

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201792269 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2018.04.30

(51) Int. Cl. C07K 14/78 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2016.04.14

(54) ПОЛИПЕПТИДЫ, НАЦЕЛЕННЫЕ НА СЛИЯНИЕ ВИЧ

(31) 62/152,271; 62/257,474

(32) 2015.04.24; 2015.11.19

(33) US

(86) PCT/US2016/027424

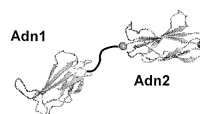
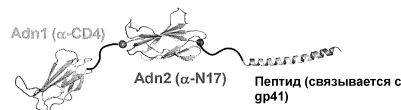
(87) WO 2016/171980 2016.10.27

(71) Заявитель:
ВАЙВ ХЕЛТКЕР ЮКей (№5)
ЛИМИТЕД (GB)

(72) Изобретатель:
Кристал Марк Р., Уэнсел Дэвид Л.,
Дэвис Джонатан (US)

(74) Представитель:
Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев
А.В. (RU)

(57) Изобретение направлено на полипептиды, содержащие CD4-связывающий фрагмент, gp41-связывающий фрагмент, фрагмент пептидного ингибитора слияния ВИЧ, и их комбинации. Более конкретно, настоящее изобретение относится к полипептидам, содержащим фибронектиновый каркасный доменный белок, который связывается с CD4, фибронектиновый каркасный доменный белок, который связывается с доменом N17 белка gp41, и пептидный ингибитор слияния ВИЧ или их комбинациям. Данное изобретение также относится к использованию новых белков в терапевтическом применении в лечении ВИЧ.



A1

201792269

201792269

A1

ПОЛИПЕПТИДЫ, НАЦЕЛЕННЫЕ НА СЛИЯНИЕ ВИЧ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

В данной заявке заявлен приоритет предварительных заявок US 62/152271, поданной 24 апреля 2015 года, и 62/257474, поданной 19 ноября 2015 года, каждая из которых включена в данную заявку посредством ссылки во всей полноте.

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Данное изобретение относится к полипептидам, содержащим CD4-связывающий фрагмент, gp41-связывающий фрагмент, фрагмент пептидного ингибитора слияния ВИЧ, и к их комбинациям. Более конкретно, настоящее изобретение относится к полипептидам, содержащим фибронектиновый каркасный доменный белок, который связывается с CD4, фибронектиновый каркасный доменный белок, который связывается с доменом N17 белка gp41, и пептидный ингибитор слияния ВИЧ, или к их комбинациям. Изобретение также относится к использованию новых белков в терапевтическом применении в лечении ВИЧ-инфекции.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) является результатом инфицирования ретровирусом, известным как вирус иммунодефицита человека (ВИЧ). Он остается серьезной медицинской проблемой, принимая во внимание, что по данным на конец 2013 года около 35 миллионов человек во всем мире были инфицированы. В течение этого года было зарегистрировано 2,1 миллиона новых случаев инфекций, и 1,5 миллиона человек умерли от осложнений СПИД.

Современная терапия для ВИЧ-инфицированных субъектов состоит из комбинирования одобренных антиретровирусных средств. В настоящее время одобрено более двух дюжин лекарственных средств для ВИЧ-инфекции, или в виде отдельных агентов, комбинаций с фиксированными дозами, или схем приема одной таблетки, при этом последние два содержат 2-4 одобренных агента. Эти агенты относятся к нескольким разным классам, нацеленным либо

на вирусный фермент, либо на функцию вирусного белка в течение жизненного цикла вируса. Таким образом, агенты классифицируют либо как нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (NRTI), ненуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (NNRTI), ингибиторы протеаз (PI), ингибиторы интеграз (INI) или ингибиторы проникновения в клетку (один ингибитор проникновения, маравирок, нацелен на белок хозяина CCR5, в то время как другой, энфувиртид, представляет собой пептид, который нацелен на область gp41 вирусного белка gp160). Кроме того, фармакокинетический усилитель без противовирусной активности (кобицистат) был одобрен для использования в комбинациях с антиретровирусными агентами (ARV), требующих усиления.

Несмотря на имеющийся арсенал агентов и комбинаций лекарственных средств, остается медицинская потребность в новых антиретровирусных агентах, отчасти из-за необходимости в продолжительном приеме дозированных средств для борьбы с инфекцией. Документально описаны значительные проблемы, связанные с долговременной токсичностью, обуславливающие необходимость принять меры и предупредить такие сопутствующие заболевания (например поражение ЦНС, сердечно-сосудистые/метаболические, почечные заболевания). Кроме того, по-прежнему остается проблемой повышение частоты неблагоприятного исхода современных методов терапии, связанное либо с присутствием или возникновением резистентных штаммов, либо с нарушениями режима лечения, связанными с лекарственными каникулами или вредными побочными эффектами. Например, несмотря на терапию, было подсчитано, что 63% субъектов, получавших комбинированную терапию, оставались зараженными вирусом, так как они имели вирусную нагрузку более 500 копий/мл (Oette, M. et al., "Primary ВИЧ Drug Resistance and Efficacy of First-Line Antiretroviral Therapy Guided by Resistance Testing", *J. Acq. Imm. Def. Synd.*, 41(5):573-581 (2006)). Среди этих пациентов 76% имели вирусы, резистентные к одному или более классам антиретровирусных агентов. В результате, необходимы новые лекарственные средства, которые являются более удобными, имеют высокие генетические барьеры для развития резистентности и обладают улучшенной безопасностью по сравнению с имеющимися в настоящее время агентами.

В настоящее время хорошо известно, что клетки могут быть инфицированы ВИЧ при помощи процесса, в котором происходит слияние

между клеточной мембраной и вирусной мембраной. Общепринятой моделью этого процесса является модель, где комплекс гликопротеинов вирусной оболочки (gp120/gp41) взаимодействует с рецепторами клеточной поверхности на мембранах клеток-мишеней. После связывания gp120 с клеточными рецепторами (например CD4 в сочетании с хемокиновым корецептором, таким как CCR5 или CXCR4), в комплексе gp120/gp41 индуцируется конформационное изменение, которое позволяет gp41 встраиваться в мембрану клетки-мишени и опосредует мембранное слияние. Поскольку эти процессы проникновения происходят на клеточной мембране, они поддаются ингибированию макромолекулами, которые включают биологические пептиды (Haqqani et al., *Antiviral Res.*, 98:158 (2013)). Например, одобренный противовирусный пептид энфувиртид (FUZEON®) нацелен на область gp41, вовлеченную в мембранное слияние. Более крупные полипептиды, такие как моноклональные антитела, также могут ингибировать различные аспекты проникновения вируса. И моноклональное антитело, нацеленное на первую стадию проникновения вируса, на взаимодействие с клеточным рецептором CD4 (ибализумаб; Bruno et al., *J. Antimicrob. Chemother.*, 65:1839 (2010)), и моноклональное антитело, нацеленное на корецептор CCR5 (PRO-140; Tenorio, *Curr. ВИЧ/AIDS Rep.*, 8:1 (2011)), оба продемонстрировали положительные результаты в фазе 2а клинических испытаний. Эти антитела также обладают свойством противовирусных препаратов длительного действия с возможными схемами введения от еженедельного до ежемесячного (Jacobson et al., *J. Infect. Dis.*, 201:1481 (2010); Jacobson et al., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 53:450 (2009)).

Другое свойство пептидных ингибиторов проникновения заключается в том, что усиленная или синергетическая активность может быть получена в результате присоединения двух пептидных ингибиторов друг к другу или если один ингибитор локализован вблизи места действия посредством связывания с биомолекулами мембраны. Таким образом, присоединение пептидного ингибитора слияния к моноклональному антителу, нацеленному на CCR5, (Kopetzki et al., *Virology*, 5:56 (2008)) или присоединение холестерина фрагмента к С-концу пептидного ингибитора слияния для помещения его на поверхности мембраны клетки-мишени (Ingallinella et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 106:5801 (2009); Augusto et al., *J. Antimicrob. Chemother.*, 69:1286 (2014)) в

значительной степени увеличивает эффективность комбинированной молекулы по сравнению с отдельными молекулами. Аналогично, биспецифические антитела, состоящие из фрагментов анти-ВИЧ-1 нейтрализующих антител, нацеленных на gp120, слитых с ибализумабом, показали синергетическое увеличение эффективности по сравнению с отдельными ингибиторами (Sun et al., *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 66:473 (2014)). Молекулы комбинектина по изобретению используют эти различные свойства.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Данное изобретение направлено на полипептиды, содержащие CD4-связывающий фрагмент, gp41-связывающий фрагмент, фрагмент пептидного ингибитора слияния ВИЧ, и их комбинации.

Одно воплощение изобретения направлено на полипептиды, содержащие фибронектиновый каркасный доменный белок, который связывается с CD4, фибронектиновый каркасный доменный белок, который связывается с доменом N17 белка gp41, и пептидный ингибитор слияния ВИЧ.

В одном воплощении изобретения три домена соединены друг с другом линкерами. В другом воплощении изобретения три домена могут быть соединены друг с другом в любом порядке. В другом воплощении изобретения полипептид содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентична нелинкерным участкам SEQ ID NO: 3, 5, 7 или 9.

Изобретение также направлено на полипептиды, содержащие фибронектиновый каркасный доменный белок, который связывается с CD4, и фибронектиновый каркасный доменный белок, который связывается с доменом N17 белка gp41. В одном воплощении изобретения два домена соединены друг с другом линкерами. В другом воплощении изобретения два домена могут быть соединены друг с другом в любом порядке.

Изобретение также направлено на полипептиды, содержащие фибронектиновый каркасный доменный белок, который связывается с CD4, и пептидный ингибитор слияния ВИЧ. В одном воплощении изобретения два домена соединены друг с другом линкерами. В другом воплощении изобретения два домена могут быть соединены друг с другом в любом порядке.

Изобретение также направлено на полипептиды, содержащие фибронектиновый каркасный доменный белок, который связывается с доменом

N17 белка gp41, и пептидный ингибитор слияния ВИЧ. В одном воплощении изобретения два домена соединены друг с другом линкерами. В другом воплощении изобретения два домена могут быть соединены друг с другом в любом порядке. В другом воплощении изобретения, полипептид содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентична нелинкерным участкам SEQ ID NO: 410-428.

Еще одно воплощение изобретения также направлено на полипептиды, содержащие три активных домена, фибронектиновый каркасный доменный белок, который связывается с CD4, gp41-связывающий фрагмент и фрагмент пептидного ингибитора слияния ВИЧ. Изобретение также направлено на полипептиды, содержащие фибронектиновый каркасный доменный белок, который связывается с gp41, CD4-связывающий фрагмент и фрагмент пептидного ингибитора слияния ВИЧ. Изобретение также направлено на полипептиды, содержащие CD4-связывающий фрагмент, gp41-связывающий фрагмент и пептидный ингибитор слияния ВИЧ. В одном воплощении изобретения два домена соединены друг с другом линкерами. В другом воплощении изобретения два домена могут быть соединены друг с другом в любом порядке.

Изобретение также направлено на полипептиды, содержащие два активных домена, фибронектиновый каркасный доменный белок, который связывается с CD4, и gp41-связывающий фрагмент. Изобретение также направлено на полипептиды, содержащие фибронектиновый каркасный доменный белок, который связывается с gp41, и CD4-связывающий фрагмент. Изобретение также направлено на полипептиды, содержащие CD4-связывающий фрагмент и пептидный ингибитор слияния ВИЧ. Изобретение также направлено на полипептиды, содержащие gp41-связывающий фрагмент и пептидный ингибитор слияния ВИЧ. В одном воплощении изобретения два домена соединены друг с другом линкерами. В другом воплощении изобретения два домена могут быть соединены друг с другом в любом порядке.

Другое воплощение изобретения также направлено на анти-CD4 Аднектин, анти-N17 Аднектин или пептидные ингибиторы слияния ВИЧ. В другом воплощении изобретения полипептид содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 95%, 98%,

99% или 100% идентична нелиinkerным участкам SEQ ID NO: 95-114, или SEQ ID NO: 115-371, или SEQ ID NO: 372-392, соответственно.

В другом воплощении изобретения фармакокинетический (PK) фрагмент присоединен к полипептидам по изобретению. Примеры PK-фрагмента включают, без ограничения ими, полиэтиленгликоль, сиаловую кислоту, Fc, фрагмент Fc, трансферрин, сывороточный альбумин (HSA), белок, связывающий сывороточный альбумин, и белок, связывающий сывороточный иммуноглобулин. В одном воплощении изобретения PK-фрагмент может быть присоединен к linkerным областям или к N- или C-концу полипептида по изобретению. В другом воплощении изобретения, полипептид содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентична нелиinkerным участкам SEQ ID NO: 4, 6, 8 или 10.

Изобретение также направлено на полипептид, содержащий аминокислотную последовательность с любой из последовательностей, представленных в SEQ ID NO: 3-10.

Изобретение также направлено на фармацевтическую композицию, содержащую один или более полипептидов по изобретению и носитель.

Изобретение также относится к способу лечения ВИЧ у субъекта, включающему введение эффективного количества полипептидов по изобретению.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На Фиг. 1 представлено изображение альтернативных Комбинектинов. Один из Аднектинов связывается с CD4, второй Аднектин связывается с областью HR1 белка gp41. Пептид также связывается в области HR1 белка gp41. Разные компоненты Комбинектина соединены друг с другом в любом порядке линкерами. Любой из Комбинектинов может иметь присоединенный PK-фрагмент, такой как HSA или Fc.

На Фиг. 2 показаны аминокислотные последовательности слияния Fc - Комбинектин 3137(SEQ ID NO:4), 3151(SEQ ID NO:6) и слияния человеческого сывороточного альбумина (HSA) - Комбинектин 3191(SEQ ID NO:8) и 3202(SEQ ID NO:10). Последовательности Fc и HSA выделены жирным шрифтом. Последовательности анти-CD4 Аднектина подчеркнуты. Последовательности анти-N17 Аднектина подчеркнуты двойной чертой. Пептидные

последовательности ингибитора ВИЧ подчеркнуты жирной линией. Линкерные последовательности показаны курсивом.

На Фиг. 3 показана активность (EC_{50} и EC_{90}) Комбинектина 3137, 3151, 3191 и 3202, как описано в Примере 2.

На Фиг. 4 показаны РК характеристики Комбинектина 3137, 3151, 3191 и 3202, как описано в Примере 3.

На Фиг. 5 показаны аминокислотные последовательности анти-N17 Аднектина в комбинации с пептидным ингибитором слияния ВИЧ, которые соответствуют последовательностям, описанным в Таблице 4, без N-концевых и C-концевых удлиняющих областей. Последовательности анти-N17 Аднектина подчеркнуты двойной чертой. Последовательности пептидного ингибитора слияния ВИЧ подчеркнуты жирной линией. Линкерные последовательности показаны курсивом.

На Фиг. 6 показано изображение WebLogo для CD-петли анти-CD4 Аднектина. WebLogo создает лигатуры последовательностей, графические представления паттернов при множественном выравнивании последовательностей. Каждая лигатура состоит из стеков из букв, один стек для каждого положения в последовательности. Общая высота каждого стека указывает на консервативность последовательности в этом положении (измеряется в битах), тогда как высота символов внутри стека отражает относительную частоту соответствующей аминокислоты или нуклеиновой кислоты в этом положении (Crooks, G.E. et al., "WebLogo: A sequence logo generator", *Genome Research*, 14:1188-1190 (2004)).

На Фиг. 7 показано изображение WebLogo для FG-петли анти-CD4 Аднектина (Schneider, T.D. et al., "Sequence Logos: A New Way to Display Consensus Sequences", *Nucleic Acids Res.*, 18:6097-6100 (1990)).

На Фиг. 8 показаны данные по точечным мутантам для пептидного ингибитора слияния ВИЧ. Аспарагиновая кислота (D) около C-конца пептидного ингибитора слияния ВИЧ заменена аминокислотами, указанными вдоль оси x.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые здесь, имеют такое же значение, какое обычно подразумевается квалифицированным специалистом. Хотя любые способы и композиции,

подобные или эквивалентные описанным здесь, могут быть использованы в практическом осуществлении или для тестирования настоящего изобретения, здесь описаны предпочтительные способы и композиции.

При использовании здесь "полипептид" относится к любой последовательности из двух или более аминокислот, независимо от длины, посттрансляционной модификации или функции. "Полипептид", "пептид" и "белок" используются здесь взаимозаменяемо. Полипептиды могут быть модифицированы любым из ряда стандартных химических способов (например, аминокислота может быть модифицирована с помощью защитной группы; карбокси-концевая аминокислота может быть превращена в концевую амидную группу; аминоконцевой остаток может быть модифицирован группами, которые, например, повышают липофильность; или полипептид может быть химически гликозилирован или иным образом модифицирован для увеличения стабильности или периода полувыведения *in vivo*). Модификации полипептида могут включать присоединение другой структуры, такой как циклическое соединение или другая молекула, к полипептиду и могут также включать полипептиды, которые содержат один или более аминокислот в измененной конфигурации (то есть R или S; или L или D).

Пептиды по изобретению могут включать, например, белки, происходящие из десятого домена фибронектина типа III, которые были модифицированы, чтобы связываться с доменом CD4 или N17 белка gp41 и упоминаются здесь как "анти-CD4 Аднектин", "анти-N17 Аднектин", "CD4 Аднектин" или "gp41 Аднектин". Полипептиды по изобретению также могут включать пептиды, смоделированные после области семичленного повтора 2 (HR2) оболочки гликопротеина gp41 ВИЧ, которые ингибируют слияние путем связывания области семичленного повтора 1 (HR1) гликопротеина gp41 и упоминаются здесь как "пептидный ингибитор слияния ВИЧ" или "пептидный ингибитор слияния". Полипептиды по изобретению также включают "Комбинектины", содержащие анти-CD4 Аднектин, соединенный с анти-N17 Аднектином, связанным с пептидным ингибитором слияния ВИЧ (Фиг. 1). Альтернативно, Комбинектин содержит анти-CD4 Аднектин, соединенный с анти-N17 Аднектином, или анти-N17 Аднектин, соединенный с пептидным ингибитором слияния ВИЧ, или анти-CD4 Аднектин, соединенный с пептидным ингибитором слияния ВИЧ.

При использовании здесь "полипептидная цепь" относится к полипептиду, каждый из доменов которого соединен с другим(и) доменом(ами) пептидной(ыми) связью(ями), в отличие от нековалентных взаимодействий или дисульфидных связей.

"Выделенный" полипептид представляет собой полипептид, который был идентифицирован и отделен от и/или выделен из компонента его природной среды. Загрязняющие компоненты его природной среды представляют собой вещества, которые будут мешать диагностическим или терапевтическим применениям полипептида и могут включать рекомбинантные белки клетки-хозяина и другие белковые или небелковые растворенные вещества. В одном воплощении полипептиды очищают (1) до более чем 95% по массе полипептида, как определено методом Лоури, и наиболее предпочтительно до более чем 99% по массе, или (2) до гомогенности согласно SDS-PAGE (электрофорез в полиакриламидном геле с додецилсульфатом натрия) в восстанавливающих или невосстанавливающих условиях с использованием кумасси голубого или серебряного красителя. Как правило, выделенный полипептид получают посредством по меньшей мере одной стадии очистки.

"Процент (%) идентичности аминокислотной последовательности" здесь определен как процент аминокислотных остатков в последовательности-кандидате, которые идентичны аминокислотным остаткам в выбранной последовательности, после выравнивания последовательностей и введения пробелов, если это необходимо, для достижения максимального процента идентичности последовательности и без учета каких-либо консервативных замен как части идентичности последовательности. Выравнивание для определения процента аминокислотной идентичности может быть осуществлено различными способами, известными в данной области, например с использованием общедоступного программного обеспечения, такого как BLAST, BLAST-2, ALIGN, ALIGN-2 или Megalign (DNASTAR®). Специалисты в данной области могут легко определить подходящие параметры для оценки выравнивания, включая любые алгоритмы, необходимые для достижения максимального выравнивания по всей длине сравниваемых последовательностей. Например, % идентичности аминокислотной последовательности заданной аминокислотной последовательности А с заданной аминокислотной последовательностью В (что альтернативно может

быть названо как заданная аминокислотная последовательность A, которая имеет или содержит определенный % идентичности аминокислотной последовательности с заданной аминокислотной последовательностью B) рассчитывают следующим образом: умножают на 100 дробь X/Y , где X представляет собой количество аминокислотных остатков, подсчитанных как идентичные совпадения программой выравнивания последовательности ALIGN-2 при программном выравнивании A и B, и где Y представляет собой общее количество аминокислотных остатков в B. Понятно, что если длина аминокислотной последовательности A не равна длине аминокислотной последовательности B, то % идентичности аминокислотной последовательности A с B не будет равен % идентичности аминокислотной последовательности B с A.

При использовании здесь "консервативная замена" означает замещение аминокислотного остатка другим, без изменения общей конформации и функции пептида, включая, без ограничения ими, замену аминокислоты другой аминокислотой, имеющей похожие свойства (такие как, например, полярность, потенциал образования водородной связи, кислая, основная форма, гидрофобные, ароматические свойства и тому подобное). Аминокислоты с похожими свойствами хорошо известны в данной области. Например, аргинин, гистидин и лизин являются гидрофильно-основными аминокислотами и могут быть взаимозаменяемыми. Аналогично, изолейцин, гидрофобная аминокислота, может быть заменен лейцином, метионином или валином. Нейтральные гидрофильные аминокислоты, которые могут замещать друг друга, включают аспарагин, глутамин, серин и треонин. Под "замещенные" или "модифицированные" в настоящем изобретении подпадают те аминокислоты, которые были изменены или модифицированы по сравнению с природными аминокислотами. Фактически, следует понимать, что в контексте настоящего изобретения консервативной заменой признается замена одной аминокислоты на другую аминокислоту, обладающую похожими свойствами.

При использовании здесь "сайт связывания" относится к сайту или части белка (например CD4, gp41), которые взаимодействуют или связываются с конкретным белком по изобретению (например как эпитоп распознаются антителом). Сайты связывания могут быть образованы смежными аминокислотами или несмежными аминокислотами, расположенными рядом в

результате третичного фолдинга белка. Сайты связывания, образованные смежными аминокислотами, обычно сохраняются при воздействии денатурирующих растворителей, в то время как сайты связывания, образованные при третичном фолдинге, обычно теряются при обработке денатурирующими растворителями.

Сайт связывания анти-CD4 фрагмента или анти-N17 фрагмента по изобретению может быть определен путем применения стандартных методик, обычно используемых для картирования эпитопов антител, включая, без ограничения ими, протеазное картирование и мутационный анализ. Альтернативно, сайт связывания может быть определен посредством конкурентного анализа с использованием эталонного белка (например другого Аднектина или антитела), который связывается с тем же полипептидом, например CD4 или gp41. Если тестируемый белок и эталонная молекула (например другой Аднектин или антитело) конкурируют, тогда они связываются с тем же сайтом связывания или с сайтами связывания, достаточно близкими, так что связывание одной молекулы мешает другой.

Термины "специфично связывается", "специфичное связывание", "селективное связывание" и "селективно связывается", используемые здесь взаимозаменяемо, относятся к белку, который проявляет аффинность к CD4 или gp41, но в значительной степени не связывается (например имеет менее чем примерно 10% связывание) с другим полипептидом, при измерении с помощью метода, доступного в данной области, такого как, без ограничения им, анализ Скэтчарда и/или анализы конкурентного связывания (например конкурентный анализ ELISA, BIACORE® SPR). Этот термин также применим, когда, например, связывающий домен белка по изобретению является специфичным к CD4 или gp41.

При использовании здесь "предпочтительно связывается" относится к ситуации, когда пептиды по изобретению связываются с CD4 или gp41 по меньшей мере примерно на 20% больше, чем он связывается с другим полипептидом, при измерении посредством метода, доступного в данной области, такого как, без ограничения ими, анализ Скэтчарда и/или анализы конкурентного связывания (например конкурентный анализ ELISA, BIACORE® SPR).

При использовании здесь "перекрестная реактивность" относится к белку, который связывается с более чем одним отдельным белком, имеющим идентичные или очень похожие сайты связывания.

При использовании здесь подразумевается, что " K_d " означает равновесную константу диссоциации взаимодействия конкретного Аднектин-белка, пептидного ингибитора слияния-белка или Комбинектин-белка (например CD4 и/или gp41) или аффинность Аднектина, пептидного ингибитора слияния или Комбинектина к белку (например CD4 и/или gp41), измеренную с использованием анализа поверхностного плазмонного резонанса или анализа межклеточного взаимодействия. При использовании здесь термин "желательный K_d " относится к K_d белка по изобретению, который является достаточным для предполагаемых целей. Например, желательный K_d может относиться к K_d Комбинектина, необходимому для того, чтобы вызвать функциональный эффект в анализе *in vitro*, например в клеточном люциферазном анализе.

При использовании здесь подразумевается, что " k_{on} " означает константу скорости ассоциации для ассоциации, например, Комбинектина в комплекс Комбинектин/белок.

При использовании здесь подразумевается, что " k_{off} " означает константу скорости диссоциации для диссоциации, например, Комбинектина из комплекса Комбинектин/белок.

При использовании здесь " IC_{50} " относится к концентрации, например, Комбинектина, который ингибирует ответ, либо в анализе *in vitro*, либо в анализе *in vivo*, до уровня, составляющего 50% от максимального ингибирующего ответа, то есть представляет собой среднее значение между максимальным ингибирующим ответом и ответом в отсутствие обработки.

При использовании здесь термины "ингибировать" или "нейтролизовать" в отношении активности белка по изобретению означает способность по существу антагонизировать, препятствовать, предотвращать, сдерживать, замедлять, нарушать, устранять, останавливать, уменьшать или обращать, например, прогрессирование или тяжесть того, что ингибируется, включая, без ограничения ими, биологическую активность или свойство, заболевание или состояние. Ингибирование или нейтрализация предпочтительно составляет по

меньшей мере примерно 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или более.

