, "F.Xa üretim-destekleme aktivitesi" bir antikor çözeltisi içinde 20 dakika sonraki absorpsiyon değişiminden, bir çözücü içinde 20 dakika sonra absorpsiyondaki değişim çıkartılarak elde edilen değerdir.

Mevcut buluşun tercih edilen bir düzenlemesi, F.VIII'i işlevsel olarak ikame eden, F.IX ve/veya F.IXa ve F.X'u tanıyan bir multispesifik antikordur.

Mevcut buluşa uygun yukarıda belirtilen multispesifik antikorlar tercihen anti-F.IX/F.IXa antikorlarının H zincir CDR'lerini veya bunlara işlevsel olarak eşdeğer CDR'leri ve anti-F.X antikorlarının H zincir CDR'lerini veya bunlara işlevsel olarak eşdeğer CDR'leri içeren antikorlardır.

Ayrıca, mevcut buluşa uygun antikorlar tercihen bir anti-F.X antikorunda ya da buna işlevsel olarak eşdeğer bir antijen bağlayıcı alanda, aşağıdakilere sahip bir antijen bağlayıcı alan içeren antikorlardır:

- 5        SEQ ID NO: 75, 76 ve 77'nin sırasıyla H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizileri (Q1'in H zincir CDR'leri);
- SEQ ID NO: 78, 79 ve 80'in sırasıyla H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizileri (Q31'in H zincir CDR'leri);
- SEQ ID NO: 81, 82 ve 83'ün sırasıyla H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizileri (Q64'ün H zincir CDR'leri);
- 10       SEQ ID NO: 84, 85 ve 86'nın sırasıyla H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizileri (Q85'in H zincir CDR'leri);
- SEQ ID NO: 87, 88 ve 89'un sırasıyla H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizileri (Q153'ün H zincir CDR'leri);
- SEQ ID NO: 90, 91 ve 92'nin sırasıyla H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizileri (Q354'ün H zincir CDR'leri);
- 15       SEQ ID NO: 93, 94 ve 95'in sırasıyla H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizileri (Q360'in H zincir CDR'leri);
- SEQ ID NO: 96, 97 ve 98'in sırasıyla H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizileri (Q405'in H zincir CDR'leri);
- 20       SEQ ID NO: 99, 100 ve 101'in sırasıyla H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizileri (Q458'in H zincir CDR'leri);
- SEQ ID NO: 102, 103 ve 104'ün sırasıyla H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizileri (Q460'in H zincir CDR'leri); veya
- SEQ ID NO: 105, 106 ve 107'nin sırasıyla H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizileri (Q499'in H zincir CDR'leri);
- 25       bir anti-F.IX/IXa antikorunda veya buna işlevsel olarak eşdeğer bir antijen bağlayıcı alanda ve aşağıdakileri içeren bir antijen bağlayıcı alan:
- SEQ ID NO: 108, 109 ve 110'un sırasıyla H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizileri (J232'nin H zincir CDR'leri);
- 30       SEQ ID NO: 111, 112 ve 113'ün sırasıyla H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizileri (J259'un H zincir CDR'leri);
- SEQ ID NO: 114, 115 ve 116'nın sırasıyla H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizileri (J268'in H zincir CDR'leri);
- SEQ ID NO: 117, 118 ve 119'un sırasıyla H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizileri (J300'ün H zincir CDR'leri);
- 35       SEQ ID NO: 120, 121 ve 122'nin sırasıyla H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizileri (J321'in H zincir CDR'leri);

- SEQ ID NO: 123, 124 ve 125'in sırasıyla H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizileri (J326'nın H zincir CDR'leri);
- SEQ ID NO: 126, 127 ve 128'in sırasıyla H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizileri (J327'nin H zincir CDR'leri);
- 5 SEQ ID NO: 129, 130 ve 131'in sırasıyla H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizileri (J339'un H zincir CDR'leri);
- SEQ ID NO: 132, 133 ve 134'ün sırasıyla H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizileri (J334'ün H zincir CDR'leri);
- SEQ ID NO: 135, 136 ve 137'nin sırasıyla H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizileri (J346'nın H zincir CDR'leri); veya
- 10 SEQ ID NO: 174, 175 ve 176'nın sırasıyla H zincir CDR 1, 2 ve 3 aminoasit dizileri (J142'nin H zincir CDR'leri).

Mevcut buluşta, "antijen bağlayıcı alanlar işlevsel olarak eşdeğerdir", antijen bağlayıcı alanlara sahip multispesifik antijen bağlayıcı moleküllerin sahip olduğu F.VIII'i işlevsel olarak ikame etme aktivitelerinin eşdeğer olduğu anlamına gelmektedir.

Mevcut buluşta, "eşdeğer" terimi, aynı aktivite derecesini belirtmek zorunda değildir ve aktivite artırılabilir ya da yukarıda belirtilen ölçüm sistemine göre hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ'nunkinden daha yüksek bir aktivite olduğu sürece veya tercihen F.Xa üretim-destekleme aktivitesi [Örnek 2]'de açıklanan koşullar altında Q153-G4k/J142-G4h/L180-k'ninki ile eşit olduğu veya bundan az olmadığı sürece aktivite azaltılabilir.

Yukarıda belirtilen antikorklarda, yukarıda sayfa 35, satır 11-30'da belirtilen ölçüm sistemine göre hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ'nunkinden daha yüksek bir aktivite olduğu sürece veya tercihen F.Xa üretim-destekleme aktivitesi [Örnek 2]'de açıklanan koşullar altında Q153-G4k/J142-G4h/L180-k'ninki ile eşit olduğu veya bundan az olmadığı sürece aminoasit dizisinin değişken bölgesinde (CDR dizileri ve/veya FR dizileri) bir veya daha fazla aminoasit ikamesi, iptali, eklenmesi ve/veya sokulması yapılabilir. Proteinlere mutasyonlar sokulması için bir yöntem, bir aminoasit dizisi içine bir veya daha fazla aminoasit ikamesi, iptali, eklenmesi ve/veya sokulması için yöntem gibi teknikte uzman kişilerce iyi bilinir. Örneğin, teknikte uzman kişiler, F.VIII'i işlevsel olarak ikame etme aktivitesine sahip bir multispesifik polipeptid multimere işlevsel olarak eşdeğer arzu edilen bir mutantı, aminoasit dizisi içine alan-hedefli mutajenez ve benzerleri kullanılarak uygun mutasyonları sokarak hazırlayabilir (T.Hashimoto-Gotoh, T. Mizuno, Y. Ogasahara ve M. Nakagawa, (1995) An oligodeoxyribonucleotide-directed dual amber method for site-directed mutagenesis. Gene 152: 271-275; MJ. Zoller ve M. Smith, (1983) Oligonucleotide-directed mutagenesis of DNA fragments cloned into M13 vectors. Methods Enzymol. 100: 468-500; W Kramer, V Drutsa, HW. Jansen, B.Kramer, M.Pflugfelder ve HJ Fritz, (1984) The gapped duplex DNA

approach to oligonucleotide-directed mutation construction. Nucleic Acids Res. 12, 9441-9456; Kramer W, ve Fritz HJ (1987) Oligonucleotide-directed construction of mutations via gapped duplex DNA Methods. Enzymol. 154: 350-367; ve Kunkel, TA (1985) Rapid ve efficient site-specific mutagenesis without phenotypic selection. Proc Natl Acad Sci U S A. 82: 488-492).

Bu nedenle, mevcut buluşa uygun antikolar ayrıca değişken bölge içinde bir veya daha fazla aminoasit mutasyonu bulunan ve yukarıda [ ] belirtilen ölçüm sistemine göre hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ'nunkinden daha yüksek bir aktiviteye veya tercihen [Örnek 2]'de açıklanan koşullar altında ölçülen Q153-G4k/J142-G4h/L180-k'ninkine eşdeğer veya bundan az olmayan F.Xa üretim-destekleme aktivitesine sahip antikoları da içerebilir.

Bir aminoasit kalıntısı değiştirildiğinde, aminoasit tercihen aminoasit yan zincirinin özelliklerini koruyan farklı aminoasit(ler) için mutasyona uğratılır. Aminoasit yan zincir özelliklerine örnekler şunlardır: hidrofobik aminoasitler (A, I, L, M, F, P, W, Y ve V), hidrofilik aminoasitler (R, D, N, C, E, Q, G, H, K, S ve T), alifatik yan zincirleri içeren aminoasitler (G, A, V, L, I ve P), hidroksil grubu içeren yan zincirleri içeren aminoasitler (S, T ve Y), kükürt içeren yan zincirleri içeren aminoasitler (C ve M), karboksilik asit ve amid içeren yan zincirleri içeren aminoasitler (D, N, E ve Q), bazik yan zincirleri içeren aminoasitler (R, K ve H) ve aromatik yan zincirleri içeren aminoasitler (H, F, Y ve W) (aminoasitler parantez içinde tek harfli kodlarla gösterilir). Her grup içindeki aminoasit ikameleri, konservatif ikameler olarak adlandırılır. Belli bir aminoasit dizisi içinde bir veya daha fazla aminoasit kalıntısının silindiği, eklendiği ve/veya diğer aminoasitlerle ikame edildiği modifiye edilmiş bir aminoasit dizisi içeren bir polipeptidin başlangıçtaki biyolojik aktiviteyi koruyabileceği önceden bilinmektedir (DF. Mark ve diğ., Proc. Natl. Acad. Sci. USA; (1984) 81: 5662-6; M.J.Zoller ve M. Smith, Nucleic Acids Res. (1982) 10: 6487-500; A.Wang ve diğ., Science (1984) 224: 1431-3; G. Dalbadie-McFarland ve diğ., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1982) 79: 6409-13).

Böyle mutantlar, mevcut buluşa uygun değişken bölgeler (örneğin, CDR dizileri, FR dizileri veya tam değişken bölgeler) ile en az %70, daha tercihen en az %75, daha da tercihen en az %80, daha da tercihen en az %85, daha da tercihen en az %90 ve en çok tercihen en az %95 aminoasit benzerliğine sahiptir. Burada, dizi benzerliği, diziler hizalandıktan sonra belirlenen ve ağır zincir değişken bölgesi veya hafif zincir değişken bölgesinin başlangıç aminoasit dizisi içindeki kalıntılara özdeş kalıntı yüzdesi olarak tanımlanır ve gerekli olduğu şekilde dizi benzerliğini en üst düzeye çıkarmak için boşluklar uygun bir şekilde sokulur. Aminoasit dizilerinin benzerliği, aşağıda anlatılan yöntemle belirlenebilir.

Alternatif olarak, değişken bölgelerin aminoasit dizilerinde (CDR dizileri ve/veya FR dizileri) bir veya daha fazla aminoasidin ikamesi, iptali, eklenmesi ve/veya sokulması bulunan ve yukarıdaki sayfa 35, satır 11-30'da belirtilen ölçüm sistemine göre hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ'nunkinden daha yüksek bir aktiviteye sahip veya tercihen [Örnek 2]'de açıklanan

5 koşullar altında ölçülen F.Xa üretim-destekleme aktivitesi Q153-G4k/J142-G4h/L180-k'ninkine eşdeğer olan veya bundan az olmayan değişken bölgelerin aminoasit dizileri, değişken bölgelerin aminoasit dizisini kodlayan nükleotid diziden oluşan nükleik asite bağlayıcı koşullar altında hibridize olan nükleik asitlerden elde edilebilir. Değişken bölgelerin aminoasit dizisini kodlayan nükleotid dizisini içeren nükleik aside bağlayıcı

10 koşullar altında hibridize olan nükleik asidi izole etmek için bağlayıcı hibridizasyon koşulları örneğın, 6 M üre, %0,4 SDS, 0.5x SSC ve 37°C koşullarını veya buna eşdeğer bağlayıcılığı olan hibridizasyon koşullarını içerir. Daha bağlayıcı koşullar örneğın, 6M üre, %0.4 SDS, 0.1x SSC ve 42°C koşullarıyla, nükleik asitlerin daha yüksek homolojide izolasyonu beklenebilir. İzole edilmiş nükleik asitlerin dizileri aşağıda tarif edilen bilinen yöntemlerle

15 belirlenebilir. İzole edilmiş nükleik asitlerin toplam nükleotid dizi homolojisi en az %50 veya daha yüksek, tercihen %70 veya daha yüksek, daha tercihen %90 veya daha yüksek dizi benzerliğidir (örneğin, %95, %96, %97, %98, %99 veya daha yüksek).

Değişken bölgelerin aminoasit dizisini kodlayan nükleotid dizisinden oluşan nükleik aside bağlayıcı koşullar altında hibridize olan nükleik asitler de, hibridizasyon tekniklerini kullanan

20 yukarıda tarif edilen yöntemler yerine, örneğın, değişken bölgelerin aminoasit dizisini kodlayan nükleotid dizisinin bilgisine dayanılarak sentezlenen primerler kullanılarak polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) gibi gen amplifikasyonu yöntemleriyle izole edilebilir.

Bir nükleotid dizi veya aminoasit dizisinin bir başkasına benzerliğinin belirlenmesi, Karlin ve Altschul (Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1993) 90: 5873-7) tarafından BLAST algoritması

25 kullanılarak saptanabilir. BLASTN ve BLASTX gibi programlar bu algoritmaya dayalı olarak geliştirilmiştir (Altschul ve diğ., J. Mol. Biol. (1990) 215: 403-10). BLAST temelli BLASTN'ye göre nükleotid dizilerini analiz etmek için, parametreler, örneğın skor = 100 ve kelime uzunluğı = 12 olarak ayarlanır. Diğır yandan, BLAST temelli BLASTX'e göre aminoasit dizilerinin analizi için kullanılan parametreler örneğın şöyledir: skor = 50 ve kelime uzunluğı = 3. Her program

30 için varsayılan parametreler, BLAST ve Gapped BLAST programlarını kullanırken de kullanılır. Bu tür analizler için özel teknikler teknikte bilinir (National Biotechnology Information Center (NCBI), Basic Local Alignment Search Tool (BLAST) web sitesine Bkz. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>).

Mevcut buluş ayrıca yukarıda belirtilen antikorlar tarafından bağlanan bir epitop ile örtüşen

35 bir epitopa bağlanan antikorları sağlar.

Bir antikorun, başka bir antikor tarafından tanınan bir epitopa örtüşen bir epitopu tanıyıp tanımadığı, epitopa karşı iki antikor arasındaki rekabet tarafından teyit edilebilir. Antikorlar arasındaki rekabet, enzim bağlantılı immunosorbent deneyi (ELISA), flüoresan enerji aktarım yöntemi (FRET) ve florometrik mikrovolum testi teknolojisi (FMAT (Tescilli marka)) gibi araçları kullanarak rekabetçi bağlama deneyleri ile değerlendirilebilir. Bir antijene bağlanan antikor miktarı, örtüşen epitopa rekabetçi olarak bağlanan aday rakip antikorlarının (test antikorları) bağlanma kabiliyeti ile dolaylı olarak korelasyon gösterir. Başka bir deyişle, test antikorlarının örtüşen epitopa karşı miktarı veya afinitesi arttıkça, antijene bağlanan antikorların miktarı azalır ve antijene bağlanan test antikorlarının miktarı artar. Spesifik olarak, uygun şekilde etiketlenmiş antikorlar ve değerlendirilecek antikorlar aynı anda antijenlere eklenir ve böylece bağlanan antikorlar etiket kullanılarak tespit edilir. Antijene bağlanan antikorların miktarı antikorların önceden etiketlenmesi ile kolaylıkla tespit edilebilir. Bu etiket özellikle sınırlı değildir ve etiketleme yöntemi kullanılan analiz tekniğine göre seçilir. Etiketleme metodu, flüoresan etiketleme, radyoaktif işaretleme, enzimatik etiketleme ve benzeri yöntemleri içerir.

Örneğin, flüoresanla etiketlenmiş antikorlar ve etiketlenmemiş antikorlar veya test antikorları, F.IX, F.IXa veya F.X ile hareketsizleştirilmiş boncuklara aynı anda eklenir ve etiketli antikorlar, florometrik mikrovolum testi teknolojisi ile tespit edilir.

Burada "örtüşen epitopa bağlanan antikor", etiketlenmemiş antikorun, etiketli antikorun bağlanma oranını %50 oranında düşürdüğü ( $IC_{50}$ ) bir konsantrasyona kıyasla genellikle 100 kat daha yüksek, tercihen 80 kat daha yüksek, daha tercihen 50 kat daha yüksek, daha da tercihen 30 kat daha yüksek ve daha da tercihen 10 kat daha yüksek bir konsantrasyonda etiketli antikorun bağlanmasını en az %50 oranında azaltabilen bir antikoru belirtir.

Yukarıda belirtilen antikorlar ile bağlanan epitoplarla örtüşen epitoplara bağlanan antikorların antijen bağlayıcı alanlarına sahip multispesifik antijen bağlayıcı moleküller, F.VIII'i işlevsel olarak ikame eden mükemmel bir aktivite sağlayabilir. Ayrıca, yukarıda belirtilen antikorlar ile bağlanan epitoplarla örtüşen epitoplara bağlanan antikorların antijen bağlayıcı alanlarında, F.VIII'i işlevsel olarak ikame eden daha iyi bir aktivite elde etmek üzere bir veya daha fazla aminoasit değiştirilebilir. F.VIII'i işlevsel olarak ikame eden daha iyi bir aktiviteye sahip olan multispesifik antijen bağlayıcı moleküller, antijen bağlayıcı alanların aminoasitlerinin değiştirilmesi ve yukarıda belirtilen ölçüm sistemine göre hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ'nunkinden daha yüksek bir aktiviteye sahip veya tercihen F.Xa üretim-destekleme aktivitesi [Örnek 2]'de açıklanan koşullar altında Q153-G4k/J142-G4h/L180-k'ninki ile eşdeğer olan veya bundan az olmayan multispesifik antijen bağlayıcı moleküllerin seçilmesiyle elde edilebilir. Bu buluşa göre F.VIII'i işlevsel olarak ikame eden mükemmel bir aktivite elde etmek için, şu aminoasit değişiklikleri bilhassa tercih edilir.

- (1) F.IX ve/veya F.Ixa'yı tanıyan antikorun H zincirinde Kabat numaralandırmasına göre 34, 35, 49, 61, 62, 96, 98, 100, 100b ve 102 pozisyonlarındaki aminoasit kalıntılarından seçilen en az bir aminoasit kalıntısı, farklı bir aminoasit ile ikame edilir.
- (2) F.X'u tanıyan antikorun H zincirinde Kabat numaralandırmasına göre 35, 53, 73, 76, 96, 98, 100 ve 100a pozisyonlarındaki aminoasit kalıntılarından seçilen en az bir aminoasit kalıntısı, farklı bir aminoasit ile ikame edilir.
- (3) Antikor L zincirinde Kabat numaralandırmasına göre 27, 30, 31, 32, 50, 52, 53, 54, 55, 92, 93, 94 ve 95 pozisyonlarındaki aminoasit kalıntılarından seçilen en az bir aminoasit kalıntısı, farklı bir aminoasit ile ikame edilir.
- 10 Bundan başka, mevcut buluşta, F.VIII'i işlevsel olarak ikame eden daha iyi bir aktivite elde etmek için, tercih edilen antikor aminoasitleri aşağıda (4) ila (6)'da belirtilenleri içerir. Bu aminoasitler ile ilgili olarak, antikor H zinciri başlangıçta böyle aminoasitler içerebilir veya antikor H zinciri aminoasitleri böyle bir diziye sahip olacak şekilde modifiye edilebilir.
- 15 (4) F.IX ve/veya F.Ixa'yı tanıyan bir antikor H zinciri, burada Kabat numaralandırmasına göre, 34 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı izolösindir, 35 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı asparagin, glutamin veya serindir, 49 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı serindir, 61 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı arginindir, 62 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı glutamik asittir, 96 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı serin veya treonindir, 98 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı lizin veya arginindir, 100 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı fenilalanin veya tiroindir, 100b pozisyonundaki aminoasit kalıntısı glisindir veya 102 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı tiroindir.
- 20 (5) F.X'u tanıyan bir antikor H zinciri, burada Kabat numaralandırmasına göre, 35 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı aspartik asittir, 53 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı arginindir, 73 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı lizindir, 76 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı glisindir, 96 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı lizin veya arginindir, 98 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı tiroindir, 100 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı tiroindir veya 100a pozisyonundaki aminoasit kalıntısı histidindir.
- 25 (6) Bir antikor L zinciri olup burada Kabat numaralandırmasına göre, 27 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı lizin veya arginindir, 30 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı glutamik asittir, 31 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı arginindir, 32 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı glutamindir, 50 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı arginin veya glutamindir, 52 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı serindir, 53 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı arginindir, 54 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı lizindir, 55 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı glutamik asittir, 92 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı serindir,
- 30
- 35

93 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı serindir, 94 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı prolindir veya 95 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı prolindir.

Yukarıda belirtilen (1) ila (6)'daki antikor aminoasit kalıntıları arasında, özellikle mükemmel bir F.VIII benzeri aktivite elde etmek için aminoasit kalıntılarının uygun pozisyonları aşağıda

5 (1) ila (3)'de gösterilmektedir.

(1) F.IX ve/veya F.Ixa'yı tanıyan antikorun H zincirinde Kabat numaralandırmasına göre 34, 35, 61, 98, 100 ve 100b pozisyonlarındaki aminoasit kalıntıları, bilhassa 61 ve 100 pozisyonlarındaki aminoasit kalıntıları.

10 (2) F.X'u tanıyan antikorun H zincirinde Kabat numaralandırmasına göre 35, 53, 73, 96, 98, 100 ve 100a pozisyonlarındaki aminoasit kalıntıları.

(3) Antikor L zincirinde Kabat numaralandırmasına göre 27, 30, 31, 32, 50, 52, 53, 93, 94 ve 95 pozisyonlarındaki aminoasit kalıntıları ve bilhassa 27, 30, 31, 50, 53, 94 ve 95 pozisyonlarındaki aminoasit kalıntıları.

