



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년07월29일

(11) 등록번호 10-2427117

(24) 등록일자 2022년07월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07K 14/47 (2006.01) A61K 38/00 (2006.01)

C07K 14/00 (2006.01) C12N 15/62 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07K 14/47 (2013.01)

A61K 38/00 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2017-7030096

(22) 출원일자(국제) 2016년04월01일

심사청구일자 2021년03월31일

(85) 번역문제출일자 2017년10월19일

(65) 공개번호 10-2017-0131515

(43) 공개일자 2017년11월29일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2016/057272

(87) 국제공개번호 WO 2016/156596

국제공개일자 2016년10월06일

(30) 우선권주장

15162502.7 2015년04월02일

유럽특허청(EPO)(EP)

15162511.8 2015년04월02일

유럽특허청(EPO)(EP)

(56) 선행기술조사문헌

JP2014501725 A

(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 18 항

심사관 : 김정아

(54) 발명의 명칭 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인

(57) 요약

혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 신규의 설계된 안키린 반복 도메인, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 적어도 2개의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질뿐만 아니라, 간세포 성장 인자(HGF)에 대한 결합 특이성을 갖는 적어도 하나의 설계된 안키린 반복 도메인, 혈관 내피 성장 인자(VEGF-A)에 대한 결합 특이성을 갖는 적어도 하나의 설계된 안키린 반복 도메인 및 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 적어도 2개의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질뿐만 아니라, 이러한 설계된 안키린 반복 도메인 및 재조합 결합 단백질을 인코딩하는 핵산, 이러한 설계된 안키린 반복 도메인, 재조합 결합 단백질 또는 핵산을 포함하는 약제학적 조성물, 및 질병의 치료에서의 이러한 설계된 안키린 반복 도메인, 재조합 결합 단백질, 핵산 또는 약제학적 조성물의 용도가 기재된다.

(52) CPC특허분류

C07K 14/001 (2013.01)

C07K 14/4703 (2013.01)

C12N 15/62 (2013.01)

C07K 2318/20 (2013.01)

C07K 2319/00 (2013.01)

C07K 2319/31 (2013.01)

C07K 2319/70 (2013.01)

(72) 발명자

빈츠, 한스 카스파르

스위스 주그 6300 루시레인스트라쎄 52

필립스, 더글라스

스위스 바덴 5400 우렌베그 37

도라도, 이그나시오

스위스 라인펠덴 4310 바슬레스트라쎄 42

포러, 패트릭

스위스 주그 6300 구서트스트라쎄 2

메르츠, 프리터 더블유.

독일 스테이넨 79585 암 홈벨베르그 10

손데레거, 이보

스위스 올도르프 8902 임 바우레나커 9

스테이너, 다니엘

스위스 베리콘 8965 침메레이베그 18

주로따-조르지에바, 마야

스위스 베트월 아. 아. 8907 니에데르베그 36

아브람 살리바, 조한

스위스 로잔 1005 슈망 두 칼바레 19

(56) 선행기술조사문헌

W02010060748 A1

W02011135067 A1

W02012069654 A1

W02014191574 A1

명세서

청구범위

청구항 1

서열 번호 134의 아미노산 서열을 포함하는 재조합 결합 단백질.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 결합 단백질은 HGF, VEGF-A 및 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 결합 단백질.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 결합 단백질은 HGF, VEGF-A 및 혈청 알부민에 동시에 결합할 수 있는 결합 단백질.

청구항 4

제2항에 있어서,

상기 VEGF-A는 인간 VEGF-A인 결합 단백질.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 결합 단백질은 VEGF-A 및 VEGFR-2 간의 결합 상호작용을 억제하는 결합 단백질.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 결합 단백질은 HUVEC 세포의 VEGF-A-유도 증식을 억제하는 결합 단백질.

청구항 7

제2항에 있어서,

상기 HGF는 인간 HGF인 결합 단백질.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 결합 단백질은 HGF 및 cMet 간의 결합 상호작용을 억제하는 결합 단백질.

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 결합 단백질은 A549 세포의 HGF-유도 세포 이동을 억제하는 결합 단백질.

청구항 10

제1항에 있어서,

상기 결합 단백질은 A549 세포 내의 cMet의 HGF-유도 인산화를 억제하는 결합 단백질.

청구항 11

서열 번호 134의 아미노산 서열을 포함하는 결합 단백질.

청구항 12

결합 단백질에 있어서,

제1안키린 반복 도메인, 제2안키린 반복 도메인, 제3안키린 반복 도메인 및 제4안키린 반복 도메인을 포함하며,
상기 제1안키린 반복 도메인은 인간 VEGF-A에 대해 결합특이성을 가지고 있으며 서열번호 18의 아미노산 서열에 적어도 90%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며,

상기 제2안키린 반복 도메인은 인간 HGF에 결합 특성을 가지고 있으며 서열번호 26의 아미노산 서열에 적어도 90%의 아미노산 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열을 포함하며,

상기 제3안키린 반복 도메인 및 상기 제4안키린 반복 도메인은 인간 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 가지고 있으며 서열번호 50의 아미노산 서열에 적어도 90%의 아미노산 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열을 포함하는 결합 단백질.

청구항 13

제12항에 있어서,

상기 제1안키린 반복 도메인은 서열 번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 결합 단백질.

청구항 14

제12항에 있어서,

상기 제2안키린 반복 도메인은 서열 번호 26의 아미노산 서열을 포함하는 결합 단백질.

청구항 15

제12항에 있어서,

상기 제3안키린 반복 도메인 및 상기 제4안키린 반복 도메인은 서열 번호 50의 아미노산 서열을 포함하는 결합 단백질.

청구항 16

제12항에 있어서,

상기 결합 단백질은 VEGF-A 및 VEGFR-2 간의 결합 상호작용 및 HGF 및 cMet 간의 결합 상호작용 중 적어도 하나를 억제하는 결합 단백질.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 따른 결합 단백질을 인코딩하는 핵산.

청구항 18

신생물성 질병, 병리학적 혈관생성 및/또는 염증성 장애를 치료하기 위한 억제학적 조성물에 있어서, 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 따른 결합 단백질과 억제학적으로 허용가능한 담체 및/또는 희석제를 포함하는 억제학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

관련 출원에 대한 상호 참조

본 출원은 2015년 4월 2일자로 유럽 특허청에 출원된 유럽 특허 출원 공개 EP 15162502호의 우선권 및 그 이익을 주장한다. 본 출원은 또한 2015년 4월 2일자로 유럽 특허청에 출원된 유럽 특허 출원 공개 EP 15162511호의 우선권 및 그 이익을 주장한다. 유럽 특허 출원 공개 EP 15162502호 및 EP 15162511호의 내용은, 모든 표, 도면 및 청구범위를 포함할 뿐만 아니라 본 명세서에 포함되지 않은 상세한 설명, 청구범위 또는 도면의 임의의

요소 또는 부분의 도입을 포함하여, 모든 목적을 위하여 본 명세서에 전체적으로 참고로 포함되며, 이는 PCT 규칙 4.18에 의거한 PCT 규칙 20.5 (a)를 참조한다.

[0003] 기술분야

[0004] 개선된 저장 안정성 특성을 나타내는 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 신규의 설계된 안키린 반복 도메인이 제공된다. 또한, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 단지 하나의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질에 비해, 개선된 약동학적 특성을 나타내는, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 적어도 2개의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질이 제공된다. 특히, 간세포 성장 인자 (HGF)에 대한 결합 특이성을 갖는 적어도 하나의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하고, 혈관 내피 성장 인자 A (VEGF-A)에 대한 결합 특이성을 갖는 적어도 하나의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하며, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 적어도 2개의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질이 제공된다. 이렇게 설계된 안키린 반복 도메인 및/또는 재조합 결합 단백질을 인코딩하는 핵산, 이렇게 설계된 안키린 반복 도메인, 재조합 결합 단백질 또는 핵산을 포함하는 약제학적 조성물, 및 질병의 치료에서의 이렇게 설계된 안키린 반복 도메인, 재조합 결합 단백질, 핵산 또는 약제학적 조성물의 용도가 추가로 제공된다.

배경 기술

[0005] 하기의 배경기술의 논의는 단지 독자가 본 발명을 이해할 수 있도록 돕기 위해 제공되는 것이며, 본 발명에 대한 선행 기술을 설명하거나 구성하는 것으로 인정되지 않는다.

[0006] 항체 외에도, 표적 분자에 특이적으로 결합하는 데 사용될 수 있는 신규한 결합 단백질 또는 결합 도메인이 존재한다 (예를 들어, 문헌 [Binz, H.K., Amstutz, P., **Plückthun**, A., Nat. Biotechnol. 23, 1257-1268, 2005]). Fc를 보유하지 않는 결합 단백질 또는 결합 도메인의 하나의 이러한 신규한 부류는 설계된 반복 단백질 또는 설계된 반복 도메인, 예를 들어 설계된 안키린 반복 단백질 또는 설계된 안키린 반복 도메인을 기반으로 한다 (국제특허 공개 WO 2002/020565호; 문헌 [Binz, H.K., Amstutz, P., Kohl, A., Stumpp, M.T., Briand, C., Forrer, P., **Grütter**, M.G., **Plückthun**, A., Nat. Biotechnol. 22, 575-582, 2004]). 국제특허 공개 WO 2002/020565호에는 안키린 반복 단백질과 같은 반복 단백질의 대규모 라이브러리가 어떻게 작제될 수 있는지 그리고 그의 일반적인 용도가 기재되어 있다. 국제특허 공개 WO 2012/069654호에는 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질이 기재되어 있다. 국제특허 공개 WO 2010/060748호에는 VEGF-A에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질이 기재되어 있고, 국제특허 공개 WO 2011/135067호에는 VEGF-A에 대한 결합에 특이적인 이러한 재조합 결합 단백질의 변형된 버전이 기재되어 있다. 국제특허 공개 WO 2014/191574호에는 HGF에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질이 기재되어 있다. 이들 특허 출원 중 어느 것에도 VEGF-A에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인 및 HGF에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질이 개시되어 있지 않다.

[0007] 예를 들어, FcRn 재순환에 의해 매개되는 긴 전신 반감기를 나타내는 IgG 항체와 달리, 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 단백질은, 그러한 단백질이, 예를 들어 국제특허 공개 WO 2012/069654호에 기재된 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인과 같은, 약동학적 특성을 개선하는 요소를 포함하지 않는 한, 전형적으로 빠른 약동학적 제거율 (clearance) 및 짧은 최종 반감기를 나타낸다. 단백질의 약동학적 특성을 개선하기 위해 혈청 알부민 결합을 사용하는 것은 당업계에 잘 알려진 과정이다 (예를 들어, 국제특허 공개 WO 9101743호; 문헌 [Frejd F.Y., 2012 (in Kontermann, R (Ed.) "Therapeutic proteins: strategies to modulate their plasma half-lives", Wiley-VCH Verlag GmbH, 2012, ISBN 978-3-527-32849-9)]; 문헌 [Nguyen, A., Reyes, A.E.II., Zhang, M., McDonald, P., Wong, W.L., Damico, L.A., Dennis, M.S. Protein Eng. Des. Sel. 19, 291-297, 2006]; 국제특허 공개 WO 2008/096158호; 국제특허 공개 WO 2006/122787호; 국제특허 공개 WO 2011/095545호; 및 국제특허 공개 WO 2012/069654호 참조). 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인을 임상적 약물 후보물질에 사용할 수 있기 위해, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 공지의 설계된 안키린 반복 도메인의 저장 안정성이 개선되어야 한다. 개선된 특성을 갖는 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인이 본 명세서에 개시되어 있다.

[0008] 재조합 결합 단백질의 약동학적 특성에 대한 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인의 결합가 (valency)의 효과는 연구되어 있지 않다. 알부민 결합 도메인의 발견을 기반으로 하여 (문헌

[Hopp, J., Horning, N., Zettlitz, K.A., Schwarz, A., Fuss, N., Müller, D., Kontermann, R.E. Protein Eng. Des. Sel. 23, 827-834, 2010]), 당업자는, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인과 같은 2개의 알부민 결합 단백질 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질이, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 단지 하나의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질에 비해, 개선된 약동학적 특성을 갖지 않을 것으로 예측할 것이다. 놀랍게도, 본 발명자들은 이것이 사실이 아니라는 것을 밝혀내었다. 따라서, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 단지 하나의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질에 비해, 개선된 약동학적 특성 (즉, 연장된 최종 반감기, 증가된 노출률, 감소된 제거율 및/또는 주사된 용량의 증가된 백분율)을 나타내는 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 적어도 2개의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질이 개시된다.

[0009] 신생혈관형성 (neovascularisation) (새로운 혈관 형성)은 종양의 발생 및 유지에 중요한 역할을 하는 것으로 널리 알려져 있다 (문헌 [Ferrera, N., and Kerbel, R.S., Nature 438, 967-974, 2005]). 따라서, 혈관생성 (angiogenesis)의 억제; 특히 혈관 내피 성장 인자 (VEGF) 및 그의 수용체의 표적화는 현대 임상 종양학에서 주요한 초석이 되어 왔다 (문헌 [Hurwitz, H., Clin. Colorectal Cancer, Suppl. 2, 62-68, 2004]; 문헌 [Escudier, B., Clin. Adv. Hematol. Oncol. 5, 530-531, 2007]). 포유류 VEGF 패밀리는 VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D (FIGF로도 알려짐) 및 태반 성장 인자 (PlGF, 이는 PGF로도 알려짐)로 지칭되는 5개의 당단백질로 이루어진다. VEGF-A는 항혈관생성 치료를 위한 효과적인 표적이 되는 것으로 밝혀져 있다 (문헌 [Weis, S.M., and Chersesh, D.A., Nat. Med. 17, 1359-1370, 2011]). VEGF-A 리간드는 VEGFR-1 (FLT1로도 알려짐), VEGFR-2 (KDR로도 알려짐) 및 VEGFR-3 (FLT4로도 알려짐)으로 명명된 3개의 구조적으로 유사한 유형 III 수용체 티로신 키나제에 결합하여 이들을 활성화시킨다. 몇몇 혈관생성 억제제가 화학요법과 병용하여 다양한 암 유형에서 연장된 무진행 생존기간 (progression-free survival, PFS) 및/또는 전체 생존기간을 나타내는 것으로 현재 규제 승인을 받았다. 불행히도, VEGF-A 억제제 베바시주맙 (bevacizumab) (Avastin®)과 같은 VEGF/VEGFR 억제제에 의한 치료 과정 동안 필연적으로 저항성이 발생되는데, 이는, 월등한 임상 결과를 얻기 위해서는 추가적인 표적 및 저항성 경로의 동시 억제가 필요할 수 있음을 시사한다 (문헌 [Kerbel, R.S., N. Engl. J. Med. 358, 2039-2049, 2008]; 문헌 [Hurwitz, 2004, loc. cit.]; 문헌 [Escudier, 2007, loc. cit.]).

[0010] cMet 티로신 키나제는 상피 세포에서 주로 발현되는 간세포 성장 인자 (HGF, 산란 인자 (scatter factor), SF로도 알려짐)에 대한 세포 표면 수용체이다 (문헌 [Comoglio, P.M., Giordano, S., and Trusolino, L., Nat. Rev. Drug Discov. 7, 504-516, 2008]). cMet 및 HGF는 정상 성인 조직에서 낮은 수준으로 발현되나, 이들의 발현은 광범위한 인간 종양에서 자주 상향 조절되고, 이는 전임상 모델에서 종양 세포 생존, 성장, 혈관생성, 침습 및 전이와 관련되어 왔다 (문헌 [Rong, S., Segal, S., Anver, M., Resau, J.H., Vande Woude, G.F., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91, 4731-4735, 1994]; 문헌 [Michieli, P., Mazzone, M., Basilico, C., Cavassa, S., Sottile, A., Naldini, L., Comoglio, P.M., Cancer Cell 6, 61-73, 2004]). HGF 및/또는 cMet 발현 및 신호전달의 상향 조절은 임상에서 많은 종양 유형에서 나쁜 예후 및 약물 저항성과 관련이 있는 것으로 밝혀져 있다 (문헌 [Fasolo, A., Sessa, C., Gianni, L., Brogini, M., Ann. Oncol. 24,14-20, 2013]). 종합하면, 이는, HGF-cMet 축이 치료 개입의 중요한 표적임을 시사한다 (문헌 [Comoglio, 2008 loc. cit.]; 문헌 [Fasolo et al., 2013, loc. cit.]). HGF는, 그의 수용체에 대한 결합을 통해, 다양한 세포 유형의 산란, 세포 분열 및 내강의 형성, 상피-중간엽 이행, 혈관생성, 간 재생, 상처 치유 및 발생학적 발생을 포함하는 다양한 세포 반응을 매개한다. HGF/c-Met 신호전달 경로는 또한 많은 인간 고형 종양을 포함하는 다양한 질병에서 역할을 하는 것으로 밝혀져 있으며, 인간 고형 종양에서 이는 종양 발달, 침습 및 전이에 관여한다. II 상 또는 III 상 임상 개발에서의 현재의 HGF/cMet 경로 억제제는 cMet의 세포의 도메인을 표적화하는 단일클론 항체 (mAb) (즉, Genentech-Roche의 MetMab) 또는 그의 세포내 키나제 도메인의 소분자 억제제를 포함한다. 티반티닙 (tivantinib) (ArQule®) 및 카보잔티닙 (cabozantinib) (Cometriq®)과 같은 소분자 억제제는 매우 강력하나, mAb보다 덜 특이적이고, 더 높은 독성에 대한 잠재성을 보유한다. HGF/SF에 대한 생물학적 작용제는 HGF에 대한 인간화된 mAb인 릴로투무맙 (rilotumumab) (AMG102) 및 인간화된 항-HGF IgG1인 피클라투주맙 (ficlatuzumab) (AV-299)을 포함한다. 다른 표적화된 작용제와 병용한 HGF/cMet 억제제의 사용은 과잉의 또는 상승적인 종양 기능을 갖는 다양한 신호전달 경로를 동시에 억제하는 것을 목표로 하는 활발한 연구 분야이다. HGF/cMet는, 신생 종양 혈관의 유도에서 VEGF와 상승적으로 작용하고, 교모세포종 (문헌 [Jahangiri, A., De Lay, M., Miller, L.M., Carbonell, W.S., Hu, Y.L., Lu, K., Tom, M.W., Paquette, J., Tokuyasu, T.A., Tsao, S., Marshall, R., Perry, A., Bjorgan, K.M., Chaumeil, M.M., Ronen, S.M., Bergers, G., Aghi, M.K., Clin. Cancer Res. 19, 1773-1783, 2013]) 및 신장 세포 암에서 각각 Avastin® 및 Sutent® (수니티닙

(sunitinib))와 같은 항혈관생성 치료에 대한 저항성을 유도할 수 있는 강력한 혈관생성 신호를 촉발한다.

[0011] 현재, 다양한 항-HGF/cMet 화합물들이 항-VEGF 수용체 억제제와 같은 다른 표적화된 작용제와 병용한 연구 하에 있으며, 이때 이러한 표적화된 작용제들은 다양한 종양 유형에서 유리한 안전성 프로파일을 나타내었다 (문헌 [Sharma, P.S., Sharma, R., Tyagi, T. Curr. Cancer Drug Targets. 11, 624-653, 2011]). 그러나, 이러한 병용 요법 접근법은, 환자가, 서로 상이한 안전성 프로파일을 갖는 두 가지의 별개의 치료를 받아야 하며, 이는 바람직하지 않은 독성의 증가를 야기할 수 있으며, 결국 의학적 치료 선택지를 제한할 수 있음을 암시한다. 또한, 상이한 치료법은 상이한 투여 계획으로 적용될 수 있으며, 이는 환자에게 투여를 더 부담스럽게 할 수 있다. 마지막으로 그러나 역시 중요한 것으로서, 다양한 작용제의 동시 투여는 치료 및 환자 관리와 관련된 비용을 유의하게 증가시킬 수 있다.

[0012] 이중 cMet 및 VEGF 억제 활성을 갖는 구매가능한 하나의 약물은 (RET, KIT, AXL 및 FLT3에 더하여) cMet 및 VEGFR 1-3을 표적화하는 경구용 다중 특이성 티로신 키나제 억제제인 카보잔티닙 (Cometriq®; 소분자 약물)이다. 카보잔티닙은 단제(single agent)에 의해 종양에서 HGF 및 VEGF를 동시에 억제하는 임상 접근법을 검증하였다 (문헌 [Yakes, F.M., Chen, J., Tan, J., Yamaguchi, K., Shi, Y., Yu, P., Qian, F., Chu, F., Bentzien, F., Cancilla, B., Orf, J., You, A., Laird, A.D., Engst, S., Lee, L., Lesch, J., Chou, Y.C., Joly, A.H., Mol. Cancer Ther. 10, 2298-2308, 2011]; 문헌 [Castellone, M.D., Carlomagno, F., Salvatore, G., Santoro, M., Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 22, 1023-1038, 2008]). 예를 들어, 항-HGF mAb 티로투무맵이 II 상 연구에서 단제로서의 효능을 나타내지 못했던 적응증인 거세 (castration) 저항성 전립선암에서, 카보잔티닙은 II 상에 있는 환자의 높은 백분율에서 항종양 활성을 나타내었다 (문헌 [Smith, D.C., Smith, M.R., Sweeney, C., Elfiky, A.A., Logothetis, C., Corn, P.G., Vogelzang, N.J., Small, E.J., Harzstark, A.L., Gordon, M.S., Vaishampayan, U.N., Haas, N.B., Spira, A.I., Lara, P.N. Jr., Lin, C.C., Srinivas, S., Sella, A., Schöffski, P., Scheffold, C., Weitzman, A.L., Hussain, M., J. Clin. Oncol. 31, 412-419, 2013]). 그러나, 활성은, 62%의 환자에서 용량 감소로 이어진 고발병률의 유해 사건과 병행되었으며, 이는, 이러한 다면발현성 (pleiotropic) 작용 방식의 안전성 및 내성에 대한 의구심을 유발하였다.

[0013] VEGF-A 및 HGF/cMet의 동시 표적화는 혈관생성 및 종양 진행을 유리하게 방해할 수 있다. 전술된 바와 같이, VEGF-A/VEGFR-2 및 HGF/cMet-경로에 대해 동시에 작용하는 현재의 치료법은, 비특이적이며 안전성 발견으로 이어지는 단일 치료법을 기반으로 하거나, 또는, 공동 투여 또는 다회 투여의 필요를 유발하는, 병용되어야 하는 여러 특이적 치료법을 수반한다. 또한, 현재의 약물 중 일부는 짧은 전신 반감기를 나타낸다. 따라서, VEGF-A/VEGFR-2 및 HGF/cMet 경로를 차단하는 개선된 약물을 제공할 필요가 있다. 이것은 항체 약물에 의해 달성하기가 기술적으로 어려운데, 또한 이는 포유류 세포에서 수고스럽게 생성해야 할 필요가 있다는 문제가 있다. 이들 문제점에 대처하는 재조합 결합 단백질이 본 명세서에서 제공된다. 일부 실시 형태에서, 본 명세서에서 제공되는 재조합 결합 단백질은 VEGF-A에 대한 결합 특이성을 갖는 적어도 하나의 설계된 안키린 반복 도메인, HGF에 대한 결합 특이성을 갖는 적어도 하나의 설계된 안키린 반복 도메인, 및 약동학적 특성 개선을 위한, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 적어도 2개의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함한다.

발명의 내용

[0014] 본 발명은, 서열 번호 50의 아미노산 서열을 포함하고, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 공지의 설계된 안키린 반복 도메인에 비해 개선된 저장 안정성을 나타내는, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 신규의 설계된 안키린 반복 도메인에 관한 것이다. 일 실시 형태에서, 본 발명은 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 적어도 2개의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질에 관한 것이고, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 상기 설계된 안키린 반복 도메인들은 각각 서열 번호 50을 포함한다. 일 실시 형태에서, 본 발명은 제1, 제2, 제3 및 제4의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질에 관한 것이고, 상기 제1의 설계된 안키린 반복 도메인은 VEGF-A에 대한 결합 특이성을 갖고, 상기 제2의 설계된 안키린 반복 도메인은 HGF에 대한 결합 특이성을 갖고, 상기 제3 및 제4의 설계된 안키린 반복 도메인은 각각 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 가지며, 서열 번호 50의 아미노산 서열을 포함한다. 일 실시 형태에서, 상기 재조합 결합 단백질의 상기 제1, 제2, 제3 및 제4의 설계된 안키린 반복 도메인은 N 말단으로부터 C 말단으로 제3-제2-제1-제4의 순서로 존재한다. 일 실시 형태에서, 상기 재조합 결합 단백질의 상기 제1의 설계된 안키린 반복 도메인은 서열 번호 12 내지 21의 아미노산 서열, 및 서열 번호 12 내지 21의 최대 10개의 아미노산이 임의의 아미노산에 의해 대체된 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하고, 상기 재조합 결합 단백질의 상기 제2의 설계된 안키린 반복 도메인은 서열 번호 23 내지 37의 아미노산 서열, 및 서

열 번호 23 내지 37의 최대 10개의 아미노산이 임의의 아미노산에 의해 대체된 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하고, 상기 재조합 결합 단백질의 상기 제3 및 제4의 설계된 안키린 반복 도메인은 각각 서열 번호 50의 아미노산 서열을 포함하며, 상기 설계된 안키린 반복 도메인들은, 서열 번호 2 내지 9의 아미노산 서열, 및 서열 번호 2 내지 9의 최대 4개의 아미노산이 임의의 아미노산에 의해 대체된 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드 링커(linker)들에 의해 연결된다. 일 실시 형태에서, 상기 재조합 결합 단백질의 상기 제1의 설계된 안키린 반복 도메인은 서열 번호 18의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 재조합 결합 단백질의 상기 제2의 설계된 안키린 반복 도메인은 서열 번호 26의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 재조합 결합 단백질의 상기 제3 및 제4의 설계된 안키린 반복 도메인은 각각 서열 번호 50의 아미노산 서열을 포함하며, 상기 설계된 안키린 반복 도메인들은, 서열 번호 9의 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩티드 링커들에 의해 연결된다. 일 실시 형태에서, 본 발명은 서열 번호 134의 아미노산 서열과 적어도 90%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 재조합 결합 단백질에 관한 것이다. 일 실시 형태에서, 본 발명은 서열 번호 134의 아미노산 서열로 이루어진 아미노산 서열을 포함하는 재조합 결합 단백질에 관한 것이다. 바람직한 실시 형태에서, 본 발명은 서열 번호 134의 아미노산 서열로 이루어진 재조합 결합 단백질에 관한 것이다.

[0015] 본 발명은 또한 본 발명의 설계된 안키린 반복 도메인 또는 재조합 결합 단백질의 아미노산 서열을 인코딩하는 핵산에 관한 것이다.

[0016] 본 발명은 또한 본 발명의 재조합 결합 단백질 및/또는 설계된 안키린 반복 도메인 또는 핵산, 및 선택적으로 약제학적으로 허용가능한 담체 및/또는 희석제를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0017] 본 발명은 또한 질병의 치료를 위한 본 발명의 약제학적 조성물의 용도에 관한 것이다. 일 실시 형태에서, 이는 암, 위암 또는 신장암의 치료를 위한 본 발명의 약제학적 조성물의 용도에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

[0018] 도 1. 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질의 예시.

(a) 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인의 예시. 이러한 안키린 반복 도메인의 예는 서열 번호 40 내지 56으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인, 특히 서열 번호 50의 아미노산 서열을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인이다. (b) 혈청 알부민 이외의 다른 표적에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인의 예시. 이러한 안키린 반복 도메인의 예는 서열 번호 12 내지 39로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인이다. (c) 폴리펩티드 링커의 예시 (예를 들어, 서열 번호 2 내지 9 중 임의의 것에 상응하는 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드). (d) N 말단 아미노산 서열의 예시. 이러한 N 말단 아미노산 서열의 예는, 예를 들어 서열 MGS 또는 GS, 또는 서열 번호 1에 상응하는 아미노산 서열에 의해 예시되는 바와 같은 폴리펩티드 태그이다. (e) 생물활성 화합물의 예시. 이러한 모이어티는, 예를 들어, 효능성(agonistic) (예를 들어, 호르몬 또는 효소), 길항성(antagonistic) (예를 들어, 수용체 도메인 또는 항체 단편) 또는 독성 (예를 들어, 독소) 활성을 갖는 단백질 또는 단백질 도메인일 수 있다. 이러한 모이어티는 예를 들어 또한, 예를 들어 효능성, 길항성 또는 독성 활성을 나타내는, 소분자 화합물일 수 있다. (f) 폴리펩티드 링커들에 의해 연결된, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 2개의 설계된 안키린 반복 도메인 및 혈청 알부민 이외의 다른 표적에 대한 결합 특이성을 갖는 하나의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하고, N 말단 아미노산 서열을 갖는 본 명세서에서 제공되는 재조합 결합 단백질의 예시. 예를 들어, 서열 번호 73 내지 81 중 임의의 것에 상응하는 아미노산 서열을 갖는 재조합 결합 단백질은 이러한 3개의 설계된 안키린 반복 도메인으로 이루어지고, 서열 번호 73, 75, 78 및 80은, 예시에 나타난 바와 같이, 각각의 제3의 설계된 안키린 반복 도메인을 플랭킹(flanking)하는 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 2개의 설계된 안키린 반복 도메인을 갖는다. (g) 폴리펩티드 링커들에 의해 연결된, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 2개의 설계된 안키린 반복 도메인 및 혈청 알부민 이외의 다른 표적들에 대한 결합 특이성을 갖는 2개의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하고, N 말단 아미노산 서열을 갖는 본 명세서에서 제공되는 재조합 결합 단백질의 예시. 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 2개의 설계된 안키린 반복 도메인은 2개의 다른 설계된 안키린 반복 도메인을 플랭킹한다. 예를 들어, 서열 번호 95 내지 107, 110, 116, 122, 129 내지 131, 134 내지 144, 149 내지 172, 및 175 내지 179 중 임의의 것, 특히 서열 번호 134에 상응하는 아미노산 서열을 갖는 재조합 결합 단백질이 이 예시에 상응한다. (h) 폴리펩티드 링커들에 의해 연결된, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 2개의 설계된 안키린 반복 도메인 및 혈청 알부민 이외의 다른 표적들에 대한

결합 특이성을 갖는 2개의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하고, N 말단 아미노산 서열을 갖는 본 명세서에서 제공되는 재조합 결합 단백질의 예시. 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 2개의 설계된 안키린 반복 도메인은 2개의 다른 설계된 안키린 반복 도메인에 대해 N 말단에 존재한다. 예를 들어, 서열 번호 112, 119, 124, 128, 132, 및 133 중 임의의 것에 상응하는 아미노산 서열을 갖는 재조합 결합 단백질이 이 예시에 상응한다. (i) 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 2개의 설계된 안키린 반복 도메인 및 생물활성 화합물을 포함하는 약제학적 화합물의 예시. 생물활성 화합물은 화학적 커플링, 또는 폴리펩티드의 경우에는 단백질 융합의 방식에 의해 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 2개의 설계된 안키린 반복 도메인에 공유적으로 결합될 수 있다.

도 2. 서열 번호 50을 포함하는 재조합 결합 단백질의 개선된 저장 안정성. 각각 4°C (1), 25°C (2), 40°C (3), 및 60°C (4)에서 1주 동안 PBS 중에 10 mg/mL로 저장된 단백질 #49 및 #50 (각각 서열 번호 49 및 50에 상응하되, N 말단에 서열 번호 1을 추가로 가지며; 실시예 4에 기재된 바와 같이 제조됨)의 SDS 15% PAGE 분석. M: 마커 (하위 밴드: 6.5 kDa, 단백질 #50 수준의 밴드: 14.4 kDa, 단백질 #50 PAGE의 경우 상위 밴드: 21.5 kDa).

도 3. 재조합 결합 단백질에서 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 2개의 설계된 안키린 반복 도메인을 갖는 것의 이점을 예시하는 마우스 약동학적 연구. 실시예 5에 기재된 바와 같이, ^{99m}Tc 표지된 단백질을 사용하여, 마우스 약동학적 연구를 수행하였다. 초기 측정 시점 (a: 4시간; b 내지 d: 1시간)을 기준으로 한 주사된 용량 백분율 (% ID)이 시간 경과 (t; 시간)에 따라 나타나 있다. 사용된 단백질은 달리 언급되지 않는 한, 지정된 서열에 더하여, N 말단 His 태그 (서열 번호 1)를 포함하였다. (a) 단백질 #57 (혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 단일의 설계된 안키린 반복 도메인; 서열 번호 51을 포함하는 서열 번호 57; 채워진 원)과 단백질 #62 및 #63 (GS- (서열 번호 63; 채워진 마름모) 또는 PT-풍부 (서열 번호 62; 채워진 사각형) 폴리펩티드 링커들에 의해 연결된, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 2개의 설계된 안키린 반복 도메인 (2회의 서열 번호 51)을 포함하는 단백질)의 약동학적 프로파일 비교. 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 2개의 설계된 안키린 반복 도메인을 갖는 것은, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 단지 단일의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 단백질에 비해, 예를 들어 주사 후 24시간째 (+57% GS; +59% PT), 48시간째 (+76% GS; +82% PT) 또는 72시간째 (+79% GS; +94% PT)에 더 높은 % ID로 이어지고, 개선된 최종 반감기 (+38% GS; +48% PT)로 이어진다. (b) 서열 번호 22 (혈청 알부민 이외의 다른 표적에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인) 및 서열 번호 51 (혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인)을 포함하는 단백질 #64 (채워진 원)와 각각 서열 번호 22 및 2회의 서열 번호 51을 포함하는 단백질 #73 (채워진 사각형) 및 #74 (채워진 마름모)의 약동학적 프로파일 비교. 단백질 #73은 서열 번호 22를 플랭킹하는 서열 번호 51을 갖고, 단백질 #74는 서열 번호 22의 N 말단에 2회의 서열 번호 51을 갖는다. 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 2개의 설계된 안키린 반복 도메인을 갖는 것은, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 단지 단일의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 단백질에 비해, 예를 들어 주사 후 24시간째 (+62% N-말단; +89% 플랭킹), 또는 48시간째 (+136% N-말단; +175% 플랭킹) 후에 더 높은 % ID로 이어지고, 개선된 최종 반감기 (N-말단 또는 플랭킹 둘 모두에 대해 +63% 초과)로 이어진다. (c) 서열 번호 11 (2회; 알려진 결합 특이성이 없는 설계된 안키린 반복 도메인) 및 서열 번호 51 (혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인)을 포함하는 단백질 #82 (채워진 원)와 서열 번호 11 (2회) 및 서열 번호 51 (2회; N-말단)을 포함하는 단백질 #109 (채워진 사각형)의 약동학적 프로파일 비교. 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 2개의 설계된 안키린 반복 도메인을 갖는 것은, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 단지 단일의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 단백질에 비해, 예를 들어 주사 후 24시간째 (+12%), 또는 48시간째 (+35%)에 더 높은 % ID로 이어지고, 개선된 최종 반감기 (+71%)로 이어진다. (d) 서열 번호 38 및 39 (각각 혈청 알부민 이외의 다른 표적에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인) 및 서열 번호 50 (혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인)을 포함하는 단백질 #83 (채워진 원)와 각각 서열 번호 38, 39 및 50 (2회; 플랭킹 서열 번호 38 및 39)을 포함하는 단백질 #110 (채워진 사각형)의 약동학적 프로파일 비교. 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 2개의 설계된 안키린 반복 도메인을 갖는 것은, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 단지 단일의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 단백질에 비해, 예를 들어 주사 후 24시간째 (+198%), 48시간째 (+198%), 또는 72시간째 (+228%)에 더 높은 % ID로 이어지고, 개선된 최종 반감기 (+19%)로 이어진다. 단백질 #83의 측정치는 정량화의 하한치에 근접하였다는 점에 유의한다.

도 4. 재조합 결합 단백질에서 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 2개의 설계된 안키린 반복 도메인을 갖는 것의 이점을 예시하는 사이노몰거스 원숭이 약동학적 연구. 사이노몰거스 원숭이 약동학적 연구를 실시예 6

에 기재된 바와 같이 수행하였다. 각각의 단백질의 농도는, 일 (a) 또는 시간 (b)으로 표시된 시간 경과에 따라, nM (a)로 또는 주사 후 10분째의 측정 시점을 기준으로 한 상대 값 (b)으로 나타나 있다. 사용된 단백질은 달리 언급되지 않는 한, 지정된 서열에 더하여, N 말단 His 태그 (서열 번호 1)를 포함하였다. (a) 단백질 #57 (0.5 mg/Kg; 27.7 nmol/kg; 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 단일의 설계된 안키린 반복 도메인; 서열 번호 51을 포함하는 서열 번호 57; 채워진 원)과 단백질 #62 (1.04 mg/Kg; 34.5 nmol/kg; PT-풍부 폴리펩티드 링커들에 의해 연결된, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 2개의 설계된 안키린 반복 도메인 (2회의 서열 번호 51)을 포함하는 단백질)의 약동학적 프로파일 비교. 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 2개의 설계된 안키린 반복 도메인을 갖는 것은, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 단지 단일의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 단백질에 비해, 더 높은 노출률 (2138 d*nmol/L 대 4676 d*nmol/L, 즉 +119%, 7일째까지 계산됨)로 이어지고, 감소된 제거율 (0.0108 L/(d*kg) 대 0.0031 L/(d*kg); 즉 -71%)로 이어지며, 개선된 최종 반감기 (4.57 d 대 9.00 d, 즉 +97%, 1일째로부터 7일째까지 계산됨)로 이어진다. (b) 사이노몰거스 원숭이에 1 mg/kg으로 정맥내(i.v.) 투여된 단백질 #97 (서열 번호 97의 아미노산 서열로 이루어진 재조합 결합 단백질; 채워진 사각형) 및 단백질 #134 (추가된 서열 태그가 없는, 서열 번호 134의 아미노산 서열로 이루어진 재조합 결합 단백질; 채워진 원)의 약동학적 프로파일이 나타나 있다. 단백질 #134는 단백질 #97에 비해 개선된 약동학적 프로파일을 갖는다.

도 5. 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 2개의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질 (단백질 #134)의 정적 광 산란에 커플링된 크기 배제 크로마토그래피. 이 실험은 단백질 #134 (서열 번호 134로 이루어진 재조합 결합 단백질; 실선), 인간 혈청 알부민 (점선) 및 이 둘의 혼합물 (파선)을 사용하여, 실시예 7에 기재된 바와 같이 수행하였다. 이 실험은, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 2개의 설계된 안키린 반복 도메인 (2회의 서열 번호 50)을 포함하는 단백질 #134가 2개의 인간 혈청 알부민 분자에 동시에 결합할 수 있음을 나타낸다.

도 6. 재조합 결합 단백질의 ELISA 분석. 실시예 10에 개괄적으로 설명된 바와 같은, 다양한 결합 ELISA에서의 단백질 #134 (서열 번호 134의 아미노산 서열로 이루어진 재조합 결합 단백질)의 분석. 단백질 #134는 VEGF-A에 대한 결합 특이성을 갖는 하나의 설계된 안키린 반복 도메인, HGF에 대한 결합 특이성을 갖는 하나의 설계된 안키린 반복 도메인 및 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 2개의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하고, 상응하여, 이들 표적 단백질과 단백질 #134의 상호작용이 예측된다. (a) VEGF-A ELISA. 인간 (채워진 원), 래트 (채워진 사각형), 및 마우스 (채워진 마름모)의 고정화된 VEGF-A뿐만 아니라, 인간 VEGF-C (빈 역삼각형), 및 인간 PDGF-AB (빈 원)에 대한 다양한 농도의 단백질 #134의 결합 신호 및 상응하는 적합 억제 곡선 (fitting inhibition curve)이 나타나 있다. 단백질 #134는 고친화도로 이들 중의 VEGF-A와 결합하고, VEGF-C 및 PDGF-AB와는 결합하지 않는다. (b) HGF ELISA. 인간 (채워진 원), 사이노몰거스 원숭이 (채워진 삼각형), 및 마우스 (채워진 마름모)의 고정화된 HGF에 대한 다양한 농도의 단백질 #134의 결합 신호 및 상응하는 적합 억제 곡선이 나타나 있다. 단백질 #134는 고친화도로 이들 중의 HGF와 결합한다. (c) 혈청 알부민 ELISA. 인간 (채워진 원), 사이노몰거스 원숭이 (빈 역삼각형), 래트 (빈 삼각형), 마우스 (빈 사각형), 및 개 (빈 마름모)의 고정화된 혈청 알부민에 대한 다양한 농도의 단백질 #134의 결합 신호 및 상응하는 적합 억제 곡선이 나타나 있다. 단백질 #134는 고친화도로 이들 중의 혈청 알부민과 결합한다. OD, 450 nm에서의 광학 밀도 - 620 nm에서의 OD; c [pM], 재조합 결합 단백질의 농도 (pM, 로그 스케일).

도 7. VEGF-A/VEGFR-2 및 HGF/cMet 수용체 경쟁 검정 실시예 11에 기재된 바와 같은 다양한 경쟁 검정에서의 단백질 #134 (서열 번호 134의 아미노산 서열로 이루어진 재조합 결합 단백질)의 분석. (a) VEGF-A/VEGFR-2 HTRF 결합 경쟁 검정. 단백질 #134는 VEGF-A/VEGFR-2 상호작용을 억제한다. 기준선은 파선으로 표시되어 있고, 무경쟁 신호는 원 기호로 표시되어 있다. R: 665 nm 신호 대 620 nm 신호의 비, c: 단백질 #134의 농도 (nM). (b) HGF/cMet 경쟁 결합 검정. 단백질 #134는 HGF/cMet 상호작용을 억제한다. OD: 450 nm에서의 OD - 620 nm에서의 OD, c: 단백질 #134의 농도 (nM). (c) VEGF-A 경쟁 결합 ELISA. 단백질 #134는 10 pM보다 우수한 IC₅₀으로 VEGF-A와 결합한다. OD: 450 nm에서의 OD - 620 nm에서의 OD, c: 단백질 #134의 농도 (pM).

도 8. 재조합 결합 단백질의 SPR 분석. 실시예 12에 기재된 바와 같이 ProteOn 기기를 사용한, 단백질 #134 (서열 번호 134의 아미노산 서열로 이루어진 재조합 결합 단백질)에 의한 VEGF-A, HGF 및 HSA의 결합의 분석. 인간 HGF를 바이오센서 칩 상에 고정화하고, 단백질 #134, 인간 VEGF-A, 또는 인간 혈청 알부민을 다음의 주사 계획에 따라 주사하였다: (1) 단백질 #134 - hVEGF-A - HSA, (2) 단백질 #134 - hVEGF-A - PBST, (3; 점선) 단백질 #134 - PBST - HSA, (4) PBST - PBST - PBST, (5) PBST - hVEGF-A - PBST, (6) PBST - PBST - HSA. 곡선 1 및 2는 단백질 #134가 인간 HGF 및 인간 VEGF-A와 동시에 결합할 수 있음을 나타낸다. 또한, VEGF-A 결합

은 곡선 1에서 포화에 도달하므로, 곡선 1은 단백질 #134가 인간 HGF, 인간 VEGF-A 및 인간 혈청 알부민과 동시에 결합할 수 있음을 나타낸다. 대조군 주사는 비특이적인 상호작용이 발생하지 않음을 나타낸다. RU: 공명 단위; t: 시간 (초).

도 9. 재조합 결합 단백질 세포 증식 및 세포 이동의 효과. 상이한 세포 검정에서의 단백질 #134 (서열 번호 134의 아미노산 서열로 이루어진 재조합 결합 단백질)의 효과를 실시예 13에 기재된 바와 같이 평가하였다.

(a) 단백질 #134에 의한 HUVEC의 증식의 억제. HUVEC (3×10^3 개 세포/웰)를 8 ng/mL의 인간 VEGF-A에 의해 자극하였다. HUVEC의 증식 상태를 단백질 #134의 부재 (빈 원) 또는 증가하는 농도의 단백질 #134의 존재 (채워진 원) 하에서 분석하였다. 37°C 및 5% CO₂에서 3일간 배양한 후, 마지막 24시간의 인큐베이션 동안 BrdU를 첨가함으로써, 억제를 정량화하였다. 단백질 #134는 100 내지 150 pM의 범위의 IC₅₀을 나타낸다. 오차 막대는 독립적인 2회 반복실험의 표준 편차를 반영한다. OD: 450 nm에서의 OD - 620 nm에서의 OD, c: 단백질 #134의 농도 (ng/mL). X 축은 로그 스케일로 나타나 있다. (b) A549 세포에 의한 Oris 세포 이동 검정에서의 단백질 #134의 효과. 단백질 #134는 HGF 유도 세포 이동을 유의하게 억제한다. 단백질 #134 (5 μM)의 존재 (D) 및 부재 (H, N) 하에 HGF (500 pM; H 및 D) 또는 PBS (N)로 자극하기 24시간 전에 세포를 시딩(seeding)하였다. 마개를 제거하고, Calcein에 의해 세포를 염색한 지 48시간 후에 이동을 검출하고 정량화하였다. 이미지를 촬영하고, 세포 배양 플레이트 웰에서의 비도포된 영역을 정량화하였다. U: 8개의 독립적인 웰에서의 비도포된 영역 (μm²), H: HGF, 단백질 #134 없음, N: HGF 없음, 단백질 #134 없음, D: HGF 및 단백질 #134. (c) 단백질 #134에 의한 A549 세포에서의 cMet 인산화의 억제. A549 세포에 밤새 영양을 공급하지 않고, PBS 또는 증가하는 농도의 단백질 #134의 존재 하에 10분 동안 1 nM 인간 HGF (음성 대조군의 경우, HGF 없음)에 의해 자극하였다. P-cMet를 OD450-620을 측정하는 ELISA에 의해, 세포 용해물에서 검출하였다. 상대 신호 (% 인산화)를 최대 신호 (HGF, 단백질 #134 없음) 및 최소 신호 (HGF 없음, 단백질 #134 없음)를 사용하여 계산하였다. 단백질 #134는 1 nM보다 우수한 IC₅₀으로 cMet 인산화를 억제한다. % P: % 인산화, c: 단백질 #134의 농도 (nM).

도 10. 생체내(in vivo) 종양 성장에 대한 재조합 결합 단백질의 영향. 단백질 #134 (서열 번호 134의 아미노산 서열로 이루어진 재조합 결합 단백질; (i) VEGF-A에 대한 결합 특이성을 갖는 하나의 설계된 안키린 반복 도메인, (ii) HGF에 대한 결합 특이성을 갖는 하나의 설계된 안키린 반복 도메인, 및 (iii) 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 2개의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함함; 도 1 참조) 및 다른 재조합 결합 단백질의 효과를 실시예 14에 기재된 바와 같은 종양 이종이식 마우스 모델에서 평가하였다. (a) 실시예 14에 기재된 바와 같이, 단백질 #134, 단백질 #60 (서열 번호 60의 아미노산 서열로 이루어지고, N 말단에 서열 번호 1을 추가로 갖는 재조합 결합 단백질; HGF에 대한 결합 특이성을 갖는 하나의 설계된 안키린 반복 도메인 (단백질 #134 내의 것과 동일함) 및 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 하나의 설계된 안키린 반복 도메인 (단백질 #134 내의 것과 동일함)을 포함함), 또는 단백질 #61 (서열 번호 61의 아미노산 서열로 이루어지고, N 말단에 서열 번호 1을 추가로 갖는 재조합 결합 단백질; VEGF-A에 대한 결합 특이성을 갖는 하나의 설계된 안키린 반복 도메인 (단백질 #134 내의 것과 동일함) 및 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 하나의 설계된 안키린 반복 도메인 (단백질 #134 내의 것과 동일함)을 포함함)에 의해 처리된 U87M 마우스 모델의 종양 조직에서의 증식 세포 수 및 평균 혈관 면적의 정량화. U87M 종양 이종이식 세포의 증식의 억제 (P; 퍼센트 증식 세포로서 측정됨, % pc)와 관련하여, 단백질 #60은 단백질 #61과 유사하게 약간의 억제를 나타내나, 단백질 #134는 유의하게 더 강한 효과를 갖는다. 마찬가지로, 혈관 성장의 억제 (A; 평균 혈관 면적 백분율로서 측정됨, % mva)와 관련하여, 단백질 #60은 약간의 억제를 나타내고, 단백질 #61은 중간정도의 억제를 나타내며, 단백질 #134는 가장 강한 효과를 나타낸다. PBS (백색 막대), 단백질 #60 (가로 줄무늬 막대), 단백질 #61 (세로 줄무늬 막대), 단백질 #134 (흑색 막대). (b) 소라페닙 (sorafenib) 및 PBS에 대한 비교에서, 환자 유래 신장 종양 이종이식 마우스 모델에서의 종양 성장에 대한 단백질 #134의 효과. 모델의 세부 사항은 실시예 14에 기재되어 있다. 소라페닙은 예측된 바와 같이, 종양 성장을 저해한다. 흥미롭게도, 단백질 #134는 소라페닙의 수준을 넘어서 종양 성장을 저해하여, 그의 초기 수준에서 종양 부피를 제어한다. V: 종양 부피 (mm³), d: 치료 일수, 빈 원: 비히클, 채워진 원: 단백질 #134 (4 mg/kg), 빈 사각형: 소라페닙 (200 mg/kg). (c) 파클리탁셀 (paclitaxel) 및 단백질 #134와 파클리탁셀의 조합에 대한 비교에서, 환자 유래 위 종양 이종이식 마우스 모델에서의 종양 성장에 대한 단백질 #134의 효과. 모델의 세부 사항은 실시예 14에 기재되어 있다. 파클리탁셀 및 단백질 #134는 종양 성장을 대략 동일한 수준으로 저해한다. 파클리탁셀과 단백질 #134의 조합은 종양 성장을 더욱 더 많이 저해하여, 종양 부피를 그의 초기 수준으로 제어한다. V: 종양 부피 (mm³), d: 치료 후 일수, 빈 원: 비히클, 채워진 원: 단백질 #134 (4 mg/kg 정맥내), 빈 사각형: 파클리탁셀 (15 mg/kg 정맥내), 빈 삼각형: 단백질 #134 (4

mg/kg), 및 파클리탁셀 (15 mg/kg).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0019] 본 발명의 맥락에서, 용어 "단백질"은, 폴리펩티드로서, 폴리펩티드의 적어도 일부가 단일 폴리펩티드 사슬 내에 그리고/또는 다수의 폴리펩티드 사슬들 사이에 2차, 3차 또는 4차 구조를 형성함으로써 명확한 3차원 배열을 갖거나 획득할 수 있는, 폴리펩티드를 지칭한다. 단백질이 2개 이상의 폴리펩티드 사슬을 포함하는 경우에, 개별 폴리펩티드 사슬들은, 예를 들어 두 폴리펩티드 사이의 이황화물 결합에 의해 비공유적으로 또는 공유적으로 연결될 수 있다. 2차 또는 3차 구조를 형성함으로써 명확한 3차원 배열을 개별적으로 갖거나 획득할 수 있는 단백질의 일부를 "단백질 도메인"이라 칭한다. 이러한 단백질 도메인은 당업자에게 잘 알려져 있다.
- [0020] 재조합 단백질, 재조합 단백질 도메인, 재조합 결합 단백질 등에서 사용되는 바와 같이, 용어 "재조합"은, 상기 폴리펩티드가 관련 기술 분야의 당업자에게 잘 알려진 재조합 DNA 기법의 사용에 의해 생성된다는 것을 의미한다. 예를 들어, 폴리펩티드를 인코딩하는 재조합 DNA 분자 (예를 들어, 유전자 합성에 의해 생성됨)가 세균 발현 플라스미드 (예를 들어, pQE30, QIAgen), 효모 발현 플라스미드, 포유류 발현 플라스미드 또는 식물 발현 플라스미드 또는 시험관내(*in vitro*) 발현을 가능하게 하는 DNA 내로 클로닝될 수 있다. 예를 들어, 이러한 재조합 세균 발현 플라스미드가 적절한 세균 (예를 들어, 에스케리키아 콜라이 (*Escherichia coli*))에 삽입되는 경우에, 이 세균은 이 재조합 DNA에 의해 인코딩된 폴리펩티드를 생성할 수 있다. 상응하여 생성된 폴리펩티드는 재조합 폴리펩티드 또는 재조합 단백질로 불린다.
- [0021] 본 발명의 맥락에서, 용어 "결합 단백질"은 2개 이상, 바람직하게는 3개 이상, 더 바람직하게는 4개 이상의 결합 도메인을 포함하는 단백질을 지칭한다. 바람직하게는, 상기 결합 단백질은 재조합 결합 단백질이다. 바람직하게는, 상기 결합 단백질은 2개 이상의 반복 도메인을 포함한다. 더 바람직하게는, 상기 결합 단백질은 3개의 반복 도메인을 포함한다. 더 바람직하게는, 상기 결합 단백질은 4개의 반복 도메인을 포함한다. 또한 바람직하게는, 상기 결합 단백질은 3개 이상의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함한다. 추가로 바람직하게는, 상기 결합 단백질은 4개 이상의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함한다. 더 바람직하게는, 상기 결합 단백질은 4개의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함한다. 선택적으로, 상기 결합 단백질은 하나 이상의 생물활성 화합물을 포함한다. 상기 결합 단백질의 상기 결합 도메인 각각은 표적 특이성을 갖는다. 바람직하게는, 상기 결합 단백질의 상기 결합 도메인들 중 2개 이상은 각각 혈청 알부민에 대한 표적 특이성을 갖는다. 바람직하게는, 상기 결합 단백질은 적어도 2개의 상이한 표적에 결합하는 적어도 3개의 결합 도메인을 포함한다. 더 바람직하게는, 상기 결합 단백질은 적어도 3개의 상이한 표적에 결합하는 적어도 4개의 결합 도메인을 포함한다.
- [0022] 또한, 임의의 이러한 결합 단백질은 추가의 폴리펩티드 (예를 들어, 당업자에게 잘 알려진 폴리펩티드 태그 또는 폴리펩티드 링커)를 포함할 수 있다.
- [0023] 용어 "생물활성 화합물"은, 상기 질병을 갖는 포유류에 적용되는 경우에, 질병 변형(disease modifying)을 나타내는 화합물을 지칭한다. 생물활성 화합물은 길항적 또는 효능적 특성을 가질 수 있으며, 단백질 생물활성 화합물 또는 비단백성 생물활성 화합물일 수 있다. 이러한 단백질 생물활성 화합물은, 표준 DNA 클로닝 기술을 사용하여 유전적 융합 폴리펩티드를 생성하고, 이어서 그의 표준 발현 및 정제를 행함으로써, 예를 들어 본 발명의 결합 도메인에 공유적으로 부착될 수 있다. 비단백성 생물활성 화합물은, 화학적 수단에 의해, 예를 들어 말레이미드 링커를 통해 시스테인 티올에 커플링함으로써, 예를 들어 본 발명의 결합 도메인에 공유적으로 부착될 수 있고, 이때 시스테인은 전술된 바와 같이 폴리펩티드 링커를 통해 결합 도메인의 N 또는 C 말단에 커플링된다. 단백질 생물활성 화합물의 예는 별개의 표적 특이성을 갖는 (예를 들어, 그에 결합함으로써 성장 인자를 중화시키는) 결합 도메인, 사이토카인 (예를 들어, 인터류킨), 성장 인자 (예를 들어, 인간 성장 호르몬), 항체 및 그의 단편, 호르몬 (예를 들어, GLP-1), 또는 단백질 약물이다. 비단백성 생물활성 화합물의 예는 독소 (예를 들어, ImmunoGen의 DM1), GPCR을 표적화하는 소분자, 항생제 또는 비단백성 약물이다.
- [0024] 용어 "결합 도메인"은, 하기에 정의된 바와 같이, 단백질 골격과 동일한 "접힘" (즉, 2차, 3차 및/또는 4차 구조)을 나타내고, 미리 결정된 특성을 갖는 단백질 도메인을 의미한다. 이러한 결합 도메인은 당업계에 공지된 합리적인, 또는 가장 통상적으로는, 조합적인 단백질 공학 기법에 의해 얻을 수 있다 (문헌 [Binz et al., 2005, loc. cit.]). 예를 들어, 미리 결정된 특성을 갖는 결합 도메인은 (a) 하기에 추가로 정의된 바와 같은 단백질 골격과 동일한 접힘을 나타내는 단백질 도메인들의 다양한 집합을 제공하는 단계; 및 (b) 상기 다양한 집합을 스크리닝하고/하거나, 상기 다양한 집합으로부터 선택하여 상기 미리 결정된 특성을 갖는 적어도 하나의 단백질 도메인을 얻는 단계를 포함하는 방법에 의해 얻을 수 있다. 단백질 도메인들의 다양한 집합은, 사용되는 스크리닝 및/또는 선택 시스템에 따라 몇몇 방법에 의해 제공될 수 있으며, 파지 디스플레이 또는 리보솜 디

스플레이와 같은 당업자에게 익히 공지된 방법의 사용을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 상기 결합 도메인은 재조합 결합 도메인이다.