Термин "РК" является акронимом для термина "фармакокинетический" и охватывает свойства соединения, включающие, например, абсорбцию, распределение, метаболизм и удаление из организма субъекта. При использовании здесь "РК-модулирующий белок" или "РК-фрагмент" относится к любому белку, пептиду или фрагменту, который влияет на фармакокинетические свойства биологически активной молекулы, будучи слитым с ней, или при введении вместе с биологически активной молекулой. Примеры РК-модулирующего белка или РК-фрагмента включают ПЭГ (полиэтиленгликоль), связующие на основе человеческого сывороточного альбумина (HSA), (как раскрыто в публикации US 2005/0287153, патенте США 7696320, РСТ публикациях WO 2009/083804 и WO 2009/133208), человеческий сывороточный альбумин, Fc или фрагменты Fc и его варианты, и сахара (например сиаловую кислоту).

Термин "CD4-связывающий фрагмент" относится к любому фрагменту, который блокирует связывание поверхностного белка gp120 ВИЧ с рецептором CD4 на CD4+ Т-клетках. CD4-связывающий фрагмент может представлять собой анти-CD4-аднектин, -антитело (такое как ибализумаб), -доменное антитело (dAb), -фрагменты антитела (Fab), -биспецифическое антитело и его слитый белок.

Термин "gp41-связывающий фрагмент" относится к любому фрагменту, который препятствует взаимодействию гликопротеинового комплекса вирусной оболочки (gp120/gp41) с Т-клетками. gp41-Связывающий фрагмент может представлять собой анти-gp41-аднектин, -антитело (Ab), -доменное антитело (dAb), -фрагменты антитела (Fab), -биспецифическое антитело и его слитый белок.

"Фрагмент пептидного ингибитора слияния ВИЧ" относится к любому фрагменту, который ингибирует слияние путем связывания области семичленного повтора 1 (HR1) из gp41. Примеры фрагмента пептидного ингибитора слияния включают пептиды, происходящие из областей NHR и CHR белка gp41, называемые NHR- и CHR-пептиды соответственно. Энфувиртид является примером CHR-пептида.

Пептиды по изобретению могут включать, например, CD4 моноклональное антитело ибализумаб, анти-N17 Аднектин и пептидный ингибитор слияния ВИЧ. Альтернативно, пептиды по изобретению могут включать анти-CD4 Аднектин, анти-N17 Аднектин и пептидный ингибитор слияния ВИЧ энфувиртид.

“Период полувыведения” аминокислотной последовательности или соединения обычно может быть определен как время, необходимое для снижения концентрации полипептида в сыворотке на 50%, например *in vivo*, из-за разрушения последовательности или соединения, и/или выведения или разрушения последовательности или соединения естественными механизмами. Период полувыведения можно определить любым известным способом, например посредством фармакокинетического анализа. Подходящие методы понятны специалисту в данной области и могут, например, обычно включать стадии подходящего введения субъекту подходящей дозы аминокислотной последовательности или соединения по изобретению; сбор образцов крови или других образцов от субъекта через регулярные промежутки времени; определение уровня концентрации аминокислотной последовательности или соединения по изобретению в указанном образце крови; и вычисление из (графика) таким образом полученных данных о времени, необходимом для снижения уровня концентрации аминокислотной последовательности или соединения по изобретению до 50% по сравнению с исходным уровнем при введении. Ссылка, например, приведена в стандартных руководствах, таких как Kenneth, A. et al., *Chemical Stability of Pharmaceuticals: A Handbook for Pharmacists* и в Peters et al., *Pharmacokinetic Analysis: A Practical Approach* (1996). Ссылка также приведена в Gibaldi, M. et al., *Pharmacokinetics*, Second Rev. Edition, Marcel Dekker (1982).

Период полувыведения может быть выражено с использованием таких параметров, как $t_{1/2}$ -альфа, $t_{1/2}$ -бета, HL_{λ_z} и область под кривой (AUC). В настоящем описании “увеличение периода полувыведения” относится к увеличению любого из этих параметров, любых двух из этих параметров, любых трех из этих параметров или всех четырех этих параметров.

Обозначения «мрк», «мг/кг» или «мг на кг» относятся к миллиграммам на килограмм. Все обозначения используются взаимозаменяемо на протяжении всего описания.

Термины "индивидуум", "субъект" и "пациент", используемые здесь взаимозаменяемо, относят к животному, предпочтительно млекопитающему (в том числе не-примату и примату), включая, без ограничения ими, мышей, обезьян, людей, млекопитающих сельскохозяйственных животных (например быков, свиней, овец), млекопитающих спортивных животных (например лошадей) и млекопитающих домашних животных (например собак и кошек); предпочтительно термин относится к людям. В некоторых воплощениях субъект представляет собой млекопитающего, предпочтительно представляет собой человека и инфицирован вирусом ВИЧ.

Термин "терапевтически эффективное количество" относится по меньшей мере к минимальной дозе, но меньшей чем токсическая доза, агента, которая необходима для обеспечения терапевтической пользы субъекту. Например, терапевтически эффективное количество Комбинектина по изобретению представляет собой количество, которое у млекопитающих, предпочтительно людей, приводит к значительному снижению циркулирующего вируса ВИЧ у инфицированного субъекта.

Общие сведения

В настоящем изобретении предложены новые полипептиды, которые связываются с CD4 и/или gp41. Полипептиды содержат CD4-связывающий фрагмент, gp41-связывающий фрагмент, фрагмент пептидного ингибитора слияния ВИЧ и их комбинации. Более конкретно, настоящее изобретение относится к полипептидам, содержащим фибронектиновый каркасный доменный белок, который связывается с CD4, фибронектиновый каркасный доменный белок, который связывается с доменом N17 белка gp41, и пептидный ингибитор слияния ВИЧ или их комбинации (называемые здесь "Комбинектины").

Чтобы идентифицировать CD4 и gp41 Аднектины, растворимые CD4 (внеклеточный домен) и gp41 (различные искусственные конструкции, разработанные для демонстрации трехспирального сегмента, имитирующего часть gp41) были предоставлены крупным синтетическим библиотекам Аднектинов. Аднектины, которые перенесли несколько раундов селекции, подвергали скринингу в отношении связывания CD4 или gp41, биофизических свойств и ВИЧ-1-ингибирующей активности. Лучшие последовательности анти-CD4 и анти-N17 Аднектина, которые были выявлены посредством

скринингового анализа, были подвергнуты мутациям и дополнительным раундам селекции с повышенным селективным давлением, достигаемым путем снижения целевой концентрации и/или отбором анти-CD4 или gp41 Аднектинов с большой скоростью ассоциации и/или низкой скоростью диссоциации. В этом процессе оптимизации несколько семейств Аднектинов, некоторые из которых были нацелены на CD4, а другие были нацелены на gp41, были идентифицированы как специфические ингибиторы ВИЧ-1 с подходящей биохимической и биофизической активностью.

Был разработан оптимизированный gp41-нацеленный спиральный пептид, начиная с последовательностей, относящихся к gp41 HR2 и содержащих изменения для улучшения эффективности и степени охвата штаммов ВИЧ, а также увеличения барьера к формированию резистентности. Пептиды продуцировали иногда синтетически, а в других случаях как генетические слияния с инертными или активными Аднектинами. Оптимальные N- и C-концевые положения были определены в слияниях с представителем семейства gp41 Аднектинов. Чтобы идентифицировать мутации, которые еще больше увеличивали бы эффективность, использовали пептид с умеренной эффективностью с усеченным N-концом, так чтобы улучшения были более легко обнаруживаемыми. Были созданы небольшие библиотеки инертного Аднектин-пептидного слияния, содержащие одиночные и множественные точечные мутации, затем белки экспрессировали и подвергали скринингу в отношении биофизических свойств и ВИЧ-1-ингибирующей активности. Конечное семейство пептидов состояло из пептидов оптимальной длины с различными комбинациями последовательностей, которые имели наиболее благоприятные профили.

I. Фибронектиновые каркасы - Аднектины

В одном аспекте изобретения предложены анти-CD4 и анти-N17 Аднектины, содержащие домен фибронектина III типа (Fn3), в котором часть или все из одного или более доступных для растворителя петель были рандомизированы или мутированы. В некоторых воплощениях один или более остатков в одной или более непетлевых бета-цепях были рандомизированы или мутированы. В некоторых воплощениях домен Fn3 представляет собой домен Fn3, полученный из десятого модуля человеческого фибронектина типа 3 типа (¹⁰Fn3):

VSDVPRDLEVVAATPTSLLISWDAPAVTVRYRITYGETGGNSPVQEFTVPGSKS
IATISGLKPGVDYTITVYAVTGRGDSPASSKPISINYRT (SEQ ID NO: 1) (петли BC,
 CD, DE и FG подчеркнуты)

В других воплощениях нелигандные связывающие последовательности $^{10}\text{Fn3}$, то есть "каркас $^{10}\text{Fn3}$ ", могут быть изменены, при условии что $^{10}\text{Fn3}$ сохраняет функцию связывания лиганда и/или структурную стабильность. Сообщалось о различных мутантных каркасах $^{10}\text{Fn3}$. В одном аспекте один или более из Asp 7, Glu 9 и Asp 23 заменен другой аминокислотой, такой как, например, не-отрицательно заряженный аминокислотный остаток (например Asn, Lys, и т.д.). Сообщалось, что эти мутации способствуют повышенной стабильности мутанта $^{10}\text{Fn3}$ при нейтральном pH по сравнению с формой дикого типа (см., например, PCT публикацию WO 02/04523). Было описано множество дополнительных изменений в каркасе $^{10}\text{Fn3}$, которые являются либо полезными, либо нейтральными. См., например, Batori et al., *Protein Eng.*, 15(12):1015-1020 (Dec. 2002); Koide et al., *Biochemistry*, 40(34):10326-10333 (Aug. 28, 2001).

Как вариантный белок, так и белок дикого типа $^{10}\text{Fn3}$ характеризуются одной и той же структурой, а именно семью бета-цепочечными доменными последовательностями, обозначенными как A-G, и шестью петлевыми участками (петля AB, петля BC, петля CD, петля DE, петля EF и петля FG), которые связывают семь бета-цепочечных доменных последовательностей. Бета-цепи, расположенные ближе всего к N- и C-концам, могут принимать бета-подобную конформацию в растворе. В SEQ ID NO:1 петля AB соответствует остаткам 14-17, петля BC соответствует остаткам 23-31, петля CD соответствует остаткам 37-47, петля DE соответствует остаткам 51-56, петля EF соответствует остаткам 63-67 и петля FG соответствует остаткам 75-87.

Соответственно, в некоторых воплощениях анти-CD4 или анти-N17 Аднектин по изобретению представляют собой полипептид $^{10}\text{Fn3}$, который по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85% или 90% идентичен человеческому домену $^{10}\text{Fn3}$, показанному в SEQ ID NO:1. Большая часть изменений обычно имеет место в одной или более петлях. Каждая из бета- или бета-подобных цепей полипептида $^{10}\text{Fn3}$ может состоять по существу из аминокислотной последовательности, которая по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% идентична

последовательности соответствующей бета- или бета-подобной цепи SEQ ID NO:1, при условии что такое изменение не нарушает стабильности полипептида в физиологических условиях.

В некоторых воплощениях в изобретении предложены один или более Аднектинов, содержащих десятый домен фибронектина III типа (¹⁰Fn3), где домен ¹⁰Fn3 содержит петлю AB; петлю BC; петлю CD; петлю DE; петлю EF; и петлю FG; и имеет по меньшей мере одну петлю, выбранную из петли BC, CD, DE и FG с измененной аминокислотной последовательностью по сравнению с последовательностью соответствующей петли человеческого домена ¹⁰Fn3. В некоторых воплощениях Аднектины по настоящему изобретению содержат домен ¹⁰Fn3, содержащий аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентична непетлевым участкам SEQ ID NO:1, где по меньшей мере одна петля, выбранная из BC, CD, DE и FG, изменена. В некоторых воплощениях петли BC и FG изменены, и в некоторых воплощениях петли BC, DE и FG изменены, то есть домены ¹⁰Fn3 содержат не встречающиеся в природе петли. В некоторых воплощениях петли AB, CD и/или EF изменены. В некоторых воплощениях петли CD и FG изменены. В некоторых воплощениях доступные для растворителя аминокислоты в нитях между петлями изменены, с изменением или без изменения соседних петель. Под "изменением" подразумевается одно или более изменений аминокислотной последовательности по сравнению с эталонной последовательностью (соответствующей человеческому фибронектиновому домену) и включает добавления, делеции, замены аминокислот или их комбинацию. Изменение аминокислотной последовательности может быть осуществлено посредством умышленного, слепого или спонтанного изменения последовательности, обычно нуклеиновокислотной кодирующей последовательности, и может быть осуществлено при помощи любого метода, например ПЦР, ПЦР с ошибками или химический синтез ДНК.

В некоторых воплощениях одна или более петель, выбранных из BC, CD, DE и FG, могут быть удлинены или укорочены по длине относительно соответствующей петли фибронектина человека. В некоторых воплощениях длина петли может быть увеличена на 1-25 аминокислот. В некоторых воплощениях длина петли может быть уменьшена на 1-11 аминокислот.

Следовательно, для оптимизации связывания антигена может быть изменена длина и последовательность петли $^{10}\text{Fn3}$ для получения максимально возможной гибкости и аффинности связывания антигена.

В некоторых воплощениях Аднектины содержат домен Fn3, который содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентична непетлевым участкам SEQ ID NO:1, где по меньшей мере одна петля, выбранная из BC, CD, DE и FG, изменена. В некоторых воплощениях измененная петля BC имеет вплоть до 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9 аминокислотных замен, вплоть до 1, 2, 3 или 4 аминокислотных делеций, вплоть до 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислотных вставок или их комбинацию. В некоторых воплощениях измененная петля CD имеет вплоть до 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или 11 аминокислотных замен, вплоть до 1, 2, 3, 4, 5 или 6 аминокислотных делеций, вплоть до 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислотных вставок или их комбинацию. В некоторых воплощениях измененная петля DE имеет вплоть до 1, 2, 3, 4, 5 или 6 аминокислотных замен, вплоть до 1, 2, 3 или 4 аминокислотных делеций, вплоть до 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или 13 аминокислотных вставок или их комбинацию. В некоторых воплощениях петля FG имеет вплоть до 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или 13 аминокислотных замен, вплоть до 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или 11 аминокислотных делеций, вплоть до 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 аминокислотных вставок или их комбинацию.

Удлиняющие последовательности

В некоторых воплощениях молекулы Аднектина по настоящему изобретению могут быть модифицированы так, чтобы содержать удлиняющую N-концевую последовательность и/или C-концевое удлинение. Например, последовательность MG может быть помещена на N-конец $^{10}\text{Fn3}$, определенного последовательностью SEQ ID NO: 1. M обычно отщепляется, оставляя G на N-конце. Аднектины, описанные здесь, также могут содержать альтернативные C-концевые хвостовые последовательности, называемые здесь усеченными C-концевыми или C-концевыми удлиняющими последовательностями. Кроме того, усеченный вариант может быть использован как терапевтические молекулы в усеченной форме или альтернативные C-концевые удлинения, такие как His6-тег, могут быть

добавлены к усеченному варианту. В некоторых воплощениях С-концевые удлиняющие последовательности (также называемые "хвосты"), содержат остатки Е и D, и их длина может составлять от 8 до 50, от 10 до 30, от 10 до 20, от 5 до 10 и от 2 до 4 аминокислот. В некоторых воплощениях первый остаток С-концевого удлинения представляет собой пролин. В некоторых других воплощениях первый остаток С-концевого удлинения представляет собой глутаминовую кислоту.

В некоторых воплощениях N-конец может быть удлинен на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более аминокислот, которые могут быть изменены каким-либо образом до или после раундов селекции, чтобы улучшить связывание мишени, стабильность или то и другое. В других воплощениях С-конец может быть удлинен на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более аминокислот, которые могут быть изменены каким-либо образом до или после раундов селекции, чтобы улучшить связывание мишени, стабильность или то и другое. В других воплощениях и N-, и С-конец могут быть удлинены таким образом.

Анти-CD4 Аднектин

Аминокислотная последовательность петлевого участка CD и FG анти-CD4 Аднектина по изобретению включает, без ограничения ими, последовательности, указанные в Таблице 1 ниже. Петли CD, описанные в Таблице 1, заменяют R30-T49 в ¹⁰Fn3, определенном последовательностью SEQ ID NO:1. Петли FG, описанные в Таблице 1, заменяют D67-N91 в ¹⁰Fn3, определенном последовательностью SEQ ID NO:1.

В Таблице 1 также приведены значения IC₅₀ для каждого анти-CD4 Аднектина, содержащего указанные комбинации петель CD/FG.

Таблица 1
CD4 Аднектин - комбинации CD и FG петель

петля CD	петля FG	IC ₅₀ , мкМ	SEQ ID NO
HSYHIQYWPLGSYQRY QVFS	EYQIRVYAETGGADSDQSM GWIQIG	0,0025	13, 14
LSYHIQYWPLGLYQAY QVFS	EYQIRVYAETGRGESPASFG WIQIG	0,0060	15, 16

петля CD	петля FG	IC ₅₀ , мкМ	SEQ ID NO
HAYHIQYWPLGFYQGY QVFS	EYQIRVYAETGLGDAHQSLG WIQIG	0,0072	17, 18
LAYHIQYWPLGWYQR YQIFS	EYQIRVYAETGRGESPASFG WIQIG	0,0075	19, 20
LAYHIQYWPLGWYQR YQVFS	EYQIRVYAETGRGESPASFG WIQIG	0,0082	21, 22
HFYHIQYWPLGLYHLY QVFS	EYQIRVYAETGRGESPASFG WIQIG	0,0087	23, 24
YSYHIQYWPLGWYHR YQVFS	EYQIRVYAETGADDPVQALG WIQIG	0,0099	25, 26
RCYHIQYWPLGLYPLY QVFS	EYQIRVYAETGDESSVQCFG WIQIG	0,0115	27, 28
YSYHIQYWPLGWYQR YQVFS	EYQIRVYAETDGGRSQCSFG WIQIG	0,0118	29, 30
SSYHIQYWPLGAYQRY QVFS	EYQIRVYAETGRGESPASFG WIQIG	0,0158	31, 32
HAYHIQYWPLGLYQRY QVFS	EYQIRVYAETGRGESPASFG WIQIG	0,0165	33, 34
HAYYIQYWPLGSYQFY QVFA	EYQIRVYAETGRGESPASFG WIQIG	0,0213	35, 36
HSYHIQYWPLGSYLR QVFS	EYQIRVYAETGRGESPASFG WIQIG	0,0214	37, 38
LSYHIQYWPLGFYQRY QVFS	EYQIRVYAETGRGESPASFG WIQIG	0,0230	39, 40
SAYHIQYWPLGWYHR YQIFS	EYQIRVYAETGRGESPASFG WIQIG	0,0239	41, 42
YSYHIQYWPLGAYSRL QLFS	EYQIRVYAETGGDGSEMYFG WIQIG	0,0260	43, 44
LAYHIQYWPLGWYHLY QVFS	EYQIRVYAETGRGESPASFG WIQIG	0,0272	45, 46

петля CD	петля FG	IC ₅₀ , мкМ	SEQ ID NO
LAYHIQYWPLGWYQLY KVFS	DYQIRVYAETSGESSEQYLG WIIQIG	0,0287	47, 48
HSYHIQYWPLGWYQL YQVFS	EYQIRVYAETEVDSGQHSFG WIIQIG	0,0290	49, 50
LAYHIQYWPLGWYQR YQIFS	EYQIRVYAETGESGAQQSFG WIIQIG	0,0297	51, 52
QSYHIQYWPLGAYQLY QLFS	EYQIRVYAETGRGESPASFG WIIQIG	0,0323	53, 54
HAYHIQYWPLGFYQGY QVFS	EYQIRVYADTGRGYQLSYSW IQIGY	0,0353	55, 56
FRYHIQYWPLGGYERY QVFT	EYQIRVYAETGRGESPASFG WIIQIG	0,0410	57, 58
HSYHIQYWPLGSYHLY QLFS	EYQIRVYAETGRGESPASFG WIIQIG	0,0411	59, 60
HSYHIQYWPLGWYQL YQVFT	EYQIRVYAETGGFGSPNFG WIIQIG	0,0436	61, 62
QFYHIQYWPLGSYQRY QVFS	EYQIRVYAETGRGESPASFG WIIQIG	0,0509	63, 64
NSYHIQYWPLGWYHR YQVFS	EYQIRVYAETGRGESPASFG WIIQIG	0,0517	65, 66
HSYHIQYWPLGRYQLY QVFS	EYQIRVYAETGRGESPASFG WIIQIG	0,0562	67, 68
LAYHIQYWPLGWYHLY QIFS	EYQIRVYAETGGVGWHHSF GWIIQIG	0,0587	69, 70
HVYHIQYWPLGWYPR YQVFS	EYQIRVYAETGRGESPASFG WIIQIG	0,0604	71, 72
HSYHIPYWELAWYQRY QVFS	EYQIRVYAETGRGESPASFG WIIQIG	0,0637	73, 74
ESYHIQYWPLGLYHRY QVFS	EYQIRVYAETGRGESPASFG WIIQIG	0,0688	75, 76

петля CD	петля FG	IC ₅₀ , мкМ	SEQ ID NO
LAYHIQYWPLGWYQAY QVFS	EYQIRVYAETGRGESPASFG WIIQIG	0,0703	77, 78
YLYHIQYWPLGWYHRY QVFT	EYQIRVYAETGRGESPASFG WIIQIG	0,0715	79, 80
RFYHIQYWPLGWYHC YQVFFV	EYQIRVYAQTGDGSSQEYFG WIIQIG	0,0839	81, 82
HSYHIQYWPLGWYYR YQVFS	EYQIRVYAETGGSGSQQYW GWIIQIG	0,0869	83, 84
HAYHIQYWPLGFYQGY QVFS	EYQIRVYAETGRGESPASFG WIIQIG	0,0875	85, 86
HSYHIQYWPLGLYVLY QVFS	EYQIRVYAETGAGGSEHSFG WIIQIG	0,1059	87, 88
LSYHIQYWPLGRYERY QVFS	EYQIRVYAETVGGESLDSFS WIIQIG	0,1277	89, 90
LSYHIQYWPLGWYQLY QVFFY	EYQIRVYAETRVGGSVASFG WIIQIG	0,1600	91, 92
LAYHIQYWPLGRYQLY QVFS	EYQIRVYAETGRGESPASFG WIIQIG	0,4281	93, 94

В некоторых воплощениях анти-CD4 Аднектин по изобретению содержит аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентичную комбинациям петлевых участков CD/FG с последовательностями SEQ ID NO: 13-94.

В некоторых воплощениях анти-CD4 Аднектин по изобретению содержит аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентичную любому из участков петли CD с последовательностью SEQ ID NO: 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91 и 93.

В некоторых воплощениях анти-CD4 Аднектин по изобретению содержит аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 85%, 90%,

95%, 98%, 99% или 100% идентичную любому из участков петли FG с последовательностью SEQ ID NO: 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92 и 94.

WebLogo (weblogo.berkeley.edu) используют для идентификации консенсусных последовательностей анти-CD4 Аднектина. Y32, I34, Y36, Q46 и F48 из петли CD анти-CD4 Аднектина представляют собой консервативные аминокислоты (см. Фиг. 6). В некоторых воплощениях анти-CD4 Аднектин содержит одну или более консервативных аминокислот Y32, I34, Y36, Q46 и F48.

WebLogo идентифицировал Y68, I70, V72, A74, T76, I88 и I90 петли FG анти-CD4 Аднектина как консервативные аминокислоты (см. Фиг. 7). В некоторых воплощениях анти-CD4 Аднектин содержит одну или более консервативных аминокислот Y68, I70, V72, A74, T76, I88 и I90.

В некоторых воплощениях анти-CD4 Аднектин содержит одну или более консервативных аминокислот Y32, I34, Y36, Q46, F48, Y68, I70, V72, A74, T76, I88 и I90.

Полноразмерная аминокислотная последовательность анти-CD4 Аднектина по изобретению включает, без ограничения ими, последовательности, указанные в Таблице 2 ниже. В Таблице 2 также приведены значения противовирусной EC₅₀ для каждого анти-CD4 Аднектина.