15 Spesifik olarak, mevcut buluş multispesifik antijen bağlayıcı moleküller sağlar, burada bir birinci polipeptid aşağıdaki (a1) ila (a14)'den seçilen antikor H zincirlerinden herhangi birini ve aşağıdaki (c1) ila (c10)'dan seçilen antikor L zincirlerinden herhangi birini içerir ve ikinci polipeptid aşağıdaki (b1) ila (b12)'den seçilen antikor H zincirlerinden herhangi birini ve aşağıdaki (c1) ila (c10)'dan seçilen antikor L zincirlerinden herhangi birini içerir:

- 20 (a1) SEQ ID NO: 1 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir (Q1-G4k);
- (a2) SEQ ID NO: 2 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir (Q31-z7);
- (a3) SEQ ID NO: 3 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir (Q64-z55);
- (a4) SEQ ID NO: 10 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir (Q64-z7);
- (a5) SEQ ID NO: 11 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir (Q85-G4k);
- (a6) SEQ ID NO: 12 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir (Q153-G4k);
- 25 (a7) SEQ ID NO: 13 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir (Q354-z106);
- (a8) SEQ ID NO: 14 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir (Q360-G4k);
- (a9) SEQ ID NO: 15 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir (Q360-z118);
- (a10) SEQ ID NO: 16 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir (Q405-G4k);
- (a11) SEQ ID NO: 17 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir (Q458-z106);
- 30 (a12) SEQ ID NO: 18 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir (Q460-z121);
- (a13) SEQ ID NO: 19 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir (Q499-z118);
- (a14) SEQ ID NO: 20 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir (Q499-z121);
- (b1) SEQ ID NO: 4 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir (J268-G4h);
- (b2) SEQ ID NO: 5 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir (J321-G4h);
- 35 (b3) SEQ ID NO: 6 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir (J326-z107);

- (b4) SEQ ID NO: 7 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir (J344-z107);  
(b5) SEQ ID NO: 21 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir (J232-G4h);  
(b6) SEQ ID NO: 22 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir (J259-z107);  
(b7) SEQ ID NO: 23 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir (J300-z107);  
5 (b8) SEQ ID NO: 24 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir (J327-z107);  
(b9) SEQ ID NO: 25 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir (J327-z119);  
(b10) SEQ ID NO: 26 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir (J339-z119);  
(b11) SEQ ID NO: 27 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir (J346-z107);  
(b12) SEQ ID NO: 170 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor H zincir (J142-G4h);  
10 (c1) SEQ ID NO: 8 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor L zincir (L2-k);  
(c2) SEQ ID NO: 9 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor L zincir (L45-k);  
(c3) SEQ ID NO: 28 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor L zincir (L248-k);  
(c4) SEQ ID NO: 29 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor L zincir (L324-k);  
(c5) SEQ ID NO: 30 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor L zincir (L334-k);  
15 (c6) SEQ ID NO: 31 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor L zincir (L377-k);  
(c7) SEQ ID NO: 32 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor L zincir (L404-k);  
(c8) SEQ ID NO: 33 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor L zincir (L406-k);  
(c9) SEQ ID NO: 34 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor L zincir (L408-k); ve  
(c10) SEQ ID NO: 171 aminoasit dizisinden oluşan bir antikor L zincir (L180-k).
- 20 Mevcut buluş ayrıca multispesifik antijen bağlayıcı moleküller sağlar, burada birinci polipeptid, yukarıda belirtilen (a1) ile (a14)'den herhangi birinin antikor H zinciri ve (c1) ile (c10)'dan herhangi birinin antikor L zincirinden oluşan bir antikora bağlanan bir epitopla örtüşen bir epitopa bağlanan bir antijen bağlayıcı alanı içerir ve ikinci polipeptid, yukarıda belirtilen (b1) ile (b12)'den herhangi birinin antikor H zinciri ve (c1) ile (c10)'dan herhangi birinin antikor L zincirinden oluşan bir antikora bağlanan bir epitopla örtüşen bir epitopa bağlanan bir antijen bağlayıcı alanı içerir.
- 25 Mevcut buluş ayrıca multispesifik antijen bağlayıcı molekülleri sağlar, burada birinci polipeptid aşağıdaki (e1) ile (e3)'den seçilen herhangi bir antikor H zincirini içerir, ikinci polipeptid aşağıdaki (f1) ile (f3)'den seçilen herhangi bir antikor H zincirini içerir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid aşağıdaki (g1) ile (g4)'den seçilen herhangi bir antikor L zincirini içerir:
- 30 (e1) yukarıda belirtilen (a1) ile (a14)'den herhangi birinin bir antikor H zinciri ve (c1) ile (c10)'dan herhangi birinin antikor L zincirinden oluşan bir antikor ile bağlanan bir epitop ile örtüşen bir epitopa bağlanan bir antikorun bir H zinciri;
- 35 (e2) şöyle bir antikor H zinciri: yukarıda belirtilen (e1)'den seçilen herhangi bir antikor H zincirinde Kabat numaralandırmasına göre 34, 35, 49, 61, 62, 96, 98, 100, 100b ve 102

- pozisyonlarındaki aminoasit kalıntılarından seçilen en az bir aminoasit kalıntısı, diğer aminoasit ile ikamelidir;
- (e3) şöyle bir antikor H zinciri: yukarıda belirtilen (e1)'den seçilen herhangi bir antikor H zincirinde Kabat numaralandırmasına göre, 34 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı izolösindir, 35 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı asparagin, glutamin veya serindir, 49 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı serindir, 61 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı arginindir, 62 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı glutamik asittir, 96 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı serin veya treonindir, 98 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı lizin veya arginindir, 100 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı fenilalanin veya tiroindir, 100b pozisyonundaki aminoasit kalıntısı glisindir veya 102 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı tiroindir;
- (f1) yukarıda belirtilen (b1) ile (b12)'den herhangi birinin bir antikor H zinciri ve (c1) ile (c10)'dan herhangi birinin antikor L zincirinden oluşan bir antikor ile bağlanan bir epitop ile örtüşen bir epitopa bağlanan bir antikorun bir H zinciri;
- (f2) şöyle bir antikor H zinciri: yukarıda belirtilen (f1)'de herhangi bir antikor H zincirinde Kabat numaralandırmasına göre 35, 53, 73, 76, 96, 98, 100 ve 100a pozisyonlarındaki aminoasit kalıntılarından seçilen en az bir aminoasit kalıntısı, diğer aminoasit ile ikamelidir;
- (f3) şöyle bir antikor H zinciri: yukarıda belirtilen (f1)'den seçilen herhangi bir antikor H zincirinde Kabat numaralandırmasına göre, 35 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı aspartik asittir, 53 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı arginindir, 73 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı lizindir, 76 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı glisindir, 96 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı lizin veya arginindir, 98 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı tiroindir, 100 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı tirosin veya 100a pozisyonundaki aminoasit kalıntısı histidindir;
- (g1) yukarıda belirtilen (a1) ile (a14)'den herhangi birinin bir antikor H zincirinden ve (c1) ile (c10)'un herhangi birinin antikor L zincirinden oluşan bir antikor ile bağlanan bir epitop ile örtüşen bir epitopa bağlanan bir antikorun L zinciri;
- (g2) yukarıda belirtilen (b1) ile (b12)'den herhangi birinin bir antikor H zincirinden ve (c1) ile (c10)'un herhangi birinin bir antikor L zincirinden oluşan bir antikor ile bağlanan bir epitop ile örtüşen bir epitopa bağlanan bir antikorun L zinciri;
- (g3) şöyle bir antikor L zinciri: yukarıda belirtilen (g1) veya (g2)'nin antikor L zincirinde Kabat numaralandırmasına göre 27, 30, 31, 32, 50, 52, 53, 54, 55, 92, 93, 94 ve 95 pozisyonlarındaki aminoasit kalıntılarından seçilen en az bir aminoasit kalıntısı diğer aminoasit ile ikamelidir; ve

(g4) şöyle bir antikor L zinciri: yukarıda belirtilen (g1) veya (g2)'nin antikor L zincirinde Kabat numaralandırmasına göre, 27 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı lizin veya arginindir, 30 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı glutamik asittir, 31 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı arginindir, 32 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı glutamindir, 50 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı arginin veya glutamindir, 52 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı serindir, 53 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı arginindir, 54 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı lizindir, 55 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı glutamik asittir, 92 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı serindir, 93 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı serindir, 94 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı prolindir veya 95 pozisyonundaki aminoasit kalıntısı prolindir.

Deamidasyon, metiyonin oksidasyonunu önlemek ve/veya antikorları yapısal olarak stabilize etmek için mevcut buluşa uygun antikorlar (klonlar) üzerinde aminoasit ikameleri, gerçekleştirilebilir.

Mevcut buluşa uygun multispesifik antijen bağlayıcı molekülleri elde etme yöntemi, özellikle sınırlandırılmamıştır ve herhangi bir yöntem olabilir. Bispesifik antikorlar, bispesifik antikorların üretilmesine yönelik yöntemin örnekleri olarak bilinen WO 2006/109592, WO 2005/035756, WO 2006/106905 veya WO 2007/114325'de açıklanan yöntemlere uygun olarak üretilabilir ve daha sonra kofaktör işlevi-ikame edici aktiviteye sahip istenen antikorlar seçilebilir ve elde edilebilir.

Örneğin, mevcut buluş tarafından aşağıdaki (a) ila (u)'nun herhangi birine açıklanan bispesifik antikor sağlanır:

(a) şöyle bir bispesifik antikor (Q1-G4k/J268-G4h/L45-k): birinci polipeptid SEQ ID NO: 1 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 4 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 9'un ortak olarak paylaşılan L zincirdir;

(b) şöyle bir bispesifik antikor (Q1-G4k/J321-G4h/L45-k): birinci polipeptid SEQ ID NO: 1 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 5 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 9'un ortak olarak paylaşılan L zincirdir;

(c) şöyle bir bispesifik antikor (Q31-z7/J326-z107/L2-k): birinci polipeptid SEQ ID NO: 2 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 6 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 8'in ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;

- (d) şöyle bir bispesifik antikör (Q64-z55/J344-z107/L45-k): birinci polipeptid SEQ ID NO: 3 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 7 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 9'un ortak olarak paylaşılan L zincirdir;
- 5 (e) şöyle bir bispesifik antikör (Q64-z7/J326-z107/L334-k): birinci polipeptid SEQ ID NO: 10 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 6 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 30'un ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- 10 (f) şöyle bir bispesifik antikör (Q64-z7/J344-z107/L406-k): birinci polipeptid SEQ ID NO: 10 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 7 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 33'ün ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- 15 (g) şöyle bir bispesifik antikör (Q85-G4k/J268-G4h/L406-k): birinci polipeptid SEQ ID NO: 11 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 4 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 33'ün ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- 20 (h) şöyle bir bispesifik antikör (Q85-G4k/J321-G4h/L334-k): birinci polipeptid SEQ ID NO: 11 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 5 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 30'un ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- 25 (i) şöyle bir bispesifik antikör (Q153-G4k/J232-G4h/L406-k): birinci polipeptid SEQ ID NO: 12 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 21 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 33'ün ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- 30 (j) şöyle bir bispesifik antikör (Q354-z106/J259-z107/L324-k): birinci polipeptid SEQ ID NO: 13 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 22 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 29'un ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- 35 (k) şöyle bir bispesifik antikör (Q360-G4k/J232-G4h/L406-k): birinci polipeptid SEQ ID NO: 14 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 21 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 33'ün ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- (l) şöyle bir bispesifik antikör (Q360-z118/J300-z107/L334-k): birinci polipeptid SEQ ID NO: 15 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 23 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 30'un ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;

- (m) şöyle bir bispesifik antikör (Q405-G4k/J232-G4h/L248-k): birinci polipeptid SEQ ID NO: 16 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 21 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 28'in ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- 5 (n) şöyle bir bispesifik antikör (Q458-z106/J346-z107/L408-k): birinci polipeptid SEQ ID NO: 17 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 27 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 34'ün ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- 10 (o) şöyle bir bispesifik antikör (Q460-z121/J327-z119/L334-k): birinci polipeptid SEQ ID NO: 18 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 25 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 30'un ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- 15 (p) şöyle bir bispesifik antikör (Q499-z118/J327-z107/L334-k): birinci polipeptid SEQ ID NO: 19 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 24 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 30'un ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- 20 (q) şöyle bir bispesifik antikör (Q499-z118/J327-z107/L377-k): birinci polipeptid SEQ ID NO: 19 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 24 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 31'in ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- 25 (r) şöyle bir bispesifik antikör (Q499-z118/J346-z107/L248-k): birinci polipeptid SEQ ID NO: 19 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 27 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 28'in ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- 30 (s) şöyle bir bispesifik antikör (Q499-z121/J327-z119/L404-k): birinci polipeptid SEQ ID NO: 20 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 25 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 32'nin ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir;
- 35 (t) şöyle bir bispesifik antikör (Q499-z121/J339-z119/L377-k): birinci polipeptid SEQ ID NO: 20 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 26 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 31'in ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir; ve
- (u) şöyle bir bispesifik antikör (Q153-G4k/J142-G4h/L180-k): birinci polipeptid SEQ ID NO: 12 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir, ikinci polipeptid SEQ ID NO: 170 aminoasit dizisinden oluşan bir H zincirdir ve üçüncü polipeptid ve dördüncü polipeptid SEQ ID NO: 171'in ortak olarak paylaşılan bir L zincirdir.

Mevcut buluşa uygun antikorların aminoasit dizileri, molekül ağırlıkları, izoelektrik noktaları veya şeker zincirlerinin varlığı veya yokluğu ve şekli, daha sonra açıklanan antikorları üreten hücrelere veya konakçılara veya saflaştırma yöntemlerine bağlı olarak değişir. Bununla birlikte, elde edilen antikorlar, bu buluşun antikorlarına eşdeğer işlevlere sahip oldukları sürece, bu buluşa dâhildirler. Örneğin, mevcut buluşa ait bir antikor, *E. coli* gibi prokaryotik hücrelerde eksprese edildiğinde, başlangıç antikor aminoasit dizisinin N terminusuna bir metionin kalıntı eklenecektir. Mevcut buluşa uygun antikorlar ayrıca bu antikorları da içerir.

Mevcut buluşa uygun bispesifik antikorlar, teknikte uzman kişilerce bilinen yöntemler yoluyla üretilebilir.

Elde edilen anti-F.IX/F.IXa antikor veya anti-F.X antikor dizisine dayanarak, anti-F.IX/F.IXa antikor veya anti-F.X antikor, örneğin, teknikte uzman kişiler tarafından bilinen genetik rekombinasyon teknikleri yoluyla hazırlanabilir. Spesifik olarak, bir antikor kodlayan bir polinükleotid, anti-F.IX/F.IXa antikor veya anti-F.X antikor dizisine dayanarak oluşturulabilir, bir ekspresyon vektörüne sokulabilir ve daha sonra uygun konakçı hücrelerde eksprese edilebilir (Bkz. örneğin, M.S.Co ve diğ., J. Immunol. (1994) 152, 2968-2976; M. Better ve A.H. Horwitz, Methods Enzymol. (1989) 178, 476-496; A.Pluckthun ve A. Skerra, Methods Enzymol. (1989) 178, 497-515; E. Lamoyi, Methods Enzymol. (1986) 121, 652-663; J. Rousseaux ve diğ., Methods Enzymol. (1986) 121, 663-669; R.E.Bird ve B.W. Walker, Trends Biotechnol. (1991) 9, 132-137).

Vektörler şunları içerir: M13 vektörler, pUC vektörler, pBR322, pBluescript ve pCR-Script. Alternatif olarak, cDNA'nın alt klonlanması ve kesilmesi amaçlandığında, vektörler, yukarıda belirtilen vektörlere ilaveten, örneğin pGEM-T, pDIRECT ve pT7'yi içerir. Mevcut buluşa uygun antikorların üretilmesi için vektörler kullanıldığında ekspresyon vektörleri özellikle yararlıdır. Örneğin, JM109, DH5 $\alpha$ , HB101 ve XL1-Blue gibi *E. coli*'de ekspresyon hedeflendiğinde, ekspresyon vektörleri sadece *E. coli*'de vektör çoğaltımına izin veren özelliklere sahip olmayıp aynı zamanda *E. coli*'de etkili ekspresyonu sağlayan bir promotor taşıyacaktır, örneğin lacZ promotori (Ward ve diğ., Nature (1989) 341: 544-546; FASEB J. (1992) 6: 2422-2427), araB promotori (Better ve diğ., Science (1988) 240: 1041-1043), T7 promotori veya benzerleri. Bu gibi vektörler yukarıda belirtilen vektörler ek olarak şunları içerir: pGEX-5X-1 (Pharmacia), "QIAexpress system" (Qiagen), pEGFP veya pET (bu durumda konakçı, tercihen T7 RNA polimeraz eksprese eden BL21'dir).

Ekspresyon plazmid vektörleri, antikor salınımı için sinyal dizileri içerebilir. Antikor salınımı için bir sinyal dizisi olarak, *E. coli* periplazmasına bir protein salındığında bir pelB sinyal dizisi kullanılabilir (S.P.Lei ve diğ. J. Bacteriol. (1987) 169: 4379). Vektör, örneğin, kalsiyum klorid veya elektroporasyon yöntemleri ile konakçı hücrelere dâhil edilebilir.

- E. coli için vektörlere ilaveten, mevcut buluşa uygun antikorların üretilmesi için vektörler arasında memeli ekspresyon vektörleri (örneğin, pcDNA3 (Invitrogen), pEF-BOS (Nükleik Asits. Res. 1990, 18(17): p5322), pEF ve pCDM8), böcek hücrelerinden türetilmiş ekspresyon vektörleri (örneğin "Bac-to-BAC bakulovirüs ekspresyon sistemi" (Gibco-BRL) ve pBacPAK8), bitki kaynaklı ekspresyon vektörleri (örneğin pMHI ve pMH2), hayvan virüsünden türetilen ekspresyon vektörleri (örneğin, pHSV, pMV ve pAdexLow), retroviral ekspresyon vektörleri (örneğin, pZIPneo), maya ekspresyon vektörleri (örneğin, "Pichia Expression Kit" (Invitrogen), pNV11 ve SP-Q01) ve *Bacillus subtilis* ekspresyon vektörleri (örneğin, pPL608 ve pKTH50),
- 5
- 10 CHO, COS ve NIH3T3 hücreleri gibi hayvan hücrelerinde ekspresyon amaçlandığında, ekspresyon plazmid vektörleri, hücrelerde ekspresyon için temel olan bir promotere sahip olmalıdır, örn: SV40 promoter (Mulligan ve diğ., Nature (1979) 277: 108), MMLV-LTR promoter, EF1 $\alpha$  promoter (Mizushima ve diğ., Nucleic Acids Res. (1990) 18: 5322) ve CMV promoteri ve daha tercihen bunlar dönüştürülmüş hücreleri seçmek için bir gene sahiptir
- 15 (örneğin, bir madde (neomisin, G418 veya benzeri) kullanılarak değerlendirme yapılmasını sağlayan ilaca direnç geni). Bu özelliklere sahip vektörler arasında örneğin pMAM, pDR2, pBK-RSV, pBK-CMV, pOPRSV ve pOP13 bulunur.
- Ayrıca, hücrelerde kararlı gen ekspresyonu ve gen amplifikasyonu için aşağıdaki yöntem kullanılabilir: Bir nükleik asit sentez yolağında eksik olan CHO hücreleri, eksikliği telafi eden
- 20 bir DHFR geni taşıyan bir vektör ile birlikte sokulur (örneğin, pSV2-dhfr (Molecular Cloning 2. baskı, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989)) ve vektör metotreksat (MTX) kullanılarak amplifiye edilir. Alternatif olarak, geçici gen ekspresyonu için aşağıdaki yöntem kullanılabilir: Kromozomları üzerinde SV40 T antijenini eksprese eden bir geni olan COS hücreleri, bir SV40 replikasyon kökenli (pcD ve benzeri) bir vektör ile dönüştürülür. Poliom
- 25 virüsü, adenovirüs, sığır papilloma virüsü (BPV) ve benzerlerinden türetilen replikasyon kökenleri de kullanılabilir. Konakçı hücrelerdeki gen kopya sayısını arttırmak için ekspresyon vektörleri, ayrıca seçim markörlerini de taşıyabilir örn. aminoglikozid transferaz (APH) geni, timidin kinaz (TK) geni, *E. coli* ksantin-guanin fosforibosiltransferaz (Ecogpt) geni ve dihidrofolat redüktaz (dhfr) geni.
- 30 Yukarıda belirtilen yöntemler ile elde edilen mevcut buluşa uygun antikorlar, konakçı hücreler içinden veya hücrelerin dışında (ortam veya benzeri) izole edilebilir ve homojen hale getirilmek üzere saflaştırılabilir. Antikorlar, antikorların izole edilmesi ve saflaştırılması için rutin olarak kullanılan yöntemlerle izole edilebilir ve saflaştırılabilir ve yöntemin türü sınırlı değildir. Örneğin, kolon kromatografisi, filtrasyon, ultrafiltrasyon, tuzla çökeltme,
- 35 çözücü çöktürme, çözücü özütleme, damıtma, immunopresipitasyon, SDS-poliakrilamid jel

elektroforezi, izoelektrik odaklama, diyaliz, yeniden kristalleştirme ve benzerleri uygun bir şekilde seçilerek ve kombine edilerek antikorlar izole edilebilir ve saflaştırılabilir.

Kromatografiler örneğin şunları içerir: afinite kromatografisi, iyon değişim kromatografisi, hidrofobik kromatografi, jel filtrasyon, ters faz kromatografi ve adsorpsiyon kromatografisi (Strategies for Protein Purification ve Characterization: A Laboratory Course Manual. Ed Daniel R. Marshak ve diğ., Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1996). Yukarıda belirtilen kromatografik yöntemler, sıvı kromatografi, örneğin HPLC ve FPLC kullanılarak gerçekleştirilebilir. Afinite kromatografisi için kullanılabilen kolonlar protein A kolonları ve protein G kolonlarıdır. Protein A'yı kullanan kolonlar arasında, örneğin Hyper D, POROS ve Sepharose FF (GE Amersham Biosciences) bulunur. Mevcut buluş, bu saflaştırma yöntemleri kullanılarak yüksek oranda saflaştırılan antikorları içerir.