[0025] 용어 "단백질 골격"은, 노출된 표면적을 가지며, 거기서 아미노산 삽입, 치환 또는 결실이 고도로 허용될 수 있는 단백질을 의미한다. 본 발명의 결합 도메인을 생성하는 데 사용될 수 있는 단백질 골격의 예는 항체 또는 그의 단편, 예를 들어 단일 사슬 Fv 또는 Fab 단편, 스태필로코쿠스 아우레우스 (*Staphylococcus aureus*)로부터 유래된 단백질 A, 피에리스 브라스시카이 (*Pieris brassicae*)로부터 유래된 빌린 (bilin) 결합 단백질, 또는 다른 리포칼린 (lipocalin), 안키린 반복 단백질 또는 다른 반복 단백질 및 인간 피브로넥틴이다. 단백질 골격은 당업자에게 공지되어 있다 (문헌 [Binz et al., 2005, loc. cit.]; 문헌 [Binz et al., 2004, loc. cit.]).

[0026] 용어 "표적"은 개별 분자, 예를 들어 핵산 분자, 폴리펩티드 또는 단백질, 탄수화물 또는 임의의 다른 천연 발생 분자와 같은 개별 분자를 지칭하며, 이러한 개별 분자의 임의의 부분 또는 이러한 분자 2개 이상의 복합체를 포함한다. 표적은 전체 세포 또는 조직 샘플일 수 있거나, 그것은 임의의 비천연 화합물일 수 있다. 바람직하게는, 표적은 천연 발생 또는 비천연 폴리펩티드 또는, 예를 들어 천연 또는 비천연 인산화, 아세틸화 또는 메틸화에 의해 변형된 화학적 변형을 함유하는 폴리펩티드이다. 본 발명의 특정 적용에서, 표적은 혈청 알부민, HGF 및 VEGF-A이다.

[0027] 용어 "미리 결정된 특성"은 표적에 대한 결합, 표적의 차단, 표적 매개 반응의 활성화, 효소 활성 및 관련 추가 특성과 같은 특성을 지칭한다. 원하는 특성의 유형에 따라, 당업자는 원하는 특성을 갖는 결합 도메인의 스크리닝 및/또는 선택을 수행하기 위한 포맷 및 필요한 단계를 확인할 수 있을 것이다. 바람직하게는, 상기 미리 결정된 특성은 표적에 특이적으로 결합하는 것이다.

[0028] 본 발명의 맥락에서, 용어 "폴리펩티드"는 펩티드 결합을 통해 연결된 다수의, 즉 2개 이상의 아미노산의 사슬로 이루어진 분자에 관한 것이다. 바람직하게는, 폴리펩티드는 펩티드 결합을 통해 연결된 8개 초과 아미노산으로 이루어진다. 용어 "폴리펩티드"는 또한 시스테인의 S-S 가교에 의해 함께 연결된 다수의 아미노산 사슬들을 포함한다. 폴리펩티드는 당업자에게 잘 알려져 있다.

[0029] 용어 "폴리펩티드 태그"는 폴리펩티드/단백질에 부착된 아미노산 서열을 지칭하며, 상기 아미노산 서열은 상기 폴리펩티드/단백질의 정제, 검출 또는 "표적화" (즉, 표적 부위로의 위치화)에 유용하거나, 상기 아미노산 서열은 폴리펩티드/단백질의 물리화학적 거동을 개선하거나, 상기 아미노산 서열은 효과기(effector) 기능을 보유한다. 결합 단백질의 개별 폴리펩티드 태그는 결합 단백질의 다른 부분에 직접 또는 폴리펩티드 링커를 통해 연결될 수 있다. 이들 폴리펩티드 태그는 모두 당업계에 잘 알려져 있고, 당업자가 충분히 이용가능하다. 폴리펩티드 태그의 예는 작은 폴리펩티드 서열, 예를 들어 His (예를 들어, 서열 번호 1의 His 태그), myc, FLAG 또는 Strep 태그, 또는 폴리펩티드, 예를 들어 효소 (예를 들어, 알칼리 포스파타제)이며, 이는 상기 폴리펩티드/단백질, 또는 표적화 (예를 들어, 면역글로불린 또는 그의 단편)에 그리고/또는 효과기 분자로서 사용될 수 있는 폴리펩티드의 검출을 가능하게 한다.

[0030] 용어 "폴리펩티드 링커"는, 예를 들어 2개의 단백질 도메인, 폴리펩티드 태그와 단백질 도메인, 단백질 도메인과 비단백성 화합물 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 중합체 또는 두 서열 태그를 연결시킬 수 있는 아미노산 서열을 지칭한다. 이러한 추가의 도메인, 태그, 비단백성 화합물 또는 중합체 및 링커는 관련 기술 분야의 당업자에게 공지되어 있다. 예시 목록은 국제특허 공개 WO 2002/020565호의 설명에 제공되어 있다. 이러한 링커의 특정 예는 가변 길이의 글리신-세린-링커 및 프롤린-트레오닌-링커이고; 바람직하게는, 상기 링커는 2 내지 30개의 아미노산 길이를 가지며; 더 바람직하게는, 상기 링커는 2 내지 24개의 아미노산 길이를 갖는다. 글리신-세린-링커의 예는 GS 및 서열 번호 2 내지 6에 제공된 아미노산 서열이고, 프롤린-트레오닌-링커의 예는 서열 번호 7 내지 9의 아미노산 서열에 제공되어 있다.

[0031] 국제특허 공개 WO 2002/020565호 및 문헌 [Forrer et al., 2003 (loc. cit.)]에는 반복 단백질 특징 및 반복 도메인 특징, 기법 및 적용에 대한 대체적인 설명이 포함되어 있다. 용어 "반복 단백질"은 하나 이상의 반복 도메인을 포함하는 단백질을 지칭한다. 바람직하게는, 반복 단백질은 최대 6개의 반복 도메인을 포함한다. 더 바람직하게는, 반복 단백질은 최대 5개의 반복 도메인을 포함한다. 더 바람직하게는, 반복 단백질은 최대 4개의 반복 도메인을 포함한다. 또한, 상기 반복 단백질은 추가의 비반복 단백질 도메인, 폴리펩티드 태그 및/또는 폴리펩티드 링커를 포함할 수 있다. 반복 도메인은 전술한 바와 같은 결합 도메인일 수 있다.

[0032] 용어 "반복 도메인"은 구조 단위로서 2개 이상의 연속적인 반복 모듈을 포함하는 단백질 도메인을 지칭하며, 상기 구조 단위는 동일한 접힘을 가지며, 조인트 소수성 코어(joint hydrophobic core)를 갖는 초나선

(superhelical) 구조를 형성하도록 단단히 포개어져 있다. 구조적 상동성 다음으로, 이러한 반복 모듈은 서열 상동성을 추가로 갖는다. 바람직하게는, 반복 도메인은 N 말단 및/또는 C 말단 캡핑 (capping) 반복을 추가로 포함한다. 명확성을 위해, 캡핑 반복은 반복 모듈일 수 있다. 구조적 상동성 및 서열 상동성뿐만 아니라 이러한 반복 도메인, 반복 모듈 및 캡핑 반복, 서열 모티프는 설계된 안키린 반복 도메인 (국제특허 공개 WO 2002/020565호), 류신-풍부 반복 도메인 (국제특허 공개 WO 2002/020565호), 테트라트라이코펩티드 반복 도메인 (문헌 [Main, E.R., Xiong, Y., Cocco, M.J., D'Andrea, L., Regan, L., Structure 11(5), 497-508, 2003]), 및 아르마딜로 반복 도메인 (국제특허 공개 WO 2009/040338호)의 예로부터 당업자에게 잘 알려져 있다. 이러한 반복 도메인은, 모든 반복된 아미노산 서열이 개별 도메인 (예를 들어, 피브로넥틴의 FN3 도메인)을 형성할 수 있거나, 반복된 아미노산 서열이 구조 단위가 아니며, 즉 상기 반복된 아미노산 서열이 조인트 소수성 코어를 갖는 초나선 구조를 형성하도록 단단히 포개어져 있지 않다는 점에서, 반복된 아미노산 서열을 포함하는 단백질과는 상이하다는 것이 당업자에게 추가로 잘 알려져 있다. 반복 모듈 또는 반복 서열 모티프를 확인 및 결정하는 방법 또는 이러한 반복 단위 또는 모티프를 포함하는 관련 단백질의 패밀리를 확인하는 방법, 예컨대 상동성 검색 (BLAST 등)은 생물정보학 분야에서 잘 확립되어 있으며, 당업자에게 잘 알려져 있다.

[0033] 용어 "설계된 반복 단백질" 및 "설계된 반복 도메인"은, 예를 들어 국제특허 공개 WO 2002/020565호에 설명된 바와 같이, 본 발명의 절차의 결과로서 얻어진 반복 단백질 또는 반복 도메인을 각각 지칭한다. 용어 "설계된"은, 이러한 반복 단백질 및 반복 도메인이 각각 인공적이고 합성적이며, 천연의 것이 아닌 특성을 지칭한다. 국제특허 공개 WO 2002/020565호의 설계된 반복 단백질 또는 설계된 반복 도메인은 각각 설계된 안키린 반복 단백질 또는 설계된 안키린 반복 도메인을 포함한다. 따라서, 본 발명의 설계된 안키린 반복 단백질은 적어도 하나의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 본 발명의 단백질에 상응한다. 또한, 용어 "천연의 것이 아닌"은, 상기 결합 단백질 또는 상기 결합 도메인의 서열이 서열 데이터베이스, 예를 들어, GenBank, EMBL-Bank 또는 Swiss-Prot에서 비인공적인 서열 엔트리로서 존재하지 않는다는 것을 의미한다. 이들 데이터베이스 및 다른 유사한 서열 데이터베이스는 당업자에게 잘 알려져 있다. 본 발명의 제조법 결합 단백질 또는 설계된 안키린 반복 도메인은 비천연 발생이다.

[0034] 용어 "반복 모듈", "반복 단위", "캡핑 반복", "캡핑 모듈" 및 반복 단백질 및 반복 도메인과 관련된 추가의 용어는 국제특허 공개 WO 2002/020565호에 정의되어 있으며, 그 정의는 참고로 포함된다.

[0035] 용어 "표적에 대한 결합 특이성을 갖는다", "표적에 특이적으로 결합하는", "높은 특이성으로 표적에 결합하는", "표적에 대해 특이적인" 또는 "표적 특이성" 등은, 결합 단백질 또는 결합 도메인이 PBS에서 E. 콜라이 말토스 결합 단백질 (MBP)과 같은 비관련 단백질에 결합하는 것보다 낮은 해리 상수 (즉, 그것은 더 높은 친화도로 결합함)로 표적에 결합한다는 것을 의미한다. 바람직하게는, 표적에 대한 PBS에서의 해리 상수 ("Kd")는 MBP에 상응하는 해리 상수보다 적어도 10^2 ; 더 바람직하게는 적어도 10^3 ; 더 바람직하게는 적어도 10^4 ; 또는 더 바람직하게는 적어도 10^5 배 더 낮다.

[0036] 표면 플라즈몬 공명 (SPR) 기반 기법 (예를 들어, SPR 평형 분석) 또는 등온 적정 열량계 (isothermal titration calorimetry) (ITC)와 같은 단백질-단백질 상호작용의 해리 상수를 결정하는 방법은 당업자에게 잘 알려져 있다. 특정 단백질-단백질 상호작용의 측정된 Kd 값은, 상이한 조건 (예를 들어, 염 농도, pH) 하에서 측정되는 경우에 달라질 수 있다. 따라서, Kd 값의 측정은 표준화된 단백질 용액 및 표준화된 완충액, 예를 들어 PBS에 의해 바람직하게 이루어진다.

[0037] 용어 "PBS"는 137 mM NaCl, 10 mM 인산염 및 2.7 mM KCl을 함유하고, pH가 7.4인 인산염 완충 수용액을 의미한다.

[0038] 본 발명의 결합 도메인의 맥락에서, 용어 "결합을 억제한다"는 다른 단백질, 전형적으로 표적 또는 다른 길항제의 천연 리간드에 대한 그의 표적의 결합을 방지하는 상기 결합 도메인의 능력을 지칭한다. 억제 강도는 전형적으로 반수-최대 억제 (half-maximal inhibition)의 농도 (IC_{50})를 평가하여 측정된다. 용어 억제 및 IC_{50} 값의 평가는 당업계에 잘 확립되어 있다. 예를 들어, 서열 번호 18의 설계된 안키린 반복 도메인은 천연 리간드 VEGFR-2에 대한 VEGF-A의 결합을 억제한다.

[0039] 본 발명은 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인, 및 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 적어도 2개의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 제조법 결합 단백질, 및 적어도 제1, 제2, 제3 및 제4의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 제조법 결합 단백질에 관한 것이며, 상기 제1의 설계된 안키린 반복 도메인은 VEGF-A에 대한 결합 특이성을 갖고, 상기 제2의 설계된 안키린 반복 도메인은 HGF에 대한 결

합 특이성을 가지며, 상기 제3 및 제4의 설계된 안키린 반복 도메인은 각각 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는다.

[0040]

일 실시 형태에서, 본 발명은 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인에 관한 것이다. 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인의 예는 서열 번호 40 내지 56 (또한, 실시예 참조)에 제공되어 있으며, 추가의 예는 국제특허 공개 WO 2012/069654호에 기재되어 있다. 특히, 본 발명은, 서열 번호 48 내지 50, 더 바람직하게는 서열 번호 49 및 50, 더 바람직하게는 서열 번호 50의 군으로부터 선택되고, 여기서의 최대 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 또는 0개의 아미노산이 임의의 아미노산에 의해 대체된, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인에 관한 것이다. 일 실시 형태에서, 본 발명은, 서열 번호 48 내지 50, 더 바람직하게는 서열 번호 49 및 50, 더 바람직하게는 서열 번호 50의 군으로부터 선택되는 설계된 안키린 반복 도메인과 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인에 관한 것이다. 일 실시 형태에서, 본 발명은, 서열 번호 48 내지 50, 더 바람직하게는 서열 번호 49 및 50, 더 바람직하게는 서열 번호 50의 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 혈청에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인에 관한 것이다. 일 실시 형태에서, 본 발명은, 서열 번호 48 내지 50, 더 바람직하게는 서열 번호 49 및 50, 더 바람직하게는 서열 번호 50의 군으로부터 선택되는 아미노산 서열로 이루어진 선택된 혈청에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인에 관한 것이다. 일 실시 형태에서, 본 발명은, 서열 번호 50의 아미노산 서열을 포함하는 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인에 관한 것이다. 본 발명의 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 바람직한 설계된 안키린 반복 도메인은 서열 번호 50이다. 바람직하게는, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 상기 설계된 안키린 반복 도메인은 PBS에서 10^{-5} M 미만; 바람직하게는 10^{-6} M 미만; 또는 더 바람직하게는 10^{-7} M 미만의 해리 상수 (Kd)로 마우스, 래트, 개, 사이노몰거스 원숭이 또는 인간 기원의 혈청 알부민, 더 바람직하게는 마우스, 사이노몰거스 원숭이 또는 인간 기원의 혈청 알부민, 더 바람직하게는 사이노몰거스 원숭이 또는 인간 기원의 혈청 알부민, 더 바람직하게는 인간 기원의 혈청 알부민과 결합한다. 용어 "마우스 혈청 알부민"은 UniProt 수탁 번호 P07724를 지칭하고, "사이노몰거스 원숭이 혈청 알부민" (즉, 마카카 파스키쿨라리스(*Macaca fascicularis*))은 UniProt 수탁 번호 A2V9Z4를 지칭하고, 용어 "인간 혈청 알부민"은 UniProt 수탁 번호 P02768을 지칭한다. 일 실시 형태에서, 본 발명은, 서열 번호 48 내지 50, 더 바람직하게는 서열 번호 49 및 50, 더 바람직하게는 서열 번호 50의 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하고, 더 바람직하게는 그로 이루어지고, 서열 번호 51에 비해 개선된 저장 안정성을 나타내는, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인에 관한 것이다. 본 발명의 맥락에서, "개선된 저장 안정성"은 0.5°C, 1°C, 1.5°C, 2°C, 2.5°C, 3°C, 3.5°C 또는 4°C의 변성 온도의 개선된 중간점 (즉, 온도 증가 시에, 협력적 폴립 (cooperative unfolding)의 중간점) 및/또는 PBS에서 10 mg/mL로 1개월 동안 40°C에서 저장 후 발생하는 분해 밴드의 양의 감소, 바람직하게는 분해 산물의 양의 감소가, 쿠마시 염색(Coomassie-stained) SDS-PAGE에 의해 검출될 때, 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% 또는 50%임을 의미한다. SDS-PAGE에 의해 저장 안정성을 평가하는 방법 및 형광 측정법 또는 원 이색성을 사용하여 변성의 중간점을 결정하는 방법은 당업자에게 잘 알려져 있다. 일 실시 형태에서, 본 발명은, 서열 번호 50의 아미노산 서열을 포함하고, 더 바람직하게는 그로 이루어지고, 서열 번호 49에 비해 개선된 저장 안정성을 나타내고, 바람직하게는, PBS에서 10 mg/mL로 1개월 동안 40°C에서 저장 후 발생하는 분해 산물이, SDS-PAGE에 의해 검출될 때, 서열 번호 49에 비해 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% 또는 50%로 감소된 양을 나타내는, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인에 관한 것이다. 개선된 저장 안정성 특성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인 및 재조합 결합 단백질의 예는 실시예 9에 제공되어 있다.

[0041]

일 실시 형태에서, 본 발명은, 서열 번호 44 내지 49, 51 및 52, 더 바람직하게는 48, 49, 51 및 52, 더 바람직하게는 48 및 49, 더 바람직하게는 49의 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택되고, 위치 78에서 글루타메이트를 포함하는, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인에 관한 것이다. 일 실시 형태에서, 본 발명은 위치 78의 아스파르테이트가 글루타메이트에 의해 대체된 서열 번호 49에 관한 것이고, 이는 서열 번호 50에 상응한다. 서열 번호 49는 다수의 잠재적 분해 부위를 포함한다. 분해는, 예를 들어 추가의 잠재적 분해 부위 중에서 서열 번호 49의 5개의 아스파라긴 (아스파라긴-글리신 다이펩티드를 포함함), 13개의 아스파르테이트 또는 10개의 글리신 중 어느 하나 부근에서 일어날 수 있다. 서열 번호 49는 다수의 잠재적인 산화 부위를 추가로 포함한다. 놀랍게도, 저장 안정성에 대한 주요 효과는 서열 번호 49의 위치 78만을 돌연변이시키므로써 달성될 수 있다. 또한, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복의 기능성은 서열 번호 49의 위치 78을 아스파르테이트로부터 글루타민으로 돌연변이시키므로써 보존될 수 있다. 위치

78에서 글루타메이트를 포함하는 서열 번호 49로 이루어진 설계된 안키린 반복 도메인은 그 위치에서 아스파르트산을 포함하는 설계된 안키린 반복 도메인에 비해 더 높은 저장 안정성을 나타낸다.

[0042] 일 실시 형태에서, 본 발명은 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 적어도 2개, 바람직하게는 2개의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질에 관한 것이다. 본 발명의 바람직한 재조합 결합 단백질은 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 2개의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함한다. 이러한 재조합 결합 단백질의 예는 서열 번호 62, 63, 73 내지 81 및 95 내지 179의 아미노산 서열에 제공되어 있다.

[0043] 일 실시 형태에서, 본 발명은 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 적어도 2개, 더 바람직하게는 2개의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질에 관한 것이며, 상기 재조합 결합 단백질은, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 단지 하나의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질에 비해 개선된 약동학적 특성을 나타낸다. 본 발명의 실시예에는 이러한 재조합 결합 단백질을 개시한다.

[0044] "혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 단지 하나의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질"이란 표현은, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인들 중 하나를 제외한 전부 및 상응하는 폴리펩티드 링커를 제거함으로써, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인의 수가 하나로 감소된 본 발명의 재조합 결합 단백질의 조성을 갖는 재조합 결합을 의미한다. 바람직하게는, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 상기 남아 있는 하나의 설계된 안키린 반복 도메인은, 본 발명의 재조합 결합 단백질에서 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하고 있던 위치에 상응하는 재조합 결합 단백질에서의 위치에 위치하고, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 남아 있는 하나의 설계된 안키린 반복 도메인은, 본 발명의 재조합 결합 단백질에서 상응하는 위치에 존재하였던 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인과 동일하다. 예를 들어, 서열 번호 85로 이루어진 재조합 결합 단백질은 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 C 말단 설계된 안키린 반복 도메인 (이 경우, 서열 번호 50)뿐만 아니라 인접 폴리펩티드 링커 (이 경우, 서열 번호 9)가 제거된, 서열 번호 95로 이루어진 재조합 결합 단백질이다. 중요하게는, 서열 번호 85의 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 남아 있는 설계된 안키린 반복 도메인 (서열 번호 50)은 N 말단이고, 서열 번호 95는 동일한 위치에서 동일한 서열 번호 50을 포함한다. 마찬가지로, 서열 번호 83으로 이루어진 재조합 결합 단백질은 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 C 말단 설계된 안키린 반복 도메인 (이 경우, 서열 번호 50)뿐만 아니라 인접 폴리펩티드 링커 (이 경우, 서열 번호 9)가 제거된, 서열 번호 110로 이루어진 재조합 결합 단백질이다.

[0045] 본 발명에서 "개선된 약동학적 특성을 나타낸다", "개선된 약동학적 특성" 또는 "약동학적 특성 개선"이라는 표현은, 재조합 결합 단백질의 약동학적 파라미터가 그와 비교되는 단백질의 상응하는 약동학적 파라미터에 비해 개선된다는 의미를 갖는다. 상응하는 예는 실시예 5 및 실시예 6 및 도 3 및 도 4에 나타나 있다. 예를 들어, 사이노몰거스 원숭이 약동학적 연구에서, 단백질 #110 (서열 번호 110 및 추가로 N 말단에서의 서열 번호 1로 이루어진 단백질)을 단백질 #83 (서열 번호 83 및 추가로 N 말단에서의 서열 번호 1로 이루어진 단백질)과 비교할 때, 단백질 #110은 단백질 #83보다 더 높은 노출률 (+32%), 감소된 제거율 (-47%)뿐만 아니라, 더 높은 최종 반감기 (+168%, 1일째로부터 6일째까지 계산됨)를 갖는다. 다른 예로서, 사이노몰거스 원숭이 약동학적 연구에서, 단백질 #62 (서열 번호 62 및 추가로 N 말단에서의 서열 번호 1로 이루어진 단백질)를 단백질 #57 (서열 번호 57 및 추가로 N 말단에서의 서열 번호 1로 이루어진 단백질)과 비교할 때, 단백질 #62는 단백질 #57보다 더 높은 노출률 (+119%), 감소된 제거율 (-71%)뿐만 아니라, 더 높은 최종 반감기 (+97%, 1일째로부터 7일째까지 계산됨)를 갖는다. 또는, 사이노몰거스 원숭이 약동학적 연구에서, 단백질 #109 (서열 번호 109 및 추가로 N 말단에서의 서열 번호 1로 이루어진 단백질)를 단백질 #82 (서열 번호 82 및 추가로 N 말단에서의 서열 번호 1로 이루어진 단백질)와 비교할 때, 단백질 #109는 단백질 #82보다 더 높은 노출률 (+19%), 감소된 제거율 (-37%)뿐만 아니라, 더 높은 최종 반감기 (+55%, 1일째로부터 7일째까지 계산됨)를 갖는다. 또 다른 예로서, 사이노몰거스 원숭이 약동학적 연구에서, 단백질 #97 (서열 번호 97 및 추가로 N 말단에서의 서열 번호 1로 이루어진 단백질)을 단백질 #68 (서열 번호 68 및 추가로 N 말단에서의 서열 번호 1로 이루어진 단백질)과 비교할 때, 단백질 #97은 단백질 #68보다 더 높은 최종 반감기 (+264%, 1일째로부터 7일째까지 계산됨)를 갖는다. 추가의 예는 실시예 5 및 실시예 6뿐만 아니라, 도 3 및 도 4에 제공되어 있다. 바람직하게는, 개선된 약동학적 특성은 감소된 제거율 및/또는 증가된 노출률 및/또는 증가된 최종 반감기이다. 더 바람직하게는, 개선된 약동학적 특성은 증가된 최종 반감기이다. 일 실시 형태에서, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 적어도 2개, 더 바람직하게는 2개의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 본 발명의 재조합 결합 단백질은 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 단지 하나의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질에 비해, 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 150%, 200% 또는 250%의

증가된 최종 반감기 및/또는 감소된 제거율 및/또는 증가된 노출률을 나타낸다. 일 실시 형태에서, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 적어도 2개, 더 바람직하게는 2개의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 본 발명의 재조합 결합 단백질은 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 단지 하나의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질에 비해, 증가된 최종 반감기, 바람직하게는 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 150%, 200% 또는 250%의 증가된 최종 반감기를 나타낸다.

[0046] 바람직하게는, 제거율 및/또는 노출률 및/또는 최종 반감기는 포유류, 더 바람직하게는 마우스 및/또는 사이노물거스 원숭이, 더 바람직하게는 사이노물거스 원숭이에서 평가된다. 바람직하게는, 마우스에서 제거율 및/또는 노출률 및/또는 최종 반감기를 측정하는 경우에, 평가는 주사 후 48시간까지의 데이터를 고려하여 수행된다. 더 바람직하게는, 마우스에서 최종 반감기의 평가는 24시간으로부터 48시간까지 계산된다. 바람직하게는, 사이노물거스 원숭이에서 제거율 및/또는 노출률 및/또는 최종 반감기를 측정하는 경우에, 평가는 주사 후 7일째까지의 데이터를 고려하여 수행된다. 더 바람직하게는, 사이노물거스 원숭이에서 최종 반감기의 평가는 1일째로부터 7일째까지 계산된다. 본 발명의 재조합 결합 단백질과 같은 약물의 "최종 반감기"라는 용어는 유사 평형(pseudo-equilibrium)에 도달된 후에, 포유류에 적용된 약물의 혈장 농도의 절반에 도달하는 데 필요한 시간(예를 들어, 마우스에서는 24시간으로부터 48시간까지 계산되거나, 사이노물거스 원숭이에서는 1일째로부터 7일째까지 계산됨)을 지칭한다. 최종 반감기는 포유류에 투여된 약물의 용량의 절반을 제거하는 데 필요한 시간으로서 정의되지 않는다. 용어 최종 반감기는 당업자에게 잘 알려져 있다. 바람직하게는, 약동학적 비교는 임의의 용량, 더 바람직하게는 등가 용량(즉, 동일한 mg/kg 용량) 또는 등물 용량(즉, 동일한 몰/kg 용량), 더 바람직하게는 등물 용량(즉, 동일한 몰/kg 용량)으로 수행된다. 동물에서 등가 및/또는 등물 투여가 적어도 20%, 더 바람직하게는 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100%의 실험 용량 변화에 적용된다는 것이 당업자에 의해 이해된다. 바람직하게는, 약동학적 측정에 사용되는 용량은 0.001 내지 1000 mg/kg, 더 바람직하게는 0.01 내지 100 mg/kg, 더 바람직하게는 0.1 내지 50 mg/kg, 더 바람직하게는 0.5 내지 10 mg/kg으로부터 선택된다.

[0047] 일 실시 형태에서, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 적어도 2개, 더 바람직하게는 2개의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 본 발명의 재조합 결합 단백질은 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 단지 하나의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질에 비해, 마우스에서 주사 후 24시간 및/또는 48시간 및/또는 72시간째, 바람직하게는 주사 후 24시간째, 바람직하게는 주사 후 48시간째, 더 바람직하게는 주사 후 72시간째, 더 바람직하게는 주사 후 72시간 및 48시간째, 더 바람직하게는 주사 후 24시간, 48시간 및 72시간째에 주사된 용량의 더 높은 백분율을 나타낸다. 바람직하게는, 마우스에서 주사된 용량의 백분율은 주사 후 1시간 또는 4시간째, 바람직하게는 1시간째의 농도 측정과 비교함으로써 계산된다. 일 실시 형태에서, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 적어도 2개, 더 바람직하게는 2개의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 본 발명의 재조합 결합 단백질은 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 단지 하나의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질에 비해, 사이노물거스 원숭이에서 주사 후 4일 및/또는 5일 및/또는 6일째, 바람직하게는 주사 후 4일째, 바람직하게는 주사 후 5일째, 더 바람직하게는 주사 후 6일째, 더 바람직하게는 주사 후 5일 및 6일째, 더 바람직하게는 주사 후 4일, 5일 및 6일째에 주사된 용량의 더 높은 백분율을 나타낸다. 바람직하게는, 사이노물거스 원숭이에서 주사된 용량의 백분율은 주사 후 10분 또는 1시간째, 바람직하게는 10분째의 농도 측정과 비교함으로써 계산된다. 주사된 용량의 더 높은 백분율은 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 150%, 200% 또는 250%의 증가된 용량 백분율을 지칭한다.

[0048] 일 실시 형태에서, 본 발명의 재조합 결합 단백질은 적어도 3개의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하며, 적어도 2개의 설계된 안키린 반복 도메인은 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인이다. 이러한 재조합 결합 단백질의 예는 서열 번호 73 내지 81 및 95 내지 179의 아미노산 서열에 제공되어 있다.

[0049] 일 실시 형태에서, 재조합 결합 단백질은 적어도 4개의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하며, 적어도 2개의 설계된 안키린 반복 도메인은 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인이다. 이러한 재조합 결합 단백질의 예는 서열 번호 95 내지 179의 아미노산 서열에 제공되어 있다.

[0050] 일 실시 형태에서, 본 발명은 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 적어도 2개의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질에 관한 것이고, PBS에서 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 상기 설계된 안키린 반복 도메인들은 각각 포유류 기원, 더 바람직하게는 마우스, 래트, 개, 사이노물거스 원숭이 또는 인간

기원의 혈청 알부민, 더 바람직하게는 마우스, 사이노몰거스 원숭이 또는 인간 기원의 혈청 알부민, 더 바람직하게는 사이노몰거스 원숭이 또는 인간 기원의 혈청 알부민, 더 바람직하게는 인간 기원의 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는다.

[0051] 일 실시 형태에서, 본 발명은 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 적어도 2개의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질에 관한 것이고, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 상기 설계된 안키린 반복 도메인들은 각각 PBS에서 10^{-5} M 미만, 바람직하게는 10^{-6} M 미만, 더 바람직하게는 10^{-7} M 미만의 해리 상수 (Kd)로 혈청 알부민, 더 바람직하게는 포유류 기원의 혈청 알부민, 더 바람직하게는 마우스, 래트, 개, 사이노몰거스 원숭이 또는 인간 기원의 혈청 알부민, 더 바람직하게는 마우스, 사이노몰거스 원숭이 또는 인간 기원의 혈청 알부민, 더 바람직하게는 사이노몰거스 원숭이 또는 인간 기원의 혈청 알부민, 바람직하게는 인간 기원의 혈청 알부민과 결합한다. 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 이러한 설계된 안키린 반복 도메인의 예는 실시예 2 및 서열 번호 40 내지 56에 제공되어 있다.

[0052] 일 실시 형태에서, 본 발명은 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 2개의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질에 관한 것이고, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 상기 2개의 설계된 안키린 반복 도메인은 상기 재조합 결합 단백질에 포함된 임의의 다른 단백질 도메인, 바람직하게는 임의의 다른 설계된 안키린 반복 도메인과 비교하여 임의의 위치에 존재하고, 바람직하게는, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 상기 2개의 설계된 안키린 반복 도메인은 상기 재조합 결합 단백질에 포함된 임의의 다른 단백질 도메인, 바람직하게는 임의의 다른 설계된 안키린 반복 도메인의 N 말단에 둘 모두가 존재하거나, 또는, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 상기 2개의 설계된 안키린 반복 도메인은 상기 재조합 결합 단백질에 포함된 임의의 다른 단백질 도메인, 바람직하게는 임의의 다른 설계된 안키린 반복 도메인의 N 말단에 하나가 그리고 C 말단에 하나가 존재하거나, 또는, 더 바람직하게는, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 상기 2개의 설계된 안키린 반복 도메인은 상기 재조합 결합 단백질에 포함된 임의의 다른 단백질 도메인, 바람직하게는 임의의 다른 설계된 안키린 반복 도메인의 N 말단에 하나가 그리고 C 말단에 하나가 존재한다. 바람직하게는, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 상기 2개의 설계된 안키린 반복 도메인은 상기 재조합 결합 단백질에 포함된 임의의 다른 단백질 도메인, 바람직하게는 임의의 다른 설계된 안키린 반복 도메인의 C 말단에 둘 모두가 존재하지는 않는다. 재조합 결합 단백질 내의 설계된 안키린 반복 도메인들의 상이한 배열의 예는 서열 번호 95 내지 179에 제공되어 있고, 실시예에 기재되어 있다. 서열 번호 134는 본 발명의 재조합 결합 단백질 내의 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 2개의 설계된 안키린 반복 도메인들의 바람직한 배열을 예시한다.

[0053] 일 실시 형태에서, 본 발명은 적어도 3개, 바람직하게는 적어도 4개, 더 바람직하게는 4개의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질에 관한 것이고, 상기 적어도 3개, 바람직하게는 적어도 4개, 더 바람직하게는 4개의 설계된 안키린 반복 도메인 중 2개는 각각 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 가지고/가지거나, 바람직하게는 상기 적어도 3개, 바람직하게는 적어도 4개, 더 바람직하게는 4개의 설계된 안키린 반복 도메인들은 폴리펩티드 링커들에 의해 연결되어 있다.

[0054] 일 실시 형태에서, 본 발명은 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 적어도 2개의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질에 관한 것이고, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 상기 설계된 안키린 반복 도메인들은 각각 서열 번호 44 내지 52, 바람직하게는 서열 번호 48 내지 50, 더 바람직하게는 서열 번호 49 및 50, 더 바람직하게는 서열 번호 50의 군으로부터 선택되는 임의의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는다.

[0055] 일 실시 형태에서, 본 발명은 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 적어도 2개의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질에 관한 것이고, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 상기 설계된 안키린 반복 도메인들은 서열 번호 44 내지 52, 바람직하게는 서열 번호 48 내지 50, 더 바람직하게는 서열 번호 49 및 50, 더 바람직하게는 서열 번호 50의 군으로부터 선택되는 임의의 아미노산 서열로부터 선택되고, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 상기 2개의 설계된 안키린 반복 도메인 각각에서, 최대 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 또는 0개의 아미노산이 임의의 아미노산에 의해 대체된다.

[0056] 일 실시 형태에서, 본 발명은 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 적어도 2개의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질에 관한 것이고, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 상기 설계된 안키린 반복 도메인들은 서열 번호 44 내지 52, 바람직하게는 서열 번호 48 내지 50, 더 바람직하게는 서열 번호 49 및 50, 더 바람직하게는 서열 번호 50의 군으로부터 선택된 임의의 아미노산 서열로부터 선택된다. 일 실시 형태에서, 본 발명은 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 적어도 2개의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는

재조합 결합 단백질에 관한 것이고, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 상기 설계된 안키린 반복 도메인들은 각각 서열 번호 50의 아미노산 서열을 포함한다.

[0057] 일 실시 형태에서, 본 발명은 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 적어도 2개의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질에 관한 것이고, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 상기 설계된 안키린 반복 도메인들은 아미노산 서열에서 적어도 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일하다. 일 실시 형태에서, 상기 재조합 결합 단백질의 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 상기 설계된 안키린 반복 도메인들은 아미노산 서열에서 동일하다. 예를 들어, 서열 번호 130에 포함된 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 2개의 설계된 안키린 반복 도메인은 적어도 95% 동일하다 (124개의 아미노산에 대해 6개의 잔기 차이). 다른 예에서, 서열 번호 129에 포함된 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 2개의 설계된 안키린 반복 도메인은 적어도 80% 동일하다 (124개의 아미노산에 대해 24개의 잔기 차이).

[0058] 일 실시 형태에서, 본 발명은 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 적어도 2개의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질에 관한 것이고, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인들은 하나의 혈청 알부민 분자와 각각 동시에 결합할 수 있다. 바람직하게는, 상기 혈청 알부민은 인간 기원의 것이다. 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 2개의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는, 본 발명의 재조합 결합 단백질에 의한 2개의 인간 혈청 알부민 분자의 동시 결합에 대한 예는 실시예 7에 나타나 있다.

[0059] 일 실시 형태에서, 본 발명은 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 적어도 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질에 관한 것이다.

[0060] 일 실시 형태에서, 본 발명은 적어도 3개, 바람직하게는 적어도 4개, 더 바람직하게는 4개의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질에 관한 것이고, 적어도 2개, 더 바람직하게는 2개의 상기 설계된 안키린 반복 도메인은 혈청 알부민, 더 바람직하게는 인간 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인이고, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 상기 적어도 2개, 더 바람직하게는 2개의 설계된 안키린 반복 도메인은 적어도, 바람직하게는, 임의의 다른 설계된 안키린 반복 도메인, 바람직하게는 다른 2개의 설계된 안키린 반복 도메인의 N 말단에 하나가 그리고 C 말단에 하나가 존재하고, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 상기 적어도 2개, 더 바람직하게는 2개의 설계된 안키린 반복 도메인은 각각 PBS에서 적어도 10^{-5} M, 바람직하게는 10^{-6} M 미만, 또는 더 바람직하게는 10^{-7} M 미만의 해리 상수 (Kd)로 혈청 알부민, 바람직하게는 인간 기원의 혈청 알부민과 결합하고, 상기 재조합 결합 단백질은 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 단지 하나의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질에 비해, 증가된 최종 반감기, 바람직하게는 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% 또는 50%의 증가된 최종 반감기를 나타내고, 상기 적어도 3개, 바람직하게는 적어도 4개, 더 바람직하게는 4개의 설계된 안키린 반복 도메인들은 폴리펩티드 링커들에 의해 연결된다. 일 실시 형태에서, 상기 재조합 결합 단백질의 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 상기 적어도 2개, 더 바람직하게는 2개의 설계된 안키린 반복 도메인은 적어도 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일하고, 더 바람직하게는 동일하다.

[0061] 일 실시 형태에서, 본 발명의 재조합 결합 단백질에 존재하는 단백질 도메인들 또는 설계된 안키린 반복 도메인들은 임의의 아미노산 서열 조성의 폴리펩티드 링커들에 의해 연결된다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 재조합 결합 단백질에 존재하는 단백질 도메인들 또는 설계된 안키린 반복 도메인들을 연결하는 폴리펩티드 링커들은 서열 번호 2 내지 9, 더 바람직하게는 서열 번호 3 내지 9, 더 바람직하게는 서열 번호 4 내지 9, 더 바람직하게는 서열 번호 6 또는 9, 더 바람직하게는 서열 번호 9의 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택되고, 최대 4, 3, 2, 1, 0개의 아미노산이 임의의 아미노산에 의해 대체된 아미노산 서열을 포함한다. 일 실시 형태에서, 상기 폴리펩티드 링커들은 서열 번호 2 내지 9, 더 바람직하게는 서열 번호 3 내지 9, 더 바람직하게는 서열 번호 4 내지 9, 더 바람직하게는 서열 번호 6 또는 9, 더 바람직하게는 서열 번호 9의 임의의 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일 실시 형태에서, 서열 번호 7 내지 9의 플랭킹 N 말단 Gly Ser 및/또는 서열 번호 2 내지 9의 플랭킹 C 말단 Gly Ser이 선택적으로 누락된다. 일 실시 형태에서, 서열 번호 7 내지 9는 C 말단에 Arg Ser을 추가로 포함한다 (예를 들어, 서열 번호 68 및 109에 존재하는 바와 같음). 일 실시 형태에서, 서열 번호 2 내지 6의 상기 폴리펩티드 링커들의 C 말단으로부터 두 번째 아미노산인 글리신은 아르기닌에 의해 대체될 수 있다 (예를 들어, 서열 번호 70 및 88에 존재하는 바와 같음). 일 실시 형태에서,

본 발명의 재조합 결합 단백질에 존재하는 설계된 안키린 반복 도메인들을 연결하는 폴리펩티드 링커들은 서열 번호 2 내지 9, 더 바람직하게는 서열 번호 3 내지 9, 더 바람직하게는 서열 번호 4 내지 9, 더 바람직하게는 서열 번호 6 또는 9, 더 바람직하게는 서열 번호 9의 임의의 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열로 이루어진다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 재조합 결합 단백질에 존재하는 상기 폴리펩티드 링커들은 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일하고, 바람직하게는 동일하다.

[0062] 일 실시 형태에서, 본 발명은 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 적어도 2개의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질에 관한 것이고, 상기 폴리펩티드 링커들은 서열 번호 2 내지 9, 더 바람직하게는 서열 번호 3 내지 9, 더 바람직하게는 서열 번호 4 내지 9, 더 바람직하게는 서열 번호 6 또는 9, 더 바람직하게는 서열 번호 9의 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택되고, 최대 4, 3, 2, 1, 0개의 아미노산이 임의의 아미노산에 의해 대체된 아미노산 서열을 포함하고, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 상기 설계된 안키린 반복 도메인들은 각각 서열 번호 44 내지 52, 바람직하게는 서열 번호 48 내지 50, 더 바람직하게는 서열 번호 49 및 50, 더 바람직하게는 서열 번호 50의 군으로부터 선택되는 임의의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 100% 동일성을 갖는다.

[0063] 일 실시 형태에서, 본 발명은 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 적어도 2개의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질에 관한 것이고, 상기 폴리펩티드 링커들은 서열 번호 6 또는 9의 아미노산 서열로부터 선택되고, 최대 4, 3, 2, 1, 0개의 아미노산이 임의의 아미노산에 의해 대체된 아미노산 서열로 이루어지고, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 상기 설계된 안키린 반복 도메인들은 각각 서열 번호 48 내지 50의 군으로부터 선택되는 임의의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열로 이루어진다.

[0064] 일 실시 형태에서, 본 발명은 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 적어도 2개의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질에 관한 것이고, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 상기 적어도 2개의 설계된 안키린 반복 도메인들은 각각 서열 번호 50의 아미노산 서열을 포함한다.

[0065] 일 실시 형태에서, 본 발명은 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 적어도 2개의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질에 관한 것이고, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 상기 적어도 2개의 설계된 안키린 반복 도메인들은 각각 서열 번호 50의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 재조합 결합 단백질은, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 상기 적어도 2개의 설계된 안키린 반복 도메인이 각각 서열 번호 49의 아미노산 서열을 포함하는 재조합 결합 단백질에 비해, 그리고/또는 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 상기 적어도 2개의 설계된 안키린 반복 도메인이 각각 서열 번호 51의 아미노산 서열을 포함하는 재조합 결합 단백질에 비해, 바람직하게는 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 상기 적어도 2개의 설계된 안키린 반복 도메인이 각각 서열 번호 49의 아미노산 서열을 포함하는 재조합 결합 단백질에 비해, PBS에서 10 mg/mL로 1개월 동안 40℃에서 저장 후에 개선된 저장 안정성, 바람직하게는 감소된 분해 산물의 양을 나타낸다.

[0066] 일 실시 형태에서, 본 발명은 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 적어도 2개의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질에 관한 것이고, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 상기 적어도 2개의 설계된 안키린 반복 도메인은 각각 서열 번호 50의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 설계된 안키린 반복 도메인들은, 각각 서열 번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드 링커들에 의해 연결된다.

[0067] 일 실시 형태에서, 본 발명은 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 적어도 2개의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질에 관한 것이고, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 상기 적어도 2개의 설계된 안키린 반복 도메인은 각각 서열 번호 50의 아미노산 서열로 이루어진다.

[0068] 일 실시 형태에서, 본 발명은 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 적어도 2개의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질에 관한 것이고, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 상기 적어도 2개의 설계된 안키린 반복 도메인은 각각 서열 번호 50의 아미노산 서열로 이루어지고, 상기 설계된 안키린 반복 도메인들은, 각각 서열 번호 9의 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩티드 링커들에 의해 연결된다.

[0069] 일 실시 형태에서, 본 발명은 4개의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질에 관한 것이고, 상기 설계된 안키린 반복 도메인들 중 2개는 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인이고, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 상기 2개의 설계된 안키린 반복 도메인들은 각각 서열 번호 50의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 설계된 안키린 반복 도메인들은, 각각 서열 번호 9의 아미노산 서열을 포함

하는 폴리펩티드 링커들에 의해 연결되고, 상기 설계된 안키린 반복 도메인들은 (N 말단 쪽으로부터 C 말단 쪽으로) 서열 번호 50 - 서열 번호 9 - XXX - 서열 번호 9 - YYY - 서열 번호 9 - 서열 번호 50으로 배열되고, 여기서 XXX 및 YYY는 각각 혈청 알부민 이외의 다른 표적에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인을 나타낸다.

[0070] 일 실시 형태에서, 본 발명은 적어도 제1, 제2, 제3 및 제4의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질에 관한 것이고, 상기 제1의 설계된 안키린 반복 도메인은 VEGF-A에 대한 결합 특이성을 갖고, 상기 제2의 설계된 안키린 반복 도메인은 HGF에 대한 결합 특이성을 갖고, 상기 제3 및 제4의 설계된 안키린 반복 도메인은 각각 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는다. 바람직하게는, 상기 재조합 결합 단백질은 단일 폴리펩티드 사슬로 이루어진다. 더 바람직하게는, 상기 제1, 제2, 제3 및 제4의 설계된 안키린 반복 도메인은 폴리펩티드 링커들에 의해 연결된다. 일 실시 형태에서, 본 발명은 제1, 제2, 제3 및 제4의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질에 관한 것이고, 상기 제1의 설계된 안키린 반복 도메인은 VEGF-A에 대한 결합 특이성을 갖고, 상기 제2의 설계된 안키린 반복 도메인은 HGF에 대한 결합 특이성을 갖고, 상기 제3 및 제4의 설계된 안키린 반복 도메인은 각각 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는다. 이러한 재조합 결합 단백질의 예는 서열 번호 95 내지 108 및 116 내지 179의 아미노산 서열에 제공되어 있다.

[0071] 바람직하게는, VEGF-A에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인은 마우스, 래트, 개, 토끼, 사이노몰거스 원숭이 또는 인간 기원의 VEGF-A, 더 바람직하게는 마우스, 사이노몰거스 원숭이 또는 인간 기원의 VEGF-A, 더 바람직하게는 사이노몰거스 원숭이 또는 인간 기원의 VEGF-A, 더 바람직하게는 인간 기원의 VEGF-A와 결합한다. 바람직하게는, VEGF-A는 인간 VEGF-A165이다. VEGF-A에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인의 예가 본 명세서에 제공되어 있으며 (서열 번호 12 내지 21; 실시예 참조), 추가의 예는 국제특허 공개 WO 2010/060748호 및 국제특허 공개 WO 2011/135067호에 기재되어 있다.

[0072] 바람직하게는, HGF에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인은 마우스, 래트, 개, 토끼, 사이노몰거스 원숭이 또는 인간 기원의 HGF, 더 바람직하게는 마우스, 사이노몰거스 원숭이 또는 인간 기원의 HGF, 더 바람직하게는 사이노몰거스 원숭이 또는 인간 기원의 HGF, 더 바람직하게는 인간 기원의 HGF와 결합한다. HGF에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인의 예가 본 명세서에 제공되어 있으며 (서열 번호 23 내지 37; 실시예 참조), 추가의 예는 국제특허 공개 WO 2014/191574호에 기재되어 있다.

[0073] 일 실시 형태에서, 재조합 결합 단백질 또는 설계된 안키린 반복 도메인은 유리 Cys 잔기를 갖지 않는다. "유리 Cys 잔기"는 이황화물 결합의 형성에 관여하지 않는다. 일 실시 형태에서, 본 발명은 임의의 Cys 잔기가 부재하는 결합 단백질 또는 결합 도메인에 관한 것이다. 일 실시 형태에서, 설계된 안키린 반복 도메인 및/또는 재조합 결합 단백질은 임의의 이황화물 결합을 갖지 않는다. 예를 들어, 항체 단편의 이황화물 결합은 세균에서 항체 단편의 간단한 생성을 방해하는 것으로 당업자에게 알려져 있다.

[0074] 본 발명의 재조합 결합 단백질을 변형시키는 기법은 당업자에게 잘 알려져 있다.

[0075] 특히, 본 발명은 적어도 제1, 제2, 제3 및 제4의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질에 관한 것이고, 상기 제1의 설계된 안키린 반복 도메인은 PBS에서 10^{-7} M 미만; 바람직하게는 10^{-8} M 미만; 더 바람직하게는 10^{-9} M 미만; 또는 더 바람직하게는 10^{-10} M 미만의 해리 상수 (Kd)로 VEGF-A와 결합하고; 상기 제2의 설계된 안키린 반복 도메인은 PBS에서 10^{-7} M 미만; 바람직하게는 10^{-8} M 미만; 더 바람직하게는 10^{-9} M 미만; 또는 더 바람직하게는 10^{-10} M 미만의 Kd로 HGF와 결합하고; 상기 제3 및 제4의 설계된 안키린 반복 도메인은 각각 PBS에서 10^{-5} M 미만; 바람직하게는 10^{-6} M 미만; 또는 더 바람직하게는 10^{-7} M 미만의 Kd로 혈청 알부민과 결합한다. VEGF-A에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인, HGF에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인 및 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인의 예가 본 명세서에 제공되어 있다 (서열 번호 12 내지 56; 실시예 참조).