Таблица 2
Анти-CD4 Аднектин

SEQ ID NO	Противо-вирусная EC ₅₀ (нМ)	Последовательность белка Анти-CD4 Аднектина
95	48	MASTSGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWDAPAVTVHSY HIQYWPLGWYQRYQVFSVPGSKSTATISGLKPEVEYQI RVYAETGGGGSQQSFGWIIQIGYRTEGSGSHHHHHH
96	7,8	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWDAPAVTVQSYHIQY WPLGSYQRYQVFSVPGSKSTATISGLKPGVEYQIRVY AETGGADSDQSMGWIIQIGYRTEGDKPSQHHHHHH

SEQ ID NO	Противо- вирусная EC ₅₀ (нМ)	Последовательность белка Анти-CD4 Аднектина
97	11	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWDAPAVTVHSYHIQY WPLGWYQRYQVFSVPGSKSTATISGLKPGVEYQIRVY AETRSGLADESFGWIIQIGYRTEGDKPSQHHHHHH
98	4,9	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWDAPAVTVHSYHIQY WPLGSYQRYQVFSVPGSKSTATISGLKPGVEYQIRVY AETGGADSDQSMGWIIQIGYRTEGDKPSQHHHHHH
99	8,5	MGHHHHHHGGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWDAPAV TVHSYHIQYWPLGSYQRYQVFSVPGSKSTATISGLKP GVEYQIRVYAETGGADSDQSFGWIIQIGYRTPES
100	6	MASTSGSSSYLMPDLEVVAATPTSLYIHWYPIASTIIN FRITYGETGGNSPVQEFTVPGSQVHATISGLKPGVDYT ITVYAVHYEHKYSELWMGHPISINYRTEGSGSHHHHH H
101	>400	MASTSGSASYLIPDLEVVAATPTSLSIYWYPVASTIINF RITYVETGGNSPVQEFTVPGSKSTATISGLKPGVDYTIT VYAVHYEQKYSEYWIGHPIISINYRTEGSGSHHHHHH
102	>5500	MASTSGSSPYLMPYDLEVVAATPTSLFIRWYGSASSIV KFRITYGETGGNSPVQEFTVGGTQLHATISGLKPGVDY TITVYAVHFEHKYSELWIGHPIISINYRTEGSGSHHHHH H
103	255	MASTSGYTSYPIPYDLEVVAATPTSLYIHWYWIAATIISF RITYGETGGNSPVQEFTVPAGQDHATISGLKPGVDYTI TVYAVHYEEEEYSEFWTGHPISINYRTEGSGSHHHHHH
104	500	MASTSGTHWFYSIPHDLEVVAATPTSLTIAWEPPHHTA MGYRITYGETGGNSPVQEFTVPGGYTTAYISGLKPGV DYTITVYAAYYEREYSEHWISHPIISINYRTEGSGSHHH HHH

SEQ ID NO	Противо- вирусная EC ₅₀ (нМ)	Последовательность белка Анти-CD4 Аднектина
105	300	MASTSGEFYHTKYPYDLEVVAATPTSLEISWRSPTRD WQWFRITYGETGGNSPVQEFTVAGPYRNAIISGLKPG VDYTITVYADVMPSEGGLVVDYHPISINYRTEGSGS HHHHHH
106	2400	MASTSGQAYPEYYFVDLEVVAATPTSLLISWSKPYYNA YSYRITYGETGGNSPVQEFTVLGHDTRAVISGLKPGVD YTITVYAMFIEYIDQEIWHAHPISINYRTEGSGSHHHHH H
107	500	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWDEHTDIYRYYRITY GETGGNSPVQEFTVPAMEHTATISGLKPGVDYTITVYA VTHVYPIMIHQYPISINYRTEIDKPSQHHHHHH
108	170	MASTSGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWDAPAVTVLEY QIDYHPAAVWHALQRFTVPGSKSTATISGLKPGVHYKI SVTATTHADNESIMWHPISIIYRTEGSGSHHHHHH
109	320	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWDYPTVTPRYRITY GETGGNSPVQEFTVPEYIGTATISGLKPGVDYTITVYAV TNDTTIYSISRPISINYRTEIDKPSQHHHHHH
110	28,6	MGHHHHHHGGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWDAPAV TVHSYHIQYWPLGSYQRYQVFSVPGSKSTATISGLKP GVEYQIRVYAETGRGESDQSLGWIQIGYRTEES
111	20,0	MGHHHHHHGGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWDAPAV TVHSYHIQYWPLGSYQRYQVFSVPGSKSTATISGLKP GVEYQIRVYAETGRGESDQSFGWIQIGYRTEES
112	18,4	MGHHHHHHGGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWDAPAV TVHSYHIQYWPLGSYQRYQVFSVPGSKSTATISGLKP GVEYQIRVYAETGRGESDQSLGWIQIGYRTPES
113	15,4	MGHHHHHHGGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWDAPAV TVHSYHIQYWPLGSYQRYQVFSVPGSKSTATISGLKP GVEYQIRVYAETGRGESDQSFGWIQIGYRTPES

SEQ ID NO	Противо- вирусная EC ₅₀ (нМ)	Последовательность белка Анти-CD4 Аднектина
114	12,6	MGHHHHHHGGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWDAPAV TVHAYHIQYWPLGFYQGYQVFSVPGSKSTATISGLKP GVEYQIRVYAETGLGDAHQSLGWIQIGYRTPES

В некоторых воплощениях анти-CD4 Аднектин по изобретению содержит аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентичную любой из SEQ ID NO: 95-114.

В некоторых воплощениях анти-CD4 Аднектин по изобретению содержит аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентичную любой из SEQ ID NO: 95-114, исключая любой N-концевой удлиненный участок.

В некоторых воплощениях анти-CD4 Аднектин по изобретению содержит аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентичную любой из SEQ ID NO: 95-114, исключая любой C-концевой удлиненный участок.

В некоторых воплощениях анти-CD4 Аднектин по изобретению содержит аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентичную любой из SEQ ID NO: 95-114, исключая и N-концевой, и C-концевой удлиненный участок.

В других воплощениях анти-CD4 Аднектин содержит аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентичную участкам петли CD и петли FG с последовательностями SEQ ID NO: 95-114.

Анти-N17 Аднектин

Полноразмерная аминокислотная последовательность белка анти-N17 Аднектин по изобретению включает, без ограничения ими, последовательности, указанные в Таблице 3 ниже. В Таблицу 3 также приведены значения противовирусной EC₅₀ для каждого анти-N17 Аднектина.

Таблица 3
 Анти-N17 Аднектин

SEQ ID NO	Противо- вирусная EC ₅₀ (нМ)	Последовательность белка Анти-N17 Аднектина
115	130	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKVNNYRYRITY GETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKPGVDYTITVYAV TYGVHSSPISINYRTEIDKPSQHSHHHHH
116	50	MASTSGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWDAPAVTVEQY YIAYYVEGEPSSYQYFRVPGSKSTATISGLKPGVLYHIY VNAV TGSGLRPEFSLPIRIKYRTEGSGSHHHHHH
117	42	MGHSHHHHHGGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKPG VDYTITVYAVTYGDDSA PISINYRTEID
118	28	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWKYKVHPYRYRITY GETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKPGVDYTITVYAV TYGVNSLPISINYRTEIDKPSQHSHHHHHH
119	>1000	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWDAPAVTVGWYHIGY NVEGEPASYQYFRVPGSKSTATISGLKPGVEYMIFVNA VTGSGAREEFSLPISINYRTEGSGSHHHHHH
120	39	MGHSHHHHHGGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYNVN PYRYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSSAQISGLKPG VDYTITVYAVTRGVDSAPISINYRTPGG
121	57	MGHSHHHHHGGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYNVN PYRYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTAEISGLKPG VDYTITVYAVTYGVDS DPISINYRTPGG
122	6	MGHSHHHHHGGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWQYKVH PYRYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTAEISGLKPG VDYTITVYAVTRGVDSAPISINYRTPGG
123	28	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKVHPYRYRITY GETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKPGVDYTITVYAV TRGVDSAPISINYRTEIDKPSQHSHHHHHH

SEQ ID NO	Противо- вирусная EC ₅₀ (нМ)	Последовательность белка Анти-N17 Аднектина
124	6	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKVHPYRYRITY GETGGNSPVQEFTVPSVLSTAEISGLKPGVDYTITVYAV TRGVDSAPISINYRTPIDKPSQHHHHHH
125	4342	MGHHHHHHHGGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKVH PYRYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKPG VDYTITVYAVTYGVQSDPISINYRTPGG
126	8	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKVHPYRYRITY GETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKPGVDYTITVYAV TYGIQSPISINYRTEIDKPSQHHHHHH
127	9	MGHHHHHHHGGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWQYKVH PYRYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSSAQISGLKPG VDYTITVYAVTYGIESSPISINYRTPGG
128	18	MGHHHHHHHGGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKVH PYRYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSSAEISGLKPG VDYTITVYAVTYGIDSSPISINYRTPGG
129	11	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKVHPYRYRITY GETGGNSPVQEFTVPSVLSSAEISGLKPGVDYTITVYA VTYGIDSPISINYRTEIDKPSQHHHHHH
130	42	MGHHHHHHHGGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYNV HYDRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTDGVHSSPISINYRTEID
131	5	MGHHHHHHHGGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDLSAPISINYRTEID
132	5	MGHHHHHHHGGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWDAPA VTVEEYYIGYYVEFEPSSYQWFTVPGSKSTATISGLKP GVEYSIYVNAV TGMMQPEMSLPISINYRTEGS

SEQ ID NO	Противо-вирусная EC ₅₀ (нМ)	Последовательность белка Анти-N17 Аднектина
133	42	MGHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HYDRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGVDSDPISINYRTEID
134	5	MGHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWDAPA VTVEQYYIAYYDEKEPSSYQYFRVPGSKSTATISGLKP GVEYAIFVNAVTRSGVLPEFSLPISINYRTEGS
135	>1000	MGHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWKYNV NAYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGVHSSPISINYRTEID
136	5	MGHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWDAPA VTVEQYYIGYYVEAEPSSYQYFFVPGSKSTATISGLKP GVDYAIFVNAV TASGRGPEYSLPISINYRTEGS
137	80	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWHDGIGEERYRITY GETGGNSPVQEFTVPMDDITATISGLKPGVDYTITVYAV TVGDVISVLHEPISINYRTEIDKPSQH HHHHHH
138	3300	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWHYPFEGYVTTYRIT YGETGGNSHVQEFTVPVGYTTATISGLKPGVDYTITVY AVTSSKGYVYFPISINYRTEIDKPSQH HHHHHH
139	130	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEDPEAAVRYYRITY GETGGNSPVQEFTVPINDLHSYLSGLKPGVDYTITVYA VTEATVMYVLDEPISINYRTEIDKPSQH HHHHHH
140	950	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWDLLEDMSRYYRITY GETGGNSPVQEFTVPTDAYTATISGLKPGVDYTITVYA VTQDSHVIELSYPISINYRTEIDKPSQH HHHHHH
141	3	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWQYKVHPYRYYRITY GETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKPGVDYTITVYAV TYGIQSPPI SINYRTEIDKPSQH HHHHHH

SEQ ID NO	Противо- вирусная EC ₅₀ (нМ)	Последовательность белка Анти-N17 Аднектина
142	55	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWRYRVHPYRYRITY GETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKPGVDYTITVYAV TDGVQSSPISINYRTEIDKPSQHHHHHHH
143	20	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYNVNPYRYRITY GETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKPGVDYTITVYAV TYGIESSPISINYRTEIDKPSQHHHHHHH
144	20	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWQYKVHPYRYRITY GETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKPGVDYTITVYAV TYGVESSPISINYRTEIDKPSQHHHHHHH
145	11	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKVHPYRYRITY GETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKPGVDYTITVYAV TYGVNSLPISINYRTEIDKPSQHHHHHHH
146	11	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKVHPYRYRITY GETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKPGVDYTITVYAV TYGIDSPISINYRTEIDKPSQHHHHHHH
147	28	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKVHPYRYRITY GETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKPGVDYTITVYAV TYGVDSDPISINYRTEIDKPSQHHHHHHH
148	14	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYNVNPYRYRITY GETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKPGVDYTITVYAV TYGIDSPISINYRTEIDKPSQHHHHHHH
149	3	MGHHHHHHHGGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGKDSAPISINYRTEID
150	18	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYNVNPYRYRITY GETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKPGVDYTITVYAV TYGVESSPISINYRTEIDKPSQHHHHHHH

SEQ ID NO	Противо- вирусная EC ₅₀ (нМ)	Последовательность белка Анти-N17 Аднектина
151	11	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKVHPYRYRITY GETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKPGVDYTITVYAV TYGIDSSPISINYRTEIDKPSQHHHHHH
152	20	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYNVNPYRYRITY GETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKPGVDYTITVYAV TYGVQSDPISINYRTEIDKPSQHHHHHH
153	8	MGHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTAQISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPIISINYRTEID
154	8	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYNVNPYRYRITY GETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKPGVDYTITVYAV TYGVNSLPISINYRTEIDKPSQHHHHHH
155	9	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWQYKVHPYRYRITY GETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKPGVDYTITVYAV THGVHSAPISINYRTEIDKPSQHHHHHH
156	43	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKVNPWRYRITY GETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKPGVDYTITVYAV TYGIESSPISINYRTEIDKPSQHHHHHH
157	43	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWQYKVHPYRYRITY GETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKPGVDYTITVYAV TYGVNSIPISINYRTEIDKPSQHHHHHH
158	85	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKVHYDRYYRITY GETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKPGVDYTITVYAV TYGIQSPPIISINYRTEIDKPSQHHHHHH
159	23	MGHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPIIPYRTPGG

SEQ ID NO	Противо-вирусная EC ₅₀ (нМ)	Последовательность белка Анти-N17 Аднектина
160	58	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKVDPYRYYRITY GETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKPGVDYTITVYAV TYGVESSPISINYRTEIDKPSQHHHHHH
161	13	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSSAEISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAIPISINYRTEID
162	35	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSSAQISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAIPISINYRTEID
163	35	MGHHHHHHHGGSVSDVPRYLEVVAATPTSLLISWQYKV HPYRWYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGVNSIPISINYRTEID
164	35	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWKYQV HAYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGVYSAPISINYRTEID
165	42	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV NPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGVHSSPISINYRTEID
166	50	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWKYNL HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGIISEPISINYRTEID
167	42	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYRV NPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGVQSPISINYRTEID
168	42	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV NAYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGVLSPISINYRTEID

SEQ ID NO	Противо- вирусная EC ₅₀ (нМ)	Последовательность белка Анти-N17 Аднектина
169	5	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYNV NPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTRGVDSAPISINYRTEID
170	5	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV SPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTFGIRSSPISINYRTEID
171	35	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWKYQV HAYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGIISEPISINYRTEID
172	5	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV DPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGIDSSPISINYRTEID
173	5	MGHHHHHHHGGAVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV NPWRYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGVHSSPISINYRTEID
174	5	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYNV NAYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGIISEPISINYRTEID
175	5	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HYDRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGVQSTPISINYRTEID
176	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HHDRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGIESSPISINYRTEID
177	252	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAIPISIPYRTPGG

SEQ ID NO	Противо- вирусная EC ₅₀ (нМ)	Последовательность белка Анти-N17 Аднектина
178	631	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGXDSXPISINYRTEID
179	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSRPISINYRTEID
180	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGKDSAPISINYRTEID
181	631	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDHSAPISINYRTEID
182	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDQSAPISINYRTEID
183	20	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGIDSAPISINYRTEID
184	20	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDVSAPISINYRTEID
185	252	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGXDSAPISINYRTEID
186	2830	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGEDSAPISINYRTEID

SEQ ID NO	Противо- вирусная EC ₅₀ (нМ)	Последовательность белка Анти-N17 Аднектина
187	86	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFGKVP SVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDD SAPISINYRTEID
188	86	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDL SAPISINYRTEID
189	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGKDSAPISINYRTEID
190	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGADSAPISINYRTEID
191	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGTDSAPISINYRTEID
192	2830	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGTDSAPISINYRTEID
193	252	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGKDSAPISINYRTEID
194	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDPSAPISINYRTEID
195	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSQPISINYRTEID

SEQ ID NO	Противо-вирусная EC ₅₀ (нМ)	Последовательность белка Анти-N17 Аднектина
196	86	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDVSAPISINYRTEID
197	81	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSGPISINYRTEID
198	2830	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPI SIQYRTEID
199	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSQPISINYRTEID
200	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYTETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKPG VDYTITVYAVTYGDDSAPI SIYRTEID
201	20	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDQSAPISINYRTEID
202	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSKPISINYRTEID
203	86	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSGPISINYRTEID
204	0	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYRETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPI SIYRTEID

SEQ ID NO	Противо- вирусная EC ₅₀ (нМ)	Последовательность белка Анти-N17 Аднектина
205	86	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYDV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPI SINYRTEID
206	237	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSKPI SINYRTEID
207	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYWETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPI SINYRTEID
208	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSTPI SINYRTEID
209	20	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSTPI SINYRTEID
210	143	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSSPI SINYRTEID
211	631	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTRGDDSAPI SINYRTEID
212	86	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTHGDDSAPI SINYRTEID
213	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSWPI SINYRTEID

SEQ ID NO	Противо- вирусная EC ₅₀ (нМ)	Последовательность белка Анти-N17 Аднектина
214	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTHGDDSAPISINYRTEID
215	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWKYDV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPISINYRTEID
216	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISDLKP GVDYTITVYAVTYGDDSHPIISINYRTEID
217	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTRGDDSAPISINYRTEID
218	62	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATIRGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPISINYRTEID
219	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWKYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPISINYRTEID
220	86	MGHHHHHHHCGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV AHNRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPISINYRTEID
221	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV YGYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPISINYRTEID
222	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV DHQRYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPISINYRTEID

SEQ ID NO	Противо- вирусная EC ₅₀ (нМ)	Последовательность белка Анти-N17 Аднектина
223	>1000	MGHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV DYRRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAISINYRTEID
224	>1000	MGHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV AYDRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAISINYRTEID
225	>1000	MGHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV TSYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKPG VDYTITVYAVTYGDDSAISINYRTEID
226	631	MGHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRIIHETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKPGV DYTITVYAVTYGDDSAISINYRTEID
227	>1000	MGHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAISINYRKEAEL
228	>1000	MGHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV NHQRYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAISINYRTEID
229	>1000	MGHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV DHRRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAISINYRTEID
230	17	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKVHPYRYYRITY GETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKPGVDYTITVYAV TYGVSDPISINYRTDDKPSQHHHHHH
231	10	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKVHPYRYYRITY GETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKPGVDYTITVYAV TYGVNSIPISINYRTEIDKPSQHHHHHH

SEQ ID NO	Противо- вирусная EC ₅₀ (нМ)	Последовательность белка Анти-N17 Аднектина
232	47	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKVNAYRYYRITY GETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKPGVDYTITVYAV TYGIESSPISINYRTEIDKPSQHHHHHHH
233	55	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKVHPYRYYRITY GETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKPGVDYTITVYAV TDGVQSSPISINYRTEIDKPSQHHHHHHH
234	20	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKVNAYRYYRITY GETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKPGVDYTITVYAV TYGIDSSPISINYRTEIDKPSQHHHHHHH
235	29	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKVHYDRYYRITY GETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKPGVDYTITVYAV TNGVLSSPISINYRTEIDKPSQHHHHHHH
236	85	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKVNPWRYRYYRITY GETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKPGVDYTITVYAV TRGVDSAPISINYRTEIDKPSQHHHHHHH
237	31	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKVHPXRYYRITY GETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKPGVDYTITVYAV TYGVBSXPISINYRTEIDKPSQHHHHHHH
238	11	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKVNPWRYRYYRITY GETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKPGVDYTITVYAV TYGIQSPPIISINYRTEIDKPSQHHHHHHH
239	4	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWQYKVHPYRWYRITY GETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKPGVDYTITVYAV TYGVNSIPISINYRTEIDKPSQHHHHHHH
240	5	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKVSPYRYYRITY GETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKPGVDYTITVYAV TYGVNSIPISINYRTEIDKPSQHHHHHHH

SEQ ID NO	Противо-вирусная EC ₅₀ (нМ)	Последовательность белка Анти-N17 Аднектина
241	8	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKVPWRYRITY GETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKPGVDYTITVYAV TYGVNSLPISINYRTEIDKPSQHHHHHH
242	0	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYNVHYDRYYRITY GETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKPGVDYTITVYAV TYGVDSDPISINYRTEIDKPSQHHHHHH
243	48	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKVPWRYRITY GETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKPGVDYTITVYAV TYGVDSDPISINYRTEIDKPSQHHHHHH
244	58	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKVDPYRYYRITY GETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKPGVDYTITVYAV TYGVDSDPISINYRTEIDKPSQHHHHHH
245	50	MGHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWKYQV HAYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATINGLKP GVDYTITVYAVTYGIISEPISINYRTEID
246	>1000	MGHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV NYNRYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTEGVQSAPISINYRTEID
247	2	MGHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAIPISINYRTPGG
248	>1000	MGHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNTPVQEFRVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYADASAPISINYRTEID
249	83	MGHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSSATLNGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAIPISINYRTEID

SEQ ID NO	Противо- вирусная EC ₅₀ (нМ)	Последовательность белка Анти-N17 Аднектина
250	218	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSSAKISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPI SINYRTEID
251	186	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFNVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPI SINYRTEID
252	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV AHRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPI SINYRTEID
253	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV DAYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPI SINYRTEID
254	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV DSYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPI SINYRTEID
255	136	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPI SINYRTEID
256	170	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDASAPI SINYRTEID
257	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTNGDDSAPI SINYRTEID
258	195	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSSATIRGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPI SINYRTEID

SEQ ID NO	Противо- вирусная EC ₅₀ (нМ)	Последовательность белка Анти-N17 Аднектина
259	135	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAIPISINYRTEID
260	188	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFRVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAIPISINYRTEID
261	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV APWRYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAIPISINYRTEID
262	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV DGWRYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAIPISINYRTEID
263	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV DTWRYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAIPISINYRTEID
264	209	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTXLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAIPISINYRTEID
265	63	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGADSAPISINYRTEID
266	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTRGDDSAIPISINYRTEID
267	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQDFTVPSVLSTATIRGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAIPISINYRTEID

SEQ ID NO	Противо- вирусная EC ₅₀ (нМ)	Последовательность белка Анти-N17 Аднектина
268	2	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTANISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPI SINYRTEID
269	184	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQAFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPI SINYRTEID
270	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV APYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPI SINYRTEID
271	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV DGYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPI SINYRTEID
272	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV DTYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPI SINYRTEID
273	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYEV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPI SINYRTEID
274	115	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYRV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPI SINYRTEID
275	180	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQSFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGADSAPI SINYRTEID
276	16	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATIRGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPI SINYRTEID

SEQ ID NO	Противо- вирусная EC ₅₀ (нМ)	Последовательность белка Анти-N17 Аднектина
277	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQDFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPI SINYRTEID
278	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV ARWRYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPI SINYRTEID
279	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV DHQRYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPI SINYRTEID
280	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV DYGRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPI SINYRTEID
281	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWKYGV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPI SINYRTEID
282	56	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYSV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPI SINYRTEID
283	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTDGDDSAPI SINYRTEID
284	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTSGDDSAPI SINYRTEID
285	397	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSSATLRGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPI SINYRTEID

SEQ ID NO	Противо- вирусная EC ₅₀ (нМ)	Последовательность белка Анти-N17 Аднектина
286	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV AAWRYYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPI SINYRTEID
287	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV ATWRYYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPI SINYRTEID
288	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATTT SLLISWEYKV DYHRYYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPI SINYRTEID
289	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYGV HPYRYYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPI SINYRTEID
290	138	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWKYXV HPYRYYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPI SINYRTEID
291	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTGGDDSAPI SINYRTEID
292	52	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATIHGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPI SINYRTEID
293	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATLRGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPI SINYRTEID
294	101	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSSATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPI SINYRTEID

SEQ ID NO	Противо- вирусная EC ₅₀ (нМ)	Последовательность белка Анти-N17 Аднектина
295	>1000	MGHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV AAYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPI SINYRTEID
296	>1000	MGHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV ATYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKPG VDYTITVYAVTYGDDSAPI SINYRTEID
297	30	MGHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV DPWRYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPI SINYRTEID
298	>1000	MGHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV DYQRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPI SINYRTEID
299	>1000	MGHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWKYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPI SINYRTEID
300	132	MGHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYXV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPI SINYRTEID
301	>1000	MGHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTHGDDFAPISINYRTEMLI
302	4	MGHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSSATINGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPI SINYRTEID
303	109	MGHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFKVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPI SINYRTEID

SEQ ID NO	Противо- вирусная EC ₅₀ (нМ)	Последовательность белка Анти-N17 Аднектина
304	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV AHDYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAISINYRTEID
305	83	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV DPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAISINYRTEID
306	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV DYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAISINYRTEID
307	205	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTGLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAISINYRTEID
308	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV NAWRYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAISINYRTEID
309	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTHGDDSAISINYRTEID
310	62	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATINGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAISINYRTEID
311	42	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTAEISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAISINYRTEID
312	37	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFLVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAISINYRTEID

SEQ ID NO	Противо- вирусная EC ₅₀ (нМ)	Последовательность белка Анти-N17 Аднектина
313	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV AHGRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPI SINYRTEID
314	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV AYKRYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPI SINYRTEID
315	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV DRWRYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPI SINYRTEID
316	331	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYAV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPI SINYRTEID
317	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV NAYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPI SINYRTEID
318	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV NGYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPI SINYRTEID
319	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV SHGRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPI SINYRTEID
320	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV TTWRYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPI SINYRTEID
321	55	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSSAZLSGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPI SINYRTEID

SEQ ID NO	Противо- вирусная EC ₅₀ (нМ)	Последовательность белка Анти-N17 Аднектина
322	96	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGTDSAPISINYRTEID
323	126	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDQSAPISINYRTEID
324	487	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSNPISINYRTEID
325	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV NHDRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPIISINYRTEID
326	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV SHRRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPIISINYRTEID
327	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV TYERYYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKPG VDYTITVYAVTYGDDSAPIISINYRTEID
328	63	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSSATXXGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPIISINYRTEID
329	102	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDVSAPISINYRTEID
330	99	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSPPIISINYRTEID

SEQ ID NO	Противо- вирусная EC ₅₀ (нМ)	Последовательность белка Анти-N17 Аднектина
331	100	MGHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSXPI SINYRTEID
332	>1000	MGHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV NRWRYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPI SINYRTEID
333	>1000	MGHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV SPWRYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPI SINYRTEID
334	>1000	MGHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV TYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPI SINYRTEID
335	112	MGHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDESAPI SINYRTEID
336	171	MGHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSDPI SINYRTEID
337	>1000	MGHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSYPI SINYRTEID
338	>1000	MGHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV NRYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPI SINYRTEID
339	>1000	MGHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV SRWRYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPI SINYRTEID

SEQ ID NO	Противо- вирусная EC ₅₀ (нМ)	Последовательность белка Анти-N17 Аднектина
340	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV XXYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPI SINYRTEID
341	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQSFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPI SINYRTEID
342	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGIDSAPI SINYRTEID
343	122	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDHSAPI SINYRTEID
344	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSEPI SINYRTEID
345	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSRPI SINYRTEID
346	83	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPI SIQYRTEID
347	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV NYRRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPI SINYRTEID
348	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV STWRYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAPI SINYRTEID

SEQ ID NO	Противо- вирусная EC ₅₀ (нМ)	Последовательность белка Анти-N17 Аднектина
349	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV YAYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAIPISINYRTEID
350	191	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQTFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAIPISINYRTEID
351	215	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQAFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGKDSAIPISINYRTEID
352	77	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDLSAIPISINYRTEID
353	19	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSGPISINYRTEID
354	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV SAWRYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAIPISINYRTEID
355	>1000	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV STYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKPG VDYTITVYAVTYGDDSAIPISINYRTEID
356	31	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTAELSGLP GVDYTITVYAVTYGDDSAIPISINYRTEID
357	178	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDLSAIPISINYRTEID

SEQ ID NO	Противо- вирусная EC ₅₀ (нМ)	Последовательность белка Анти-N17 Аднектина
358	>1000	MGHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSTPISINYRTEID
359	>1000	MGHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV SAYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAIPISINYRTEID
360	>1000	MGHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV TGYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAIPISINYRTEID
361	>1000	MGHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV YHGRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAIPISINYRTEID
362	121	MGHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTAKLSGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAIPISINYRTEID
363	130	MGHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGNDSAIPISINYRTEID
364	89	MGHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDPSAIPISINYRTEID
365	>1000	MGHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV SGYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAIPISINYRTEID
366	>1000	MGHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV YHNRYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAIPISINYRTEID

SEQ ID NO	Противо-вирусная EC ₅₀ (нМ)	Последовательность белка Анти-N17 Аднектина
367	300	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSSAQLSGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSAIPISINYRTEID
368	62	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGTDSAPISINYRTEID
369	155	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDPSAPISINYRTEID
370	335	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGDDSKPISINYRTEID
371	114	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKP GVDYTITVYAVTYGIDSTPISINYRTEID

В некоторых воплощениях анти-N17 Аднектин по изобретению содержит аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентичную любой из SEQ ID NO: 115-371.