Elde edilen antikorlar homojenliğe kadar saflaştırılabilir. Antikorların ayrılması ve saflaştırılması sıradan proteinler için kullanılan alışlagelmiş ayırma ve saflaştırma yöntemleri kullanılarak gerçekleştirilebilir. Örneğin, afinite kromatografisi, filtrasyon, ultrafiltrasyon, tuzla çökelme, diyaliz, SDS poliakrilamid jel elektroforezi, izoelektrik odaklama ve benzerleri gibi kolon kromatografisi sınırlama olmaksızın uygun bir şekilde seçilip kombine edilerek antikorlar ayrılabilir ve saflaştırılabilir (Antibodies: A Laboratory Manual, Ed Harlow ve David Lane, Cold Spring Harbor Laboratory, 1988). Afinite kromatografisi için kullanılan kolonlar arasında, örneğin protein A kolonları ve protein G kolonları bulunur.

Mevcut buluşa uygun antikorların bir düzenlemesinde, mevcut buluşa uygun antikorlar kofaktör F.VIII'i işlevsel olarak ikame ettiği için, bu kofaktörün aktivitesinde (işlevinde) bir azalmadan kaynaklanan hastalıklara karşı bunların etkili farmasötik maddeler olması beklenir. Yukarıda belirtilen hastalıkların örnekleri arasında kanama, kanamaya eşlik eden hastalıklar veya kanamanın yol açtığı bir hastalık bulunur. Özellikle, kanama bozukluklarının F.VIII/F.VIIIa işlevinin eksikliği veya azalmasından kaynaklandığı hemofililer üzerinde mükemmel terapötik etkiler olabilir. Hemofililer arasında, kanama bozukluklarının F.VIII/F.VIIIa işlevinin eksikliği veya azalmasından kaynaklandığı hemofili A için bunların mükemmel terapötik maddeler olması beklenmektedir.

Mevcut buluş, buluşa uygun antikorları ve farmasötik açıdan kabul edilebilir taşıyıcıları içeren (farmasötik) terkipler sağlar. Örneğin, F.IX veya F.IXa ve F.X'un ikisini de tanıyan ve F.VIII'i işlevsel olarak ikame eden mevcut buluşa uygun antikorların, kanama, kanamaya eşlik eden hastalıklar, kanamadan kaynaklanan hastalıklar ve benzerlerinin önlenmesi ve/veya tedavi edilmesi için farmasötikler (farmasötik terkipler) veya farmasötik maddeler haline gelmesi beklenmektedir.

Mevcut buluş bağlamında, kanama, kanamaya eşlik eden hastalıklar ve/veya kanamadan kaynaklanan hastalıklar tercihen F.VIII ve/veya aktifleşmiş koagülasyon faktörü VIII (F.VIIIa) aktivitesinde azalma veya eksiklikten dolayı gelişen ve/veya ilerleyen hastalıklara ilişkindir. Bu gibi hastalıklar, yukarıda belirtilen hemofili A, F.VIII/F.VIIIa'ya karşı bir inhibitörün ortaya çıktığı hastalıklar, edinilmiş hemofili, von Willebrand hastalığı ve benzeri hastalıkları içerir, ancak özellikle bunlarla sınırlı değildir.

Terapötik veya koruyucu amaçlı kullanılan ve aktif bileşenler olarak mevcut buluşa uygun antikorları içeren farmasötik terkipler, gerektiğinde uygun antikorlara karşı aktif olmayan farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcılar, araçlar ve benzerleri ile karıştırılarak terkip edilebilir. Örneğin, sterilize su, fizyolojik tuzlu su, stabilizatörler, yardımcıları, antioksidanlar (askorbik asit gibi), tamponlar (fosfat, sitrat, histidin ve diğer organik asitler), antiseptikler, yüzey aktif maddeler (PEG ve Tween gibi), şelatlama maddeleri (EDTA gibi) ve bağlayıcılar kullanılabilir. Bunlar ayrıca, diğer düşük molekül ağırlıklı polipeptidleri, serum albümin, jelatin ve immünoglobülinler gibi proteinleri, glisin, glutamin, asparagin, glutamik asit, asparagik asit, metiyonin, arginin ve lisin gibi aminoasitleri, polisakkaritler ve monosakkaritler gibi şekerleri ve karbonhidratları ve mannitol ve sorbitol gibi şeker alkollerini içerebilir. Enjeksiyonluk sulu bir çözelti hazırlanırken, fizyolojik tuzlu su ve glikoz ve diğer yardımcı maddeleri örn. D-sorbitol, D-mannoz, D-manitol ve sodyum klorür içeren izotonik çözeltiler kullanılabilir ve gerektiğinde, uygun çözünürleştiriciler, örneğin alkol (örn. etanol), polialkoller (propilen glikol ve PEG gibi) ve noniyonik yüzey aktif maddeler (polisorbat 80, polisorbat 20, poloksamer 188 ve HCO-50 gibi) ile birlikte kullanılabilir. Hiyalüronidazın terkibe karıştırılmasıyla, daha büyük bir sıvı hacmi cilt altından uygulanabilir (Expert Opin Medikal Deliv, Temmuz 2007; 4 (4): 427-40).

Gerektiğinde, mevcut buluşa uygun antikorlar, mikrokapsüller (örneğin, hidroksetil selüloz, jelatin ve poli (metilmetakrilat) yapılmış olanlar) içinde kapsüllenebilir veya koloidal ilaç verme sistemlerinin bileşenleri olarak dâhil edilebilir (örn., lipozomlar, albümin mikrosferleri, mikroemülsiyon, nanoparçacıklar ve nanokapsüller) (Bkz. örneğin, "Remington's Pharmaceutical Science 16. baskı", Oslo Ed., (1980)). Farmasötik maddelerin kontrollü salımlı farmasötik maddeler olarak hazırlanmasına yönelik yöntemler de iyi bilinmektedir ve böyle yöntemler mevcut buluşa uygun antikorlara uygulanabilir (Langer ve diğ., J. Biomed. Mater Res 15: 267-277 Langer, Chemtech, 12: 98-105 (1982); US-3.773.919 patenti; Avrupa Patent Başvurusu Yayını No. EP 58,481; Sidman ve diğ., Biopolymers 22: 547-556 (1983); EP 133,988).

Mevcut buluşa uygun farmasötik bir terkinin dozu, dozaj formu, uygulama yöntemi, hastanın yaşı ve vücut ağırlığı, hastanın semptomları, hastalığın tipi ve hastalığın ilerleme derecesi dikkate alınarak uygun bir şekilde belirlenebilir ve sonuçta doktorlar tarafından karar verilir. Genellikle, bir yetişkin için günlük doz, bir defada 0,1 mg ila 2.000 mg arasında

veya birkaç porsiyonda bulunur. Doz daha tercihen günde 0,2 ila 1000 mg, daha da tercihen günde 0,5 ila 500 mg, daha da tercihen günde 1 ila 300 mg, daha tercihen günde 3 ila 100 mg ve en çok tercihen günde 5 ila 50 mg'dır. Bu dozlar, hastanın vücut ağırlığına ve yaşına ve uygulama yöntemine bağlı olarak değişebilir; ancak, uygun dozajın seçimi, 5 teknikte uzman kişilerin alanı içindedir. Benzer şekilde, dozlama dönemi terapötik ilerlemeye bağlı olarak uygun bir şekilde belirlenebilir.

Bundan başka, mevcut buluş, buluşa uygun antikorları kodlayan genleri veya nükleik asitleri sağlar. Buna ek olarak, gen terapisi, bu buluşun antikorlarını kodlayan genleri veya nükleik asitleri, gen terapisi için vektörlere dâhil ederek gerçekleştirilebilir. Çıplak 10 plazmidleri kullanarak doğrudan uygulanmaya ilaveten, uygulama yöntemleri, lipozomlar ve benzerleri içine paketlenildikten sonra uygulamayı içerir, böylece çeşitli virüs vektörleri oluşur örneğin: retrovirüs vektörleri, adenovirüs vektörleri, aşı virüsü vektörleri, poksvirüs vektörleri, adeno-ilişkili virüs vektörleri ve HVJ vektörler (Bkz. Adolph "Viral Genome Methods" CRC Press, Florida (1996)) veya koloidal altın partikülleri gibi taşıyıcı 15 boncuklarla kaplamayı içerir (WO 93/17706 ve benzerleri). Bununla birlikte, antikorlar *in vivo* eksprese edildiği ve aktiviteleri gerçekleştiği sürece, uygulama için herhangi bir yöntem kullanılabilir. Tercihen, uygun bir parenteral yolla (intravenöz, intraperitoneal, subkütan, intradermal, intramusküler olarak yağ dokularına veya meme bezlerine enjekte edilerek veya infüzyonla solunum yoluyla verilmesi veya gazla yönlendirilen parçacık 20 bombardımanı (elektron tabancası ve benzeri kullanılarak) veya burun damlaları gibi mukozal yol). Alternatif olarak, mevcut buluşa uygun antikorları kodlayan genler, lipozom transfeksiyonu, parçacık bombardımanı (ABD Patent No. 4,945,050) veya viral enfeksiyon kullanılarak *ex vivo* kan hücreleri, kemik iliği hücreleri ve benzerleri içine verilebilir ve hücreler hastalara tekrar uygulanabilir. Mevcut buluşa uygun bir antikoru kodlayan herhangi 25 bir gen, gen terapisinde kullanılabilir ve bunun örnekleri, yukarıda belirtilen Q1, Q31, Q64, Q85, Q153, Q354, Q360, Q405, Q458, Q460, Q499, J232, J259, J268, J300, J321, J326, J327, J339, J344, J346, J142, L2, L45, L248, L324, L334, L377, L404, L406, L408 ve L180'in CDR'lerini kodlayan nükleotid dizileri içeren genleri içerir.

Mevcut buluş aynı zamanda kanama, kanamaya eşlik eden hastalıklar ve/veya kanamadan 30 kaynaklanan hastalıkları önlemek ve/veya tedavi etmek için yöntemler de sağlar, bu yöntemler mevcut buluşa uygun antikorların veya terkiplerin verilmesi aşamasını içerir. Antikorlar veya terkipler, örneğin, yukarıda belirtilen yöntemlerle uygulanabilir.

Buluş ayrıca yukarıda belirtilen yöntemler için kullanılacak kitler sağlar, bu kitler en azından mevcut buluşa uygun bir antikoru veya terkibi içerir. Ayrıca kitler, birlikte paketlenmiş bir 35 şırınga, enjeksiyon iğnesi, farmasötik açıdan kabul edilebilir ortam, alkolle ıslatılmış pamuk, yapışkan bandaj, kullanım yöntemini açıklayan talimatlar ve benzerlerini içerebilir.

Mevcut açıklama ayrıca kanama, kanamaya eşlik eden bir hastalık veya kanamadan kaynaklanan bir hastalığın önlenme ve/veya tedavisine yönelik bir maddenin üretiminde mevcut buluşa uygun bir multispesifik antijen bağlayıcı molekül, bir bispesifik antikor veya bir terkinin kullanımına da ilişkindir.

- 5 Bundan başka, mevcut buluş, kanama, kanamaya eşlik eden bir hastalık veya kanamadan kaynaklanan bir hastalığın önlenme ve/veya tedavisi için, mevcut buluşa uygun bir multispesifik antijen bağlayıcı molekül, bir bispesifik antikor veya bir terkiye de ilişkindir.

### ÖRNEKLER

- 10 Mevcut buluş aşağıda Örnekler referans alınarak spesifik olarak açıklanacaktır, ancak bunlarla sınırlı olarak yorumlanmamalıdır.

#### Örnek 1 F.Xa Üretim-Destekleme Aktivitesine Sahip Bispesifik Antikorların Üretimi

- 15 WO 2006/109592'de, F.VIII'i işlevsel olarak ikame eden bir aktiviteye sahip bispesifik bir antikor olarak hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ elde edilmiştir. Ancak, bu antikoru F.VIIIa'yı bir kofaktör olarak kullanarak F.IXa'nın F.X'u aktive ettiği reaksiyon üzerinde inhibe edici bir etkiye sahip olma olasılığı vardır.

- Şekil 1'de gösterildiği gibi, F.IX/F.IXa veya F.X'a bağlanan antikorlar F.IXa-F.VIIIa kompleksinin oluşumunu (Faktör Xaz (F.Xase)) inhibe edebilir veya F.Xase aktivitesini inhibe edebilir (F.X'un aktivasyonu). Bundan sonra, F.Xase aktivitesini inhibe eden F.Xase oluşumu ve/veya etkisinin inhibisyonundan F.Xase inhibitör etkisi olarak bahsedilecektir.
- 20 F.Xase inhibitör etkisi, F.VIIIa'nın bir kofaktör görevini gördüğü bir koagülasyon reaksiyonunun inhibisyonudur, bu da bir hastada geriye kalan F.VIII işlevini veya verilen F.VIII terkinin işlevini baskılayabilir. Dolayısıyla, bispesifik antikoru amacı olan F.Xa üretim-destekleme aktivitesinin yüksek olması, aynı zamanda da F.Xase inhibitör etkisinin de düşük olması arzu edilir. Özellikle, F.VIII işlevini sürdüren hastalar ve bir F.VIII terkinin ile
- 25 tedavi gören hastalar için, F.Xa üretim-destekleme aktivitesi ve F.Xase inhibitör etkisinin mümkün olduğunca ayrılması daha da arzu edilir.

- Bununla birlikte, F.Xase inhibitör etkisi, antikoru esas özelliği olan antijene (F.IXa ve/veya F.X) bağlanmaktan kaynaklanır. Diğer yandan, F.Xa üretim-destekleme etkisine (F.VIII'i işlevsel olarak ikame etme) sahip olan bir bispesifik antikor, antijenlere de (F.IXa ve F.X) bağlanmalıdır. Dolayısıyla, bir F.Xase inhibitör etkisine sahip olmayan ama F.Xa üretim-destekleme aktivitesine (F.VIII'i işlevsel olarak ikame eden) sahip bispesifik antikorların elde edilmesi son derece zordur. Benzer şekilde, bir bispesifik antikorda aminoasit ikameleri getirerek hedef F.Xa üretim-destekleme aktivitesini artırırken bir F.Xase inhibitör etkisinin azaltılmasının son derece zor olduğu öngörülmüştür.

Mevcut buluş sahipleri, sırasıyla insan F.IXa'ya ve insan F.X'a karşı yaklaşık 200 çeşit antikor için teknikte deneyimli kişilerce bilinen bir yöntem kullanarak genler hazırladılar, bu yöntem, bir antijen (insan F.IXa veya insan F.X) ile immünize hayvanların antikor üreten hücrelerinden antikor genleri elde etme, gerekirse de aminoasit ikameleri getirme yöntemi-  
5 dir. Her antikor geni, bir hayvan hücresi ekspresyon vektörüne dâhil edilmiştir.

Anti-F.IXa antikor ve anti-F.X antikor kombinasyonları olarak 40.000 veya daha fazla bispesifik antikor, HEK293H hücreleri gibi memeli hücreleri içine anti-insan F.IXa antikor H zincir ekspresyon vektörü, anti-insan F.X antikor H zincir ekspresyon vektörü ve ortak olarak paylaşılan antikor L zincir ekspresyon vektörü eşzamanlı olarak transfekte edilerek  
10 geçici olarak eksprese edilmiştir. Karşılaştırmalı bir kontrol olarak, WO 2006/109592'de tanımlanan bispesifik antikor hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ (SEQ ID NO: 165/166/167) hazırlanmıştır.

WO 2006/106905 veya WO 1996/027011'de belirtilen mutasyonlar her H zincirinin CH3 alanına dâhil edildiğinden, bispesifik antikorların esas olarak eksprese edildiği  
15 düşünölmüştür. Hücre költürü üst fazındaki antikorlar, Protein A kullanılarak teknikte uzman kişilerce bilinen bir yöntemle saflaştırılmıştır.

Mevcut buluş sahipleri, aşağıda açıklanan yöntemle bu antikorların F.Xa üretim-destekleme aktivitesini ölçmüşlerdir. Tüm reaksiyonlar oda sıcaklığında gerçekleştirilmiştir.

%0.1 sığır serum albümini (buradan sonra TBSB olarak anılacaktır) içeren Tris-tamponlu tuzlu su ile seyreltilmiş beş µL antikor çözeltisi, 2,5 µL 27 ng/mL İnsan Faktörü IXa beta  
20 (Enzyme Research Laboratories) ve 2,5 µL 6 IU/mL Novact (tescilli marka) M (Kaketsuken) ile karıştırılır ve daha sonra 384-oyuklu bir plakada oda sıcaklığında 30 dakika boyunca inkübe edilir.

Bu karıştırılmış çözelti içinde enzim reaksiyonu, 5 µL 24,7 µg/mL İnsan Faktörü X (Enzyme Research Laboratories) eklenerek başlatılır ve on dakika sonra, reaksiyonu durdurmak için  
25 5 uL 0,5 M EDTA eklenir. Renklendirme reaksiyonu, 5 uL renklendirme altkatmanı çözeltisi eklenerek başlatılır. 50 dakikalık bir boyama reaksiyonundan sonra, absorbans değışikliğı 405 nm'de SpectraMax 340PC384 (Molecular Devices) kullanılarak ölçölür. F.Xa üretim-destekleme aktivitesi, antikor takviyeli reaksiyon çözeltisinin absorbansından antikorsuz  
30 reaksiyon çözeltisinin absorbansı çıkarılarak elde edilen değer olarak belirtilir.

İnsan Faktörü IXa, Novact (tescilli marka) M ve İnsan Faktörü X için çözücü olarak TBCP (93.75 uM fosfolipid çözeltisi (SYSMEX CO.), 7,5 mM CaCl<sub>2</sub> ve 1,5 mM MgCl<sub>2</sub> içeren TBSB) kullanılır. Renklendirici altkatman çözeltisi S-2222™ (CHROMOGENIX) saflaştırılmış suda 1.47 mg/mL'de çözüölür ve daha sonra bu deneyde kullanılır.

Antikorların F.Xase inhibitör etkisini değerlendirmek için mevcut buluş sahipleri, F.VIIIa varlığında, F.IXa tarafından F.X aktivasyonu üzerindeki etkileri aşağıdaki yöntemi kullanarak ölçmüştür. Tüm reaksiyonlar oda sıcaklığında gerçekleştirilmiştir.

5 %0,1 sığır serum albümini (buradan sonra TBSB olarak anılacaktır) içeren Tris-tamponlu tuzlu su ile seyreltilmiş beş µL antikor çözeltisi, 2,5 µL 80,9 ng/mL İnsan Faktörü IXa beta (Enzyme Research Laboratories) ile karıştırılır ve daha sonra 384-oyuklu bir plakada oda sıcaklığında 30 dakika boyunca inkübe edilir.

10 2.5 µL 1,8 IU/mL F.VIIIa (üretim yöntemi daha sonra açıklanacak) ayrıca eklenir ve 30 saniye sonra, bu karıştırılmış çözelti içinde enzim reaksiyonu 5 µL 24,7 µg/mL İnsan Faktörü X (Enzyme Research Laboratories) eklenerek başlatılır. Altı dakika sonra, reaksiyonu durdurmak için 5 µL 0,5 M EDTA eklenir. Renklendirme reaksiyonu 5 µL renklendirici altkatman çözeltisi eklenerek başlatılır. 14-dakika renklendirme reaksiyonundan sonra, absorbanstaki değişim 405 nm'de SpectraMax 340PC<sup>384</sup> (Molecular Devices) kullanılarak ölçülür. Bir antikorun F.Xase inhibitör etkisi antikor takviyeli reaksiyon 15 çözeltisinin absorbandsından antikorsuz reaksiyon çözeltisinin absorbandsı çıkarılarak elde edilen değer olarak belirtilir.

20 F.VIIIa şöyle hazırlanır: 5,4 IU/mL Kogenate (tescilli marka) FS (Bayer HealthCare) ve 1.11 µg/mL İnsan alfa Trombin (Enzyme Research Laboratories) 1:1 bir hacim oranında karıştırılır, oda sıcaklığında bir dakika boyunca inkübe edilir ve daha sonra 7.5 U/mL Hirudin (Merck KGaA) çözelti karışımının yarısı kadar bir miktarda eklenir. Hazırlanan çözelti 1,8 IU/mL F.VIIIa olarak tanımlanır ve Hirudin eklenmesinden bir dakika sonra, deneyler için kullanılır.

25 İnsan Faktörü IXa, İnsan Faktörü X, Kogenate (tescilli marka) FS, İnsan alfa Trombin ve Hirudin için çözücü olarak TBCP (93.75 µM fosfolipid çözeltisi (SYSMEX CO.), 7,5 mM CaCl<sub>2</sub> ve 1,5 mM MgCl<sub>2</sub> içeren TBSB) kullanılır. Renklendirici altkatman çözeltisi S-2222<sup>TM</sup> (CHROMOGENIX) saflaştırılmış su içinde 1.47 mg/mL'de çözülür ve daha sonra bu deneyde kullanılır.

30 Bispesifik antikorların her birinin F.Xa üretim-destekleme aktiviteleri Şekil 3 ve 4'de gösterilir ve bispesifik antikorların her birinin F.Xase inhibitör etkileri Şekil 5'de gösterilir. F.Xa üretim-destekleme aktivitesini arttıran çeşitli aminoasit ikameleri bulunmuştur, ancak beklendiği gibi, F.Xa üretim-destekleme aktivitesini arttıran aminoasit ikamelerinin çoğu F.Xase inhibitör etkisini de arttırmıştır ve F.Xa üretim-destekleme aktivitesini arttırırken bu sırada F.Xase inhibitör etkisini baskılamak çok zor olmuştur.

35 Mevcut buluş sahipleri böyle şartlar altında, yüksek bir F.Xa üretim-destekleme aktivitesi ve düşük bir F.Xase inhibitör etkisi ile bispesifik antikorlar olarak Q1-G4k/J268-G4h/L45-k, Q1-G4k/J321-G4h/L45-k, Q31-z7/J326-z107/L2-k, Q64-z55/J344-z107/L45-k elde etmişlerdir.