[0076] 또한, 본 발명은 적어도 제1, 제2, 제3 및 제4의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질에 관한 것이고, 상기 제1의 설계된 안키린 반복 도메인은 PBS에서 10^{-7} M 미만; 바람직하게는 10^{-8} M 미만; 더 바람직하게는 10^{-9} M 미만의 IC₅₀ 값으로 인간 VEGFR-2에 대한 인간 VEGF-A의 결합을 억제하고, 상기 제2의 설계된 안키린 반복 도메인은 PBS에서 10^{-7} M 미만; 바람직하게는 10^{-8} M 미만; 더 바람직하게는 10^{-9} M 미만의 IC₅₀ 값으로

로 인간 cMet에 대한 인간 HGF의 결합을 억제한다. 서열 번호 12 내지 37로부터 선택되는 설계된 안키린 반복 도메인의 상이한 예들이 실시예에 제공되어 있다.

[0077]

일 실시 형태에서, 본 발명은 적어도 제1, 제2, 제3 및 제4의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질에 관한 것이고, 상기 제1의 설계된 안키린 반복 도메인은 서열 번호 12 내지 21, 더 바람직하게는 서열 번호 17 내지 21, 더 바람직하게는 서열 번호 18 내지 20, 더 바람직하게는 서열 번호 18의 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나의 설계된 안키린 반복 도메인과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 100% 아미노산 서열 동일성을 가지는 아미노산 서열을 포함한다. 일 실시 형태에서, 상기 제1의 설계된 안키린 반복 도메인은 서열 번호 12 내지 21, 더 바람직하게는 서열 번호 17 내지 21, 더 바람직하게는 서열 번호 18 내지 20, 더 바람직하게는 서열 번호 18의 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열, 및 서열 번호 12 내지 21, 더 바람직하게는 서열 번호 17 내지 21, 더 바람직하게는 서열 번호 18 내지 20, 더 바람직하게는 서열 번호 18의 최대 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0개의 아미노산이 임의의 아미노산에 의해 대체된 아미노산 서열을 포함한다. 일 실시 형태에서, 상기 제1의 설계된 안키린 반복 도메인은 서열 번호 14 내지 21의 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하고, 개별 아미노산은 임의의 아미노산에 의해 대체되고, 이는 서열 번호 14 내지 21의 아미노산 서열의 배열의 동일한 위치에서 발생한다. 일 실시 형태에서, 상기 제1의 설계된 안키린 반복 도메인은 서열 번호 12 내지 21, 더 바람직하게는 서열 번호 17 내지 21, 더 바람직하게는 서열 번호 18 내지 20, 더 바람직하게는 서열 번호 18의 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함한다. 일 실시 형태에서, 상기 제1의 설계된 안키린 반복 도메인은 서열 번호 12 내지 21, 더 바람직하게는 서열 번호 17 내지 21, 더 바람직하게는 서열 번호 18 내지 20, 더 바람직하게는 서열 번호 18의 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열로 이루어진다. 또한, 상기 재조합 결합 단백질의 상기 제2의 설계된 안키린 반복 도메인은 바람직하게는 서열 번호 23 내지 37, 더 바람직하게는 서열 번호 23 내지 27, 더 바람직하게는 서열 번호 25 내지 27, 더 바람직하게는 서열 번호 26의 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나의 설계된 안키린 반복 도메인과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일 실시 형태에서, 상기 제2의 설계된 안키린 반복 도메인은 서열 번호 23 내지 37, 더 바람직하게는 서열 번호 23 내지 27, 더 바람직하게는 서열 번호 25 내지 27, 더 바람직하게는 서열 번호 26의 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열, 및 서열 번호 23 내지 37, 더 바람직하게는 서열 번호 23 내지 27, 더 바람직하게는 서열 번호 25 내지 27, 더 바람직하게는 서열 번호 26의 최대 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0개의 아미노산이 임의의 아미노산에 의해 대체된 아미노산 서열을 포함한다. 일 실시 형태에서, 상기 제2의 설계된 안키린 반복 도메인은 서열 번호 23 내지 27의 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하고, 개별 아미노산은 임의의 아미노산에 의해 대체되고, 이는 서열 번호 23 내지 27의 아미노산 서열의 배열의 동일한 위치에서 발생한다. 일 실시 형태에서, 상기 제2의 설계된 안키린 반복 도메인은 서열 번호 23 내지 37, 더 바람직하게는 서열 번호 23 내지 27, 더 바람직하게는 서열 번호 25 내지 27, 더 바람직하게는 서열 번호 26의 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함한다. 일 실시 형태에서, 상기 제2의 설계된 안키린 반복 도메인은 서열 번호 23 내지 37, 더 바람직하게는 서열 번호 23 내지 27, 더 바람직하게는 서열 번호 25 내지 27, 더 바람직하게는 서열 번호 26의 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열로 이루어진다. 일 실시 형태에서, 상기 재조합 결합 단백질의 상기 제3 및 제4의 설계된 안키린 반복 도메인은 각각 서열 번호 40 내지 56, 바람직하게는 서열 번호 48 내지 52, 더 바람직하게는 서열 번호 48 내지 50, 더 바람직하게는 서열 번호 50의 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나의 안키린 반복 도메인과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일 실시 형태에서, 상기 제3 및 제4의 설계된 안키린 반복 도메인은 각각 서열 번호 40 내지 56, 바람직하게는 서열 번호 48 내지 52, 더 바람직하게는 서열 번호 48 내지 50, 더 바람직하게는 서열 번호 50의 최대 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0개의 아미노산이 임의의 다른 아미노산에 의해 대체된 아미노산 서열을 포함한다. 일 실시 형태에서, 상기 제3 및 제4의 설계된 안키린 반복 도메인은 각각 서열 번호 42 내지 51의 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하고, 개별 아미노산은 임의의 아미노산에 의해 대체되고, 이는 서열 번호 42 내지 51의 아미노산 서열의 배열의 동일한 위치에서 발생한다. 일 실시 형태에서, 상기 제3 및 제4의 설계된 안키린 반복 도메인은 각각 서열 번호 40 내지 56, 바람직하게는 서열 번호 48 내지 52, 더 바람직하게는 서열 번호 48 내지 50, 더 바람직하게는 서열 번호 50의 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함한다. 일 실시 형태에서, 상기 제3 및 제4의 설계된 안키린 반복

도메인은 각각 서열 번호 40 내지 56, 바람직하게는 서열 번호 48 내지 52, 더 바람직하게는 서열 번호 48 내지 50, 더 바람직하게는 서열 번호 50의 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열로 이루어진다. 일 실시 형태에서, 상기 제3 및 제4의 설계된 안키린 반복 도메인은 동일하다. 또한, 이 실시 형태에서, 상기 설계된 안키린 반복 도메인들은, 서열 번호 2 내지 9, 더 바람직하게는 서열 번호 3 내지 9, 더 바람직하게는 서열 번호 4 내지 9, 더 바람직하게는 서열 번호 6 또는 9, 더 바람직하게는 서열 번호 9의 아미노산 서열 및 서열 번호 2 내지 9, 더 바람직하게는 서열 번호 3 내지 9, 더 바람직하게는 서열 번호 4 내지 9, 더 바람직하게는 서열 번호 6 또는 9, 더 바람직하게는 서열 번호 9의 최대 4, 3, 2, 1, 0개의 아미노산이 임의의 아미노산에 의해 대체된 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 폴리펩티드 링커들에 의해 연결된다. 일 실시 형태에서, 상기 폴리펩티드 링커들은 서열 번호 2 내지 9, 더 바람직하게는 서열 번호 3 내지 9, 더 바람직하게는 서열 번호 4 내지 9, 더 바람직하게는 서열 번호 6 또는 9, 더 바람직하게는 서열 번호 9의 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일 실시 형태에서, 서열 번호 7 내지 9의 플랭킹 N 말단 Gly Ser 및/또는 서열 번호 2 내지 9의 플랭킹 C 말단 Gly Ser이 선택적으로 누락된다. 일 실시 형태에서, 서열 번호 7 내지 9는 C 말단에 Arg Ser을 추가로 포함한다 (예를 들어, 서열 번호 97 및 98에 존재하는 바와 같음). 일 실시 형태에서, 서열 번호 2 내지 6의 상기 폴리펩티드 링커들의 C 말단으로부터 두 번째 아미노산인 글리신은 아르기닌에 의해 대체될 수 있다 (예를 들어, 서열 번호 99 및 100에 존재하는 바와 같음). 일 실시 형태에서, 본 발명의 재조합 결합 단백질에 존재하는 설계된 안키린 반복 도메인들을 연결하는 폴리펩티드 링커들은 서열 번호 2 내지 9, 더 바람직하게는 서열 번호 3 내지 9, 더 바람직하게는 서열 번호 4 내지 9, 더 바람직하게는 서열 번호 6 또는 9, 더 바람직하게는 서열 번호 9의 임의의 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열로 이루어진다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 재조합 결합 단백질에 존재하는 상기 폴리펩티드 링커들은 동일하다. 이러한 폴리펩티드 링커들의 예, 이들의 변형 및 재조합 결합 단백질에서의 이러한 폴리펩티드 링커들의 사용은 실시예에 제공되어 있다.

[0078] 일 실시 형태에서, 본 발명은 적어도 제1, 제2, 제3 및 제4의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질에 관한 것이고, 상기 제1의 설계된 안키린 반복 도메인은 서열 번호 12 내지 21, 바람직하게는 서열 번호 17 내지 21, 더 바람직하게는 서열 번호 18 내지 20, 더 바람직하게는 서열 번호 18의 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하고, 상기 제2의 설계된 안키린 반복 도메인은 서열 번호 23 내지 37, 더 바람직하게는 서열 번호 23 내지 27, 더 바람직하게는 서열 번호 25 내지 27, 더 바람직하게는 서열 번호 26의 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하고, 상기 제3 및 제4의 설계된 안키린 반복 도메인은 각각 서열 번호 40 내지 56, 바람직하게는 서열 번호 48 내지 52, 더 바람직하게는 서열 번호 48 내지 50, 더 바람직하게는 서열 번호 50의 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하며, 상기 설계된 안키린 반복 도메인들은 서열 번호 2 내지 9, 더 바람직하게는 서열 번호 3 내지 9, 더 바람직하게는 서열 번호 4 내지 9, 더 바람직하게는 서열 번호 6 또는 9, 더 바람직하게는 서열 번호 9의 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 폴리펩티드 링커들에 의해 연결된다.

[0079] 일 실시 형태에서, 본 발명은 적어도 제1, 제2, 제3 및 제4의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질에 관한 것이고, 상기 제1의 설계된 안키린 반복 도메인은 VEGF-A에 대한 결합 특이성을 갖고, 상기 제2의 설계된 안키린 반복 도메인은 HGF에 대한 결합 특이성을 갖고, 상기 제3 및 제4의 설계된 안키린 반복 도메인은 각각 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖고, 상기 설계된 안키린 반복 도메인들은 폴리펩티드 링커들에 의해 연결되고, 상기 재조합 결합 단백질은 VEGF-A 및 HGF, 더 바람직하게는 VEGF-A, HGF, 및 혈청 알부민, 더 바람직하게는 인간 VEGF-A, 인간 HGF 및 인간 혈청 알부민과 동시에 결합할 수 있다. 일 실시 형태에서, 상기 재조합 결합 단백질은 2개의 혈청 알부민 분자, 더 바람직하게는 2개의 인간 혈청 알부민 분자와 동시에 결합할 수 있다.

[0080] 용어 "제1의 설계된 안키린 반복 도메인", "제2의 설계된 안키린 반복 도메인", "제3의 설계된 안키린 반복 도메인" 및 "제4의 설계된 안키린 반복 도메인"에 사용된 "제1", "제2", "제3" 및 선택적으로 "제4"는 재조합 결합 단백질 내의 상기 설계된 안키린 반복 도메인들의 임의의 위치 배열을 나타내거나 암시하지 않는다.

[0081] 일 실시 형태에서, 본 발명은, 폴리펩티드 링커들에 의해 연결된, 적어도 제1, 제2, 제3 및 제4의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질에 관한 것이다. 일 실시 형태에서, 상기 제1의 설계된 안키린 반복 도메인은 C 말단 설계된 안키린 반복 도메인의 N 말단에 그리고 다른 2개의 설계된 안키린 반복 도메인의 C 말단에 존재한다. 일 실시 형태에서, HGF에 대한 결합 특이성을 갖는 상기 제2의 설계된 안키린 반복 도메인은 N 말단 설계된 안키린 반복 도메인의 C 말단에 그리고 다른 2개의 설계된 안키린 반복 도메인의 N 말단에 존재한다. 일 실시 형태에서, 각각 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 상기 제3 및 제4의 설계된 안키린 반

복 도메인은 다른 2개의 설계된 안키린 반복 도메인의 N 말단에 하나가 그리고 C 말단에 하나가 존재하거나, 다른 2개의 설계된 안키린 반복 도메인의 N 말단에 존재하거나, 더 바람직하게는 상기 제3 및 제4의 설계된 안키린 반복 도메인은 다른 2개의 설계된 안키린 반복 도메인의 N 말단에 하나가 그리고 C 말단에 하나가 존재한다. 일 실시 형태에서, 상기 제3의 설계된 안키린 반복 도메인은 다른 3개의 설계된 안키린 반복 도메인의 N 말단에 존재하고, 상기 제4의 설계된 안키린 반복 도메인은 다른 3개의 설계된 안키린 반복 도메인의 C 말단에 존재하고, 상기 제2의 설계된 안키린 반복 도메인은 상기 제3의 설계된 안키린 반복 도메인의 C 말단에 그리고 상기 제1의 설계된 안키린 반복 도메인의 N 말단에 존재하고, 상기 제1의 설계된 안키린 반복 도메인은 상기 제2의 설계된 안키린 반복 도메인의 C 말단에 그리고 상기 제4의 설계된 안키린 반복 도메인의 N 말단에 존재한다.

[0082] 일 실시 형태에서, 본 발명은 적어도 제1, 제2, 제3 및 제4의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질에 관한 것이고, 상기 제1의 설계된 안키린 반복 도메인은 VEGF-A에 대한 결합 특이성을 갖고, 상기 제2의 설계된 안키린 반복 도메인은 HGF에 대한 결합 특이성을 갖고, 상기 제3 및 제4의 설계된 안키린 반복 도메인은 각각 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 가지며, 상기 설계된 안키린 반복 도메인들은 폴리펩티드 링커들에 의해 연결된다. 일 실시 형태에서, 상기 제1, 제2, 제3 및 제4의 설계된 안키린 반복 도메인은 (N 말단으로부터 C 말단으로) 제3-제2-제1-제4, 제3-제4-제2-제1, 제4-제2-제1-제3, 또는 제4-제3-제2-제1, 더욱 더 바람직하게는 제3-제2-제1-제4, 또는 제4-제2-제1-제3, 더 바람직하게는 제3-제2-제1-제4의 순서로 존재한다.

[0083] 일 실시 형태에서, 본 발명은 적어도 제1, 제2, 제3 및 제4의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질에 관한 것이고, 상기 제1의 설계된 안키린 반복 도메인은 VEGF-A에 대한 결합 특이성을 갖고, 상기 제2의 설계된 안키린 반복 도메인은 HGF에 대한 결합 특이성을 갖고, 상기 제3 및 제4의 설계된 안키린 반복 도메인은 각각 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 가지며, 상기 재조합 결합 단백질은 10^{-7} M 미만, 바람직하게는 10^{-8} M 미만, 더 바람직하게는 10^{-9} M 미만, 더 바람직하게는 10^{-10} M 미만의 EC_{50} 으로 VEGF-A, 바람직하게는 인간 VEGF-A와 결합한다.

[0084] 일 실시 형태에서, 본 발명은 적어도 제1, 제2, 제3, 및 제4의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질에 관한 것이고, 상기 제3 및 제4의 설계된 안키린 반복 도메인은 각각 서열 번호 50의 아미노산 서열을 포함한다. 일 실시 형태에서, 본 발명은 적어도 제1, 제2, 제3, 및 제4의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질에 관한 것이고, 상기 제1의 설계된 안키린 반복 도메인은 서열 번호 18의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 제2의 설계된 안키린 반복 도메인은 서열 번호 26의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 제3 및 제4의 설계된 안키린 반복 도메인은 각각 서열 번호 50의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 설계된 안키린 반복 도메인들은, 각각 서열 번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드 링커들에 의해 연결된다.

[0085] 일 실시 형태에서 본 발명은 적어도 제1, 제2, 제3, 및 제4의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질에 관한 것이고, 상기 제1의 설계된 안키린 반복 도메인은 서열 번호 18의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 제2의 설계된 안키린 반복 도메인은 서열 번호 26의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 제3 및 제4의 설계된 안키린 반복 도메인은 각각 서열 번호 50의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 설계된 안키린 반복 도메인들은, 각각 서열 번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드 링커들에 의해 연결되며, 상기 설계된 안키린 반복 도메인들은 (N-말단 쪽으로부터 C 말단 쪽으로) 서열 번호 50 - 서열 번호 9 - 서열 번호 26 - 서열 번호 9 - 서열 번호 18 - 서열 번호 9 - 서열 번호 50으로 배열된다.

[0086] 일 실시 형태에서, 본 발명은 적어도 제1, 제2, 제3, 및 제4의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질에 관한 것이고, 상기 제1의 설계된 안키린 반복 도메인은 VEGF-A에 대한 결합 특이성을 갖고, 상기 제2의 설계된 안키린 반복 도메인은 HGF에 대한 결합 특이성을 갖고, 상기 제3 및 제4의 설계된 안키린 반복 도메인은 각각 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖고, 상기 설계된 안키린 반복 도메인들은, 각각 서열 번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드 링커들에 의해 연결되고, 상기 재조합 결합 단백질은, 상기 설계된 안키린 반복 도메인들이, 각각 서열 번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드 링커들에 의해 연결되는 재조합 결합 단백질에 비해 더 낮은, 즉 더 우수한 EC_{50} 으로 VEGF-A, 및/또는 HGF, 바람직하게는 VEGF-A와 결합한다. EC_{50} 에 대한 링커의 영향의 예는 실시예 8에 제공되어 있고, 용어 "더 낮은 EC_{50} "은 당업자에게 잘 알려져 있다. 바람직하게는, 용어 "더 낮은 EC_{50} "은 1.1배, 더 바람직하게는 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0배로 개선된 EC_{50} 값을 의미한다.

[0087] 일 실시 형태에서, 본 발명은 적어도 제1, 제2, 제3, 및 제4의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합

결합 단백질에 관한 것이고, 상기 제1의 설계된 안키린 반복 도메인은 VEGF-A에 대한 결합 특이성을 갖고, 상기 제2의 설계된 안키린 반복 도메인은 HGF에 대한 결합 특이성을 갖고, 상기 제3 및 제4의 설계된 안키린 반복 도메인은 각각 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖고, 상기 재조합 결합 단백질은, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 단지 하나의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질에 비해 더 낮은, 즉 더 우수한 EC₅₀으로 VEGF-A, 및/또는 HGF, 바람직하게는 VEGF-A와 결합한다. 실시예 8에 예가 제공되어 있다.

- [0088] 일 실시 형태에서, 본 발명은 서열 번호 134 내지 179, 바람직하게는 서열 번호 134 내지 158, 더 바람직하게는 서열 번호 134 내지 149, 더 바람직하게는 서열 번호 134 내지 140, 더 바람직하게는 서열 번호 134의 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 재조합 결합 단백질에 관한 것이다.
- [0089] 일 실시 형태에서, 본 발명은 서열 번호 134 내지 179, 바람직하게는 서열 번호 134 내지 158, 더 바람직하게는 서열 번호 134 내지 149, 더 바람직하게는 서열 번호 134 내지 140, 더 바람직하게는 서열 번호 134의 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택되고, 최대 50, 49, 48, 47, 46, 45, 44, 43, 42, 41, 40, 39, 38, 37, 36, 35, 34, 33, 32, 31, 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 또는 0개의 아미노산이 임의의 아미노산에 의해 대체된 아미노산 서열을 포함하는 재조합 결합 단백질에 관한 것이다.
- [0090] 주어진 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 설계된 안키린 반복 도메인 또는 재조합 결합 단백질에 관한 본 발명의 임의의 실시 형태에서, 동일하지 않은 아미노산은 설계된 안키린 반복 도메인 또는 재조합 결합 단백질의 임의의 위치에 위치할 수 있다.
- [0091] 마찬가지로, 최대 50, 49, 48, 47, 46, 45, 44, 43, 42, 41, 40, 39, 38, 37, 36, 35, 34, 33, 32, 31, 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 또는 0개의 아미노산이 임의의 아미노산에 의해 대체된 설계된 안키린 반복 도메인 또는 재조합 결합 단백질에 관한 본 발명의 임의의 실시 형태에서, 대체된 아미노산은 설계된 안키린 반복 도메인의 임의의 위치에 위치할 수 있다.
- [0092] 일 실시 형태에서, 본 발명은 서열 번호 134 내지 179, 바람직하게는 서열 번호 134 내지 158, 더 바람직하게는 서열 번호 134 내지 149, 더 바람직하게는 서열 번호 134 내지 140, 더 바람직하게는 서열 번호 134의 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 재조합 결합 단백질에 관한 것이다.
- [0093] 본 발명은 특히 서열 번호 134의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 재조합 결합 단백질에 관한 것이다.
- [0094] 일 실시 형태에서, 본 발명은, 최대 50, 49, 48, 47, 46, 45, 44, 43, 42, 41, 40, 39, 38, 37, 36, 35, 34, 33, 32, 31, 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 또는 0개의 아미노산이 임의의 아미노산에 의해 대체된 서열 번호 134의 아미노산 서열을 포함하는 재조합 결합 단백질에 관한 것이다.
- [0095] 본 발명은 더 특히 서열 번호 134의 아미노산 서열로 이루어진 아미노산 서열을 포함하는 재조합 결합 단백질에 관한 것이다. 일 실시 형태에서, 본 발명은 서열 번호 134의 아미노산 서열을 포함하는 재조합 결합 단백질에 관한 것이다.
- [0096] 일 실시 형태에서, 본 발명은 서열 번호 134 내지 179, 바람직하게는 서열 번호 134 내지 158, 더 바람직하게는 서열 번호 134 내지 149, 더 바람직하게는 서열 번호 134 내지 140, 더 바람직하게는 서열 번호 134의 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열로 이루어진 재조합 결합 단백질에 관한 것이다.
- [0097] 서열 번호 134가 바람직하다. 아미노산 서열이 서열 번호 134인 재조합 결합 단백질이 바람직하다. 아미노산 서열이 서열 번호 134인 단백질이 바람직하다. 서열 번호 134의 아미노산 서열로 이루어진 재조합 결합 단백질이 바람직하다.
- [0098] 다수의 특징은 서열 번호 134를 본 발명의 바람직한 재조합 결합 단백질이 되도록 한다. 이는 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 2개의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는데, 각각은 서열 번호 50으로 이루어지고, 이는, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 공지의 설계된 안키린 반복 도메인에 비해 개선된 저장 안정성 특성을 나타낸다 (실시예 9; 도 2 참조). 이는 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 2개의 설

게된 안키린 반복 도메인을 포함하고, 놀랍게도 개선된 약동학적 특성으로 이어진다 (실시예 5 및 실시예 6, 도 3 및 도 4). 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 2개의 설계된 안키린 반복 도메인은 다른 설계된 안키린 반복 도메인들을 플랭킹하고, 이는 관찰된 최상의 약동학적 특성으로 이어진다 (실시예 6). VEGF-A 및 HGF에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인들뿐만 아니라, 이들의 구조적 배열을 화합물의 활성을 최대화하도록 선택하였다 (실시예 8). 설계된 안키린 반복 도메인들은 PT-풍부 링커를 사용하여 연결되고, 이는 놀랍게도 개별의 설계된 안키린 반복 도메인들의 개선된 활성으로 이어지고 (실시예 8), 놀랍게도 개선된 약동학적 특성으로 이어진다 (실시예 5).

[0099] 일 실시 형태에서, 본 발명은 적어도 제1, 제2, 제3, 및 제4의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질에 관한 것이고, 상기 제1의 설계된 안키린 반복 도메인은 VEGF-A에 대한 결합 특이성을 갖고, 상기 제2의 설계된 안키린 반복 도메인은 HGF에 대한 결합 특이성을 갖고, 상기 제3 및 제4의 설계된 안키린 반복 도메인은 각각 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖고, 상기 제1, 제2, 제3, 및 제4의 설계된 안키린 반복 도메인은 폴리펩티드 링커들에 의해 연결되고, 상기 재조합 결합 단백질은, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 상기 제4의 설계된 안키린 반복 도메인이 결여된 재조합 결합 단백질에 비해, 최종 반감기의 증가, 바람직하게는 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40% 또는 45%의 최종 반감기의 증가를 나타낸다. 이러한 최종 반감기의 증가의 예는 실시예 5 및 실시예 6 및 도 3 및 도 4에 제공되어 있다.

[0100] 일 실시 형태에서, 본 발명은 본 발명의 설계된 안키린 반복 도메인 또는 재조합 결합 단백질을 더 바람직하게는 본 발명의 재조합 결합 단백질의 아미노산 서열을 인코딩하는 핵산에 관한 것이다. 일 실시 형태에서, 본 발명은 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 적어도 2개, 더 바람직하게는 2개의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 본 발명의 임의의 재조합 결합 단백질의 아미노산 서열을 인코딩하는 핵산에 관한 것이다. 일 실시 형태에서, 본 발명은 본 발명의 재조합 결합 단백질의 아미노산 서열을 인코딩하는 핵산에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 본 발명의 임의의 핵산을 포함하는 벡터에 관한 것이다. 핵산은 당업자에게 잘 알려져 있다. 실시예에서는, 핵산을 사용하여, 본 발명의 설계된 안키린 반복 도메인 또는 재조합 결합 단백질을 E. 콜라이에서 생성하였다.

[0101] 일 실시 형태에서, 본 발명은 본 발명의 재조합 결합 단백질 및/또는 설계된 안키린 반복 도메인, 또는 본 발명의 재조합 결합 단백질 및/또는 설계된 안키린 반복 도메인을 인코딩하는 핵산 및 선택적으로 약제학적으로 허용가능한 담체 및/또는 희석제를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0102] 일 실시 형태에서, 본 발명은 재조합 결합 단백질 또는 재조합 결합 단백질을 인코딩하는 핵산, 및 선택적으로 약제학적으로 허용가능한 담체 및/또는 희석제를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0103] 약제학적으로 허용가능한 담체 및/또는 희석제는 당업자에게 알려져 있으며, 하기에서 보다 상세히 설명된다. 또한, 하나 이상의 상기 언급된 재조합 결합 단백질 및/또는 설계된 안키린 반복 도메인 및/또는 핵산, 특히 재조합 결합 단백질을 포함하는 진단 조성물이 고려된다.

[0104] 약제학적 조성물은 본 명세서에 기재된 바와 같은 재조합 결합 단백질, 및/또는 설계된 안키린 반복 도메인, 및/또는 핵산, 및, 예를 들어 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed., 1980]에 기재된 바와 같은 약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 안정제를 포함한다. 당업자에게 공지된 적합한 담체, 부형제 또는 안정제는 식염수, 링거액 (Ringer's solution), 텍스트로스 용액, 헵크 용액 (Hank's solution), 고정유, 에틸 올레에이트, 식염수 중 5% 텍스트로스, 등장성 및 화학적 안정성을 향상시키는 물질, 완충액 및 보존제이다. 다른 적합한 담체는 단백질, 다당류, 폴리락트산, 폴리글리콜산, 중합체형 아미노산 및 아미노산 공중합체와 같은 조성물을 제공받는 개체에 유해한 항체의 생성을 스스로 유도하지 않는 임의의 담체를 포함한다. 약제학적 조성물은 또한 추가의 활성제, 예를 들어 항암제 또는 항혈관생성제 또는 추가의 생물 활성 화합물을 포함하는 병용 제형일 수 있다.

[0105] 본 발명의 일 실시 형태는 약제학적 조성물을 제조하기 위한, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 적어도 2개, 바람직하게는 2개의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 본 발명의 재조합 결합 단백질의 용도에 관한 것이고, 상기 재조합 결합 단백질은 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 단지 하나의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질에 비해, 증가된 최종 반감기, 바람직하게는 적어도 5%, 바람직하게는 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 150%, 200% 또는 250%의 증가된 최종 반감기를 나타낸다.

[0106] 일 실시 형태에서, 약제학적 조성물은 본 명세서에 기재된 바와 같은 적어도 하나의 재조합 결합 단백질 및 비

이온성 표면활성제(detergent)와 같은 표면활성제, 인산염과 같은 완충액 및 수크로스와 같은 당을 포함한다. 일 실시 형태에서, 이러한 조성물은 전술한 바와 같이 제조합 결합 단백질 및 PBS를 포함한다.

[0107] 일 실시 형태에서, 본 발명은 질병의 치료를 위한 본 발명에 따른 약제학적 조성물 또는 제조합 결합 단백질의 용도에 관한 것이다. 이러한 목적을 위해, 본 발명에 따른 약제학적 조성물 또는 제조합 결합 단백질은 이를 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량으로 투여된다. 투여는 국소 투여, 경구 투여 및 비경구 투여를 포함할 수 있다. 전형적인 투여 경로는 비경구 투여이다. 비경구 투여에서, 본 발명의 약제는 용액, 현탁액 또는 에멀전과 같은 단위 투여 주사용 형태로 상기 정의된 바와 같은 약제학적으로 허용가능한 부형제와 함께 제형화될 것이다. 투여량 및 투여 방식은 치료하고자 하는 개체 및 특정 질병에 따라 달라질 것이다.

[0108] 또한, 상기 언급한 임의의 약제학적 조성물 또는 제조합 결합 단백질은 장애의 치료를 위해 고려된다.

[0109] 본 발명의 약제학적 조성물은, 예를 들어, 비경구 투여에 의해 투여될 수 있다. 비경구 투여에서, 본 발명의 약제는 용액, 현탁액 또는 에멀전과 같은 단위 투여 주사용 형태로 상기 정의된 바와 같은 약제학적으로 허용가능한 부형제와 함께 제형화될 것이다. 투여량 및 투여 방식은 치료하고자 하는 개체 및 특정 질병에 따라 달라질 것이다. 일 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 상기 제조합 결합 단백질 또는 이러한 다른 약제학적 조성물은 정맥내 적용된다. 비경구 적용을 위해, 제조합 결합 단백질 또는 상기 약제학적 조성물은 볼루스(bolus) 주사로서 또는 느린 주입에 의해 치료적 유효량으로 주사될 수 있다.

[0110] 일 실시 형태에서, 본 발명은 의학적 질환의 치료 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 본 발명의 제조합 결합 단백질의 치료적 유효량을 이러한 치료를 필요로 하는 환자에 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시 형태에서, 본 발명은 의학적 질환의 치료 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 본 발명의 약제학적 조성물의 치료적 유효량을 이러한 치료를 필요로 하는 환자에 투여하는 단계를 포함한다. 실시예 14 (도 10)는 암의 치료를 위한 서열 번호 134로 이루어진 제조합 결합 단백질의 용도의 유용성을 예시한다. 일 실시 형태에서, 본 발명은 질병의 치료를 위한 본 발명의 약제학적 조성물의 용도에 관한 것이다. 일 실시 형태에서, 본 발명은 질병의 치료에 사용하기 위한 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0111] "의학적 질환" (또는 장애)은 부적절한 혈관생성을 특징으로 하는 것일 수 있다. 의학적 질환은 과증식성 질환일 수 있다. 치료에 적합한 의학적 질환의 예는 자가면역 장애, 염증성 장애, 망막병증 (특히, 증식성 망막병증), 신경퇴행성 장애, 감염 및 신생물성 질병을 포함한다. 본 명세서에 기재된 임의의 제조합 결합 단백질은 이러한 장애, 특히 자가면역 장애, 염증성 장애, 망막병증 및 신생물성 질병으로 이루어진 군으로부터 선택되는 장애의 치료를 위한 약제의 제조에 사용될 수 있다. 본 발명은 특히 의학적 질환의 치료 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 본 발명의 제조합 결합 단백질 또는 상기 약제학적 조성물의 치료적 유효량을 이러한 치료를 필요로 하는 환자에 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 상기 의학적 질환은 신생물성 질병이다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "신생물성 질병"은 급속하게 증식하는 세포 성장 또는 신생물을 특징으로 하는 세포 또는 조직의 비정상적인 상태 또는 질환을 지칭한다. 더 구체적인 의미에서, 이 용어는 암과 관련된다. 더 구체적인 의미에서, 이 용어는 신장암 및/또는 위암 및/또는 다발성 골수종과 관련될 수 있다. 용어 "치료적 유효량"은 환자에서 원하는 효과를 생성하기에 충분한 양을 의미한다.

[0112] 특히, 본 발명은 본 발명의 약제학적 조성물을 사용하는 의학적 질환의 치료에 관한 것이고, 상기 의학적 질환은 암이다.

[0113] 암 질병의 치료를 위한 본 발명의 제조합 결합 단백질 또는 상기 약제학적 조성물의 사용은 또한 당업계에 공지된 임의의 다른 치료법과 병용될 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "병용 사용"은 주어진 요법에 따라 수행되는 공동투여를 지칭할 것이다. 이것은 상이한 화합물들의 동시 투여뿐만 아니라 상이한 화합물들의 시간차(time-shifted) 투여를 포함한다 (예를 들어, 화합물 A가 1회 제공되고, 그 후 화합물 B가 수회 제공되거나, 또는 그 반대로 제공되거나, 또는 화합물 둘 모두 동시에 제공되고, 두 화합물 중 하나는 후기 단계에서도 제공됨).

[0114] 병리학적인 혈관생성을 포함하는 질병의 치료를 위한 제조합 단백질의 용도가 또한 고려된다. 용어 "병리학적인 혈관생성"은 몇몇 질병 상태의 유지 및 진행 동안의 혈관의 형성 및 성장을 지칭한다.

[0115] 추가의 실시 형태에서, 본 발명은 의학적 질환, 바람직하게는 신생물성 질병, 더 바람직하게는 암의 치료에 사용되는 약제의 제조를 위한 본 발명의 제조합 결합 단백질의 용도에 관한 것이다.

[0116] 일 실시 형태에서, 본 발명은 신생물성 질병, 특히 암일 수 있는 의학적 질환의 치료에 사용되는 약제의 제조를

위한 본 발명의 약제학적 조성물의 용도에 관한 것이다.

- [0117] 생체내 투여에 사용되는 제형은 무균성 또는 멸균성이어야 한다. 이는 멸균 여과 막을 통한 여과에 의해 용이하게 달성된다.
- [0118] 본 발명에서의 단일 선택과 관련하여, 용어 "~로 이루어진 군으로부터 선택된"은 특정 선택의 의미를 갖는다. 예를 들어, 일 실시 형태에서, "본 발명은 서열 번호 134의 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 재조합 결합 단백질에 관한 것이다"는 "본 발명은 서열 번호 134의 아미노산 서열을 포함하는 재조합 결합 단백질에 관한 것이다"의 의미를 갖는다.
- [0119] 일 실시 형태에서, 본 발명은 상기 언급된 임의의 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질에 관한 것이다. 일 실시 형태에서, 본 발명은 상기 언급된 서열 번호 134 내지 179 중 임의의 것을 포함하는 재조합 결합 단백질에 관한 것이다.
- [0120] 본 발명은 실시예에 기재된 특정 실시 형태로 제한되지 않는다. 다른 공급원이 사용되고, 하기에 기재된 대체적인 개요에 따라 처리될 수 있다.
- [0121] 본 명세서 전반에 걸쳐, 다수의 문헌이 인용되어 있다. 이들 문헌의 개시 내용은 본 명세서에 참고로 포함된다.
- [0122] 본 명세서는 "MD41211_Sequence_Listing.txt"로 명명된 본 명세서의 아미노산 서열 목록의 다수의 아미노산 서열을 참고하고, 서열 프로토콜의 아미노산 서열은 본 명세서에 참고로 포함된다.
- [0123] 실시예
- [0124] 본 명세서에 개시된 모든 표준 물질 및 시약은 당업자에게 알려져 있으며, 구매가능하거나, 익히 공지된 기법을 사용하여 제조할 수 있다.
- [0125] 재료
- [0126] 화학물질은 Sigma-Aldrich (스위스 소재)로부터 구입하였다. 올리고뉴클레오타이드는 Microsynth (스위스 소재)로부터 입수하였다. 달리 언급되지 않는 한, DNA 중합효소, 제한 효소 및 완충액은 New England Biolabs (미국 소재) 또는 Thermo Fisher Scientific Fermentas (리투아니아 소재)로부터 입수하였다. 클로닝 및 단백질 생성 균주는 E. 콜라이 XL1-blue (미국 소재의 Stratagene) 또는 BL21 (미국 소재의 Novagen)이었다. 재조합 VEGF-A (인간, 마우스, 래트), VEGF-C, PDGF-AB, 및 HGF (인간, 사이노물거스 원숭이, 마우스)는 R&D Systems (미국 미네아폴리스 소재의 Biotechne), Peprotech (미국 록키 힐 소재), Sino Biological (중국 베이징 소재), ReliaTech (독일 볼렌뷔텔 소재)로부터 입수하거나, 중국 햄스터 난소 세포 또는 피키아 파스토리스 (*Pichia pastoris*)에서 생성하고, 표준 프로토콜에 따라 정제하였다. 다른 종의 혈청 알부민은 Sigma-Aldrich, Innovative Research (미국 노비 소재), CSL Behring (스위스 소재)으로부터 입수하거나, 표준 방법을 사용하여 동물로부터 직접 수집하였다. 바이오티닐화된 VEGF-A 또는 HGF는 표준 바이오티닐화 시약 및 방법 (미국 소재의 Thermo Fisher Scientific Inc)을 사용하여 바이오틴 모이어티(moiety)를 단백질의 1차 아민에 커플링시킴으로써, 화학적으로 획득하였다. 항체는 Thermo Fisher Scientific 또는 QIAgen (독일 소재)으로부터 입수하거나, 또는 마우스 또는 토끼에서의 표준 면역화 및 하이브리도마 절차를 사용하여 생성하였으며, 절차는 관련 업계의 당업자에게 잘 알려져 있다. 세포 배양 시약은 Lonza (스위스 소재), Roche (스위스 소재), Thermo Fisher Scientific 및 Promocell (독일 소재)로부터 입수하였다.
- [0127] 분자 생물학
- [0128] 달리 언급되지 않는 한, 방법은 기재된 프로토콜에 따라 수행한다 (문헌 [Sambrook J., Fritsch E.F. and Maniatis T., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory 1989, New York]).
- [0129] 설계된 안키린 반복 도메인, 라이브러리 및 선택
- [0130] 설계된 안키린 반복 단백질 라이브러리를 생성하는 방법, 설계된 안키린 반복 단백질 라이브러리의 예 및 설계된 안키린 반복 단백질의 라이브러리로부터 설계된 안키린 반복 단백질을 선택하는 방법이 기재되어 있다 (국제특허 공개 WO 2002/020565호; 국제특허 공개 WO 2010/060748호; 국제특허 공개 WO 2012/069654호; 국제특허 공개 WO 2012/069655호; 국제특허 공개 WO 2014/001442호; 문헌 [Binz et al. 2004, loc. cit.]).
- [0131] 실시예 1: VEGF-A, HGF 또는 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인의 선택, 발현,

정제 및 분석

[0132] 리보솜 디스플레이 (문헌 [Binz et al., 2004, loc. cit.])를 사용하여, VEGF-A에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인의 생성의 경우에는 국제특허 공개 WO 2010/060748호에 기재된 방법에 의해, HGF에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인의 생성의 경우에는 국제특허 공개 WO 2014/191574호에 기재된 방법에 의해, 그리고 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인의 생성의 경우에는 국제특허 공개 WO 2012/069654호에 기재된 방법에 의해, 조합 라이브러리로부터 VEGF-A, HGF 또는 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인을 선택하였다. 선택된 클론들의 특이적 표적 (각각, VEGF-A, HGF 또는 혈청 알부민) 및 비특이적 표적 (예를 들어, MBP, E. 콜라이 말토스 결합 단백질)에 대한 결합을 조 추출물(crude extract) ELISA에 의해 평가하였으며, 이는, 각각 VEGF-A, HGF 또는 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 수백 개의 설계된 안키린 반복 도메인이 각각의 선택에서 개별적 표적에 대해 성공적으로 선택되었음을 나타낸다. 예를 들어, 서열 번호 12 내지 22의 설계된 안키린 반복 도메인은 VEGF-A에 대한 결합 특이성을 갖는 안키린 반복 도메인의 아미노산 서열을 구성하고, 서열 번호 23 내지 37의 설계된 안키린 반복 도메인은 HGF에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인의 아미노산 서열을 구성하고, 서열 번호 40 내지 56의 설계된 안키린 반복 도메인은 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인의 아미노산 서열을 구성한다.

[0133] VEGF-A, HGF 또는 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 이들 설계된 안키린 반복 도메인 및 알려진 결합 특이성이 없는 음성 대조군의 설계된 안키린 반복 도메인 (즉, 단백질 #10 및 #11)을 단순 단백질 정제를 용이하게 하도록 N 말단 His 태그를 제공하는 pQE (독일 소재의 QIAgen) 기반 발현 벡터 내로 클로닝하였다. 예를 들어, 국제특허 공개 WO 2010/060748호에 기재된 바와 같이, 당업자에게 공지된 방법에 의해 단백질을 생성 및 정제하였다.

[0134] 실시예 2: 표면 플라즈몬 공명을 사용한 설계된 안키린 반복 도메인의 특성화

[0135] SPR을 ProteOn 기기 (BioRad)를 사용하여 측정하였고, 당업자에게 공지된 표준 절차에 따라 측정을 수행하였다. 선택된 단백질에 대해 측정된 Kd 값이 표 1 내지 표 3에 나열되어 있다.

[0136] [표 1]

인간 VEGF-A 에 결합하는 설계된 안키린 반복 도메인의 해리 상수의 예

단백질 #*	Kd [pM]
12	94
13	96
16	141

* 이 표에서 단백질 #12, #13 및 #16은 서열 번호 12, 13 및 16의 상응하는 아미노산 서열 및 추가로 N 말단 His 태그 (서열 번호 1)로 이루어진 설계된 안키린 반복 도메인을 나타낸다.

단백질 #14, #15 및 #17 내지 #22의 경우에, 유사한 VEGF-A 해리 상수 값이 얻어져 있다.

[0137]

[0138] [표 2]

인간 HGF 에 결합하는 설계된 안키린 반복 도메인의 해리 상수의 예

단백질 #*	Kd [pM]
23	16
24	163
25	66
26	51
27	129
28	26
29	25

* 이 표에서 단백질 #23 내지 #29 는 서열 번호 23 내지 29 의 상응하는 아미노산 서열 및 추가로 N 말단 His 태그 (서열 번호 1)로 이루어진 설계된 안키린 반복 도메인을 나타낸다.
단백질 #30 내지 #37 의 경우에, 유사한 HGF 해리 상수 값이 얻어져 있다.

[0139]

[0140] [표 3]

인간 HSA 에 결합하는 설계된 안키린 반복 도메인의 해리 상수의 예

단백질 #*	Kd [nM]
44	26
45	13
46	22
47	27
48	20
49	15
50	27
51	14
52	6
54	11
55	15

* 이 표에서 단백질 #44 내지 #55 는 서열 번호 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 54, 및 55 의 상응하는 아미노산 서열 및 추가로 N 말단 His 태그 (서열 번호 1)로 이루어진 설계된 안키린 반복 도메인을 나타낸다.
단백질 #40 내지 #43, #53, #56, 및 #57 의 경우에, 유사한 인간 혈청 알부민 해리 상수 값이 얻어져 있다.

[0141]

[0142] 실시예 3: 경쟁 결합 검정 및 수용체 경쟁 결합 검정

[0143]

VEGF-A, HGF 또는 혈청 알부민 각각에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인의 경쟁 검정에 의한 특성화. 이러한 검정은 당업자에게 잘 알려져 있다. VEGF-A에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인에 대해, 제조사 (VEGF-A Quantikine 키트 DVE00, R&D Systems)에 따라, 정량적인 샌드위치 효소 면역검정 기법을 사용하였다. VEGF-A에 특이적인 단일클론 항체를 마이크로플레이트 상에 미리 도포하였다. 다양한 농도의 VEGF-A 표준 및 VEGF-A (20 pM) 및 단백질 #18, #19 또는 #20의 혼합물을 웰에 적용하였고, 존재하는 임의의 유리된 VEGF-A (즉, 설계된 안키린 반복 도메인에 결합되지 않음)는 고정화된 항체에 의해 결합된다. 임의의 비결합 물질을 세척한 후, VEGF-A에 특이적인 효소-연결된 다클론 항체를 웰에 첨가한다. 세척하여 임의의 비결합 항체-효소 시약을 제거한 후, 기질 용액을 웰에 첨가하고 이는 초기 단계에서 결합된 VEGF-A의 양에 비례하여 발색된다. 발색을 중지시키고, 색의 강도를 측정한다. 이 검정에서, 시험된 설계된 안키린 반복 단백질은 높은 VEGF-A 억제 효능을 나타내었다. Graph Pad Prism 소프트웨어 및 당업자에게 공지된 표준 절차를 사용하여, 전술한 바와 같이 얻어진 그러한 적정 곡선으로부터 IC₅₀ 값을 계산하였다. HGF에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인에 대해, cMet 수용체 경쟁 검정을 수행하였다. 이 목적을 위해, PBS 중의 5 nM의 인간 cMet 수용체를 Maxisorp 플레이트에서 4°C에서 밤새 고정화하였다. PBS 0.05% TWEEN 20으로

세척한 후, 플레이트를 실온에서 0.05% TWEEN 20 및 0.25% 카제인을 함유하는 PBS를 사용하여 300 rpm으로 진탕하면서, 2시간 동안 블로킹하였다. 일정한 농도의 5 nM의 인간 HGF를 PBS 0.05% TWEEN 20 중에서 희석 플레이트에서 1000 nM 내지 1 pM의 단백질 #23, #26, #28 및 #29 (각각 1:4의 연속 희석물)와 함께 실온에서 30분 동안 사전 인큐베이션하였다. PBS 0.05% TWEEN으로 ELISA 플레이트를 세척한 후, 사전 인큐베이션된 샘플을 ELISA 플레이트로 옮기고, 플레이트를 300 rpm으로 진탕하면서 2시간 동안 실온에서 인큐베이션하였다. PBS 0.25% TWEEN으로 세척한 후, 200 ng/mL의 항 인간 HGF 항체를 300 rpm으로 진탕하면서 실온에서 1시간 동안 첨가하였다. PBS 0.05% TWEEN으로 세척한 후, 100 ng/mL의 HRP 접합된 다클론 항-HGF 중 항체를 300 rpm으로 진탕하면서 실온에서 30분 동안 첨가하였다. 검출은 1:3으로 희석된 BM 블루(blue) POD (Roche)를 사용하였다. 1 M H₂SO₄의 첨가에 의해, 15분 후에 색 반응을 중지시켰다. A620을 기준 과장으로 사용하여 A450에서 판독을 수행하였다.

[0144] 이러한 검정에 의해 얻어진 예시적인 IC₅₀ 값이 표 4 및 표 5에 제공되어 있다. 단백질 #12 내지 #17, #21에 의한 경우에, 유사한 VEGF-A IC₅₀ 값이 얻어져 있고, 단백질 #24, #25, #27, 및 #30 내지 #37에 의한 경우에, 유사한 HGF IC₅₀ 값이 얻어져 있다.

[0145] [표 4]

설계된 안키린 반복 도메인에 의한 항체의 VEGF-A 결합의 억제 (평균 IC₅₀ 값)

단백질 #*	IC ₅₀ [pM]
#18	13
#19	13
#20	4

* 이 표에서 단백질 #18 내지 #20은 서열 번호 18 내지 20의 상응하는 아미노산 서열 및 추가로 N 말단 His 태그 (서열 번호 1)로 이루어진 설계된 안키린 반복 도메인을 나타낸다.

[0146]

[0147] [표 5]

설계된 안키린 반복 도메인에 의한 cMET에 대한 HGF 결합의 억제 (평균 IC₅₀ 값)

단백질 #*	IC ₅₀ [pM]
23	915
26	623
28	955
29	1357

* 이 표에서 단백질 #23, #26, #28 및 #29는 서열 번호 23, 26, 28 및 29의 상응하는 아미노산 서열 및 추가로 N 말단 His 태그 (서열 번호 1)로 이루어진 설계된 안키린 반복 도메인을 나타낸다.

[0148]

[0149] 실시예 4: 재조합 결합 단백질, 특히 2개, 3개 또는 4개의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 단백질, 및 다른 반복 단백질의 생성

[0150] 설계된 안키린 반복 도메인 또는 재조합 결합 단백질을 인코딩하는 DNA를 당업자에게 잘 알려진 유전적 수단에 의해 생성하였다. 서열 번호 58 내지 133의 아미노산 서열의 군으로부터 선택되고, N 말단에 서열 번호 1 또는 아미노산 GS를 추가로 갖는 재조합 결합 단백질, 또는 서열 번호 134 내지 179의 아미노산 서열의 군이나 또는 서열 번호 10 내지 57의 아미노산 서열의 군으로부터 선택되는 설계된 안키린 반복 도메인으로부터 선택되고, N 말단에 서열 번호 1 또는 아미노산 GS를 추가로 갖는 재조합 결합 단백질을 Qiagen (독일 소재)의 pQE 발현 시스템을 사용하고 표준 기법을 사용하여 에스케리키아 콜라이의 세포질에서 발현시켰다. 아미노산 GS가 N 말단에 존재하는 경우에, 발현 벡터에 의해 추가로 인코딩된 Met 잔기는 발현된 폴리펩티드로부터 E. 콜라이의 세포질에서 효과적으로 절단되었는데, 이는 개시 Met 뒤에 작은 Gly 잔기 (즉, 서열 번호 134 내지 179의 위치 1의 아미노산)가 이어지기 때문이다. 세포를 French 프레스를 사용하여 용해시키고, 당업자에게 잘 알려진 표준 크로마토그래피 기법을 사용하여, 단백질을 조 세포 추출물로부터 거의 균질하게 정제하였다.

[0151] 실시예 5: 재조합 결합 단백질에 포함된 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인의 수의 증가에 의한 약동학적 특성의 개선 - 마우스 약동학적 연구.

[0152] 마우스 약동학적 연구를 위해, 실시예 4에 기재한 바와 같이 제조된 단백질 #57, #62, #63, #64, #68, #73, #74, #82, #83, #97, #109, 및 #110 (서열 번호 57, 62, 63, 64, 68, 73, 74, 82, 83, 97, 109, 및 110에 상응하고, N 말단에 서열 번호 1을 추가로 갖는 단백질)을 문헌 [Zahnd, C., Kawe, M., Stumpp, M.T., de Pasquale, C., Tamaskovic, R., Nagy-Davidescu, G., Dreier, B., Schibli, R., Binz, H.K., Waibel, R., Plückthun, A., Cancer Res.70, 1595-1605, 2010]에 기재된 바와 같이 방사성 표지하고, 암컷 BALB/c 마우스의 꼬리 정맥 내로 단회 정맥내 볼루스 주사로서 100 μ L 중의 10 μ g으로 각각 투여하였다. 각각의 마우스의 혈청 샘플을 다양한 시점에서 수집하고, 축적된 방사성을 감마-신틸레이션 계수기 (gamma-scintillation counter)를 사용하여 측정하였다.