В некоторых воплощениях анти-N17 Аднектин по изобретению содержит аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентичную любой из SEQ ID NO: 115-371, исключая любой N-концевой удлиненный участок.

В некоторых воплощениях анти-N17 Аднектин по изобретению содержит аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентичную любой из SEQ ID NO: 115-371, исключая любой C-концевой удлиненный участок.

В некоторых воплощениях анти-N17 Аднектин по изобретению содержит аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70%, 75%, 80%,

85%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентичную любой из SEQ ID NO: 115-371, исключая и N-концевой, и С-концевой удлинённый участок.

В других воплощениях анти-N17 Аднектин содержит аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентичную участкам петли BC, петли DE и петли FG с последовательностями SEQ ID NO: 115-371.

Анализ вышеуказанных последовательностей показывает, что S52, V53, L54 и S55 из петли DE анти-N17 Аднектина представляют собой консервативные аминокислоты. В некоторых воплощениях анти-N17 Аднектин содержит одну или более консервативных аминокислот S52, V53, L54 и S55.

Кроме того, анализ вышеприведённых последовательностей показывает, что Y24 из петли BC анти-CD4 Аднектина представляет собой консервативную аминокислоту. В некоторых воплощениях в положении 26 петли BC анти-N17 Аднектина находится валин или лейцин.

Анализ вышеприведённых последовательностей показывает, что G78 и S85 из петли FG анти-N17 Аднектина представляют собой консервативные аминокислоты. В некоторых воплощениях анти-N17 Аднектин содержит одну или более консервативных аминокислот G78 и S85. В некоторых воплощениях в положении 79 петли FG анти-N17 Аднектина находится валин или изолейцин.

В некоторых воплощениях анти-N17 Аднектин содержит одну или более консервативных аминокислот Y24, V26, L26, S52, V53, L54, S55 G78, V79, I79 и S85.

Анализ точечных мутаций анти-N17 Аднектина показал преимущества мутирования нескольких положений непетлевого каркаса ¹⁰Fn3. В частности, мутация положений T56 и T58 повысили активность. В некоторых воплощениях анти-N17 Аднектин содержит мутацию T58 в Asn, Glu или Gln.

II. Пептидные ингибиторы слияния ВИЧ

Хорошо известна аминокислотная последовательность gp41 и ее вариации в разных штаммах ВИЧ-1. Считается, что сливающий домен (часто называемый пептид слияния или FP) вовлечен во внедрение в мембрану клетки-мишени и ее разрушение. Трансмембранный домен, содержащий трансмембранную якорную последовательность, расположен на С-конце белка. Между сливающим доменом и трансмембранным доменом находятся две различные области, известные как области семичленных повторов (HR),

причем каждая область имеет большое количество семичленных повторов. Аминокислотная последовательность, содержащая область HR1, и аминокислотная последовательность, содержащая область HR2, являются относительно консервативными областями в белке оболочки ВИЧ-1. Типичная последовательность внешнего домена gp41 (консенсус клады В) выглядит следующим образом:

512 AVGIGAMFL GFLGAAGSTM GAASVTLTVQ ARQLLSGIVQ QQNNLLRAIE

561 AQQHLLQLTV WGIKQLQARV LAVERYLKDQ QLLGIWGCSG KLICTTAVPW

611 NASWSNKSLD EIWNNMTWME WEREIDNYTG LIYTLIEESQ NQQEKNEQEL

661 LELDKWASLW NWFDITNWLW YIK (SEQ ID NO:2)

Пептид слияния состоит примерно из первых 23 аминокислот Ala512-Ser534. Область HR1 имеет большое количество смежных участков из 7 аминокислотных остатков или "семичленных повторов" (7 аминокислот в каждом семичленном повторе обозначены как "a"- "g"), с преобладанием гидрофобных остатков в первом ("a") и четвертом ("d") положениях, которые взаимодействуют однотипно с образованием ядра с 3-спиральной пучковой структурой. Нейтральные полярные аминокислоты, такие как глутамин, также могут занимать эти положения. Один типичный семичленный повтор начинается с Leu545. Высококонсервативная часть HR1 состоит из 17 остатков от Leu565 до Leu581 и называется "N17".

С-концевая часть gp41 содержит область HR2, которая, как считается, образует альфа-спиральную структуру в процессе слияния и связывается в бороздки тройной спиральной структуры HR1. HR2 также содержит семичленные повторы, хотя они не взаимодействуют однотипно, а скорее взаимодействуют с аминокислотами из HR1. Один типичный семичленный повтор начинается с Trp628.

Пептидный ингибитор слияния ВИЧ

Пептидный ингибитор слияния ВИЧ по изобретению включает, без ограничения ими, следующие последовательности:

Последовательность пептидного ингибитора слияния ВИЧ	SEQ ID NO
SEYEARIEALIRAAQEQQEKNEAALRELY <u>K</u> WAL	372
SEYEARIEALIRAAQEQQEKNEAALREL <u>WK</u> WAS	373
TIAEYAARIEALIRAAQEQQEKNEAALRELY <u>K</u> WAS	374
ARIEEYAARIEALIRAAQEQQEKNEAALRELY <u>K</u> WAS	375
SEYEARIEALIRAAQEQQEKNEAALRELY <u>K</u> WAS	376
TEYEARIEALIRAAQEQQEKNEAALREL <u>LK</u> EWASIWN	377
SEYEARIEALIRAAQEQQEKNEAALRELD <u>DK</u> WTGVWGNYEKV	378
SRIEALIRAAQEQQEKNEAALREL <u>FK</u> WAS	379
SRIEALIRAAQEQQEKNEAALRELD <u>DK</u> WAS	380
SRIEALIRAAQEQQEKNEAALRELY <u>K</u> WAS	381
SRIEALIRAAQEQQEKNEAALRELL <u>LK</u> WAS	382
SRIEALIRAAQEQQEKNEAALREL <u>LK</u> WAS	383
SRIEALIRAAQEQQEKNEAALRELD <u>DK</u> WAS	384
AIAEYAARIEALIRAAQEQQEKNEAALRELD <u>DK</u> WAS	385
TEYEARIEALIRAAQEQQEKNEAALRELD <u>DK</u>	386
SRIEALIRAAQEQQEKNEAALRELY <u>K</u> WTS	387
SRIEALIRAAQEQQEKNEAALRELY <u>K</u> WASLWI	388
SRIEALIRAAQEQQEKNEAALRELY <u>K</u> WASRWNI	389
SRIEALIRAAQEQQEKNEAALRELY <u>K</u> WASSWNI	390
SRIEALIRAAQEQQEKNEAALRELY <u>K</u> WGS	391
SRIEALIRAAQEQQEKNEAALRELD <u>DK</u>	392

В некоторых воплощениях пептидный ингибитор слияния ВИЧ содержит аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентичную любой из SEQ ID NO: 372-392.

Было показано, что точечные мутации в С-концевой области пептидного ингибитора слияния ВИЧ повышают эффективность. В некоторых воплощениях гидрофобная замена аспарагиновой кислоты (D) вблизи С-конца пептидного ингибитора слияния ВИЧ обеспечивает по меньшей мере 10-кратное увеличение эффективности (фиг.8). В некоторых воплощениях пептидный ингибитор слияния ВИЧ содержит замену "DK" на "YK", "LK", "FK" или "WK".

Другие исследования точечной мутации в С-концевой области показали, как могут быть мутированы С-концевые аминокислоты "WAS" с хорошим влиянием на активность. В некоторых воплощениях пептидный ингибитор слияния ВИЧ содержит замену С-концевых аминокислот "WAS" на "WFS" или "WAL".

III. Линкеры

Различные компоненты Комбинектина по изобретению могут быть ковалентно или нековалентно связаны. В некоторых воплощениях РК-фрагмент может быть непосредственно или опосредованно связан с Комбинектином посредством полипептидного линкера.

Подходящими линкерами являются такие, которые позволяют отдельным доменам складываться независимо друг от друга, образуя трехмерную структуру, которая обеспечивает высокоаффинное связывание с молекулой-мишенью.

В описании изобретения предложен ряд подходящих линкеров, которые отвечают этим требованиям, включая линкеры на основе глицина-серина, линкеры на основе глицина-пролина. Описанные здесь примеры демонстрируют, что домены Комбинектина, соединенные через полипептидные линкеры, сохраняют свою функцию связывания с мишенью. В некоторых воплощениях линкер представляет собой линкер на основе глицина-серина. Эти линкеры содержат остатки глицина и серина и могут иметь длину от 8 до 50, от 10 до 30 и от 10 до 20 аминокислот. Примеры включают линкеры, имеющие аминокислотную последовательность (GS)₇ (SEQ ID NO: 393), G(GS)₆ (SEQ ID NO: 394) и G(GS)₇G (SEQ ID NO: 395). Другие линкеры содержат глутаминовую кислоту и включают, например, (GSE)₅ (SEQ ID NO: 396) и GGSEGGSE (SEQ ID NO: 397). Другие типичные глицин-сериновые линкеры включают (GS)₄ (SEQ ID NO: 398), (GGGGS)₇ (SEQ ID NO: 399), (GGGGS)₅ (SEQ ID NO: 400), (GGGGS)₄ (SEQ ID NO: 401) (GGGGS)₃G (SEQ ID NO: 402). В некоторых воплощениях линкер представляет собой линкер на основе глицина-пролина. Эти линкеры содержат остатки глицина и пролина и могут иметь длину от 3 до 30, от 10 до 30 и от 3 до 20 аминокислот. Примеры включают линкеры, имеющие аминокислотную последовательность (GP)₃G (SEQ ID NO: 403) и (GP)₅G (SEQ ID NO: 404). В других воплощениях линкер может быть линкером на основе пролина-аланина, имеющим длину от 3 до 30, от 10 до 30 и от 3 до 20

аминокислот. Примеры пролин-аланиновых линкеров включают, например, (PA)₃ (SEQ ID NO: 405), (PA)₆ (SEQ ID NO: 406) и (PA)₉ (SEQ ID NO: 407). В некоторых воплощениях линкер представляет собой линкер на основе глутаминовой кислоты-пролина. Эти линкеры содержат остатки глутаминовой кислоты и пролина и могут иметь длину от 3 до 30, от 10 до 30 и от 3 до 20 аминокислот. Примеры включают линкеры, имеющие аминокислотную последовательность ESPEPETPEDE (SEQ ID NO: 408) и (ESPEPETPED)₂E (SEQ ID NO: 409). Предполагается, что оптимальная длина линкера и аминокислотный состав могут быть определены при обычном экспериментировании способами, хорошо известными в данной области.

Линкеры или спейсеры могут быть введены в N-конец анти-CD4 фрагмента, в C-конец анти-CD4 фрагмента, в N-конец анти-grp41 фрагмента, в C-конец анти-grp41 фрагмента, в N-конец пептидного ингибитора слияния ВИЧ или их комбинации. В некоторых воплощениях предпочтительные линкеры между анти-CD4 Аднектином и анти-N17 Аднектином представляют собой короткие линкеры, обогащенные глутамином-пролином. В некоторых воплощениях предпочтительные линкеры между анти-N17 Аднектином и пептидным ингибитором слияния ВИЧ представляют собой гибкие линкеры, обогащенные глицином-серином.

IV. Анти-N17 Аднектин, связанный с пептидным ингибитором слияния ВИЧ Комбинектином

Аминокислотные последовательности анти-N17 Аднектина - пептидного ингибитора слияния ВИЧ Комбинектина по изобретению включают, без ограничения ими, представленные в Таблице 4 ниже. В Таблице 4 также приведены противовирусные значения EC₅₀ для каждого анти-N17 Аднектина - пептидного ингибитора слияния ВИЧ Комбинектина.

Таблица 4

Анти-N17 Аднектин – пептидный ингибитор слияния ВИЧ Комбинектин

SEQ ID NO	Противо-вирусная EC ₅₀ (нМ)	Последовательность белка анти-N17 Аднектина – пептидного ингибитора слияния ВИЧ

SEQ ID NO	Противо- вирусная EC ₅₀ (нМ)	Последовательность белка анти-N17 Аднектина – пептидного ингибитора слияния ВИЧ
410	2	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV NAYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKPG VDYTITVYAVTYGVDSDPISINYRTEIDGGGGSGGGGSG GGGSGGGGARIEEYAARIEALIRAAQEQQEKNEAALRE LYKWAS
411	4342	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV NAYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKPG VDYTITVYAVTYGVDSDPISINYRTEIDGGGGSGGGGSG GGGSGGGGTIAEYAARIEALIRAAQEQQEKNEAALREL YKWAS
412	2980	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV NAYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKPG VDYTITVYAVTYGVDSDPISINYRTEIDGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSEYEARIEALIRAAQEQQEKNEAALRELYK WAS
413	6	MGHHHHHHHGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWKYKVHP YRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKPGVD YTITVYAVTYGVNSLPISINYRTEIDGGGGSGGGGSGGG GSGGGGTEYEARIEALIRAAQEQQEKNEAALRELKEWA SIWN
414	4	MGHHHHHHTSGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWDAPAV TVGWYHIGYNVEGEPASYQYFRVPGSKSTATISGLKPG VEYMIFVNAVTVGSGAREEFSLPISINYRTEIDGGGGSGG GGSGGGGGSGGGGSEYEARIEALIRAAQEQQEKNEAAL RELDKWTGVWGNYEKV

SEQ ID NO	Противо-вирусная EC ₅₀ (нМ)	Последовательность белка анти-N17 Аднектина – пептидного ингибитора слияния ВИЧ
415	>1000	MGHHHHHHHGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWDAPAVTV RYYRITYGETGGNSPVQEFTVPGSKSTATISGLKPGVD YTITVYAVTGRGESPASSKPISINYRTEIDGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSRIEALIRAAQEQQEKNEAALRELFKW AS
416	>1000	MGHHHHHHHGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWDAPAVTV RYYRITYGETGGNSPVQEFTVPGSKSTATISGLKPGVD YTITVYAVTGRGESPASSKPISINYRTEIDGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSRIEALIRAAQEQQKNEAALRELDKW AS
417	428	MGHHHHHHHGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWDAPAVTV RYYRITYGETGGNSPVQEFTVPGSKSTATISGLKPGVD YTITVYAVTGRGESPASSKPISINYRTEIDGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSRIEALIRAAQEQQEKNEAALRELYKW AS
418	218	MGHHHHHHHGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWDAPAVTV RYYRITYGETGGNSPVQEFTVPGSKSTATISGLKPGVD YTITVYAVTGRGESPASSKPISINYRTEIDGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSRIEALIRAAQEQQEKNEAALRELLKW AS
419	>1000	MGHHHHHHHGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWDAPAVTV RYYRITYGETGGNSPVQEFTVPGSKSTATISGLKPGVD YTITVYAVTGRGESPASSKPISINYRTEIDGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSRIEALIRAAQEQQEKNEAALRELQKW AS
420	8	MGHHHHHHHGGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKV HPYRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKPG VDYTITVYAVTYGDDSAPIISINYRTEIDGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSRIEALIRAAQEQQEKNEAALRELDKWAS

SEQ ID NO	Противо- вирусная EC ₅₀ (нМ)	Последовательность белка анти-N17 Аднектина – пептидного ингибитора слияния ВИЧ
421	50	MGHHHHHHGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWWAGAED YQYYRITYGETGGNSPVQEFTVPHDLVTATISGLKPGV DYTITVYAVTDMMHVEYTEHPISINYRTEIDGGGGSGGG SGGGGSGGGAIAEYAARIEALIRAAQEQQEKNEAALRE LDKWAS
422	3	MGHHHHHHGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWKYKVHP YRYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKPGVD YTITVYAVTYGVNSLPISINYRTEIDGGGGSGGGGSGGG SGGGGGTEYEARIEALIRAAQEQQEKNEAALRELDK
423	122	MGHHHHHHGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWDAPAVTV RYYRITYGETGGNSPVQEFTVPGSKSTATISGLKPGVD YTITVYAVTGRGESPASSKPISINYRTEIDGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSRIEALIRAAQEQQEKNEAALRELYKW TS
424	39	MGHHHHHHGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWDAPAVTV RYYRITYGETGGNSPVQEFTVPGSKSTATISGLKPGVD YTITVYAVTGRGESPASSKPISINYRTEIDGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSRIEALIRAAQEQQEKNEAALRELYKW ASLWI
425	523	MGHHHHHHGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWDAPAVTV RYYRITYGETGGNSPVQEFTVPGSKSTATISGLKPGVD YTITVYAVTGRGESPASSKPISINYRTEIDGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSRIEALIRAAQEQQEKNEAALRELYKW ASRWN
426	139	MGHHHHHHGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWDAPAVTV RYYRITYGETGGNSPVQEFTVPGSKSTATISGLKPGVD YTITVYAVTGRGESPASSKPISINYRTEIDGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSRIEALIRAAQEQQEKNEAALRELYKW ASSWN

SEQ ID NO	Противо-вирусная EC ₅₀ (нМ)	Последовательность белка анти-N17 Аднектина – пептидного ингибитора слияния ВИЧ
427	143	MGHHHHHHGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWDAPAVTV RYYRITYGETGGNSPVQEFTVPGSKSTATISGLKPGVD YTITVYAVTGRGESPASSKPISINYRTEIDGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSRIEALIRAAQEQQEKNEAALRELYKW GS
428	50	MGHHHHHHGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKVNN YRYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTATISGLKPGVD YTITVYAVTYGVHSSPISINYRTEIDGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSRIEALIRAAQEQQEKNEAALRELDK

В некоторых воплощениях анти-N17 Аднектин - пептидный ингибитор слияния ВИЧ Комбинектин или его слитые белки содержат аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентичную нелинкерным участкам любой из SEQ ID NO: 410-428.

В некоторых воплощениях анти-N17 Аднектин - пептидный ингибитор слияния ВИЧ Комбинектин или его слитые белки содержат аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентичную нелинкерным участкам любой из SEQ ID NO: 410-428, исключая любой N-концевой удлиненный участок.

В других воплощениях анти-N17 Аднектин - пептидный ингибитор слияния ВИЧ Комбинектин содержит анти-N17 Аднектин, содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентичную петле BC, петле DE и петлевым участкам FG последовательностей SEQ ID NO: 410-428.

В других воплощениях анти-N17 Аднектин - пептидный ингибитор слияния ВИЧ Комбинектин содержит пептидный ингибитор слияния ВИЧ, содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%,

85%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентичную пептидному ингибитору слияния ВИЧ с последовательностями SEQ ID NO: 410-428.

V. Анти-CD4 Аднектин, соединенный с анти-N17 Аднектином, соединенным с пептидным ингибитором слияния ВИЧ Комбинектином

Анти-CD4 Аднектин, соединенный с анти-N17 Аднектином, соединенным с пептидным ингибитором слияния ВИЧ Комбинектином по изобретению, включает, без ограничения ими, следующие последовательности:

Комбинектин 3137 (SEQ ID NO: 3)

GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWDAPAVTVHSYHIQYWPLGSYQRYQVFSVPGSKS
TATISGLKPGVEYQIRVYAETGRGESDQSLGWIQIGYRTEESPEPETPEDEGVSDVP
RDLEVVAATPTSLLISWQYKVHPYRYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTAEISGL
KPGVDYTITVYAVTRGVDSAPISINYRTPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEYEAR
EALIRAAQEQQEKNEAALRELYKWAL

Комбинектин 3151 (SEQ ID NO: 5)

GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWDAPAVTVHSYHIQYWPLGSYQRYQVFSVPGSKS
TATISGLKPGVEYQIRVYAETGRGESDQSLGWIQIGYRTEESPEPETPEDEGVSDVP
RDLEVVAATPTSLLISWEYNVNPYRYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSSAQISGL
KPGVDYTITVYAVTRGVDSAPISINYRTPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEYEAR
EALIRAAQEQQEKNEAALRELWKWAS

Комбинектин 3191 (SEQ ID NO: 7)

GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWDAPAVTVHSYHIQYWPLGSYQRYQVFSVPGSKS
TATISGLKPGVEYQIRVYAETGRGESDQSLGWIQIGYRTPESPEPETPEDEGVSDVP
RDLEVVAATPTSLLISWEYKVHPYRYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSSAEISGLK
PGVDYTITVYAVTYGIDSPISINYRTEGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEYEAR
LIRAAQEQQEKNEAALRELYKWAL

Комбинектин 3202 (SEQ ID NO: 9)

GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWDAPAVTVHSYHIQYWPLGSYQRYQVFSVP
GSKSTATISGLKPGVEYQIRVYAETGGADSDQSFGWIQIGYRTPESPEPETPEDEGV
SDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKVHPYRYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTAEI
SGLKPGVDYTITVYAVTRGVDSAPISINYRTPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGTIAEY
AARIEALIRAAQEQQEKNEAALRELYKWAS

В вышеприведенных последовательностях подчеркнуты последовательности анти-CD4 Аднектина. Последовательности анти-N17 Аднектина подчеркнуты двойной чертой. Последовательности пептидного

ингибитора слияния ВИЧ выделены жирным шрифтом. Последовательности линкера показаны курсивом.

В некоторых воплощениях Комбинектин или его слитые белки содержат аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентичную любой из SEQ ID NO: 3, 5, 7 и 9.

В некоторых воплощениях Комбинектин или его слитые белки содержат аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентичную нелиinkerным участкам любой из SEQ ID NO: 3, 5, 7 и 9.

В других воплощениях Комбинектин содержит анти-CD4 Аднектин, содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентичную участкам петли CD и петли FG последовательностей SEQ ID NO: 3, 5, 7 и 9.

В других воплощениях Комбинектин содержит анти-N17 Аднектин, содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентичную участкам петли BC, петли DE и петли FG последовательностей SEQ ID NO: 3, 5, 7 и 9.

В других воплощениях Комбинектин содержит пептидный ингибитор слияния ВИЧ, содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентичную пептидному ингибитору слияния ВИЧ с последовательностями SEQ ID NO: 3, 5, 7 и 9.

VI. Фармакокинетические фрагменты

В одном аспекте в заявке предложен анти-CD4 фрагмент, анти-gr41 фрагмент, пептидный ингибитор слияния ВИЧ и их комбинации, дополнительно содержащие фармакокинетический (ПК) фрагмент. Улучшенные фармакокинетические параметры могут быть оценены в соответствии с выявленной терапевтической потребностью. Часто желательно увеличивать биодоступность и/или увеличивать время между дозами, возможно путем увеличения времени, в течение которого белок остается доступным в сыворотке после введения. В некоторых случаях желательно улучшить непрерывность во времени концентрации белка в сыворотке (например уменьшить разницу в концентрации белка в сыворотке вскоре после введения и незадолго до следующего введения). Комбинектин по изобретению может быть

присоединен к фрагменту, который снижает скорость выведения полипептида у млекопитающих (например мышей, крыс или людей) по меньшей мере в два раза, по меньшей мере в 10 раз, по меньшей мере в 20 раз, по меньшей мере в 30 раз, по меньшей мере в 40 раз, по меньшей мере в 50 раз, по меньшей мере в 60 раз, по меньшей мере в 70 раз, по меньшей мере в 80 раз, по меньшей мере в 90 раз, по меньшей мере в 100 раз по сравнению с немодифицированным Комбинектином. Другие показатели улучшенных фармакокинетических параметров могут включать период полувыведения из сыворотки, который часто делят на альфу-фазу и бета-фазу. Любая или обе фазы могут быть значительно улучшены посредством добавления подходящего фрагмента. Например, РК-фрагмент может увеличить сывороточный период полувыведения полипептида более чем на 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 120%, 150%, 200%, 400%, 600%, 800%, 1000% или более относительно одного Комбинектина.