Ayrıca, anti-insan F.IXa antikor H zincirleri olarak Q1-G4k (SEQ ID NO: 1), Q31-z7 (SEQ ID NO: 2) ve Q64-z55 (SEQ ID NO: 3) elde edilmiş, prototip anti-insan F.X antikor H zincirleri olarak J268-G4h (SEQ ID NO: 4), J321-G4h (SEQ ID NO: 5), J326-z107 (SEQ ID NO: 6) ve J344-z107 (SEQ ID NO: 7) elde edilmiş ve prototip ortak olarak paylaşılan antikor L zincirleri olarak L2-k (SEQ ID NO: 8) ve L45-k (SEQ ID NO: 9) elde edilmiştir. Dizi adında tire önündeki karakter değişken bölgeyi belirtir ve tireden sonraki karakter sabit bölgeyi belirtir. Her bispesifik antikor ismi, transfekte edilecek her zincirin dizi adlarının listelenmesi ile gösterilir.

WO 2006/109592'de anlatılan hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ'nunkine yakın bir F.Xa üretim-destekleme aktivitesine sahip bispesifik antikorların çoğu beklendiği gibi yüksek F.Xase inhibitör etkisine sahiptir, ancak bu bispesifik antikorların (Q1-G4k/J268-G4h/L45-k, Q1-G4k/J321-G4h/L45-k, Q31-z7/J326-z107/L2-k, Q64-z55/J344-z107/L45-k), hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ'ya göre daha yüksek F.Xa üretim-destekleme aktivitesine ve daha düşük F.Xase inhibitör etkisine sahip oldukları bulunmuştur. Mevcut buluş sahipleri, prototip antikorları olarak bu dört antikoru kullanarak F.Xa üretim-destekleme aktivitesini daha da arttırmak ve F.Xase inhibitör etkisini azaltmak için incelemeler yapmıştır. F.Xa üretimini teşvik edici aktiviteyi arttıran ve F.Xase engelleyici eylemi azaltacak bispesifik antikorların taranması Şekil 2'de gösterilmiştir. F.Xa üretim-destekleme aktivitesini arttıran ve F.Xase inhibitör etkisini azaltan bispesifik antikorların taraması Şekil 2'de belirtilir.

## 20 Örnek 2 Modifiye Antikorların Üretimi

Mevcut buluş sahipleri, Örnek 1'de bulunan F.Xa üretim-destekleme aktivitelerini ve F.Xase inhibitör işlevlerini etkileyen aminoasit mutasyonlarının çeşitli kombinasyonlarını, prototip antikorların zincirlerinin her birine, mutasyonların başlatılması için PCR gibi bu alanda deneyimli kişilerce bilinen bir yöntemle sokmuştur ve dört prototip antikoru F.Xa üretim-destekleme aktivitelerini daha da arttıracak ve F.Xase inhibitör etkilerini düşürecek aminoasit ikamelerini taramak için modifiye edilmiş zincirlerin kombinasyonlarını büyük ölçekte değerlendirmiştir.

Aminoasit ikameleri ile modifiye edilmiş bispesifik antikorların her biri geçici olarak eksprese edilmiş ve prototip antikorlar için olanlara benzer yöntemlerle saflaştırılmıştır. Antikorların F.Xa üretim-destekleme aktiviteleri aşağıdaki yöntem kullanılarak ölçülmüştür. Tüm reaksiyonlar oda sıcaklığında gerçekleştirilmiştir.

%0.1 sığır serum albümini (buradan sonra TBSB olarak anılacaktır) içeren Tris-tamponlu tuzlu su ile seyreltilmiş beş µL antikor çözeltisi, 2.5 µL 27 ng/mL İnsan Faktörü IXa beta (Enzyme Research Laboratories) ve 2.5 µL 6 IU/mL Novact (tescilli marka) M (Kaketsuken) ile karıştırılır ve daha sonra 384-oyuklu bir plakada oda sıcaklığında 30 dakika boyunca inkübe edilir.

Bu karıştırılmış çözelti içinde enzim reaksiyonu 5 µL 24.7 µg/mL İnsan Faktörü X (Enzyme Research Laboratories) eklenerek başlatılır ve iki dakika sonra, reaksiyonu durdurmak için 5 µL 0.5 M EDTA eklenir. Renklendirme reaksiyonu 5 µL renklendirici altkatman çözeltisi eklenerek başlatılır. 20-dakika renklendirme reaksiyonundan sonra, absorbanstaki değişim 5 405 nm'de SpectraMax 340PC<sup>384</sup> (Molecular Devices) kullanılarak ölçülür. F.Xa üretim-destekleme aktivitesi, antikor takviyeli reaksiyon çözeltisinin absorbanından antikorsuz reaksiyon çözeltisinin absorbanı çıkarılarak elde edilen değer olarak belirtilir.

İnsan Faktörü IXa, Novact (tescilli marka) M ve İnsan Faktörü X için çözücü olarak TBCP (93.75 µM fosfolipid çözeltisi (SYSMEX CO.), 7.5 mM CaCl<sub>2</sub> ve 1.5 mM MgCl<sub>2</sub> içeren 10 TBSB) kullanılır. Renklendirici altkatman çözeltisi S-2222™ (CHROMOGENIX) saflaştırılmış su içinde 1.47 mg/mL'de çözülür ve daha sonra bu deneyde kullanılır.

Antikorların F.Xase inhibitör etkileri de daha önce açıklanan yöntemlerle değerlendirilir.

Modifiye bispesifik antikorların her birinin F.Xa üretim-destekleme aktiviteleri Şekil 4'te gösterilmiştir ve bispesifik antikorların her birinin F.Xase inhibitör etkileri Şekil 5'de 15 gösterilmiştir.

Mevcut başvurunun mucitleri, yüksek bir F.Xa üretim-destekleme aktivitesi ve düşük bir F.Xase inhibitör etkisi bulunan bispesifik antikorlar olarak Q85-G4k/J268-G4h/L406-k, Q85-G4k/J321-G4h/L334-k, Q64-z7/J344-z107/L406-k ve Q64-z7/J326-z107/L334-k'yi elde etmiştir. Ayrıca, artmış F.Xa üretim-destekleme aktivitesi bulunan anti-insan F.IXa antikor H 20 zinciri olarak Q64-z7 (SEQ ID NO: 10) ve Q85-G4k'yi (SEQ ID NO: 11) ve ortak olarak paylaşılan antikor L zincirleri olarak L334-k'yi (SEQ ID NO: 30) ve L406-k (SEQ ID NO: 33) keşfetmişlerdir. Q85-G4k/J268-G4h/L406-k, Q85-G4k/J321-G4h/L334-k, Q64-z7/J344-z107/L406-k ve Q64-z7/J326-z107/L334-k'de F.Xase inhibitör etkileri hafifçe artmış olsa da, F.Xa üretim-destekleme aktivitesi çok artmıştır. Bu modifiye edilmiş antikorlar, F.Xase 25 inhibitör etkilerindeki artışa kıyasla çok büyük F.Xa üretim-destekleme aktivitelerine sahip olduklarından, F.Xa üretim-destekleme aktivitesi ve F.Xase inhibitör etkisi, prototip antikorlarına kıyasla daha da ayrılabilir. Bu şekilde, F.Xase inhibitör etkisini bastıran ve F.Xa üretim-destekleme aktivitesini arttıran kombinasyonlar keşfedilmiştir.

Bulunan prototip antikorların bispesifik antikorlar ile F.VIII'i işlevsel olarak ikame etmesi için 30 daha yüksek bir F.Xa üretim-destekleme aktivitesi tercih edilirken, F.VIII işlevlerini koruyan hastalar veya F.VIII terkipleri ile tedavi alan hastalar için düşük F.Xase inhibitör etkisi klinik olarak kullanım için uygun kabul edilmiştir. Dolayısıyla, F.Xa üretim-destekleme aktivitesi daha da arttırılırken F.Xase inhibitör etkisinin arttırılmadığı bispesifik antikorlar üretmek için başka modifikasyonlar yapılmıştır.

Sonuç olarak, yüksek bir F.Xa üretim-destekleme aktivitesi ve düşük bir F.Xase inhibitör etkisi bulunan bispesifik antikorlar olarak Q153-G4k/J232-G4h/L406-k, Q354-z106/J259-z107/L324-k, Q360-G4k/J232-G4h/L406-k, Q360-z118/J300-z107/L334-k, Q405-G4k/J232-G4h/L248-k, Q458-z106/J346-z107/L408-k, Q460-z121/J327-z119/L334-k, Q499-z118/J327-z107/L334-k, Q499-z118/J327-z107/L377-k, Q499-z118/J346-z107/L248-k, Q499-z121/J327-z119/L404-k, Q499-z121/J339-z119/L377-k ve Q153-G4k/J142-G4h/L180-k elde edilmiştir. Ayrıca, buluş sahipleri, anti-insan F.IXa antikor H zinciri olarak Q153-G4k (SEQ ID NO: 12), Q354-z106 (SEQ ID NO: 13), Q360-G4k (SEQ ID NO: 14), Q360-z118 (SEQ ID NO: 15), Q405-G4k (SEQ ID NO: 16), Q458-z106 (SEQ ID NO: 17), Q460-z121 (SEQ ID NO: 18), Q499-z118 (SEQ ID NO: 19) ve Q499-z121'i (SEQ ID NO: 20), arttırılmış F.Xa üretim-destekleme aktivitesi bulunan anti-insan F.X antikor H zincirleri olarak J232-G4h (SEQ ID NO: 21), J259-z107 (SEQ ID NO: 22), J300-z107 (SEQ ID NO: 23), J327-z107 (SEQ ID NO: 24), J327-z119 (SEQ ID NO: 25), J339-z119 (SEQ ID NO: 26), J346-z107 (SEQ ID NO: 27), J142-G4h'yi (SEQ ID NO: 170) ve ortak olarak paylaşılan antikor L zincirleri olarak L248-k (SEQ ID NO: 28), L324-k (SEQ ID NO: 29), L377-k (SEQ ID NO: 31), L404-k (SEQ ID NO: 32), L408-k (SEQ ID NO: 34) ve L180-k'yi (SEQ ID NO: 171) keşfetmişlerdir.

Bu antikorlar, bastırılmış F.Xase inhibitör etkilerine sahipken çok yüksek F.Xa üretim-destekleme aktivitelerine sahip olduklarından, bir F.VIII işlevini koruyan hastalar ve F.VIII terkipleri ile tedavi alan hastalar için çok yararlı özelliklere sahip olabilirler. Antikorlar genel olarak uzun yarılanma ömrüne sahip olduğundan ve subkütan yoldan uygulanabildikleri için, bu bispesifik antikorlar, hemofili A için mevcut F.VIII terkiplerinin intravenöz yoldan uygulandığı mevcut replasman tedavisine kıyasla hemofili A hastaları için büyük değer taşıyabilir.

Örnek 1 ve Örnek 2'de kullanılan zincirlerin değişken bölgelerinin dizi karşılaştırmaları Şekil 6A ila D'de gösterilmiştir. Örneğin, bir bispesifik antikorun F.Xa üretim-destekleme aktivitesini arttırmak için, aşağıdaki aminoasitlerin önemli olduğu bulunmuştur: anti-insan F.IXa antikoru H zincirinde, izolösin 34 pozisyonunda, asparagin, glutamin veya serin 35 pozisyonunda, serin 49 pozisyonunda, arginin 61 pozisyonunda, glutamik asit 62 pozisyonunda, serin veya treonin 96 pozisyonunda, lizin veya arginin 98 pozisyonunda, serin veya glutamik asit 99 pozisyonunda, fenilalanin veya tirosin 100 pozisyonunda, glisin 100b pozisyonunda, tirosin 102 pozisyonunda ve benzerleri; anti-insan F.X antikor H zincirinde, aspartik asit 35 pozisyonunda, arginin 53 pozisyonunda, lizin 73 pozisyonunda, glisin 76 pozisyonunda, lizin veya arginin 96 pozisyonunda, tirosin 98 pozisyonunda, tirosin 100 pozisyonunda, histidin 100a pozisyonunda ve benzerleri; ortak olarak paylaşılan antikor L zincirinde, lizin veya arginin 27 pozisyonunda, glutamik asit 30 pozisyonunda,

arginin 31 pozisyonunda, glutamin 32 pozisyonunda, arginin veya glutamin 50 pozisyonunda, serin 52 pozisyonunda, arginin 53 pozisyonunda, lizin 54 pozisyonunda, glutamik asit 55 pozisyonunda, serin 92 pozisyonunda, serin 93 pozisyonunda, prolin 94 pozisyonunda, prolin 95 pozisyonunda ve benzerleri (değişken bölge aminoasitleri Kabat numaralandırmasına göre numaralandırılmıştır (Kabat EA ve diğ. 1991. Sequences of Proteins of Immunological Interest. NIH)).

#### Endüstriyel Uygulanabilirlik

Mevcut buluş, F.VIII'i işlevsel olarak ikame eden yüksek bir aktiviteye sahip, hem bir enzimi hem de bunun altkatmanını tanıyan antikorlar olan multispesifik antijen bağlayıcı molekülleri sağlar. Bundan başka, mevcut buluş, F.VIII'i işlevsel olarak ikame etmek için yüksek bir aktivitesi ve düşük bir F.Xase inhibitör etkisi bulunan, hem bir enzimi hem de bunun altkatmanını tanıyan antikorlar olan multispesifik antijen bağlayıcı molekülleri sağlar.

Hümanize antikorlar genellikle kanda yüksek stabiliteye ve düşük immünojeniteye sahip olabildiğinden, mevcut buluşa uygun multispesifik antikorlar farmasötik maddeler olarak çok umut verici olabilir.

## DİZİ LİSTESİ

<110> CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA

<120> KAN PIHTILAŞMA FAKTÖRÜ VIII'İN İŞLEVİNİ İKAME EDEN MULTİPL  
SPESİFİK ANTİJEN BAĞLAYICI MOLEKÜLLER

5 <130> C1-A1007P

<150> JP 2010-257022

<151> 2010-11-17

<160> 179

<170> PatentIn version 3.4

10 <210> 1

<211> 448

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

15 <223> yapay dizi

<400> 1

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr  
20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ala Ser Phe Ser Pro Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Arg His Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Arg Ala Gly His Asn Leu Gly Ala Gly Trp Tyr Phe Asp Phe  
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly  
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Gln Ser  
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

|                                                                 |  |     |  |     |  |     |
|-----------------------------------------------------------------|--|-----|--|-----|--|-----|
| 145                                                             |  | 150 |  | 155 |  | 160 |
| Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe |  | 165 |  | 170 |  | 175 |
| Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val |  | 180 |  | 185 |  | 190 |
| Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val |  | 195 |  | 200 |  | 205 |
| Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys |  | 210 |  | 215 |  | 220 |
| Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly |  | 225 |  | 230 |  | 235 |
| Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile |  | 245 |  | 250 |  | 255 |
| Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu |  | 260 |  | 265 |  | 270 |
| Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His |  | 275 |  | 280 |  | 285 |
| Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg |  | 290 |  | 295 |  | 300 |
| Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys |  | 305 |  | 310 |  | 315 |
| Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu |  | 325 |  | 330 |  | 335 |
| Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys |  | 340 |  | 345 |  | 350 |
| Thr Leu Pro Pro Ser Gln Gln Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu |  | 355 |  | 360 |  | 365 |
| Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp |  | 370 |  | 375 |  | 380 |
| Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val |  | 385 |  | 390 |  | 395 |
| Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp |  | 405 |  | 410 |  | 415 |
| Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His |  | 420 |  | 425 |  | 430 |
| Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu |  | 435 |  | 440 |  | 445 |

<210> 2

5

<211> 448

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> yapay dizi

<400> 2

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr  
20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Arg Ala Gly His Asn Leu Gly Ala Gly Trp Tyr Phe Asp Phe  
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly  
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser  
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val  
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

|                                                                 |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 165                                                             | 170 | 175 |
| Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val |     |     |
| 180                                                             | 185 | 190 |
| Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val |     |     |
| 195                                                             | 200 | 205 |
| Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys |     |     |
| 210                                                             | 215 | 220 |
| Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly |     |     |
| 225                                                             | 230 | 235 |
| Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile |     |     |
| 245                                                             | 250 | 255 |
| Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu |     |     |
| 260                                                             | 265 | 270 |
| Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His |     |     |
| 275                                                             | 280 | 285 |
| Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg |     |     |
| 290                                                             | 295 | 300 |
| Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys |     |     |
| 305                                                             | 310 | 315 |
| Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu |     |     |
| 325                                                             | 330 | 335 |
| Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr |     |     |
| 340                                                             | 345 | 350 |
| Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu |     |     |
| 355                                                             | 360 | 365 |
| Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp |     |     |
| 370                                                             | 375 | 380 |
| Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val |     |     |
| 385                                                             | 390 | 395 |
| Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp |     |     |
| 405                                                             | 410 | 415 |
| Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His |     |     |
| 420                                                             | 425 | 430 |
| Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu |     |     |
| 435                                                             | 440 | 445 |

<210> 3

<211> 448

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> yapay dizi

<400> 3

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr  
20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Arg Ala Gly His Asn Phe Gly Ala Gly Trp Tyr Phe Asp Phe  
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly  
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser  
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val  
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe  
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

5

|                                                                 |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 180                                                             | 185 | 190 |
| Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val |     |     |
| 195                                                             | 200 | 205 |
| Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys |     |     |
| 210                                                             | 215 | 220 |
| Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly |     |     |
| 225                                                             | 230 | 235 |
| Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile |     |     |
| 245                                                             | 250 | 255 |
| Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu |     |     |
| 260                                                             | 265 | 270 |
| Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His |     |     |
| 275                                                             | 280 | 285 |
| Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg |     |     |
| 290                                                             | 295 | 300 |
| Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys |     |     |
| 305                                                             | 310 | 315 |
| Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu |     |     |
| 325                                                             | 330 | 335 |
| Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr |     |     |
| 340                                                             | 345 | 350 |
| Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu |     |     |
| 355                                                             | 360 | 365 |
| Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp |     |     |
| 370                                                             | 375 | 380 |
| Glu Ser Asn Gly Gln Pro Gln Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val |     |     |
| 385                                                             | 390 | 395 |
| Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp |     |     |
| 405                                                             | 410 | 415 |
| Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His |     |     |
| 420                                                             | 425 | 430 |
| Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu |     |     |
| 435                                                             | 440 | 445 |

<210> 4

<211> 444

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> yapay dizi

<400> 4

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Gln Leu Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn  
20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe  
50 55 60

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Gly Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr His Cys  
85 90 95

Ala Arg Arg Lys Ser Arg Gly Tyr His Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly  
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe  
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu  
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Gln Pro Val Thr Val Ser Trp  
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu  
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser  
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro

|                                                                 |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 195                                                             | 200 | 205 |
| Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro |     |     |
| 210                                                             | 215 | 220 |
| Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe |     |     |
| 225                                                             | 230 | 235 |
| Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro |     |     |
| 240                                                             | 245 | 250 |
| Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val |     |     |
| 260                                                             | 265 | 270 |
| Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr |     |     |
| 275                                                             | 280 | 285 |
| Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val |     |     |
| 290                                                             | 295 | 300 |
| Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys |     |     |
| 305                                                             | 310 | 315 |
| Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser |     |     |
| 320                                                             | 325 | 330 |
| Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro |     |     |
| 340                                                             | 345 | 350 |
| Ser Gln Cys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val |     |     |
| 355                                                             | 360 | 365 |
| Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly |     |     |
| 370                                                             | 375 | 380 |
| Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp |     |     |
| 385                                                             | 390 | 395 |
| Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp |     |     |
| 400                                                             | 405 | 410 |
| Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Gln Ala Leu His |     |     |
| 420                                                             | 425 | 430 |
| Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu                 |     |     |
| 435                                                             | 440 |     |

<210> 5

<211> 444

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> yapay dizi

<400> 5

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gln | Val | Gln | Leu | Val | Gln | Ser | Gly | Ser | Gln | Leu | Lys | Lys | Pro | Gly | Ala | 1   | 5   | 10  | 15  |
| Ser | Val | Lys | Val | Ser | Cys | Lys | Ala | Ser | Gly | Tyr | Thr | Phe | Thr | Asp | Asn | 20  | 25  | 30  |     |
| Asn | Met | His | Trp | Val | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Gln | Gly | Leu | Glu | Trp | Met | 35  | 40  | 45  |     |
| Gly | Asp | Ile | Asn | Thr | Arg | Ser | Gly | Gly | Ser | Ile | Tyr | Asn | Glu | Glu | Phe | 50  | 55  | 60  |     |
| Gln | Asp | Arg | Val | Ile | Met | Thr | Val | Asp | Lys | Ser | Thr | Asp | Thr | Ala | Tyr | 65  | 70  | 75  | 80  |
| Met | Glu | Leu | Ser | Ser | Leu | Arg | Ser | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | His | Cys | 85  | 90  | 95  |     |
| Ala | Arg | Arg | Lys | Ser | Tyr | Gly | Tyr | His | Leu | Asp | Glu | Trp | Gly | Glu | Gly | 100 | 105 | 110 |     |
| Thr | Leu | Val | Thr | Val | Ser | Ser | Ala | Ser | Thr | Lys | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | 115 | 120 | 125 |     |
| Pro | Leu | Ala | Pro | Cys | Ser | Arg | Ser | Thr | Ser | Glu | Ser | Thr | Ala | Ala | Leu | 130 | 135 | 140 |     |
| Gly | Cys | Leu | Val | Lys | Asp | Tyr | Phe | Pro | Glu | Pro | Val | Thr | Val | Ser | Trp | 145 | 150 | 155 | 160 |
| Asn | Ser | Gly | Ala | Leu | Thr | Ser | Gly | Val | His | Thr | Phe | Pro | Ala | Val | Leu | 165 | 170 | 175 |     |
| Gln | Ser | Ser | Gly | Leu | Tyr | Ser | Leu | Ser | Ser | Val | Val | Thr | Val | Pro | Ser | 180 | 185 | 190 |     |
| Ser | Ser | Leu | Gly | Thr | Lys | Thr | Tyr | Thr | Cys | Asn | Val | Asp | His | Lys | Pro | 195 | 200 | 205 |     |
| Ser | Asn | Thr | Lys | Val | Asp | Lys | Arg | Val | Glu | Ser | Lys | Tyr | Gly | Pro | Pro |     |     |     |     |

210                      215                      220  
 Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe  
 225                      230                      235                      240  
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro  
 245                      250                      255  
 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val  
 260                      265                      270  
 Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr  
 275                      280                      285  
 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val  
 290                      295                      300  
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys  
 305                      310                      315                      320  
 Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser  
 325                      330                      335  
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Phe Leu Pro Pro  
 340                      345                      350  
 Ser Gln Cys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val  
 355                      360                      365  
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly  
 370                      375                      380  
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp  
 385                      390                      395                      400  
 Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp  
 405                      410                      415  
 Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His  
 420                      425                      430  
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu  
 435                      440