[0153] 이들 실험에서, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 2개의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 단백질은 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 단지 하나의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 비교 작제물에 비해 개선된 약동학적 특성을 일관되게 나타내었다 (도 3). 예를 들어, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 단일의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 단백질 #57 (C 말단 폴리펩티드가 추가된 서열 번호 51을 포함하는 서열 번호 57)과, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 2개의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 단백질 #62 및 #63 (GS- (서열 번호 63) 또는 PT-풍부 (서열 번호 62) 폴리펩티드 링커들에 의해 연결된 2회의 서열 번호 51)의 비교는, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 2개의 설계된 안키린 반복 도메인을 갖는 것이, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 단지 단일의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 단백질에 비해, 예를 들어 주사 후 24시간째 (+57% GS; +59% PT), 48시간째 (+76% GS; +82% PT) 또는 72시간째 (+79% GS; +94% PT)에 더 높은 % ID로 이어지고, 개선된 최종 반감기 (+38% GS; +48% PT)로 이어진다는 것을 나타낸다 (도 3a). 특히, PT-풍부 링커, 특히 서열 번호 9를 사용하면, 개선된 약동학적 특성으로 이어진다 (도 3a). 다음의 3개의 실시예는 단백질에 존재하는 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 (하나가 아닌) 2개의 설계된 안키린 반복 도메인을 가짐으로써 약동학적 특성을 개선시키는 방법이 상이한 설계된 안키린 반복 도메인들을 포함하는 상이한 단백질들에 대해 전환가능하다는 것을 나타낸다. 예를 들어, 서열 번호 22 (혈청 알부민 이외의 다른 표적에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인) 및 서열 번호 51 (혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인)을 포함하는 단백질 #64와, 각각 서열 번호 22 및 2회의 서열 번호 51을 포함하는 단백질 #73 및 #74 (단백질 #73은 서열 번호 22를 플랭킹하는 서열 번호 51을 갖고, 단백질 #74는 서열 번호 22의 N 말단에 서열 번호 51을 갖음)의 약동학적 프로파일의 비교는, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 2개의 설계된 안키린 반복 도메인을 갖는 것이, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 단지 단일의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 단백질에 비해, 예를 들어 주사 후 24시간째 (+62% N-말단; +89% 플랭킹), 또는 48시간째 (+136% N-말단; +175% 플랭킹)에 더 높은 % ID로 이어지고, 개선된 최종 반감기 (N-말단 또는 플랭킹 둘 모두에 대해 +63% 초과)로 이어진다는 것을 나타낸다 (도 3b). 마찬가지로, 2회의 서열 번호 11 (알려진 결합 특이성이 없는 설계된 안키린 반복 도메인) 및 1회의 서열 번호 51 (혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인)을 포함하는 단백질 #82와, 2회의 서열 번호 11 및 2회의 서열 번호 51 (N-말단)을 포함하는 단백질 #109의 약동학적 프로파일 비교는, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 2개의 설계된 안키린 반복 도메인을 갖는 것이, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 단지 단일의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 단백질에 비해, 예를 들어 주사 후 24시간째 (+12%), 또는 48시간째 (+35%)에 더 높은 % ID로 이어지고, 개선된 최종 반감기 (+71%)로 이어진다는 것을 나타낸다 (도 3c). 또한, 서열 번호 38 및 39 (각각 혈청 알부민 이외의 다른 표적에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인) 및 서열 번호 50 (혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인)을 포함하는 단백질 #83과, 각각 서열 번호 38 및 39 및 2회의 서열 번호 50 (서열 번호 38 및 39를 플랭킹함)을 포함하는 단백질 #110의 약동학적 프로파일 비교는, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 2개의 설계된 안키린 반복 도메인을 갖는 것이, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 단지 단일의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 단백질에 비해, 예를 들어 주사 후 24시간째 (+198%), 48시간째 (+198%), 또는 72시간째 (+228%)에 더 높은 % ID로 이어지고, 개선된 최종 반감기 (+19%)로 이어진다는 것을 나타낸다 (도 3d). 또한, 단백질 #97은 단백질 #68에 비하여 유의하게 개선된 약동학적 특성을 나타내었으며, 예를 들어, 최종 반감기는 각각 21시간 및 16시간이었는데, 이는, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 2개의 설계된 안키린 반복 도메인을 갖는 것이 단지 하나의 이러한 도메인을 갖는 것에 비하여 유리하다는 것을 나타낸다.

[0154] 이러한 결과는 놀랍게도, 재조합 결합 단백질에서 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는, 하나가 아닌 2개의

설계된 안키린 반복 도메인을 사용하면, 개선된 약동학적 특성으로 이어진다는 것을 나타내며, 이는 실시예 6에서 추가로 논의된 바와 같다.

[0155] 실시예 6: 제조합 결합 단백질에 포함된 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인의 수의 증가에 의한 약동학적 특성의 개선 - 사이노몰거스 원숭이 약동학적 연구.

[0156] 사이노몰거스 원숭이 약동학적 연구를 위해, 실시예 4에 기재된 바와 같이 제조된 단백질 #57, #62 및 #97 (서열 번호 57, 62 및 97에 상응하고, N 말단에 서열 번호 1을 추가로 갖는 단백질) 및 단백질 #134 (서열 번호 134에 상응하는 단백질)를 0.5 내지 100 mg/kg의 목표 용량 수준으로 30분 동안 정맥내 주입을 통해 사이노몰거스 원숭이에게 투여하였다. 혈액 샘플을 투여 전에 수집하고, 선택된 시점, 예를 들어 주입 종료 후 (즉, 주사 후) 5분, 10분, 0.5시간, 1시간, 2시간, 4시간, 8시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 120시간 및 168시간째에 다시 수집하였다. 혈액 샘플을 실온에서 방치하고, 원심분리하여 혈청을 생성한 후, 분석할 때까지 -80℃에 저장하였다. 약동학적 파라미터는 당업자에게 잘 알려진 절차를 사용하여 결정하였다. 포획 시약으로서 토끼 단일클론 항-설계된 안키린 반복 도메인 항체를 그리고 검출 시약으로서 뮌 단일클론 항-설계된 안키린 반복 도메인 항체를 사용한 샌드위치 ELISA에 의해, 그리고 표준 곡선을 사용하여, 단백질 #57, #62, #97 및 #134의 혈청 농도를 측정하였다. Phoenix WinNonLin (미국 프린스턴 소재의 Certara) 또는 GraphPadPrism (미국 라호이아 소재의 GraphPad Software)과 같은 표준 소프트웨어, 및 비구획 분석과 같은 표준 분석을 사용하여 약동학적 파라미터를 결정하였다. 생성된 약동학적 프로파일은 도 4에 나타나 있다. 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 2개의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 단백질은 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 단지 하나의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 비교 작제물에 비해 개선된 약동학적 특성을 일관되게 나타내었다. 예를 들어, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 단일의 설계된 안키린 반복 도메인 (서열 번호 51)을 포함하는 단백질 #57 (0.5 mg/Kg; 27.7 nmol/kg)을 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 2개의 설계된 안키린 반복 도메인 (PT-푸부 폴리펩티드 링커에 의해 연결된 2회의 서열 번호 51)을 포함하는 단백질인 단백질 #62 (1.04 mg/Kg; 34.5 nmol/kg)와 비교함으로써, 그 결과는, 단백질 내에 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 2개의 설계된 안키린 반복 도메인을 갖는 것이 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 단지 단일의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 단백질에 비해, 더 높은 노출물 (2138 d*nmol/L 대 4676 d*nmol/L, 즉 +119%, 7일째까지 계산됨)로 이어지고, 감소된 제거율 (0.0108 L/(d*kg) 대 0.0031 L/(d*kg); 즉 -71%)로 이어지고, 개선된 최종 반감기 (4.57 d 대 9.00 d, 즉, +97%, 1일째로부터 7일째까지 계산됨)로 이어진다는 것을 나타낸다 (도 4a). 또한, 4일째 (23.39% 대 57.72%; +148%), 5일째 (19.00% 대 48.41%; +155%), 및 6일째 (18.5% 대 51.94%; +175%)에 단백질 #57을 단백질 #62와 비교하면, 주사 후 10분째에 측정된 농도에 대해 정규화된, 주사된 용량 백분율은 증가한다. 사이노몰거스 원숭이에서의 추가의 실시예로서, 단백질 #134 (실시예 4에 기재된 바와 같이 생성된 서열 번호 134에 상응하는 단백질)를 10 마리의 동물 각각에서 상이한 용량으로 시험하고 (각각의 용량마다, 5 마리의 수컷, 5 마리의 암컷), 최종 반감기를 WinNonLin 고려 농도 값을 사용하여 7일째까지 평가하였다. 단백질 #134는 사이노몰거스 원숭이에 대해 1 mg/kg으로 제공된 경우에는 4.0일 (95시간) (이에 비하여, 단백질 #97은 1 mg/kg에서 2.7일 (65시간)의 최종 반감기를 나타냄(+46%)), 10 mg/kg으로 제공된 경우에는 5.3일 (127시간), 100 mg/kg으로 제공된 경우에는 5.8일 (139시간)의 평균 최종 반감기를 나타내었다. 사이노몰거스 원숭이에서 단백질 #97과 대비한 단백질 #134의 약동학적 프로파일이 도 4b에 나타나 있다. 실시예 5에서와 유사하게, 이러한 결과는 놀랍게도, 제조합 결합 단백질에서 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는, 하나가 아닌 2개의 설계된 안키린 반복 도메인을 사용하면, 개선된 약동학적 특성으로 이어진다는 것을 나타낸다. 이들 결과는 하기에서 논의된다.

[0157] 어떠한 알부민 결합 활성도 없는 경우에, 제조합 결합 단백질은 마우스 및 사이노몰거스 원숭이 둘 모두에서 분단위의 범위에서 최종 반감기를 갖는다 (국제특허 공개 WO 2012/069654호 참조). 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 적어도 하나의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 단백질은, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인이 존재하지 않는 경우보다 훨씬 더 큰 최종 반감기를 나타낸다. 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 하나의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 단백질의 약동학적 프로파일이 도 3a 및 도 4a에 나타나 있다.

[0158] 이 기술은 연쇄상구균 단백질 G로부터 유래된 알부민 결합 도메인 (ABD)인 다른 혈청 알부민 결합 단백질 도메인의 결합가의 효과가 조사된 연구 (문헌 [Hopp et al., 2010; loc. cit.])를 포함한다. 다른 연구는 단백질 도메인이 아닌 C 말단 융합 펩티드 (국제특허 공개 WO 2011/095545호)를 사용한다. ABD는 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 나선형 단백질 도메인이다. 중요하게는, 문헌 [Hopp et al. 2010 (loc. cit.)]은 제조합 결합 단백질에 2개의 이러한 ABD (하나는 N 말단에 그리고 하나는 C 말단에)를 갖는 것이 단지 하나의 ABD (C

말단에)를 포함하는 재조합 결합 단백질에 비해, 마우스에서 유의하게 개선된 최종 반감기로 이어지지 않는다는 것을 나타낸다 (37.9 ± 1.1 시간 대 36.4 ± 4.8 시간). 특히, 주사 후 24시간 및 72시간째에, 하나의 ABD를 포함하는 재조합 결합 단백질은 2개의 ABD를 포함하는 재조합 결합 단백질과 동일한 주사된 용량 백분율을 나타내었는데, 이는 2개의 재조합 결합 단백질의 등가의 약동학적 특성을 나타낸다. ABD에 의한 발견을 기반으로 하여, 당업자는, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인과 같은 2개의 알부민 결합 단백질 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질이, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 단지 하나의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질에 비해, 개선된 약동학적 특성을 갖지 않을 것으로 예측할 것이다. 놀랍게도, 본 발명자들은 이것이 사실이 아니라는 것을 밝혀내었다. 문헌 [Hopp et al. (loc. cit.)]과 달리, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 2개의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질은 놀랍게도 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 단지 하나의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질에 비해 명백하게 연장된 최종 반감기를 나타내었다.

[0159] 이들 실시예는 많은 추가적인 발견들을 예시한다. 예를 들어, 단백질 #134의 약동학적 특성은 단백질 #97의 약동학적 특성보다 우수한데, 이는 개별의 설계된 안키린 반복 도메인들의 선택의 중요성을 나타낸다. 서열 번호 134를, 최대 활성 및 최적의 약동학적 특성으로 이어지는 성분들로 구성되도록 선택하였다. 또한, 단백질 #134 내의 설계된 안키린 반복 도메인의 배열을 최적의 약동학적 특성으로 이어지도록 선택하였다. 마우스 및 사이노물거스 원숭이의 약동학과 관련하여 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 2개의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 4개의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질을 분석하는 경우에, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 2개의 설계된 안키린 반복 도메인이 다른 2개의 설계된 안키린 반복 도메인을 플랭킹하는 재조합 결합 단백질에 대해 가장 유리한 약동학적 특성이 관찰되었다.

[0160] 이 실시예의 예들이 혈청 알부민 이외의 다른 표적에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인들의 상이한 조합을 포함하므로, 약동학적 특성을 개선하기 위해 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 적어도 2개의 설계된 안키린 반복 도메인을 사용하는 접근법은 여러 개의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 단백질에 대체적으로 적용가능한 것으로 나타난다.

[0161] 실시예 7: 단백질 #134에 의한 2개의 인간 혈청 알부민 분자의 동시 결합.

[0162] 단백질 #134 (서열 번호 134로 이루어지고, N 말단에 GS를 추가로 갖는 재조합 결합 단백질)를 실시예 4에 기재된 바와 같이 제조하였다. 정제된 인간 혈청 알부민 (HSA)인 단백질 #134뿐만 아니라, 단백질 #134/HSA 혼합물 (1:2 화학량론)을 다각 정적 광 산란 (SEC-MALS)에 커플링된 크기 배제 크로마토그래피에 의해 분석하였다. Wyatt (미국 소재) MALS 및 굴절률 검출기에 연결된 Agilent 1200 시스템 (미국 소재의 Life Technologies) (유량: 0.6 mL/분; 주사 부피: 100 μ L; 컬럼: GE Healthcare (미국 소재) Superdex200 10/300 GL) 상에서 표 6의 단백질을 30 μ M (단백질 #134) 또는 60 μ M (HSA) 농도로 사용하여, SEC-MALS를 수행하였다. 단백질 #134/HSA 혼합물을 주사 전에 20°C에서 3시간 동안 사전 인큐베이션하였다. 크로마토그램이 도 5에 나타나 있으며, 용출액의 분자 질량을 결정하고 이론 분자 질량과 비교하였는데, 이는 표 6에 나타난 바와 같다. 이 실험을 위하여, AEKTA 프라임 시스템 (GE Healthcare; 2.0 mL/min, PBS, 등용매 유동, PBS 희석된 HSA 중의 1:20의 주사 부피 10 mL, 4 mL의 분획들을 수집함) 상의 Superdex 200_26.60 컬럼을 사용하여 100 mg HSA (CSL Behring 20% 용액)를 정제하였다. SEC-MALS 실험의 수행을 위하여 주 피크의 피크 분획을 사용하였다.

[0163] 30 μ M의 단백질 #134는 예측된 분자량의 단백질을 함유하는 용출 분획들을 갖는 단분산 상태였다 (도 5). 마찬가지로, 60 μ M의 정제된 HSA는 예측된 분자량의 단백질을 함유하는 용출 분획들을 갖는 단분산 상태였다 (표 6). 30 μ M 단백질 #134와 60 μ M HSA의 혼합물은 SEC에서 2개의 피크를 생성하였다. 하나의 피크는 1:2 (단백질 #134/HSA) 복합체에 상응하는 분자량의 단백질 복합체를 함유하였는데, 이는, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 2개의 설계된 안키린 반복 도메인이 동시에 기능함을 나타낸다. 또한, 이 피크의 끝부분에서, 1:1 (단백질 #134/HSA) 복합체에 상응하는 분자량의 단백질 복합체를 검출할 수 있었다. 또한, 유리 HSA를 검출할 수 있었다. 이 양이 미미하므로, 주 피크가, 관찰된 중량과 이론상 일치하는 2:1 (단백질 #134/HSA) 복합체라는 것은 배제될 수 있으나, 75%의 유리 HSA에 상응하는 큰 분획이 예측될 것이다. 유리 단백질 #134/HSA는 검출할 수 없었다. 1:2 (단백질 #134/HSA) 복합체의 분자량보다 큰 것에 상응하는 분자량의 피크는 검출되지 않았다. SEC-MALS 측정 및 SEC-MALS 측정에서 관찰되는 변화는 당업자에게 잘 알려져 있다.

[0164] [표 6]

단백질 #134 및 HSA 뿐만 아니라 복합체 단백질 #134/HSA 의 정적 광 산란에 커플링된 크기 배제 크로마토그래피.

피크	이론적 화학량론 및 MW	측정된 MW
HSA	69366.6 Da	63350 Da
단백질 #134	62397.0 Da	58700 Da
단백질 #134/HSA 끝부분	1:1, 131763.6 Da	132500 Da
단백질 #134/HSA 중간부분	1:1 및 1:2 의 혼합물, MW 는 비에 의존됨.	173700 Da
단백질 #134/HSA 앞부분	1:2, 201130.2 Da	197500 Da

[0165]

[0166] 정적 광 산란에 커플링된 크기 배제 크로마토그래피에서 단백질 #97 및 단백질 #102, 단백질 #109, 단백질 #110 을 분석하는 경우에, 하나의 재조합 결합 단백질에 의한 2개의 인간 혈청 알부민 분자의 동시 결합이 유사하게 관찰된다.

[0167] 실시예 8: 링커 조성물의 선택 및 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인의 수의 선택에 의한 표적 결합 활성의 최대화

[0168] 단백질 도메인들을 연결하는 폴리펩티드 링커들은 당업자에게 잘 알려져 있다. Gly-Ser-풍부 링커는 단일 사슬 Fv 항체 단편으로부터 잘 알려져 있고, 이들은 2개의 Fv 폴리펩티드 사슬을 연결시키는 데 사용된다. 예를 들어, 항체 힌지 영역 또는 비구조화된 폴리펩티드, 예를 들어, 아미노산 Ala, Glu, Lys, Pro, Ser, Thr (국제특허 공개 WO 2007/103515호) 또는 Ala, Pro, 및 Ser (국제특허 공개 WO 2008/155134호)을 주로 포함하는 서열을 포함하는 다양한 다른 폴리펩티드 링커가 존재한다. 또한, Pro-Thr-풍부 링커가 개시되어 있다 (국제특허 공개 WO 2014/191574호). 이러한 링커에 의해 연결된 단백질 도메인들의 특성에 대한 이러한 링커의 효과를 모든 링커/도메인 조합에 대해 평가할 필요가 있다. 폴리펩티드 링커의 성질에 이어서, 본 발명자들은 놀랍게도 혈청 알부민 결합 도메인의 수가 단백질의 기능에 영향을 줄 수 있다는 것을 알아내었다. 본 발명의 재조합 결합 단백질의 표적 결합 활성을 최대화하기 위해, Gly-Ser-풍부 및 Pro-Thr-풍부 폴리펩티드 링커를 포함하는 재조합 결합 단백질들뿐만 아니라, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 1개 또는 2개의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질들도 비교하였다. 이 목적을 위해, 각각 N 말단에 서열 번호 1을 추가로 갖고, 실시예 4에 기재된 바와 같이 제조된 단백질 #69, #71 및 #107을 ELISA에 의해 각각 VEGF-A 및 HGF에 대한 결합에 대해 분석하였다 (방법에 대해서는 실시예 4를 참조함). 결과는 도 7에 나타나 있다. 단백질 #71과 단백질 #69의 EC₅₀ 값의 비교는, Gly-Ser-풍부 링커를 갖는 재조합 결합 단백질에 비해, Pro-Thr-풍부 링커를 갖는 재조합 결합 단백질이 VEGF-A (2배) 및 HGF (1.3배) 각각의 결합에 대해 더 강력하다는 것을 나타낸다. 단백질 #107과 단백질 #69의 EC₅₀ 값의 비교는, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 단지 하나의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질에 비해, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 2개의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질이 VEGF-A (1.4배) 및 HGF (1.1배) 각각의 결합에 대해 더 강력하다는 것을 나타낸다. 이는, 작제물에서 2개의 알부민 결합 도메인의 존재가 분자의 기능에 부정적인 영향을 미친 이전의 결과 (문헌 [Hopp et al., 2010])를 고려하면 놀랍다. 이 결과는, 재조합 결합 단백질이 Gly-Ser-풍부 링커 및 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 하나의 설계된 안키린 반복 도메인보다는 Pro-Thr-풍부 링커 및 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 2개의 설계된 안키린 반복 도메인을 우선적으로 포함한다는 것을 나타낸다.

[0169] [표 7]

상이한 링커들 및 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 상이한 수의 설계된 안키린 반복 도메인들을 갖는 재조합 결합 단백질의 ELISA 분석

단백질 #*	링커	SABD의 수†	EC ₅₀ [nM] VEGF-A	EC ₅₀ [nM] HGF
69	PT	1	0.102	0.117
71	GS	1	0.205	0.179
107	PT	2	0.073	0.107

* 이 표에서 단백질 #69, #71 및 #107은 서열 번호 69, 71 및 107의 상응하는 아미노산 서열 및 추가로 N 말단 His 태그 (서열 번호 1)로 이루어진 설계된 안키린 반복 도메인을 나타낸다.

† 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인의 수

[0170]

[0171] 실시예 9: 서열 번호 50을 사용하는 경우의 단백질 안정성의 개선.

[0172] 단백질 #48, #49, 및 #51을, 본질적으로 문헌 [Niesen et al. 2007 (Niesen, F.H., Berglund, H., Vedadi, M., Nature Protocols 2, 2212-2221, 2007)]에 기재된 바와 같이, 형광 염료 (PBS 중에 1/2500로 희석된 25 μ L의 Sypro orange (Life Technologies))와 단백질 (25 μ L; PBS 중 100 μ M)을 혼합하고, 형광 판독기를 포함하는 열 순환기 (CFX96 실시간 PCR 검출 시스템; Biorad; 0.5°C마다 25초의 유지 시간 후 형광 판독)에 의해 용융 곡선을 측정함으로써, 그들의 변성 온도의 중간점 (즉, 온도 증가 시에, 협력적 풀림의 중간점)에 대해 추가로 특성화하였다. PBS에서 단백질 #48은 83.5°C의 변성의 중간점을 나타내었고, 단백질 #49는 84.5°C의 변성의 중간점을 나타내었으며, 한편 단백질 #51은 79.5°C의 변성의 중간점을 나타내었다.

[0173] 최상의 저장 안정성 특성을 갖는, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인을 확인하기 위해, 단백질 #49, #50 및 #51 (각각 서열 번호 49, 50 및 51에 상응하고, N 말단에 서열 번호 1을 추가로 가짐)을 실시예 4에 기재된 바와 같이 제조하고, 샘플을 PBS 중에서 10 mg/mL로 농축시켰다. 이어서, 단백질 #50과 #51을 유리 바이알에 -80°C 또는 40°C에서 1개월 동안 저장한 후, SDS 15% PAGE 상에서 분석하였다. 단백질 #50과 #51은 -80°C에서의 저장 시 등가의 안정성을 나타내었으나, 40°C에서 1개월 저장 후, 단백질 #50은 단백질 #51에 비해, SDS 15% PAGE 상에서 50% 초과 감소로 유의하게 감소된 분해 산물의 양을 나타내었다. 유사하게, PBS에서 10 mg/mL로 4°C, 25°C, 40°C 및 60°C에서 1주 동안 저장한 경우에, 단백질 #50은 단백질 #49에 비해 유의하게 감소된 분해 산물의 양을 나타내었다. 특히, 각각 40°C 또는 60°C에서 저장한 경우에 둘 모두에서, 단백질 #50은 단백질 #49에 비해, SDS 15% PAGE 상에서 분해 산물의 50% 초과를 나타내었다 (도 2). 이들 발견은 단백질 #50이 단백질 #49 및 #51에 비해 개선된 저장 안정성을 가지고 있음을 예시한다. 유사하게, 40°C에서 1개월 동안 유리 바이알에서 PBS 중에 10 mg/mL로 단백질을 인큐베이션함으로써, 단백질 #48 내지 #51 (서열 번호 48 내지 51에 상응하고, N 말단에 서열 번호 1을 추가로 가지며; 실시예 4에 기재된 바와 같이 제조됨)의 저장 안정성을 비교하는 경우에, 단백질 #48 내지 #50은 단백질 #51에 비해 30% 초과 분해 산물의 감소를 나타낸다.

[0174] 이들 발견은 단백질 #102 및 단백질 #103 (서열 번호 102 및 103에 상응하는 아미노산 서열로 이루어지고, 둘 모두 N 말단에 서열 번호 1을 추가로 갖는 재조합 결합 단백질)의 저장 안정성을 시험함으로써 검증된다. 단백질 #102 및 단백질 #103을 실시예 4에 기재된 바와 같이 제조하고, 샘플을 PBS 중에서 10 mg/mL로 농축하고, 유리 바이알에서 -80°C 또는 40°C에서 1개월 동안 저장한 후, 표준 크기 배제 크로마토그래피로 분석하였다. 단백질 #102 및 #103은 -80°C에서의 저장 시에 등가의 용출 프로파일을 나타내었으나, 단백질 #102는 40°C에서 저장 시에 98.72%의 단량체 종을 나타내었고, 단백질 #103은 100% 단량체 종을 나타내었다. 이는 재조합 결합 단백질에 서열 번호 50이 존재하는 것이 서열 번호 49가 존재하는 것보다 저장 안정성에 대해 더 유리하다는 것을 나타낸다. 유사하게, 유리 바이알에서 PBS 중에 10 mg/mL로 40°C에서 1개월 저장한 후, SDS-PAGE에 의해 분석한 경우에, 단백질 #103은 단백질 #102보다 더 낮은 양의 분해 산물을 나타내는데, 이는 서열 번호 49를 포함하는 재조합 결합 단백질에 비해, 서열 번호 50을 포함하는 재조합 결합 단백질의 더 높은 저장 안정성을 확인시켜 주었다.

[0175] 실시예 4에 기재된 바와 같이 제조된 단백질 #134와 단백질 #143 또는 단백질 #150 (각각 서열 번호 134, 143 및 150에 상응하는 아미노산 서열로 이루어진 재조합 결합 단백질)을 비교하는 경우에, 유사한 결과가 얻어져

있다. 유리 바이알에서 PBS 중에 10 mg/mL로 40℃에서 1개월 동안 저장하는 경우에, SDS 15% PAGE 상에서 분석하였을 때, 단백질 #134는 단백질 #143 및 #150에 비해, 분해 산물의 50% 초과를 감소시킨다. 이는 재조합 결합 단백질 내에 서열 번호 50이 존재하는 것이 서열 번호 49 또는 서열 번호 51이 존재하는 것보다 저장 안정성에 대해 더 유리하다는 것을 나타낸다.

[0176] 실시예 10: ELISA를 사용한 재조합 결합 단백질의 특성화

[0177] 실시예 4에 기재된 바와 같이 제조된 서열 번호 134의 아미노산 서열로 이루어진 정제된 재조합 결합 단백질을 ELISA 분석에 적용하였다. 웰당 PBS 중의 100 μ L 또는 50 μ L의 20 nM 표적 (VEGF-A, HGF 또는 혈청 알부민)을 Maxisorp 플레이트 (덴마크 소재의 Nunc)에서 4℃에서 밤새 고정화하였다. 300 μ L의 PBST (0.1% Tween 20이 보충된 PBS)로 5회 세척한 후, Titramax 1000 진탕기 (독일 소재의 Heidolph) 상에서 450 rpm으로 진탕하면서, 웰을 실온에서 2시간 동안 300 μ L의 PBST-C (0.25% 카제인이 보충된 PBST)로 블로킹하였다. 전술한 바와 같이 5회 세척한 후, PBST-C 중의 100 μ L/웰 또는 50 μ L/웰의 단백질 #134 (100 nM 내지 0.01 pM 범위의 농도)를 적용하고, 450 rpm으로 진탕하면서, 실온에서 1시간 내지 2시간 동안 인큐베이션하였다. 전술한 바와 같이 5회 세척한 후, 450 rpm으로 진탕하면서, 실온에서 1시간 동안 PBST-C 중의 100 μ L 또는 50 μ L/웰의 토끼 항-설계된 안키린 반복 도메인 단일클론 항체를 사용하여 단백질 #134의 결합을 검출하였다. 전술한 바와 같이 5회 세척한 후, 450 rpm으로 진탕하면서, 실온에서 1시간 동안 PBST-C 중의 100 μ L 또는 50 μ L/웰의 염소 항-토끼 IgG-HRP 접합체를 사용하여, 결합된 항-설계된 안키린 반복 도메인 항체를 검출하였다. 전술한 바와 같이 5회 세척한 후, 이어서, 물에서 1:4로 희석된 100 μ L의 BM 가용성 블루 POD 기질 (스위스 소재의 Roche)을 사용하여, ELISA를 진행하였다. 100 μ L의 1 M H₂SO₄를 사용하여, 5분 후에 반응을 중지시켰다. 그런 다음, OD (OD 450 nm - OD 620 nm)를 기록하였다.

[0178] ELISA 결과는, 단백질 #134가 인간, 사이노몰거스 원숭이, 래트 및 마우스 VEGF-A와 증가의 역가로 결합한다는 것을 나타낸다 (표 8 및 도 6a). 사이노몰거스 원숭이 VEGF-A는 인간 VEGF-A와 동일하므로, 따라서, 별도로 시험하지 않았다. VEGF-C 및 PDGF-AB에 대한 단백질 #134의 결합은 검출되지 않았다 (표 9 및 도 6a). 인간, 사이노몰거스 및 마우스 HGF는 증가의 역가 (20 내지 50 pM 범위의 EC₅₀ 값; 표 8 및 도 6b)로 단백질 #134에 의해 결합된다. 또한, 단백질 #134는 인간, 사이노몰거스 원숭이, 래트, 개 및 마우스의 혈청 알부민과 증가의 역가 (10 내지 20 pM 범위의 EC₅₀ 값; 표 8 및 도 6c)로 결합한다. 단백질 #134 (즉, 서열 번호 134로 이루어진 단백질)와 단백질 #60 또는 단백질 #61 (즉, 서열 번호 60 또는 61로 이루어지고, N 말단에 서열 번호 1을 추가로 가지며, 실시예 4에 기재된 바와 같이 제조된 단백질)의 비교는, 인간 혈청 알부민의 결합에 대해 관찰된 단백질 #134의 EC₅₀이 단백질 #60 또는 #61에 대해 관찰된 것 (각각 225 pM 또는 322 pM)보다 유의하게 더 우수하다는 것을 밝혀내었다.

[0179] [표 8]

상이한 종들의 VEGF-A, HGF 및 혈청 알부민과의 결합에 대한 단백질 #134의 겉보기 EC₅₀ 값

종	EC ₅₀ [pM] VEGF-A (95% C.I.)*	EC ₅₀ [pM] HGF (95% C.I.)*	EC ₅₀ [pM] SA (95% C.I.)*
인간	24 (20 내지 27)	24 (20 내지 29)	13 (10 내지 16)
마우스	21 (19 내지 23)	45 (38 내지 52)	15 (13 내지 17)
래트	22 (18 내지 26)	n.a.	17 (13 내지 21)
개	n.a.	n.a.	23 (20 내지 25)
사이노몰거스 원숭이	24 (20 내지 27)*	40 (36 내지 44)	17 (13 내지 21)

* C.I. 신뢰 구간, * 인간 VEGF-A에 대한 100% 서열 동일성, 따라서 인간 VEGF-A에 대한 값이 나열됨, n.a.

분석되지 않음

[0180]

[0181] [표 9]

상이한 인간 VEGF 들 및 PDGF 들과의 결합에 대한 단백질 #134 의 겔보기 EC₅₀ 값

표적	EC ₅₀ [pM] (95% C.I.)*
인간 VEGF-A	24 (20 내지 27)
인간 VEGF-C	결합 미검출
인간 PDGF-AB	결합 미검출

* C.I. 신뢰 구간

[0182]

[0183] 실시예 11: 경쟁 검정을 사용한 재조합 결합 단백질의 특성화

[0184]

실시예 4에 기재된 바와 같이 제조된, 서열 번호 134의 아미노산 서열로 이루어진 정제된 재조합 결합 단백질을 경쟁 ELISA 및 FRET 분석에 적용하였다. 이러한 경쟁 FRET 및 ELISA 검정은 당업자에게 잘 알려져 있다. 단백질 #134를 VEGF-A/VEGFR-2 경쟁 FRET 검정에서 측정하였다. 이 목적을 위해, 단백질 #134 및 바이오티닐화된 VEGF-A165 (Reliatech, #300-076Bi-L)를 0.2% BSA 및 0.01% Tween (PBST-BSA)을 함유하는 PBS에서 8배 농도 원액(stock)으로 제조하였다. 5 μ L의 8배 농도의 단백질 #134와 5 μ L의 8배 농도의 바이오티닐화된 VEGF-A165의 경쟁 혼합물을 실온에서 1시간 동안 사전 인큐베이션하였다 (경쟁 혼합물). 병행하여, 5 μ L의 스트렙타비딘-Tb (스트렙타비딘-Lumi4-테르븀 크립테이트 공여체, Cisbio #610SATLB) 및 5 μ L의 PAb 항-hIgG-de (D2-접합된 염소 항-인간 IgG, Cisbio #61HFCDA)를 500 μ L의 PBST-BSA 완충액에 첨가하고, 20분 동안 인큐베이션하였다 (2x 시약). 10 μ L/웰의 2x 시약을 384-웰 HTRF 백색 플레이트 (Thermo Fisher Scientific Inc.)에 분주하고, 5 μ L/웰의 4배 농도 hVEGF-R2-Fc 융합체 (Reliatech #SFC-008)를 첨가하였다. 이어서, 5 μ L의 사전 인큐베이션된 경쟁 혼합물을 웰에 첨가하였다. 완전 반응 믹스를 실온에서 1시간 동안 암실에서 인큐베이션한 후, 형광 판독기를 사용하여 형광을 판독하였다. 최종 혼합물은 10 nM의 가용성 VEGF-R2-Fc 융합체, 10 nM의 바이오티닐화된 VEGF-A 및 가변 농도의 단백질 #134를 함유하였다. A665 nm 및 A595 nm의 파장 (여기 (Excitation) 340 nm)에 대해 판독을 수행하였다. 검정 결과는 도 7a에 나타나 있다. 이 검정에서, 단백질 #134는 VEGF-A/VEGFR-2 상호작용을 0.6 nM의 IC₅₀ 값으로 억제한다. 단백질 #134를 실시예 3에 기재된 HGF/cMet 경쟁 ELISA 실험에서 추가로 측정하였다. 검정 결과는 도 7b에 나타나 있다. 이 검정에서, 단백질 #134는 HGF/cMet 상호작용을 0.92 nM의 IC₅₀ 값으로 억제한다. 단백질 #134를 또한 실시예 3에 기재된 VEGF-A 경쟁 ELISA 실험에서 측정하였다. 결과는 도 7c에 나타나 있다. 이 검정에서, 단백질 #134는 VEGF 결합을 한 자리수 pM 범위의 IC₅₀ 값 (IC₅₀ 4.5 pM)으로 억제한다.

[0185] 실시예 12: 표면 플라즈몬 공명을 사용한 재조합 결합 단백질의 동시 표적 결합의 특성화

[0186]

SPR을 실시예 2에 기재된 바와 유사한 방식으로 측정하되, 다음과 같이 설정하였다. 2700 RU 인간 HGF를 센서 칩 상에 고정화하였다. 그런 다음, 100 nM의 단백질 #134 또는 PBST를 180초 동안 주사한 후, 360초 동안 PBST로 세척하였다. 이후에, 100 nM의 인간 VEGF-A 또는 PBST를 180초 동안 주사한 후 (포화로 이어짐), 360초 동안 PBST로 세척하였다. 마지막으로, 100 nM의 인간 혈청 알부민 또는 PBST를 180초 동안 주사한 후, 600초 동안 PBST로 세척하였다. 생성된 신호는 도 8에 나타나 있다. 결과는, 단백질 #134가 HGF, VEGF-A, 및 혈청 알부민과 결합할 수 있음을 나타낸다. 또한, 결과는, 단백질 #134가 HGF 및 VEGF-A뿐만 아니라, HGF, VEGF-A 및 혈청 알부민과 동시에 결합할 수 있음을 나타낸다.

[0187] 실시예 13: 세포 배양에서 재조합 결합 단백질의 특성화

[0188]

실시예 4에 기재된 바와 같이 제조된 서열 번호 134의 아미노산 서열로 이루어진 정제된 재조합 결합 단백질을, 당업자에게 잘 알려진 검정들인, VEGF-A 억제를 평가하기 위한 HUVEC 증식 검정, 및 둘 모두 HGF 억제를 평가하기 위한 A549 세포 이동 검정뿐만 아니라 cMet 인산화 검정을 포함하는 세포 검정에 추가로 적용하였다.

[0189]

VEGF-A 유도 HUVEC 증식의 억제는 HUVEC 증식 검정에서 단백질 #134 농도를 증가시키면서 적정함으로써 결정하였다. 인간 VEGF-A를 8 ng/mL의 농도 (증식 검정에서 결정된 바와 같은 EC80에 상응함)로 사용하였다. 단백질 #134를 200 ng/mL로부터 0.195 ng/mL까지 적정하였다. 세포를 50 μ L 검정 배지에 시딩하였다. (검정 배지 중의) 단백질 희석물들을 희석 플레이트에서 1:2배의 연속 희석에 의해 제조하였고; 농도는 최종 농도의 4배였다. 단백질 #134 희석물들을 4배 VEGF-A 농도 (32 ng/mL; 최종 8 ng/mL)와 1:1의 비로 혼합하였다. 50 μ L의 혼합

물을 72시간 동안 세포에 첨가하였다. 복제 DNA에서의 BrdU 혼입 또는 WST-1을 사용한 대사 활성의 모니터링에 의해 세포 증식을 결정하였다. 그 결과가 도 9a에 나타나 있는데, 이는 단백질 #134가 5.7 ng/mL (91.35 pM)의 IC₅₀을 나타냄을 나타낸다.

[0190] HGF/cMet 상호작용의 억제제는 Oris 세포 이동 검정 (미국 소재의 Platypus Technologies)에서 단백질 #134를 사용하여 결정하였다. 제조사의 프로토콜에 따라 검정을 수행하였다. 간략히 말해서, 무혈청 DMEM 중 100,000개의 A549 세포에 의해, 세포를 시딩하였다. 세포는 24시간 후 부착되었고, 배지를 검정 배지; 5 μ M의 단백질을 포함하는 상태 및 포함하지 않는 상태로 0.5 nM의 HGF를 포함하는 상태 및 포함하지 않는 상태의 DMEM으로 교체하였다. HGF 및 중화 단백질을 세포에 첨가하기 전에 실온에서 1시간 동안 사전 인큐베이션하였다. Oris™ 마개를 제거하였다. 이어서, 검정을 48시간 동안 인큐베이션하여 세포 이동을 허용하였다. 세포를 Calcein (2.5 ng/mL)으로 40분 동안 염색하고, 이미지를 촬영하였다. 이동 구역을 도립 현미경 Olympus 및 그의 소프트웨어인 CellSens Dimension을 사용하여 측정하였다. 각각의 샘플 웰의 비도포된 영역과 함께 이동 전 웰의 비도포된 영역을 차감함으로써, 이동 영역을 도포된 영역으로서 계산하였다. 비도포된 영역은 세포 무혈청 영역이었고, 소프트웨어의 처리 폴더에서 직경 함수를 사용하여 측정하였다. 그 결과는 도 9b에 나타나 있고, 이는 단백질 #134가 A549 세포의 HGF 유도 세포 이동을 저해할 수 있음을 나타낸다.

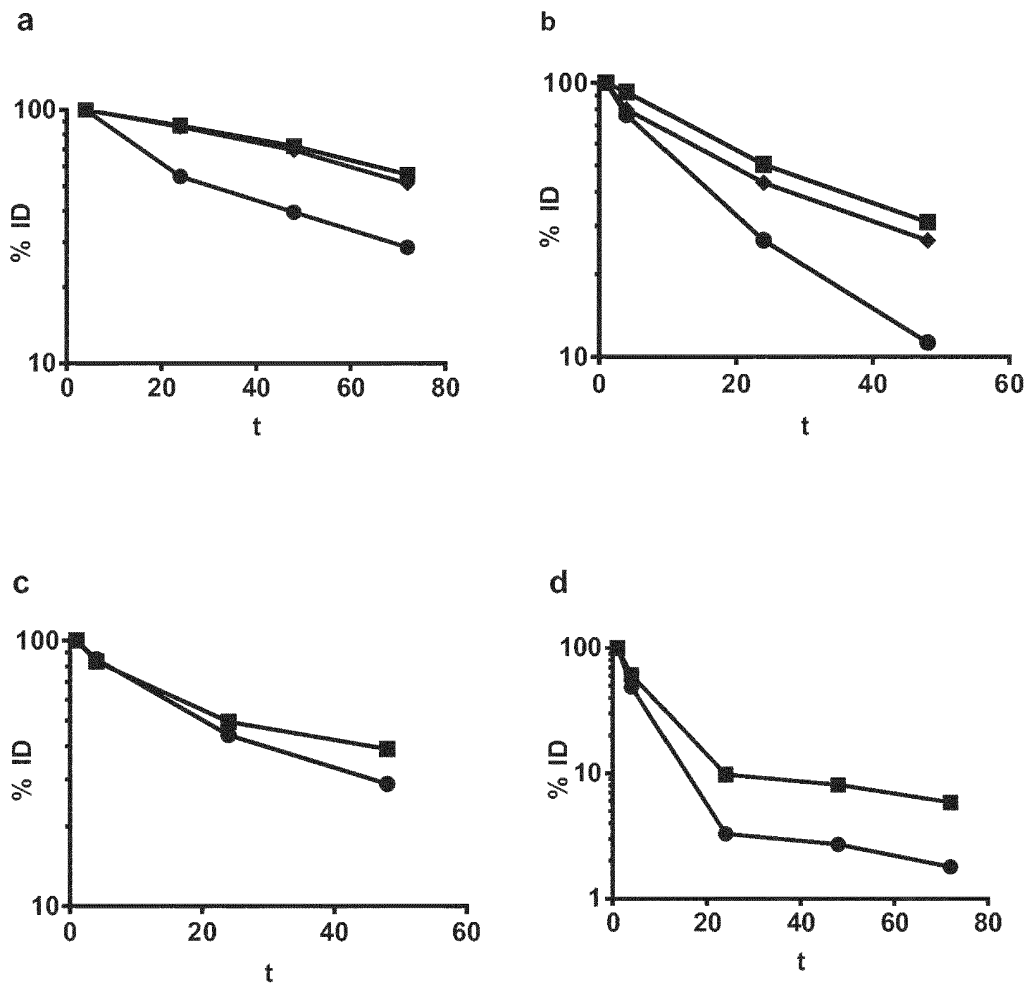
[0191] 단백질 #134에 의한 cMet 인산화의 억제제는 A549 세포와 DuoSet P-cMet-ELISA (RnD Systems)를 사용하여 측정하였다. 세포를 96 웰 플레이트의 완전 배지 중에서, 완전 배지 중 웰당 200,000개의 세포로 시딩하였다. 24시간 후 배지를 무혈청 배지에 의해 교체하였다. 세포를 추가 24시간 동안 인큐베이션하고, 단백질 #134의 존재 및 부재 하에 1 nM의 인간 HGF (또는, 음성 대조군의 경우 PBS)에 의해 자극하였다. HGF 및 단백질 #134를 세포에 첨가하기 전에 실온에서 적어도 30분 동안 사전 인큐베이션하였다. 세포를 실온에서 10분 동안 자극하였다. 세포 상청액을 (플리킹 (flicking)함으로써) 제거하고 프로토콜에 따라 세포 용해 완충액을 첨가함으로써 자극을 종료하였다. ELISA 실험까지 세포 용해물을 -20°C에 유지하였다. 그 결과가 도 9c에 나타나 있고, 이는 단백질 #134가 HGF 매개 cMet 인산화를 184 pM의 IC₅₀으로 억제할 수 있음을 나타낸다.

[0192] 실시예 14: 생체내 종양 성장에 대한 결합 결합 단백질의 영향

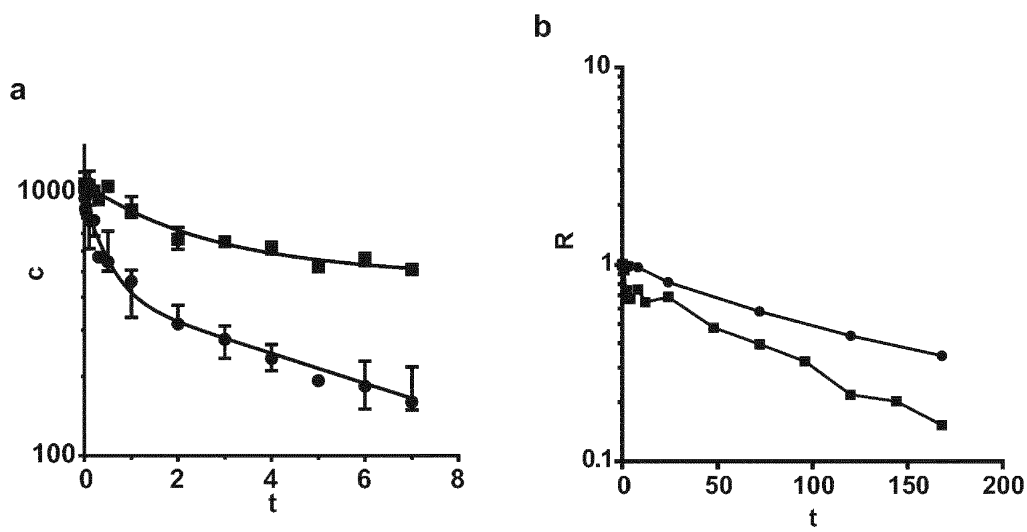
[0193] U87MG 이종이식 마우스 모델을 사용하여, HGF에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인과 조합된 VEGF-A에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인을 갖는 것의 이점을 이들을 개별적으로 갖는 것과 비교하여 평가하였다. 서열 번호 134로 이루어진 단백질 #134 (각각 서열 번호 50의 아미노산으로 이루어진, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 2개의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하고, 서열 번호 18로 이루어진, VEGF-A에 대한 결합 특이성을 갖는 하나의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하고, 서열 번호 26의 아미노산으로 이루어진, HGF에 대한 결합 특이성을 갖는 하나의 설계된 안키린 반복 도메인을 포함함), 서열 번호 61 (서열 번호 50의 아미노산으로 이루어진, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하고, 서열 번호 18의 아미노산으로 이루어진, VEGF-A에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인을 포함함)로 이루어지고, N 말단에 서열 번호 1을 추가로 갖는 단백질 #61, 또는 서열 번호 60 (서열 번호 50의 아미노산으로 이루어진, 혈청 알부민에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인을 포함하고, 서열 번호 26의 아미노산으로 이루어진, HGF에 대한 결합 특이성을 갖는 설계된 안키린 반복 도메인을 포함함)으로 이루어지고, N 말단에 서열 번호 1을 추가로 갖는 단백질 #60을 실시예 4에 기재된 바와 같이 제조하였다. 생체내 분석을 위해, 마우스당 2*10⁶개의 U87MG 세포를 암컷 NMRI nu/nu 마우스 (Harlan)의 우측 옆구리 내로 피하 이식하고, 마우스를 각각 등가의 종양 부피를 갖는 군으로 분류하였다. 29일째 및 32일째에, 마우스를 PBS 또는 4 mg/kg 단백질로 정맥내 처리하였다. 35일째에 종양을 회수하고, 저온동결 (cryo-frozen)하였다. 처리 동안 매일, 다음 식을 사용하여 각각의 종양의 종양 부피를 측정하였다: 부피 = (폭)² × 길이/2. 체중 측정은 4개의 처리군 사이에 유의한 차이가 없음을 나타내었다. 그런 다음, 표준 IHC 방법을 사용하여, 혈관생성의 정량화를 위해 CD-31에 대한 항체 (BD550274; 미국 소재의 BD Biosciences)를 사용하거나, 증식의 정량화를 위해 Ki67에 대한 항체 (ab66155; 영국 소재의 Abcam)를 사용하여 종양 단면을 염색하였다. 증식 세포의 백분율 및 평균 혈관 면적의 백분율을 소프트웨어 Image J를 사용하여 측정하였다. 그 결과가 도 10a에 나타나 있다. 예측된 바와 같이, PBS와 비교하여, 단백질 #60뿐만 아니라 단백질 #61은 증식을 억제하고, 단백질 #60(약간)뿐만 아니라 단백질 #61은 혈관생성을 억제한다. 그러나, 단백질 #134를 생성하는 이 둘의 조합은 증식 및 혈관생성 둘 모두의 개선된 억제로 이어진다. 이는 항-VEGF-A 및 항-HGF 활성의 조합이 양호한 효능의 핵심이라는 것을 나타낸다.

- [0194] 단백질 #134를 두 환자 유래 이종이식 마우스 모델, 위암 모델 및 신장암 모델에서 추가로 특성화하였다. 환자 유래 종양 이종이식 마우스 모델은 당업자에게 잘 알려져 있다. 단백질 #134를 실시예 4에 기재된 바와 같이 제조하였다.
- [0195] 신장암 환자 유래 이종이식 마우스 모델의 경우에, 수술 표본으로부터의 신장 세포 암 표본을 NMRI nu/nu 마우스에 피하 이식하고, 안정한 성장 패턴이 확립될 때까지 3 내지 5회 계대배양하였다. 공여체 마우스로부터 적출한 후, 종양을 4 내지 5 mm 직경의 단편으로 절단하고, 이것을 NMRI nu/nu 마우스에 피하 이식하였다. 고형 종양 성장이 명백하게 나타나면, 마우스를 각각 3 마리의 동물로 이루어진 군으로 무작위 배정하고, 시험 대상물을 각각 하나의 동물군에 다음과 같이 투여하였다: PBS는 3회 동안 매주 3회 10 mL/kg으로 정맥내 제공하였고; 단백질 #134는 3회 동안 매주 3회 4 mg/kg으로 정맥내 제공하였으며; 소라페닙은 21일 동안 매일 200 mg/kg으로 경구(p.o.)로 제공하였다. 치료 개시 당일뿐만 아니라 3, 7, 10, 14, 18, 및 21일째에 전술된 바와 같이 종양 부피를 평가하였다. 결과는 도 10b에 나타나 있다. 이 모델에서, 단백질 #134는 신장 세포 암 중 치료를 위한 오늘날의 표준 치료인 소라페닙보다 더 효능이 있다.
- [0196] 위암 환자 유래 이종이식 마우스 모델의 경우에, 수술 표본으로부터의 위암 표본을 NMRI nu/nu 마우스 내로 이식하고, 안정한 성장 패턴이 확립될 때까지 3 내지 5회 계대배양하였다. 공여체 마우스로부터 적출한 후, 종양을 4 내지 5 mm 직경의 단편으로 절단하고, 이것을 NMRI nu/nu 마우스에 피하 이식하였다. 고형 종양 성장이 명백하게 나타나면, 마우스를 각각 8 마리의 동물로 이루어진 군으로 무작위 배정하고, 시험 대상물을 각각 하나의 동물군에 다음과 같이 투여하였다: PBS는 0, 3, 6, 9, 12, 15, 및 18일째에 10 mL/kg으로 정맥내 제공하였고; 단백질 #134는 0, 3, 6, 9, 12, 15, 및 18일째에 4 mL/kg으로 정맥내 제공하였고; 파클리탁셀은 0, 7, 및 14일째에 15 mg/kg으로 정맥내 제공하였으며; 파클리탁셀에 더하여 단백질 #134는 0, 3, 6, 9, 12, 15, 및 18일째에 4 mg/kg으로 정맥내 그리고 0, 7, 및 14일째에 15 mg/kg으로 정맥내 제공하였다. 치료 개시 당일뿐만 아니라 2, 6, 13, 16, 및 20일째에 전술된 바와 같이 종양 부피를 평가하였다. 결과는 도 10c에 나타나 있다. 이 모델에서, 단백질 #134는 적어도 파클리탁셀만큼 효능이 있었고, 이 둘의 조합은 개별 성분들보다 유의하게 더 효능이 있었다.