Фрагменты, которые замедляют выведение белка из крови, называемые здесь "РК-фрагменты", включают полиоксикалиеновые фрагменты (например полиэтиленгликоль), сахара (например сialовую кислоту) и хорошо переносимые белковые фрагменты (например Fc и его фрагменты и варианты, трансферрин или сывороточный альбумин). Комбинектин по изобретению также может быть слит с альбумином или фрагментом (частью) или вариантом альбумина, как описано в публикации US 2007/0048282 или могут быть слиты с одним или более Аднектинами или другими фрагментами, которые связываются с сывороточным альбумином, Fc или трансферрином.

Другие РК-фрагменты, которые могут быть использованы в изобретении, включают описанные в Kontermann et al., (*Current Opinion in Biotechnology*, 22:868-876 (2011)) и включенные в данный документ посредством ссылки. Такие РК-фрагменты включают, без ограничения ими, слияния человеческого сывороточного альбумина, конъюгаты человеческого сывороточного альбумина, вещества, связывающие человеческий сывороточный альбумин (например Аднектин PKE, AlbuAb, ABD), слияния XTEN, слияния PAS (то есть рекомбинантные ПЭГ-миметики на основе трех аминокислот пролина, аланина и серина), углеводные конъюгаты (например гидроксиэтилкрахмал (HES)), гликозилированные конъюгаты, конъюгаты полисиаловой кислоты и конъюгаты жирных кислот.

Соответственно, в некоторых воплощениях в изобретении предложен Комбинектин, слитый с РК-фрагментом, представляющим собой полимерный сахар. В некоторых воплощениях РК-фрагмент представляет собой фрагмент полиэтиленгликоля или Fc-область. В некоторых воплощениях РК-фрагмент представляет собой белок, связывающий сывороточный альбумин, такой как описан в публикациях US 2007/0178082 и 2007/0269422. В некоторых воплощениях РК-фрагмент представляет собой человеческий сывороточный альбумин. В некоторых воплощениях РК-фрагмент представляет собой трансферрин.

Fc-слияние–Комбинектин по изобретению включает последовательности, показанные в 3137 (SEQ ID NO: 4) и 3151 (SEQ ID NO: 6) на Фиг. 2.

В некоторых воплощениях Fc-слияние-Комбинектин или его слитые белки содержат аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентичную любой из SEQ ID NO: 4 и 6.

В некоторых воплощениях Fc-слияние-Комбинектин или его слитые белки содержат аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентичную нелинкерным участкам любой из SEQ ID NO: 4 и 6.

В других воплощениях Fc-слияние-Комбинектин содержит анти-CD4 Аднектин, содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентичную участкам петли CD и петли FG последовательностей SEQ ID NO: 4 и 6.

В других воплощениях Fc-слияние-Комбинектин содержит анти-N17 Аднектин, содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентичную участкам петли BC, петли DE и петли FG последовательностей SEQ ID NO: 4 и 6.

В других воплощениях Fc-слияние-Комбинектина содержит пептидный ингибитор слияния, содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентичную пептидному ингибитору слияния ВИЧ с последовательностями SEQ ID NO: 4 и 6.

HSA Слияние-Комбинектин по изобретению включает последовательности, показанные в 3191 (SEQ ID NO: 8) и 3202 (SEQ ID NO: 10) на Фиг. 2.

В некоторых воплощениях HSA слияние-Комбинектин или его слитые белки содержат аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентичную любой из SEQ ID NO: 8 и 10.

В некоторых воплощениях HSA слияние-Комбинектин или его слитые белки содержат аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентичную нелинкерным участкам любой из SEQ ID NO: 8 и 10.

В других воплощениях слияние HSA-Комбинектин содержит анти-CD4 Аднектин, содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентичную участкам петли CD и петли FG последовательностей SEQ ID NO: 8 и 10.

В других воплощениях слияние HSA –Комбинектин содержит анти-N17 Аднектин, содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентичную участкам петли BC, петли DE и петли FG последовательностей SEQ ID NO: 8 и 10.

В других воплощениях слияние HSA-Комбинектин содержит пептидный ингибитор слияния, содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентичную пептидному ингибитору слияния ВИЧ с последовательностью SEQ ID NO: 8 и 10.

Полиэтиленгликоль

В некоторых воплощениях анти-CD4 фрагмент, анти-gp41 фрагмент, пептидный ингибитор слияния ВИЧ и их комбинации содержат полиэтиленгликоль (ПЭГ). ПЭГ является хорошо известным водорастворимым полимером, который является коммерчески доступным и может быть получен посредством полимеризации этиленгликоля с раскрытием кольца в соответствии со способами, хорошо известными в данной области (Sandler et al., *Polymer Synthesis*, Vol. 3, pp. 138-161, Academic Press, New York). Термин "ПЭГ" широко используется, чтобы охватить любую молекулу полиэтиленгликоля, независимо от размера или модификации на конце ПЭГ, и

может быть представлен формулой: $X-O(CH_2CH_2O)_{n-1}CH_2CH_2OH$, где n равен 20-2300, и X представляет собой H или концевую модификацию, например C_{1-4} алкил. ПЭГ может содержать дополнительные химические группы, которые необходимы для реакций связывания, которые являются результатом химического синтеза молекулы; или которые действуют как спейсер для оптимального расстояния между частями молекулы. Кроме того, такой ПЭГ может состоять из одной или более боковых цепей ПЭГ, которые соединены друг с другом. ПЭГ с более чем одной цепью ПЭГ называют многоцепочечными или разветвленными ПЭГ. Разветвленные ПЭГ описаны, например, в европейской опубликованной заявке 473084А и патенте США 5932462.

Одна или более молекул ПЭГ могут быть присоединены к белку в разных положениях, и такое присоединение может быть достигнуто посредством реакции с аминами, тиолами и другими подходящими реакционноспособными группами. Аминная группа может быть, например, первичным амином, находящимся на N-конце полипептида, или аминной группой, присутствующей в аминокислоте, такой как лизин или аргинин. В некоторых воплощениях фрагмент ПЭГ присоединен в положении на полипептиде, выбранном из группы, состоящей из: а) N-конца; б) между N-концом и самой N-концевой бета-нитью или бета-подобной нитью; в) петли или остатка цепи, расположенного на поверхности полипептида, напротив целевого сайта связывания; г) между C-концом и самой C-концевой бета-нитью или бета-подобной нитью; д) в пределах линкерной последовательности, соединяющей два связывающих домена, и е) C-конца.

Пегилирование может быть достигнуто посредством сайт-направленного пегилирования, где подходящую реакционноспособную группу вводят в белок для создания сайта, где предпочтительно происходит пегилирование. В некоторых воплощениях белок модифицирован для введения остатка цистеина в нужное положение, что позволяет осуществлять сайт-направленное пегилирование на цистеине. Мутации могут быть введены в последовательность, кодирующую белок, для образования остатков цистеина. Это может быть достигнуто, например, путем мутации одного или более аминокислотных остатков в цистеин. Предпочтительные аминокислоты для мутации в остаток цистеина включают серин, треонин, аланин и другие гидрофильные остатки. Предпочтительно, остаток, мутируемый в цистеин,

представляет собой остаток, экспонированный на поверхности. Алгоритмы прогнозирования поверхностной доступности остатков на основе первичной последовательности или белка хорошо известны в данной области техники. Альтернативно, поверхностные остатки могут быть спрогнозированы путем сравнения аминокислотных последовательностей связывающихся полипептидов, при условии, что кристаллическая структура каркаса, на основе которой разработаны и образованы связывающие полипептиды, расшифрована (см. Himanen et al., *Nature*, 414:933-938 (2001)), и, таким образом, идентифицированы остатки, экспонированные на поверхности. Пегилирование остатков цистеина может быть осуществлено с использованием, например, ПЭГ-малеимида, ПЭГ-винилсульфона, ПЭГ-йодацетамида или ПЭГ-ортопиридилдисульфида.

ПЭГ обычно активируют с помощью подходящей активирующей группы, подходящей для связывания с нужным сайтом на полипептиде. Способы пегилирования хорошо известны в данной области и дополнительно описаны в Zalipsky, S. et al., "Use of Functionalized Poly(Ethylene Glycols) for Modification of Polypeptides" in Harris, J.M., *Polyethylene Glycol Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications*, Plenus Press, New York (1992) и в Zalipsky, *Advanced Drug Reviews*, 16:157-182 (1995).

Молекулярная масса ПЭГ может значительно варьироваться, и ПЭГ может быть разветвленным или линейным. Обычно, средневесовая молекулярная масса ПЭГ составляет от примерно 100 Дальтон до примерно 150000 Дальтон. Типичная средневесовая молекулярная масса ПЭГ включает примерно 20000 Дальтон, примерно 40000 Дальтон, примерно 60000 Дальтон и примерно 80000 Дальтон. В некоторых воплощениях молекулярная масса ПЭГ составляет 40000 Дальтон. Также можно использовать разветвленные варианты ПЭГ, имеющие любую из ранее указанных общую молекулярную массу. В некоторых воплощениях ПЭГ имеет две ветви. В других воплощениях ПЭГ имеет четыре ветви. В другом воплощении ПЭГ представляет собой бис-ПЭГ (NOF Corporation, DE-200MA), с которым конъюгированы два Аднектина.

Обычные способы разделения и очистки, известные в данной области, могут быть использованы для очистки пегилированного Аднектина, такие как эксклюзионная хроматография (например гель-фильтрация) и ионообменная хроматография. Продукты также могут быть разделены с использованием SDS-

PAGE. Продукты, которые могут быть разделены, включают моно-, ди-, три-, поли- и не-пегилированные Аднектины, а также свободный ПЭГ. Процент моно-ПЭГ-конъюгатов можно контролировать путем объединения более широких фракций вокруг пика элюирования для увеличения процента моно-ПЭГ в композиции. Примерно 90% моно-ПЭГ-конъюгатов представляют собой хороший баланс выхода и активности.

В некоторых воплощениях пегилированные анти-CD4 фрагмент, анти-gr41 фрагмент, пептидный ингибитор слияния ВИЧ и их комбинации предпочтительно сохраняют по меньшей мере примерно 25%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% биологической активности, ассоциированной с немодифицированным анти-CD4 фрагментом, анти-gr41 фрагментом, Аднектином или Комбинектином. В некоторых воплощениях биологическая активность относится к их способности связываться с CD4 или gr41, оцениваемой посредством K_d , k_{on} или k_{off} . В некоторых воплощениях пегилированные анти-CD4 фрагмент, анти-gr41 фрагмент, Аднектин или его Комбинектин демонстрируют повышенное связывание с CD4 или gr41 относительно непегилированных анти-CD4 фрагмента, анти-gr41 фрагмента, Аднектина или Комбинектина.

Fc-домен иммуноглобулина (и фрагменты)

В некоторых воплощениях пептид по изобретению слит с Fc-доменом иммуноглобулина или его фрагментом или вариантом. При использовании здесь, "функциональная Fc-область" представляет собой Fc-домен или его фрагмент, который сохраняет способность связываться с FcRn. В некоторых воплощениях функциональная Fc-область связывается с FcRn, но не обладает эффекторными функциями. Способность Fc-области или ее фрагмента связываться с FcRn может быть определена с помощью стандартных анализов связывания, известных в данной области. В других воплощениях Fc-область или ее фрагмент связывается с FcRn и обладает по меньшей мере одной "эффекторной функцией" нативной Fc-области. Типичные "эффекторные функции" включают связывание с C1q; комплементзависимую цитотоксичность (CDC); связывание с рецептором Fc; антителозависимую клеточноопосредованную цитотоксичность (ADCC); фагоцитоз; супрессию рецепторов клеточной поверхности (например В-клеточных рецепторов; BCR) и т.д. Такие эффекторные функции обычно требуют объединения Fc-области со

связывающим доменом (например анти-CD4 или анти-N-17 Аднектином) и могут быть оценены с использованием различных анализов, известных в данной области для оценки таких эффекторных функций антител.

"Нативная последовательность Fc-области" содержит аминокислотную последовательность, идентичную аминокислотной последовательности природной Fc-области. "Вариант Fc-области" содержит аминокислотную последовательность, которая отличается от нативной последовательности Fc-области по меньшей мере одной аминокислотной модификацией. Предпочтительно, вариант Fc-области имеет по меньшей мере одну аминокислотную замену по сравнению с нативной последовательностью Fc-области или с Fc-областью родительского полипептида, например от примерно одной до примерно десяти аминокислотных замен, и предпочтительно от примерно одной до примерно пяти аминокислотных замен в нативной последовательности Fc-области или в Fc-области родительского полипептида. Вариант Fc-области в данном документе предпочтительно обладает по меньшей мере примерно 80% идентичностью последовательности с нативной последовательностью Fc-области и/или с Fc-областью родительского полипептида и наиболее предпочтительно по меньшей мере примерно 90% идентичностью последовательности с ними, более предпочтительно по меньшей мере примерно 95% идентичностью последовательности с ними.

В типичном воплощении Fc-домен происходит из подкласса IgG1, однако также могут быть использованы другие подклассы (например IgG2, IgG3 и IgG4). Ниже приведена последовательность Fc-домена человеческого иммуноглобулина IgG1:

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA
LPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
GQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK
SLSLSPGK (SEQ ID NO: 11)

Последовательность ядра шарнирной области подчеркнута, а области CH2 и CH3 указаны обычным текстом. Следует понимать, что С-концевой глицин и лизин являются необязательными в Комбинектине по изобретению.

Слияние может быть образовано путем присоединения Аднектина по изобретению к любому концу Fc-молекулы, то есть комбинации Fc-Аднектин

или Аднектин-Fc. В некоторых воплощениях Fc и Аднектин слиты посредством линкера.

В некоторых воплощениях Fc-область, используемая в слиянии Аднектина, содержит шарнирную область Fc-молекулы. При использовании здесь, "шарнирная" область содержит остатки ядра шарнирной области, охватывающей положения 1-16 в SEQ ID NO: 11 (DKTHTCPPCPAPELLG; SEQ ID NO: 12) Fc-области из IgG1. В некоторых воплощениях слияние Аднектин-Fc принимает мультимерную структуру (например димер) благодаря, отчасти, остаткам цистеина в положениях 6 и 9 из SEQ ID NO: 11 в пределах шарнирной области.

В некоторых воплощениях слияние Аднектин-Fc может иметь следующие конфигурации: 1) Аднектин-шарнир-Fc или 2) шарнир-Fc-Аднектин. Следовательно, любой Аднектин по настоящему изобретению может быть слит с Fc-областью, содержащей последовательность шарнирной области согласно этим конфигурациям. В некоторых воплощениях линкер может быть использован для присоединения Аднектина к фрагменту шарнир-Fc, например, типичный слитый белок может иметь конфигурацию Аднектин-линкер-шарнир-Fc или шарнир-Fc-линкер-Аднектин. Кроме того, в зависимости от системы, в которой производится слияние полипептида, лидерную последовательность можно поместить на N-конец слитого полипептида. Например, если слияние производят в системе млекопитающего, лидерная последовательность может быть добавлена к N-концу молекулы слияния. Если синтез производят в *E. coli*, последовательности слияния будет предшествовать метионин.

VII. Технология слияния нуклеиновая кислота-белок

В одном аспекте изобретения предложен Аднектин, содержащий домены фибронектина III типа, который связывается с CD4 или доменом N17 белка gp41. Одним из способов быстрого создания и тестирования доменов Fn3 со специфическими связывающими свойствами является технология слияния нуклеиновой кислоты и белка. В данном изобретении используют технологию экспрессии *in vitro* и мечения, называемую "PROfusion", в которой используют слияния нуклеиновая кислота-белок (слияния РНК- и ДНК-белок) для идентификации мотивов новых полипептидов и аминокислотных мотивов, которые важны для связывания с белками. Технология слияния нуклеиновая кислота-белок представляет собой технологию ковалентного связывания белка

с его кодирующей генетической информацией. Подробное описание технологии слияния РНК-белок и методов скрининга библиотеки фибронектиновых каркасных белков см. в Szostak et al., патенты США 6258558, 6261804, 6214553, 6281344, 6207446, 6518018 и 6818418; Roberts et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 94:12297-12302 (1997); и Kurz et al., *Molecules*, 5:1259-1264 (2000), все из которых включены в данный документ посредством ссылки.

VIII. Векторы и полинуклеотиды

Нуклеиновые кислоты, кодирующие любой из различных раскрытых здесь белков или полипептидов, могут быть синтезированы химически. Частота использования кодонов может быть выбрана таким образом, чтобы улучшить экспрессию в клетке. Такая частота использования кодона зависит от выбранного типа клетки. Были разработаны специализированные схемы частоты использования кодона для *E. coli* и других бактерий, а также для клеток млекопитающих, растительных клеток, дрожжевых клеток и клеток насекомых. См., например, Mayfield et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 100(2):438-442 (Jan. 21, 2003); Sinclair et al., *Protein Expr. Purif.*, 26(1):96-105 (Oct. 2002); Connell, N.D., *Curr. Opin. Biotechnol.*, 12(5):446-449 (Oct. 2001); Makrides et al., *Microbiol. Rev.*, 60(3):512-538 (Sep. 1996); и Sharp et al., *Yeast*, 7(7):657-678 (Oct. 1991).

Общие методы манипуляций с нуклеиновыми кислотами описаны, например, в Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Second Edition, Vols. 1-3, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1989), или Ausubel, F. et al., *Current Protocols in Molecular Biology*, Green Publishing and Wiley-Interscience, New York (1987) и периодических изданиях, включенных в настоящее описание посредством ссылки. Как правило, ДНК, кодирующая полипептид, функционально связана с подходящими транскрипционными или трансляционными регуляторными элементами, происходящими из генов млекопитающих, вирусов или насекомых. Такие регуляторные элементы включают транскрипционный промотор, возможную последовательность оператора для контроля транскрипции, последовательность, кодирующую подходящий рибосомальный сайт связывания мРНК, и последовательности, контролирующие окончание транскрипции и трансляции. Дополнительно включены способность реплицироваться в хозяине, обычно обеспечиваемая точкой начала репликации, и селективный ген для облегчения распознавания трансформантов.

Описанные здесь белки могут быть получены рекомбинантно не только непосредственно, но также в виде полипептида, слитого с гетерологичным полипептидом, который предпочтительно представляет собой сигнальную последовательность, или с другим полипептидом, имеющим специфический сайт расщепления на N-конце зрелого белка или полипептида. Предпочтительно, выбранная гетерологичная сигнальная последовательность представляет собой такую последовательность, которая распознается и процессируется (то есть отщепляется сигнальной пептидазой) клеткой-хозяином.

Для прокариотических клеток-хозяев, которые не распознают и не процессируют нативную сигнальную последовательность, эту сигнальную последовательность заменяют прокариотической сигнальной последовательностью, выбранной, например, из группы лидерных последовательностей щелочной фосфатазы, пенициллиназы, 1 пр или термостабильного энтеротоксина II.

Для секреции дрожжами нативная сигнальная последовательность может быть заменена, например, дрожжевой лидерной последовательностью инвертазы, лидерной последовательностью фактора (включая лидерные последовательности альфа-фактора *Saccharomyces* и *Kluyveromyces*) или лидерной последовательностью кислой фосфатазы, лидерной последовательностью глюкоаминазы *C. albicans* или сигнальной последовательностью, описанной в патенте США 5631144. В случае экспрессии в клетках млекопитающих имеются сигнальные последовательности млекопитающих, а также вирусные секреторные лидерные последовательности, например сигнал gD простого герпеса. ДНК для таких областей-предшественника может быть лигирована в рамке считывания с ДНК, кодирующей белок.

И экспрессионные и клонирующие векторы содержат нуклеиновокислотную последовательность, которая позволяет вектору реплицироваться в одной или более выбранных клетках-хозяевах. Как правило, в клонирующих векторах эта последовательность является последовательностью, которая позволяет вектору реплицироваться независимо от хромосомной ДНК хозяина, и включает точки начала репликации или автономно реплицирующиеся последовательности. Такие последовательности

хорошо известны для различных бактерий, дрожжей и вирусов. Точка начала репликации из плазмиды pBR322 подходит для большинства грамотрицательных бактерий, 2-микронная точка начала репликации плазмиды подходит для дрожжей, а различные вирусные точки начала репликации (SV40, полиомавирус, аденовирус, VSV (вирус Варицелла-Зостер) или BPV (вирус папилломы крупного рогатого скота)) используют для клонирующих векторов в клетках млекопитающих. Как правило, компонент точки начала репликации не нужен для экспрессионных векторов млекопитающих (обычно может быть использовано только начало репликации вируса SV40, потому что он содержит ранний промотор).

Экспрессионные и клонирующие векторы могут содержать селективный ген, также называемый селективным маркером. Типичные селективные гены кодируют белки, которые (а) обеспечивают устойчивость к антибиотикам или другим токсинам, например к ампициллину, неомицину, метотрексату или тетрациклину, (б) дополняют ауксотрофный дефицит или (в) обеспечивают необходимыми питательными веществами, отсутствующими в сложных средах, например геном, кодирующим D-аланинрацемазу для *Bacilli*.

Экспрессионные и клонирующие векторы обычно содержат промотор, который распознается организмом-хозяином и функционально связан с нуклеиновой кислотой, кодирующей белок по изобретению, например фибронектиновый каркасный белок. Промоторы, подходящие для использования с прокариотическими хозяевами, включают промотор *rhoA*, бета-лактамазную и лактозную промоторные системы, щелочную фосфатазу, триптофановую (*trp*) промоторную систему и гибридные промоторы, такие как *tan* промотор. Однако подходят другие известные бактериальные промоторы. Промоторы для использования в бактериальных системах также содержат последовательность Шайна-Дальгарно (S.D.), функционально связанную с ДНК, кодирующей белок по изобретению. Последовательности промотора известны для эукариот. Практически все эукариотические гены имеют АТ-богатую область, расположенную примерно на 25-30 оснований выше сайта, где иницируется транскрипция. Другая последовательность, найденная на 70 - 80 оснований выше начала транскрипции многих генов, представляет собой область CNCAAT, где N может быть любым нуклеотидом. На 3'-конце большинства эукариотических генов имеется последовательность AATAAA,

которая может быть сигналом для добавления поли(А)-хвоста к 3'-концу кодирующей последовательности. Все эти последовательности соответствующим образом встраивают в эукариотические экспрессионные векторы.

Примеры подходящих последовательностей промоторов для использования с хозяевами-дрожжами включают промоторы для 3-фосфоглицераткиназы или других гликолитических ферментов, таких как энлаза, глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа, гексокиназа, пируватдекарбоксилаза, фосфофруктокиназа, глюкозо-6-фосфат-изомераза, 3-фосфоглицератмутаза, пируваткиназа, триозофосфат-изомераза, фосфоглюкозоизомераза и глюкокиназа.

Транскрипцию векторов в клетках-хозяевах млекопитающих можно контролировать, например, промоторами, полученными из геномов вирусов, таких как полиомавирус, вирус оспы кур, аденовирус (такой как аденовирус 2), вирус папилломы крупного рогатого скота, вирус саркомы птиц, цитомегаловирус, ретровирус, вирус гепатита В и наиболее предпочтительно вирус обезьяны 40 (SV40), из гетерологичных промоторов млекопитающих, например актинового промотора или иммуноглобулинового промотора, промоторов теплового шока, при условии что такие промоторы совместимы с системами клеток-хозяев.

Транскрипцию ДНК, кодирующей белок по изобретению, высшими эукариотами часто увеличивают путем встраивания энхансерной последовательности в вектор. Сейчас известны многие энхансерные последовательности из генов млекопитающих (глобин, эластаза, альбумин, α -фетопротеин и инсулин). Однако обычно используют энхансер из вируса эукариотической клетки. Примеры включают энхансер SV40 в поздней области от точки начала репликации (п.о. 100-270), энхансер раннего промотора цитомегаловируса, энхансер полиомы в поздней области от точки начала репликации и аденовирусные энхансеры. См. также Yaniv, *Nature*, 297:17-18 (1982) об усиливающих элементах активации эукариотических промоторов. Энхансер может быть присоединен к вектору в положении 5' или 3' к пептид-кодирующей последовательности, но предпочтительно расположен на участке 5' от промотора.

Экспрессионные векторы, используемые в клетках-хозяевах эукариот (например дрожжей, грибов, насекомых, растений, животных, в человеческих или ядродержащих клетках других многоклеточных организмов) также будут содержать последовательности, необходимые для прекращения транскрипции и для стабилизации мРНК. Такие последовательности обычно находятся в 5'- и, иногда, в 3'- нетранслируемых областях эукариотических или вирусных ДНК или кДНК. Эти области содержат нуклеотидные сегменты, транскрибируемые как полиаденилированные фрагменты в нетранслируемой части мРНК, кодирующей белок по изобретению. Одним из полезных компонентов окончания транскрипции является область полиаденилирования гормона роста крупного рогатого скота. См. WO 94/11026 и раскрытый в ней экспрессионный вектор.

Рекомбинантная ДНК также может включать любой тип последовательности белкового тега, который можно использовать для очистки белка. Примеры белковых тегов включают, без ограничения ими, гистидиновый тег, FLAG тег, мус тег, HA тег или GST тег. Соответствующие клонирующие и экспрессионные векторы для использования с бактериальными, грибковыми, дрожжевыми и млекопитающими клеточными хозяевами можно найти в *Cloning Vectors: A Laboratory Manual*, Elsevier, New York (1985), релевантное раскрытие которых включено в настоящее описание посредством ссылки.

Экспрессионную конструкцию вводят в клетку-хозяина, используя способ, соответствующий этой клетке-хозяину, очевидный специалисту в данной области. В данной области известны различные способы введения нуклеиновой кислоты в клетки-хозяева, включающие, без ограничения ими, электропорацию; трансфекцию с использованием хлорида кальция, хлорида рубидия, фосфата кальция, DEAE-декстрана или других веществ; баллистическую трансфекцию; липофекцию; и инфицирование (когда вектор является инфекционным агентом).