<210> 6

<211> 444

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> yapay dizi

<400> 6

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn  
 20 25 30  
 Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe  
 50 55 60  
 Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr His Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Asn His Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly  
 100 105 110  
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe  
 115 120 125  
 Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu  
 130 135 140  
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp  
 145 150 155 160  
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu  
 165 170 175  
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser  
 180 185 190  
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro  
 195 200 205  
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro  
 210 215 220  
 Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe



Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn  
 20 25 30  
 Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 Gly Asp Ile Asn Thr Lys Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe  
 50 55 60  
 Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr His Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Arg Gln Ser Tyr Gly Tyr His Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly  
 100 105 110  
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe  
 115 120 125  
 Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu  
 130 135 140  
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp  
 145 150 155 160  
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu  
 165 170 175  
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser  
 180 185 190  
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro  
 195 200 205  
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro  
 210 215 220  
 Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe  
 225 230 235 240  
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro



Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Ile Tyr Lys Asn  
 20 25 30  
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Gly Leu Thr  
 85 90 95  
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro  
 100 105 110  
 Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr  
 115 120 125  
 Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys  
 130 135 140  
 Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu  
 145 150 155 160  
 Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser  
 165 170 175  
 Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala  
 180 185 190  
 Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe  
 195 200 205  
 Asn Arg Gly Glu Cys  
 210

<210> 9

<211> 214

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> yapay dizi

<400> 9

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Ile Tyr Lys Asn  
 20 25 30  
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Pro Pro Leu  
 85 90 95  
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala  
 100 105 110  
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly  
 115 120 125  
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
 130 135 140  
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
 145 150 155 160  
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
 165 170 175  
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
 180 185 190  
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
 195 200 205  
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210

<210> 10

<211> 448

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> yapay dizi

<400> 10

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr  
 20 25 30  
 Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ala Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Ser Val  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Arg Ala Gly His Asn Phe Gly Ala Gly Trp Tyr Phe Asp Phe  
 100 105 110  
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly  
 115 120 125  
 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser  
 130 135 140  
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val  
 145 150 155 160  
 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe  
 165 170 175  
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val  
 180 185 190  
 Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Phe Cys Asn Val  
 195 200 205  
 Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys  
 210 215 220  
 Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly  
 225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile  
 245 250 255  
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Glu  
 260 265 270  
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
 275 280 285  
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu Phe Asn Ser Thr Tyr Arg  
 290 295 300  
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
 305 310 315 320  
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu  
 325 330 335  
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr  
 340 345 350  
 Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
 355 360 365  
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
 370 375 380  
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
 385 390 395 400  
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp  
 405 410 415  
 Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
 420 425 430  
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu  
 435 440 445

<210> 11

<211> 448

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> yapay dizi

<400> 11

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr  
 20 25 30  
 Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ala Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Ser Val  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Arg Ala Gly His Asn Tyr Gly Ala Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr  
 100 105 110  
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly  
 115 120 125  
 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser  
 130 135 140  
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val  
 145 150 155 160  
 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe  
 165 170 175  
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val  
 180 185 190  
 Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val  
 195 200 205  
 Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys  
 210 215 220  
 Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly  
 225 230 235 240  
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile  
 245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu  
260 265 270  
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
275 280 285  
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg  
290 295 300  
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
305 310 315 320  
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Gln  
325 330 335  
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys  
340 345 350  
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Gln Gln Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
355 360 365  
Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
370 375 380  
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
385 390 395 400  
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp  
405 410 415  
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
420 425 430  
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu  
435 440 445  
<210> 12  
<211> 448  
<212> PRT  
<213> Yapay  
<220>  
<223> yapay dizi  
<400> 12  
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

5

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr  
 20 25 30  
 Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ala Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Ser Val  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Asn Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Thr Arg Ala Gly His Asn Tyr Gly Ala Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr  
 100 105 110  
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly  
 115 120 125  
 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser  
 130 135 140  
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val  
 145 150 155 160  
 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe  
 165 170 175  
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val  
 180 185 190  
 Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val  
 195 200 205  
 Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys  
 210 215 220  
 Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly  
 225 230 235 240  
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile  
 245 250 255  
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu  
 260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg  
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu  
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Glu Val Cys  
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
355 360 365

Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp  
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu  
435 440 445

<210> 13

<211> 448

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> yapay dizi

<400> 13

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Glu Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr  
20 25 30

Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Arg Ser Gly His Asn Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr  
 100 105 110  
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly  
 115 120 125  
 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser  
 130 135 140  
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val  
 145 150 155 160  
 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe  
 165 170 175  
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val  
 180 185 190  
 Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val  
 195 200 205  
 Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys  
 210 215 220  
 Tyr Gly Phe Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gln Phe Leu Gly Gly  
 225 230 235 240  
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile  
 245 250 255  
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu  
 260 265 270  
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
 275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg  
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu  
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr  
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp  
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu  
435 440 445

<210> 14

<211> 448

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> yapay dizi

<400> 14

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Glu Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr  
20 25 30

Asp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val  
50 55 60  
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80  
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gln Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Ala Arg Arg Ser Gly His Asn Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr  
100 105 110  
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly  
115 120 125  
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser  
130 135 140  
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val  
145 150 155 160  
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe  
165 170 175  
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val  
180 185 190  
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val  
195 200 205  
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys  
210 215 220  
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly  
225 230 235 240  
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile  
245 250 255  
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu  
260 265 270  
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
275 280 285  
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg  
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
305 310 315 320  
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu  
325 330 335  
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys  
340 345 350  
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
355 360 365  
Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
370 375 380  
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
385 390 395 400  
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp  
405 410 415  
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
420 425 430  
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu  
435 440 445

<210> 15

<211> 448

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> yapay dizi

<400> 15

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr  
20 25 30  
Asp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45  
Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Arg Ser Gly His Asn Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr  
 100 105 110  
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly  
 115 120 125  
 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser  
 130 135 140  
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val  
 145 150 155 160  
 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe  
 165 170 175  
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val  
 180 185 190  
 Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val  
 195 200 205  
 Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys  
 210 215 220  
 Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly  
 225 230 235 240  
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile  
 245 250 255  
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu  
 260 265 270  
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
 275 280 285  
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Gln Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg  
 290 295 300  
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
 305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu  
 325 330 335  
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr  
 340 345 350  
 Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
 355 360 365  
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
 370 375 380  
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Gln Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
 385 390 395 400  
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp  
 405 410 415  
 Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
 420 425 430  
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
 435 440 445

<210> 16

<211> 448

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> yapay dizi

<400> 16

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr  
 20 25 30  
 Asp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Arg Ser Gly His Asn Phe Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr  
 100 105 110  
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly  
 115 120 125  
 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser  
 130 135 140  
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val  
 145 150 155 160  
 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe  
 165 170 175  
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val  
 180 185 190  
 Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val  
 195 200 205  
 Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys  
 210 215 220  
 Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly  
 225 230 235 240  
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile  
 245 250 255  
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu  
 260 265 270  
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
 275 280 285  
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg  
 290 295 300  
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
 305 310 315 320  
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu  
 325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys  
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
355 360 365

Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp  
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu  
435 440 445

<210> 17

<211> 448

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> yapay dizi

<400> 17

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr  
20 25 30

Asp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

5

Ala Arg Arg Ser Gly Lys Ser Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr  
 100 105 110  
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly  
 115 120 125  
 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser  
 130 135 140  
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val  
 145 150 155 160  
 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe  
 165 170 175  
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val  
 180 185 190  
 Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val  
 195 200 205  
 Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys  
 210 215 220  
 Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly  
 225 230 235 240  
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile  
 245 250 255  
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu  
 260 265 270  
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
 275 280 285  
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg  
 290 295 300  
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
 305 310 315 320  
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu  
 325 330 335  
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr  
 340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp  
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Glu Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu  
435 440 445

<210> 18

<211> 448

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> yapay dizi

<400> 18

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr  
20 25 30

Asp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Gln Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Arg Ser Gly Arg Glu Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr  
100 105 110

Thr Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly  
 115 120 125  
 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser  
 130 135 140  
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val  
 145 150 155 160  
 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe  
 165 170 175  
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val  
 180 185 190  
 Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val  
 195 200 205  
 Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys  
 210 215 220  
 Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly  
 225 230 235 240  
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile  
 245 250 255  
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu  
 260 265 270  
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
 275 280 285  
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg  
 290 295 300  
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
 305 310 315 320  
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu  
 325 330 335  
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Phe Arg Glu Pro Gln Val Tyr  
 340 345 350  
 Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
 355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp  
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
435 440 445

<210> 19

<211> 448

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> yapay dizi

<400> 19

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr  
20 25 30

Asp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Arg Thr Gly Arg Glu Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr  
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly  
115 120 125

5

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser  
 130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val  
 145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe  
 165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val  
 180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val  
 195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys  
 210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly  
 225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile  
 245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu  
 260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
 275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg  
 290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
 305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu  
 325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr  
 340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
 355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
 370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp  
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
435 440 445

<210> 20

<211> 448

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> yapay dizi

<400> 20

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr  
20 25 30

Asp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Arg Thr Gly Arg Glu Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr  
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly  
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser  
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val  
 145 150 155 160  
 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe  
 165 170 175  
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val  
 180 185 190  
 Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val  
 195 200 205  
 Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys  
 210 215 220  
 Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly  
 225 230 235 240  
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile  
 245 250 255  
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu  
 260 265 270  
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
 275 280 285  
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Gln Gln Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg  
 290 295 300  
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
 305 310 315 320  
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu  
 325 330 335  
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr  
 340 345 350  
 Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
 355 360 365  
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
 370 375 380  
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
 385 390 395 400  
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp  
 405 410 415  
 Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
 420 425 430  
 Glu Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
 435 440 445

<210> 21

5

<211> 444

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> yapay dizi

<400> 21

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Gln Leu Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn  
20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe  
50 55 60

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Gly Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr His Leu Asp Glu Asp Gly Glu Gly  
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe  
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu  
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp  
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu  
 165 170 175  
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser  
 180 185 190  
 Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro  
 195 200 205  
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Asn Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro  
 210 215 220  
 Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe  
 225 230 235 240  
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro  
 245 250 255  
 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val  
 260 265 270  
 Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr  
 275 280 285  
 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val  
 290 295 300  
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys  
 305 310 315 320  
 Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser  
 325 330 335  
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro  
 340 345 350  
 Ser Gln Cys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val  
 355 360 365  
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly  
 370 375 380  
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp  
 385 390 395 400  
 Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp  
 405 410 415  
 Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His  
 420 425 430  
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu  
 435 440

<210> 22

<211> 444

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> yapay dizi

<400> 22

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Gln Leu Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn  
20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe  
50 55 60

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Gly Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr His Cys  
85 90 95

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly  
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe  
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu  
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp  
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu  
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser  
 180 185 190  
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro  
 195 200 205  
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro  
 210 215 220  
 Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe  
 225 230 235 240  
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro  
 245 250 255  
 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val  
 260 265 270  
 Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr  
 275 280 285  
 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val  
 290 295 300  
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys  
 305 310 315 320  
 Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser  
 325 330 335  
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro  
 340 345 350  
 Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val  
 355 360 365  
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly  
 370 375 380  
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp  
 385 390 395 400  
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp  
 405 410 415  
 Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His  
 420 425 430  
 Asn Arg Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
 435 440

<210> 23

<211> 444

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> yapay dizi

<400> 23

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn  
20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe  
50 55 60

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr His Cys  
85 90 95

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly  
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe  
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu  
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp  
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu  
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser  
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro  
195 200 205  
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro  
210 215 220  
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe  
225 230 235 240  
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro  
245 250 255  
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val  
260 265 270  
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr  
275 280 285  
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val  
290 295 300  
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys  
305 310 315 320  
Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser  
325 330 335  
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro  
340 345 350  
Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val  
355 360 365  
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly  
370 375 380  
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp  
385 390 395 400  
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp  
405 410 415  
Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His  
420 425 430  
Asn Arg Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
435 440

<210> 24

<211> 444

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> yapay dizi

<400> 24

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gln | Val | Gln | Leu | Val | Gln | Ser | Gly | Ser | Glu | Leu | Lys | Lys | Pro | Gly | Ala | 1   | 5   | 10  | 15  |
| Ser | Val | Lys | Val | Ser | Cys | Lys | Ala | Ser | Gly | Tyr | Thr | Phe | Thr | Asp | Asn | 20  | 25  | 30  |     |
| Asn | Met | Asp | Trp | Val | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Gln | Gly | Leu | Glu | Trp | Met | 35  | 40  | 45  |     |
| Gly | Asp | Ile | Asn | Thr | Arg | Ser | Gly | Gly | Ser | Ile | Tyr | Asn | Glu | Glu | Phe | 50  | 55  | 60  |     |
| Gln | Asp | Arg | Val | Ile | Met | Thr | Val | Asp | Lys | Ser | Thr | Asp | Thr | Ala | Tyr | 65  | 70  | 75  | 80  |
| Met | Glu | Leu | Ser | Ser | Leu | Arg | Ser | Glu | Asp | Thr | Ala | Thr | Tyr | His | Cys | 85  | 90  | 95  |     |
| Ala | Arg | Arg | Lys | Ser | Tyr | Gly | Tyr | Tyr | Leu | Asp | Glu | Trp | Gly | Glu | Gly | 100 | 105 | 110 |     |
| Thr | Leu | Val | Thr | Val | Ser | Ser | Ala | Ser | Thr | Lys | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | 115 | 120 | 125 |     |
| Pro | Leu | Ala | Pro | Cys | Ser | Arg | Ser | Thr | Ser | Glu | Ser | Thr | Ala | Ala | Leu | 130 | 135 | 140 |     |
| Gly | Cys | Leu | Val | Lys | Asp | Tyr | Phe | Pro | Glu | Pro | Val | Thr | Val | Ser | Trp | 145 | 150 | 155 | 160 |
| Asn | Ser | Gly | Ala | Leu | Thr | Ser | Gly | Val | His | Thr | Phe | Pro | Ala | Val | Leu | 165 | 170 | 175 |     |
| Gln | Ser | Ser | Gly | Leu | Tyr | Ser | Leu | Ser | Ser | Val | Val | Thr | Val | Pro | Ser | 180 | 185 | 190 |     |
| Ser | Ser | Leu | Gly | Thr | Gln | Thr | Tyr | Thr | Cys | Asn | Val | Asp | His | Lys | Pro | 195 | 200 | 205 |     |

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro  
210 215 220  
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe  
225 230 235 240  
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro  
245 250 255  
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Glu Asp Pro Glu Val  
260 265 270  
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr  
275 280 285  
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val  
290 295 300  
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys  
305 310 315 320  
Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser  
325 330 335  
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro  
340 345 350  
Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val  
355 360 365  
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly  
370 375 380  
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp  
385 390 395 400  
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp  
405 410 415  
Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His  
420 425 430  
Asn Arg Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
435 440

<210> 25

<211> 444

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> yapay dizi

<400> 25

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Gln Leu Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn  
 20 25 30  
 Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Gln Phe  
 50 55 60  
 Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr His Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu Phe Gly Glu Gly  
 100 105 110  
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe  
 115 120 125  
 Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Phe Ala Ala Leu  
 130 135 140  
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp  
 145 150 155 160  
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu  
 165 170 175  
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser  
 180 185 190  
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro  
 195 200 205  
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro  
 210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe  
 225 230 235 240  
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro  
 245 250 255  
 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val  
 260 265 270  
 Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr  
 275 280 285  
 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val  
 290 295 300  
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys  
 305 310 315 320  
 Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser  
 325 330 335  
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro  
 340 345 350  
 Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Phe Cys Leu Val  
 355 360 365  
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly  
 370 375 380  
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp  
 385 390 395 400  
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp  
 405 410 415  
 Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His  
 420 425 430  
 Asn His Tyr Thr Gln Gln Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
 435 440

<210> 26

<211> 444

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> yapay dizi

<400> 26

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gln | Val | Gln | Leu | Val | Gln | Ser | Gly | Ser | Gln | Leu | Lys | Lys | Pro | Gly | Ala | 1   | 5   | 10  | 15  |
| Ser | Val | Lys | Val | Ser | Cys | Lys | Ala | Ser | Gly | Tyr | Thr | Phe | Thr | Asp | Asn | 20  | 25  | 30  |     |
| Asn | Met | Asp | Trp | Val | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Gln | Gly | Leu | Glu | Trp | Met | 35  | 40  | 45  |     |
| Gly | Asp | Ile | Asn | Thr | Arg | Ser | Gly | Gly | Ser | Ile | Tyr | Asn | Glu | Glu | Phe | 50  | 55  | 60  |     |
| Gln | Asp | Arg | Val | Ile | Met | Thr | Val | Asp | Thr | Ser | Thr | Asp | Thr | Ala | Tyr | 65  | 70  | 75  | 80  |
| Met | Glu | Leu | Ser | Ser | Leu | Arg | Ser | Glu | Asp | Thr | Ala | Thr | Tyr | His | Cys | 85  | 90  | 95  |     |
| Ala | Arg | Arg | Lys | Ser | Tyr | Gly | Tyr | His | Leu | Asp | Glu | Trp | Gly | Glu | Gly | 100 | 105 | 110 |     |
| Thr | Leu | Val | Thr | Val | Ser | Ser | Ala | Ser | Thr | Lys | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | 115 | 120 | 125 |     |
| Pro | Leu | Ala | Pro | Cys | Ser | Arg | Ser | Thr | Ser | Glu | Ser | Thr | Ala | Ala | Leu | 130 | 135 | 140 |     |
| Gly | Cys | Leu | Val | Lys | Asp | Tyr | Phe | Pro | Glu | Pro | Val | Phe | Val | Ser | Trp | 145 | 150 | 155 | 160 |
| Asn | Ser | Gly | Ala | Leu | Thr | Ser | Gly | Val | His | Thr | Phe | Pro | Ala | Val | Leu | 165 | 170 | 175 |     |
| Gln | Ser | Ser | Gly | Leu | Tyr | Ser | Leu | Ser | Ser | Val | Val | Thr | Val | Pro | Ser | 180 | 185 | 190 |     |
| Ser | Ser | Leu | Gly | Thr | Gln | Thr | Tyr | Thr | Cys | Asn | Val | Asp | His | Lys | Pro | 195 | 200 | 205 |     |
| Ser | Asn | Thr | Lys | Val | Asp | Lys | Arg | Val | Glu | Ser | Lys | Tyr | Gly | Pro | Pro | 210 | 215 | 220 |     |
| Cys | Pro | Pro | Cys | Pro | Ala | Pro | Glu | Phe | Leu | Gly | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | 225 | 230 | 235 | 240 |

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro  
 245 250 255  
 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val  
 260 265 270  
 Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr  
 275 280 285  
 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val  
 290 295 300  
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys  
 305 310 315 320  
 Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser  
 325 330 335  
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro  
 340 345 350  
 Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val  
 355 360 365  
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly  
 370 375 380  
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp  
 385 390 395 400  
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp  
 405 410 415  
 Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His  
 420 425 430  
 Asn His Tyr Thr Gln Gln Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
 435 440

<210> 27

<211> 444

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> yapay dizi

<400> 27

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala

|                                                                 |     |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| 1                                                               | 5   | 10  | 15  |
| Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn | 20  | 25  | 30  |
| Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met | 35  | 40  | 45  |
| Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe | 50  | 55  | 60  |
| Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr | 65  | 70  | 75  |
| Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr His Cys | 85  | 90  | 95  |
| Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr His Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly | 100 | 105 | 110 |
| Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe | 115 | 120 | 125 |
| Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu | 130 | 135 | 140 |
| Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp | 145 | 150 | 155 |
| Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu | 165 | 170 | 175 |
| Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser | 180 | 185 | 190 |
| Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro | 195 | 200 | 205 |
| Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro | 210 | 215 | 220 |
| Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe | 225 | 230 | 235 |
| Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro | 245 | 250 | 255 |

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val  
260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr  
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val  
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys  
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser  
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro  
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val  
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly  
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp  
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp  
405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His  
420 425 430

Asn Arg Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
435 440

<210> 28

<211> 214

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> yapay dizi

<400> 28

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Lys Asn Ile Glu Arg Asn



Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Asn  
 20 25 30  
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Glu Leu Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr Arg Ala Asp Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Pro Pro Leu  
 85 90 95  
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala  
 100 105 110  
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly  
 115 120 125  
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
 130 135 140  
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
 145 150 155 160  
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
 165 170 175  
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
 180 185 190  
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
 195 200 205  
 Phe Asn Arg Gly Gln Cys  
 210

<210> 30

<211> 214

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> yapay dizi

<400> 30

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Asn  
 20 25 30  
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Glu Leu Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr Gln Ala Ser Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Pro Pro Leu  
 85 90 95  
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala  
 100 105 110  
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly  
 115 120 125  
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
 130 135 140  
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
 145 150 155 160  
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
 165 170 175  
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
 180 185 190  
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
 195 200 205  
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210

<210> 31

<211> 214

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> yapay dizi

<400> 31

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Gln  
 20 25 30  
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Glu Leu Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr Gln Ala Ser Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Pro Pro Leu  
 85 90 95  
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala  
 100 105 110  
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly  
 115 120 125  
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
 130 135 140  
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
 145 150 155 160  
 Gln Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
 165 170 175  
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
 180 185 190  
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
 195 200 205  
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210

<210> 32

<211> 214

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> yapay dizi

<400> 32

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Gln  
 20 25 30  
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Glu Leu Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr Gln Ala Ser Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asp Pro Pro Leu  
 85 90 95  
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala  
 100 105 110  
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly  
 115 120 125  
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
 130 135 140  
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
 145 150 155 160  
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
 165 170 175  
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
 180 185 190  
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
 195 200 205  
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210

<210> 33

<211> 214

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> yapay dizi

<400> 33

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Gln  
 20 25 30  
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Glu Leu Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr Arg Ala Ser Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asp Pro Pro Leu  
 85 90 95  
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala  
 100 105 110  
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly  
 115 120 125  
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
 130 135 140  
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
 145 150 155 160  
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
 165 170 175  
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
 180 185 190  
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
 195 200 205  
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210

<210> 34

<211> 214

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> yapay dizi

<400> 34

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Gln  
 20 25 30  
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Glu Leu Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr Arg Ala Asp Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asp Pro Pro Leu  
 85 90 95  
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala  
 100 105 110  
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly  
 115 120 125  
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
 130 135 140  
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
 145 150 155 160  
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
 165 170 175  
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
 180 185 190  
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
 195 200 205  
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210