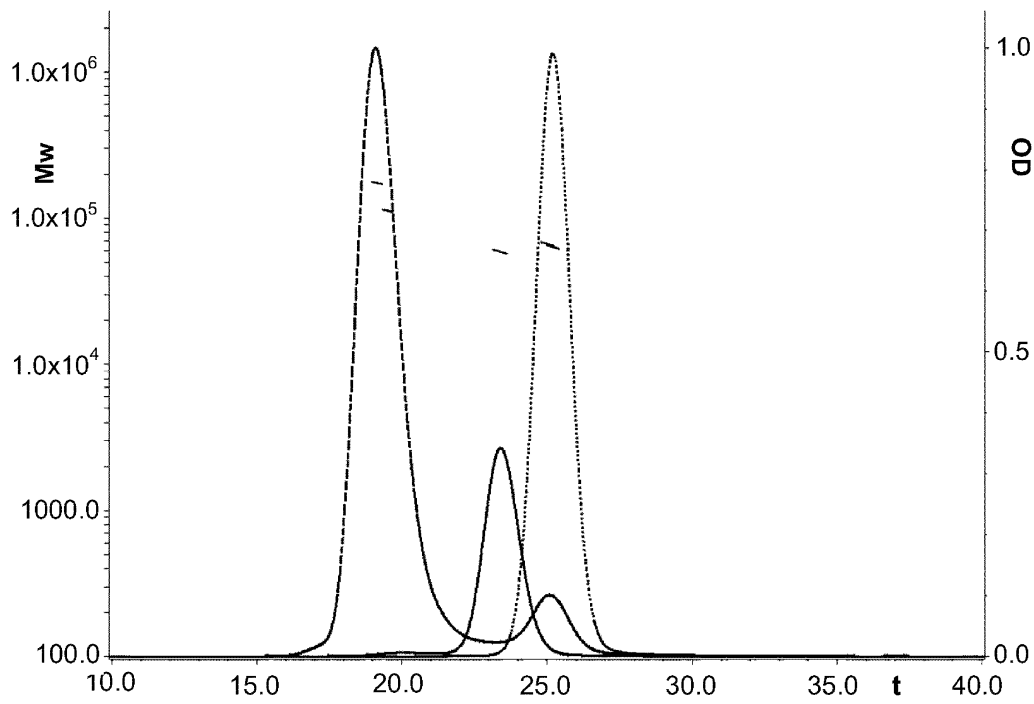
도면3



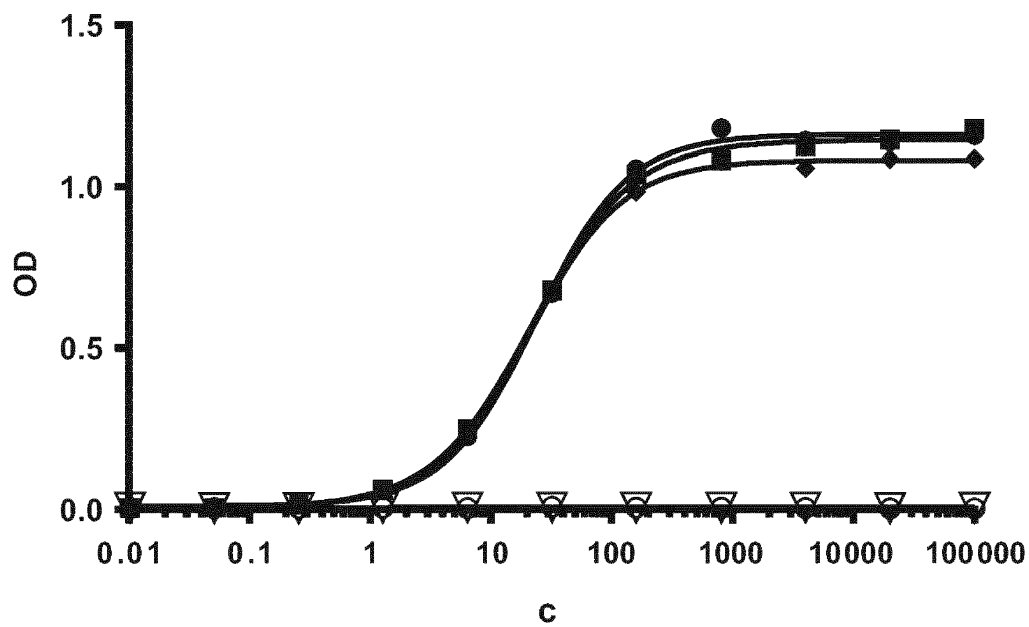
도면4



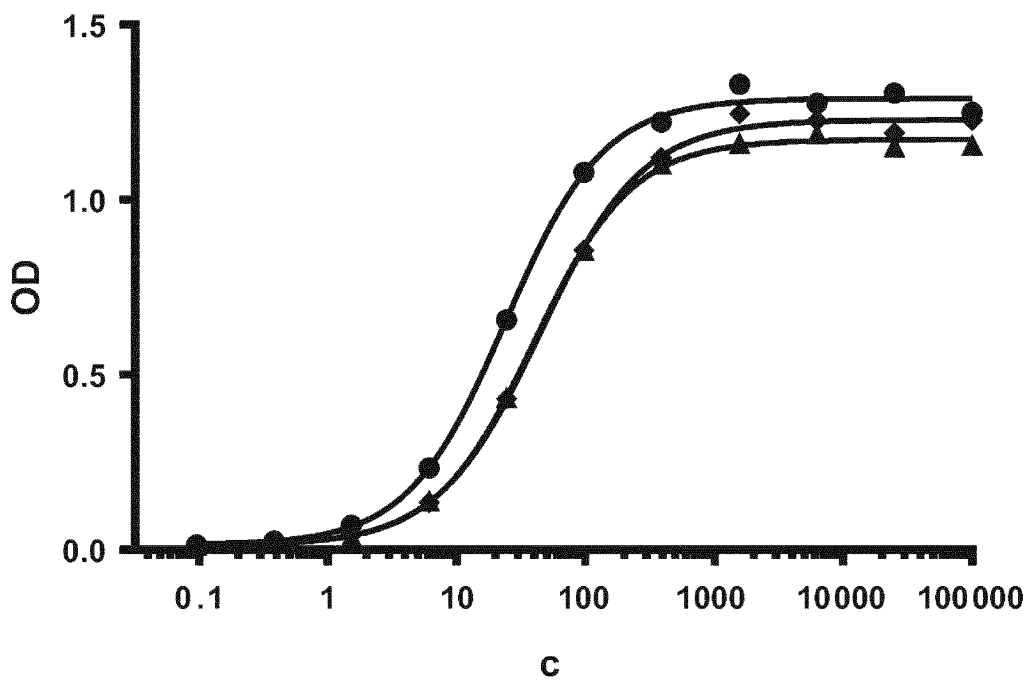
도면5



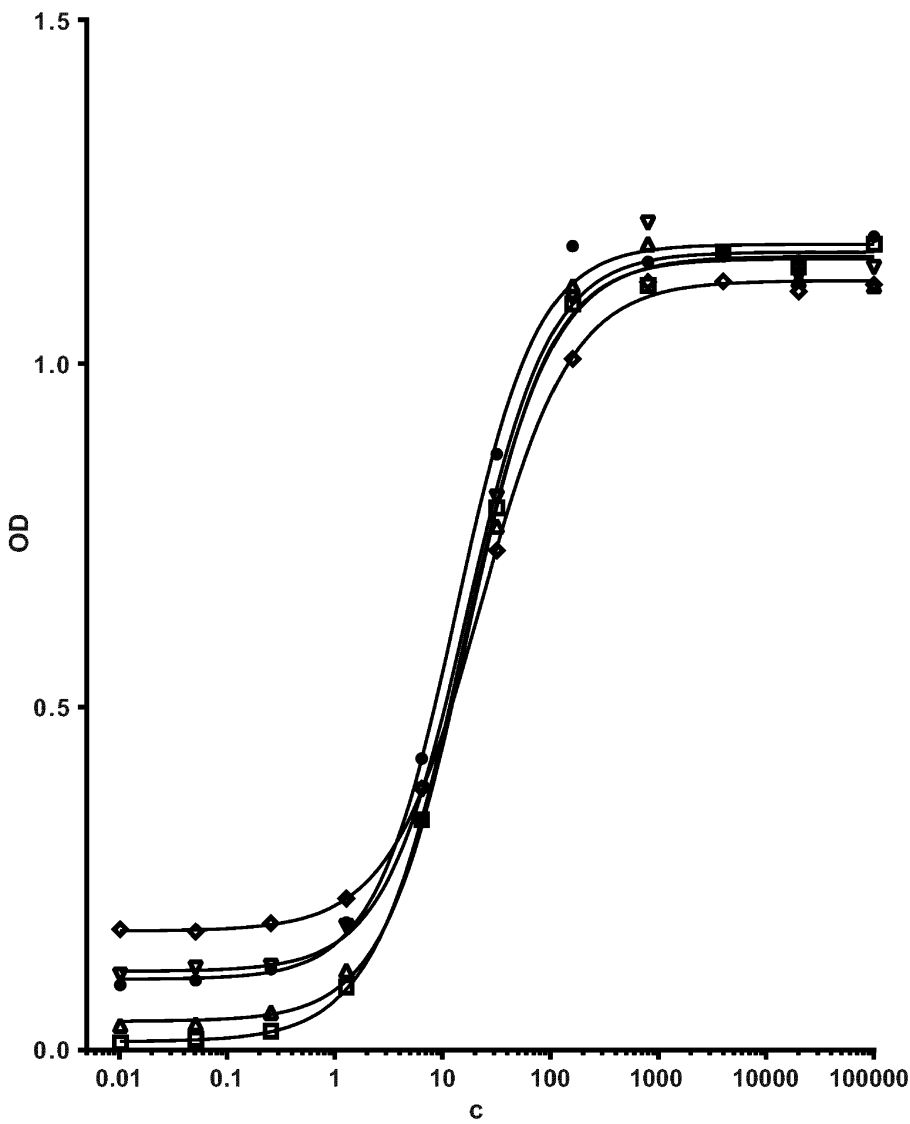
도면6a



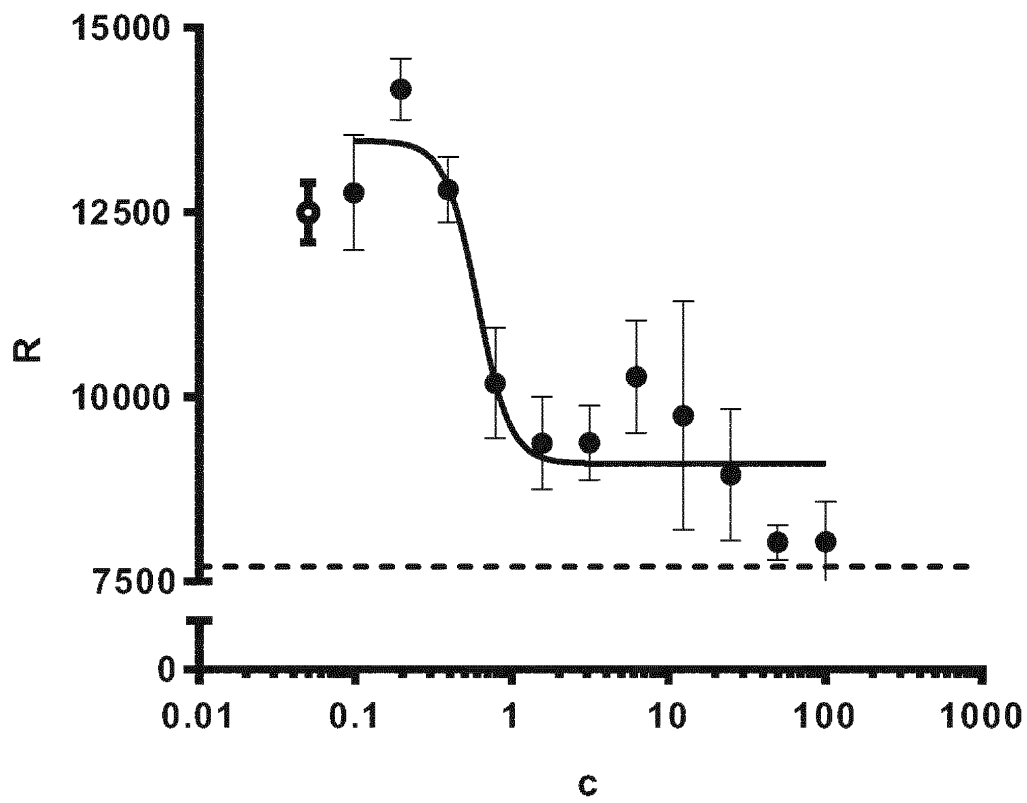
도면6b



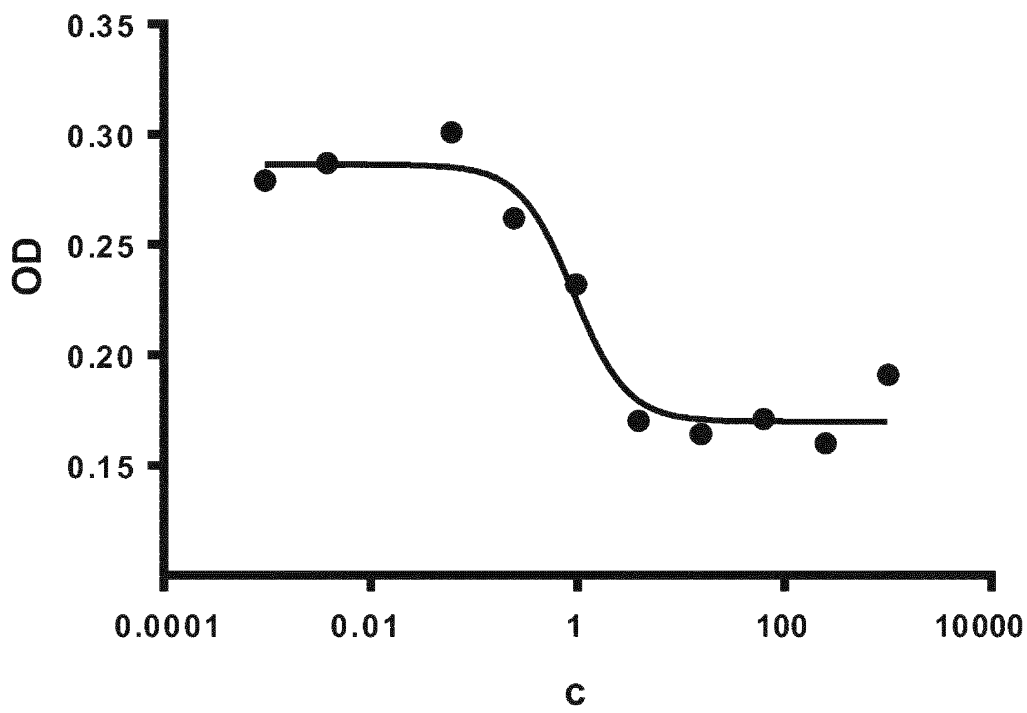
도면6c



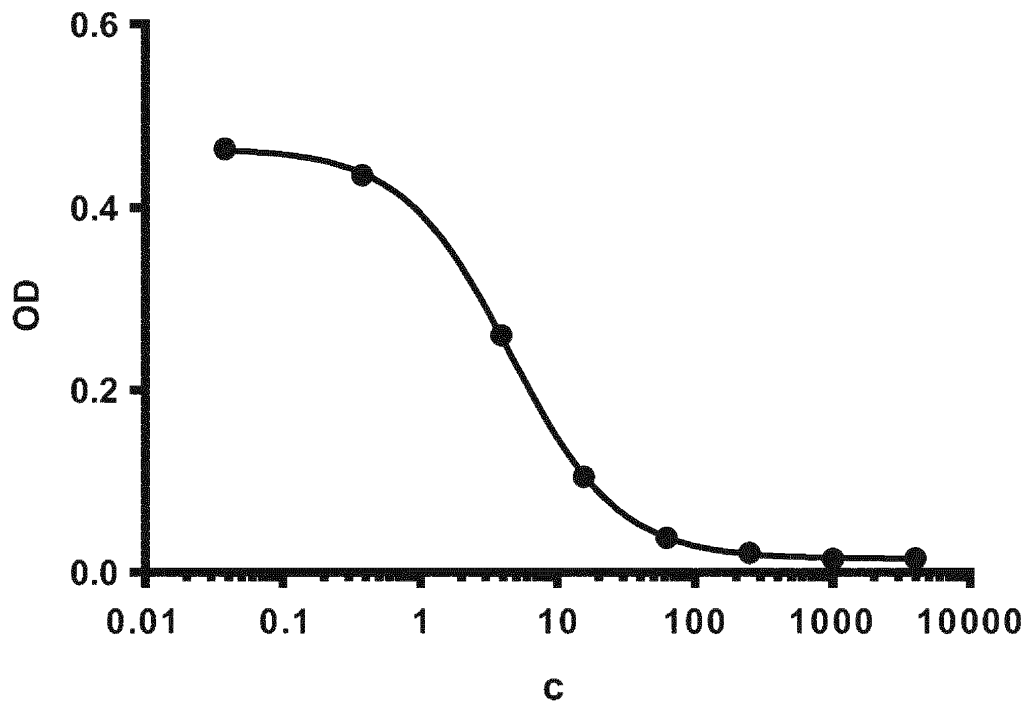
도면7a



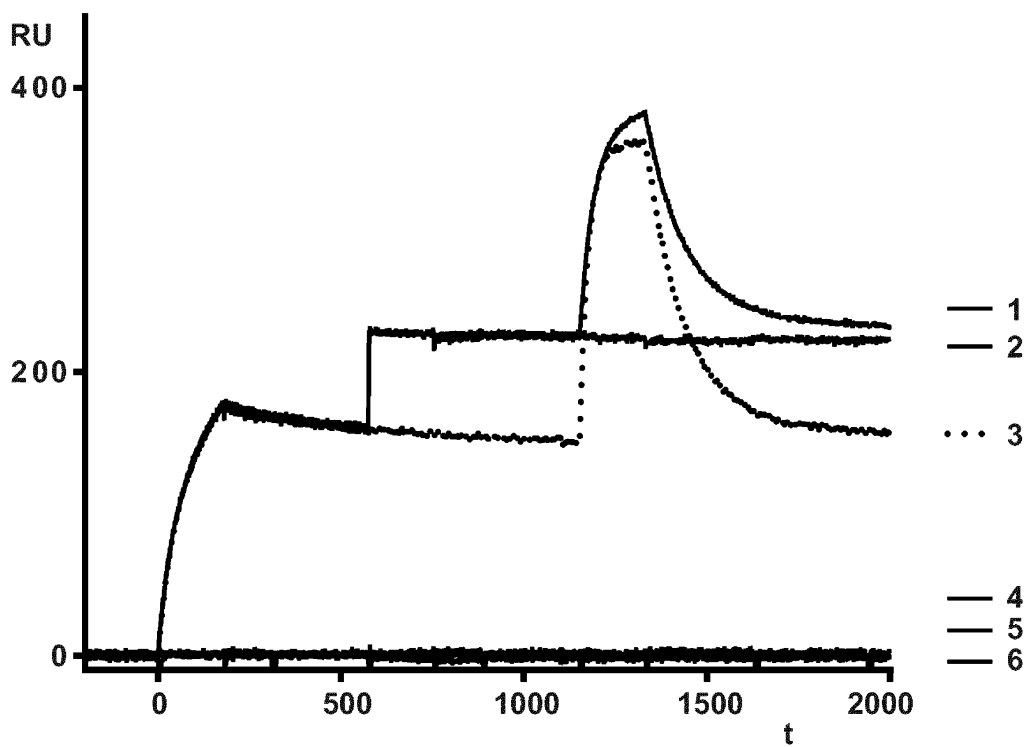
도면7b



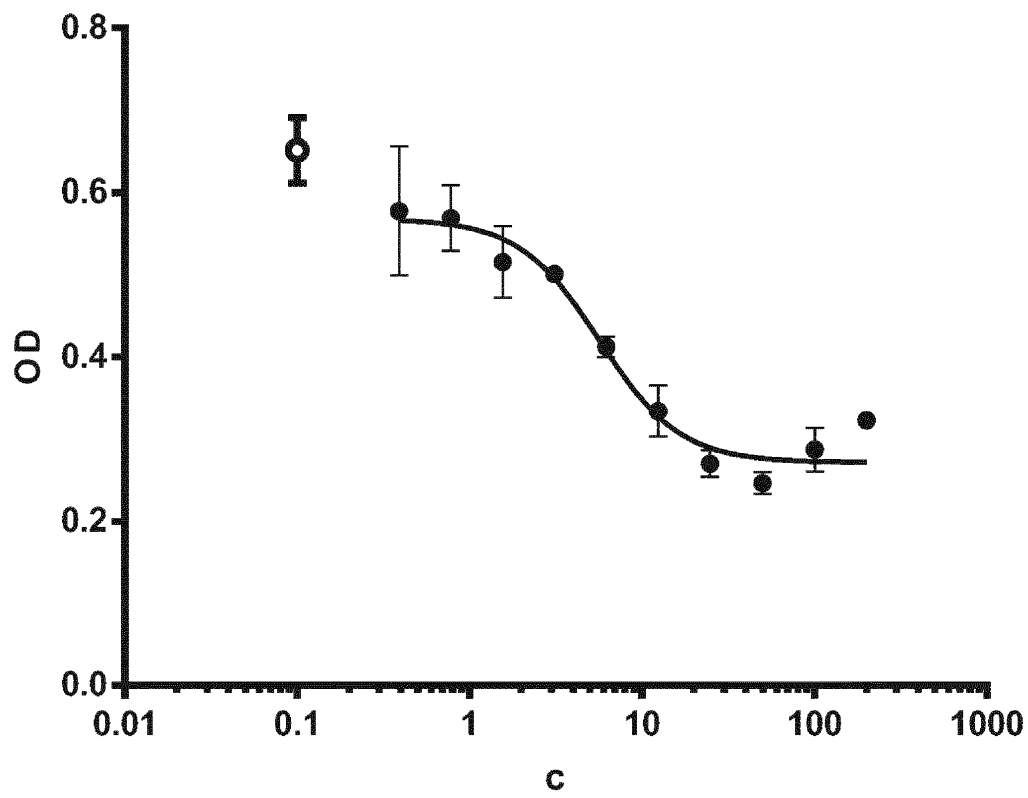
도면7c



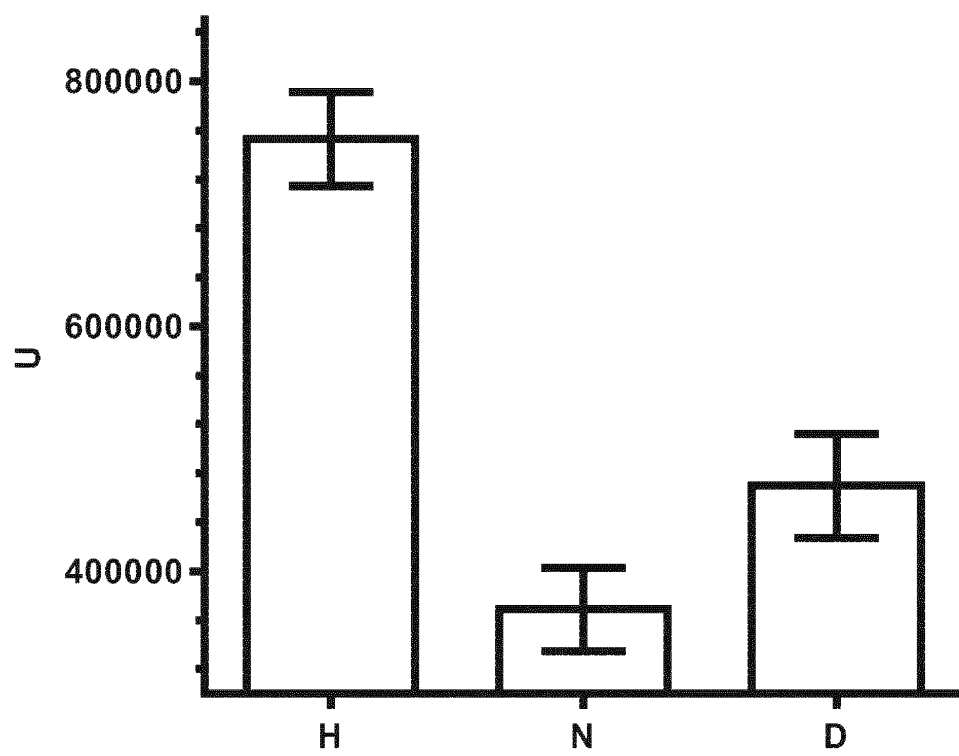
도면8



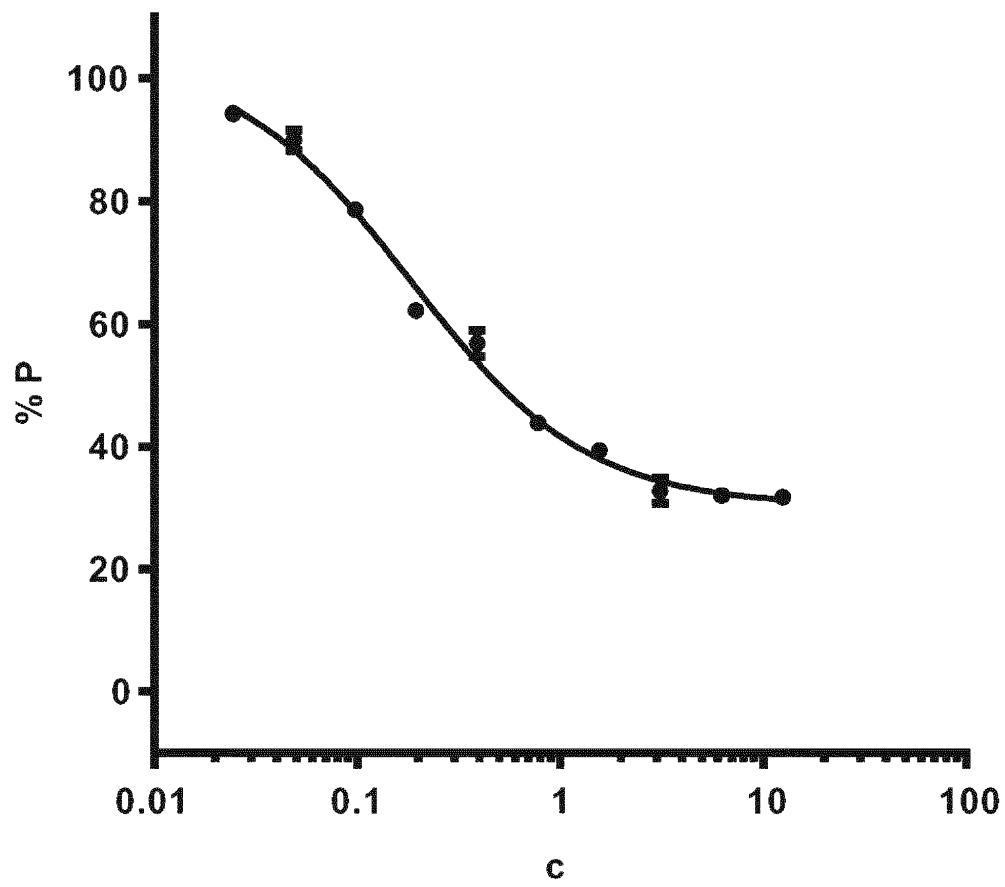
도면9a



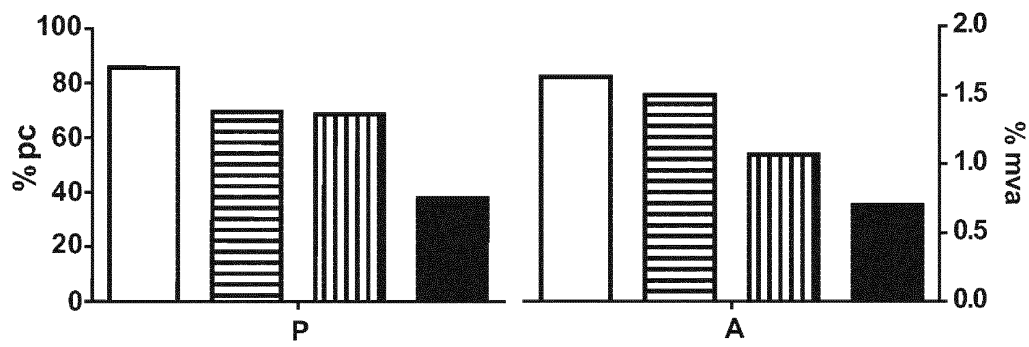
도면9b



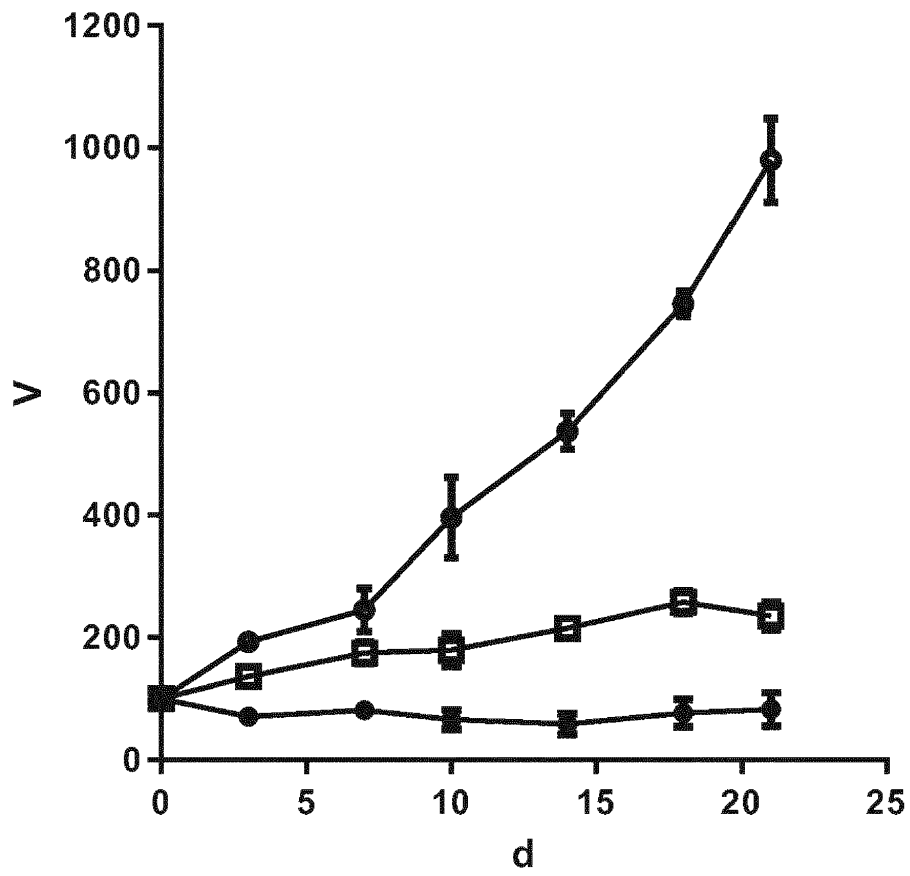
도면9c



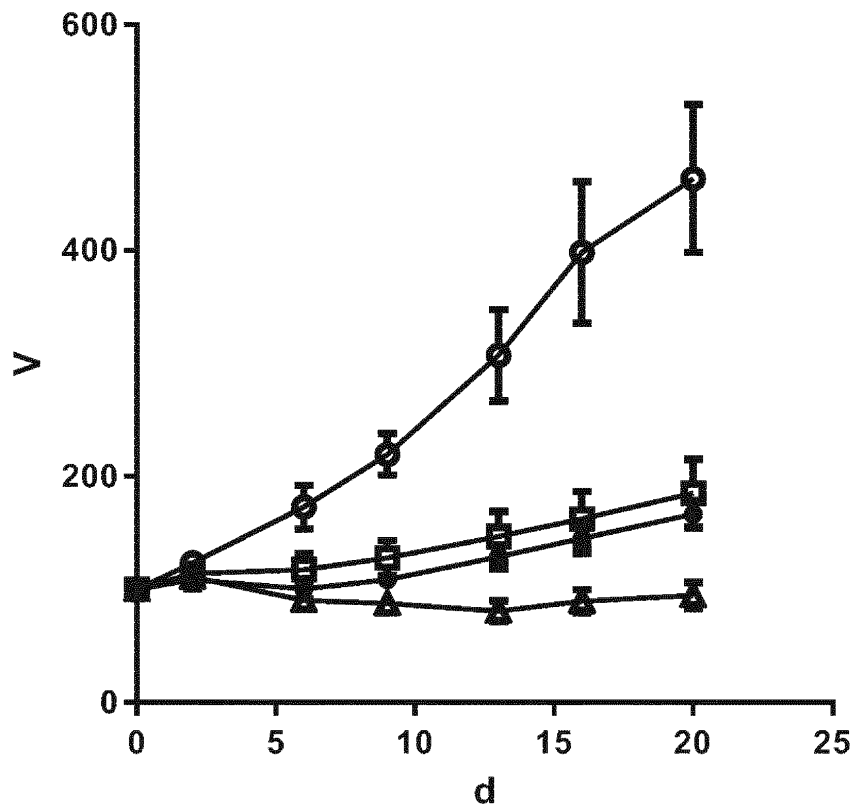
도면10a



도면10b



도면10c



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Molecular Partners AG

<120> RECOMBINANT BINDING PROTEINS AND THEIR USE

<130> MD41211

<150> EP 15 162 502

<151> 2015-04-02

<150> EP 15 162 511

<151> 2015-04-02

<160> 181

<170> BiSSAP 1.3

<210> 1

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> His-tag

<400> 1

Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Ser

1 5 10

<210> 2

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> GS-linker

<400> 2

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 3

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> GS-linker

<400> 3

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ser

1 5

<210> 4

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Polypeptide linker

<400> 4

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ser

1 5 10

<210> 5

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> GS-linker

<400>

> 5

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Ser

<210> 6

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> GS-linker

<400> 6

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Ser

20

<210> 7

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> PT-linker

<400> 7

Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser

1 5 10

<210> 8

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> PT-linker

<400> 8

Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly

1 5 10 15

Ser

<210> 9

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> PT-linker

<400> 9

Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr

1 5 10 15

Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser

20

<210> 10

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Designed ankyrin repeat domain

<400> 10

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15

Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Thr Asp

20 25 30

Asn Asp Gly Tyr Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ser Asn Gly His Leu

35 40 45

Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Ser

50 55 60

Asp Leu Thr Gly Ile Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ala Thr Gly His

65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Gly Ala Asp Val Asn Ala

85 90 95

Tyr Asp Asn Asp Gly His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Lys Tyr Gly

100 105 110

His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Gly Ala Asp Val Asn

115 120 125

Ala Gln Asp Lys Phe Gly Lys Thr Ala Phe Asp Ile Ser Ile Asp Asn

130 135 140

Gly Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu Gln Lys Ala Ala

145 150 155

<210> 11

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Designed ankyrin repeat domain

<400> 11

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15

Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp

20 25 30

Lys Asp Gly Tyr Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Glu Gly His Leu

35 40 45

Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys

50 55 60

Asp Lys Asp Gly Tyr Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Glu Gly His

65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

85 90 95

Gln Asp Lys Phe Gly Lys Thr Ala Phe Asp Ile Ser Ile Asp Asn Gly

100 105 110

Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu Gln Lys Ala Ala

115 120

<210> 12

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Designed ankyrin repeat domain

<400> 12

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15

Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Phe Asp

20 25 30

Trp Met Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala His Glu Gly His Leu

35 40 45

Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Thr

50 55 60

Asp Val Ser Gly Tyr Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ala Asp Gly His
65 70 75 80
Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Gly Ala Asp Val Asn Thr
85 90 95
Lys Asp Asn Thr Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ser Ala Asp Leu Gly
100 105 110

His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Asn Gly Ala Asp Val Asn
115 120 125
Ala Gln Asp Lys Phe Gly Lys Thr Ala Phe Asp Ile Ser Ile Asp Asn
130 135 140
Gly Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu Gln Lys Ala Ala
145 150 155

<210> 13

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Designed ankyrin repeat domain

<400> 13

Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

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

65 70 75 80
Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala
85 90 95
Lys Asp Asn Thr Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ser Ala Asp Leu Gly

100 105 110
His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn
115 120 125
Ala Gln Asp Lys Phe Gly Lys Thr Ala Phe Asp Ile Ser Ile Asp Asn

130 135 140
Gly Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu Gln Lys Ala Ala

145 150 155

<210> 14

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Designed ankyrin repeat domain

<400> 14

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15

Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Thr Ala Asp

20 25 30

Ser Thr Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Pro Trp Gly His Pro

35 40 45

Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala His

50 55 60

Asp Tyr Gln Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Thr Leu Gly His

65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Gly Ala Asp Val Asn Ala

85 90 95

Gln Asp Lys Phe Gly Lys Thr Ala Phe Asp Ile Ser Ile Asp Asn Gly

100 105 110

Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu Gln Lys Ala Ala

115 120

<210> 15

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Designed ankyrin repeat domain

<400> 15

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15

Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Thr Ala Asp

20 25 30

Ser Thr Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Val Pro Trp Gly His Leu

35 40 45

Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Tyr Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys

50 55 60

Asp Phe Gln Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ala Ile Gly His

65 70 75 80

Gln Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala

85 90 95

Gln Asp Lys Phe Gly Lys Thr Ala Phe Asp Ile Ser Ile Asp Asn Gly

100 105 110

Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu Gln Lys Ala Ala

115 120

<210> 16

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Designed ankyrin repeat domain

<400> 16

Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15

Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp

20 25 30

Ser Thr Gly Tyr Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Pro Trp Gly His Leu
 35 40 45
 Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys
 50 55 60
 Asp Tyr Gln Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ala Val Gly His
 65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala
 85 90 95
 Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly
 100 105 110
 His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala
 115 120

<210> 17

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Designed ankyrin repeat domain

<400> 17

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

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

100 105 110
 Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu Gln Lys Ala Ala
 115 120
 <210> 18
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Designed ankyrin repeat domain

 <400> 18
 Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp
 1 5 10 15
 Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp
 20 25 30
 Ser Thr Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Pro Trp Gly His Pro
 35 40 45
 Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys
 50 55 60

 Asp Phe Gln Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ala Ala Gly His
 65 70 75 80
 Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala
 85 90 95
 Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly
 100 105 110
 His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala
 115 120
 <210> 19
 <211>
 > 124
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Designed ankyrin repeat domain

<400> 19

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15

Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp

20 25 30

Ser Thr Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Pro Trp Gly His Pro

35 40 45

Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys

50 55 60

Asp Phe Gln Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ala Gly His

65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

85 90 95

Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly

100 105 110

His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala

115 120

<210> 20

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Designed ankyrin repeat domain

<400> 20

Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15

Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp

20 25 30

Ser Thr Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Pro Trp Gly His Pro

35 40 45

Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys

50 55 60

Asp Phe Gln Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ala Val Gly His
65 70 75 80
Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala
85 90 95
Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly
100 105 110

His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala
115 120

<210> 21

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

 $\langle 220 \rangle$

<223> Designed ankyrin repeat domain

<400> 21

Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp
1 5 10 15
Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp
20 25 30
Ser Thr Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Pro Trp Gly His Pro

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

<210> 22

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Designed ankyrin repeat domain

<400> 22

Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15

Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp

20 25 30

Ser Thr Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Pro Trp Gly His Leu

35 40 45

Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys

50 55 60

Asp Phe Gln Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ala Val Gly His

65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

85 90 95

Gln Asp Lys Phe Gly Lys Thr Ala Phe Asp Ile Ser Ile Asp Asn Gly

100 105 110

Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu Gln Lys Ala Ala

115 120

<210> 23

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Designed ankyrin repeat domain

<400> 23

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15

Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp

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

85 90 95
 Met Asp Asp Tyr Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Thr Gly
 100 105 110
 His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Gly Ala Asp Val Asn
 115 120 125
 Ala Gln Asp Lys Phe Gly Lys Thr Ala Phe Asp Ile Ser Ile Asp Asn
 130 135 140
 Gly Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu Gln Lys Ala Ala

145 150 155

<210> 24

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Designed ankyrin repeat domain

<400> 24

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp
 1 5 10 15
 Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp
 20 25 30
 Arg Phe Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asp Ile Gly His Leu
 35 40 45

Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys
 50 55 60

Asp Trp Phe Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ser Phe Gly His
65 70 75 80
Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala
85 90 95
Lys Asp Asp Tyr Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Thr Gly
100 105 110

His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn
115 120 125

Ala Gln Asp Lys Phe Gly Lys Thr Ala Phe Asp Ile Ser Ile Asp Asn
130 135 140

Gly Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu Gln Lys Ala Ala
145 150 155

<210> 25

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

 $\langle 220 \rangle$

<223> Designed ankyrin repeat domain

<400> 25

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

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

65 70 75 80
Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala
 85 90 95
Lys Asp Asp Tyr Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Thr Gly

100 105 110
His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn
115 120 125
Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala

130 135 140
Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala

145 150 155

<210> 26

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Designed ankyrin repeat domain

<400> 26

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15

Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp

20 25 30

Arg Tyr Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asp Ile Gly His Leu

35 40 45

Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Glu

50 55 60

Asp Tyr Phe Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ser Tyr Gly His

65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

85 90 95

Lys Asp Asp Tyr Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Thr Gly

100 105 110

His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn

115 120 125

Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala

130 135 140

Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala

145 150 155

<210>

27

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Designed ankyrin repeat domain

<400> 27

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15

Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp

20 25 30

Arg Tyr Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Leu

35 40 45

Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Glu

50 55 60

Asp Tyr Phe Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ser Ala Gly His

65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

85 90 95

Lys Asp Asp Ala Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Thr Gly

100 105 110

His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn

115 120 125

Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala

130 135 140

Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala

145 150 155

<210> 28

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Designed ankyrin repeat domain

<400> 28

Asp Leu Gly Met Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15
Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala His Asp

 20 25 30
Thr Trp Gly Leu Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Phe His Gly His Gln

 35 40 45
Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln

 50 55 60
Asp Phe Tyr Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Leu Arg Gly His

65 70 75 80
Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Tyr Gly Ala Asp Val Asn Ala

 85 90 95
Gln Asp Gln Phe Gly Lys Thr Ala Phe Asp Ile Ser Ile Asp Asn Gly

 100 105 110
Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu Gln Lys Ala Ala

 115 120

<210> 29

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Designed ankyrin repeat domain

<400> 29

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15
Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Tyr

 20 25 30
Glu Asp Gly Leu Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Phe Tyr Gly His Leu

35 40 45
 Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Gly Ala Asp Val Asn Ala Thr
 50 55 60

Asp Ala Trp Gly His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Tyr Tyr Gly His
 65 70 75 80
 Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Tyr Gly Ala Asp Val Asn Thr
 85 90 95
 His Asp Lys Glu Gly Met Thr Ala Leu His Leu Ala Ala Leu Thr Gly
 100 105 110
 His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Asn Gly Ala Asp Val Asn
 115 120 125

Ala Gln Asp Lys Phe Gly Lys Thr Ala Phe Asp Ile Ser Ile Asp Asn
 130 135 140
 Gly Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu Gln Lys Ala Ala
 145 150 155

<210> 30

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Designed ankyrin repeat domain

<400> 30

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp
 1 5 10 15
 Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Thr His Asp

20 25 30
 Asn Phe Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ser Ile Gly His Leu
 35 40 45
 Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Gly Ala Asp Val Asn Ala Phe
 50 55 60
 Asp Ser Tyr Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ser Ser Gly His
 65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Tyr Gly Ala Asp Val Asn Ala

85 90 95

Leu Asp Tyr Asn Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Ser Gly

100 105 110

Arg Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Gly Ala Asp Val Asn

115 120 125

Ala Gln Asp Lys Phe Gly Lys Thr Ala Phe Asp Ile Ser Ile Asp Asn

130 135 140

Gly Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu Gln Lys Ala Ala

145 150 155

<210> 31

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Designed ankyrin repeat domain

<400> 31

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15

Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Val Asp

20 25 30

Ala Trp Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ser Ile Gly His Leu

35 40 45

Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Ala

50 55 60

Asp Tyr Tyr Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ser Ala Gly His

65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Tyr Gly Ala Asp Val Asn Ala

85 90 95

Gln Asp Asp Asn Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Thr Gly

100 105 110

Arg Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Gly Ala Asp Val Asn

115 120 125

Ala Gln Asp Lys Phe Gly Lys Thr Ala Phe Asp Ile Ser Ile Asp Asn

130 135 140

Gly Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu Gln Lys Ala Ala

145 150 155

<210> 32

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Designed ankyrin repeat domain

<400> 32

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15

Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Ile Asp

20 25 30

Thr Trp Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asp Tyr Gly His Leu

35 40 45

Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Leu

50 55 60

Asp Trp Phe Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ser Leu Gly His

65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala

85 90 95

Val Asp Thr Tyr Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Thr Gly

100 105 110

Arg Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Tyr Gly Ala Asp Val Asn

115 120 125

Ala Gln Asp Lys Phe Gly Lys Thr Ala Phe Asp Ile Ser Ile Asp Asn

130 135 140

Gly Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu Gln Lys Ala Ala

145	150	155
<210> 33		
<211> 157		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220>		
<223> Designed ankyrin repeat domain		
<400> 33		
Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp		
1	5	10
Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp		
	20	25
		30
Arg Trp Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ser Ala Gly His Leu		
	35	40
		45
Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Tyr Gly Ala Asp Val Asn Ala Asp		
50	55	60
Asp Val Phe Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ser Leu Gly His		
65	70	75
Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Tyr Gly Ala Asp Val Asn Ala		
	85	90
		95
Asp Asp Tyr Ala Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Thr Gly		
	100	105
		110
His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Gly Ala Asp Val Asn		
	115	120
		125
Ala Gln Asp Lys Phe Gly Lys Thr Ala Phe Asp Ile Ser Ile Asp Asn		
130	135	140
Gly Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu Gln Lys Ala Ala		
145	150	155
<210>		
34		
<211> 157		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		

<220>

<223> Designed ankyrin repeat domain

<400> 34

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15

Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp

20 25 30

Arg Trp Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ser Ala Gly His Leu

35 40 45

Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Tyr Gly Ala Asp Val Asn Ala Asp

50 55 60

Asp Val Phe Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ser Leu Gly His

65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Tyr Gly Ala Asp Val Asn Ala

85 90 95

Asp Asp Tyr Ala Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Thr Gly

100 105 110

His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Tyr Gly Ala Asp Val Asn

115 120 125

Ala Gln Asp Lys Phe Gly Lys Thr Ala Phe Asp Ile Ser Ile Asp Asn

130 135 140

Gly Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu Gln Lys Ala Ala

145 150 155

<210> 35

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Designed ankyrin repeat domain

<400> 35

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15

Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Asn Asp
20 25 30
Phe Leu Gly Leu Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ser Thr Gly His Leu
35 40 45
Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Tyr Gly Ala Asp Val Asn Ala Ile
50 55 60
Asp Ala Tyr Gly His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asn Gly His
65 70 75 80
Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Tyr Gly Ala Asp Val Asn Ala
85 90 95
Ile Asp His Phe Gly Tyr Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Met Phe Gly
100 105 110
His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Asn Gly Ala Asp Val Asn
115 120 125
Ala Gln Asp Lys Phe Gly Lys Thr Ala Phe Asp Ile Ser Ile Asp Asn

130 135 140
Gly Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu Gln Lys Ala Ala
145 150 155

<210> 36

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Designed ankyrin repeat domain

<400> 36

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp
1 5 10 15
Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Asn Asp
20 25 30

Ser Ser Gly Leu Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Phe Tyr Gly His Leu
35 40 45
Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Tyr Gly Ala Asp Val Asn Ala Asp

50 55 60
 Asp Asp Trp Gly His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala His Tyr Gly His
 65 70 75 80
 Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Gly Ala Asp Val Asn Ala
 85 90 95

Ile Asp Thr Arg Gly Leu Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ile Ala Gly
 100 105 110
 His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Tyr Gly Ala Asp Val Asn
 115 120 125
 Ala Gln Asp Lys Phe Gly Lys Thr Ala Phe Asp Ile Ser Ile Asp Asn
 130 135 140
 Gly Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu Gln Lys Ala Ala
 145 150 155

<210>

37

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Designed ankyrin repeat domain

<400> 37

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp
 1 5 10 15
 Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Ser Asp
 20 25 30
 Asp Thr Gly Leu Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Arg Gly His Leu
 35 40 45

Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Gly Ala Asp Val Asn Ala Asn
 50 55 60
 Asp Phe Ala Gly Met Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Val Gly His
 65 70 75 80
 Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Tyr Gly Ala Asp Val Asn Ala
 85 90 95

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

His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Asn Gly Ala Asp Val Asn
115 120 125

Ala Gln Asp Lys Phe Gly Lys Thr Ala Phe Asp Ile Ser Ile Asp Asn
130 135 140

Gly Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu Gln Lys Ala Ala
145 150 155

<210> 38

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Designed ankyrin repeat domain

<400> 38

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15
Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp

20 25 30
Lys Ser Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Phe Gly His Leu

35 40 45
Glu Ile Val Glu Phe Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys

50 55 60
Asp Glu Thr Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ile Trp Gly His

65 70 75 80
Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

85 90 95
Lys Asp Leu Tyr Gly Arg Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Lys Leu Arg

100 105 110
His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn

115 120 125

Ala Gln Asp Lys Phe Gly Lys Thr Ala Phe Asp Ile Ser Ile Asp Asn

130 135 140

Gly Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu Gln Lys Ala Ala

145 150 155

<210> 39

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Designed ankyrin repeat domain

<400> 39

Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15

Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Leu Asp

20 25 30

Gln Ile Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Tyr Gly His Leu

35 40 45

Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys

50 55 60

Asp Leu Trp Gly Gln Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Trp Lys Gly His

65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

85 90 95

Lys Asp Thr Asp Gly Leu Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ile Arg Gly

100 105 110

His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn

115 120 125

Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala

130 135 140

Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala

145 150 155

<210>

40

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Designed ankyrin repeat domain

<400> 40

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15

Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Ser Gly Ala Asp Val Asn Ala Ala Asp

20 25 30

Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asp Gly His Leu

35 40 45

Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Tyr Gly Ala Asp Val Asp Ala Ser

50 55 60

Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp Gly His

65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Asp Ala Asp Val Asn Ala

85 90 95

Gln Asp Lys Phe Gly Lys Thr Ala Phe Asp Ile Ser Ile Asp Asn Gly

100 105 110

Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu Gln Lys Ala Ala

115 120

<210> 41

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Designed ankyrin repeat domain

<400> 41

Asp Leu Gly Lys Glu Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15

Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Ala Asp

20 25 30
Tyr Phe Gly His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu

35 40 45
Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Tyr Gly Ala Asp Val Asn Ala Ser

50 55 60
Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp Gly His

65 70 75 80
Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Gly Ala Asp Val Asn Ala

85 90 95
Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Ala Phe Glu Ile Ser Ile Asp Asn Gly

100 105 110
Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu Gln Lys Ala Ala

115 120

<210> 42

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Designed ankyrin repeat domain

<400> 42

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15

Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Ala Asp

20 25 30

Tyr Phe Gly His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asp Gly His Leu

35 40 45

Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Tyr Gly Ala Asp Val Asn Ala Ser

50 55 60

Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp Gly His

65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Gly Ala Asp Val Asn Ala

85 90 95

Gln Asp Lys Phe Gly Lys Thr Ala Phe Asp Ile Ser Ile Asp Asn Gly

100 105 110

Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu Gln Lys Ala Ala

115 120

<210> 43

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Designed ankyrin repeat domain

<400> 43

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15

Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Ala Asp

20 25 30

Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asp Gly His Leu

35 40 45

Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Tyr Gly Ala Asp Val Asn Ala Ser

50 55 60

Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp Gly His

65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Gly Ala Asp Val Asn Ala

85 90 95

Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Ala Phe Asp Ile Ser Ile Asp Asn Gly

100 105 110

Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu Gln Lys Ala Ala

115 120

<210> 44

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Designed ankyrin repeat domain

<400> 44

Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15

Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp

20 25 30

Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu

35 40 45

Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys

50 55 60

Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp Gly His

65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Gly Ala Asp Val Asn Ala

85 90 95

Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly

100 105 110

His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala

115 120

<210> 45

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Designed ankyrin repeat domain

<400> 45

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15

Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp

20 25 30

Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu

35 40 45

Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys
50 55 60
Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp Gly His
65 70 75 80
Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Gly Ala Asp Val Asn Ala
85 90 95
Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly
100 105 110
His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala
115 120
<210> 46
<211> 124
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Designed ankyrin repeat domain
<400> 46
Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp
1 5 10 15
Glu Val Arg Ile Leu Leu Ala Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp
20 25 30
Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu
35 40 45
Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys
50 55 60
Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp Gly His
65 70 75 80
Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Gly Ala Asp Val Asn Ala
85 90 95
Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly
100 105 110
His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala

115 120

<210> 47

<211

> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Designed ankyrin repeat domain

<400> 47

Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15

Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp

20 25 30

Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu

35 40 45

Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys

50 55 60

Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp Gly His

65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Gly Ala Asp Val Asn Ala

85 90 95

Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly

100 105 110

His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala

115 120

<210> 48

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Designed ankyrin repeat domain

<400> 48

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15
 Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp
 20 25 30
 Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu
 35 40 45

Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys
 50 55 60
 Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp Gly His
 65 70 75 80
 Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala
 85 90 95
 Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly
 100 105 110

His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala
 115 120

<210> 49

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Designed ankyrin repeat domain

<400> 49

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp
 1 5 10 15
 Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp
 20 25 30
 Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu
 35 40 45

Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys
 50 55 60
 Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp Gly His
 65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

85

90

95

Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly

100

105

110

His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala

115

120

<210> 50

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Designed ankyrin repeat domain

<400> 50

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1

5

10

15

Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp

20

25

30

Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu

35

40

45

Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys

50

55

60

Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu Gly His

65

70

75

80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

85

90

95

Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly

100

105

110

His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala

115

120

<210> 51

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Designed ankyrin repeat domain

<400> 51

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15

Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp

20 25 30

Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu

35 40 45

Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys

50 55 60

Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp Gly His

65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Gly Ala Asp Val Asn Ala

85 90 95

Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly

100 105 110

His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala

115 120

<210> 52

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Designed ankyrin repeat domain

<400> 52

Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15

Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp

20 25 30

Glu Arg Gly Thr Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Val Tyr Gly His Leu

35 40 45
 Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys
 50 55 60
 Asn Glu Thr Gly Tyr Thr Pro Leu His Leu Ala Asp Ser Ser Gly His
 65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Ser Ala Asp Val Asn Ala
 85 90 95
 Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly
 100 105 110
 His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala
 115 120

<210> 53

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Designed ankyrin repeat domain

<400> 53

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

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

65 70 75 80
 Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Ser Ala Asp Val Asn Ala
 85 90 95
 Gln Asp Lys Phe Gly Lys Thr Ala Phe Asp Ile Ser Ile Asp Asn Gly
 100 105 110

Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu Gln Lys Ala Ala

115

120

<210> 54

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Designed ankyrin repeat domain

<400> 54

Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1

5

10

15

Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp

20

25

30

Glu Arg Gly Thr Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Val Tyr Gly His Leu

35

40

45

Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys

50

55

60

Asn Glu Thr Gly Tyr Thr Pro Leu His Leu Ala Asp Ser Ser Gly His

65

70

75

80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

85

90

95

Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly

100

105

110

His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala

115

120

<210> 55

<211>

> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Designed ankyrin repeat domain

<400> 55

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

115 120
<210> 56
<211> 124
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Designed ankyrin repeat domain
<400> 56

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

65 70 75 80
 Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Ser Ala Asp Val Asn Ala
 85 90 95
 Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly
 100 105 110

His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala
 115 120

<210> 57

<211> 159

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Designed ankyrin repeat domain with a C-terminal polypeptide
 linker

<400> 57

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp
 1 5 10 15
 Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp
 20 25 30

Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu
 35 40 45

Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys
 50 55 60

Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp Gly His
 65 70 75 80
 Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Gly Ala Asp Val Asn Ala
 85 90 95

Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly
 100 105 110

His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Leu Gly Ser Pro Thr Pro
 115 120 125

Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro

130 135 140
 Thr Gly Ser Arg Ser Asp Leu Asp Ile Thr Gly Leu Lys Leu Asn
 145 150 155

 <210> 58
 <211> 302
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Protein comprising two designed ankyrin repeat domains
 <400> 58
 Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp
 1 5 10 15
 Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp
 20 25 30
 Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu
 35 40 45

 Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys
 50 55 60
 Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp Gly His
 65 70 75 80
 Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Gly Ala Asp Val Asn Ala
 85 90 95
 Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly
 100 105 110

 His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Leu Gly Gly Gly Gly Ser
 115 120 125
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg
 130 135 140
 Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp
 145 150 155 160
 Asp Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys

165 170 175

Asp Arg Tyr Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asp Ile Gly His

180 185 190

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

195 200 205

Glu Asp Tyr Phe Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ser Tyr Gly

210 215 220

His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn

225 230 235 240

Ala Lys Asp Asp Tyr Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Thr

245 250 255

Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val

260 265 270

Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp

275 280 285

Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Leu Asn

290 295 300

<210> 59

<211> 269

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising two designed ankyrin repeat domains

<400> 59

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15

Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp

20 25 30

Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu

35 40 45

Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys

50 55 60
 Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp Gly His
 65 70 75 80
 Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Gly Ala Asp Val Asn Ala
 85 90 95
 Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly
 100 105 110

 His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Leu Gly Gly Gly Gly Ser
 115 120 125
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg
 130 135 140
 Ser Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp
 145 150 155 160
 Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys
 165 170 175

 Asp Ser Thr Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Pro Trp Gly His
 180 185 190
 Pro Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala
 195 200 205
 Lys Asp Phe Gln Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ala Val Gly
 210 215 220
 His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn
 225 230 235 240

 Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala
 245 250 255
 Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Leu Asn
 260 265

 <210> 60
 <211> 305
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>

<223> Protein comprising two designed ankyrin repeat domains

<400> 60

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp
1 5 10 15

Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp
20 25 30

Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu
35 40 45

Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys
50 55 60

Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu Gly His
65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala
85 90 95

Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly
100 105 110

His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr
115 120 125

Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr
130 135 140

Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala
145 150 155 160

Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val
165 170 175

Asn Ala Lys Asp Arg Tyr Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asp
180 185 190

Ile Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp
195 200 205

Val Asn Ala Glu Asp Tyr Phe Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala
210 215 220

Ser Tyr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala

225 230 235 240
 Asp Val Asn Ala Lys Asp Asp Tyr Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala
 245 250 255
 Ala Asn Thr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly
 260 265 270

Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu
 275 280 285
 Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala
 290 295 300

Ala

305

<210> 61

<211> 272

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising two designed ankyrin repeat domains

<400> 61

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp
 1 5 10 15

Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp
 20 25 30

Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu
 35 40 45

Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys
 50 55 60

Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu Gly His
 65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala
 85 90 95

Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly
 100 105 110

His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr
 115 120 125
 Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr
 130 135 140

Pro Thr Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala
 145 150 155 160
 Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val
 165 170 175
 Asn Ala Lys Asp Ser Thr Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Pro
 180 185 190
 Trp Gly His Pro Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp
 195 200 205

Val Asn Ala Lys Asp Phe Gln Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala
 210 215 220
 Ala Ala Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala
 225 230 235 240
 Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala
 245 250 255
 Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala
 260 265 270

<210> 62

<211> 273

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising two designed ankyrin repeat domains

<400> 62

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp
 1 5 10 15
 Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp
 20 25 30
 Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu

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

<210> 63

<211> 269

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising two designed ankyrin repeat domains

<400> 63

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15

Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp

20 25 30

Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu

35 40 45

Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys

50 55 60

Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp Gly His

65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Gly Ala Asp Val Asn Ala

85 90 95

Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly

100 105 110

His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Leu Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg

130 135 140

Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp

145 150 155 160

Asp Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys

165 170 175

Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His

180 185 190

Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

195 200 205

Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp Gly

210 215 220

His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Gly Ala Asp Val Asn

225 230 235 240

Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala

245 250 255

Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Leu Asn

260 265

<210> 64

<211> 273

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

 $\langle 220 \rangle$

<223> Protein comprising two designed ankyrin repeat domains

<400> 64

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

Lys	Ile	Val	Glu	Val	Leu	Leu	Lys	Ala	Gly	Ala	Asp	Val	Asn	Ala	Lys
50							55					60			
Asp	Phe	Ala	Gly	Lys	Thr	Pro	Leu	His	Leu	Ala	Ala	Asn	Asp	Gly	His
65						70					75				80
Leu	Glu	Ile	Val	Glu	Val	Leu	Leu	Lys	His	Gly	Ala	Asp	Val	Asn	Ala
					85					90					95
Gln	Asp	Ile	Phe	Gly	Lys	Thr	Pro	Ala	Asp	Ile	Ala	Ala	Asp	Ala	Gly
					100					105					110

His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Leu Gly Ser Pro Thr Pro

115 120 125
 Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro
 130 135 140
 Thr Gly Ser Arg Ser Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg
 145 150 155 160
 Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp
 165 170 175

 Val Asn Ala Lys Asp Ser Thr Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala
 180 185 190
 Pro Trp Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala
 195 200 205
 Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Gln Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala
 210 215 220
 Ala Ala Val Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly
 225 230 235 240

 Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Phe Gly Lys Thr Ala Phe Asp Ile
 245 250 255
 Ser Ile Asp Asn Gly Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu Gln Lys Leu
 260 265 270
 Asn

<210> 65

<211> 273

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising two designed ankyrin repeat domains

<400> 65

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp
 1 5 10 15

Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp
 20 25 30

Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu
 35 40 45
 Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys
 50 55 60
 Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp Gly His
 65 70 75 80

 Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Gly Ala Asp Val Asn Ala
 85 90 95
 Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly
 100 105 110
 His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Leu Gly Ser Pro Thr Pro
 115 120 125
 Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro
 130 135 140

 Thr Gly Ser Arg Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg
 145 150 155 160
 Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp
 165 170 175
 Val Asn Ala Lys Asp Lys Asp Gly Tyr Thr Pro Leu His Leu Ala Ala
 180 185 190
 Arg Glu Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala
 195 200 205

 Asp Val Asn Ala Lys Asp Lys Asp Gly Tyr Thr Pro Leu His Leu Ala
 210 215 220
 Ala Arg Glu Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly
 225 230 235 240
 Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Phe Gly Lys Thr Ala Phe Asp Ile
 245 250 255
 Ser Ile Asp Asn Gly Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu Gln Lys Leu
 260 265 270

Asn

<210> 66

<211> 272

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising two designed ankyrin repeat domains

<400> 66

Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15

Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp

20 25 30

Glu Arg Gly Thr Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Val Tyr Gly His Leu

35 40 45

Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys

50 55 60

Asn Glu Thr Gly Tyr Thr Pro Leu His Leu Ala Asp Ser Ser Gly His

65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Ser Ala Asp Val Asn Ala

85 90 95

Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly

100 105 110

His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr

115 120 125

Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr

130 135 140

Pro Thr Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala

145 150 155 160

Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val

165 170 175

Asn Ala Lys Asp Ser Thr Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Pro

180 185 190

Trp Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp
195 200 205
Val Asn Ala Lys Asp Phe Gln Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala
210 215 220
Ala Val Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala
225 230 235 240

Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Phe Gly Lys Thr Ala Phe Asp Ile Ser
245 250 255
Ile Asp Asn Gly Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu Gln Lys Ala Ala
260 265 270

<210> 67

<211> 272

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising two designed ankyrin repeat domains

<400> 67

Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp
1 5 10 15

Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp
20 25 30
Ser Thr Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Pro Trp Gly His Leu
35 40 45
Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys
50 55 60
Asp Phe Gln Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ala Val Gly His
65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala
85 90 95
Gln Asp Lys Phe Gly Lys Thr Ala Phe Asp Ile Ser Ile Asp Asn Gly
100 105 110
Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr

115 120 125
Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr
130 135 140

Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala
145 150 155 160
Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val
165 170 175
Asn Ala Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg
180 185 190
Asn Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp
195 200 205

Val Asn Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala
210 215 220
Asn Glu Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala
225 230 235 240
Asp Val Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala
245 250 255
Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala
260 265 270

<210> 68

<211> 488

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising three designed ankyrin repeat domains

<400> 68

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp
1 5 10 15
Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp
20 25 30
Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu

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

Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys
 290 295 300

Leu Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr
 305 310 315 320

Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Arg Ser Asp Leu Asp Lys Lys
 325 330 335

Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu
 340 345 350

Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr Leu Gly Trp Thr
 355 360 365

Pro Leu His Leu Ala Ala His Glu Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val
 370 375 380

Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Val Ser Gly Tyr
 385 390 395 400

Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ala Asp Gly His Leu Glu Ile Val Glu
 405 410 415

Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Asn Thr Gly
 420 425 430

Trp Thr Pro Leu His Leu Ser Ala Asp Leu Gly His Leu Glu Ile Val
 435 440 445

Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Phe
 450 455 460

Gly Lys Thr Ala Phe Asp Ile Ser Ile Asp Asn Gly Asn Glu Asp Leu
 465 470 475 480

Ala Glu Ile Leu Gln Lys Leu Asn
 485

<210> 69

<211> 488

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising three designed ankyrin repeat domains

<400> 69

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15

Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp

20 25 30

Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu

35 40 45

Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys

50 55 60

Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp Gly His

65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Gly Ala Asp Val Asn Ala

85 90 95

Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly

100 105 110

His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Leu Gly Ser Pro Thr Pro

115 120 125

Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro

130 135 140

Thr Gly Ser Arg Ser Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg

145 150 155 160

Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp

165 170 175

Val Asn Ala Lys Asp Tyr Leu Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala

180 185 190

His Glu Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala

195 200 205

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

210 215 220

Ala Ala Asp Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly

225 230 235 240

Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Asn Thr Gly Trp Thr Pro Leu His Leu

245 250 255

Ser Ala Asp Leu Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala

260 265 270

Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Phe Gly Lys Thr Ala Phe Asp

275 280 285

Ile Ser Ile Asp Asn Gly Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu Gln Lys

290 295 300

Leu Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr

305 310 315 320

Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Arg Ser Asp Leu Gly Lys Lys

325 330 335

Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu

340 345 350

Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Arg Tyr Gly Asp Thr

355 360 365

Pro Leu His Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val

370 375 380

Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Glu Asp Tyr Phe Gly Asn

385 390 395 400

Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ser Ala Gly His Leu Glu Ile Val Glu

405 410 415

Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Asp Ala Gly

420 425 430

Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Thr Gly His Leu Lys Ile Val

435 440 445

Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser

450 455 460

Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile

465 470 475 480

Ala Glu Val Leu Gln Lys Leu Asn

485

<210> 70

<211> 480

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising three designed ankyrin repeat domains

<400> 70

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15

Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp

20 25 30

Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu

35 40 45

Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys

50 55 60

Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp Gly His

65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Gly Ala Asp Val Asn Ala

85 90 95

Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly

100 105 110

His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Leu Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg

130 135 140

Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp

145 150 155 160

Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys

165 170 175

Asp Arg Tyr Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asp Ala Gly His

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

Asp Leu Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala

435 440 445

Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Phe Gly Lys Thr Ala Phe Asp Ile Ser

450 455 460

Ile Asp Asn Gly Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu Gln Lys Leu Asn

465 470 475 480

<210> 71

<211> 480

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising three designed ankyrin repeat domains

<400> 71

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15

Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp

20 25 30

Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu

35 40 45

Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys

50 55 60

Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp Gly His

65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Gly Ala Asp Val Asn Ala

85 90 95

Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly

100 105 110

His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Leu Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg

130 135 140

Ser Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp
 145 150 155 160
 Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys
 165 170 175
 Asp Tyr Leu Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala His Glu Gly His
 180 185 190
 Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala
 195 200 205

 Lys Asp Val Ser Gly Tyr Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ala Asp Gly
 210 215 220
 His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn
 225 230 235 240
 Ala Lys Asp Asn Thr Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ser Ala Asp Leu
 245 250 255
 Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val
 260 265 270

 Asn Ala Gln Asp Lys Phe Gly Lys Thr Ala Phe Asp Ile Ser Ile Asp
 275 280 285
 Asn Gly Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu Gln Lys Leu Gly Gly Gly
 290 295 300
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 305 310 315 320
 Ser Arg Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly
 325 330 335

 Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn
 340 345 350
 Ala Lys Asp Arg Tyr Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asp Ala
 355 360 365
 Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val
 370 375 380
 Asn Ala Glu Asp Tyr Phe Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ser

385	390	395	400
Ala Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp			
405	410	415	
Val Asn Ala Lys Asp Asp Ala Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala			
420	425	430	
Asn Thr Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala			
435	440	445	
Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala			
450	455	460	
Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Leu Asn			
465	470	475	480
<210> 72			
<211> 455			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220>			
<223> Protein comprising three designed ankyrin repeat domains			
<400> 72			
Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp			
1	5	10	15
Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp			
20	25	30	
Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu			
35	40	45	
Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys			
50	55	60	
Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp Gly His			
65	70	75	80
Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Gly Ala Asp Val Asn Ala			
85	90	95	

100 105 110
His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Leu Gly Ser Pro Thr Pro
115 120 125
Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro
130 135 140
Thr Gly Ser Arg Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg
145 150 155 160

Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp
165 170 175
Val Asn Ala Lys Asp Arg Tyr Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala
180 185 190
Asp Ala Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala
195 200 205
Asp Val Asn Ala Glu Asp Tyr Phe Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala
210 215 220

Ala Ser Ala Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly
225 230 235 240
Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Asp Ala Gly Asn Thr Pro Leu His Leu
245 250 255
Ala Ala Asn Thr Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala
260 265 270
Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp
275 280 285

Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys
290 295 300
Leu Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr
305 310 315 320
Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Arg Ser Asp Leu Asp Lys Lys
325 330 335
Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu
340 345 350

Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Ser Thr Gly Tyr Thr
 355 360 365
 Pro Leu His Leu Ala Ala Pro Trp Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val
 370 375 380
 Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr Gln Gly Trp
 385 390 395 400
 Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ala Val Gly His Leu Glu Ile Val Glu
 405 410 415

Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly
 420 425 430
 Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala
 435 440 445
 Glu Val Leu Gln Lys Leu Asn
 450 455

<210> 73

<211> 422

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising three designed ankyrin repeat domains

<400> 73

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

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

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

Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu
 340 345 350
 Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr
 355 360 365
 Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val
 370 375 380
 Leu Leu Lys His Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys

 385 390 395 400
 Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu
 405 410 415
 Val Leu Gln Lys Leu Asn
 420
 <210> 74
 <211> 422
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Protein comprising three designed ankyrin repeat domains
 <400> 74
 Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp
 1 5 10 15

 Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp
 20 25 30
 Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu
 35 40 45
 Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys
 50 55 60
 Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp Gly His
 65 70 75 80

 Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Gly Ala Asp Val Asn Ala
 85 90 95
 Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly

100 105 110
 His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Leu Gly Ser Pro Thr Pro
 115 120 125
 Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro
 130 135 140

 Thr Gly Ser Arg Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg
 145 150 155 160
 Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp
 165 170 175
 Val Asn Ala Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala
 180 185 190
 Arg Asn Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala
 195 200 205

 Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala
 210 215 220
 Ala Asn Asp Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Gly
 225 230 235 240
 Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile
 245 250 255
 Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Leu
 260 265 270

 Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr
 275 280 285
 Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Arg Ser Asp Leu Asp Lys Lys Leu
 290 295 300
 Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Met
 305 310 315 320
 Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Ser Thr Gly Trp Thr Pro
 325 330 335

 Leu His Leu Ala Ala Pro Trp Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu
 340 345 350

Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Gln Gly Trp Thr
 355 360 365
 Pro Leu His Leu Ala Ala Ala Val Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val
 370 375 380
 Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Phe Gly Lys
 385 390 395 400

 Thr Ala Phe Asp Ile Ser Ile Asp Asn Gly Asn Glu Asp Leu Ala Glu
 405 410 415
 Ile Leu Gln Lys Leu Asn
 420
 <210> 75
 <211> 422
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Protein comprising three designed ankyrin repeat domains
 <400> 75
 Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp
 1 5 10 15
 Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp

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

 85 90 95
 Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly
 100 105 110
 His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Leu Gly Ser Pro Thr Pro

115 120 125
 Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro
 130 135 140
 Thr Gly Ser Arg Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg

 145 150 155 160
 Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp
 165 170 175
 Val Asn Ala Lys Asp Lys Asp Gly Tyr Thr Pro Leu His Leu Ala Ala
 180 185 190
 Arg Glu Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala
 195 200 205
 Asp Val Asn Ala Lys Asp Lys Asp Gly Tyr Thr Pro Leu His Leu Ala

 210 215 220
 Ala Arg Glu Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly
 225 230 235 240
 Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Phe Gly Lys Thr Ala Phe Asp Ile
 245 250 255
 Ser Ile Asp Asn Gly Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu Gln Lys Leu
 260 265 270
 Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr

 275 280 285
 Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Arg Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu
 290 295 300
 Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Met
 305 310 315 320
 Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro
 325 330 335
 Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu

 340 345 350
 Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr
 355 360 365

Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val
370 375 380

Leu Leu Lys His Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys
385 390 395 400

Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu
405 410 415

Val Leu Gln Lys Leu Asn
420

<210> 76
<211> 422
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Protein comprising three designed ankyrin repeat domains
<400> 76

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp
1 5 10 15

Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp
20 25 30

Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu
35 40 45

Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys
50 55 60

Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp Gly His
65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Gly Ala Asp Val Asn Ala
85 90 95

Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly
100 105 110

His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Leu Gly Ser Pro Thr Pro
115 120 125

Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro

130 135 140
 Thr Gly Ser Arg Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg
 145 150 155 160

Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp
 165 170 175
 Val Asn Ala Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala
 180 185 190
 Arg Asn Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala
 195 200 205
 Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala
 210 215 220

Ala Asn Asp Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Gly
 225 230 235 240
 Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile
 245 250 255
 Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Leu
 260 265 270
 Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr
 275 280 285

Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Arg Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu
 290 295 300
 Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Met
 305 310 315 320
 Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Lys Asp Gly Tyr Thr Pro
 325 330 335
 Leu His Leu Ala Ala Arg Glu Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu
 340 345 350

Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Lys Asp Gly Tyr Thr
 355 360 365
 Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Glu Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val
 370 375 380

Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Phe Gly Lys
 385 390 395 400
 Thr Ala Phe Asp Ile Ser Ile Asp Asn Gly Asn Glu Asp Leu Ala Glu
 405 410 415

Ile Leu Gln Lys Leu Asn
 420

<210> 77

<211> 420

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising three designed ankyrin repeat domains

<400> 77

Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp
 1 5 10 15

Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp
 20 25 30

Glu Arg Gly Thr Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Val Tyr Gly His Leu

35 40 45

Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys
 50 55 60

Asn Glu Thr Gly Tyr Thr Pro Leu His Leu Ala Asp Ser Ser Gly His
 65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Ser Ala Asp Val Asn Ala
 85 90 95

Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly

100 105 110

His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr

115 120 125

Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr

130 135 140

Pro Thr Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala

145 150 155 160
 Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val

 165 170 175
 Asn Ala Lys Asp Glu Arg Gly Thr Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Val
 180 185 190
 Tyr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp
 195 200 205
 Val Asn Ala Lys Asn Glu Thr Gly Tyr Thr Pro Leu His Leu Ala Asp
 210 215 220
 Ser Ser Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Ser Ala

 225 230 235 240
 Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala
 245 250 255
 Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala
 260 265 270
 Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr
 275 280 285
 Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu

 290 295 300
 Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn
 305 310 315 320
 Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Ser Thr Gly Trp Thr Pro Leu His
 325 330 335
 Leu Ala Ala Pro Trp Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys
 340 345 350
 Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Gln Gly Trp Thr Pro Leu

 355 360 365
 His Leu Ala Ala Ala Val Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu
 370 375 380
 Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Phe Gly Lys Thr Ala
 385 390 395 400

Phe Asp Ile Ser Ile Asp Asn Gly Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu
405 410 415

Gln Lys Ala Ala
420

<210> 78

<

211> 420

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising three designed ankyrin repeat domains

<400> 78

Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp
1 5 10 15
Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp
20 25 30
Glu Arg Gly Thr Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Val Tyr Gly His Leu
35 40 45

Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys
50 55 60
Asn Glu Thr Gly Tyr Thr Pro Leu His Leu Ala Asp Ser Ser Gly His
65 70 75 80
Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Ser Ala Asp Val Asn Ala
85 90 95
Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly
100 105 110

His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr
115 120 125
Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr
130 135 140
Pro Thr Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala
145 150 155 160
Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val

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

Gln Lys Ala Ala

420

<210> 79

<211> 420

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising three designed ankyrin repeat domains

<400> 79

Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15

Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp

20 25 30

Ser Thr Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Pro Trp Gly His Leu

35 40 45

Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys

50 55 60

Asp Phe Gln Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ala Val Gly His

65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

85 90 95

Gln Asp Lys Phe Gly Lys Thr Ala Phe Asp Ile Ser Ile Asp Asn Gly

100 105 110

Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr

115 120 125

Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr

130 135 140

Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala

145 150 155 160

Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val

165 170 175

Asn Ala Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg

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

<210> 80

<211> 420

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising three designed ankyrin repeat domains

<400> 80

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15
Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp

20 25 30
Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu

35 40 45
Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys

50 55 60
Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu Gly His

65 70 75 80
Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

85 90 95
Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly

100 105 110
His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr

115 120 125
Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr

130 135 140
Pro Thr Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala

145 150 155 160
Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val

165 170 175
Asn Ala Lys Asp Ser Thr Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Pro

180 185 190

Trp Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp

195 200 205
Val Asn Ala Lys Asp Phe Gln Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala
210 215 220
Ala Val Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala
225 230 235 240
Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Phe Gly Lys Thr Ala Phe Asp Ile Ser
245 250 255
Ile Asp Asn Gly Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu Gln Lys Ala Ala

260 265 270
Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr
275 280 285
Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu
290 295 300
Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala
305 310 315 320
Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His

325 330 335
Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys
340 345 350
Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu
355 360 365
His Leu Ala Ala Asn Glu Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu
370 375 380
Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro

385 390 395 400
Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu
405 410 415
Gln Lys Ala Ala
420

<210> 81

<211> 420

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising three designed ankyrin repeat domains

<400> 81

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15

Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp

20 25 30

Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu

35 40 45

Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys

50 55 60

Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu Gly His

65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

85 90 95

Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly

100 105 110

His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr

115 120 125

Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr

130 135 140

Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala

145 150 155 160

Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val

165 170 175

Asn Ala Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg

180 185 190

Asn Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp

195 200 205
 Val Asn Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala
 210 215 220
 Asn Glu Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala
 225 230 235 240
 Asp Val Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala
 245 250 255
 Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala
 260 265 270

 Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr
 275 280 285
 Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu
 290 295 300
 Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn
 305 310 315 320
 Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Ser Thr Gly Trp Thr Pro Leu His
 325 330 335

 Leu Ala Ala Pro Trp Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys
 340 345 350
 Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Gln Gly Trp Thr Pro Leu
 355 360 365
 His Leu Ala Ala Ala Val Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu
 370 375 380
 Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Phe Gly Lys Thr Ala
 385 390 395 400

 Phe Asp Ile Ser Ile Asp Asn Gly Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu
 405 410 415
 Gln Lys Ala Ala
 420
 <210> 82
 <211> 422

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising three designed ankyrin repeat domains

<400> 82

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15

Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp

20 25 30

Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu

35 40 45

Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys

50 55 60

Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp Gly His

65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Gly Ala Asp Val Asn Ala

85 90 95

Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly

100 105 110

His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Leu Gly Ser Pro Thr Pro

115 120 125

Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro

130 135 140

Thr Gly Ser Arg Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg

145 150 155 160

Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp

165 170 175

Val Asn Ala Lys Asp Lys Asp Gly Tyr Thr Pro Leu His Leu Ala Ala

180 185 190

Arg Glu Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala

195 200 205

Asp Val Asn Ala Lys Asp Lys Asp Gly Tyr Thr Pro Leu His Leu Ala

210 215 220

Ala Arg Glu Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly

225 230 235 240

Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Phe Gly Lys Thr Ala Phe Asp Ile

245 250 255

Ser Ile Asp Asn Gly Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu Gln Lys Leu

260 265 270

Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr

275 280 285

Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Arg Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu

290 295 300

Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Met

305 310 315 320

Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Lys Asp Gly Tyr Thr Pro

325 330 335

Leu His Leu Ala Ala Arg Glu Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu

340 345 350

Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Lys Asp Gly Tyr Thr

355 360 365

Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Glu Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val

370 375 380

Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Phe Gly Lys

385 390 395 400

Thr Ala Phe Asp Ile Ser Ile Asp Asn Gly Asn Glu Asp Leu Ala Glu

405 410 415

Ile Leu Gln Lys Leu Asn

420

<210> 83

<211> 486

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising three designed ankyrin repeat domains

<400> 83

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15

Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp

20 25 30

Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu

35 40 45

Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys

50 55 60

Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu Gly His

65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

85 90 95

Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly

100 105 110

His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr

115 120 125

Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr

130 135 140

Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala

145 150 155 160

Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val

165 170 175

Asn Ala Lys Asp Lys Ser Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg

180 185 190

Phe Gly His Leu Glu Ile Val Glu Phe Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp

195 200 205

Val Asn Ala Lys Asp Glu Thr Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala

210	215	220	
Ile Trp Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala			
225	230	235	240
Asp Val Asn Ala Lys Asp Leu Tyr Gly Arg Thr Pro Leu His Leu Ala			
	245	250	255
Ala Lys Leu Arg His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly			
	260	265	270
Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Phe Gly Lys Thr Ala Phe Asp Ile			
	275	280	285
Ser Ile Asp Asn Gly Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu Gln Lys Ala			
	290	295	300
Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr			
305	310	315	320
Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu			
	325	330	335
Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys			
	340	345	350
Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Leu Asp Gln Ile Gly Trp Thr Pro Leu			
	355	360	365
His Leu Ala Ala Asn Tyr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu			
	370	375	380
Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Leu Trp Gly Gln Thr Pro			
385	390	395	400
Leu His Leu Ala Ala Trp Lys Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu			
	405	410	415
Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Thr Asp Gly Leu Thr			
	420	425	430
Pro Leu His Leu Ala Ala Ile Arg Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val			
	435	440	445
Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys			
	450	455	460

Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu
465 470 475 480

Val Leu Gln Lys Ala Ala
485

<210> 84

<211> 486

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising three designed ankyrin repeat domains

<400> 84

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15

Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp

20 25 30

Lys Ser Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Phe Gly His Leu

35 40 45

Glu Ile Val Glu Phe Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys

50 55 60

Asp Glu Thr Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ile Trp Gly His

65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

85 90 95

Lys Asp Leu Tyr Gly Arg Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Lys Leu Arg

100 105 110

His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn

115 120 125

Ala Gln Asp Lys Phe Gly Lys Thr Ala Phe Asp Ile Ser Ile Asp Asn

130 135 140

Gly Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro

145 150 155 160

Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro

165 170 175

Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg

180 185 190

Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp

195 200 205

Val Asn Ala Leu Asp Gln Ile Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala

210 215 220

Asn Tyr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala

225 230 235 240

Asp Val Asn Ala Lys Asp Leu Trp Gly Gln Thr Pro Leu His Leu Ala

245 250 255

Ala Trp Lys Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly

260 265 270

Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Thr Asp Gly Leu Thr Pro Leu His Leu

275 280 285

Ala Ala Ile Arg Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala

290 295 300

Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp

305 310 315 320

Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys

325 330 335

Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro

340 345 350

Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu

355 360 365

Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu Leu

370 375 380

Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro

385 390 395 400

Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu

405 410 415
Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr

420 425 430
Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val

435 440 445
Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys

450 455 460
Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu

465 470 475 480
Val Leu Gln Lys Ala Ala

485

<210> 85

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising three designed ankyrin repeat domains

<400> 85

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15

Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp

20 25 30

Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu

35 40 45

Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys

50 55 60

Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu Gly His

65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

85 90 95

Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly

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

Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Ser Thr Gly Trp Thr Pro Leu
355 360 365

His Leu Ala Ala Pro Trp Gly His Pro Glu Ile Val Glu Val Leu Leu
370 375 380

Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Gln Gly Trp Thr Pro
385 390 395 400

Leu His Leu Ala Ala Ala Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu
405 410 415

Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr
420 425 430

Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val
435 440 445

Leu Gln Lys Ala Ala
450

<210> 86

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising three designed ankyrin repeat domains

<400> 86

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp
1 5 10 15

Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp
20 25 30

Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu
35 40 45

Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys
50 55 60

Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu Gly His
65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

85 90 95

Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly

100 105 110

His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Gly Gly Gly

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

130 135 140

Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln

145 150 155 160

Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

165 170 175

Lys Asp Arg Tyr Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asp Ile Gly

180 185 190

His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn

195 200 205

Ala Glu Asp Tyr Phe Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ser Tyr

210 215 220

Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val

225 230 235 240

Asn Ala Lys Asp Asp Tyr Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn

245 250 255

Thr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp

260 265 270

Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala

275 280 285

Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly

290 295 300

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

305 310 315 320

Gly Gly Ser Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg

325 330 335
Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp

340 345 350
Val Asn Ala Lys Asp Ser Thr Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala

355 360 365
Pro Trp Gly His Pro Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala

370 375 380
Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Gln Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala

385 390 395 400
Ala Ala Ala Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly

405 410 415
Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu

420 425 430
Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala

435 440 445
Ala

<210> 87

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising three designed ankyrin repeat domains

<400> 87

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15
Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp

20 25 30
Arg Tyr Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asp Ile Gly His Leu

35 40 45
Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Glu

50 55 60

Asp Tyr Phe Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ser Tyr Gly His

65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

85 90 95

Lys Asp Asp Tyr Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Thr Gly

100 105 110

His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn

115 120 125

Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala

130 135 140

Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro

145 150 155 160

Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro

165 170 175

Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg

180 185 190

Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp

195 200 205

Val Asn Ala Lys Asp Ser Thr Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala

210 215 220

Pro Trp Gly His Pro Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala

225 230 235 240

Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Gln Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala

245 250 255

Ala Ala Ala Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly

260 265 270

Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu

275 280 285

Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala

290 295 300

Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr

305 310 315 320
Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu

 325 330 335
Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys

 340 345 350
Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu

 355 360 365
His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu

 370 375 380
Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro

385 390 395 400
Leu His Leu Ala Ala Asn Glu Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu

 405 410 415
Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr

 420 425 430
Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val

 435 440 445
Leu Gln Lys Ala Ala

450

<210

> 88

<211> 480

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising three designed ankyrin repeat domains

<400> 88

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15

Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp

20 25 30

Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu

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

Asn Gly Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu Gln Lys Leu Gly Gly Gly
290 295 300

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
305 310 315 320

Ser Arg Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly
325 330 335

Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn
340 345 350

Ala Lys Asp Arg Tyr Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asp Ala
355 360 365

Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val
370 375 380

Asn Ala Glu Asp Tyr Phe Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ser
385 390 395 400

Ala Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp
405 410 415

Val Asn Ala Lys Asp Asp Ala Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala
420 425 430

Asn Thr Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala
435 440 445

Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala
450 455 460

Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Leu Asn
465 470 475 480

<210> 89

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising three designed ankyrin repeat domains

<400> 89

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

 Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp Gly His
 65 70 75 80
 Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala
 85 90 95
 Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly
 100 105 110
 His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr
 115 120 125

 Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr
 130 135 140
 Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala
 145 150 155 160
 Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val
 165 170 175
 Asn Ala Lys Asp Arg Tyr Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asp
 180 185 190

 Ile Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp
 195 200 205
 Val Asn Ala Glu Asp Tyr Phe Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala
 210 215 220
 Ser Tyr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala
 225 230 235 240
 Asp Val Asn Ala Lys Asp Asp Tyr Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala

	245	250	255
Ala Asn Thr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly			
	260	265	270
Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu			
	275	280	285
Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala			
	290	295	300
Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr			
305	310	315	320
Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu			
	325	330	335
Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys			
	340	345	350
Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Ser Thr Gly Trp Thr Pro Leu			
	355	360	365
His Leu Ala Ala Pro Trp Gly His Pro Glu Ile Val Glu Val Leu Leu			
	370	375	380
Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Gln Gly Trp Thr Pro			
385	390	395	400
Leu His Leu Ala Ala Ala Val Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu			
	405	410	415
Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr			
	420	425	430
Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val			
	435	440	445
Leu Gln Lys Ala Ala			
450			
<210> 90			
<211> 453			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			

<220>

<223> Protein comprising three designed ankyrin repeat domains

<400> 90

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15

Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp

20 25 30

Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu

35 40 45

Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys

50 55 60

Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu Gly His

65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

85 90 95

Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly

100 105 110

His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr

115 120 125

Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr

130 135 140

Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala

145 150 155 160

Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val

165 170 175

Asn Ala Lys Asp Arg Tyr Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asp

180 185 190

Ile Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp

195 200 205

Val Asn Ala Glu Asp Tyr Phe Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala

210 215 220

Ser Tyr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala

225 230 235 240

Asp Val Asn Ala Lys Asp Asp Tyr Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala

245 250 255

Ala Asn Thr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly

260 265 270

Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu

275 280 285

Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala

290 295 300

Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr

305 310 315 320

Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu

325 330 335

Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys

340 345 350

Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Ser Thr Gly Trp Thr Pro Leu

355 360 365

His Leu Ala Ala Pro Trp Gly His Pro Glu Ile Val Glu Val Leu Leu

370 375 380

Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Gln Gly Trp Thr Pro

385 390 395 400

Leu His Leu Ala Ala Val Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu

405 410 415

Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr

420 425 430

Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val

435 440 445

Leu Gln Lys Ala Ala

450

<210> 91

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising three designed ankyrin repeat domains

<400> 91

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp
1 5 10 15

Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp
20 25 30

Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu
35 40 45

Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys
50 55 60

Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp Gly His
65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala
85 90 95

Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly
100 105 110

His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln
145 150 155 160

Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala
165 170 175

Lys Asp Ser Thr Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Pro Trp Gly
180 185 190

His Pro Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn

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

Ala

<210> 92

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising three designed ankyrin repeat domains

<400> 92

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15

Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp

20 25 30

Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu

35 40 45

Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys

50 55 60

Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp Gly His

65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

85 90 95

Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly

100 105 110

His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr

115 120 125

Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr

130 135 140

Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala

145 150 155 160

Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val

165 170 175

Asn Ala Lys Asp Arg Tyr Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asp

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

Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val

435

440

445

Leu Gln Lys Ala Ala

450

<210> 93

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising three designed ankyrin repeat domains

<400> 93

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15

Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp

20 25 30

Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu

35

40

45

Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys

50 55 60

Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp Gly His

65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

85 90 95

Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly

100

105

110

His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr

115 120 125

Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr

130 135 140

Pro Thr Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala

145 150 155 160

Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val

165 170 175

Asn Ala Lys Asp Ser Thr Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Pro

180 185 190

Trp Gly His Pro Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp

195 200 205

Val Asn Ala Lys Asp Tyr Gln Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala

210 215 220

Ala Val Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala

225 230 235 240

Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala

245 250 255

Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala

260 265 270

Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr

275 280 285

Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu

290 295 300

Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala

305 310 315 320

Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Arg Tyr Gly Asp Thr Pro Leu His

325 330 335

Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys

340 345 350

Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Glu Asp Tyr Phe Gly Asn Thr Pro Leu

355 360 365

His Leu Ala Ala Ser Ala Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu

370 375 380

Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Asp Ala Gly Asn Thr Pro

385 390 395 400

Leu His Leu Ala Ala Asn Thr Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu

405 410 415
Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr

420 425 430
Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val

435 440 445
Leu Gln Lys Ala Ala

450

<210> 94

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising three designed ankyrin repeat domains

<400> 94

Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp
1 5 10 15

Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp
20 25 30

Ser Thr Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Pro Trp Gly His Leu
35 40 45

Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys
50 55 60

Asp Phe Gln Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ala Val Gly His
65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala
85 90 95

Gln Asp Lys Phe Gly Lys Thr Ala Phe Asp Ile Ser Ile Asp Asn Gly
100 105 110

Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr
115 120 125

Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr

130	135	140	
Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala			
145	150	155	160
Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val			
	165	170	175
Asn Ala Lys Asp Arg Tyr Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asp			
	180	185	190
Ala Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp			
195	200	205	
Val Asn Ala Glu Asp Tyr Phe Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala			
210	215	220	
Ser Ala Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala			
225	230	235	240
Asp Val Asn Ala Lys Asp Asp Ala Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala			
	245	250	255
Ala Asn Thr Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly			
260	265	270	
Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu			
275	280	285	
Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala			
290	295	300	
Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr			
305	310	315	320
Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu			
	325	330	335
Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Met Ala			
340	345	350	
Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Glu Arg Gly Thr Thr Pro Leu			
355	360	365	
His Leu Ala Ala Val Tyr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu			
370	375	380	

Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asn Glu Thr Gly Tyr Thr Pro
385 390 395 400

Leu His Leu Ala Asp Ser Ser Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu
405 410 415

Leu Lys His Ser Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr
420 425 430

Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val
435 440 445

Leu Gln Lys Ala Ala
450

<210> 95

<211> 601

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 95

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp
1 5 10 15

Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp
20 25 30

Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu
35 40 45

Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys

50 55 60

Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu Gly His
65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala
85 90 95

Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly
100 105 110

His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr

115 120 125
Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr

130 135 140
Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala
145 150 155 160

Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val
165 170 175
Asn Ala Lys Asp Arg Tyr Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asp

180 185 190
Ile Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp
195 200 205

Val Asn Ala Glu Asp Tyr Phe Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala
210 215 220

Ser Tyr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala
225 230 235 240
Asp Val Asn Ala Lys Asp Asp Tyr Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala

245 250 255
Ala Asn Thr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly
260 265 270

Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu
275 280 285

Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala
290 295 300

Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr

305 310 315 320
Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu
325 330 335

Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys
340 345 350

Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Ser Thr Gly Trp Thr Pro Leu

355 360 365

His Leu Ala Ala Pro Trp Gly His Pro Glu Ile Val Glu Val Leu Leu

370							375									380
Lys	Ala	Gly	Ala	Asp	Val	Asn	Ala	Lys	Asp	Phe	Gln	Gly	Trp	Thr	Pro	
385							390									400
Leu	His	Leu	Ala	Ala	Ala	Ala	Gly	His	Leu	Glu	Ile	Val	Glu	Val	Leu	
							405									
Leu	Lys	Ala	Gly	Ala	Asp	Val	Asn	Ala	Gln	Asp	Lys	Ser	Gly	Lys	Thr	
							420									
Pro	Ala	Asp	Leu	Ala	Ala	Asp	Ala	Gly	His	Glu	Asp	Ile	Ala	Glu	Val	

435			440			445									
Leu	Gln	Lys	Ala	Ala	Gly	Ser	Pro	Thr	Pro	Thr	Pro	Thr	Thr	Pro	Thr
450			455			460									
Pro	Thr	Pro	Thr	Thr	Pro	Thr	Pro	Thr	Pro	Thr	Gly	Ser	Asp	Leu	Gly
465			470			475						480			
Lys	Lys	Leu	Leu	Glu	Ala	Ala	Arg	Ala	Gly	Gln	Asp	Asp	Glu	Val	Arg
			485			490						495			
Glu	Leu	Leu	Lys	Ala	Gly	Ala	Asp	Val	Asn	Ala	Lys	Asp	Tyr	Phe	Ser

500 505 510
 His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu Lys Ile Val
 515 520 525
 Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Ala
 530 535 540
 Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu Gly His Leu Glu Ile
 545 550 555 560
 Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Ile

565 570 575
Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp
580 585 590
Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala
595 600

<210> 96

<211> 601

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 96

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15

Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp

20 25 30

Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu

35 40 45

Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys

50 55 60

Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp Gly His

65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

85 90 95

Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly

100 105 110

His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr

115 120 125

Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr

130 135 140

Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala

145 150 155 160

Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val

165 170 175

Asn Ala Lys Asp Arg Tyr Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asp

180 185 190

Ile Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp

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

Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr
450 455 460

Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly
465 470 475 480

Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg
485 490 495

Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr Phe Ser
500 505 510

His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu Lys Ile Val
515 520 525

Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Ala
530 535 540

Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp Gly His Leu Glu Ile
545 550 555 560

Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Ile
565 570 575

Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp
580 585 590

Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala
595 600

<210> 97

<211> 637

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 97

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp
1 5 10 15

Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp
20 25 30

Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu

35 40 45

Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys

50 55 60

Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp Gly His

65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Gly Ala Asp Val Asn Ala

85 90 95

Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly

100 105 110

His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Leu Gly Ser Pro Thr Pro

115 120 125

Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro

130 135 140

Thr Gly Ser Arg Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg

145 150 155 160

Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp

165 170 175

Val Asn Ala Lys Asp Arg Tyr Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala

180 185 190

Asp Ala Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala

195 200 205

Asp Val Asn Ala Glu Asp Tyr Phe Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala

210 215 220

Ala Ser Ala Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly

225 230 235 240

Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Asp Ala Gly Asn Thr Pro Leu His Leu

245 250 255

Ala Ala Asn Thr Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala

260 265 270

Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp

275 280 285
Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys

290 295 300
Leu Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr
305 310 315 320
Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Arg Ser Asp Leu Asp Lys Lys
325 330 335
Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu
340 345 350
Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr Leu Gly Trp Thr

355 360 365
Pro Leu His Leu Ala Ala His Glu Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val
370 375 380
Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Val Ser Gly Tyr
385 390 395 400
Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ala Asp Gly His Leu Glu Ile Val Glu
405 410 415
Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Asn Thr Gly

420 425 430
Trp Thr Pro Leu His Leu Ser Ala Asp Leu Gly His Leu Glu Ile Val
435 440 445
Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Phe
450 455 460
Gly Lys Thr Ala Phe Asp Ile Ser Ile Asp Asn Gly Asn Glu Asp Leu
465 470 475 480
Ala Glu Ile Leu Gln Lys Leu Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr

485 490 495
Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Arg
500 505 510
Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp
515 520 525

Asp Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys
 530 535 540
 Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His

 545 550 555 560
 Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala
 565 570 575
 Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp Gly
 580 585 590
 His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Gly Ala Asp Val Asn
 595 600 605
 Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala

 610 615 620
 Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Leu Asn
 625 630 635
 <210> 98
 <211> 637
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains
 <400> 98
 Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp
 1 5 10 15
 Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp

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

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Gly Ala Asp Val Asn Ala

85 90 95

Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly

100 105 110

His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Leu Gly Ser Pro Thr Pro

115 120 125

Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro

130 135 140

Thr Gly Ser Arg Ser Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg

145 150 155 160

Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp

165 170 175

Val Asn Ala Lys Asp Tyr Leu Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala

180 185 190

His Glu Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala

195 200 205

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

210 215 220

Ala Ala Asp Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly

225 230 235 240

Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Asn Thr Gly Trp Thr Pro Leu His Leu

245 250 255

Ser Ala Asp Leu Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala

260 265 270

Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Phe Gly Lys Thr Ala Phe Asp

275 280 285

Ile Ser Ile Asp Asn Gly Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu Gln Lys

290 295 300

Leu Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr

305 310 315 320

Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Arg Ser Asp Leu Gly Lys Lys

325 330 335
Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu

340 345 350
Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Arg Tyr Gly Asp Thr

355 360 365
Pro Leu His Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val

370 375 380
Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Glu Asp Tyr Phe Gly Asn

385 390 395 400
Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ser Ala Gly His Leu Glu Ile Val Glu

405 410 415
Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Asp Ala Gly

420 425 430
Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Thr Gly His Leu Lys Ile Val

435 440 445
Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser

450 455 460
Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile

465 470 475 480
Ala Glu Val Leu Gln Lys Leu Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr

485 490 495
Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Arg

500 505 510
Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp

515 520 525
Asp Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys

530 535 540
Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His

545 550 555 560
Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

565 570 575

Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp Gly
580 585 590
His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Gly Ala Asp Val Asn
595 600 605
Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala
610 615 620
Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Leu Asn
625 630 635
<210> 99
<211> 625
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains
<400> 99
Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp
1 5 10 15
Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp
20 25 30
Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu
35 40 45
Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys
50 55 60
Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp Gly His
65 70 75 80
Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Gly Ala Asp Val Asn Ala
85 90 95
Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly
100 105 110
His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Leu Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg

130

135

140

Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp

145

150

155

160

Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys

165

170

175

Asp Arg Tyr Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asp Ala Gly His

180

185

190

Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

195

200

205

Glu Asp Tyr Phe Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ser Ala Gly

210

215

220

His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn

225

230

235

240

Ala Lys Asp Asp Ala Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Thr

245

250

255

Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val

260

265

270

Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp

275

280

285

Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Leu Gly Gly Gly

290

295

300

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

305

310

315

320

Ser Arg Ser Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly

325

330

335

Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn

340

345

350

Ala Lys Asp Tyr Leu Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala His Glu

355

360

365

Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val

370 375 380
 Asn Ala Lys Asp Val Ser Gly Tyr Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ala

 385 390 395 400
 Asp Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp

 405 410 415
 Val Asn Ala Lys Asp Asn Thr Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ser Ala

 420 425 430
 Asp Leu Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala

 435 440 445
 Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Phe Gly Lys Thr Ala Phe Asp Ile Ser

 450 455 460
 Ile Asp Asn Gly Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu Gln Lys Leu Gly
 465 470 475 480
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

 485 490 495
 Gly Gly Ser Arg Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg

 500 505 510
 Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp

 515 520 525
 Val Asn Ala Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala

 530 535 540
 Arg Asn Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala
 545 550 555 560
 Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala

 565 570 575
 Ala Asn Asp Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Gly

 580 585 590
 Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile

 595 600 605
 Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Leu

 610 615 620

Asn

625

<210> 100

<211> 625

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 100

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15
Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp

 20 25 30
Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu

 35 40 45
Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys

 50 55 60
Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp Gly His

65 70 75 80
Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Gly Ala Asp Val Asn Ala

 85 90 95
Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly

 100 105 110
His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Leu Gly Gly Gly Gly Ser

 115 120 125
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg

 130 135 140
Ser Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp

145 150 155 160
Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys

 165 170 175
Asp Tyr Leu Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala His Glu Gly His

180 185 190
Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

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

210 215 220
His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn

225 230 235 240
Ala Lys Asp Asn Thr Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ser Ala Asp Leu

245 250 255
Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val

260 265 270
Asn Ala Gln Asp Lys Phe Gly Lys Thr Ala Phe Asp Ile Ser Ile Asp

275 280 285
Asn Gly Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu Gln Lys Leu Gly Gly Gly

290 295 300
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

305 310 315 320
Ser Arg Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly

325 330 335
Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn

340 345 350
Ala Lys Asp Arg Tyr Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asp Ala

355 360 365
Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val

370 375 380
Asn Ala Glu Asp Tyr Phe Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ser

385 390 395 400
Ala Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp

405 410 415
Val Asn Ala Lys Asp Asp Ala Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala

420 425 430

Asn Thr Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala
 435 440 445
 Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala
 450 455 460
 Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Leu Gly
 465 470 475 480
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 485 490 495
 Gly Gly Ser Arg Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg
 500 505 510
 Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp
 515 520 525
 Val Asn Ala Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala
 530 535 540
 Arg Asn Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala
 545 550 555 560
 Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala
 565 570 575
 Ala Asn Asp Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Gly
 580 585 590
 Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile
 595 600 605
 Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Leu
 610 615 620
 Asn
 625
 <210> 101
 <211> 595
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 101

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15

Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp

20 25 30

Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu

35 40 45

Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys

50 55 60

Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu Gly His

65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

85 90 95

Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly

100 105 110

His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Gly Gly Gly

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

130 135 140

Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln

145 150 155 160

Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

165 170 175

Lys Asp Arg Tyr Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asp Ile Gly

180 185 190

His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn

195 200 205

Ala Glu Asp Tyr Phe Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ser Tyr

210 215 220

Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val

225 230 235 240

Asn Ala Lys Asp Asp Tyr Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn
 245 250 255
 Thr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp
 260 265 270
 Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala
 275 280 285
 Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly
 290 295 300
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 305 310 315 320
 Gly Gly Ser Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg
 325 330 335
 Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp
 340 345 350
 Val Asn Ala Lys Asp Ser Thr Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala
 355 360 365
 Pro Trp Gly His Pro Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala
 370 375 380
 Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Gln Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala
 385 390 395 400
 Ala Ala Ala Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly
 405 410 415
 Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu
 420 425 430
 Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala
 435 440 445
 Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 450 455 460
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala
 465 470 475 480
 Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly

485 490 495
Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu
500 505 510
Ala Ala Arg Asn Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala

515 520 525
Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His
530 535 540
Leu Ala Ala Asn Glu Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys
545 550 555 560
Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala
565 570 575
Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln

580 585 590
Lys Ala Ala
595

<210> 102

<211> 601

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 102

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp
1 5 10 15
Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp
20 25 30
Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu

35 40 45
Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys
50 55 60
Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp Gly His
65 70 75 80

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

325 330 335
 Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys
 340 345 350
 Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Ser Thr Gly Trp Thr Pro Leu

 355 360 365
 His Leu Ala Ala Pro Trp Gly His Pro Glu Ile Val Glu Val Leu Leu
 370 375 380
 Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Gln Gly Trp Thr Pro
 385 390 395 400
 Leu His Leu Ala Ala Ala Val Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu
 405 410 415
 Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr

 420 425 430
 Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val
 435 440 445
 Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr
 450 455 460
 Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly
 465 470 475 480
 Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg

 485 490 495
 Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr Phe Ser
 500 505 510
 His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu Lys Ile Val
 515 520 525
 Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Ala
 530 535 540
 Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp Gly His Leu Glu Ile

 545 550 555 560
 Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Ile
 565 570 575

Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp
580 585 590

Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala
595 600

<210> 103

<211> 601

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 103

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp
1 5 10 15

Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp
20 25 30

Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu
35 40 45

Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys
50 55 60

Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu Gly His
65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala
85 90 95

Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly
100 105 110

His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr
115 120 125

Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr
130 135 140

Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala
145 150 155 160

Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val

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

Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr
 420 425 430
 Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val
 435 440 445

 Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr
 450 455 460
 Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly
 465 470 475 480
 Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg
 485 490 495
 Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr Phe Ser
 500 505 510

 His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu Lys Ile Val
 515 520 525
 Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Ala
 530 535 540
 Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu Gly His Leu Glu Ile
 545 550 555 560
 Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Ile
 565 570 575

 Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp
 580 585 590
 Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala
 595 600

 <210> 104
 <211> 601
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains
 <400> 104
 Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15
 Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp

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

 85 90 95
 Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly
 100 105 110
 His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr
 115 120 125
 Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr
 130 135 140
 Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala

 145 150 155 160
 Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val
 165 170 175
 Asn Ala Lys Asp Arg Tyr Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asp
 180 185 190
 Ile Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp
 195 200 205
 Val Asn Ala Glu Asp Tyr Phe Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala

 210 215 220
 Ser Tyr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala
 225 230 235 240
 Asp Val Asn Ala Lys Asp Asp Tyr Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala
 245 250 255

Ala Asn Thr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly
260 265 270

Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu
275 280 285

Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala
290 295 300

Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr
305 310 315 320

Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu
325 330 335

Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys
340 345 350

Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Ser Thr Gly Trp Thr Pro Leu
355 360 365

His Leu Ala Ala Pro Trp Gly His Pro Glu Ile Val Glu Val Leu Leu
370 375 380

Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Gln Gly Trp Thr Pro
385 390 395 400

Leu His Leu Ala Ala Ala Val Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu
405 410 415

Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr
420 425 430

Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val
435 440 445

Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr
450 455 460

Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly
465 470 475 480

Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg
485 490 495

Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr Phe Ser

500 505 510
His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu Lys Ile Val
515 520 525
Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Ala

530 535 540
Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu Gly His Leu Glu Ile
545 550 555 560
Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Ile
565 570 575
Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp
580 585 590
Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala
595 600

<210> 105

<211> 595

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 105

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp
1 5 10 15
Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp
20 25 30
Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu
35 40 45

Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys
50 55 60
Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp Gly His
65 70 75 80
Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala
85 90 95

Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly
100 105 110

His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln
145 150 155 160

Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala
165 170 175

Lys Asp Ser Thr Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Pro Trp Gly
180 185 190

His Pro Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn
195 200 205

Ala Lys Asp Tyr Gln Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ala Val
210 215 220

Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val
225 230 235 240

Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp
245 250 255

Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Gly
260 265 270

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
275 280 285

Gly Ser Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala
290 295 300

Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val
305 310 315 320

Asn Ala Lys Asp Arg Tyr Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asp
325 330 335

Ala Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp

340	345	350	
Val Asn Ala Glu Asp Tyr Phe Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala			
355	360	365	
Ser Ala Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala			
370	375	380	
Asp Val Asn Ala Lys Asp Asp Ala Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala			
385	390	395	400
Ala Asn Thr Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly			
405	410	415	
Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu			
420	425	430	
Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala			
435	440	445	
Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser			
450	455	460	
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala			
465	470	475	480
Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly			
485	490	495	
Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu			
500	505	510	
Ala Ala Arg Asn Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala			
515	520	525	
Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His			
530	535	540	
Leu Ala Ala Asn Asp Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys			
545	550	555	560
Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala			
565	570	575	
Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln			
580	585	590	

Lys Ala Ala

595

<210> 106

<211> 601

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 106

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15

Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp

20 25 30

Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu

35 40 45

Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys

50 55 60

Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp Gly His

65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

85 90 95

Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly

100 105 110

His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr

115 120 125

Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr

130 135 140

Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala

145 150 155 160

Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val

165 170 175

Asn Ala Lys Asp Arg Tyr Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asp

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

Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val

435 440 445

Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr

450 455 460

Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly

465 470 475 480

Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg

485 490 495

Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr Phe Ser

500 505 510

His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu Lys Ile Val

515 520 525

Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Ala

530 535 540

Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp Gly His Leu Glu Ile

545 550 555 560

Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Ile

565 570 575

Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp

580 585 590

Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala

595 600

<210> 107

<211> 601

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 107

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15

Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp

20 25 30
 Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu

 35 40 45
 Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys
 50 55 60
 Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp Gly His
 65 70 75 80
 Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala
 85 90 95
 Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly

 100 105 110
 His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr
 115 120 125
 Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr
 130 135 140
 Pro Thr Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala
 145 150 155 160
 Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val

 165 170 175
 Asn Ala Lys Asp Ser Thr Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Pro
 180 185 190
 Trp Gly His Pro Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp
 195 200 205
 Val Asn Ala Lys Asp Tyr Gln Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala
 210 215 220
 Ala Val Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala

 225 230 235 240
 Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala
 245 250 255
 Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala
 260 265 270

Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr
275 280 285
Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu
290 295 300
Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala
305 310 315 320
Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Arg Tyr Gly Asp Thr Pro Leu His
325 330 335
Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys
340 345 350
Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Glu Asp Tyr Phe Gly Asn Thr Pro Leu
355 360 365
His Leu Ala Ala Ser Ala Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu
370 375 380
Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Asp Ala Gly Asn Thr Pro
385 390 395 400
Leu His Leu Ala Ala Asn Thr Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu
405 410 415
Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr
420 425 430
Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val
435 440 445
Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr
450 455 460
Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly
465 470 475 480
Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg
485 490 495
Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr Phe Ser
500 505 510
His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu Lys Ile Val

515 520 525
Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Ala

530 535 540
Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp Gly His Leu Glu Ile

545 550 555 560
Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Ile

565 570 575
Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp

580 585 590
Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala

595 600

<210> 108

<211> 601

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 108

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15

Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp

20 25 30

Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu

35 40 45

Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys

50 55 60

Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp Gly His

65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

85 90 95

Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly

100 105 110

His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr
115 120 125

Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr
130 135 140

Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala
145 150 155 160

Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val
165 170 175

Asn Ala Lys Asp Arg Tyr Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asp
180 185 190

Ala Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp
195 200 205

Val Asn Ala Glu Asp Tyr Phe Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala
210 215 220

Ser Ala Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala
225 230 235 240

Asp Val Asn Ala Lys Asp Asp Ala Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala
245 250 255

Ala Asn Thr Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly
260 265 270

Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu
275 280 285

Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala
290 295 300

Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr
305 310 315 320

Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu
325 330 335

Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys
340 345 350

Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu

355 360 365
His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu
370 375 380

Lys	Ala	Gly	Ala	Asp	Val	Asn	Ala	Lys	Asp	Phe	Ala	Gly	Lys	Thr	Pro
385						390				395					400
Leu	His	Leu	Ala	Ala	Asn	Asp	Gly	His	Leu	Glu	Ile	Val	Glu	Val	Leu
					405				410					415	
Leu	Lys	Ala	Gly	Ala	Asp	Val	Asn	Ala	Gln	Asp	Ile	Phe	Gly	Lys	Thr
					420				425				430		
Pro	Ala	Asp	Ile	Ala	Ala	Asp	Ala	Gly	His	Glu	Asp	Ile	Ala	Glu	Val
					435			440				445			

Leu	Gln	Lys	Ala	Ala	Gly	Ser	Pro	Thr	Pro	Thr	Pro	Thr	Thr	Pro	Thr
450						455					460				
Pro	Thr	Pro	Thr	Thr	Pro	Thr	Pro	Thr	Pro	Thr	Gly	Ser	Asp	Leu	Asp
465					470						475				480
Lys	Lys	Leu	Leu	Glu	Ala	Ala	Arg	Ala	Gly	Gln	Asp	Asp	Glu	Val	Arg
				485					490					495	
Ile	Leu	Leu	Lys	Ala	Gly	Ala	Asp	Val	Asn	Ala	Lys	Asp	Ser	Thr	Gly
				500					505					510	

Trp	Thr	Pro	Leu	His	Leu	Ala	Ala	Pro	Trp	Gly	His	Pro	Glu	Ile	Val
		515					520					525			
Glu	Val	Leu	Leu	Lys	Ala	Gly	Ala	Asp	Val	Asn	Ala	Lys	Asp	Phe	Gln
		530					535					540			
Gly	Trp	Thr	Pro	Leu	His	Leu	Ala	Ala	Ala	Val	Gly	His	Leu	Glu	Ile
545						550					555				560
Val	Glu	Val	Leu	Leu	Lys	Ala	Gly	Ala	Asp	Val	Asn	Ala	Gln	Asp	Lys
					565				570					575	

Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp
580 585 590
Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala
595 600

<210> 109

<211> 571

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 109

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15

Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp

20 25 30

Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu

35 40 45

Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys

50 55 60

Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp Gly His

65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Gly Ala Asp Val Asn Ala

85 90 95

Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly

100 105 110

His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Leu Gly Ser Pro Thr Pro

115 120 125

Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro

130 135 140

Thr Gly Ser Arg Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg

145 150 155 160

Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp

165 170 175

Val Asn Ala Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala

180 185 190

Arg Asn Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala

195 200 205
Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala

210 215 220
Ala Asn Asp Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Gly
225 230 235 240
Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile
245 250 255
Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Leu
260 265 270
Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr

275 280 285
Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Arg Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu
290 295 300
Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Met
305 310 315 320
Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Lys Asp Gly Tyr Thr Pro
325 330 335
Leu His Leu Ala Ala Arg Glu Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu

340 345 350
Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Lys Asp Gly Tyr Thr
355 360 365
Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Glu Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val
370 375 380
Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Phe Gly Lys
385 390 395 400
Thr Ala Phe Asp Ile Ser Ile Asp Asn Gly Asn Glu Asp Leu Ala Glu

405 410 415
Ile Leu Gln Lys Leu Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr
420 425 430
Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Arg Ser Asp
435 440 445

Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu

450 455 460

Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Lys

465 470 475 480

Asp Gly Tyr Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Glu Gly His Leu Glu

485 490 495

Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp

500 505 510

Lys Asp Gly Tyr Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Glu Gly His Leu

515 520 525

Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln

530 535 540

Asp Lys Phe Gly Lys Thr Ala Phe Asp Ile Ser Ile Asp Asn Gly Asn

545 550 555 560

Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu Gln Lys Leu Asn

565 570

<210> 110

<211> 634

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 110

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15

Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp

20 25 30

Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu

35 40 45

Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys

50 55 60

Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu Gly His

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

Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu
325 330 335

Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys
340 345 350

Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Leu Asp Gln Ile Gly Trp Thr Pro Leu
355 360 365

His Leu Ala Ala Asn Tyr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu
370 375 380

Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Leu Trp Gly Gln Thr Pro
385 390 395 400

Leu His Leu Ala Ala Trp Lys Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu
405 410 415

Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Thr Asp Gly Leu Thr
420 425 430

Pro Leu His Leu Ala Ala Ile Arg Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val
435 440 445

Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys
450 455 460

Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu
465 470 475 480

Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro
485 490 495

Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu
500 505 510

Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val
515 520 525

Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr Phe
530 535 540

Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu Lys Ile
545 550 555 560

Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe

565 570 575
Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu Gly His Leu Glu
580 585 590

Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp
595 600 605

Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly His Glu
610 615 620

Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala
625 630

<210> 111

<211> 634

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 111

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15
Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp

20 25 30
Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu

35 40 45
Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys

50 55 60
Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu Gly His

65 70 75 80
Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

85 90 95
Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly

100 105 110
His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr

115 120 125

Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr

130 135 140

Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala

145 150 155 160

Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val

165 170 175

Asn Ala Lys Asp Lys Ser Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg

180 185 190

Phe Gly His Leu Glu Ile Val Glu Phe Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp

195 200 205

Val Asn Ala Lys Asp Glu Thr Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala

210 215 220

Ile Trp Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala

225 230 235 240

Asp Val Asn Ala Lys Asp Leu Tyr Gly Arg Thr Pro Leu His Leu Ala

245 250 255

Ala Lys Leu Arg His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly

260 265 270

Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Phe Gly Lys Thr Ala Phe Asp Ile

275 280 285

Ser Ile Asp Asn Gly Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu Gln Lys Ala

290 295 300

Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr

305 310 315 320

Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu

325 330 335

Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys

340 345 350

Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu

355 360 365

His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu

370 375 380
 Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro

 385 390 395 400
 Leu His Leu Ala Ala Asn Glu Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu
 405 410 415
 Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr
 420 425 430
 Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val
 435 440 445
 Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr

 450 455 460
 Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Asp
 465 470 475 480
 Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg
 485 490 495
 Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Leu Asp Gln Ile Gly
 500 505 510
 Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Tyr Gly His Leu Glu Ile Val

 515 520 525
 Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Leu Trp
 530 535 540
 Gly Gln Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Trp Lys Gly His Leu Glu Ile
 545 550 555 560
 Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Thr
 565 570 575
 Asp Gly Leu Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ile Arg Gly His Leu Glu

 580 585 590
 Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp
 595 600 605
 Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu
 610 615 620

Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala

625 630

<210> 112

<211> 634

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 112

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15

Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp

20 25 30

Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu

35 40 45

Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys

50 55 60

Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu Gly His

65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

85 90 95

Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly

100 105 110

His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr

115 120 125

Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr

130 135 140

Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala

145 150 155 160

Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val

165 170 175

Asn Ala Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg

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

Ala Phe Asp Ile Ser Ile Asp Asn Gly Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile
435 440 445

Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr
450 455 460

Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Asp
465 470 475 480

Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg
485 490 495

Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Leu Asp Gln Ile Gly
500 505 510

Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Tyr Gly His Leu Glu Ile Val
515 520 525

Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Leu Trp
530 535 540

Gly Gln Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Trp Lys Gly His Leu Glu Ile
545 550 555 560

Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Thr
565 570 575

Asp Gly Leu Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ile Arg Gly His Leu Glu
580 585 590

Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp
595 600 605

Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu
610 615 620

Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala
625 630

<210> 113

<211> 634

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 113

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15

Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp

20 25 30

Lys Ser Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Phe Gly His Leu

35 40 45

Glu Ile Val Glu Phe Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys

50 55 60

Asp Glu Thr Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ile Trp Gly His

65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

85 90 95

Lys Asp Leu Tyr Gly Arg Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Lys Leu Arg

100 105 110

His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn

115 120 125

Ala Gln Asp Lys Phe Gly Lys Thr Ala Phe Asp Ile Ser Ile Asp Asn

130 135 140

Gly Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro

145 150 155 160

Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro

165 170 175

Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg

180 185 190

Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp

195 200 205

Val Asn Ala Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala

210 215 220

Arg Asn Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala

225					230				235				240			
Asp	Val	Asn	Ala	Lys	Asp	Phe	Ala	Gly	Lys	Thr	Pro	Leu	His	Leu	Ala	
				245				250				255				
Ala	Asn	Glu	Gly	His	Leu	Glu	Ile	Val	Glu	Val	Leu	Leu	Lys	Ala	Gly	
				260				265				270				
Ala	Asp	Val	Asn	Ala	Gln	Asp	Ile	Phe	Gly	Lys	Thr	Pro	Ala	Asp	Ile	
				275				280				285				
Ala	Ala	Asp	Ala	Gly	His	Glu	Asp	Ile	Ala	Glu	Val	Leu	Gln	Lys	Ala	
290				295				300								
Ala	Gly	Ser	Pro	Thr	Pro	Thr	Pro	Thr	Thr	Pro	Thr	Pro	Thr	Pro	Thr	
305				310				315				320				
Thr	Pro	Thr	Pro	Thr	Pro	Thr	Gly	Ser	Asp	Leu	Asp	Lys	Lys	Leu	Leu	
				325				330				335				
Glu	Ala	Ala	Arg	Ala	Gly	Gln	Asp	Asp	Glu	Val	Arg	Glu	Leu	Leu	Lys	
				340				345				350				
Ala	Gly	Ala	Asp	Val	Asn	Ala	Leu	Asp	Gln	Ile	Gly	Trp	Thr	Pro	Leu	
355				360				365								
His	Leu	Ala	Ala	Asn	Tyr	Gly	His	Leu	Glu	Ile	Val	Glu	Val	Leu	Leu	
370				375				380								
Lys	Ala	Gly	Ala	Asp	Val	Asn	Ala	Lys	Asp	Leu	Trp	Gly	Gln	Thr	Pro	
385				390				395				400				
Leu	His	Leu	Ala	Ala	Trp	Lys	Gly	His	Leu	Glu	Ile	Val	Glu	Val	Leu	
				405				410				415				
Leu	Lys	Ala	Gly	Ala	Asp	Val	Asn	Ala	Lys	Asp	Thr	Asp	Gly	Leu	Thr	
				420				425				430				
Pro	Leu	His	Leu	Ala	Ala	Ile	Arg	Gly	His	Leu	Glu	Ile	Val	Glu	Val	
435				440				445								
Leu	Leu	Lys	Ala	Gly	Ala	Asp	Val	Asn	Ala	Gln	Asp	Lys	Ser	Gly	Lys	
450				455				460								
Thr	Pro	Ala	Asp	Leu	Ala	Ala	Asp	Ala	Gly	His	Glu	Asp	Ile	Ala	Glu	
465				470				475				480				

Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro
485 490 495

Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu
500 505 510

Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val
515 520 525

Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr Phe
530 535 540

Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu Lys Ile
545 550 555 560

Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe
565 570 575

Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu Gly His Leu Glu
580 585 590

Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp
595 600 605

Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly His Glu
610 615 620

Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala
625 630

<210> 114

<211> 634

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 114

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp
1 5 10 15

Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp
20 25 30

Lys Ser Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Phe Gly His Leu

35 40 45

Glu Ile Val Glu Phe Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys

50 55 60

Asp Glu Thr Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ile Trp Gly His

65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

85 90 95

Lys Asp Leu Tyr Gly Arg Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Lys Leu Arg

100 105 110

His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn

115 120 125

Ala Gln Asp Lys Phe Gly Lys Thr Ala Phe Asp Ile Ser Ile Asp Asn

130 135 140

Gly Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro

145 150 155 160

Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro

165 170 175

Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg

180 185 190

Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp

195 200 205

Val Asn Ala Leu Asp Gln Ile Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala

210 215 220

Asn Tyr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala

225 230 235 240

Asp Val Asn Ala Lys Asp Leu Trp Gly Gln Thr Pro Leu His Leu Ala

245 250 255

Ala Trp Lys Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly

260 265 270

Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Thr Asp Gly Leu Thr Pro Leu His Leu

275 280 285
Ala Ala Ile Arg Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala

290 295 300
Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp
305 310 315 320
Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys
325 330 335
Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro
340 345 350
Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu

355 360 365
Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu Leu
370 375 380
Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro
385 390 395 400
Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu
405 410 415
Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr

420 425 430
Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val
435 440 445
Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys
450 455 460
Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu
465 470 475 480
Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro

485 490 495
Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu
500 505 510
Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val
515 520 525

Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr Phe
530 535 540

Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu Lys Ile

545 550 555 560

Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe
565 570 575

Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu Gly His Leu Glu
580 585 590

Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp
595 600 605

Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly His Glu

610 615 620

Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala

625 630

<210> 115

<211> 634

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 115

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp
1 5 10 15

Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp
20 25 30

Lys Ser Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Phe Gly His Leu
35 40 45

Glu Ile Val Glu Phe Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys
50 55 60

Asp Glu Thr Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ile Trp Gly His
65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

85

90

95

Lys Asp Leu Tyr Gly Arg Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Lys Leu Arg

100

105

110

His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn

115

120

125

Ala Gln Asp Lys Phe Gly Lys Thr Ala Phe Asp Ile Ser Ile Asp Asn

130

135

140

Gly Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro

145

150

155

160

Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro

165

170

175

Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg

180

185

190

Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp

195

200

205

Val Asn Ala Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala

210

215

220

Arg Asn Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala

225

230

235

240

Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala

245

250

255

Ala Asn Glu Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly

260

265

270

Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile

275

280

285

Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala

290

295

300

Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr

305

310

315

320

Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu

325

330

335

Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys
 340 345 350

Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu
 355 360 365

His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu
 370 375 380

Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro
 385 390 395 400

Leu His Leu Ala Ala Asn Glu Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu
 405 410 415

Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr
 420 425 430

Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val
 435 440 445

Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr
 450 455 460

Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Asp
 465 470 475 480

Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg
 485 490 495

Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Leu Asp Gln Ile Gly
 500 505 510

Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Tyr Gly His Leu Glu Ile Val
 515 520 525

Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Leu Trp
 530 535 540

Gly Gln Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Trp Lys Gly His Leu Glu Ile
 545 550 555 560

Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Thr
 565 570 575

Asp Gly Leu Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ile Arg Gly His Leu Glu

580 585 590
 Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp
 595 600 605

Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu
 610 615 620

Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala

625 630

<210> 116

<211> 595

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 116

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15

Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp

20 25 30

Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu

35 40 45

Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys

50 55 60

Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu Gly His

65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

85 90 95

Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly

100 105 110

His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Gly Gly Gly

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

130 135 140

Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln

145 150 155 160

Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

165 170 175

Lys Asp Arg Tyr Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asp Ile Gly

180 185 190

His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn

195 200 205

Ala Glu Asp Tyr Phe Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ser Tyr

210 215 220

Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val

225 230 235 240

Asn Ala Lys Asp Asp Tyr Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn

245 250 255

Thr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp

260 265 270

Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala

275 280 285

Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly

290 295 300

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

305 310 315 320

Gly Gly Ser Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg

325 330 335

Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp

340 345 350

Val Asn Ala Lys Asp Ser Thr Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala

355 360 365

Pro Trp Gly His Pro Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala

370 375 380

Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Gln Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala

385 390 395 400
Ala Ala Ala Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly

 405 410 415
Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu

 420 425 430
Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala

 435 440 445
Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

 450 455 460
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala

465 470 475 480
Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly

 485 490 495
Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu

 500 505 510
Ala Ala Arg Asn Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala

 515 520 525
Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His

 530 535 540
Leu Ala Ala Asn Glu Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys

545 550 555 560
Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala

 565 570 575
Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln

 580 585 590
Lys Ala Ala

595

<210> 117

<211> 601

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 117

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15

Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp

20 25 30

Arg Tyr Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asp Ile Gly His Leu

35 40 45

Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Glu

50 55 60

Asp Tyr Phe Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ser Tyr Gly His

65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

85 90 95

Lys Asp Asp Tyr Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Thr Gly

100 105 110

His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn

115 120 125

Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala

130 135 140

Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro

145 150 155 160

Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro

165 170 175

Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg

180 185 190

Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp

195 200 205

Val Asn Ala Lys Asp Ser Thr Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala

210 215 220

Pro Trp Gly His Pro Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala

Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg
485 490 495

Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr Phe Ser
500 505 510

His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu Lys Ile Val
515 520 525

Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Ala
530 535 540

Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu Gly His Leu Glu Ile
545 550 555 560

Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Ile
565 570 575

Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp
580 585 590

Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala
595 600

<210> 118

<211> 601

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 118

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15

Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp
20 25 30

Arg Tyr Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asp Ile Gly His Leu
35 40 45

Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Glu
50 55 60

Asp Tyr Phe Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ser Tyr Gly His

65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

85 90 95

Lys Asp Asp Tyr Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Thr Gly

100 105 110

His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn

115 120 125

Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala

130 135 140

Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro

145 150 155 160

Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro

165 170 175

Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg

180 185 190

Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp

195 200 205

Val Asn Ala Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala

210 215 220

Arg Asn Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala

225 230 235 240

Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala

245 250 255

Ala Asn Glu Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly

260 265 270

Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile

275 280 285

Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala

290 295 300

Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr

305 310 315 320
 Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu

 325 330 335
 Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys
 340 345 350
 Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Ser Thr Gly Trp Thr Pro Leu
 355 360 365
 His Leu Ala Ala Pro Trp Gly His Pro Glu Ile Val Glu Val Leu Leu
 370 375 380
 Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Gln Gly Trp Thr Pro

 385 390 395 400
 Leu His Leu Ala Ala Ala Ala Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu
 405 410 415
 Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr
 420 425 430
 Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val
 435 440 445
 Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr

 450 455 460
 Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly
 465 470 475 480
 Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg
 485 490 495
 Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr Phe Ser
 500 505 510
 His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu Lys Ile Val

 515 520 525
 Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Ala
 530 535 540
 Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu Gly His Leu Glu Ile
 545 550 555 560

Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Ile
565 570 575

Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp
580 585 590

Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala
595 600

<210> 119
<211> 601
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains
<400> 119

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp
1 5 10 15

Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp
20 25 30

Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu
35 40 45

Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys
50 55 60

Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu Gly His
65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala
85 90 95

Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly
100 105 110

His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr
115 120 125

Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr
130 135 140

Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala

Leu His Leu Ala Ala Asn Thr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu
405 410 415

Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr
420 425 430

Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val
435 440 445

Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr
450 455 460

Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Asp
465 470 475 480

Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg
485 490 495

Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Ser Thr Gly
500 505 510

Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Pro Trp Gly His Pro Glu Ile Val
515 520 525

Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Gln
530 535 540

Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ala Ala Gly His Leu Glu Ile
545 550 555 560

Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys
565 570 575

Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp
580 585 590

Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala
595 600

<210> 120

<211> 601

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 120

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15

Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp

20 25 30

Arg Tyr Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asp Ile Gly His Leu

35 40 45

Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Glu

50 55 60

Asp Tyr Phe Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ser Tyr Gly His

65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

85 90 95

Lys Asp Asp Tyr Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Thr Gly

100 105 110

His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn

115 120 125

Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala

130 135 140

Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro

145 150 155 160

Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro

165 170 175

Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg

180 185 190

Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp

195 200 205

Val Asn Ala Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala

210 215 220

Arg Asn Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala

225 230 235 240

Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala

245 250 255

Ala Asn Glu Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly

260 265 270

Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile

275 280 285

Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala

290 295 300

Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr

305 310 315 320

Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu

325 330 335

Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys

340 345 350

Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu

355 360 365

His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu

370 375 380

Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro

385 390 395 400

Leu His Leu Ala Ala Asn Glu Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu

405 410 415

Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr

420 425 430

Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val

435 440 445

Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr

450 455 460

Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Asp

465 470 475 480

Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg

485 490 495
Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Ser Thr Gly

500 505 510
Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Pro Trp Gly His Pro Glu Ile Val

515 520 525
Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Gln

530 535 540
Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ala Ala Gly His Leu Glu Ile

545 550 555 560
Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys

565 570 575
Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp

580 585 590
Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala

595 600
<210> 121

<211> 601

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 121

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp
1 5 10 15

Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp
20 25 30

Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu
35 40 45

Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys
50 55 60

Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu Gly His

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

Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu
325 330 335

Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys
340 345 350

Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu
355 360 365

His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu
370 375 380

Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro
385 390 395 400

Leu His Leu Ala Ala Asn Glu Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu
405 410 415

Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr
420 425 430

Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val
435 440 445

Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr
450 455 460

Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Asp
465 470 475 480

Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg
485 490 495

Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Ser Thr Gly
500 505 510

Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Pro Trp Gly His Pro Glu Ile Val
515 520 525

Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Gln
530 535 540

Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ala Ala Gly His Leu Glu Ile
545 550 555 560

Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys

565 570 575
Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp
580 585 590

Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala

595 600

<210> 122

<211> 601

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 122

Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15

Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp

20 25 30

Glu Arg Gly Thr Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Val Tyr Gly His Leu

35 40 45

Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys

50 55 60

Asn Glu Thr Gly Tyr Thr Pro Leu His Leu Ala Asp Ser Ser Gly His

65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Ser Ala Asp Val Asn Ala

85 90 95

Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly

100 105 110

His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr

115 120 125

Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr

130 135 140

Pro Thr Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala

145 150 155 160

Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val

165 170 175

Asn Ala Lys Asp Ser Thr Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Pro

180 185 190

Trp Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp

195 200 205

Val Asn Ala Lys Asp Phe Gln Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala

210 215 220

Ala Val Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala

225 230 235 240

Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Phe Gly Lys Thr Ala Phe Asp Ile Ser

245 250 255

Ile Asp Asn Gly Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu Gln Lys Ala Ala

260 265 270

Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr

275 280 285

Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu

290 295 300

Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala

305 310 315 320

Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Arg Tyr Gly Asp Thr Pro Leu His

325 330 335

Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys

340 345 350

Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Glu Asp Tyr Phe Gly Asn Thr Pro Leu

355 360 365

His Leu Ala Ala Ser Ala Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu

370 375 380

Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Asp Ala Gly Asn Thr Pro

385 390 395 400

Leu His Leu Ala Ala Asn Thr Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu

405 410 415
Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr

420 425 430
Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val

435 440 445
Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr

450 455 460
Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Asp

465 470 475 480
Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg

485 490 495
Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Glu Arg Gly

500 505 510
Thr Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Val Tyr Gly His Leu Glu Ile Val

515 520 525
Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asn Glu Thr

530 535 540
Gly Tyr Thr Pro Leu His Leu Ala Asp Ser Ser Gly His Leu Glu Ile

545 550 555 560
Val Glu Val Leu Leu Lys His Ser Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys

565 570 575
Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp

580 585 590
Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala

595 600

<210> 123

<211> 601

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 123

Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15

Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp

20 25 30

Ser Thr Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Pro Trp Gly His Leu

35 40 45

Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys

50 55 60

Asp Phe Gln Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ala Val Gly His

65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

85 90 95

Gln Asp Lys Phe Gly Lys Thr Ala Phe Asp Ile Ser Ile Asp Asn Gly

100 105 110

Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr

115 120 125

Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr

130 135 140

Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala

145 150 155 160

Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val

165 170 175

Asn Ala Lys Asp Arg Tyr Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asp

180 185 190

Ala Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp

195 200 205

Val Asn Ala Glu Asp Tyr Phe Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala

210 215 220

Ser Ala Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala

225 230 235 240

Asp Val Asn Ala Lys Asp Asp Ala Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala

245	250	255
Ala Asn Thr Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly		
260	265	270
Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu		
275	280	285
Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala		
290	295	300
Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr		
305	310	315
		320
Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu		
325	330	335
Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Met Ala		
340	345	350
Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Glu Arg Gly Thr Thr Pro Leu		
355	360	365
His Leu Ala Ala Val Tyr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu		
370	375	380
Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asn Glu Thr Gly Tyr Thr Pro		
385	390	395
		400
Leu His Leu Ala Asp Ser Ser Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu		
405	410	415
Leu Lys His Ser Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr		
420	425	430
Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val		
435	440	445
Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr		
450	455	460
Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Asp		
465	470	475
		480
Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg		
485	490	495

Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Glu Arg Gly
500 505 510

Thr Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Val Tyr Gly His Leu Glu Ile Val
515 520 525

Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asn Glu Thr
530 535 540

Gly Tyr Thr Pro Leu His Leu Ala Asp Ser Ser Gly His Leu Glu Ile
545 550 555 560

Val Glu Val Leu Leu Lys His Ser Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys
565 570 575

Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp
580 585 590

Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala
595 600

<210> 124

<211> 601

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 124

Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp
1 5 10 15

Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp
20 25 30

Glu Arg Gly Thr Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Val Tyr Gly His Leu
35 40 45

Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys
50 55 60

Asn Glu Thr Gly Tyr Thr Pro Leu His Leu Ala Asp Ser Ser Gly His
65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Ser Ala Asp Val Asn Ala

85 90 95

Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly

100 105 110

His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr

115 120 125

Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr

130 135 140

Pro Thr Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala

145 150 155 160

Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val

165 170 175

Asn Ala Lys Asp Glu Arg Gly Thr Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Val

180 185 190

Tyr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp

195 200 205

Val Asn Ala Lys Asn Glu Thr Gly Tyr Thr Pro Leu His Leu Ala Asp

210 215 220

Ser Ser Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Ser Ala

225 230 235 240

Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala

245 250 255

Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala

260 265 270

Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr

275 280 285

Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu

290 295 300

Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn

305 310 315 320

Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Ser Thr Gly Trp Thr Pro Leu His

325 330 335
Leu Ala Ala Pro Trp Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys

340 345 350
Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Gln Gly Trp Thr Pro Leu

355 360 365
His Leu Ala Ala Ala Val Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu

370 375 380
Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Phe Gly Lys Thr Ala

385 390 395 400
Phe Asp Ile Ser Ile Asp Asn Gly Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu

405 410 415
Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro

420 425 430
Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys

435 440 445
Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile

450 455 460
Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Arg Tyr Gly Asp

465 470 475 480
Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Leu Lys Ile Val Glu

485 490 495
Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Glu Asp Tyr Phe Gly

500 505 510
Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ser Ala Gly His Leu Glu Ile Val

515 520 525
Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Asp Ala

530 535 540
Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Thr Gly His Leu Lys Ile

545 550 555 560
Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys

565 570 575

Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp
580 585 590
Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala
595 600

<210> 125

<211> 601

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 125

Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp
1 5 10 15
Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp
20 25 30
Glu Arg Gly Thr Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Val Tyr Gly His Leu
35 40 45

Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys
50 55 60
Asn Glu Thr Gly Tyr Thr Pro Leu His Leu Ala Asp Ser Ser Gly His
65 70 75 80
Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Ser Ala Asp Val Asn Ala
85 90 95
Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly
100 105 110

His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr
115 120 125
Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr
130 135 140
Pro Thr Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala
145 150 155 160
Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val

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

Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro
420 425 430

Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys
435 440 445

Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile
450 455 460

Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Arg Tyr Gly Asp
465 470 475 480

Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Leu Lys Ile Val Glu
485 490 495

Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Glu Asp Tyr Phe Gly
500 505 510

Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ser Ala Gly His Leu Glu Ile Val
515 520 525

Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Asp Ala
530 535 540

Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Thr Gly His Leu Lys Ile
545 550 555 560

Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys
565 570 575

Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp
580 585 590

Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala
595 600

<210> 126

<211> 601

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 126

Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15

Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp

20 25 30

Ser Thr Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Pro Trp Gly His Leu

35 40 45

Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys

50 55 60

Asp Phe Gln Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ala Val Gly His

65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

85 90 95

Gln Asp Lys Phe Gly Lys Thr Ala Phe Asp Ile Ser Ile Asp Asn Gly

100 105 110

Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr

115 120 125

Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr

130 135 140

Pro Thr Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala

145 150 155 160

Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val

165 170 175

Asn Ala Lys Asp Glu Arg Gly Thr Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Val

180 185 190

Tyr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp

195 200 205

Val Asn Ala Lys Asn Glu Thr Gly Tyr Thr Pro Leu His Leu Ala Asp

210 215 220

Ser Ser Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Ser Ala

225 230 235 240

Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala

245 250 255
Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala

260 265 270
Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr

275 280 285
Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu

290 295 300
Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn

305 310 315 320
Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Glu Arg Gly Thr Thr Pro Leu His

325 330 335
Leu Ala Ala Val Tyr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys

340 345 350
Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asn Glu Thr Gly Tyr Thr Pro Leu

355 360 365
His Leu Ala Asp Ser Ser Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu

370 375 380
Lys His Ser Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro

385 390 395 400
Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu

405 410 415
Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro

420 425 430
Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys

435 440 445
Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile

450 455 460
Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Arg Tyr Gly Asp

465 470 475 480
Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Leu Lys Ile Val Glu

485 490 495

Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Glu Asp Tyr Phe Gly
500 505 510

Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ser Ala Gly His Leu Glu Ile Val
515 520 525

Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Asp Ala
530 535 540

Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Thr Gly His Leu Lys Ile
545 550 555 560

Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys
565 570 575

Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp
580 585 590

Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala
595 600

<210> 127
<211> 601
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains
<400> 127

Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp
1 5 10 15

Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp
20 25 30

Ser Thr Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Pro Trp Gly His Leu
35 40 45

Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys
50 55 60

Asp Phe Gln Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ala Val Gly His
65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

85

90

95

Gln Asp Lys Phe Gly Lys Thr Ala Phe Asp Ile Ser Ile Asp Asn Gly

100

105

110

Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr

115

120

125

Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr

130

135

140

Pro Thr Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala

145

150

155

160

Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val

165

170

175

Asn Ala Lys Asp Glu Arg Gly Thr Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Val

180

185

190

Tyr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp

195

200

205

Val Asn Ala Lys Asn Glu Thr Gly Tyr Thr Pro Leu His Leu Ala Asp

210

215

220

Ser Ser Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Ser Ala

225

230

235

240

Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala

245

250

255

Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala

260

265

270

Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr

275

280

285

Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu

290

295

300

Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala

305

310

315

320

Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Arg Tyr Gly Asp Thr Pro Leu His

325

330

335

Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys
 340 345 350

Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Glu Asp Tyr Phe Gly Asn Thr Pro Leu
 355 360 365

His Leu Ala Ala Ser Ala Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu
 370 375 380

Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Asp Ala Gly Asn Thr Pro
 385 390 395 400

Leu His Leu Ala Ala Asn Thr Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu
 405 410 415

Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr
 420 425 430

Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val
 435 440 445

Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr
 450 455 460

Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Asp
 465 470 475 480

Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg
 485 490 495

Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Glu Arg Gly
 500 505 510

Thr Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Val Tyr Gly His Leu Glu Ile Val
 515 520 525

Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asn Glu Thr
 530 535 540

Gly Tyr Thr Pro Leu His Leu Ala Asp Ser Ser Gly His Leu Glu Ile
 545 550 555 560

Val Glu Val Leu Leu Lys His Ser Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys
 565 570 575

Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp

580 585 590
Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala
595 600
<210> 128
<211> 637
<212> PRT
<213>
> Artificial Sequence
<220>
<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains
<400> 128
Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp
1 5 10 15
Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp
20 25 30
Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu
35 40 45
Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys
50 55 60
Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp Gly His
65 70 75 80
Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Gly Ala Asp Val Asn Ala
85 90 95
Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly
100 105 110
His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Leu Gly Ser Pro Thr Pro
115 120 125
Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro
130 135 140
Thr Gly Ser Arg Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg
145 150 155 160
Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp
165 170 175

Val Asn Ala Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala

180 185 190

Arg Asn Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala

195 200 205

Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala

210 215 220

Ala Asn Asp Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Gly

225 230 235 240

Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile

245 250 255

Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Leu

260 265 270

Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr

275 280 285

Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Arg Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu

290 295 300

Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu

305 310 315 320

Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Arg Tyr Gly Asp Thr Pro

325 330 335

Leu His Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu

340 345 350

Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Glu Asp Tyr Phe Gly Asn Thr

355 360 365

Pro Leu His Leu Ala Ala Ser Ala Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val

370 375 380

Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Asp Ala Gly Asn

385 390 395 400

Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Thr Gly His Leu Lys Ile Val Glu

405 410 415

Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly

420 425 430
Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala

435 440 445
Glu Val Leu Gln Lys Leu Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro

450 455 460
Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Arg Ser

465 470 475 480
Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

485 490 495
Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp

500 505 510
Tyr Leu Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala His Glu Gly His Leu

515 520 525
Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys

530 535 540
Asp Val Ser Gly Tyr Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ala Asp Gly His

545 550 555 560
Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

565 570 575
Lys Asp Asn Thr Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ser Ala Asp Leu Gly

580 585 590
His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn

595 600 605
Ala Gln Asp Lys Phe Gly Lys Thr Ala Phe Asp Ile Ser Ile Asp Asn

610 615 620
Gly Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu Gln Lys Leu Asn

625 630 635

<210> 129

<211> 601

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 129

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15

Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp

20 25 30

Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu

35 40 45

Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys

50 55 60

Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu Gly His

65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

85 90 95

Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly

100 105 110

His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr

115 120 125

Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr

130 135 140

Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala

145 150 155 160

Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val

165 170 175

Asn Ala Lys Asp Arg Tyr Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asp

180 185 190

Ile Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp

195 200 205

Val Asn Ala Glu Asp Tyr Phe Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala

210 215 220

Ser Tyr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala

225 230 235 240

Asp Val Asn Ala Lys Asp Asp Tyr Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala

245 250 255

Ala Asn Thr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly

260 265 270

Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu

275 280 285

Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala

290 295 300

Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr

305 310 315 320

Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu

325 330 335

Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys

340 345 350

Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Ser Thr Gly Trp Thr Pro Leu

355 360 365

His Leu Ala Ala Pro Trp Gly His Pro Glu Ile Val Glu Val Leu Leu

370 375 380

Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Gln Gly Trp Thr Pro

385 390 395 400

Leu His Leu Ala Ala Ala Ala Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu

405 410 415

Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr

420 425 430

Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val

435 440 445

Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr

450 455 460

Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Asp

465 470 475 480
Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg

 485 490 495
Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Glu Arg Gly

 500 505 510
Thr Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Val Tyr Gly His Leu Glu Ile Val

 515 520 525
Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asn Glu Thr

 530 535 540
Gly Tyr Thr Pro Leu His Leu Ala Asp Ser Ser Gly His Leu Glu Ile

545 550 555 560
Val Glu Val Leu Leu Lys His Ser Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys

 565 570 575
Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp

 580 585 590
Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala

 595 600

<210> 130

<211> 601

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 130

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15

Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp

20 25 30

Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu

35 40 45

Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys

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

Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr
305 310 315 320

Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu
325 330 335

Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys
340 345 350

Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Ser Thr Gly Trp Thr Pro Leu
355 360 365

His Leu Ala Ala Pro Trp Gly His Pro Glu Ile Val Glu Val Leu Leu
370 375 380

Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Gln Gly Trp Thr Pro
385 390 395 400

Leu His Leu Ala Ala Ala Ala Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu
405 410 415

Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr
420 425 430

Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val
435 440 445

Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr
450 455 460

Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly
465 470 475 480

Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg
485 490 495

Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr Phe Ser
500 505 510

His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu Lys Ile Val
515 520 525

Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Ala
530 535 540

Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp Gly His Leu Glu Ile

545 550 555 560
 Val Glu Val Leu Leu Lys His Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Ile
 565 570 575

 Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp
 580 585 590
 Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala
 595 600
 <210> 131
 <211> 601
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains
 <400> 131
 Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp
 1 5 10 15
 Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp

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

 85 90 95
 Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly
 100 105 110
 His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr
 115 120 125
 Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr
 130 135 140

Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala

145 150 155 160

Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val

165 170 175

Asn Ala Lys Asp Arg Tyr Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asp

180 185 190

Ile Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp

195 200 205

Val Asn Ala Glu Asp Tyr Phe Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala

210 215 220

Ser Tyr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala

225 230 235 240

Asp Val Asn Ala Lys Asp Asp Tyr Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala

245 250 255

Ala Asn Thr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly

260 265 270

Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu

275 280 285

Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala

290 295 300

Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr

305 310 315 320

Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu

325 330 335

Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys

340 345 350

Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Ser Thr Gly Trp Thr Pro Leu

355 360 365

His Leu Ala Ala Pro Trp Gly His Pro Glu Ile Val Glu Val Leu Leu

370 375 380

Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Gln Gly Trp Thr Pro

385 390 395 400
Leu His Leu Ala Ala Ala Ala Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu

 405 410 415
Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr

 420 425 430
Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val

 435 440 445
Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr

 450 455 460
Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Asp

465 470 475 480
Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg

 485 490 495
Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Glu Arg Gly

 500 505 510
Thr Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Val Tyr Gly His Leu Glu Ile Val

 515 520 525
Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asn Glu Thr

 530 535 540
Gly Tyr Thr Pro Leu His Leu Ala Asp Ser Ser Gly His Leu Glu Ile

545 550 555 560
Val Glu Val Leu Leu Lys His Ser Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys

 565 570 575
Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp

 580 585 590
Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala

595 600

<210> 132

<211> 601

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 132

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15

Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp

20 25 30

Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu

35 40 45

Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys

50 55 60

Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu Gly His

65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

85 90 95

Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly

100 105 110

His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr

115 120 125

Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr

130 135 140

Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala

145 150 155 160

Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val

165 170 175

Asn Ala Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg

180 185 190

Asn Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp

195 200 205

Val Asn Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala

210 215 220

Asn Asp Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Gly Ala

Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg
485 490 495

Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Ser Thr Gly
500 505 510

Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Pro Trp Gly His Pro Glu Ile Val
515 520 525

Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Gln
530 535 540

Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ala Ala Gly His Leu Glu Ile
545 550 555 560

Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys
565 570 575

Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp
580 585 590

Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala
595 600

<210> 133

<211> 601

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 133

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

1 5 10 15

Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp
20 25 30

Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu
35 40 45

Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys
50 55 60

Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu Gly His

65 70 75 80

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

85 90 95

Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly

100 105 110

His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr

115 120 125

Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr

130 135 140

Pro Thr Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala

145 150 155 160

Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val

165 170 175

Asn Ala Lys Asp Glu Arg Gly Thr Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Val

180 185 190

Tyr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp

195 200 205

Val Asn Ala Lys Asn Glu Thr Gly Tyr Thr Pro Leu His Leu Ala Asp

210 215 220

Ser Ser Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Ser Ala

225 230 235 240

Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala

245 250 255

Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala

260 265 270

Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr

275 280 285

Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu

290 295 300

Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala

305 310 315 320
 Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Arg Tyr Gly Asp Thr Pro Leu His

 325 330 335
 Leu Ala Ala Asp Ile Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys
 340 345 350
 Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Glu Asp Tyr Phe Gly Asn Thr Pro Leu
 355 360 365
 His Leu Ala Ala Ser Tyr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu
 370 375 380
 Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Asp Tyr Gly Asn Thr Pro

 385 390 395 400
 Leu His Leu Ala Ala Asn Thr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu
 405 410 415
 Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr
 420 425 430
 Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val
 435 440 445
 Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr

 450 455 460
 Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Asp
 465 470 475 480
 Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg
 485 490 495
 Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Ser Thr Gly
 500 505 510
 Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Pro Trp Gly His Pro Glu Ile Val

 515 520 525
 Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Gln
 530 535 540
 Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ala Ala Gly His Leu Glu Ile
 545 550 555 560

Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys
565 570 575

Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp
580 585 590

Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala
595 600

<210> 134
<211> 603
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains
<400> 134

Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln
1 5 10 15
Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala
20 25 30

Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly
35 40 45
His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn
50 55 60
Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu
65 70 75 80
Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val
85 90 95

Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp
100 105 110
Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser
115 120 125
Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr
130 135 140
Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala

145 150 155 160
 Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala
 165 170 175
 Asp Val Asn Ala Lys Asp Arg Tyr Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala
 180 185 190
 Ala Asp Ile Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly
 195 200 205
 Ala Asp Val Asn Ala Glu Asp Tyr Phe Gly Asn Thr Pro Leu His Leu
 210 215 220

 Ala Ala Ser Tyr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala
 225 230 235 240
 Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Asp Tyr Gly Asn Thr Pro Leu His
 245 250 255
 Leu Ala Ala Asn Thr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys
 260 265 270
 Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala
 275 280 285

 Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln
 290 295 300
 Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr
 305 310 315 320
 Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys
 325 330 335
 Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu
 340 345 350

 Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Ser Thr Gly Trp Thr
 355 360 365
 Pro Leu His Leu Ala Ala Pro Trp Gly His Pro Glu Ile Val Glu Val
 370 375 380
 Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Gln Gly Trp
 385 390 395 400

Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ala Ala Gly His Leu Glu Ile Val Glu
405 410 415

Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly
420 425 430

Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala
435 440 445

Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr
450 455 460

Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp
465 470 475 480

Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu
485 490 495

Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr
500 505 510

Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu Lys
515 520 525

Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp
530 535 540

Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu Gly His Leu
545 550 555 560

Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln
565 570 575

Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly His
580 585 590

Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala
595 600

<210> 135

<211> 603

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 135

Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln

1 5 10 15

Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

20 25 30

Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly

35 40 45

His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn

50 55 60

Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu

65 70 75 80

Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val

85 90 95

Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp

100 105 110

Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser

115 120 125

Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr

130 135 140

Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala

145 150 155 160

Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala

165 170 175

Asp Val Asn Ala Lys Asp Ser Thr Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala

180 185 190

Ala Pro Trp Gly His Pro Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly

195 200 205

Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Gln Gly Trp Thr Pro Leu His Leu

210 215 220

Ala Ala Ala Ala Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala

225 230 235 240

 Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp
 245 250 255
 Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys
 260 265 270
 Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro
 275 280 285
 Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu
 290 295 300

 Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu
 305 310 315 320
 Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Arg Tyr Gly Asp Thr Pro
 325 330 335
 Leu His Leu Ala Ala Asp Ile Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu
 340 345 350
 Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Glu Asp Tyr Phe Gly Asn Thr
 355 360 365

 Pro Leu His Leu Ala Ala Ser Tyr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val
 370 375 380
 Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Asp Tyr Gly Asn
 385 390 395 400
 Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Thr Gly His Leu Glu Ile Val Glu
 405 410 415
 Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly
 420 425 430

 Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala
 435 440 445
 Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr
 450 455 460
 Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp
 465 470 475 480

Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu
485 490 495

Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr
500 505 510

Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu Lys
515 520 525

Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp
530 535 540

Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu Gly His Leu
545 550 555 560

Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln
565 570 575

Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly His
580 585 590

Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala
595 600

<210> 136

<211> 603

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 136

Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln

1 5 10 15

Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

20 25 30

Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly

35 40 45

His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn

50 55 60

Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu

65 70 75 80

Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val

85 90 95

Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp

100 105 110

Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser

115 120 125

Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr

130 135 140

Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala

145 150 155 160

Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala

165 170 175

Asp Val Asn Ala Lys Asp Arg Tyr Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala

180 185 190

Ala Asp Ile Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly

195 200 205

Ala Asp Val Asn Ala Glu Asp Tyr Phe Gly Asn Thr Pro Leu His Leu

210 215 220

Ala Ala Ser Tyr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala

225 230 235 240

Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Asp Tyr Gly Asn Thr Pro Leu His

245 250 255

Leu Ala Ala Asn Thr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys

260 265 270

Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala

275 280 285

Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln

290 295 300

Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr

305 310 315 320
 Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys

 325 330 335
 Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu
 340 345 350
 Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Ser Thr Gly Trp Thr
 355 360 365
 Pro Leu His Leu Ala Ala Pro Trp Gly His Pro Glu Ile Val Glu Val
 370 375 380
 Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Gln Gly Trp

 385 390 395 400
 Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ala Ala Gly His Leu Glu Ile Val Glu
 405 410 415
 Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly
 420 425 430
 Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala
 435 440 445
 Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr

 450 455 460
 Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp
 465 470 475 480
 Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu
 485 490 495
 Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr
 500 505 510
 Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu Lys

 515 520 525
 Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp
 530 535 540
 Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu Gly His Leu
 545 550 555 560

Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln

565

570

575

Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly His

580

585

590

Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala

595

600

<210> 137

<211> 603

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 137

Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln

1

5

10

15

Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

20

25

30

Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly

35

40

45

His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn

50

55

60

Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu

65

70

75

80

Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val

85

90

95

Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp

100

105

110

Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser

115

120

125

Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr

130

135

140

Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala

145 150 155 160
 Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala
 165 170 175
 Asp Val Asn Ala Lys Asp Arg Tyr Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala
 180 185 190
 Ala Asp Ala Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly
 195 200 205
 Ala Asp Val Asn Ala Glu Asp Tyr Phe Gly Asn Thr Pro Leu His Leu
 210 215 220

 Ala Ala Ser Ala Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala
 225 230 235 240
 Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Asp Ala Gly Asn Thr Pro Leu His
 245 250 255
 Leu Ala Ala Asn Thr Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys
 260 265 270
 Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala
 275 280 285

 Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln
 290 295 300
 Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr
 305 310 315 320
 Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys
 325 330 335
 Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu
 340 345 350

 Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Ser Thr Gly Trp Thr
 355 360 365
 Pro Leu His Leu Ala Ala Pro Trp Gly His Pro Glu Ile Val Glu Val
 370 375 380
 Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Gln Gly Trp
 385 390 395 400

Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ala Ala Gly His Leu Glu Ile Val Glu
405 410 415

Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly
420 425 430

Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala
435 440 445

Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr
450 455 460

Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp
465 470 475 480

Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu
485 490 495

Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr
500 505 510

Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu Lys
515 520 525

Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp
530 535 540

Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu Gly His Leu
545 550 555 560

Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln
565 570 575

Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly His
580 585 590

Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala
595 600

<210> 138

<211> 603

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 138

Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln

1 5 10 15

Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

20 25 30

Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly

35 40 45

His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn

50 55 60

Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu

65 70 75 80

Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val

85 90 95

Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp

100 105 110

Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser

115 120 125

Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr

130 135 140

Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala

145 150 155 160

Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala

165 170 175

Asp Val Asn Ala Lys Asp Arg Tyr Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala

180 185 190

Ala Asp Ile Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly

195 200 205

Ala Asp Val Asn Ala Glu Asp Tyr Phe Gly Asn Thr Pro Leu His Leu

210 215 220

Ala Ala Ser Tyr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala

225 230 235 240

 Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Asp Tyr Gly Asn Thr Pro Leu His
 245 250 255
 Leu Ala Ala Asn Thr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys
 260 265 270
 Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala
 275 280 285
 Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln
 290 295 300

 Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr
 305 310 315 320
 Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys
 325 330 335
 Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu
 340 345 350
 Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Ser Thr Gly Trp Thr
 355 360 365

 Pro Leu His Leu Ala Ala Pro Trp Gly His Pro Glu Ile Val Glu Val
 370 375 380
 Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Gln Gly Trp
 385 390 395 400
 Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ala Ala Gly His Leu Glu Ile Val Glu
 405 410 415
 Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly
 420 425 430

 Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala
 435 440 445
 Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr
 450 455 460
 Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp
 465 470 475 480

Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu
485 490 495

Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr
500 505 510

Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu Lys
515 520 525

Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp
530 535 540

Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu Gly His Leu
545 550 555 560

Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln
565 570 575

Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly His
580 585 590

Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala
595 600

<210> 139

<211> 603

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 139

Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln

1 5 10 15
Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

20 25 30
Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly

35 40 45
His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn

50 55 60

Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu

65 70 75 80

Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val

85 90 95

Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp

100 105 110

Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser

115 120 125

Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr

130 135 140

Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala

145 150 155 160

Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala

165 170 175

Asp Val Asn Ala Lys Asp Arg Tyr Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala

180 185 190

Ala Asp Ile Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly

195 200 205

Ala Asp Val Asn Ala Glu Asp Tyr Phe Gly Asn Thr Pro Leu His Leu

210 215 220

Ala Ala Ser Tyr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala

225 230 235 240

Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Asp Tyr Gly Asn Thr Pro Leu His

245 250 255

Leu Ala Ala Asn Thr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys

260 265 270

Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala

275 280 285

Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln

290 295 300

Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr

305 310 315 320
 Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys

 325 330 335
 Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu
 340 345 350
 Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Ser Thr Gly Trp Thr
 355 360 365
 Pro Leu His Leu Ala Ala Pro Trp Gly His Pro Glu Ile Val Glu Val
 370 375 380
 Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Gln Gly Trp

 385 390 395 400
 Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ala Ala Gly His Leu Glu Ile Val Glu
 405 410 415
 Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly
 420 425 430
 Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala
 435 440 445
 Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr

 450 455 460
 Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp
 465 470 475 480
 Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu
 485 490 495
 Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr
 500 505 510
 Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu Lys

 515 520 525
 Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp
 530 535 540
 Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu Gly His Leu
 545 550 555 560

Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln

565

570

575

Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly His

580

585

590

Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala

595

600

<210> 140

<211> 636

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 140

Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln

1

5

10

15

Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

20

25

30

Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly

35

40

45

His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn

50

55

60

Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu

65

70

75

80

Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val

85

90

95

Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp

100

105

110

Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser

115

120

125

Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr

130

135

140

Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala

145 150 155 160
 Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala
 165 170 175
 Asp Val Asn Ala Lys Asp Arg Tyr Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala
 180 185 190
 Ala Asp Ile Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly
 195 200 205
 Ala Asp Val Asn Ala Glu Asp Tyr Phe Gly Asn Thr Pro Leu His Leu
 210 215 220

 Ala Ala Ser Tyr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala
 225 230 235 240
 Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Asp Tyr Gly Asn Thr Pro Leu His
 245 250 255
 Leu Ala Ala Asn Thr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys
 260 265 270
 Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala
 275 280 285

 Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln
 290 295 300
 Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr
 305 310 315 320
 Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys
 325 330 335
 Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu
 340 345 350

 Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr Leu Gly Trp Thr
 355 360 365
 Pro Leu His Leu Ala Ala His Glu Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val
 370 375 380
 Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Val Ser Gly Tyr
 385 390 395 400

Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ala Asp Gly His Leu Glu Ile Val Glu
405 410 415

Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Asn Thr Gly
420 425 430

Trp Thr Pro Leu His Leu Ser Ala Asp Leu Gly His Leu Glu Ile Val
435 440 445

Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Phe
450 455 460

Gly Lys Thr Ala Phe Asp Ile Ser Ile Asp Asn Gly Asn Glu Asp Leu
465 470 475 480

Ala Glu Ile Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr
485 490 495

Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser
500 505 510

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp
515 520 525

Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp
530 535 540

Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu
545 550 555 560

Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys
565 570 575

Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu Gly His
580 585 590

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala
595 600 605

Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly
610 615 620

His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala
625 630 635

<210> 141

<211> 603

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 141

Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln
1 5 10 15

Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala
20 25 30

Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly
35 40 45

His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn
50 55 60

Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu
65 70 75 80

Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val
85 90 95

Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp
100 105 110

Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser
115 120 125

Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr
130 135 140

Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala
145 150 155 160

Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala
165 170 175

Asp Val Asn Ala Lys Asp Arg Tyr Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala
180 185 190

Ala Asp Ile Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly

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

Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr
450 455 460

Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp
465 470 475 480

Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu
485 490 495

Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr
500 505 510

Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu Lys
515 520 525

Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp
530 535 540

Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu Gly His Leu
545 550 555 560

Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln
565 570 575

Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly His
580 585 590

Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala
595 600

<210> 142

<211> 603

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 142

Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln
1 5 10 15

Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala
20 25 30

Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly

35 40 45

His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn

50 55 60

Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu

65 70 75 80

Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val

85 90 95

Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp

100 105 110

Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser

115 120 125

Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr

130 135 140

Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala

145 150 155 160

Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala

165 170 175

Asp Val Asn Ala Lys Asp Arg Phe Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala

180 185 190

Ala Asp Ile Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Gly

195 200 205

Ala Asp Val Asn Ala Glu Asp Trp Phe Gly Asn Thr Pro Leu His Leu

210 215 220

Ala Ala Ser Met Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Tyr

225 230 235 240

Gly Ala Asp Val Asn Ala Met Asp Asp Tyr Gly Asn Thr Pro Leu His

245 250 255

Leu Ala Ala Asn Thr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys

260 265 270

His Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Phe Gly Lys Thr Ala Phe

275 280 285
Asp Ile Ser Ile Asp Asn Gly Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu Gln

290 295 300
Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr
305 310 315 320
Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys
325 330 335
Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu
340 345 350
Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Ser Thr Gly Trp Thr

355 360 365
Pro Leu His Leu Ala Ala Pro Trp Gly His Pro Glu Ile Val Glu Val
370 375 380
Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Gln Gly Trp
385 390 395 400
Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ala Ala Gly His Leu Glu Ile Val Glu
405 410 415
Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly

420 425 430
Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala
435 440 445
Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr
450 455 460
Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp
465 470 475 480
Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu

485 490 495
Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr
500 505 510
Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu Lys
515 520 525

Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp
530 535 540
Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu Gly His Leu
545 550 555 560
Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln
565 570 575
Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly His
580 585 590
Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala
595 600
<210> 143
<211> 603
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains
<400> 143
Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln
1 5 10 15
Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala
20 25 30
Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly
35 40 45
His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn
50 55 60
Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu
65 70 75 80
Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val
85 90 95
Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp
100 105 110
Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser

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

Pro Leu His Leu Ala Ala Pro Trp Gly His Pro Glu Ile Val Glu Val
370 375 380

Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Gln Gly Trp
385 390 395 400

Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ala Ala Gly His Leu Glu Ile Val Glu
405 410 415

Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly
420 425 430

Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala
435 440 445

Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr
450 455 460

Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp
465 470 475 480

Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu
485 490 495

Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr
500 505 510

Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu Lys
515 520 525

Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp
530 535 540

Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu Gly His Leu
545 550 555 560

Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln
565 570 575

Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly His
580 585 590

Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala
595 600

<210> 144

<211> 603

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 144

Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln

1 5 10 15

Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

20 25 30

Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly

35 40 45

His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn

50 55 60

Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp

65 70 75 80

Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val

85 90 95

Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp

100 105 110

Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser

115 120 125

Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr

130 135 140

Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala

145 150 155 160

Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala

165 170 175

Asp Val Asn Ala Lys Asp Arg Tyr Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala

180 185 190

Ala Asp Ile Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly

195 200 205

Ala Asp Val Asn Ala Glu Asp Tyr Phe Gly Asn Thr Pro Leu His Leu

210

215

220

Ala Ala Ser Tyr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala

225

230

235

240

Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Asp Tyr Gly Asn Thr Pro Leu His

245

250

255

Leu Ala Ala Asn Thr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys

260

265

270

Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala

275

280

285

Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln

290

295

300

Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr

305

310

315

320

Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys

325

330

335

Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu

340

345

350

Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Ser Thr Gly Trp Thr

355

360

365

Pro Leu His Leu Ala Ala Pro Trp Gly His Pro Glu Ile Val Glu Val

370

375

380

Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Gln Gly Trp

385

390

395

400

Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ala Val Gly His Leu Glu Ile Val Glu

405

410

415

Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly

420

425

430

Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala

435

440

445

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

450 455 460
Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp

465 470 475 480
Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu

485 490 495
Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr

500 505 510
Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu Lys

515 520 525
Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp

530 535 540
Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp Gly His Leu

545 550 555 560
Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln

565 570 575
Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly His

580 585 590
Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala

595 600

<210> 145

<211> 603

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 145

Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln
1 5 10 15

Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala
20 25 30

Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly

35 40 45
 His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn
 50 55 60
 Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu
 65 70 75 80
 Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val
 85 90 95
 Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp
 100 105 110

 Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser
 115 120 125
 Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr
 130 135 140
 Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala
 145 150 155 160
 Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala
 165 170 175

 Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala
 180 185 190
 Ala Arg Asn Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly
 195 200 205
 Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu
 210 215 220
 Ala Ala Asn Glu Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala
 225 230 235 240

 Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp
 245 250 255
 Ile Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys
 260 265 270
 Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro
 275 280 285

Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu
290 295 300

Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu
305 310 315 320

Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Arg Tyr Gly Asp Thr Pro
325 330 335

Leu His Leu Ala Ala Asp Ile Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu
340 345 350

Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Glu Asp Tyr Phe Gly Asn Thr
355 360 365

Pro Leu His Leu Ala Ala Ser Tyr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val
370 375 380

Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Asp Tyr Gly Asn
385 390 395 400

Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Thr Gly His Leu Glu Ile Val Glu
405 410 415

Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly
420 425 430

Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala
435 440 445

Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr
450 455 460

Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp
465 470 475 480

Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu
485 490 495

Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Ser
500 505 510

Thr Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Pro Trp Gly His Pro Glu
515 520 525

Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp

530 535 540
Phe Gln Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ala Gly His Leu
545 550 555 560

Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln
565 570 575
Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His
580 585 590
Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala
595 600

<210> 146

<211> 603

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 146

Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln

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

65 70 75 80
Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val
85 90 95
Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp
100 105 110
Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser
115 120 125

Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr

130 135 140

Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala

145 150 155 160

Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala

165 170 175

Asp Val Asn Ala Lys Asp Arg Tyr Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala

180 185 190

Ala Asp Ile Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly

195 200 205

Ala Asp Val Asn Ala Glu Asp Tyr Phe Gly Asn Thr Pro Leu His Leu

210 215 220

Ala Ala Ser Tyr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala

225 230 235 240

Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Asp Tyr Gly Asn Thr Pro Leu His

245 250 255

Leu Ala Ala Asn Thr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys

260 265 270

Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala

275 280 285

Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln

290 295 300

Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr

305 310 315 320

Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys

325 330 335

Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu

340 345 350

Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr

355 360 365

Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val

370 375 380
Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys

385 390 395 400
Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu Gly His Leu Glu Ile Val Glu

405 410 415
Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly

420 425 430
Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala

435 440 445
Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr

450 455 460
Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp

465 470 475 480
Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu

485 490 495
Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Ser

500 505 510
Thr Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Pro Trp Gly His Pro Glu

515 520 525
Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp

530 535 540
Phe Gln Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ala Ala Gly His Leu

545 550 555 560
Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln

565 570 575
Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His

580 585 590
Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala

595 600

<210> 147

<211> 603

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 147

Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln

1 5 10 15

Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

20 25 30

Lys Asp Arg Tyr Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asp Ile Gly

35 40 45

His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn

50 55 60

Ala Glu Asp Tyr Phe Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ser Tyr

65 70 75 80

Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val

85 90 95

Asn Ala Lys Asp Asp Tyr Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn

100 105 110

Thr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp

115 120 125

Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala

130 135 140

Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly

145 150 155 160

Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro

165 170 175

Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala

180 185 190

Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly

195 200 205

Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu

210	215	220	
Ala Ala Arg Asn Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala			
225	230	235	240
Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His			
	245	250	255
Leu Ala Ala Asn Glu Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys			
	260	265	270
Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala			
275	280	285	
Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln			
290	295	300	
Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr			
305	310	315	320
Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys			
	325	330	335
Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu			
340	345	350	
Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Ser Thr Gly Trp Thr			
355	360	365	
Pro Leu His Leu Ala Ala Pro Trp Gly His Pro Glu Ile Val Glu Val			
370	375	380	
Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Gln Gly Trp			
385	390	395	400
Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ala Ala Gly His Leu Glu Ile Val Glu			
	405	410	415
Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly			
420	425	430	
Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala			
435	440	445	
Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr			
450	455	460	

Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp
465 470 475 480

Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu
485 490 495

Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr
500 505 510

Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu Lys
515 520 525

Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp
530 535 540

Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu Gly His Leu
545 550 555 560

Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln
565 570 575

Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly His
580 585 590

Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala
595 600

<210> 148

<211> 603

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 148

Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln
1 5 10 15

Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala
20 25 30

Lys Asp Arg Tyr Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asp Ile Gly
35 40 45

His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn
 50 55 60
 Ala Glu Asp Tyr Phe Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ser Tyr
 65 70 75 80
 Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val
 85 90 95
 Asn Ala Lys Asp Asp Tyr Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn
 100 105 110

 Thr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp
 115 120 125
 Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala
 130 135 140
 Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly
 145 150 155 160
 Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Pro
 165 170 175

 Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala
 180 185 190
 Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly
 195 200 205
 Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Ser Thr Gly Trp Thr Pro Leu His Leu
 210 215 220
 Ala Ala Pro Trp Gly His Pro Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala
 225 230 235 240

 Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Gln Gly Trp Thr Pro Leu His
 245 250 255
 Leu Ala Ala Ala Ala Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys
 260 265 270
 Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala
 275 280 285
 Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln

290	295	300
Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr		
305	310	315 320
Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys		
325	330	335
Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu		
340	345	350
Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr		
355	360	365
Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val		
370	375	380
Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys		
385	390	395 400
Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu Gly His Leu Glu Ile Val Glu		
405	410	415
Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly		
420	425	430
Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala		
435	440	445
Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr		
450	455	460
Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp		
465	470	475 480
Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu		
485	490	495
Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr		
500	505	510
Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu Lys		
515	520	525
Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp		
530	535	540

Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu Gly His Leu
545 550 555 560

Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln
565 570 575

Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly His
580 585 590

Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala
595 600

<210> 149

<211> 597

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

 $\langle 220 \rangle$

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 149

Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln

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

65					70						75					80
Gly	His	Leu	Glu	Ile	Val	Glu	Val	Leu	Leu	Lys	Ala	Gly	Ala	Asp	Val	
					85					90						95
Asn	Ala	Gln	Asp	Ile	Phe	Gly	Lys	Thr	Pro	Ala	Asp	Ile	Ala	Ala	Asp	
					100					105						110
Ala	Gly	His	Glu	Asp	Ile	Ala	Glu	Val	Leu	Gln	Lys	Ala	Ala	Gly	Gly	
					115					120						125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

130

135

140

Gly Ser Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala

145

150

155

160

Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val

165

170

175

Asn Ala Lys Asp Arg Tyr Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asp

180

185

190

Ile Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp

195

200

205

Val Asn Ala Glu Asp Tyr Phe Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala

210

215

220

Ser Tyr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala

225

230

235

240

Asp Val Asn Ala Lys Asp Asp Tyr Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala

245

250

255

Ala Asn Thr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly

260

265

270

Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu

275

280

285

Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala

290

295

300

Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

305

310

315

320

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala

325

330

335

Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly

340

345

350

Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Ser Thr Gly Trp Thr Pro Leu His Leu

355

360

365

Ala Ala Pro Trp Gly His Pro Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala

370 375 380
Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Gln Gly Trp Thr Pro Leu His

385 390 395 400
Leu Ala Ala Ala Ala Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys

405 410 415
Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala

420 425 430
Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln

435 440 445
Lys Ala Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

450 455 460
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu

465 470 475 480
Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys

485 490 495
Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu

500 505 510
His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu

515 520 525
Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro

530 535 540
Leu His Leu Ala Ala Asn Glu Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu

545 550 555 560
Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr

565 570 575
Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val

580 585 590
Leu Gln Lys Ala Ala

595

<210> 150

<211> 603

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 150

Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln

1 5 10 15

Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala

20 25 30

Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly

35 40 45

His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn

50 55 60

Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp

65 70 75 80

Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Gly Ala Asp Val

85 90 95

Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp

100 105 110

Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser

115 120 125

Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr

130 135 140

Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala

145 150 155 160

Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala

165 170 175

Asp Val Asn Ala Lys Asp Arg Tyr Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala

180 185 190

Ala Asp Ile Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly

195 200 205

Ala Asp Val Asn Ala Glu Asp Tyr Phe Gly Asn Thr Pro Leu His Leu

210	215	220	
Ala Ala Ser Tyr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala			
225	230	235	240
Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Asp Tyr Gly Asn Thr Pro Leu His			
	245	250	255
Leu Ala Ala Asn Thr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys			
	260	265	270
Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala			
275	280	285	
Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln			
290	295	300	
Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr			
305	310	315	320
Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys			
	325	330	335
Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu			
340	345	350	
Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Ser Thr Gly Trp Thr			
355	360	365	
Pro Leu His Leu Ala Ala Pro Trp Gly His Pro Glu Ile Val Glu Val			
370	375	380	
Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Gln Gly Trp			
385	390	395	400
Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ala Ala Gly His Leu Glu Ile Val Glu			
	405	410	415
Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly			
	420	425	430
Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala			
	435	440	445
Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr			
450	455	460	

Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp
465 470 475 480

Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu
485 490 495

Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr
500 505 510

Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu Lys
515 520 525

Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp
530 535 540

Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp Gly His Leu
545 550 555 560

Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln
565 570 575

Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly His
580 585 590

Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala
595 600

<210> 151

<211> 603

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 151

Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln
1 5 10 15

Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala
20 25 30

Lys Asp Glu Arg Gly Thr Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Val Tyr Gly
35 40 45

His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn
 50 55 60
 Ala Lys Asn Glu Thr Gly Tyr Thr Pro Leu His Leu Ala Asp Ser Ser
 65 70 75 80
 Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Ser Ala Asp Val
 85 90 95
 Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp
 100 105 110

 Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser
 115 120 125
 Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr
 130 135 140
 Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala
 145 150 155 160
 Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala
 165 170 175

 Asp Val Asn Ala Lys Asp Arg Tyr Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala
 180 185 190
 Ala Asp Ile Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly
 195 200 205
 Ala Asp Val Asn Ala Glu Asp Tyr Phe Gly Asn Thr Pro Leu His Leu
 210 215 220
 Ala Ala Ser Tyr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala
 225 230 235 240

 Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Asp Tyr Gly Asn Thr Pro Leu His
 245 250 255
 Leu Ala Ala Asn Thr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys
 260 265 270
 Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala
 275 280 285
 Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln

290	295	300
Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr		
305	310	315 320
Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys		
325	330	335
Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu		
340	345	350
Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Ser Thr Gly Trp Thr		
355	360	365
Pro Leu His Leu Ala Ala Pro Trp Gly His Pro Glu Ile Val Glu Val		
370	375	380
Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Gln Gly Trp		
385	390	395 400
Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ala Ala Gly His Leu Glu Ile Val Glu		
405	410	415
Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly		
420	425	430
Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala		
435	440	445
Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr		
450	455	460
Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp		
465	470	475 480
Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu		
485	490	495
Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Glu		
500	505	510
Arg Gly Thr Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Val Tyr Gly His Leu Glu		
515	520	525
Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asn		
530	535	540

Glu Thr Gly Tyr Thr Pro Leu His Leu Ala Asp Ser Ser Gly His Leu
545 550 555 560

Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Ser Ala Asp Val Asn Ala Gln
565 570 575

Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His
580 585 590

Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala
595 600

<210> 152

<211> 597

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 152

Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln

1 5 10 15
Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

20 25 30
Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly

35 40 45
His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn

50 55 60
Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu

65 70 75 80
Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val

85 90 95
Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp

100 105 110
Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

130 135 140

Gly Ser Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala

145 150 155 160

Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val

165 170 175

Asn Ala Lys Asp Ser Thr Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Pro

180 185 190

Trp Gly His Pro Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp

195 200 205

Val Asn Ala Lys Asp Phe Gln Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala

210 215 220

Ala Ala Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala

225 230 235 240

Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala

245 250 255

Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala

260 265 270

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

275 280 285

Gly Gly Gly Ser Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala

290 295 300

Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala

305 310 315 320

Asp Val Asn Ala Lys Asp Arg Tyr Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala

325 330 335

Ala Asp Ile Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly

340 345 350

Ala Asp Val Asn Ala Glu Asp Tyr Phe Gly Asn Thr Pro Leu His Leu

355 360 365

Ala Ala Ser Tyr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala

370 375 380
Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Asp Tyr Gly Asn Thr Pro Leu His

385 390 395 400
Leu Ala Ala Asn Thr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys

405 410 415
Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala

420 425 430
Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln

435 440 445
Lys Ala Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

450 455 460
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu

465 470 475 480
Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys

485 490 495
Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu

500 505 510
His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu

515 520 525
Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro

530 535 540
Leu His Leu Ala Ala Asn Glu Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu

545 550 555 560
Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr

565 570 575
Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val

580 585 590
Leu Gln Lys Ala Ala

595

<210> 153

<211> 582

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 153

Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln

1 5 10 15

Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

20 25 30

Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly

35 40 45

His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn

50 55 60

Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu

65 70 75 80

Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val

85 90 95

Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp

100 105 110

Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser

115 120 125

Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp

130 135 140

Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu

145 150 155 160

Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Arg

165 170 175

Tyr Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asp Ile Gly His Leu Glu

180 185 190

Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Glu Asp

195 200 205

Tyr Phe Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ser Tyr Gly His Leu

210	215	220	
Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys			
225	230	235	240
Asp Asp Tyr Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Thr Gly His			
	245	250	255
Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala			
	260	265	270
Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly			
	275	280	285
His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr			
	290	295	300
Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Asp			
305	310	315	320
Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg			
	325	330	335
Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Ser Thr Gly			
	340	345	350
Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Pro Trp Gly His Pro Glu Ile Val			
	355	360	365
Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Gln			
	370	375	380
Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ala Ala Gly His Leu Glu Ile			
385	390	395	400
Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys			
	405	410	415
Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp			
	420	425	430
Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro			
	435	440	445
Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu			
	450	455	460

Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu Leu
465 470 475 480

Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro
485 490 495

Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu
500 505 510

Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr
515 520 525

Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val
530 535 540

Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys
545 550 555 560

Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu
565 570 575

Val Leu Gln Lys Ala Ala
580

<210> 154

<211> 561

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 154

Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln

1 5 10 15
Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

20 25 30
Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly

35 40 45
His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn

50 55 60

Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu

65 70 75 80

Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val

85 90 95

Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp

100 105 110

Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser

115 120 125

Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu

130 135 140

Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala

145 150 155 160

Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Arg Tyr Gly Asp Thr Pro Leu His

165 170 175

Leu Ala Ala Asp Ile Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys

180 185 190

Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Glu Asp Tyr Phe Gly Asn Thr Pro Leu

195 200 205

His Leu Ala Ala Ser Tyr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu

210 215 220

Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Asp Tyr Gly Asn Thr Pro

225 230 235 240

Leu His Leu Ala Ala Asn Thr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu

245 250 255

Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr

260 265 270

Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val

275 280 285

Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp

290 295 300

Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu

305 310 315 320
 Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Ser

 325 330 335
 Thr Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Pro Trp Gly His Pro Glu
 340 345 350
 Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp
 355 360 365
 Phe Gln Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ala Ala Gly His Leu
 370 375 380
 Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln

 385 390 395 400
 Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His
 405 410 415
 Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro
 420 425 430
 Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg
 435 440 445
 Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp

 450 455 460
 Val Asn Ala Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala
 465 470 475 480
 Arg Asn Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala
 485 490 495
 Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala
 500 505 510
 Ala Asn Glu Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly

 515 520 525
 Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile
 530 535 540
 Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala
 545 550 555 560

Ala

<210> 155

<211> 582

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 155

Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln

1 5 10 15

Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

20 25 30

Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly

35 40 45

His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn

50 55 60

Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu

65 70 75 80

Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val

85 90 95

Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp

100 105 110

Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ser Asp

130 135 140

Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu

145 150 155 160

Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Arg

165 170 175

Tyr Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asp Ile Gly His Leu Glu

180 185 190
Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Glu Asp

195 200 205
Tyr Phe Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ser Tyr Gly His Leu

210 215 220
Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys

225 230 235 240
Asp Asp Tyr Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Thr Gly His

245 250 255
Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

260 265 270
Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly

275 280 285
His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Gly Gly Gly

290 295 300
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ser Asp Leu Asp

305 310 315 320
Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg

325 330 335
Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Ser Thr Gly

340 345 350
Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Pro Trp Gly His Pro Glu Ile Val

355 360 365
Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Gln

370 375 380
Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ala Ala Gly His Leu Glu Ile

385 390 395 400
Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys

405 410 415
Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp

420 425 430

Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
435 440 445
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu
450 455 460
Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu Leu
465 470 475 480
Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro
485 490 495
Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu
500 505 510
Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr
515 520 525
Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val
530 535 540
Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys
545 550 555 560
Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu
565 570 575
Val Leu Gln Lys Ala Ala
580

<210> 156

<211> 567

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 156

Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln
1 5 10 15
Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala
20 25 30
Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly

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

Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 290 295 300

 Ser Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly
 305 310 315 320
 Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn
 325 330 335
 Ala Lys Asp Ser Thr Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Pro Trp
 340 345 350
 Gly His Pro Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val
 355 360 365

 Asn Ala Lys Asp Phe Gln Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ala
 370 375 380
 Ala Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp
 385 390 395 400
 Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala
 405 410 415
 Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly
 420 425 430

 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys
 435 440 445
 Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu
 450 455 460
 Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr
 465 470 475 480
 Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val
 485 490 495

 Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys
 500 505 510
 Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu Gly His Leu Glu Ile Val Glu
 515 520 525
 Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly

530 535 540
 Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala
 545 550 555 560

 Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala
 565
 <210> 157
 <211> 601
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains
 <400> 157
 Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln
 1 5 10 15
 Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala
 20 25 30
 Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly

 35 40 45
 His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn
 50 55 60
 Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu
 65 70 75 80
 Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val
 85 90 95
 Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp

 100 105 110
 Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser
 115 120 125
 Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr
 130 135 140
 Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala
 145 150 155 160

Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala

165 170 175

Asp Val Asn Ala Lys Asp Arg Tyr Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala

180 185 190

Ala Asp Ile Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly

195 200 205

Ala Asp Val Asn Ala Glu Asp Tyr Phe Gly Asn Thr Pro Leu His Leu

210 215 220

Ala Ala Ser Tyr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala

225 230 235 240

Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Asp Tyr Gly Asn Thr Pro Leu His

245 250 255

Leu Ala Ala Asn Thr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys

260 265 270

Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala

275 280 285

Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln

290 295 300

Lys Ala Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

305 310 315 320

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu

325 330 335

Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys

340 345 350

Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Ser Thr Gly Trp Thr Pro Leu

355 360 365

His Leu Ala Ala Pro Trp Gly His Pro Glu Ile Val Glu Val Leu Leu

370 375 380

Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Gln Gly Trp Thr Pro

385 390 395 400

Leu His Leu Ala Ala Ala Ala Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu

405 410 415
Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr

420 425 430
Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val

435 440 445
Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr

450 455 460
Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly

465 470 475 480
Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg

485 490 495
Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr Phe Ser

500 505 510
His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu Lys Ile Val

515 520 525
Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Ala

530 535 540
Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu Gly His Leu Glu Ile

545 550 555 560
Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Ile

565 570 575
Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp

580 585 590
Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala

595 600

<210> 158

<211> 599

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 158

Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln

1 5 10 15

Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

20 25 30

Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly

35 40 45

His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn

50 55 60

Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu

65 70 75 80

Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val

85 90 95

Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp

100 105 110

Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

130 135 140

Gly Ser Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala

145 150 155 160

Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val

165 170 175

Asn Ala Lys Asp Arg Tyr Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asp

180 185 190

Ile Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp

195 200 205

Val Asn Ala Glu Asp Tyr Phe Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala

210 215 220

Ser Tyr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala

225 230 235 240

Asp Val Asn Ala Lys Asp Asp Tyr Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala

245	250	255
Ala Asn Thr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly		
260	265	270
Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu		
275	280	285
Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala		
290	295	300
Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr		
305	310	315
		320
Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu		
325	330	335
Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys		
340	345	350
Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Ser Thr Gly Trp Thr Pro Leu		
355	360	365
His Leu Ala Ala Pro Trp Gly His Pro Glu Ile Val Glu Val Leu Leu		
370	375	380
Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Gln Gly Trp Thr Pro		
385	390	395
		400
Leu His Leu Ala Ala Ala Ala Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu		
405	410	415
Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr		
420	425	430
Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val		
435	440	445
Leu Gln Lys Ala Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly		
450	455	460
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys		
465	470	475
		480
Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu		
485	490	495

Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr
500 505 510

Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val
515 520 525

Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys
530 535 540

Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu Gly His Leu Glu Ile Val Glu
545 550 555 560

Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly
565 570 575

Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala
580 585 590

Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala
595

<210> 159

<211> 597

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 159

Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln
1 5 10 15

Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala
20 25 30

Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly
35 40 45

His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn
50 55 60

Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu
65 70 75 80

Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val

85 90 95

Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp

100 105 110

Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

130 135 140

Gly Ser Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala

145 150 155 160

Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val

165 170 175

Asn Ala Lys Asp Arg Tyr Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asp

180 185 190

Ile Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp

195 200 205

Val Asn Ala Glu Asp Tyr Phe Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala

210 215 220

Ser Tyr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala

225 230 235 240

Asp Val Asn Ala Lys Asp Asp Tyr Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala

245 250 255

Ala Asn Thr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly

260 265 270

Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu

275 280 285

Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala

290 295 300

Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

305 310 315 320

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala

325 330 335
Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly

340 345 350
Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Ser Thr Gly Trp Thr Pro Leu His Leu

355 360 365
Ala Ala Pro Trp Gly His Pro Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala

370 375 380
Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Gln Gly Trp Thr Pro Leu His

385 390 395 400
Leu Ala Ala Ala Val Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys

405 410 415
Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala

420 425 430
Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln

435 440 445
Lys Ala Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

450 455 460
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu

465 470 475 480
Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys

485 490 495
Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu

500 505 510
His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu

515 520 525
Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro

530 535 540
Leu His Leu Ala Ala Asn Glu Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu

545 550 555 560
Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr

565 570 575

Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val

580 585 590

Leu Gln Lys Ala Ala

595

<210

> 160

<211> 582

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 160

Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln

1 5 10 15

Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

20 25 30

Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly

35 40 45

His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn

50 55 60

Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu

65 70 75 80

Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val

85 90 95

Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp

100 105 110

Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ser Asp

130 135 140

Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu

145 150 155 160

Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Arg

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

Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp

420

425

430

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

435

440

445

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu

450

455

460

Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu Leu

465

470

475

480

Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro

485

490

495

Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu

500

505

510

Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr

515

520

525

Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val

530

535

540

Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys

545

550

555

560

Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu

565

570

575

Val Leu Gln Lys Ala Ala

580

<210> 161

<211> 567

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 161

Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln

1

5

10

15

Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

20 25 30

Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly

35 40 45

His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn

50 55 60

Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu

65 70 75 80

Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val

85 90 95

Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp

100 105 110

Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu

130 135 140

Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu

145 150 155 160

Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Arg Tyr Gly Asp Thr Pro

165 170 175

Leu His Leu Ala Ala Asp Ile Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu

180 185 190

Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Glu Asp Tyr Phe Gly Asn Thr

195 200 205

Pro Leu His Leu Ala Ala Ser Tyr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val

210 215 220

Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Asp Tyr Gly Asn

225 230 235 240

Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Thr Gly His Leu Glu Ile Val Glu

245 250 255

Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly

260 265 270
Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala

275 280 285
Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

290 295 300
Ser Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly

305 310 315 320
Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn

325 330 335
Ala Lys Asp Ser Thr Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Pro Trp

340 345 350
Gly His Pro Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val

355 360 365
Asn Ala Lys Asp Phe Gln Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ala

370 375 380
Val Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp

385 390 395 400
Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala

405 410 415
Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly

420 425 430
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys

435 440 445
Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu

450 455 460
Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr

465 470 475 480
Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val

485 490 495
Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys

500 505 510

Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu Gly His Leu Glu Ile Val Glu
515 520 525
Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly
530 535 540
Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala
545 550 555 560
Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala
565
<210> 162
<211> 601
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains
<400> 162
Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln
1 5 10 15
Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala
20 25 30
Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly
35 40 45
His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn
50 55 60
Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu
65 70 75 80
Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val
85 90 95
Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp
100 105 110
Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser
115 120 125
Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr

130	135	140	
Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala			
145	150	155	160
Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala			
	165	170	175
Asp Val Asn Ala Lys Asp Arg Tyr Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala			
	180	185	190
Ala Asp Ile Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly			
195	200	205	
Ala Asp Val Asn Ala Glu Asp Tyr Phe Gly Asn Thr Pro Leu His Leu			
210	215	220	
Ala Ala Ser Tyr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala			
225	230	235	240
Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Asp Tyr Gly Asn Thr Pro Leu His			
	245	250	255
Leu Ala Ala Asn Thr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys			
260	265	270	
Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala			
275	280	285	
Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln			
290	295	300	
Lys Ala Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly			
305	310	315	320
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu			
	325	330	335
Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys			
340	345	350	
Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Ser Thr Gly Trp Thr Pro Leu			
355	360	365	
His Leu Ala Ala Pro Trp Gly His Pro Glu Ile Val Glu Val Leu Leu			
370	375	380	

Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Gln Gly Trp Thr Pro
385 390 395 400

Leu His Leu Ala Ala Ala Val Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu
405 410 415

Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr
420 425 430

Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val
435 440 445

Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr
450 455 460

Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly
465 470 475 480

Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg
485 490 495

Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr Phe Ser
500 505 510

His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu Lys Ile Val
515 520 525

Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Ala
530 535 540

Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu Gly His Leu Glu Ile
545 550 555 560

Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Ile
565 570 575

Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp
580 585 590

Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala
595 600

<210> 163

<211> 599

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 163

Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln

1 5 10 15

Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

20 25 30

Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly

35 40 45

His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn

50 55 60

Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu

65 70 75 80

Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val

85 90 95

Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp

100 105 110

Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

130 135 140

Gly Ser Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala

145 150 155 160

Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val

165 170 175

Asn Ala Lys Asp Arg Tyr Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asp

180 185 190

Ile Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp

195 200 205

Val Asn Ala Glu Asp Tyr Phe Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala

210 215 220

Ser Tyr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala

225 230 235 240

Asp Val Asn Ala Lys Asp Asp Tyr Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala

245 250 255

Ala Asn Thr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly

260 265 270

Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu

275 280 285

Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala

290 295 300

Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr

305 310 315 320

Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu

325 330 335

Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys

340 345 350

Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Ser Thr Gly Trp Thr Pro Leu

355 360 365

His Leu Ala Ala Pro Trp Gly His Pro Glu Ile Val Glu Val Leu Leu

370 375 380

Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Gln Gly Trp Thr Pro

385 390 395 400

Leu His Leu Ala Ala Ala Val Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu

405 410 415

Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr

420 425 430

Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val

435 440 445

Leu Gln Lys Ala Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

450 455 460

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys

465 470 475 480
Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu

 485 490 495
Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr

 500 505 510
Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val

 515 520 525
Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys

 530 535 540
Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu Gly His Leu Glu Ile Val Glu

545 550 555 560
Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly

 565 570 575
Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala

 580 585 590
Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala

595

<210> 164

<211> 603

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 164

Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln

1 5 10 15
Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

 20 25 30
Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly

 35 40 45
His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn

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

Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr
305 310 315 320

Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys
325 330 335

Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu
340 345 350

Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Ser Thr Gly Trp Thr
355 360 365

Pro Leu His Leu Ala Ala Pro Trp Gly His Pro Glu Ile Val Glu Val
370 375 380

Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Gln Gly Trp
385 390 395 400

Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ala Val Gly His Leu Glu Ile Val Glu
405 410 415

Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly
420 425 430

Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala
435 440 445

Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr
450 455 460

Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp
465 470 475 480

Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu
485 490 495

Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr
500 505 510

Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu Lys
515 520 525

Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp
530 535 540

Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Glu Gly His Leu

545 550 555 560
 Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln
 565 570 575

Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly His
 580 585 590
 Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala
 595 600

<210> 165

<211> 636

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 165

Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln
 1 5 10 15
 Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala

 20 25 30
 Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly
 35 40 45

His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn
 50 55 60
 Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp

65 70 75 80
 Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Gly Ala Asp Val

 85 90 95
 Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp
 100 105 110

Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser
 115 120 125
 Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr

130 135 140

Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala

145 150 155 160

Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala

165 170 175

Asp Val Asn Ala Lys Asp Arg Tyr Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala

180 185 190

Ala Asp Ala Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly

195 200 205

Ala Asp Val Asn Ala Glu Asp Tyr Phe Gly Asn Thr Pro Leu His Leu

210 215 220

Ala Ala Ser Ala Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala

225 230 235 240

Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Asp Ala Gly Asn Thr Pro Leu His

245 250 255

Leu Ala Ala Asn Thr Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys

260 265 270

Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala

275 280 285

Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln

290 295 300

Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr

305 310 315 320

Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys

325 330 335

Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu

340 345 350

Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr Leu Gly Trp Thr

355 360 365

Pro Leu His Leu Ala Ala His Glu Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val

370 375 380

Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Val Ser Gly Tyr

385 390 395 400
 Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ala Asp Gly His Leu Glu Ile Val Glu

 405 410 415
 Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Asn Thr Gly
 420 425 430
 Trp Thr Pro Leu His Leu Ser Ala Asp Leu Gly His Leu Glu Ile Val
 435 440 445
 Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Phe
 450 455 460
 Gly Lys Thr Ala Phe Asp Ile Ser Ile Asp Asn Gly Asn Glu Asp Leu

 465 470 475 480
 Ala Glu Ile Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr
 485 490 495
 Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser
 500 505 510
 Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp
 515 520 525
 Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp

 530 535 540
 Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu
 545 550 555 560
 Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys
 565 570 575
 Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp Gly His
 580 585 590
 Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Gly Ala Asp Val Asn Ala

 595 600 605
 Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly
 610 615 620
 His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Leu Asn
 625 630 635

<210> 166

<211> 636

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 166

Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln

1 5 10 15
Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala

20 25 30
Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly

35 40 45
His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn

50 55 60
Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp

65 70 75 80
Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Gly Ala Asp Val

85 90 95
Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp

100 105 110
Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser

115 120 125
Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr

130 135 140
Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala

145 150 155 160
Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala

165 170 175
Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr Leu Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala

180 185 190

Ala His Glu Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly

195 200 205

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

210 215 220

Ala Ala Ala Asp Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala

225 230 235 240

Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Asn Thr Gly Trp Thr Pro Leu His

245 250 255

Leu Ser Ala Asp Leu Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys

260 265 270

Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Phe Gly Lys Thr Ala Phe

275 280 285

Asp Ile Ser Ile Asp Asn Gly Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu Gln

290 295 300

Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr

305 310 315 320

Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys

325 330 335

Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu

340 345 350

Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Arg Tyr Gly Asp Thr

355 360 365

Pro Leu His Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val

370 375 380

Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Glu Asp Tyr Phe Gly Asn

385 390 395 400

Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ser Ala Gly His Leu Glu Ile Val Glu

405 410 415

Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Asp Ala Gly

420 425 430

Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Thr Gly His Leu Lys Ile Val

435 440 445
Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser

450 455 460
Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile
465 470 475 480
Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr
485 490 495
Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser
500 505 510
Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp

515 520 525
Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp
530 535 540
Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu
545 550 555 560
Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys
565 570 575
Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp Gly His

580 585 590
Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Gly Ala Asp Val Asn Ala
595 600 605
Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly
610 615 620
His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Leu Asn
625 630 635

<210> 167

<211> 630

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 167

Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln

1 5 10 15

Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala

20 25 30

Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly

35 40 45

His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn

50 55 60

Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp

65 70 75 80

Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Gly Ala Asp Val

85 90 95

Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp

100 105 110

Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

130 135 140

Gly Ser Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala

145 150 155 160

Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val

165 170 175

Asn Ala Lys Asp Arg Tyr Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asp

180 185 190

Ala Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp

195 200 205

Val Asn Ala Glu Asp Tyr Phe Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala Ala

210 215 220

Ser Ala Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala

225 230 235 240

Asp Val Asn Ala Lys Asp Asp Ala Gly Asn Thr Pro Leu His Leu Ala

245	250	255
Ala Asn Thr Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly		
260	265	270
Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu		
275	280	285
Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala		
290	295	300
Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser		
305	310	315
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala		
325	330	335
Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly		
340	345	350
Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr Leu Gly Trp Thr Pro Leu His Leu		
355	360	365
Ala Ala His Glu Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala		
370	375	380
Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Val Ser Gly Tyr Thr Pro Leu His		
385	390	395
Leu Ala Ala Ala Asp Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys		
405	410	415
Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Asn Thr Gly Trp Thr Pro Leu		
420	425	430
His Leu Ser Ala Asp Leu Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu		
435	440	445
Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Phe Gly Lys Thr Ala		
450	455	460
Phe Asp Ile Ser Ile Asp Asn Gly Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu		
465	470	475
Gln Lys Ala Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly		
485	490	495

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu
500 505 510

Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Met
515 520 525

Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro
530 535 540

Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu
545 550 555 560

Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr
565 570 575

Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val
580 585 590

Leu Leu Lys His Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys
595 600 605

Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu
610 615 620

Val Leu Gln Lys Leu Asn
625 630

<210> 168

<211> 630

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 168

Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln
1 5 10 15

Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala
20 25 30

Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly
35 40 45

His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn

50

55

60

Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp

65

70

75

80

Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Gly Ala Asp Val

85

90

95

Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp

100

105

110

Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Gly

115

120

125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

130

135

140

Gly Ser Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala

145

150

155

160

Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val

165

170

175

Asn Ala Lys Asp Tyr Leu Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala His

180

185

190

Glu Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp

195

200

205

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

210

215

220

Ala Asp Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala

225

230

235

240

Asp Val Asn Ala Lys Asp Asn Thr Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ser

245

250

255

Ala Asp Leu Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly

260

265

270

Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Phe Gly Lys Thr Ala Phe Asp Ile

275

280

285

Ser Ile Asp Asn Gly Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu Gln Lys Ala

290 295 300
 Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

 305 310 315 320
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala
 325 330 335
 Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly
 340 345 350
 Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Arg Tyr Gly Asp Thr Pro Leu His Leu
 355 360 365
 Ala Ala Asp Ala Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala

 370 375 380
 Gly Ala Asp Val Asn Ala Glu Asp Tyr Phe Gly Asn Thr Pro Leu His
 385 390 395 400
 Leu Ala Ala Ser Ala Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys
 405 410 415
 Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Asp Ala Gly Asn Thr Pro Leu
 420 425 430
 His Leu Ala Ala Asn Thr Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu

 435 440 445
 Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro
 450 455 460
 Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu
 465 470 475 480
 Gln Lys Ala Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 485 490 495
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu

 500 505 510
 Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Met
 515 520 525
 Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro
 530 535 540

Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu
545 550 555 560
Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr
565 570 575
Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val
580 585 590
Leu Leu Lys His Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys
595 600 605
Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu
610 615 620
Val Leu Gln Lys Leu Asn
625 630

<210> 169

<211> 603

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 169

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

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

Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Ser Thr Gly Trp Thr
 355 360 365

Pro Leu His Leu Ala Ala Pro Trp Gly His Pro Glu Ile Val Glu Val
 370 375 380

Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Gln Gly Trp
 385 390 395 400

Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ala Val Gly His Leu Glu Ile Val Glu
 405 410 415

Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly
 420 425 430

Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala
 435 440 445

Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr
 450 455 460

Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp
 465 470 475 480

Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu
 485 490 495

Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr
 500 505 510

Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu Lys
 515 520 525

Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp
 530 535 540

Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp Gly His Leu
 545 550 555 560

Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln
 565 570 575

Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly His
 580 585 590

Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala

595 600

<210> 170

<211> 597

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 170

Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln

1 5 10 15

Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

20 25 30

Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly

35 40 45

His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn

50 55 60

Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp

65 70 75 80

Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val

85 90 95

Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp

100 105 110

Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

130 135 140

Gly Ser Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala

145 150 155 160

Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val

165 170 175

Asn Ala Lys Asp Ser Thr Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Pro

180 185 190

Trp Gly His Pro Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp

195 200 205
Val Asn Ala Lys Asp Tyr Gln Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala
210 215 220
Ala Val Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala
225 230 235 240
Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala
245 250 255
Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala

260 265 270
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
275 280 285
Gly Gly Gly Ser Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala
290 295 300
Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala
305 310 315 320
Asp Val Asn Ala Lys Asp Arg Tyr Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala

325 330 335
Ala Asp Ala Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly
340 345 350
Ala Asp Val Asn Ala Glu Asp Tyr Phe Gly Asn Thr Pro Leu His Leu
355 360 365
Ala Ala Ser Ala Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala
370 375 380
Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Asp Ala Gly Asn Thr Pro Leu His

385 390 395 400
Leu Ala Ala Asn Thr Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys
405 410 415
Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala
420 425 430
Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln

435 440 445
Lys Ala Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

450 455 460
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu

465 470 475 480
Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys

485 490 495
Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu

500 505 510
His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu

515 520 525
Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro

530 535 540
Leu His Leu Ala Ala Asn Asp Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu

545 550 555 560
Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr

565 570 575
Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val

580 585 590
Leu Gln Lys Ala Ala

595

<210> 171

<211> 603

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 171

Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln

1 5 10 15

Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

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

Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala
275 280 285

Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln
290 295 300

Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr
305 310 315 320

Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys
325 330 335

Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu
340 345 350

Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Ser Thr Gly Trp Thr
355 360 365

Pro Leu His Leu Ala Ala Pro Trp Gly His Pro Glu Ile Val Glu Val
370 375 380

Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Gln Gly Trp
385 390 395 400

Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ala Val Gly His Leu Glu Ile Val Glu
405 410 415

Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly
420 425 430

Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala
435 440 445

Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr
450 455 460

Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp
465 470 475 480

Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu
485 490 495

Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr
500 505 510

Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu Lys

515 520 525
 Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp
 530 535 540

Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp Gly His Leu
 545 550 555 560
 Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln
 565 570 575
 Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly His
 580 585 590
 Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala
 595 600

<210> 172

<211> 603

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 172

Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln
 1 5 10 15
 Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala
 20 25 30
 Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly
 35 40 45

His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn
 50 55 60
 Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp
 65 70 75 80
 Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val
 85 90 95
 Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp

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

Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Glu Asp Tyr Phe Gly Asn Thr
 355 360 365

 Pro Leu His Leu Ala Ala Ser Ala Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val
 370 375 380
 Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Asp Ala Gly Asn
 385 390 395 400
 Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Thr Gly His Leu Lys Ile Val Glu
 405 410 415
 Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly
 420 425 430

 Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala
 435 440 445
 Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr
 450 455 460
 Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp
 465 470 475 480
 Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu
 485 490 495

 Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr
 500 505 510
 Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu Lys
 515 520 525
 Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp
 530 535 540
 Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp Gly His Leu
 545 550 555 560

 Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln
 565 570 575
 Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly His
 580 585 590
 Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala

595 600

<210> 173

<211> 603

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 173

Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln

1 5 10 15

Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

20 25 30

Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly

35 40 45

His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn

50 55 60

Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp

65 70 75 80

Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val

85 90 95

Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp

100 105 110

Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser

115 120 125

Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr

130 135 140

Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala

145 150 155 160

Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala

165 170 175

Asp Val Asn Ala Lys Asp Arg Tyr Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala

180 185 190

Ala Asp Ala Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly

195 200 205

Ala Asp Val Asn Ala Glu Asp Tyr Phe Gly Asn Thr Pro Leu His Leu

210 215 220

Ala Ala Ser Ala Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala

225 230 235 240

Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Asp Ala Gly Asn Thr Pro Leu His

245 250 255

Leu Ala Ala Asn Thr Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys

260 265 270

Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala

275 280 285

Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln

290 295 300

Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr

305 310 315 320

Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys

325 330 335

Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu

340 345 350

Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr

355 360 365

Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val

370 375 380

Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys

385 390 395 400

Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp Gly His Leu Glu Ile Val Glu

405 410 415

Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly

420 425 430

Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala

435 440 445
Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr

450 455 460
Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp
465 470 475 480
Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu
485 490 495
Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Ser
500 505 510
Thr Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Pro Trp Gly His Pro Glu

515 520 525
Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp
530 535 540
Phe Gln Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ala Val Gly His Leu
545 550 555 560
Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln
565 570 575
Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His

580 585 590
Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala
595 600

<210> 174

<211> 603

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 174

Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln
1 5 10 15
Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

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

Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala
275 280 285

Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln
290 295 300

Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr
305 310 315 320

Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys
325 330 335

Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu
340 345 350

Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr
355 360 365

Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu Lys Ile Val Glu Val
370 375 380

Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys
385 390 395 400

Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp Gly His Leu Glu Ile Val Glu
405 410 415

Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly
420 425 430

Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala
435 440 445

Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr
450 455 460

Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp
465 470 475 480

Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu
485 490 495

Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Ser
500 505 510

Thr Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Pro Trp Gly His Pro Glu

515 520 525
 Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp
 530 535 540

Phe Gln Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ala Val Gly His Leu
 545 550 555 560
 Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln
 565 570 575
 Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His
 580 585 590
 Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala
 595 600

<210> 175

<211> 636

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 175

Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln
 1 5 10 15
 Asp Asp Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala
 20 25 30
 Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly
 35 40 45

His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn
 50 55 60
 Ala Lys Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp
 65 70 75 80
 Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val
 85 90 95
 Asn Ala Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp

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

Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr Leu Gly Trp Thr
355 360 365

Pro Leu His Leu Ala Ala His Glu Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val
370 375 380

Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Val Ser Gly Tyr
385 390 395 400

Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ala Asp Gly His Leu Glu Ile Val Glu
405 410 415

Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Asn Thr Gly
420 425 430

Trp Thr Pro Leu His Leu Ser Ala Asp Leu Gly His Leu Glu Ile Val
435 440 445

Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Phe
450 455 460

Gly Lys Thr Ala Phe Asp Ile Ser Ile Asp Asn Gly Asn Glu Asp Leu
465 470 475 480

Ala Glu Ile Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr
485 490 495

Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser
500 505 510

Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp
515 520 525

Glu Val Arg Glu Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp
530 535 540

Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly His Leu
545 550 555 560

Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys
565 570 575

Asp Phe Ala Gly Lys Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asp Gly His
580 585 590

Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala

595 600 605
Gln Asp Ile Phe Gly Lys Thr Pro Ala Asp Ile Ala Ala Asp Ala Gly
610 615 620

His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala

625 630 635

<210> 176

<211> 570

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 176

Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln

1 5 10 15

Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala

20 25 30

Lys Asp Glu Arg Gly Thr Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Val Tyr Gly

35 40 45

His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn

50 55 60

Ala Lys Asn Glu Thr Gly Tyr Thr Pro Leu His Leu Ala Asp Ser Ser

65 70 75 80

Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Ser Ala Asp Val

85 90 95

Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp

100 105 110

Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser

115 120 125

Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr

130 135 140

Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Met Lys Leu Leu Glu Ala Ala

Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu
405 410 415

Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro
420 425 430

Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu
435 440 445

Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val
450 455 460

Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Glu Arg
465 470 475 480

Gly Thr Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Val Tyr Gly His Leu Glu Ile
485 490 495

Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asn Glu
500 505 510

Thr Gly Tyr Thr Pro Leu His Leu Ala Asp Ser Ser Gly His Leu Glu
515 520 525

Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Ser Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp
530 535 540

Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu
545 550 555 560

Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala
565 570

<210> 177

<211> 636

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 177

Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln
1 5 10 15

Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala

20 25 30

Lys Asp Glu Arg Gly Thr Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Val Tyr Gly

35 40 45

His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn

50 55 60

Ala Lys Asn Glu Thr Gly Tyr Thr Pro Leu His Leu Ala Asp Ser Ser

65 70 75 80

Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Ser Ala Asp Val

85 90 95

Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp

100 105 110

Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser

115 120 125

Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr

130 135 140

Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala

145 150 155 160

Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala

165 170 175

Asp Val Asn Ala Lys Asp Arg Tyr Gly Asp Thr Pro Leu His Leu Ala

180 185 190

Ala Asp Ile Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly

195 200 205

Ala Asp Val Asn Ala Glu Asp Tyr Phe Gly Asn Thr Pro Leu His Leu

210 215 220

Ala Ala Ser Tyr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala

225 230 235 240

Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Asp Tyr Gly Asn Thr Pro Leu His

245 250 255

Leu Ala Ala Asn Thr Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys

260 265 270
 Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala

 275 280 285
 Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln
 290 295 300
 Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr
 305 310 315 320
 Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys
 325 330 335
 Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu

 340 345 350
 Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr Leu Gly Trp Thr
 355 360 365
 Pro Leu His Leu Ala Ala His Glu Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val
 370 375 380
 Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Val Ser Gly Tyr
 385 390 395 400
 Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ala Asp Gly His Leu Glu Ile Val Glu

 405 410 415
 Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Asn Thr Gly
 420 425 430
 Trp Thr Pro Leu His Leu Ser Ala Asp Leu Gly His Leu Glu Ile Val
 435 440 445
 Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Phe
 450 455 460
 Gly Lys Thr Ala Phe Asp Ile Ser Ile Asp Asn Gly Asn Glu Asp Leu

 465 470 475 480
 Ala Glu Ile Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr
 485 490 495
 Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser
 500 505 510

Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp
 515 520 525
 Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp
 530 535 540
 Glu Arg Gly Thr Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Val Tyr Gly His Leu
 545 550 555 560
 Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys
 565 570 575
 Asn Glu Thr Gly Tyr Thr Pro Leu His Leu Ala Asp Ser Ser Gly His
 580 585 590
 Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Ser Ala Asp Val Asn Ala
 595 600 605
 Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly
 610 615 620
 His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala
 625 630 635
 <210> 178
 <211> 603
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains
 <400> 178
 Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln
 1 5 10 15
 Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala
 20 25 30
 Lys Asp Glu Arg Gly Thr Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Val Tyr Gly
 35 40 45
 His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn
 50 55 60

Ala Lys Asn Glu Thr Gly Tyr Thr Pro Leu His Leu Ala Asp Ser Ser

65 70 75 80

Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Ser Ala Asp Val

85 90 95

Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp

100 105 110

Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser

115 120 125

Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr

130 135 140

Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Met Lys Leu Leu Glu Ala Ala

145 150 155 160

Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala

165 170 175

Asp Val Asn Ala His Asp Thr Trp Gly Leu Thr Pro Leu His Leu Ala

180 185 190

Ala Phe His Gly His Gln Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Gly

195 200 205

Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Phe Tyr Gly Lys Thr Pro Leu His Leu

210 215 220

Ala Ala Leu Arg Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Tyr

225 230 235 240

Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Gln Phe Gly Lys Thr Ala Phe Asp

245 250 255

Ile Ser Ile Asp Asn Gly Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu Gln Lys

260 265 270

Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro

275 280 285

Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys Leu

290 295 300

Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu

305 310 315 320
 Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr Leu Gly Trp Thr Pro

 325 330 335
 Leu His Leu Ala Ala His Glu Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu
 340 345 350
 Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Val Ser Gly Tyr Thr
 355 360 365
 Pro Leu His Leu Ala Ala Ala Asp Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val
 370 375 380
 Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Asn Thr Gly Trp

 385 390 395 400
 Thr Pro Leu His Leu Ser Ala Asp Leu Gly His Leu Glu Ile Val Glu
 405 410 415
 Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Phe Gly
 420 425 430
 Lys Thr Ala Phe Asp Ile Ser Ile Asp Asn Gly Asn Glu Asp Leu Ala
 435 440 445
 Glu Ile Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr

 450 455 460
 Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp
 465 470 475 480
 Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu
 485 490 495
 Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Glu
 500 505 510
 Arg Gly Thr Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Val Tyr Gly His Leu Glu

 515 520 525
 Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asn
 530 535 540
 Glu Thr Gly Tyr Thr Pro Leu His Leu Ala Asp Ser Ser Gly His Leu
 545 550 555 560

Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Ser Ala Asp Val Asn Ala Gln

565

570

575

Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His

580

585

590

Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala

595

600

<210> 179

<211> 603

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Protein comprising four designed ankyrin repeat domains

<400> 179

Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln

1

5

10

15

Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala

20

25

30

Lys Asp Glu Arg Gly Thr Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Val Tyr Gly

35

40

45

His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn

50

55

60

Ala Lys Asn Glu Thr Gly Tyr Thr Pro Leu His Leu Ala Asp Ser Ser

65

70

75

80

Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Ser Ala Asp Val

85

90

95

Asn Ala Gln Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp

100

105

110

Ala Gly His Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser

115

120

125

Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr

130

135

140

Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala

145 150 155 160
 Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Leu Lys Ala Gly Ala
 165 170 175
 Asp Val Asn Ala Lys Asp Tyr Leu Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala
 180 185 190
 Ala His Glu Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly
 195 200 205
 Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Val Ser Gly Tyr Thr Pro Leu His Leu
 210 215 220

 Ala Ala Ala Asp Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala
 225 230 235 240
 Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Asn Thr Gly Trp Thr Pro Leu His
 245 250 255
 Leu Ser Ala Asp Leu Gly His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys
 260 265 270
 Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Lys Phe Gly Lys Thr Ala Phe
 275 280 285

 Asp Ile Ser Ile Asp Asn Gly Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu Gln
 290 295 300
 Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr
 305 310 315 320
 Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp Leu Gly Met Lys
 325 330 335
 Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu
 340 345 350

 Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala His Asp Thr Trp Gly Leu Thr
 355 360 365
 Pro Leu His Leu Ala Ala Phe His Gly His Gln Glu Ile Val Glu Val
 370 375 380
 Leu Leu Lys His Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Phe Tyr Gly Lys
 385 390 395 400

Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Leu Arg Gly His Leu Glu Ile Val Glu
405 410 415

Val Leu Leu Lys Tyr Gly Ala Asp Val Asn Ala Gln Asp Gln Phe Gly
420 425 430

Lys Thr Ala Phe Asp Ile Ser Ile Asp Asn Gly Asn Glu Asp Leu Ala
435 440 445

Glu Ile Leu Gln Lys Ala Ala Gly Ser Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr
450 455 460

Pro Thr Pro Thr Pro Thr Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Gly Ser Asp
465 470 475 480

Leu Asp Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu
485 490 495

Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asp Glu
500 505 510

Arg Gly Thr Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Val Tyr Gly His Leu Glu
515 520 525

Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn Ala Lys Asn
530 535 540

Glu Thr Gly Tyr Thr Pro Leu His Leu Ala Asp Ser Ser Gly His Leu
545 550 555 560

Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys His Ser Ala Asp Val Asn Ala Gln
565 570 575

Asp Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ala Asp Leu Ala Ala Asp Ala Gly His
580 585 590

Glu Asp Ile Ala Glu Val Leu Gln Lys Ala Ala
595 600

<210> 180

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Ankyrin repeat module of designed ankyrin repeat domains with
binding specificity for serum albumin.

<400> 180

Lys Asp Tyr Phe Ser His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Asn Gly

1 5 10 15

His Leu Lys Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Asp Val Asn

20 25 30

Ala

<210> 181

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Ankyrin repeat module of designed ankyrin repeat domains with
binding specificity for serum albumin.

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> Xaa represents an amino acid residue selected from the group
consisting of D, K and A

<220>

<221> VARIANT

<222> 1..33

<223> Optionally up to 5, 4, 3, 2, 1, 0 amino acids in other than the
positions denoted with Xaa can be exchanged by any amino acid

<220>

<221> VARIANT

<222> 5

<223> Xaa represents an amino acid residue selected from the group

consisting of D, G and S

<220>

<221> VARIANT

<222> 15

<223> Xaa represents an amino acid residue selected from the group consisting of E, N, D, H, S, A, Q, T and G

<220>

<221> VARIANT

<222> 16

<223> Xaa represents an amino acid residue selected from the group consisting of G and D

<220>

<221> VARIANT

<222> 19

<223> Xaa represents an amino acid residue selected from the group consisting of E, K and G

<220>

<221> VARIANT

<222> 27

<223> Xaa represents an amino acid residue selected from the group

consisting of H, Y, A and N

<400> 181

Xaa Asp Tyr Phe Xaa His Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Xaa Xaa

1 5 10 15

His Leu Xaa Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Xaa Gly Ala Asp Val Asn

20 25 30

Ala