Подходящие клетки-хозяева включают прокариотов, дрожжей, клетки млекопитающих или бактериальные клетки. Подходящие бактерии включают грамотрицательные или грамположительные организмы, например *E. coli* или *Bacillus* spp. Также можно использовать для получения полипептидов дрожжи, предпочтительно из *Saccharomyces* species, такие как *S. cerevisiae*. Различные культуры клеток млекопитающих или насекомых также можно использовать для экспрессии рекомбинантных белков. Бакуловирусные системы для

продуцирования гетерологичных белков в клетках насекомых описаны в Luskow et al. (*Bio/Technology*, 6:47 (1988)). Примеры подходящих линий клеток-хозяев млекопитающих включают эндотелиальные клетки, клетки почек обезьяны COS-7, клетки CV-1, L-клетки, C127, 3T3, клетки яичника китайского хомячка (CHO), человеческие эмбриональные клетки почек, линии клеток HeLa, 293, 293T и ВНК. Очищенные полипептиды получают путем культивирования подходящих систем хозяин/вектор для экспрессии рекомбинантных белков. Для многих применений небольшой размер многих полипептидов, описанных здесь, делает экспрессию в *E. coli* предпочтительным способом экспрессии. Затем белок очищают из культуральной среды или клеточных экстрактов.

IX. Получение белка

Настоящее изобретение также относится к клеточным линиям, которые экспрессируют Комбинектин или его слитый белок. Создание и выделение клеточных линий, продуцирующих Комбинектин, можно осуществить с использованием стандартных методов, известных в данной области, таких как описаны здесь.

Клетки-хозяева трансформируют описанными здесь экспрессионными или клонирующими векторами для получения белка и культивируют в обычных питательных средах, модифицированных как это целесообразно для индуцирования промоторов, отбора трансформантов или амплификации генов, кодирующих нужные последовательности. В приведенных здесь примерах клетки-хозяева, используемые для высокоэффективного получения белков (НТРР) и для среднемасштабного производства, представляли собой клетки бактериального штамма HMS174.

Клетки-хозяева, используемые для получения белков по настоящему изобретению, можно культивировать в различных средах. Для культивирования клеток-хозяев пригодны имеющиеся в продаже среды, такие как Ham's F10 (Sigma), минимальная питательная среда ((MEM), (Sigma), RPMI-1640 (Sigma) и среда Игла в модификации Дульбекко ((DMEM), Sigma)). Кроме того, многие среды, описанные в Ham et al., *Meth. Enzymol.*, 58:44 (1979), Barites et al., *Anal. Biochem.*, 102:255 (1980), патентах США 4767704, 4657866, 4927762, 4560655, 5122469, 6048728, 5672502 или патенте США RE 30985, могут быть использованы в качестве культуральных сред для клеток-хозяев. Любая из этих сред может быть обогащена по мере необходимости гормонами и/или другими

факторами роста (такими как инсулин, трансферрин или эпидермальный фактор роста), солями (такими как хлорид натрия, кальций, магний и фосфат), буферами (такими как HEPES), нуклеотидами (такими как аденозин и тимидин), антибиотиками (такими как гентамицин), следовыми элементами (определяемыми как неорганические соединения, обычно присутствующие в конечных концентрациях в микромолярном диапазоне), и глюкозой или эквивалентным источником энергии. Любые другие необходимые добавки также могут быть включены в соответствующих концентрациях, которые известны специалистам в данной области. Условия культивирования, такие как температура, pH и тому подобное, являются такими, которые ранее использовались для клетки-хозяина, отобранной для экспрессии, и очевидны для специалиста обычной квалификации.

Раскрытые здесь белки также могут быть получены с использованием бесклеточных систем трансляции. Для этой цели нуклеиновые кислоты, кодирующие полипептид, должны быть модифицированы так, чтобы обеспечить возможность транскрипции *in vitro* с получением мРНК и чтобы обеспечить возможность бесклеточной трансляции мРНК в определенной используемой бесклеточной системе (эукариотической, такой как бесклеточная трансляционная система млекопитающих или дрожжей, или прокариотической, такой как бактериальная бесклеточная трансляционная система).

Белки по изобретению также могут быть получены посредством химического синтеза (например посредством методов, описанных в *Solid Phase Peptide Synthesis*, Second Edition, The Pierce Chemical Co., Rockford, Ill. (1984)). Модификации белка также могут быть осуществлены посредством химического синтеза.

Белки по настоящему изобретению могут быть очищены при помощи способов выделения/очистки белков, обычно известных в области химии белка. Неограничивающие примеры включают экстракцию, перекристаллизацию, высаливание (например сульфатом аммония или сульфатом натрия), центрифугирование, диализ, ультрафильтрацию, адсорбционную хроматографию, ионообменную хроматографию, гидрофобную хроматографию, хроматографию с нормальными фазами, хроматографию с обращенными фазами, гель-фильтрацию, гель-проникающую хроматографию, аффинную хроматографию, электрофорез, противоточное распределение или любую их

комбинацию. После очистки, полипептиды могут быть помещены в разные буферы и/или сконцентрированы любым из множества известных в данной области методов, включая, без ограничения ими, фильтрацию и диализ.

Очищенный полипептид предпочтительно является по меньшей мере на 85% чистым, или предпочтительно по меньшей мере на 95% чистым, и наиболее предпочтительно по меньшей мере на 98% чистым. Независимо от точного числового значения чистоты, полипептид является достаточно чистым для применения в качестве фармацевтического продукта.

Х. Биофизические и биохимические характеристики

Связывание белка по изобретению с молекулой-мишенью (например CD4 или gp41) может быть оценено через константы равновесия (например константу диссоциации, K_d) и через кинетические константы (например константу скорости ассоциации, k_{on} , и константе скорости диссоциации, k_{off}). Белок по изобретению обычно связывается с молекулой-мишенью с K_d менее 500 нМ, 100 нМ, 10 нМ, 1 нМ, 500 пМ, 200 пМ или 100 пМ, хотя допустимы более высокие значения K_d , когда k_{off} является достаточно низкой или k_{on} является достаточно высокой.

Анализы аффинности связывания *in vitro*

Белки, которые связываются с CD4 или gp41, могут быть идентифицированы с использованием различных анализов *in vitro*. Предпочтительно, анализы представляют собой высокопроизводительные анализы, которые позволяют проводить скрининг множества кандидатов одновременно.

В некоторых воплощениях биомолекулярные взаимодействия можно наблюдать в режиме реального времени с помощью системы BIACORE®, где используется SPR (поверхностный плазмонный резонанс) для обнаружения изменений резонансного угла света на поверхности тонкой золотой пленки на стеклянной подложке из-за изменений показателя преломления поверхности вплоть до 300 нм. При анализе BIACORE® получают константы скорости ассоциации, константы скорости диссоциации, константы равновесной диссоциации и константы аффинности. Аффинность связывания получают путем оценки констант скорости ассоциации и диссоциации с использованием системы поверхностного плазмонного резонанса BIACORE® (Biacore, Inc.). Биологический чип активируют для ковалентного связывания мишени. Затем

мишень разбавляют и вводят поверх чипа с получением сигнала иммобилизованного вещества в единицах ответа. Поскольку сигнал в резонансных единицах (RU) пропорционален массе иммобилизованного вещества, он отражает диапазон плотностей иммобилизованной мишени на матрице. Данные по ассоциации и диссоциации аппроксимируют одновременно в общем анализе для определения чистой скорости экспрессии для биомолекулярного взаимодействия 1:1, с получением наилучших аппроксимированных значения для k_{on} , k_{off} и R_{max} (максимальный ответ при насыщении). Равновесные константы диссоциации для связывания, K_d , рассчитывают из измерений SPR, как k_{off}/k_{on} .

В некоторых воплощениях Комбинектин по изобретению демонстрирует K_d 100 нМ или менее. Предпочтительно, K_d составляет 10 нМ или менее. Более предпочтительно, K_d составляет 1 нМ или менее.

В некоторых воплощениях Комбинектин по изобретению демонстрирует IC_{50} 5 нМ или менее, 4 нМ или меньше, 3 нМ или менее, 2,5 нМ или менее, 2 нМ или менее, 1,5 нМ или менее, 1 нМ или менее, 0,5 нМ или менее, 0,2 нМ или менее или 0,1 нМ или менее. Предпочтительно, IC_{50} составляет 1,5 нМ или менее. Более предпочтительно, IC_{50} составляет 0,5 нМ или менее.

Следует понимать, что описанные выше анализы являются иллюстративными и что любой способ определения аффинности связывания белков, известный в данной области, (например резонансный перенос энергии флуоресценции (FRET), ферментный иммуносорбентный анализ и анализы конкурентного связывания (например радиоиммуноанализы)) может быть использован для оценки аффинностей связывания Комбинектина по изобретению.

В настоящем изобретении анализы ELISA были использованы для идентификации Аднектинов, которые связываются с CD4 или gp41, с аффинностями, определенными посредством BIACORE® SPR. Анализы FACS были также использованы для определения EC_{50} связывания CD4-Аднектина (отдельно или как части целого Комбинектина) с CD4, естественно представленным на Т-клеточных поверхностях. Аффинности пептидов измеряли посредством BIACORE® SPR.

Как описано в таблице 5 ниже, диапазон аффинностей связывания (согласно SPR) CD4-Аднектинов с CD4 составлял от 0,3 нМ до 140 нМ;

диапазон связывания N17-Аднектинов с искусственными мишенями на основе gp41 составлял от 0,5 нМ до 40 нМ; диапазон связывания пептида составлял от 0,2 нМ до 70 нМ. SPR-основанные аффинности для Комбинектина по изобретению и для его отдельных компонентов показаны в Таблице 5 ниже.

Таблица 5

Аффинности связывания Комбинектина и отдельных компонентов

Белок	ID	Мишень	K_{on} (1/Мс)	K_{off} (1/с)	K_d (нМ)
CD4- Аднектин	ADX_6940_B01	CD4	1,9E+05	7,6E-04	4
N17- Аднектин	ADX_6200_A08	gp41 (IZN24)	7,0E+06	3,3E-03	0,5
пептид	203613-24	gp41 (PRD- 828)	2,3E+06	2,5E-04	0,1
HSA- Комбинектин	BMT-180280	CD4	7,6E+03	8,3E-04	109
HSA- Комбинектин	BMT-180280	gp41 (IZN24)	8,1E+05	1,7E-03	2
HSA- Комбинектин	BMT-180280	gp41 (PRD- 828)	9,6E+05	1,8E-04	0,2

In Vitro Анализы ингибирующей активности

Существуют различные признанные в данной области системы *in vitro*, которые позволяют исследовать эффективность Комбинектина (или отдельных ингибиторов, или их комбинации) против инфекции ВИЧ-1. Они включают системы, которые обеспечивают возможность полной репликации лабораторного вируса или клинических изолятов различных штаммов в культивируемых клетках или культурах моноцитов периферической крови. Кроме того, для анализа эффективности Комбинектина, отдельных ингибиторов или их комбинаций можно использовать системы, которые воспроизводят ранние стадии проникновения инфекции в клетку без использования жизнеспособного вируса. Эти системы включают, без ограничения ими, “псевдотипированные” вирусы, содержащие делеции, которые делают их

неспособными продуцировать инфекционные вирионы, или клетки, которые экспрессируют только ген gp160 ВИЧ, который можно использовать для мониторинга специфической реакции слияния ВИЧ-1 с клетками-мишенями.

In Vivo Модели

Специалисту в данной области известны различные признанные в данной области животные модели, которые обеспечивают возможность репликации и в некоторых случаях воспроизводят симптомы ВИЧ-инфекции. Эти модели могут быть использованы для анализа эффективности Комбинектина, отдельных ингибиторов или их комбинаций по изобретению.

XI. Применения в терапии

В одном аспекте настоящего изобретения предложены Комбинектины для лечения ВИЧ. Соответственно, в некоторых воплощениях в изобретении предложены способы ослабления или ингибирования слияния ВИЧ у субъекта, включающие введение эффективного количества Комбинектина по изобретению субъекту. В некоторых воплощениях субъект представляет собой человека. В некоторых воплощениях Комбинектин по изобретению является фармацевтически приемлемым для млекопитающих, в частности человека. "Фармацевтически приемлемый" полипептид относится к полипептиду, который вводят животному без существенных неблагоприятных медицинских последствий.

В некоторых воплощениях Комбинектин по изобретению вводят субъекту в комбинации (одновременно или отдельно) с агентом, известным в данной области, как полезный для конкретного расстройства или заболевания, подлежащего лечению.

В некоторых воплощениях целевая популяция пациентов для терапии Комбинектином представляет собой популяцию, которая не поддается стандартной терапии для подлежащего лечению заболевания, из-за, например, возраста, ранее существовавших состояний, генетических характеристик и/или сопутствующих заболеваний. Комбинектин по изобретению может служить альтернативой существующим терапевтическим методам, которые связаны со значительными побочными эффектами или проблемами безопасности.

В некоторых воплощениях целевая популяция пациентов для терапии Комбинектином состоит из неинфицированных субъектов с высоким риском инфицирования из-за образа жизни или другихотягающих факторов.

Комбинектин используют для защиты этих субъектов от инфицирования ВИЧ (доконтактная профилактика).

XII. Фармацевтические композиции

В настоящем изобретении предложены фармацевтические композиции, содержащие Комбинектин или его слитые белки, описанные здесь, где композиция по существу не содержит эндотоксин или по меньшей мере содержит не более приемлемых уровней эндотоксинов, определенных органом государственного регулирования и контроля (например FDA).

Композиции по настоящему изобретению могут находиться в форме пилюли, таблетки, капсулы, жидкости или таблетки с замедленным высвобождением для перорального введения; жидкости для внутривенного, подкожного или парентерального введения; или геля, лосьона, мази, крема или полимера или другого носителя с замедленным высвобождением для местного применения, или распыляемой суспензии, подходящей для ингаляционного или интраназального введения.

Способы получения композиций, хорошо известные в данной области, можно найти, например, в Gennaro, A.R., ed., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA (2000). Композиции для парентерального введения могут, например, содержать эксципиенты, стерильную воду, физиологический раствор, полиалкиленгликоли, такие как полиэтиленгликоль, масла растительного происхождения или гидрированные нафталины. Для контролирования высвобождения соединений можно использовать биосовместимый, биоразлагаемый лактидный полимер, лактидный/гликолидный сополимер или сополимеры полиоксиэтилена и полиоксипропилена. Композиции наночастиц (например биоразлагаемые наночастицы, твердые липидные наночастицы, липосомы) можно использовать для контролирования биораспределения соединений. Другие потенциально пригодные парентеральные системы доставки включают частицы сополимера этилена и винилацетата, осмотические насосы, имплантируемые инфузионные системы и липосомы. Концентрация соединения в композиции варьируется в зависимости от ряда факторов, включая дозу вводимого лекарственного средства и путь введения. Приемлемые носители, эксципиенты или стабилизаторы являются нетоксичными для реципиентов в используемых дозах и концентрациях и включают буферы, такие как фосфатный, цитратный и

другие органические кислоты; антиоксиданты, включающие аскорбиновую кислоту и метионин; консерванты (такие как октадецилдиметилбензиламмония хлорид, гексаметония хлорид, бензалкония хлорид, бензетония хлорид, фенол, бутиловый или бензиловый спирт, алкилпарабены, такие как метил- или пропилпарабен, катехол, резорцин; циклогексанол; 3-пентанол; и *m*-крезол); низкомолекулярные полипептиды (менее чем примерно 10 остатков); белки, такие как сывороточный альбумин, желатин или иммуноглобулины; гидрофильные полимеры, такие как поливинилпирролидон; аминокислоты, такие как глицин, глутамин, аспарагин, гистидин, аргинин или лизин; моносахариды, дисахариды и другие углеводы, включая глюкозу, маннозу или декстраны; хелатирующие агенты, такие как ЭДТА; сахара, такие как сахароза, маннит, трегалоза или сорбит; солеобразующие противоионы, такие как натрий; комплексы металлов (например Zn-белковые комплексы); и/или неионные поверхностно-активные вещества, такие как Tween, PLURONIC® или полиэтиленгликоль (ПЭГ).

Активные ингредиенты также могут быть включены в микрокапсулы, полученные, например, методами коацервации или посредством межфазной полимеризации, например в гидроксиметилцеллюлозную или желатиновую микрокапсулу и поли-(метилметакрилатную) микрокапсулу, соответственно, в коллоидные системы доставки лекарств (например липосомы, альбуминовые микросферы, микроэмульсии, наночастицы и нанокапсулы) или в макроэмульсии. Такие методы раскрыты в Osol, A., ed., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16th Edition (1980).

Могут быть изготовлены препараты с замедленным высвобождением. Подходящие примеры препаратов с замедленным высвобождением включают полупроницаемые матрицы из твердых гидрофобных полимеров, содержащие белки по изобретению, где матрицы находятся в виде формованных изделий, например пленок или микрокапсул. Примеры матриц с замедленным высвобождением включают сложные полиэферы, гидрогели (например поли(2-гидроксиэтилметакрилат) или поливиниловый спирт), полилактиды (патент US 3773919), сополимеры L-глутаминовой кислоты и этил-L-глутамата, неразлагаемый этиленвинилацетат, разлагаемые сополимеры молочной и гликолевой кислот, такие как LUPRON DEPOT® (инъецируемые микросферы, состоящие из сополимера молочной и гликолевой кислот и ацетата

леупролида) и поли-D-(-)- 3-гидроксимасляную кислоту. Хотя полимеры, такие как этилен-винилацетат и молочная кислота-гликолевая кислота, позволяют высвобождать молекулы в течение более чем 100 суток, некоторые гидрогели высвобождают белки в течение более коротких периодов времени. Когда инкапсулированные белки по изобретению могут оставаться в организме в течение длительного времени, они могут денатурировать или агрегировать в результате воздействия влаги при 37°C, что приводит к потере биологической активности и к возможным изменениям иммуногенности. Могут быть разработаны рациональные стратегии стабилизации в зависимости от вовлеченного механизма. Например, если обнаружено, что механизм агрегации представляет собой межмолекулярное образование S-S-связи посредством тио-дисульфидного обмена, стабилизация может быть достигнута путем модификации сульфгидрильных остатков, лиофилизации из кислых растворов, контроля влажности с использованием соответствующих добавок и разработки конкретных композиций полимерной матрицы.

Композиции по настоящему изобретению для перорального применения включают таблетки, содержащие активный(е) ингредиент(ы) в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми эксципиентами. Эти эксципиенты могут представлять собой, например, инертные разбавители или наполнители (например сахарозу и сорбит), смазывающие агенты, скользящие вещества и антиадгезивные вещества (например стеарат магния, стеарат цинка, стеариновую кислоту, кремнеземы, гидрированные растительные масла или тальк). Композиции для перорального применения также могут быть представлены в виде жевательных таблеток или в виде твердых желатиновых капсул, где активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, или в виде мягких желатиновых капсул, где активный ингредиент смешан с водой или масляной средой.

Фармацевтическая композиция, предназначенная для использования для введения *in vivo*, обычно должна быть стерильной. Это может быть достигнуто посредством фильтрации через стерильные фильтрационные мембраны. Когда композиция лиофилизована, стерилизация с использованием этого метода может быть проведена либо до, либо после лиофилизации и восстановления влагосодержания. Композиция для парентерального введения может храниться в лиофилизованной форме или в растворе. Кроме того, парентеральные

композиции обычно помещают в контейнер, имеющий стерильный порт доступа, например пакет для внутривенного раствора или флакон, имеющий пробку, прокалываемую иглой для подкожной инъекции.

После приготовления фармацевтической композиции ее можно хранить в стерильных флаконах в виде раствора, суспензии, геля, эмульсии, твердого вещества или обезвоженного или лиофилизированного порошка. Такие препараты могут храниться либо в готовой к употреблению форме, либо в форме (например лиофилизированной), которая требует восстановления влагосодержания перед введением.

Композиции в настоящем изобретении также могут содержать более одного активного соединения, если это необходимо для конкретного поддаваемого лечению показания, предпочтительно соединения, взаимодополняющие активности которых не оказывают неблагоприятного влияния друг на друга. Такие молекулы подходящим образом присутствуют в комбинации в количестве, эффективном для предполагаемой цели.

XIII. Введение

Фармацевтическую композицию, содержащую Комбинектин или его слитый белок по настоящему изобретению, можно вводить субъекту с ВИЧ, используя стандартные способы введения, включающие пероральное, парентеральное, легочное, трансдермальное, внутримышечное, интраназальное, буккальное, сублингвальное или суппозиторное введение. Предпочтительно введение Комбинектинов по изобретению является парентеральным. Термин "парентеральное", при использовании здесь, включает внутривенное, внутримышечное, подкожное, ректальное, вагинальное или внутрибрюшинное введение. Предпочтительной является периферическая системная доставка посредством внутривенной, или внутрибрюшинной, или подкожной инъекции.

Терапевтически эффективная доза относится к дозе, которая обеспечивает терапевтический эффект, для которого ее вводят. Эффективное количество фармацевтической композиции, которое следует использовать терапевтически, зависит, например, от терапевтического контекста и целей. Специалисту в данной области понятно, что подходящие для лечения уровни доз будут, таким образом, варьироваться в зависимости, в частности, от вводимого вещества, показания, для которого используют связывающее

вещество, пути введения и размера (массы тела, площади поверхности тела и размера органа) и состояния (возраста и общего состояния здоровья) пациента.

Например, терапевтически эффективная доза может быть определена сначала либо в анализах клеточных культур, либо в животных моделях, таких как мыши, крысы, кролики, собаки, свиньи или обезьяны. Животная модель может также использоваться для определения подходящего диапазона концентраций и пути введения. Такая информация затем может быть использована для определения пригодных доз и путей введения людям.

Точная доза будет определена с учетом факторов, связанных с субъектом, нуждающимся в лечении, и может быть установлена с использованием стандартных методов. Дозу и введение регулируют так, чтобы обеспечить достаточные уровни активного соединения или поддерживать нужный эффект. Факторы, которые могут быть приняты во внимание, включают тяжесть болезненного состояния, общее состояние здоровья субъекта, возраст, массу и пол субъекта, время и частоту введения, комбинацию(и) лекарственных средств, чувствительность реакции и ответ на терапию. В общем случае, Комбинектин по настоящему изобретению вводят в количестве от примерно 0,01 мг/кг до примерно 50 мг/кг в сутки, предпочтительно от примерно 0,01 мг/кг до примерно 30 мг/кг в сутки, наиболее предпочтительно от примерно 0,01 мг/кг до примерно 20 мг/кг в сутки. В некоторых воплощениях Комбинектин по настоящему изобретению вводят в еженедельных дозах от примерно 0,01 мг/кг до примерно 10 мг/кг, более предпочтительно от примерно 0,01 до примерно 5 мг/кг, наиболее предпочтительно от примерно 0,01 до примерно 1 мг/кг. Альтернативно, Комбинектин по изобретению вводят в количестве от примерно 15 до примерно 100 мг/неделя, от примерно 20 до примерно 80 мг/неделя, от примерно 20 до примерно 60 мг/неделя или от примерно 20 до примерно 25 мг/неделя.

Частота введения дозы зависит от фармакокинетических параметров связывающего агента в используемой композиции. Обычно композицию вводят до тех пор, пока не будет достигнута доза, при которой достигается нужный эффект. Таким образом, композицию можно вводить в виде разовой дозы или в виде нескольких доз (в одинаковых или в разных концентрациях/дозах) в течение некоторого времени или в виде непрерывной инфузии. Обычно производят дополнительное уточнение подходящей дозы. Подходящие дозы

могут быть установлены путем использованием соответствующих данных о зависимости эффекта от дозы. Например, Комбинектин может назначаться ежесуточно (например один, два, три раза или четыре раза в сутки) или реже (например один раз за двое суток, один или два раза в неделю или ежемесячно). Кроме того, как известно в данной области, могут потребоваться корректировки на возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, питание, время введения, взаимодействие с лекарственными средствами и тяжесть заболевания, и они могут быть установлены с помощью обычных экспериментов специалистами в данной области. Комбинектин вводят подходящим образом пациенту за один раз или посредством целого ряда обработок.

Введение Комбинектина или его слияния, а также одного или более дополнительных терапевтических агентов либо путем совместного введения, либо путем последовательного введения может происходить, как описано выше для терапевтических применений. Подходящие фармацевтически приемлемые носители, разбавители и эксципиенты для совместного введения, как понятно специалисту в данной области, зависят от особенностей конкретного вводимого терапевтического агента.

XIV. Наборы и изделия

Комбинектин по изобретению может быть представлен в наборе, упакованной комбинации реагентов в заранее определенных количествах с инструкциями для применения в терапевтических или диагностических способах по изобретению.

Например, в одном воплощении изобретения предложено изделие, содержащее вещества, пригодные для лечения и предупреждения расстройств или состояний, описанных выше. Это изделие содержит контейнер и ярлык. Подходящие контейнеры включают, например, бутылки, флаконы, шприцы и пробирки. Контейнеры могут быть сделаны из различных материалов, таких как стекло или пластик. Контейнер содержит композицию по изобретению, которая эффективна для лечения ВИЧ, и может иметь стерильный порт доступа (например, контейнер может представлять собой пакет для внутривенного раствора или флакон, имеющий пробку, прокалываемую иглой для подкожной инъекции). Активным агентом в композиции является Комбинектин по изобретению. На ярлыке, прикрепленном или приложенном к контейнеру,

указано, что композиция используется для лечения ВИЧ. Изделие может дополнительно содержать второй контейнер, содержащий фармацевтически приемлемый буфер, такой как забуференный фосфатом физиологический раствор, раствор Рингера и раствор декстрозы. Он также может включать другие вещества, желательные с коммерческой и пользовательской точки зрения, включая другие буферы, разбавители, фильтры, иглы, шприцы и вкладыши для упаковки с инструкциями по применению.