<210> 35

<211> 123

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> yapay dizi

<400> 35

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr  
 20 25 30  
 Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ala Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Arg His Ser Val  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Arg Ala Gly His Asn Leu Gly Ala Gly Trp Tyr Phe Asp Phe  
 100 105 110  
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 36

<211> 123

<212> PRT

5

<213> Yapay

<220>

<223> yapay dizi

<400> 36

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr



<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> yapay dizi

<400> 38

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr  
20 25 30  
Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45  
Ala Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Ser Val  
50 55 60  
Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
65 70 75 80  
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gln Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Ala Arg Arg Ala Gly His Asn Tyr Gly Ala Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr  
100 105 110  
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 39

<211> 123

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> yapay dizi

<400> 39

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr

20                      25                      30  
 Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
      35                                      40                                      45  
 Ala Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Ser Val  
      50                                      55                                      60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
      65                                      70                                      75                                      80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                                     85                                      90                                      95  
 Ala Thr Arg Ala Gly His Asn Tyr Gly Ala Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr  
                                     100                                      105                                      110  
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
                                     115                                      120

<210> 40

<211> 123

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> yapay dizi

<400> 40

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
      1                                      5                                      10                                      15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr  
                                     20                                      25                                      30  
 Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
      35                                      40                                      45  
 Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val  
      50                                      55                                      60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
      65                                      70                                      75                                      80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                                     85                                      90                                      95  
 Ala Arg Arg Ser Gly His Asn Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr  
                                     100                                      105                                      110  
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
                                     115                                      120

<210> 41

<211> 123

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> yapay dizi

<400> 41

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr  
20 25 30  
Asp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45  
Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val  
50 55 60  
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80  
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Ala Arg Arg Ser Gly His Asn Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr  
100 105 110  
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 42

<211> 123

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> yapay dizi

<400> 42

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr

20                      25                      30  
 Asp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
       35                      40                      45  
 Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val  
       50                      55                      60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
       65                      70                      75                      80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                              85                      90                      95  
 Ala Arg Arg Ser Gly His Asn Phe Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr  
                              100                      105                      110  
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
                              115                      120

<210> 43

<211> 123

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> yapay dizi

<400> 43

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
       1                      5                      10                      15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr  
                              20                      25                      30  
 Asp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
       35                      40                      45  
 Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val  
       50                      55                      60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
       65                      70                      75                      80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                              85                      90                      95  
 Ala Arg Arg Ser Gly Lys Ser Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr  
                              100                      105                      110  
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
                              115                      120

<210> 44

<211> 123

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> yapay dizi

<400> 44

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr  
20 25 30  
Asp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45  
Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val  
50 55 60  
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80  
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Ala Arg Arg Ser Gly Arg Glu Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr  
100 105 110  
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 45

<211> 123

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> yapay dizi

<400> 45

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr

20                      25                      30  
 Asp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
       35                      40                      45  
 Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val  
       50                      55                      60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
       65                      70                      75                      80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                              85                      90                      95  
 Ala Arg Arg Thr Gly Arg Glu Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr  
                              100                      105                      110  
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
                              115                      120

<210> 46

<211> 119

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> yapay dizi

<400> 46

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala  
  1                      5                      10                      15  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn  
                              20                      25                      30  
 Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
                              35                      40                      45  
 Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe  
       50                      55                      60  
 Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Gly Thr Ala Tyr  
       65                      70                      75                      80  
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                              85                      90                      95  
 Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr His Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly  
                              100                      105                      110  
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
                              115

<210> 47

<211> 119

<212> PRT  
 <213> Yapay  
 <220>  
 <223> yapay dizi  
 <400> 47  
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Gln Leu Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn  
 20 25 30  
 Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe  
 50 55 60  
 Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Gly Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Gln Asp Thr Ala Val Tyr His Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly  
 100 105 110  
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 48  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> Yapay  
 <220>  
 <223> yapay dizi  
 <400> 48  
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Gln Leu Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn



<212> PRT  
 <213> Yapay  
 <220>  
 <223> yapay dizi  
 5 <400> 50  
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Gln Leu Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn  
 20 25 30  
 Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe  
 50 55 60  
 Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Gln Asp Thr Ala Val Tyr His Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr His Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly  
 100 105 110  
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 51  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 10 <213> Yapay  
 <220>  
 <223> yapay dizi  
 <400> 51  
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Gln Leu Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn

20                      25                      30  
 Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
       35                      40                      45  
 Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe  
       50                      55                      60  
 Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr  
       65                      70                      75                      80  
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr His Cys  
               85                      90                      95  
 Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Asn His Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly  
               100                      105                      110  
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
               115

<210> 52

<211> 119

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> yapay dizi

<400> 52

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala  
  1                      5                      10                      15  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn  
               20                      25                      30  
 Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
       35                      40                      45  
 Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe  
       50                      55                      60  
 Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr  
       65                      70                      75                      80  
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr His Cys  
               85                      90                      95  
 Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly  
               100                      105                      110  
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
               115

<210> 53

<211> 119

<212> PRT  
 <213> Yapay  
 <220>  
 <223> yapay dizi  
 5 <400> 53  
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Gln Leu Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn  
 20 25 30  
 Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe  
 50 55 60  
 Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Gln Asp Thr Ala Thr Tyr His Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr His Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly  
 100 105 110  
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 54  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 10 <213> Yapay  
 <220>  
 <223> yapay dizi  
 <400> 54  
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Gln Leu Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn

20                      25                      30  
 Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
      35                                      40                                      45  
 Gly Asp Ile Asn Thr Lys Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe  
      50                                      55                                      60  
 Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr  
      65                                      70                                      75                                      80  
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr His Cys  
                                  85                                      90                                      95  
 Ala Arg Arg Gln Ser Tyr Gly Tyr His Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly  
                                  100                                      105                                      110  
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
                                  115

<210> 55

<211> 119

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> yapay dizi

<400> 55

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala  
      1                                      5                                      10                                      15  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn  
                                  20                                      25                                      30  
 Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
      35                                      40                                      45  
 Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe  
      50                                      55                                      60  
 Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr  
      65                                      70                                      75                                      80  
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr His Cys  
                                  85                                      90                                      95  
 Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr His Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly  
                                  100                                      105                                      110  
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
                                  115

<210> 56

<211> 106

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> yapay dizi

<400> 56

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1          5          10          15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Ile Tyr Lys Asn
          20          25          30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Lys Leu Leu Ile
          35          40          45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
          50          55          60

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
          65          70          75          80

Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Gly Leu Thr
          85          90          95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
          100          105
```

<210> 57

<211> 107

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> yapay dizi

<400> 57

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1          5          10          15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Ile Tyr Lys Asn
          20          25          30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Lys Leu Leu Ile
```

|    |                                                                 |     |    |
|----|-----------------------------------------------------------------|-----|----|
|    | 35                                                              | 40  | 45 |
|    | Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly |     |    |
|    | 50                                                              | 55  | 60 |
|    | Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro |     |    |
|    | 65                                                              | 70  | 75 |
|    | Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Pro Pro Leu |     |    |
|    | 85                                                              | 90  | 95 |
|    | Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys                     |     |    |
|    | 100                                                             | 105 |    |
|    | <210> 58                                                        |     |    |
|    | <211> 107                                                       |     |    |
|    | <212> PRT                                                       |     |    |
| 5  | <213> Yapay                                                     |     |    |
|    | <220>                                                           |     |    |
|    | <223> yapay dizi                                                |     |    |
|    | <400> 58                                                        |     |    |
|    | Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly |     |    |
|    | 1                                                               | 5   | 10 |
|    | Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Lys Asn Ile Glu Arg Asn |     |    |
|    | 20                                                              | 25  | 30 |
|    | Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile |     |    |
|    | 35                                                              | 40  | 45 |
|    | Tyr Arg Ala Ser Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly |     |    |
|    | 50                                                              | 55  | 60 |
|    | Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro |     |    |
|    | 65                                                              | 70  | 75 |
|    | Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Pro Pro Leu |     |    |
|    | 85                                                              | 90  | 95 |
|    | Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys                     |     |    |
|    | 100                                                             | 105 |    |
| 10 | <210> 59                                                        |     |    |
|    | <211> 107                                                       |     |    |
|    | <212> PRT                                                       |     |    |
|    | <213> Yapay                                                     |     |    |
|    | <220>                                                           |     |    |
| 15 | <223> yapay dizi                                                |     |    |
|    | <400> 59                                                        |     |    |

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Asn  
 20 25 30  
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Glu Leu Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr Arg Ala Asp Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Pro Pro Leu  
 85 90 95  
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 60

<211> 107

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> yapay dizi

<400> 60

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Asn  
 20 25 30  
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Glu Leu Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr Gln Ala Ser Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Pro Pro Leu  
 85 90 95  
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 61

<211> 107

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> yapay dizi

<400> 61

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1      5      10      15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Gln
20     25     30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Glu Leu Leu Ile
35     40     45

Tyr Gln Ala Ser Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50     55     60

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65     70     75     80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Pro Pro Leu
85     90     95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100    105
```

<210> 62

<211> 107

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> yapay dizi

<400> 62

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1      5      10      15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Gln
20     25     30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Glu Leu Leu Ile
35     40     45

Tyr Gln Ala Ser Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50     55     60

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65     70     75     80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asp Pro Pro Leu
85     90     95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100    105
```

<210> 63  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Yapay  
 5 <220>  
 <223> yapay dizi  
 <400> 63  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Gln  
 20 25 30  
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Glu Leu Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr Arg Ala Ser Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asp Pro Pro Leu  
 85 90 95  
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105  
 10 <210> 64  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Yapay  
 <220>  
 <223> yapay dizi  
 15 <400> 64

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asn Ile Gln Arg Gln  
 20 25 30  
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Gln Leu Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr Arg Ala Asp Arg Lys Gln Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80  
 Gln Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asp Pro Pro Leu  
 85 90 95  
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Gln Ile Lys  
 100 105

<210> 65

<211> 325

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> yapay dizi

<400> 65

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg  
 1 5 10 15  
 Ser Thr Ser Gln Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr  
 20 25 30  
 Phe Pro Gln Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser  
 35 40 45  
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser  
 50 55 60  
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr  
 65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
85 90 95  
Asp Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro  
100 105 110  
Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys  
115 120 125  
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val  
130 135 140  
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp  
145 150 155 160  
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu Phe  
165 170 175  
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp  
180 185 190  
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu  
195 200 205  
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg  
210 215 220  
Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys  
225 230 235 240  
Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
245 250 255  
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
260 265 270  
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
275 280 285  
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser  
290 295 300  
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
305 310 315 320  
Leu Ser Leu Ser Leu  
325

<210> 66

<211> 325

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> yapay dizi

<400> 66

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Ser | Thr | Lys | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Pro | Leu | Ala | Pro | Cys | Ser | Arg | 1   | 5   | 10  | 15  |
| Ser | Thr | Ser | Glu | Ser | Thr | Ala | Ala | Leu | Gly | Cys | Leu | Val | Lys | Asp | Tyr | 20  | 25  | 30  |     |
| Phe | Pro | Glu | Pro | Val | Thr | Val | Ser | Trp | Asn | Ser | Gly | Ala | Leu | Thr | Ser | 35  | 40  | 45  |     |
| Gly | Val | His | Thr | Phe | Pro | Ala | Val | Leu | Gln | Ser | Ser | Gly | Leu | Tyr | Ser | 50  | 55  | 60  |     |
| Leu | Ser | Ser | Val | Val | Thr | Val | Pro | Ser | Ser | Ser | Leu | Gly | Thr | Lys | Thr | 65  | 70  | 75  | 80  |
| Tyr | Thr | Cys | Asn | Val | Asp | His | Lys | Pro | Ser | Asn | Thr | Lys | Val | Asp | Lys | 85  | 90  | 95  |     |
| Arg | Val | Glu | Ser | Lys | Tyr | Gly | Pro | Pro | Cys | Pro | Pro | Cys | Pro | Ala | Pro | 100 | 105 | 110 |     |
| Glu | Phe | Leu | Gly | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Leu | Phe | Pro | Pro | Lys | Pro | Lys | 115 | 120 | 125 |     |
| Asp | Thr | Leu | Met | Ile | Ser | Arg | Thr | Pro | Glu | Val | Thr | Cys | Val | Val | Val | 130 | 135 | 140 |     |
| Asp | Val | Ser | Gln | Glu | Asp | Pro | Glu | Val | Gln | Phe | Asn | Trp | Tyr | Val | Asp | 145 | 150 | 155 | 160 |
| Gly | Val | Glu | Val | His | Asn | Ala | Lys | Thr | Lys | Pro | Arg | Glu | Glu | Gln | Phe | 165 | 170 | 175 |     |
| Asn | Ser | Thr | Tyr | Arg | Val | Val | Ser | Val | Leu | Thr | Val | Leu | His | Gln | Asp | 180 | 185 | 190 |     |
| Trp | Leu | Asn | Gly | Lys | Glu | Tyr | Lys | Cys | Lys | Val | Ser | Asn | Lys | Gly | Leu | 195 | 200 | 205 |     |

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Glu Pro Arg  
 210 215 220  
 Glu Pro Glu Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Glu Lys Glu Met Thr Lys  
 225 230 235 240  
 Asn Glu Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
 245 250 255  
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Glu Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
 260 265 270  
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
 275 280 285  
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu Glu Gly Asn Val Phe Ser  
 290 295 300  
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Glu Lys Ser  
 305 310 315 320  
 Leu Ser Leu Ser Leu  
 325

<210> 67

<211> 325

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> yapay dizi

<400> 67

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg  
 1 5 10 15  
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr  
 20 25 30  
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser  
 35 40 45  
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Glu Ser Ser Gly Leu Tyr Ser  
 50 55 60  
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr  
 65 70 75 80  
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

|                                                                 |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 85                                                              | 90  | 95  |
| Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro |     |     |
| 100                                                             | 105 | 110 |
| Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys |     |     |
| 115                                                             | 120 | 125 |
| Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val |     |     |
| 130                                                             | 135 | 140 |
| Asp Val Ser Glu Glu Asp Pro Glu Val Glu Phe Asn Trp Tyr Val Asp |     |     |
| 145                                                             | 150 | 155 |
| Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu Phe |     |     |
| 165                                                             | 170 | 175 |
| Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Glu Asp |     |     |
| 180                                                             | 185 | 190 |
| Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu |     |     |
| 195                                                             | 200 | 205 |
| Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Glu Pro Arg |     |     |
| 210                                                             | 215 | 220 |
| Glu Pro Glu Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Glu Lys Glu Met Thr Lys |     |     |
| 225                                                             | 230 | 235 |
| Asn Glu Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp |     |     |
| 245                                                             | 250 | 255 |
| Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Glu Pro Glu Asn Asn Tyr Lys |     |     |
| 260                                                             | 265 | 270 |
| Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser |     |     |
| 275                                                             | 280 | 285 |
| Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu Glu Gly Asn Val Phe Ser |     |     |
| 290                                                             | 295 | 300 |
| Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Glu Lys Ser |     |     |
| 305                                                             | 310 | 315 |
| Leu Ser Leu Ser Leu                                             |     |     |
| 320                                                             |     |     |

<210> 68

<211> 325

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> yapay dizi

<400> 68

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Ser | Thr | Lys | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Pro | Leu | Ala | Pro | Cys | Ser | Arg |
| 1   |     |     | 5   |     |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Ser | Thr | Ser | Glu | Ser | Thr | Ala | Ala | Leu | Gly | Cys | Leu | Val | Lys | Asp | Tyr |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Phe | Pro | Glu | Pro | Val | Thr | Val | Ser | Trp | Asn | Ser | Gly | Ala | Leu | Thr | Ser |
|     |     | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |
| Gly | Val | His | Thr | Phe | Pro | Ala | Val | Leu | Gln | Ser | Ser | Gly | Leu | Tyr | Ser |
|     | 50  |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |
| Leu | Ser | Ser | Val | Val | Thr | Val | Pro | Ser | Ser | Ser | Leu | Gly | Thr | Gln | Thr |
| 65  |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     | 80  |     |
| Tyr | Thr | Cys | Asn | Val | Asp | His | Lys | Pro | Ser | Asn | Thr | Lys | Val | Asp | Lys |
|     |     |     | 85  |     |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |
| Arg | Val | Glu | Ser | Lys | Tyr | Gly | Pro | Pro | Cys | Pro | Pro | Cys | Pro | Ala | Pro |
|     |     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     |     | 110 |     |
| Glu | Phe | Leu | Gly | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Leu | Phe | Pro | Pro | Lys | Pro | Lys |
|     |     | 115 |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     | 125 |     |     |     |
| Asp | Thr | Leu | Met | Ile | Ser | Arg | Thr | Pro | Glu | Val | Thr | Cys | Val | Val | Val |
|     | 130 |     |     |     |     | 135 |     |     |     |     | 140 |     |     |     |     |
| Asp | Val | Ser | Gln | Glu | Asp | Pro | Glu | Val | Gln | Phe | Asn | Trp | Tyr | Val | Asp |
| 145 |     |     |     | 150 |     |     |     |     |     | 155 |     |     |     |     | 160 |
| Gly | Val | Glu | Val | His | Asn | Ala | Lys | Thr | Lys | Pro | Arg | Glu | Glu | Gln | Tyr |
|     |     |     | 165 |     |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     | 175 |     |
| Asn | Ser | Thr | Tyr | Arg | Val | Val | Ser | Val | Leu | Thr | Val | Leu | His | Gln | Asp |
|     |     |     | 180 |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |
| Trp | Leu | Asn | Gly | Lys | Glu | Tyr | Lys | Cys | Lys | Val | Ser | Asn | Lys | Gly | Leu |
|     | 195 |     |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |
| Pro | Ser | Ser | Ile | Glu | Lys | Thr | Ile | Ser | Lys | Ala | Lys | Gly | Gln | Pro | Arg |

210                      215                      220  
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys  
 225                      230                      235                      240  
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
 245                      250                      255  
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
 260                      265                      270  
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
 275                      280                      285  
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser  
 290                      295                      300  
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
 305                      310                      315                      320  
 Leu Ser Leu Ser Leu  
 325

<210> 69

<211> 325

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> yapay dizi

<400> 69

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg  
 1                      5                      10                      15  
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr  
 20                      25                      30  
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser  
 35                      40                      45  
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser  
 50                      55                      60  
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr  
 65                      70                      75                      80  
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
 85                      90                      95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro  
 100 105 110  
 Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys  
 115 120 125  
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val  
 130 135 140  
 Asp Val Ser Glu Glu Asp Pro Glu Val Glu Phe Asn Trp Tyr Val Asp  
 145 150 155 160  
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr  
 165 170 175  
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Glu Asp  
 180 185 190  
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu  
 195 200 205  
 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Glu Pro Arg  
 210 215 220  
 Glu Pro Glu Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Glu Lys Glu Met Thr Lys  
 225 230 235 240  
 Asn Glu Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
 245 250 255  
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Glu Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
 260 265 270  
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
 275 280 285  
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu Glu Gly Asn Val Phe Ser  
 290 295 300  
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Glu Lys Ser  
 305 310 315 320  
 Leu Ser Leu Ser Pro  
 325

<210> 70

<211> 325

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> yapay dizi

<400> 70

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Ser | Thr | Lys | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Pro | Leu | Ala | Pro | Cys | Ser | Arg | 1   | 5   | 10  | 15  |
| Ser | Thr | Ser | Glu | Ser | Thr | Ala | Ala | Leu | Gly | Cys | Leu | Val | Lys | Asp | Tyr | 20  | 25  | 30  |     |
| Phe | Pro | Glu | Pro | Val | Thr | Val | Ser | Trp | Asn | Ser | Gly | Ala | Leu | Thr | Ser | 35  | 40  | 45  |     |
| Gly | Val | His | Thr | Phe | Pro | Ala | Val | Leu | Gln | Ser | Ser | Gly | Leu | Tyr | Ser | 50  | 55  | 60  |     |
| Leu | Ser | Ser | Val | Val | Thr | Val | Pro | Ser | Ser | Ser | Leu | Gly | Thr | Gln | Thr | 65  | 70  | 75  | 80  |
| Tyr | Thr | Cys | Asn | Val | Asp | His | Lys | Pro | Ser | Asn | Thr | Lys | Val | Asp | Lys | 85  | 90  | 95  |     |
| Arg | Val | Glu | Ser | Lys | Tyr | Gly | Pro | Pro | Cys | Pro | Pro | Cys | Pro | Ala | Pro | 100 | 105 | 110 |     |
| Gln | Phe | Leu | Gly | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Leu | Phe | Pro | Pro | Lys | Pro | Lys | 115 | 120 | 125 |     |
| Asp | Thr | Leu | Met | Ile | Ser | Arg | Thr | Pro | Glu | Val | Thr | Cys | Val | Val | Val | 130 | 135 | 140 |     |
| Asp | Val | Ser | Gln | Glu | Asp | Pro | Glu | Val | Gln | Phe | Asn | Trp | Tyr | Val | Asp | 145 | 150 | 155 | 160 |
| Gly | Val | Glu | Val | His | Asn | Ala | Lys | Thr | Lys | Pro | Arg | Glu | Glu | Glu | Tyr | 165 | 170 | 175 |     |
| Asn | Ser | Thr | Tyr | Arg | Val | Val | Ser | Val | Leu | Thr | Val | Leu | His | Gln | Asp | 180 | 185 | 190 |     |
| Trp | Leu | Asn | Gly | Lys | Glu | Tyr | Lys | Cys | Lys | Val | Ser | Asn | Lys | Gly | Leu | 195 | 200 | 205 |     |
| Pro | Ser | Ser | Ile | Glu | Lys | Thr | Ile | Ser | Lys | Ala | Lys | Gly | Gln | Pro | Arg | 210 | 215 | 220 |     |

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys  
 225 230 235 240  
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
 245 250 255  
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
 260 265 270  
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
 275 280 285  
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser  
 290 295 300  
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser  
 305 310 315 320  
 Leu Ser Leu Ser Pro  
 325

<210> 71

<211> 325

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> yapay dizi

<400> 71

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg  
 1 5 10 15  
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr  
 20 25 30  
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser  
 35 40 45  
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser  
 50 55 60  
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr  
 65 70 75 80  
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
 85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro  
 100 105 110  
 Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys  
 115 120 125  
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val  
 130 135 140  
 Asp Val Ser Glu Glu Asp Pro Glu Val Glu Phe Asn Trp Tyr Val Asp  
 145 150 155 160  
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu Phe  
 165 170 175  
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Glu Asp  
 180 185 190  
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu  
 195 200 205  
 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Glu Pro Arg  
 210 215 220  
 Glu Pro Glu Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Glu Cys Glu Met Thr Lys  
 225 230 235 240  
 Asn Glu Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
 245 250 255  
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Glu Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
 260 265 270  
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser  
 275 280 285  
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu Glu Gly Asn Val Phe Ser  
 290 295 300  
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Glu Lys Ser  
 305 310 315 320  
 Leu Ser Leu Ser Leu  
 325

<210> 72

<211> 325

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> yapay dizi

<400> 72

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Ser | Thr | Lys | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Pro | Leu | Ala | Pro | Cys | Ser | Arg | 1   | 5   | 10  | 15  |
| Ser | Thr | Ser | Glu | Ser | Thr | Ala | Ala | Leu | Gly | Cys | Leu | Val | Lys | Asp | Tyr | 20  | 25  | 30  |     |
| Phe | Pro | Glu | Pro | Val | Thr | Val | Ser | Trp | Asn | Ser | Gly | Ala | Leu | Thr | Ser | 35  | 40  | 45  |     |
| Gly | Val | His | Thr | Phe | Pro | Ala | Val | Leu | Gln | Ser | Ser | Gly | Leu | Tyr | Ser | 50  | 55  | 60  |     |
| Leu | Ser | Ser | Val | Val | Thr | Val | Pro | Ser | Ser | Ser | Leu | Gly | Thr | Gln | Thr | 65  | 70  | 75  | 80  |
| Tyr | Thr | Cys | Asn | Val | Asp | His | Lys | Pro | Ser | Asn | Thr | Lys | Val | Asp | Lys | 85  | 90  | 95  |     |
| Arg | Val | Glu | Ser | Lys | Tyr | Gly | Pro | Pro | Cys | Pro | Pro | Cys | Pro | Ala | Pro | 100 | 105 | 110 |     |
| Gln | Phe | Leu | Gly | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Leu | Phe | Pro | Pro | Lys | Pro | Lys | 115 | 120 | 125 |     |
| Asp | Thr | Leu | Met | Ile | Ser | Arg | Thr | Pro | Glu | Val | Thr | Cys | Val | Val | Val | 130 | 135 | 140 |     |
| Asp | Val | Ser | Gln | Glu | Asp | Pro | Glu | Val | Gln | Phe | Asn | Trp | Tyr | Val | Asp | 145 | 150 | 155 | 160 |
| Gly | Val | Glu | Val | His | Asn | Ala | Lys | Thr | Lys | Pro | Arg | Glu | Glu | Glu | Tyr | 165 | 170 | 175 |     |
| Asn | Ser | Thr | Tyr | Arg | Val | Val | Ser | Val | Leu | Thr | Val | Leu | His | Gln | Asp | 180 | 185 | 190 |     |
| Trp | Leu | Asn | Gly | Lys | Glu | Tyr | Lys | Cys | Lys | Val | Ser | Asn | Lys | Gly | Leu | 195 | 200 | 205 |     |
| Pro | Ser | Ser | Ile | Glu | Lys | Thr | Ile | Ser | Lys | Ala | Lys | Gly | Gln | Pro | Arg | 210 | 215 | 220 |     |

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys  
 225 230 235 240  
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
 245 250 255  
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
 260 265 270  
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
 275 280 285  
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser  
 290 295 300  
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Glu Ser  
 305 310 315 320  
 Leu Ser Leu Ser Pro  
 325

<210> 73

<211> 325

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> yapay dizi

<400> 73

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg  
 1 5 10 15  
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr  
 20 25 30  
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser  
 35 40 45  
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser  
 50 55 60  
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr  
 65 70 75 80  
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
 85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro  
 100 105 110  
 Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys  
 115 120 125  
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val  
 130 135 140  
 Asp Val Ser Glu Glu Asp Pro Glu Val Glu Phe Asn Trp Tyr Val Asp  
 145 150 155 160  
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr  
 165 170 175  
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Glu Asp  
 180 185 190  
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu  
 195 200 205  
 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Glu Pro Arg  
 210 215 220  
 Glu Pro Glu Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Glu Glu Glu Met Thr Lys  
 225 230 235 240  
 Asn Glu Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
 245 250 255  
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Glu Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
 260 265 270  
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
 275 280 285  
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu Glu Gly Asn Val Phe Ser  
 290 295 300  
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Glu Glu Ser  
 305 310 315 320  
 Leu Ser Leu Ser Pro  
 325

<210> 74

<211> 107

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> yapay dizi

<400> 74

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Gln  
 1 5 10 15  
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe  
 20 25 30  
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln  
 35 40 45  
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Gln Gln Asp Ser Lys Asp Ser  
 50 55 60  
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu  
 65 70 75 80  
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser  
 85 90 95  
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 100 105

<210> 75

<211> 5

<212> PRT

5 <213> Yapay

<220>

<223> yapay dizi

<400> 75

Tyr Tyr Asp Met Ala  
 1 5

10 <210> 76

<211> 17

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

15 <223> yapay dizi

<400> 76

Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Arg His Ser Val Lys  
 1 5 10 15

Gly

<210> 77

20 <211> 14

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> yapay dizi  
 <400> 77  
 Arg Ala Gly His Asn Leu Gly Ala Gly Trp Tyr Phe Asp Phe  
 1 5 10  
 <210> 78  
 5 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Yapay  
 <220>  
 <223> yapay dizi  
 10 <400> 78  
 Tyr Tyr Asp Met Ala  
 1 5  
 <210> 79  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 15 <213> Yapay  
 <220>  
 <223> yapay dizi  
 <400> 79  
 Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Ser Val Lys  
 1 5 10 15  
 Gly  
 20 <210> 80  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Yapay  
 <220>  
 25 <223> yapay dizi  
 <400> 80  
 Arg Ala Gly His Asn Leu Gly Ala Gly Trp Tyr Phe Asp Phe  
 1 5 10  
 <210> 81  
 <211> 5  
 30 <212> PRT  
 <213> Yapay  
 <220>  
 <223> yapay dizi  
 <400> 81

Tyr Tyr Asp Met Ala  
 1 5  
 <210> 82  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 5 <213> Yapay  
 <220>  
 <223> yapay dizi  
 <400> 82  
 Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Ser Val Lys  
 1 5 10 15  
 Gly  
 10 <210> 83  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Yapay  
 <220>  
 15 <223> yapay dizi  
 <400> 83  
 Arg Ala Gly His Asn Phe Gly Ala Gly Trp Tyr Phe Asp Phe  
 1 5 10  
 <210> 84  
 <211> 5  
 20 <212> PRT  
 <213> Yapay  
 <220>  
 <223> yapay dizi  
 <400> 84  
 Tyr Tyr Asp Met Ala  
 25 1 5  
 <210> 85  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Yapay  
 30 <220>  
 <223> yapay dizi  
 <400> 85

|  |  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|--|--|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|  |  | Ser | Ile | Ser | Pro | Ser | Gly | Gly | Ser | Thr | Tyr | Tyr | Arg | Arg | Ser | Val | Lys |
|  |  | 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |

Gly

<210> 86

<211> 14

<212> PRT

5      <213> Yapay

<220>

<223> yapay dizi

<400> 86

|  |  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|--|--|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|  |  | Arg | Ala | Gly | His | Asn | Tyr | Gly | Ala | Gly | Trp | Tyr | Phe | Asp | Tyr |
|  |  | 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     |

10      <210> 87

<211> 5

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

15      <223> yapay dizi

<400> 87

|  |  |     |     |     |     |     |
|--|--|-----|-----|-----|-----|-----|
|  |  | Tyr | Tyr | Asp | Ile | Asn |
|  |  | 1   |     |     |     | 5   |

<210> 88

<211> 17

20      <212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> yapay dizi

<400> 88

|  |  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|--|--|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|  |  | Ser | Ile | Ser | Pro | Ser | Gly | Gly | Ser | Thr | Tyr | Tyr | Arg | Arg | Ser | Val | Lys |
|  |  | 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |

25      Gly

<210> 89

<211> 14

<212> PRT

<213> Yapay

30      <220>

<223> yapay dizi

<400> 89

|    |                  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|----|------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|    | Arg              | Ala | Gly | His | Asn | Tyr | Gly | Ala | Gly | Trp | Tyr | Phe | Asp | Tyr |     |     |
|    | 1                |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     |     |     |
|    | <210> 90         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|    | <211> 5          |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|    | <212> PRT        |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 5  | <213> Yapay      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|    | <220>            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|    | <223> yapay dizi |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|    | <400> 90         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|    | Tyr              | Tyr | Asp | Ile | Asn |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|    | 1                |     |     |     | 5   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 10 | <210> 91         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|    | <211> 17         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|    | <212> PRT        |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|    | <213> Yapay      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|    | <220>            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 15 | <223> yapay dizi |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|    | <400> 91         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|    | Ser              | Ile | Ser | Pro | Ser | Gly | Gln | Ser | Thr | Tyr | Tyr | Arg | Arg | Glu | Val | Lys |
|    | 1                |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
|    | Gly              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|    | <210> 92         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|    | <211> 14         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 20 | <212> PRT        |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|    | <213> Yapay      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|    | <220>            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|    | <223> yapay dizi |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|    | <400> 92         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|    | Arg              | Ser | Gly | His | Asn | Tyr | Gly | Gly | Gly | Trp | Tyr | Phe | Asp | Tyr |     |     |
|    | 1                |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     |     |     |
| 25 | <210> 93         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|    | <211> 5          |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|    | <212> PRT        |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|    | <213> Yapay      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 30 | <220>            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|    | <223> yapay dizi |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|    | <400> 93         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|    | Tyr              | Tyr | Asp | Ile | Gln |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|    | 1                |     |     |     | 5   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 94  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Yapay  
 5 <220>  
 <223> yapay dizi  
 <400> 94  
 Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val Lys  
 1 5 10 15  
 Gly  
 <210> 95  
 10 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Yapay  
 <220>  
 <223> yapay dizi  
 15 <400> 95  
 Arg Ser Gly His Asn Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr  
 1 5 10  
 <210> 96  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 20 <213> Yapay  
 <220>  
 <223> yapay dizi  
 <400> 96  
 Tyr Tyr Asp Ile Ser  
 1 5  
 25 <210> 97  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Yapay  
 <220>  
 30 <223> yapay dizi  
 <400> 97  
 Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val Lys  
 1 5 10 15  
 Gly

<210> 98  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Yapay  
 5 <220>  
 <223> yapay dizi  
 <400> 98  
 Arg Ser Gly His Asn Phe Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr  
 1 5 10  
 <210> 99  
 10 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Yapay  
 <220>  
 <223> yapay dizi  
 15 <400> 99  
 Tyr Tyr Asp Ile Gln  
 1 5  
 <210> 100  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 20 <213> Yapay  
 <220>  
 <223> yapay dizi  
 <400> 100  
 Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val Lys  
 1 5 10 15  
 Gly  
 25 <210> 101  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Yapay  
 <220>  
 30 <223> yapay dizi  
 <400> 101  
 Arg Ser Gly Lys Ser Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr  
 1 5 10  
 <210> 102  
 <211> 5

<212> PRT  
 <213> Yapay  
 <220>  
 <223> yapay dizi  
 5 <400> 102  
 Tyr Tyr Asp Ile Gln  
 1 5  
 <210> 103  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 10 <213> Yapay  
 <220>  
 <223> yapay dizi  
 <400> 103  
 Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val Lys  
 1 5 10 15  
 Gly  
 15 <210> 104  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Yapay  
 <220>  
 20 <223> yapay dizi  
 <400> 104  
 Arg Ser Gly Arg Glu Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr  
 1 5 10  
 <210> 105  
 <211> 5  
 25 <212> PRT  
 <213> Yapay  
 <220>  
 <223> yapay dizi  
 <400> 105  
 Tyr Tyr Asp Ile Gln  
 1 5  
 30 <210> 106  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Yapay

<220>  
 <223> yapay dizi  
 <400> 106  
 Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val Lys  
 1 5 10 15  
 Gly  
 5 <210> 107  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Yapay  
 <220>  
 10 <223> yapay dizi  
 <400> 107  
 Arg Thr Gly Arg Glu Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr  
 1 5 10  
 <210> 108  
 <211> 5  
 15 <212> PRT  
 <213> Yapay  
 <220>  
 <223> yapay dizi  
 <400> 108  
 Asp Asn Asn Met Asp  
 1 5  
 20 <210> 109  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Yapay  
 25 <220>  
 <223> yapay dizi  
 <400> 109  
 Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe Gln  
 1 5 10 15  
 Asp  
 30 <210> 110  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Yapay  
 <220>

<223> yapay dizi  
 <400> 110  
 Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr His Leu Asp Glu  
 1 5 10  
 <210> 111  
 5 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Yapay  
 <220>  
 <223> yapay dizi  
 10 <400> 111  
 Asp Asn Asn Met Asp  
 1 5  
 <210> 112  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 15 <213> Yapay  
 <220>  
 <223> yapay dizi  
 <400> 112  
 Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe Gln  
 1 5 10 15  
 Asp  
 20 <210> 113  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Yapay  
 <220>  
 25 <223> yapay dizi  
 <400> 113  
 Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu  
 1 5 10  
 <210> 114  
 30 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Yapay  
 <220>  
 <223> yapay dizi

<400> 114  
 Asp Asn Asn Met Asp  
 1 5  
 <210> 115  
 <211> 17  
 5 <212> PRT  
 <213> Yapay  
 <220>  
 <223> yapay dizi  
 <400> 115  
 Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe Gln  
 1 5 10 15  
 10 Asp  
 <210> 116  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Yapay  
 15 <220>  
 <223> yapay dizi  
 <400> 116  
 Arg Lys Ser Arg Gly Tyr His Leu Asp Glu  
 1 5 10  
 20 <210> 117  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Yapay  
 <220>  
 <223> yapay dizi  
 25 <400> 117  
 Asp Asn Asn Met Asp  
 1 5  
 <210> 118  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 30 <213> Yapay  
 <220>  
 <223> yapay dizi  
 <400> 118

|  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|--|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|  | Asp | Ile | Asn | Thr | Arg | Ser | Gly | Gly | Ser | Ile | Tyr | Asn | Glu | Glu | Phe | Gln |
|  | 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |

|   |                  |
|---|------------------|
|   | Asp              |
|   | <210> 119        |
|   | <211> 10         |
|   | <212> PRT        |
| 5 | <213> Yapay      |
|   | <220>            |
|   | <223> yapay dizi |
|   | <400> 119        |

|  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|--|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|  | Arg | Lys | Ser | Tyr | Gly | Tyr | Tyr | Leu | Asp | Glu |
|  | 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |

|    |                  |
|----|------------------|
| 10 | <210> 120        |
|    | <211> 5          |
|    | <212> PRT        |
|    | <213> Yapay      |
|    | <220>            |
| 15 | <223> yapay dizi |
|    | <400> 120        |

|  |     |     |     |     |     |
|--|-----|-----|-----|-----|-----|
|  | Asp | Asn | Asn | Met | His |
|  | 1   |     |     | 5   |     |

|    |                  |
|----|------------------|
|    | <210> 121        |
|    | <211> 17         |
| 20 | <212> PRT        |
|    | <213> Yapay      |
|    | <220>            |
|    | <223> yapay dizi |
|    | <400> 121        |

|  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|--|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|  | Asp | Ile | Asn | Thr | Arg | Ser | Gly | Gly | Ser | Ile | Tyr | Asn | Glu | Glu | Phe | Gln |
|  | 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |

|    |                  |
|----|------------------|
| 25 | Asp              |
|    | <210> 122        |
|    | <211> 10         |
|    | <212> PRT        |
|    | <213> Yapay      |
| 30 | <220>            |
|    | <223> yapay dizi |
|    | <400> 122        |



<210> 127  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Yapay  
 5 <220>  
 <223> yapay dizi  
 <400> 127  
 Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe Gln  
 1 5 10 15  
  
 Asp  
 <210> 128  
 10 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Yapay  
 <220>  
 <223> yapay dizi  
 15 <400> 128  
 Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu  
 1 5 10  
  
 <210> 129  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 20 <213> Yapay  
 <220>  
 <223> yapay dizi  
 <400> 129  
 Asp Asn Asn Met Asp  
 1 5  
 25 <210> 130  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Yapay  
 <220>  
 30 <223> yapay dizi  
 <400> 130  
 Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe Gln  
 1 5 10 15  
  
 Asp

<210> 131  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Yapay  
 5 <220>  
 <223> yapay dizi  
 <400> 131  
 Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr His Leu Asp Glu  
 1 5 10  
 <210> 132  
 10 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Yapay  
 <220>  
 <223> yapay dizi  
 15 <400> 132  
 Asp Asn Asn Met Asp  
 1 5  
 <210> 133  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 20 <213> Yapay  
 <220>  
 <223> yapay dizi  
 <400> 133  
 Asp Ile Asn Thr Lys Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe Gln  
 1 5 10 15  
 Asp  
 25 <210> 134  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Yapay  
 <220>  
 30 <223> yapay dizi  
 <400> 134  
 Arg Gln Ser Tyr Gly Tyr His Leu Asp Glu  
 1 5 10  
 <210> 135  
 <211> 5

<212> PRT  
 <213> Yapay  
 <220>  
 <223> yapay dizi  
 5 <400> 135  
 Asp Asn Asn Met Asp  
 1 5  
 <210> 136  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 10 <213> Yapay  
 <220>  
 <223> yapay dizi  
 <400> 136  
 Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe Gln  
 1 5 10 15  
 Asp  
 15 <210> 137  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Yapay  
 <220>  
 20 <223> yapay dizi  
 <400> 137  
 Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr His Leu Asp Glu  
 1 5 10  
 <210> 138  
 <211> 11  
 25 <212> PRT  
 <213> Yapay  
 <220>  
 <223> yapay dizi  
 <400> 138  
 Lys Ala Ser Gln Asn Ile Tyr Lys Asn Leu Ala  
 1 5 10  
 30 <210> 139  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Yapay

<220>  
 <223> yapay dizi  
 <400> 139  
 Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser  
 1 5  
 5 <210> 140  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Yapay  
 <220>  
 10 <223> yapay dizi  
 <400> 140  
 Gln Gln Tyr Tyr Ser Gly Leu Thr  
 1 5  
 <210> 141  
 <211> 11  
 15 <212> PRT  
 <213> Yapay  
 <220>  
 <223> yapay dizi  
 <400> 141  
 Lys Ala Ser Gln Asn Ile Tyr Lys Asn Leu Ala  
 1 5 10  
 20 <210> 142  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Yapay  
 25 <220>  
 <223> yapay dizi  
 <400> 142  
 Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser  
 1 5  
 <210> 143  
 30 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Yapay  
 <220>  
 <223> yapay dizi  
 35 <400> 143

Gln Gln Tyr Tyr Ser Pro Pro Leu Thr  
 1 5  
 <210> 144  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 5 <213> Yapay  
 <220>  
 <223> yapay dizi  
 <400> 144  
 Lys Ala Ser Lys Asn Ile Glu Arg Asn Leu Ala  
 1 5 10  
 10 <210> 145  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Yapay  
 <220>  
 15 <223> yapay dizi  
 <400> 145  
 Arg Ala Ser Arg Lys Glu Ser  
 1 5  
 <210> 146  
 <211> 9  
 20 <212> PRT  
 <213> Yapay  
 <220>  
 <223> yapay dizi  
 <400> 146  
 Gln Gln Tyr Ser Ser Pro Pro Leu Thr  
 1 5  
 25 <210> 147  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Yapay  
 30 <220>  
 <223> yapay dizi  
 <400> 147  
 Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Asn Leu Ala  
 1 5 10  
 <210> 148  
 35 <211> 7

<212> PRT  
 <213> Yapay  
 <220>  
 <223> yapay dizi  
 5 <400> 148  
 Arg Ala Asp Arg Lys Glu Ser  
 1 5  
 <210> 149  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 10 <213> Yapay  
 <220>  
 <223> yapay dizi  
 <400> 149  
 Gln Gln Tyr Ser Ser Pro Pro Leu Thr  
 1 5  
 15 <210> 150  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Yapay  
 <220>  
 20 <223> yapay dizi  
 <400> 150  
 Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Asn Leu Ala  
 1 5 10  
 <210> 151  
 <211> 7  
 25 <212> PRT  
 <213> Yapay  
 <220>  
 <223> yapay dizi  
 <400> 151  
 Gln Ala Ser Arg Lys Glu Ser  
 1 5  
 30 <210> 152  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Yapay  
 35 <220>

<223> yapay dizi  
 <400> 152  
 Gln Gln Tyr Ser Ser Pro Pro Leu Thr  
 1 5  
 <210> 153  
 5 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Yapay  
 <220>  
 <223> yapay dizi  
 10 <400> 153  
 Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Gln Leu Ala  
 1 5 10  
 <210> 154  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 15 <213> Yapay  
 <220>  
 <223> yapay dizi  
 <400> 154  
 Gln Ala Ser Arg Lys Glu Ser  
 1 5  
 20 <210> 155  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Yapay  
 <220>  
 25 <223> yapay dizi  
 <400> 155  
 Gln Gln Tyr Ser Ser Pro Pro Leu Thr  
 1 5  
 <210> 156  
 <211> 11  
 30 <212> PRT  
 <213> Yapay  
 <220>  
 <223> yapay dizi  
 <400> 156  
 Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Gln Leu Ala  
 1 5 10  
 35

<210> 157  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Yapay  
 5 <220>  
 <223> yapay dizi  
 <400> 157  
 Gln Ala Ser Arg Lys Glu Ser  
 1 5  
 <210> 158  
 10 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Yapay  
 <220>  
 <223> yapay dizi  
 15 <400> 158  
 Gln Gln Tyr Ser Asp Pro Pro Leu Thr  
 1 5  
 <210> 159  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 20 <213> Yapay  
 <220>  
 <223> yapay dizi  
 <400> 159  
 Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Gln Leu Ala  
 1 5 10  
 25 <210> 160  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Yapay  
 <220>  
 30 <223> yapay dizi  
 <400> 160  
 Arg Ala Ser Arg Lys Glu Ser  
 1 5  
 <210> 161  
 <211> 9  
 35 <212> PRT