Включение посредством ссылки

Все документы и ссылки, включая патентные документы и веб-сайты, описанные здесь, отдельно включены посредством ссылки в данный документ в такой же степени, как если бы они были написаны в этом документе полностью или частично.

Изобретение теперь описано со ссылкой на следующие примеры, которые являются лишь иллюстративными и не предназначены для ограничения настоящего изобретения. Хотя изобретение описано подробно и со ссылкой на конкретные его воплощения, специалисту в данной области техники очевидно, что могут быть сделаны различные изменения и модификации изобретения без отступления от его сущности и объема.

ПРИМЕРЫ

Пример 1 - Получение/очистка Комбинектина

Тандем ВИЧ Комбинектин - Бактериальный

Бактериальные клетки BL21(DE3) трансформировали ДНК.

Клетки выращивали в бактериальной культуре при ~37 °C до OD₆₀₀.

Температуру культивирования снижали до ~30 °C и культуру индуцировали с помощью IPTG (изопропилтиогалактозид) и собирали через несколько часов.

Клетки собирали с помощью центрифугирования.

Выделение белка осуществляли с использованием химического лизиса и MICROFLUIDIZER®, с последующим осветлением посредством центрифугирования или тангенциально-поточной фильтрации. Лизат обрабатывали немедленно или замораживали для последующего использования.

Очистка посредством хроматографии с гидрофобным взаимодействием с последующей гидроксиапатитной хроматографией и/или ионообменной

хроматографией. Смесь составляли и концентрировали с использованием тангенциально-поточной фильтрации.

Конструкция ВИЧ Комбинектин-Fc; культура клеток млекопитающих ДНК трансфицируют в подходящие клетки млекопитающих.

Клетки выращивали в клеточной культуре.

Клетки собирали посредством центрифугирования и/или фильтрования.

Для очистки использовали аффинную хроматографию и ионообменную хроматографию.

Смесь составляли и концентрировали с использованием тангенциально-поточной фильтрации.

Конструкция ВИЧ Комбинектин-HuSA; культура клеток млекопитающих ДНК трансфицировали в подходящие клетки млекопитающих.

Клетки выращивали в клеточной культуре.

Клетки собирали посредством центрифугирования и/или фильтрования.

Для очистки использовали хроматографию гидрофобного взаимодействия с последующей гидроксиапатитной хроматографией и/или ионообменной хроматографией.

Смесь составляли и концентрировали с использованием тангенциально-поточной фильтрации.

Пример 2 – анализ активности Комбинектина

Клетки MT-2, клетки HEK 293T и провирусный ДНК-клон NL_{4.3} были получены из программы по СПИД и референтным реагентам (AIDS Research and Reference Reagent) Национального института здравоохранения (NIH). Клетки MT-2 размножали в среде RPMI 1640 с добавлением 10% инаktivированной нагреванием фетальной бычьей сыворотки (FBS), 10 mM буфера HEPES, pH 7,55, и 2 mM L-глутамин. Клетки HEK 293T размножали в среде DMEM с добавлением 10% инаktivированной нагреванием фетальной бычьей сыворотки FBS, 10 mM буфера HEPES, pH 7,55, и 2 mM L-глутамин. Рекомбинантный вирус NL-Rluc, в котором часть гена *nef* из провирусного клона NL_{4.3} была заменена геном люциферазы *Renilla*, был сконструирован в Bristol-Myers Squibb. Репликационно-компетентный вирус собирали через 3 суток после трансфекции клеток HEK 293T модифицированным провирусным клоном pNL-Rluc. Трансфекцию проводили, используя Lipofectamine Plus (Invitrogen, Carlsbad, CA) в соответствии с инструкцией производителя. Вирус титровали в

клетках MT-2 с использованием активности люциферазного фермента в качестве биомаркера. Вирус NL-Rluc использовали для инфицирования клеток MT-2 с множественностью 0,01 в течение 1 часа перед добавлением к пептидам в 96-луночных планшетах. Пептиды последовательно разбавляли в три раза и 11 концентраций помещали в планшеты в трех параллелях. Через 4-5 суток инкубации клетки обрабатывали и количественно оценивали в отношении роста вируса по количеству экспрессированной люциферазы. Люциферазу определяли количественно с использованием набора Dual Luciferase от Promega (Madison, WI) с изменениями в протоколе изготовителя. Разбавленный раствор пассивного лизиса предварительно смешивали с ресуспендированным реагентом для люциферазного анализа и затем ресуспендировали в субстрате STOP & GLO® (в соотношении 2:1:1). В каждую аспирированную лунку на аналитических планшетах добавляли в общей сложности 50 мкл смеси, и люциферазную активность измеряли немедленно на Wallac TriLux (Perkin-Elmer, Waltham, MA). 50%-ную эффективную концентрацию (EC50) рассчитывали путем сравнения количества люциферазы, продуцируемой в присутствии ингибирующего пептида, по сравнению с лунками, куда пептид не был добавлен.

Пример 3 – Определение фармакокинетики Комбинектина

Модель трансгенных мышей с человеческим CD4

Самцов и самок гетерозиготных мышей с человеческим CD4 получали из Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME.

Фармакокинетические (PK) исследования на мышах WT (дикого типа)

8-21-суточные исследования с однократной IV (внутривенной) болюсной дозой проводили на самках мышей C57Bl/6 WT для оценки PK-свойств различных Комбинектинов. Слияния Fc-Комбинектин вводили в дозе 10 мг/кг и слияния HSA-Комбинектина вводили в дозе 8,8мг/кг. Образцы плазмы собирали в CPD и хранили при температуре -80°C вплоть до анализа.

Фармакокинетические (PK) исследования на мышах hCD4

7-10-суточные исследования с однократной IV болюсной дозой проводили на гетерозиготных мышах hCD4 для оценки PK-свойств различных Комбинектинов в присутствии мишени. Дозы Комбинектина и методы сбора проб были такими же, как описано выше для мышей WT.

Исследования на яванских макаках

1-Недельное исследование с однократной дозой было выполнено на самках яванского макака для определения PK Комбинектинов. После дозы 1 мг/кг, в определенные моменты времени, образцы сыворотки собирали, аликвотировали и быстро замораживали для MSD (масс-селективный детектор) или LC/MS (жидкостная хроматография с масс-спектрометрией) анализа.

Фармакокинетические измерения

Уровни лекарственного средства измеряли в плазме мышей и яванского макака с использованием технологической платформы Mesoscale или колориметрических форматов ELISA. Слияния Fc-Комбинектина захватывали белком PRD828 (BMS), который специфически связывается с пептидным компонентом Комбинектинов, и детектировали с использованием pAb козы против человеческого IgG Fc, конъюгированного с HRP (пероксидаза хрена) (Pierce #31413). Слияния HSA-Комбинектина захватывали белком PRD828 и детектировали с использованием pAb козы против HSA (Bethyl, TX #A80-229A), которые были помечены рутением. Концентрации проб рассчитывали из стандартной кривой, используя 5-параметрическое логарифмическое соответствие. Некомпаратментные анализы выполняли с использованием Phoenix WINNONLIN® 6.3 (Pharsight Corporation, Mountain View, CA), используя плазменную модель и линейно-логарифмический метод расчета.

SEQUENCE LISTING

<110> BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

<120> POLYPEPTIDES TARGETING HIV FUSION

<130> 12358-WO-PCT

<150> US 62/152,271

<151> 2015-04-24

<150> US 62/257,474

<151> 2015-11-19

<160> 428

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 94

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Human fibronectin

<400> 1

Val	Ser	Asp	Val	Pro	Arg	Asp	Leu	Glu	Val	Val	Ala	Ala	Thr	Pro	Thr
1				5					10					15	

Ser	Leu	Leu	Ile	Ser	Trp	Asp	Ala	Pro	Ala	Val	Thr	Val	Arg	Tyr	Tyr
			20					25					30		

Arg	Ile	Thr	Tyr	Gly	Glu	Thr	Gly	Gly	Asn	Ser	Pro	Val	Gln	Glu	Phe
		35					40					45			

Thr	Val	Pro	Gly	Ser	Lys	Ser	Thr	Ala	Thr	Ile	Ser	Gly	Leu	Lys	Pro
	50					55					60				

Gly	Val	Asp	Tyr	Thr	Ile	Thr	Val	Tyr	Ala	Val	Thr	Gly	Arg	Gly	Asp
65					70					75					80

Ser	Pro	Ala	Ser	Ser	Lys	Pro	Ile	Ser	Ile	Asn	Tyr	Arg	Thr
				85					90				

<210> 2

<211> 172

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> GP41 External domain

<400> 2

Ala	Val	Gly	Ile	Gly	Ala	Met	Phe	Leu	Gly	Phe	Leu	Gly	Ala	Ala	Gly
1				5					10					15	

Ser Thr Met Gly Ala Ala Ser Val Thr Leu Thr Val Gln Ala Arg Gln
20 25 30

Leu Leu Ser Gly Ile Val Gln Gln Gln Asn Asn Leu Leu Arg Ala Ile
35 40 45

Glu Ala Gln Gln His Leu Leu Gln Leu Thr Val Trp Gly Ile Lys Gln
50 55 60

Leu Gln Ala Arg Val Leu Ala Val Glu Arg Tyr Leu Lys Asp Gln Gln
65 70 75 80

Leu Leu Gly Ile Trp Gly Cys Ser Gly Lys Leu Ile Cys Thr Thr Ala
85 90 95

Val Pro Trp Asn Ala Ser Trp Ser Asn Lys Ser Leu Asp Glu Ile Trp
100 105 110

Asn Asn Met Thr Trp Met Glu Trp Glu Arg Glu Ile Asp Asn Tyr Thr
115 120 125

Gly Leu Ile Tyr Thr Leu Ile Glu Glu Ser Gln Asn Gln Gln Glu Lys
130 135 140

Asn Glu Gln Glu Leu Leu Glu Leu Asp Lys Trp Ala Ser Leu Trp Asn
145 150 155 160

Trp Phe Asp Ile Thr Asn Trp Leu Trp Tyr Ile Lys
165 170

<210> 3
<211> 251
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Combinectin

<400> 3

Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro
1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Asp Ala Pro Ala Val Thr Val His Ser
20 25 30

Tyr His Ile Gln Tyr Trp Pro Leu Gly Ser Tyr Gln Arg Tyr Gln Val
35 40 45

Phe Ser Val Pro Gly Ser Lys Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys
50 55 60

Pro Gly Val Glu Tyr Gln Ile Arg Val Tyr Ala Glu Thr Gly Arg Gly
65 70 75 80

Glu Ser Asp Gln Ser Leu Gly Trp Ile Gln Ile Gly Tyr Arg Thr Glu
85 90 95

Glu Ser Pro Glu Pro Glu Thr Pro Glu Asp Glu Gly Val Ser Asp Val
100 105 110

Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile
115 120 125

Ser Trp Gln Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr
130 135 140

Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser
145 150 155 160

Val Leu Ser Thr Ala Glu Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr
165 170 175

Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Arg Gly Val Asp Ser Ala Pro Ile
180 185 190

Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
195 200 205

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Tyr Glu Ala Arg
210 215 220

Ile Glu Ala Leu Ile Arg Ala Ala Gln Glu Gln Gln Glu Lys Asn Glu
225 230 235 240

Ala Ala Leu Arg Glu Leu Tyr Lys Trp Ala Leu
245 250

<210> 4
<211> 497
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Combinectin

<400> 4

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

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

Ala Val Thr Val His Ser Tyr His Ile Gln Tyr Trp Pro Leu Gly Ser
275 280 285

Tyr Gln Arg Tyr Gln Val Phe Ser Val Pro Gly Ser Lys Ser Thr Ala
290 295 300

Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Glu Tyr Gln Ile Arg Val Tyr
305 310 315 320

Ala Glu Thr Gly Arg Gly Glu Ser Asp Gln Ser Leu Gly Trp Ile Gln
325 330 335

Ile Gly Tyr Arg Thr Glu Glu Ser Pro Glu Pro Glu Thr Pro Glu Asp
340 345 350

Glu Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
355 360 365

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Gln Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg
370 375 380

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

Glu Phe Thr Val Pro Ser Val Leu Ser Thr Ala Glu Ile Ser Gly Leu
405 410 415

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Arg Gly
420 425 430

Val Asp Ser Ala Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Gly Gly Gly
435 440 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
450 455 460

Ser Glu Tyr Glu Ala Arg Ile Glu Ala Leu Ile Arg Ala Ala Gln Glu
465 470 475 480

Gln Gln Glu Lys Asn Glu Ala Ala Leu Arg Glu Leu Tyr Lys Trp Ala
485 490 495

Leu

<210> 5

<211> 251

<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Combinectin

<400> 5

Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro
1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Asp Ala Pro Ala Val Thr Val His Ser
20 25 30

Tyr His Ile Gln Tyr Trp Pro Leu Gly Ser Tyr Gln Arg Tyr Gln Val
35 40 45

Phe Ser Val Pro Gly Ser Lys Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys
50 55 60

Pro Gly Val Glu Tyr Gln Ile Arg Val Tyr Ala Glu Thr Gly Arg Gly
65 70 75 80

Glu Ser Asp Gln Ser Leu Gly Trp Ile Gln Ile Gly Tyr Arg Thr Glu
85 90 95

Glu Ser Pro Glu Pro Glu Thr Pro Glu Asp Glu Gly Val Ser Asp Val
100 105 110

Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile
115 120 125

Ser Trp Glu Tyr Asn Val Asn Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr
130 135 140

Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser
145 150 155 160

Val Leu Ser Ser Ala Gln Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr
165 170 175

Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Arg Gly Val Asp Ser Ala Pro Ile
180 185 190

Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
195 200 205

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Tyr Glu Ala Arg
210 215 220

Ile Glu Ala Leu Ile Arg Ala Ala Gln Glu Gln Gln Glu Lys Asn Glu
225 230 235 240

Ala Ala Leu Arg Glu Leu Trp Lys Trp Ala Ser
245 250

<210> 6
<211> 497
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Combinectin

<400> 6

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

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

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

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

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
450 455 460

Ser Glu Tyr Glu Ala Arg Ile Glu Ala Leu Ile Arg Ala Ala Gln Glu
465 470 475 480

Gln Gln Glu Lys Asn Glu Ala Ala Leu Arg Glu Leu Trp Lys Trp Ala
485 490 495

Ser

<210> 7
<211> 251
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Combinectin

<400> 7

Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro
1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Asp Ala Pro Ala Val Thr Val His Ser
20 25 30

Tyr His Ile Gln Tyr Trp Pro Leu Gly Ser Tyr Gln Arg Tyr Gln Val
35 40 45

Phe Ser Val Pro Gly Ser Lys Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys
50 55 60

Pro Gly Val Glu Tyr Gln Ile Arg Val Tyr Ala Glu Thr Gly Arg Gly
65 70 75 80

Glu Ser Asp Gln Ser Leu Gly Trp Ile Gln Ile Gly Tyr Arg Thr Pro
85 90 95

Glu Ser Pro Glu Pro Glu Thr Pro Glu Asp Glu Gly Val Ser Asp Val
100 105 110

Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile
115 120 125

Ser Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr
130 135 140

Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser
145 150 155 160

Val Leu Ser Ser Ala Glu Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr
165 170 175

Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Ile Asp Ser Pro Pro Ile
180 185 190

Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
195 200 205

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Tyr Glu Ala Arg
210 215 220

Ile Glu Ala Leu Ile Arg Ala Ala Gln Glu Gln Gln Glu Lys Asn Glu
225 230 235 240

Ala Ala Leu Arg Glu Leu Tyr Lys Trp Ala Leu
245 250

<210> 8
<211> 857
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Combinectin

<400> 8

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Ala Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys
420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Glu Ser Pro Glu Pro Glu Thr
580 585 590

Pro Glu Asp Glu Ser Pro Glu Pro Glu Thr Pro Glu Asp Glu Gly Val
595 600 605

Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser
610 615 620

Leu Leu Ile Ser Trp Asp Ala Pro Ala Val Thr Val His Ser Tyr His
625 630 635 640

Ile Gln Tyr Trp Pro Leu Gly Ser Tyr Gln Arg Tyr Gln Val Phe Ser
645 650 655

Val Pro Gly Ser Lys Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly
660 665 670

Val Glu Tyr Gln Ile Arg Val Tyr Ala Glu Thr Gly Arg Gly Glu Ser
675 680 685

Asp Gln Ser Leu Gly Trp Ile Gln Ile Gly Tyr Arg Thr Pro Glu Ser
690 695 700

Pro Glu Pro Glu Thr Pro Glu Asp Glu Gly Val Ser Asp Val Pro Arg
705 710 715 720

Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp
725 730 735

Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu
740 745 750

Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val Leu
755 760 765

Ser Ser Ala Glu Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile
770 775 780

Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Ile Asp Ser Pro Pro Ile Ser Ile
785 790 795 800

Asn Tyr Arg Thr Glu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
805 810 815

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Tyr Glu Ala Arg Ile Glu
820 825 830

Ala Leu Ile Arg Ala Ala Gln Glu Gln Gln Glu Lys Asn Glu Ala Ala
835 840 845

Leu Arg Glu Leu Tyr Lys Trp Ala Leu
850 855

<210> 9

<211> 253

<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Combinectin

<400> 9

Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro
1 5 10 15

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Asp Ala Pro Ala Val Thr Val His Ser
20 25 30

Tyr His Ile Gln Tyr Trp Pro Leu Gly Ser Tyr Gln Arg Tyr Gln Val
35 40 45

Phe Ser Val Pro Gly Ser Lys Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys
50 55 60

Pro Gly Val Glu Tyr Gln Ile Arg Val Tyr Ala Glu Thr Gly Gly Ala
65 70 75 80

Asp Ser Asp Gln Ser Phe Gly Trp Ile Gln Ile Gly Tyr Arg Thr Pro
85 90 95

Glu Ser Pro Glu Pro Glu Thr Pro Glu Asp Glu Gly Val Ser Asp Val
100 105 110

Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile
115 120 125

Ser Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr
130 135 140

Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser
145 150 155 160

Val Leu Ser Thr Ala Glu Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr
165 170 175

Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Arg Gly Val Asp Ser Ala Pro Ile
180 185 190

Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
195 200 205

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Thr Ile Ala Glu Tyr Ala
210 215 220

Ala Arg Ile Glu Ala Leu Ile Arg Ala Ala Gln Glu Gln Gln Glu Lys
225 230 235 240

Asn Glu Ala Ala Leu Arg Glu Leu Tyr Lys Trp Ala Ser
245 250

<210> 10
<211> 863
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Combinectin

<400> 10

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Ala Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
180 185 190

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

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
580 585 590

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
595 600 605

Gly Ser Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala
610 615 620

Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Asp Ala Pro Ala Val Thr Val
625 630 635 640

His Ser Tyr His Ile Gln Tyr Trp Pro Leu Gly Ser Tyr Gln Arg Tyr
645 650 655

Gln Val Phe Ser Val Pro Gly Ser Lys Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly
660 665 670

Leu Lys Pro Gly Val Glu Tyr Gln Ile Arg Val Tyr Ala Glu Thr Gly
675 680 685

Gly Ala Asp Ser Asp Gln Ser Phe Gly Trp Ile Gln Ile Gly Tyr Arg
690 695 700

Thr Pro Glu Ser Pro Glu Pro Glu Thr Pro Glu Asp Glu Gly Val Ser
705 710 715 720

Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu
725 730 735

Leu Ile Ser Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile
740 745 750

Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val
755 760 765

Pro Ser Val Leu Ser Thr Ala Glu Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val
770 775 780

Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Arg Gly Val Asp Ser Ala
785 790 795 800

Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
805 810 815

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Thr Ile Ala Glu
820 825 830

Tyr Ala Ala Arg Ile Glu Ala Leu Ile Arg Ala Ala Gln Glu Gln Gln
835 840 845

Glu Lys Asn Glu Ala Ala Leu Arg Glu Leu Tyr Lys Trp Ala Ser
850 855 860

<210> 11

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> human IgG1 immunoglobulin Fc domain

<400> 11

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

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

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys
225

<210> 12
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> IgG1Fc hinge region

<400> 12

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

<210> 13
<211> 19

<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 13

His	Ser	Tyr	His	Ile	Gln	Tyr	Trp	Pro	Leu	Gly	Ser	Tyr	Gln	Arg	Tyr
1				5					10					15	

Gln Val Phe

<210> 14
<211> 25
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 14

Glu	Tyr	Gln	Ile	Arg	Val	Tyr	Ala	Glu	Thr	Gly	Gly	Ala	Asp	Ser	Asp
1				5					10					15	

Gln	Ser	Met	Gly	Trp	Ile	Gln	Ile	Gly
			20					25

<210> 15
<211> 19
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 15

Leu	Ser	Tyr	His	Ile	Gln	Tyr	Trp	Pro	Leu	Gly	Leu	Tyr	Gln	Ala	Tyr
1				5					10					15	

Gln Val Phe

<210> 16
<211> 25
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 16

Glu	Tyr	Gln	Ile	Arg	Val	Tyr	Ala	Glu	Thr	Gly	Arg	Gly	Glu	Ser	Pro
1				5					10					15	

Ala Ser Phe Gly Trp Ile Gln Ile Gly
20 25

<210> 17
<211> 19
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 17

His Ala Tyr His Ile Gln Tyr Trp Pro Leu Gly Phe Tyr Gln Gly Tyr
1 5 10 15

Gln Val Phe

<210> 18
<211> 25
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 18

Glu Tyr Gln Ile Arg Val Tyr Ala Glu Thr Gly Leu Gly Asp Ala His
1 5 10 15

Gln Ser Leu Gly Trp Ile Gln Ile Gly
20 25

<210> 19
<211> 19
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 19

Leu Ala Tyr His Ile Gln Tyr Trp Pro Leu Gly Trp Tyr Gln Arg Tyr
1 5 10 15

Gln Ile Phe

<210> 20
<211> 25
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 20

Glu Tyr Gln Ile Arg Val Tyr Ala Glu Thr Gly Arg Gly Glu Ser Pro
1 5 10 15

Ala Ser Phe Gly Trp Ile Gln Ile Gly
20 25

<210> 21
<211> 19
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 21

Leu Ala Tyr His Ile Gln Tyr Trp Pro Leu Gly Trp Tyr Gln Arg Tyr
1 5 10 15

Gln Val Phe

<210> 22
<211> 25
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 22

Glu Tyr Gln Ile Arg Val Tyr Ala Glu Thr Gly Arg Gly Glu Ser Pro
1 5 10 15

Ala Ser Phe Gly Trp Ile Gln Ile Gly
20 25

<210> 23
<211> 19
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 23

His Phe Tyr His Ile Gln Tyr Trp Pro Leu Gly Leu Tyr His Leu Tyr
1 5 10 15

Gln Val Phe

<210> 24
<211> 25
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 24

Glu	Tyr	Gln	Ile	Arg	Val	Tyr	Ala	Glu	Thr	Gly	Arg	Gly	Glu	Ser	Pro
1				5					10					15	

Ala	Ser	Phe	Gly	Trp	Ile	Gln	Ile	Gly
			20					25

<210> 25
<211> 19
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 25

Tyr	Ser	Tyr	His	Ile	Gln	Tyr	Trp	Pro	Leu	Gly	Trp	Tyr	His	Arg	Tyr
1				5					10					15	

Gln Val Phe

<210> 26
<211> 25
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 26

Glu	Tyr	Gln	Ile	Arg	Val	Tyr	Ala	Glu	Thr	Gly	Ala	Asp	Asp	Pro	Val
1				5					10					15	