<213> Yapay  
 <220>  
 <223> yapay dizi  
 <400> 161  
 Gln Gln Tyr Ser Asp Pro Pro Leu Thr  
 1 5  
 <210> 162  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Yapay  
 <220>  
 <223> yapay dizi  
 <400> 162  
 Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Gln Leu Ala  
 1 5 10  
 <210> 163  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Yapay  
 <220>  
 <223> yapay dizi  
 <400> 163  
 Arg Ala Asp Arg Lys Glu Ser  
 1 5  
 <210> 164  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Yapay  
 <220>  
 <223> yapay dizi  
 <400> 164  
 Gln Gln Tyr Ser Asp Pro Pro Leu Thr  
 1 5  
 <210> 165  
 <211> 118  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 165

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Gln Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr  
 20 25 30  
 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Lys Tyr Asn Arg Lys Phe  
 50 55 60  
 Arg Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Gly Gly Gln Gly Tyr Tyr Leu Asp Tyr Trp Gly Glu Gly Thr  
 100 105 110  
 Thr Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 166

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 166

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asp Asn  
 20 25 30  
 Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 Gly Asp Ile Asn Thr Lys Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Lys Phe  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Val Ile Met Thr Ile Asp Lys Ser Thr Gly Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Arg Arg Ser Tyr Gly Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Arg Gly  
 100 105 110  
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 167

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 167

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1      5      10      15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala
20     25     30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35     40     45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50     55     60

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65     70     75     80

Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asn Tyr Ile Thr
85     90     95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100    105
```

5

<210> 168

<211> 326

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 168

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1      5      10      15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20     25     30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35     40     45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
```

10

|                                                                 |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 50                                                              | 55  | 60  |
| Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr |     |     |
| 65                                                              | 70  | 75  |
| Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys |     |     |
|                                                                 | 85  | 90  |
| Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro |     |     |
|                                                                 | 100 | 110 |
| Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys |     |     |
|                                                                 | 115 | 120 |
| Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val |     |     |
|                                                                 | 130 | 140 |
| Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp |     |     |
|                                                                 | 145 | 155 |
| Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe |     |     |
|                                                                 | 165 | 170 |
| Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp |     |     |
|                                                                 | 180 | 190 |
| Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu |     |     |
|                                                                 | 195 | 205 |
| Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg |     |     |
|                                                                 | 210 | 220 |
| Glu Pro Glu Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Glu Glu Glu Met Thr Lys |     |     |
|                                                                 | 225 | 235 |
| Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp |     |     |
|                                                                 | 245 | 255 |
| Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys |     |     |
|                                                                 | 260 | 265 |
| Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser |     |     |
|                                                                 | 275 | 285 |
| Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser |     |     |
|                                                                 | 290 | 300 |
| Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser |     |     |
|                                                                 | 305 | 315 |
| Leu Ser Leu Ser Leu Gly                                         |     |     |
|                                                                 | 325 |     |

<210> 169

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 169

```
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Gln
1          5          10          15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20          25          30

Tyr Pro Arg Gln Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35          40          45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Gln Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50          55          60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Gln
65          70          75          80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85          90          95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Gln Cys
100          105
```

<210> 170

<211> 444

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> yapay dizi

<400> 170

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Gln Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1          5          10          15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn
20          25          30

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35          40          45
```

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe  
 50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Met Thr Ile Asp Lys Ser Thr Gly Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Arg Arg Arg Ser Tyr Gly Tyr Tyr His Asp Glu Trp Gly Glu Gly  
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe  
 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu  
 130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp  
 145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu  
 165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser  
 180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro  
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro  
 210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe  
 225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro  
 245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val  
 260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr  
 275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290                      295                      300  
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys  
 305                      310                      315                      320  
 Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser  
 325                      330                      335  
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro  
 340                      345                      350  
 Ser Gln Cys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val  
 355                      360                      365  
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Gln Trp Glu Ser Asn Gly  
 370                      375                      380  
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp  
 385                      390                      395                      400  
 Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp  
 405                      410                      415  
 Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His  
 420                      425                      430  
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu  
 435                      440

<210> 171

<211> 214

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> yapay dizi

<400> 171

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1                      5                      10                      15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Asn  
 20                      25                      30  
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Glu Leu Leu Ile  
 35                      40                      45  
 Tyr Ser Ala Ser Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly  
 50                      55                      60

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80  
Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Pro Pro Leu  
85 90 95  
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala  
100 105 110  
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly  
115 120 125  
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
130 135 140  
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
145 150 155 160  
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
165 170 175  
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
180 185 190  
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
195 200 205  
Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
210

<210> 172

<211> 119

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> yapay dizi

<400> 172

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15  
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn  
20 25 30  
Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45  
Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe  
50 55 60  
Glu Asp Arg Val Thr Met Thr Ile Asp Lys Ser Thr Gly Thr Ala Tyr  
65 70 75 80  
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Ala Arg Arg Arg Ser Tyr Gly Tyr Tyr His Asp Glu Trp Gly Glu Gly  
100 105 110  
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 173  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Yapay  
 5 <220>  
 <223> yapay dizi  
 <400> 173  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Asn  
 20 25 30  
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Glu Leu Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr Ser Ala Ser Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Pro Pro Leu  
 85 90 95  
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105  
 10 <210> 174  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Yapay  
 <220>  
 <223> yapay dizi  
 15 <400> 174  
 Asp Asn Asn Met Asp  
 1 5  
 <210> 175  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 20 <213> Yapay  
 <220>  
 <223> yapay dizi  
 <400> 175

|  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|--|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|  | Asp | Ile | Asn | Thr | Arg | Ser | Gly | Gly | Ser | Ile | Tyr | Asn | Glu | Glu | Phe | Gln |
|  | 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     |     | 15  |

Asp

<210> 176

<211> 10

<212> PRT

5 <213> Yapay

<220>

<223> yapay dizi

<400> 176

|  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|--|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|  | Arg | Arg | Ser | Tyr | Gly | Tyr | Tyr | His | Asp | Glu |
|  | 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |

10 <210> 177

<211> 11

<212> PRT

<213> Yapay

<220>

15 <223> yapay dizi

<400> 177

|  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|--|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|  | Lys | Ala | Ser | Arg | Asn | Ile | Glu | Arg | Asn | Leu | Ala |
|  | 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |

<210> 178

<211> 7

20 <212> PRT

<213> Yapay

<220>

<223> yapay dizi

<400> 178

|  |     |     |     |     |     |     |     |
|--|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|  | Ser | Ala | Ser | Arg | Lys | Glu | Ser |
|  | 1   |     |     |     | 5   |     |     |

25 <210> 179

<211> 9

<212> PRT

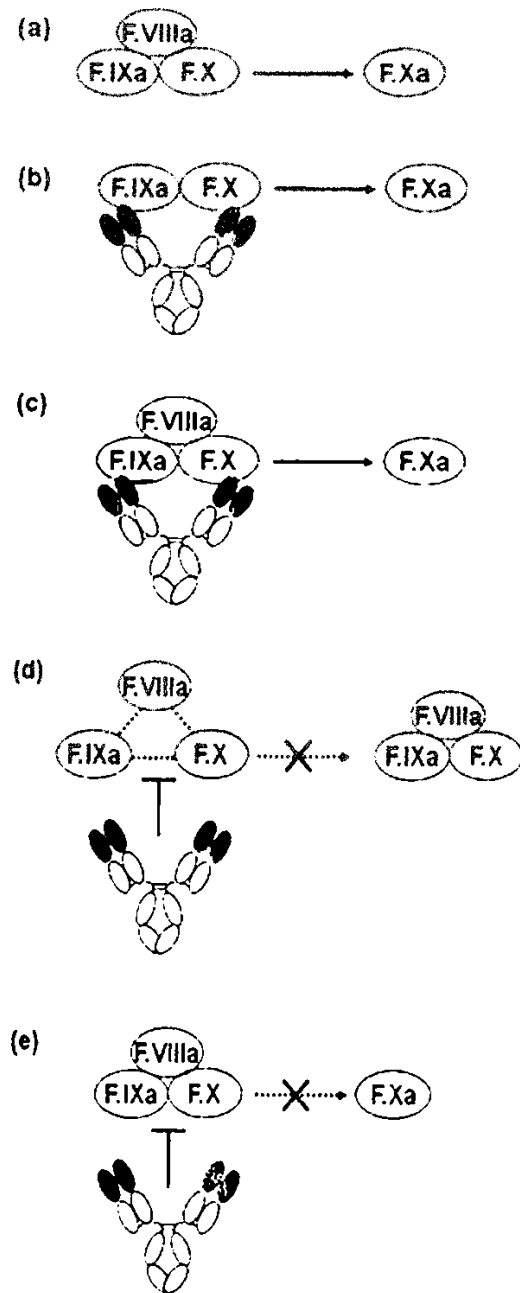
<213> Yapay

30 <220>

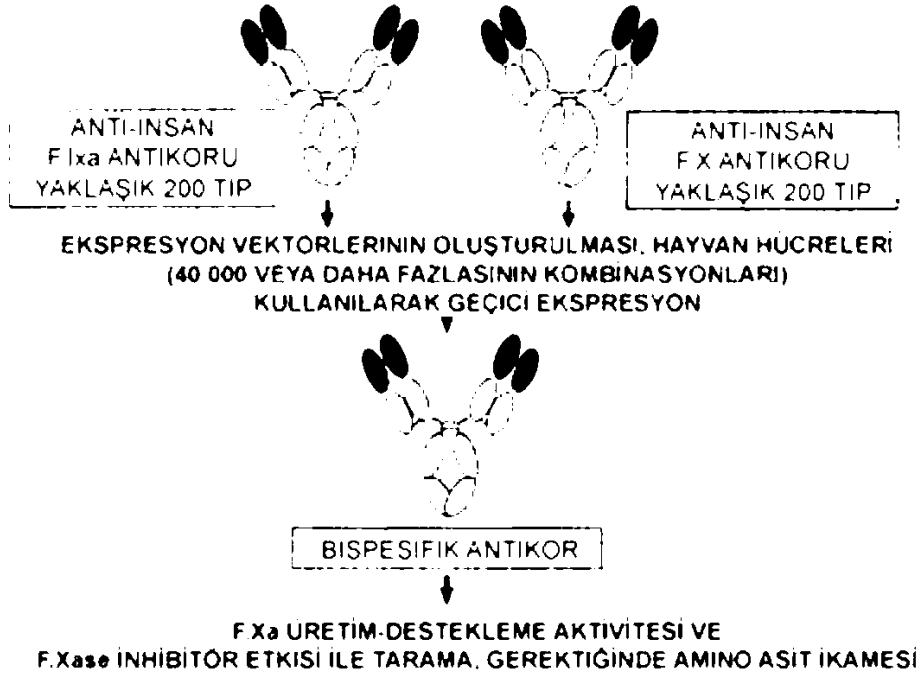
<223> yapay dizi

<400> 179

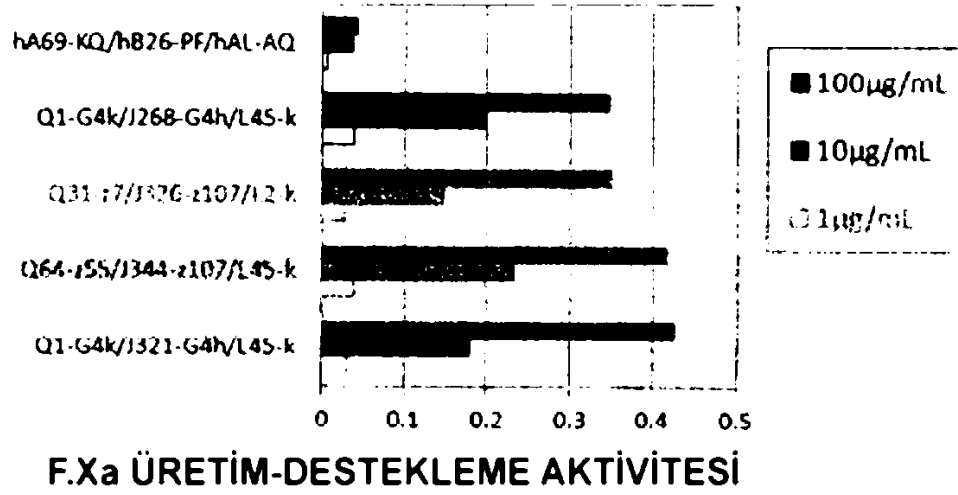
|  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|--|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|  | Gln | Gln | Tyr | Tyr | Ser | Pro | Pro | Leu | Thr |
|  | 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     |



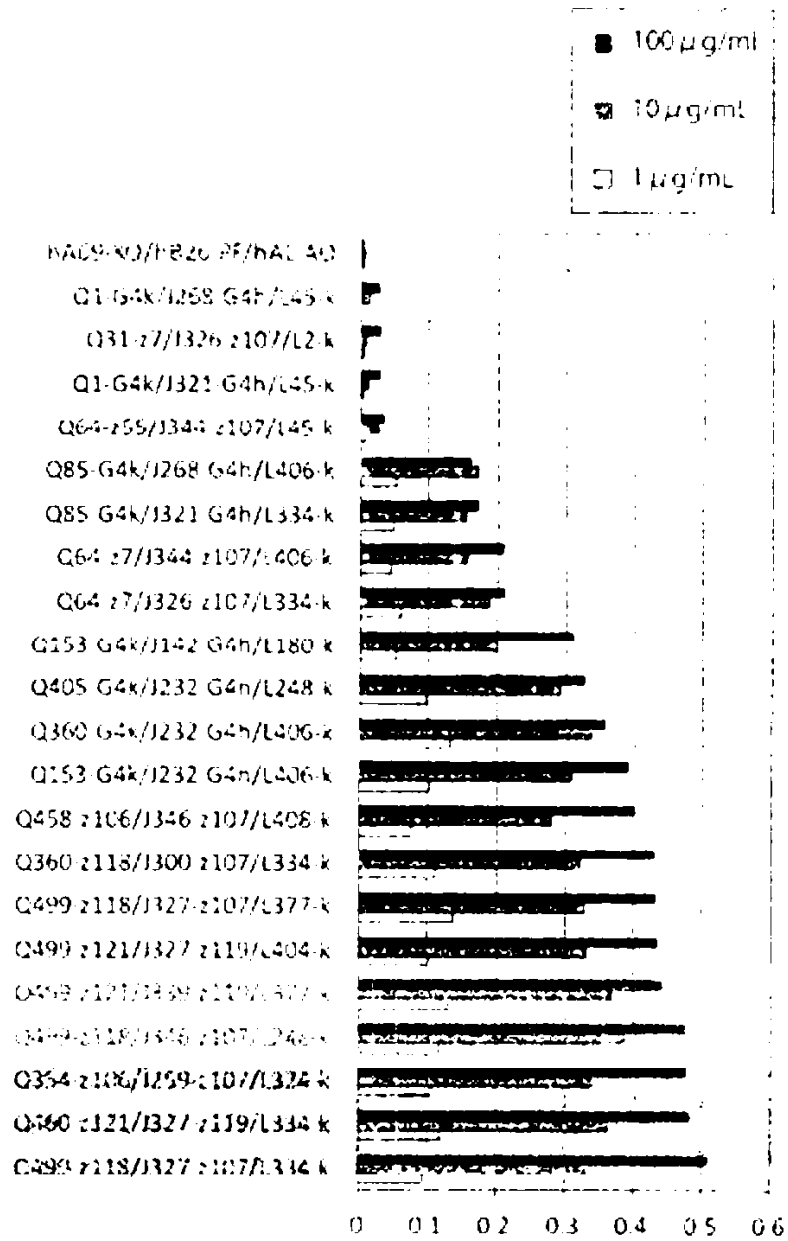
ŞEKİL 1



ŞEKİL 2

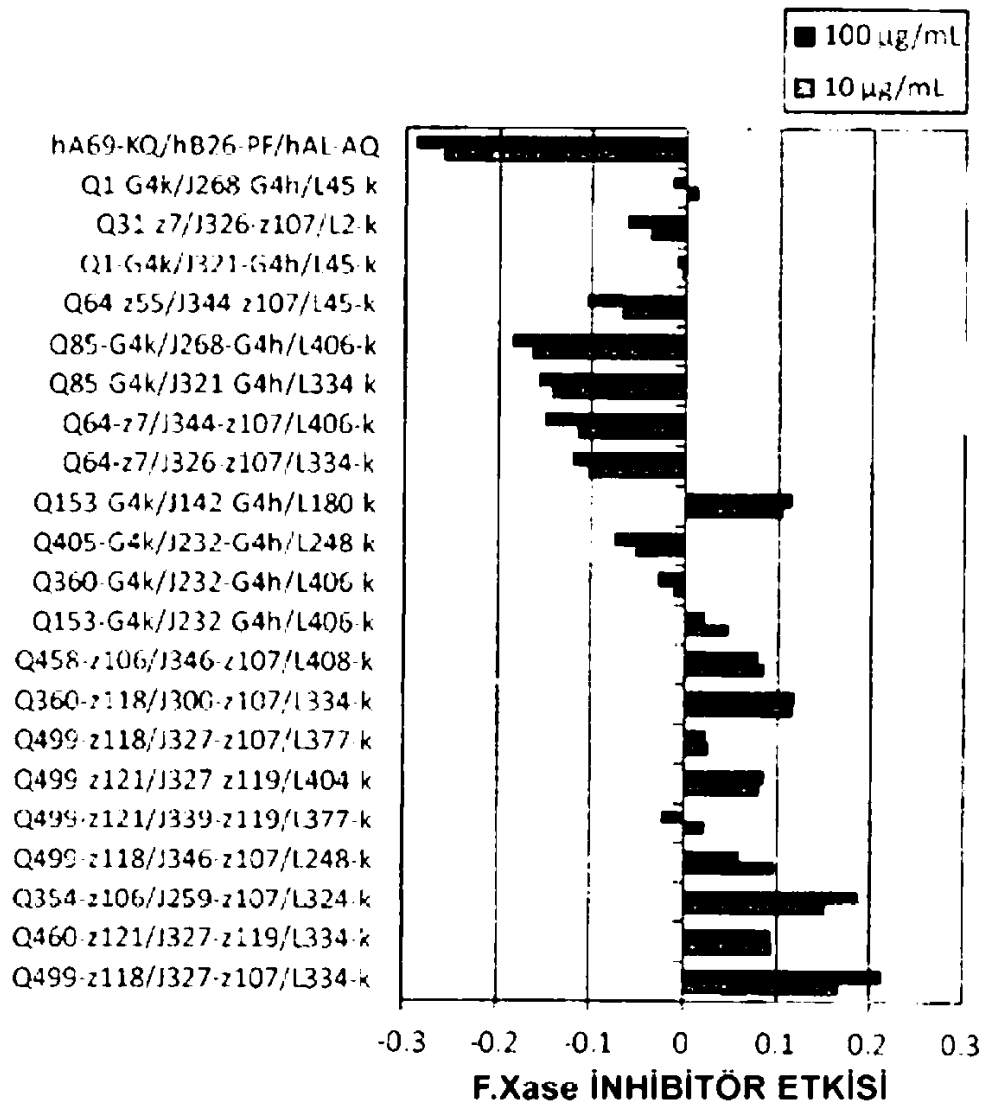


ŞEKİL 3



F.Xa ÜRETİM-DESTEKLEME AKTİVİTESİ

ŞEKİL 4



ŞEKİL 5



|      |      | Y13                             | Y14 |
|------|------|---------------------------------|-----|
| A1   | Ref. | 2106306B7A7F9B17E132A4147A93123 | 11  |
| Q1   |      | 240B11A3E110022A032E107V50      |     |
| Q31  | Q1   |                                 |     |
| Q64  | Q1   |                                 |     |
| Q85  | Q1   |                                 |     |
| Q153 | Q1   |                                 |     |
| Q354 | Q1   |                                 |     |
| Q360 | Q1   |                                 |     |
| Q405 | Q1   |                                 |     |
| Q456 | Q1   |                                 |     |
| Q46C | Q1   |                                 |     |
| Q499 | Q1   |                                 |     |

|      |      | Y11                             | Y12 |
|------|------|---------------------------------|-----|
| A1   | Ref. | 2106306B7A7F9B17E132A4147A93123 | 1   |
| J268 |      | 240B11A3E110022A032E107V50      |     |
| J321 | J268 |                                 |     |
| J326 | J268 |                                 |     |
| J344 | J268 |                                 |     |
| J232 | J268 |                                 |     |
| J259 | J268 |                                 |     |
| J346 | J268 |                                 |     |
| J300 | J268 |                                 |     |
| J327 | J268 |                                 |     |
| J339 | J268 |                                 |     |
| J142 | J268 |                                 |     |

ŞEKİL 6B

| Ad   | Ref. | Şifre | İsim | Yazı |
|------|------|-------|------|------|
| J268 |      |       |      |      |
| J321 | J268 |       |      |      |
| J326 | J268 |       |      |      |
| J344 | J268 |       |      |      |
| J232 | J268 |       |      |      |
| J259 | J268 |       |      |      |
| J346 | J268 |       |      |      |
| J300 | J268 |       |      |      |
| J327 | J268 |       |      |      |
| J339 | J268 |       |      |      |
| J142 | J268 |       |      |      |

| Ad   | Ref. | Şifre | İsim | Yazı |
|------|------|-------|------|------|
| J268 |      |       |      |      |
| J321 | J268 |       |      |      |
| J326 | J268 |       |      |      |
| J344 | J268 |       |      |      |
| J232 | J268 |       |      |      |
| J259 | J268 |       |      |      |
| J346 | J268 |       |      |      |
| J300 | J268 |       |      |      |
| J327 | J268 |       |      |      |
| J339 | J268 |       |      |      |
| J142 | J268 |       |      |      |

ŞEKİL 6C

|      | PA 1 | PA 2 | PA 3 | PA 4 |
|------|------|------|------|------|
| Ad   | Ref  | Ref  | Ref  | Ref  |
| L2   | L2   | L2   | L2   | L2   |
| L45  | L2   | L2   | L2   | L2   |
| L48  | L2   | L2   | L2   | L2   |
| L524 | L2   | L2   | L2   | L2   |
| L534 | L2   | L2   | L2   | L2   |
| L537 | L2   | L2   | L2   | L2   |
| L604 | L2   | L2   | L2   | L2   |
| L606 | L2   | L2   | L2   | L2   |
| L608 | L2   | L2   | L2   | L2   |
| L690 | L2   | L2   | L2   | L2   |

ŞEKİL 6D