Gln	Ala	Leu	Gly	Trp	Ile	Gln	Ile	Gly
			20					25

<210> 27
<211> 19
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Adnectin

<400> 27

Arg Cys Tyr His Ile Gln Tyr Trp Pro Leu Gly Leu Tyr Pro Leu Tyr
1 5 10 15

Gln Val Phe

<210> 28

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Adnectin

<400> 28

Glu Tyr Gln Ile Arg Val Tyr Ala Glu Thr Gly Asp Glu Ser Ser Val
1 5 10 15

Gln Pro Phe Gly Trp Ile Gln Ile Gly
20 25

<210> 29

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Adnectin

<400> 29

Tyr Ser Tyr His Ile Gln Tyr Trp Pro Leu Gly Trp Tyr Gln Arg Tyr
1 5 10 15

Gln Val Phe

<210> 30

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Adnectin

<400> 30

Glu Tyr Gln Ile Arg Val Tyr Ala Glu Thr Asp Gly Gly Arg Ser Gln
1 5 10 15

Gln Ser Phe Gly Trp Ile Gln Ile Gly
20 25

<210> 31
<211> 19
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 31

Ser Ser Tyr His Ile Gln Tyr Trp Pro Leu Gly Ala Tyr Gln Arg Tyr
1 5 10 15

Gln Val Phe

<210> 32
<211> 25
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 32

Glu Tyr Gln Ile Arg Val Tyr Ala Glu Thr Gly Arg Gly Glu Ser Pro
1 5 10 15

Ala Ser Phe Gly Trp Ile Gln Ile Gly
20 25

<210> 33
<211> 19
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 33

His Ala Tyr His Ile Gln Tyr Trp Pro Leu Gly Leu Tyr Gln Arg Tyr
1 5 10 15

Gln Val Phe

<210> 34
<211> 25
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 34

Glu Tyr Gln Ile Arg Val Tyr Ala Glu Thr Gly Arg Gly Glu Ser Pro
1 5 10 15

Ala Ser Phe Gly Trp Ile Gln Ile Gly
20 25

<210> 35

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Adnectin

<400> 35

His Ala Tyr Tyr Ile Gln Tyr Trp Pro Leu Gly Ser Tyr Gln Phe Tyr
1 5 10 15

Gln Val Phe

<210> 36

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Adnectin

<400> 36

Glu Tyr Gln Ile Arg Val Tyr Ala Glu Thr Gly Arg Gly Glu Ser Pro
1 5 10 15

Ala Ser Phe Gly Trp Ile Gln Ile Gly
20 25

<210> 37

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Adnectin

<400> 37

His Ser Tyr His Ile Gln Tyr Trp Pro Leu Gly Ser Tyr Leu Arg Tyr
1 5 10 15

Gln Val Phe

<210> 38
<211> 25
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 38

Glu Tyr Gln Ile Arg Val Tyr Ala Glu Thr Gly Arg Gly Glu Ser Pro
1 5 10 15

Ala Ser Phe Gly Trp Ile Gln Ile Gly
20 25

<210> 39
<211> 19
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 39

Leu Ser Tyr His Ile Gln Tyr Trp Pro Leu Gly Phe Tyr Gln Arg Tyr
1 5 10 15

Gln Val Phe

<210> 40
<211> 25
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 40

Glu Tyr Gln Ile Arg Val Tyr Ala Glu Thr Gly Arg Gly Glu Ser Pro
1 5 10 15

Ala Ser Phe Gly Trp Ile Gln Ile Gly
20 25

<210> 41
<211> 19
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 41

Ser Ala Tyr His Ile Gln Tyr Trp Pro Leu Gly Trp Tyr His Arg Tyr
1 5 10 15

Gln Ile Phe

<210> 42
<211> 25
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 42

Glu Tyr Gln Ile Arg Val Tyr Ala Glu Thr Gly Arg Gly Glu Ser Pro
1 5 10 15

Ala Ser Phe Gly Trp Ile Gln Ile Gly
20 25

<210> 43
<211> 19
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 43

Tyr Ser Tyr His Ile Gln Tyr Trp Pro Leu Gly Ala Tyr Ser Arg His
1 5 10 15

Gln Leu Phe

<210> 44
<211> 25
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 44

Glu Tyr Gln Ile Arg Val Tyr Ala Glu Thr Gly Gly Asp Gly Ser Glu
1 5 10 15

Met Tyr Phe Gly Trp Ile Gln Ile Gly
20 25

<210> 45
<211> 19

<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 45

Leu Ala Tyr His Ile Gln Tyr Trp Pro Leu Gly Trp Tyr His Leu Tyr
1 5 10 15

Gln Val Phe

<210> 46
<211> 25
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 46

Glu Tyr Gln Ile Arg Val Tyr Ala Glu Thr Gly Arg Gly Glu Ser Pro
1 5 10 15

Ala Ser Phe Gly Trp Ile Gln Ile Gly
20 25

<210> 47
<211> 19
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 47

Leu Ala Tyr His Ile Gln Tyr Trp Pro Leu Gly Trp Tyr Gln Leu Tyr
1 5 10 15

Lys Val Phe

<210> 48
<211> 25
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 48

Asp Tyr Gln Ile Arg Val Tyr Ala Glu Thr Ser Gly Glu Ser Ser Glu
1 5 10 15

Gln Tyr Leu Gly Trp Ile Gln Ile Gly
20 25

<210> 49
<211> 19
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 49

His Ser Tyr His Ile Gln Tyr Trp Pro Leu Gly Trp Tyr Gln Leu Tyr
1 5 10 15

Gln Val Phe

<210> 50
<211> 25
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 50

Glu Tyr Gln Ile Arg Val Tyr Ala Glu Thr Glu Val Asp Ser Gly Gln
1 5 10 15

His Ser Phe Gly Trp Ile Gln Ile Gly
20 25

<210> 51
<211> 19
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 51

Leu Ala Tyr His Ile Gln Tyr Trp Pro Leu Gly Trp Tyr Gln Arg Tyr
1 5 10 15

Gln Ile Phe

<210> 52
<211> 25
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 52

Glu Tyr Gln Ile Arg Val Tyr Ala Glu Thr Gly Glu Ser Gly Ala Gln
1 5 10 15

Gln Ser Phe Gly Trp Ile Gln Ile Gly
20 25

<210> 53
<211> 19
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 53

Gln Ser Tyr His Ile Gln Tyr Trp Pro Leu Gly Ala Tyr Gln Leu Tyr
1 5 10 15

Gln Leu Phe

<210> 54
<211> 25
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 54

Glu Tyr Gln Ile Arg Val Tyr Ala Glu Thr Gly Arg Gly Glu Ser Pro
1 5 10 15

Ala Ser Phe Gly Trp Ile Gln Ile Gly
20 25

<210> 55
<211> 19
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 55

His Ala Tyr His Ile Gln Tyr Trp Pro Leu Gly Phe Tyr Gln Gly Tyr
1 5 10 15

Gln Val Phe

<210> 56
<211> 25
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 56

Glu	Tyr	Gln	Ile	Arg	Val	Tyr	Ala	Asp	Thr	Gly	Arg	Gly	Tyr	Gln	Leu
1				5					10					15	

Ser	Tyr	Ser	Trp	Ile	Gln	Ile	Gly	Tyr
		20					25	

<210> 57
<211> 19
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 57

Phe	Arg	Tyr	His	Ile	Gln	Tyr	Trp	Pro	Leu	Gly	Gly	Tyr	Glu	Arg	Tyr
1				5					10					15	

Gln Val Phe

<210> 58
<211> 25
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 58

Glu	Tyr	Gln	Ile	Arg	Val	Tyr	Ala	Glu	Thr	Gly	Arg	Gly	Glu	Ser	Pro
1				5					10					15	

Ala	Ser	Phe	Gly	Trp	Ile	Gln	Ile	Gly
			20					25

<210> 59
<211> 19
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Adnectin

<400> 59

His	Ser	Tyr	His	Ile	Gln	Tyr	Trp	Pro	Leu	Gly	Ser	Tyr	His	Leu	Tyr
1				5					10					15	

Gln Leu Phe

<210> 60

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Adnectin

<400> 60

Glu	Tyr	Gln	Ile	Arg	Val	Tyr	Ala	Glu	Thr	Gly	Arg	Gly	Glu	Ser	Pro
1				5					10					15	

Ala	Ser	Phe	Gly	Trp	Ile	Gln	Ile	Gly
			20					25

<210> 61

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Adnectin

<400> 61

His	Ser	Tyr	His	Ile	Gln	Tyr	Trp	Pro	Leu	Gly	Trp	Tyr	Gln	Leu	Tyr
1				5					10					15	

Gln Val Phe

<210> 62

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Adnectin

<400> 62

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

Pro	Asn	Phe	Gly	Trp	Ile	Gln	Ile	Gly
			20					25

<210> 63
<211> 19
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 63

Gln Phe Tyr His Ile Gln Tyr Trp Pro Leu Gly Ser Tyr Gln Arg Tyr
1 5 10 15

Gln Val Phe

<210> 64
<211> 25
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 64

Glu Tyr Gln Ile Arg Val Tyr Ala Glu Thr Gly Arg Gly Glu Ser Pro
1 5 10 15

Ala Ser Phe Gly Trp Ile Gln Ile Gly
20 25

<210> 65
<211> 19
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 65

Asn Ser Tyr His Ile Gln Tyr Trp Pro Leu Gly Trp Tyr His Arg Tyr
1 5 10 15

Gln Val Phe

<210> 66
<211> 25
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 66

Glu Tyr Gln Ile Arg Val Tyr Ala Glu Thr Gly Arg Gly Glu Ser Pro
1 5 10 15

Ala Ser Phe Gly Trp Ile Gln Ile Gly
20 25

<210> 67

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Adnectin

<400> 67

His Ser Tyr His Ile Gln Tyr Trp Pro Leu Gly Arg Tyr Gln Leu Tyr
1 5 10 15

Gln Val Phe

<210> 68

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Adnectin

<400> 68

Glu Tyr Gln Ile Arg Val Tyr Ala Glu Thr Gly Arg Gly Glu Ser Pro
1 5 10 15

Ala Ser Phe Gly Trp Ile Gln Ile Gly
20 25

<210> 69

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Adnectin

<400> 69

Leu Ala Tyr His Ile Gln Tyr Trp Pro Leu Gly Trp Tyr His Leu Tyr
1 5 10 15

Gln Ile Phe

<210> 70
<211> 25
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 70

Glu Tyr Gln Ile Arg Val Tyr Ala Glu Thr Gly Gly Val Gly Trp His
1 5 10 15

His Ser Phe Gly Trp Ile Gln Ile Gly
20 25

<210> 71
<211> 19
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 71

His Val Tyr His Ile Gln Tyr Trp Pro Leu Gly Trp Tyr Pro Arg Tyr
1 5 10 15

Gln Val Phe

<210> 72
<211> 25
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 72

Glu Tyr Gln Ile Arg Val Tyr Ala Glu Thr Gly Arg Gly Glu Ser Pro
1 5 10 15

Ala Ser Phe Gly Trp Ile Gln Ile Gly
20 25

<210> 73
<211> 19
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 73

His Ser Tyr His Ile Pro Tyr Trp Glu Leu Ala Trp Tyr Gln Arg Tyr
1 5 10 15

Gln Val Phe

<210> 74
<211> 25
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 74

Glu Tyr Gln Ile Arg Val Tyr Ala Glu Thr Gly Arg Gly Glu Ser Pro
1 5 10 15

Ala Ser Phe Gly Trp Ile Gln Ile Gly
20 25

<210> 75
<211> 19
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 75

Glu Ser Tyr His Ile Gln Tyr Trp Pro Leu Gly Leu Tyr His Arg Tyr
1 5 10 15

Gln Val Phe

<210> 76
<211> 25
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 76

Glu Tyr Gln Ile Arg Val Tyr Ala Glu Thr Gly Arg Gly Glu Ser Pro
1 5 10 15

Ala Ser Phe Gly Trp Ile Gln Ile Gly
20 25

<210> 77
<211> 19

<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 77

Leu Ala Tyr His Ile Gln Tyr Trp Pro Leu Gly Trp Tyr Gln Ala Tyr
1 5 10 15

Gln Val Phe

<210> 78
<211> 25
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 78

Glu Tyr Gln Ile Arg Val Tyr Ala Glu Thr Gly Arg Gly Glu Ser Pro
1 5 10 15

Ala Ser Phe Gly Trp Ile Gln Ile Gly
20 25

<210> 79
<211> 19
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 79

Tyr Leu Tyr His Ile Gln Tyr Trp Pro Leu Gly Trp Tyr His Arg Tyr
1 5 10 15

Gln Val Phe

<210> 80
<211> 25
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 80

Glu Tyr Gln Ile Arg Val Tyr Ala Glu Thr Gly Arg Gly Glu Ser Pro
1 5 10 15

Ala Ser Phe Gly Trp Ile Gln Ile Gly
20 25

<210> 81
<211> 19
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 81

Arg Phe Tyr His Ile Gln Tyr Trp Pro Leu Gly Trp Tyr His Cys Tyr
1 5 10 15

Gln Val Phe

<210> 82
<211> 25
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 82

Glu Tyr Gln Ile Arg Val Tyr Ala Gln Thr Gly Asp Gly Ser Ser Gln
1 5 10 15

Glu Tyr Phe Gly Trp Ile Gln Ile Gly
20 25

<210> 83
<211> 19
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 83

His Ser Tyr His Ile Gln Tyr Trp Pro Leu Gly Trp Tyr Tyr Arg Tyr
1 5 10 15

Gln Val Phe

<210> 84
<211> 25
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Adnectin

<400> 84

Glu Tyr Gln Ile Arg Val Tyr Ala Glu Thr Gly Gly Ser Gly Ser Gln
1 5 10 15

Gln Tyr Trp Gly Trp Ile Gln Ile Gly
20 25

<210> 85

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Adnectin

<400> 85

His Ala Tyr His Ile Gln Tyr Trp Pro Leu Gly Phe Tyr Gln Gly Tyr
1 5 10 15

Gln Val Phe

<210> 86

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Adnectin

<400> 86

Glu Tyr Gln Ile Arg Val Tyr Ala Glu Thr Gly Arg Gly Glu Ser Pro
1 5 10 15

Ala Ser Phe Gly Trp Ile Gln Ile Gly
20 25

<210> 87

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Adnectin

<400> 87

His Ser Tyr His Ile Gln Tyr Trp Pro Leu Gly Leu Tyr Val Leu Tyr
1 5 10 15

Gln Val Phe

<210> 88
<211> 25
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 88

Glu	Tyr	Gln	Ile	Arg	Val	Tyr	Ala	Glu	Thr	Gly	Ala	Gly	Gly	Ser	Glu
1				5					10					15	

His	Ser	Phe	Gly	Trp	Ile	Gln	Ile	Gly
			20				25	

<210> 89
<211> 19
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 89

Leu	Ser	Tyr	His	Ile	Gln	Tyr	Trp	Pro	Leu	Gly	Arg	Tyr	Glu	Arg	Tyr
1				5					10					15	

Gln Val Phe

<210> 90
<211> 25
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 90

Glu	Tyr	Gln	Ile	Arg	Val	Tyr	Ala	Glu	Thr	Val	Gly	Gly	Glu	Ser	Leu
1				5					10					15	

Asp	Ser	Phe	Ser	Trp	Ile	Gln	Ile	Gly
			20				25	

<210> 91
<211> 19
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Adnectin

<400> 91

Leu Ser Tyr His Ile Gln Tyr Trp Pro Leu Gly Trp Tyr Gln Leu Tyr
1 5 10 15

Gln Val Phe

<210> 92

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Adnectin

<400> 92

Glu Tyr Gln Ile Arg Val Tyr Ala Glu Thr Arg Val Gly Gly Ser Val
1 5 10 15

Ala Ser Phe Gly Trp Ile Gln Ile Gly
20 25

<210> 93

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Adnectin

<400> 93

Leu Ala Tyr His Ile Gln Tyr Trp Pro Leu Gly Arg Tyr Gln Leu Tyr
1 5 10 15

Gln Val Phe

<210> 94

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Adnectin

<400> 94

Glu Tyr Gln Ile Arg Val Tyr Ala Glu Thr Gly Arg Gly Glu Ser Pro
1 5 10 15

Ala Ser Phe Gly Trp Ile Gln Ile Gly
20 25

<210> 95
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 95

Met Ala Ser Thr Ser Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val
1 5 10 15

Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Asp Ala Pro Ala
20 25 30

Val Thr Val His Ser Tyr His Ile Gln Tyr Trp Pro Leu Gly Trp Tyr
35 40 45

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

Ile Ser Gly Leu Lys Pro Glu Val Glu Tyr Gln Ile Arg Val Tyr Ala
65 70 75 80

Glu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gln Gln Ser Phe Gly Trp Ile Gln Ile
85 90 95

Gly Tyr Arg Thr Glu Gly Ser Gly Ser His His His His His His
100 105 110

<210> 96
<211> 109
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 96

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Asp Ala Pro Ala Val Thr Val Gln
20 25 30

Ser Tyr His Ile Gln Tyr Trp Pro Leu Gly Ser Tyr Gln Arg Tyr Gln
35 40 45

Val Phe Ser Val Pro Gly Ser Lys Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Glu Tyr Gln Ile Arg Val Tyr Ala Glu Thr Gly Gly
65 70 75 80

Ala Asp Ser Asp Gln Ser Met Gly Trp Ile Gln Ile Gly Tyr Arg Thr
85 90 95

Glu Gly Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His His
100 105

<210> 97
<211> 109
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 97

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Asp Ala Pro Ala Val Thr Val His
20 25 30

Ser Tyr His Ile Gln Tyr Trp Pro Leu Gly Trp Tyr Gln Arg Tyr Gln
35 40 45

Val Phe Ser Val Pro Gly Ser Lys Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Glu Tyr Gln Ile Arg Val Tyr Ala Glu Thr Arg Ser
65 70 75 80

Gly Leu Ala Asp Glu Ser Phe Gly Trp Ile Gln Ile Gly Tyr Arg Thr
85 90 95

Glu Gly Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His His
100 105

<210> 98
<211> 109
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 98

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Asp Ala Pro Ala Val Thr Val His
20 25 30

Ser Tyr His Ile Gln Tyr Trp Pro Leu Gly Ser Tyr Gln Arg Tyr Gln
35 40 45

Val Phe Ser Val Pro Gly Ser Lys Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Glu Tyr Gln Ile Arg Val Tyr Ala Glu Thr Gly Gly
65 70 75 80

Ala Asp Ser Asp Gln Ser Met Gly Trp Ile Gln Ile Gly Tyr Arg Thr
85 90 95

Glu Gly Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His His
100 105

<210> 99
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 99

Met Gly His His His His His His Gly Gly Val Ser Asp Val Pro Arg
1 5 10 15

Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp
20 25 30

Asp Ala Pro Ala Val Thr Val His Ser Tyr His Ile Gln Tyr Trp Pro
35 40 45

Leu Gly Ser Tyr Gln Arg Tyr Gln Val Phe Ser Val Pro Gly Ser Lys
50 55 60

Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Glu Tyr Gln Ile
65 70 75 80

Arg Val Tyr Ala Glu Thr Gly Gly Ala Asp Ser Asp Gln Ser Phe Gly
85 90 95

Trp Ile Gln Ile Gly Tyr Arg Thr Pro Glu Ser
100 105

<210> 100
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 100

Met Ala Ser Thr Ser Gly Ser Ser Ser Tyr Leu Met Pro Ser Asp Leu
1 5 10 15

Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Tyr Ile His Trp Tyr Pro
20 25 30

Ile Ala Ser Thr Ile Ile Asn Phe Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly
35 40 45

Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Ser Gln Val His
50 55 60

Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val
65 70 75 80

Tyr Ala Val His Tyr Glu His Lys Tyr Ser Glu Leu Trp Met Gly His
85 90 95

Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Gly Ser Gly Ser His His His
100 105 110

His His His
115

<210> 101
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 101

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

Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Ser Ile Tyr Trp Tyr Pro
20 25 30

Val Ala Ser Thr Ile Ile Asn Phe Arg Ile Thr Tyr Val Glu Thr Gly
35 40 45

Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Ser Lys Ser Thr
50 55 60

Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val
65 70 75 80

Tyr Ala Val His Tyr Glu Gln Lys Tyr Ser Glu Tyr Trp Ile Gly His
85 90 95

Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Gly Ser Gly Ser His His His
100 105 110

His His His
115

<210> 102
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 102

Met Ala Ser Thr Ser Gly Ser Ser Pro Tyr Leu Met Pro Tyr Asp Leu
1 5 10 15

Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Phe Ile Arg Trp Tyr Gly
20 25 30

Ser Ala Ser Ser Ile Val Lys Phe Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly
35 40 45

Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Gly Gly Thr Gln Leu His
50 55 60

Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val
65 70 75 80

Tyr Ala Val His Phe Glu His Lys Tyr Ser Glu Leu Trp Ile Gly His
85 90 95

Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Gly Ser Gly Ser His His His
100 105 110

His His His
115

<210> 103
<211> 115

<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 103

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

Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Tyr Ile His Trp Tyr Trp
20 25 30

Ile Ala Ala Thr Ile Ile Ser Phe Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly
35 40 45

Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ala Gly Gln Asp His
50 55 60

Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val
65 70 75 80

Tyr Ala Val His Tyr Glu Glu Glu Tyr Ser Glu Phe Trp Thr Gly His
85 90 95

Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Gly Ser Gly Ser His His His
100 105 110

His His His
115

<210> 104
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 104

Met Ala Ser Thr Ser Gly Thr His Trp Phe Tyr Ser Ile Pro His Asp
1 5 10 15

Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Thr Ile Ala Trp Glu
20 25 30

Pro Pro His His Thr Ala Met Gly Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr
35 40 45

Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Gly Tyr Thr
50 55 60

Thr Ala Tyr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr
65 70 75 80

Val Tyr Ala Ala Tyr Tyr Glu Arg Glu Tyr Ser Glu His Trp Ile Ser
85 90 95

His Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Gly Ser Gly Ser His His
100 105 110

His His His His
115

<210> 105
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 105

Met Ala Ser Thr Ser Gly Glu Phe Tyr His Thr Lys Tyr Pro Tyr Asp
1 5 10 15

Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Glu Ile Ser Trp Arg
20 25 30

Ser Pro Thr Arg Asp Trp Gln Trp Phe Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr
35 40 45

Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Ala Gly Pro Tyr Arg
50 55 60

Asn Ala Ile Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr
65 70 75 80

Val Tyr Ala Asp Val Tyr Met Pro Ser Glu Gly Gly Leu Val Val Asp
85 90 95

Thr Tyr His Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Gly Ser Gly Ser
100 105 110

His His His His His His
115

<210> 106
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Adnectin

<400> 106

Met Ala Ser Thr Ser Gly Gln Ala Tyr Pro Glu Tyr Tyr Phe Val Asp
1 5 10 15

Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser
20 25 30

Lys Pro Tyr Tyr Asn Ala Tyr Ser Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr
35 40 45

Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Leu Gly His Asp Thr
50 55 60

Arg Ala Val Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr
65 70 75 80

Val Tyr Ala Met Phe Ile Glu Tyr Ile Asp Gln Glu Ile Trp His Ala
85 90 95

His Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Gly Ser Gly Ser His His
100 105 110

His His His His
115

<210> 107

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Adnectin

<400> 107

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Asp Glu His Thr Asp Ile Tyr Arg
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Ala Met Glu His Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr His Val
65 70 75 80

Tyr Pro Ile Met Ile His Gln Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
85 90 95

Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His His
100 105

<210> 108
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 108

Met Ala Ser Thr Ser Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val
1 5 10 15

Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Asp Ala Pro Ala
20 25 30

Val Thr Val Leu Glu Tyr Gln Ile Asp Tyr His Pro Ala Ala Val Trp
35 40 45

His Ala Leu Gln Arg Phe Thr Val Pro Gly Ser Lys Ser Thr Ala Thr
50 55 60

Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val His Tyr Lys Ile Ser Val Thr Ala
65 70 75 80

Thr Thr His Ala Asp Asn Glu Ser Ile Met Trp His Pro Ile Ser Ile
85 90 95

Tyr Tyr Arg Thr Glu Gly Ser Gly Ser His His His His His His
100 105 110

<210> 109
<211> 109
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 109

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Asp Tyr Pro Thr Val Thr Pro Arg
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Glu Tyr Ile Gly Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asn Asp
65 70 75 80

Thr Thr Ile Tyr Ser Ile Ser Arg Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
85 90 95

Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His His
100 105

<210> 110
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 110

Met Gly His His His His His His Gly Gly Val Ser Asp Val Pro Arg
1 5 10 15

Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp
20 25 30

Asp Ala Pro Ala Val Thr Val His Ser Tyr His Ile Gln Tyr Trp Pro
35 40 45

Leu Gly Ser Tyr Gln Arg Tyr Gln Val Phe Ser Val Pro Gly Ser Lys
50 55 60

Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Glu Tyr Gln Ile
65 70 75 80

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

Trp Ile Gln Ile Gly Tyr Arg Thr Glu Glu Ser
100 105

<210> 111
<211> 107

<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 111

Met Gly His His His His His His Gly Gly Val Ser Asp Val Pro Arg
1 5 10 15

Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp
20 25 30

Asp Ala Pro Ala Val Thr Val His Ser Tyr His Ile Gln Tyr Trp Pro
35 40 45

Leu Gly Ser Tyr Gln Arg Tyr Gln Val Phe Ser Val Pro Gly Ser Lys
50 55 60

Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Glu Tyr Gln Ile
65 70 75 80

Arg Val Tyr Ala Glu Thr Gly Arg Gly Glu Ser Asp Gln Ser Phe Gly
85 90 95

Trp Ile Gln Ile Gly Tyr Arg Thr Glu Glu Ser
100 105

<210> 112
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 112

Met Gly His His His His His His Gly Gly Val Ser Asp Val Pro Arg
1 5 10 15

Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp
20 25 30

Asp Ala Pro Ala Val Thr Val His Ser Tyr His Ile Gln Tyr Trp Pro
35 40 45

Leu Gly Ser Tyr Gln Arg Tyr Gln Val Phe Ser Val Pro Gly Ser Lys
50 55 60

Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Glu Tyr Gln Ile
65 70 75 80

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

Trp Ile Gln Ile Gly Tyr Arg Thr Pro Glu Ser
100 105

<210> 113
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 113

Met Gly His His His His His His Gly Gly Val Ser Asp Val Pro Arg
1 5 10 15

Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp
20 25 30

Asp Ala Pro Ala Val Thr Val His Ser Tyr His Ile Gln Tyr Trp Pro
35 40 45

Leu Gly Ser Tyr Gln Arg Tyr Gln Val Phe Ser Val Pro Gly Ser Lys
50 55 60

Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Glu Tyr Gln Ile
65 70 75 80

Arg Val Tyr Ala Glu Thr Gly Arg Gly Glu Ser Asp Gln Ser Phe Gly
85 90 95

Trp Ile Gln Ile Gly Tyr Arg Thr Pro Glu Ser
100 105

<210> 114
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 114

Met Gly His His His His His His Gly Gly Val Ser Asp Val Pro Arg
1 5 10 15

Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp
20 25 30

Asp Ala Pro Ala Val Thr Val His Ala Tyr His Ile Gln Tyr Trp Pro
35 40 45

Leu Gly Phe Tyr Gln Gly Tyr Gln Val Phe Ser Val Pro Gly Ser Lys
50 55 60

Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Glu Tyr Gln Ile
65 70 75 80

Arg Val Tyr Ala Glu Thr Gly Leu Gly Asp Ala His Gln Ser Leu Gly
85 90 95

Trp Ile Gln Ile Gly Tyr Arg Thr Pro Glu Ser
100 105

<210> 115
<211> 105
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 115

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Glu Tyr Lys Val Asn Asn Tyr Arg
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Ser Val Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly
65 70 75 80

Val His Ser Ser Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys
85 90 95

Pro Ser Gln His His His His His His
100 105

<210> 116
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Adnectin

<400> 116

Met Ala Ser Thr Ser Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val
1 5 10 15

Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Asp Ala Pro Ala
20 25 30

Val Thr Val Glu Gln Tyr Tyr Ile Ala Tyr Tyr Val Glu Gly Glu Pro
35 40 45

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

Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Leu Tyr His Ile Tyr Val Asn Ala
65 70 75 80

Val Thr Gly Ser Gly Leu Arg Pro Glu Phe Ser Leu Pro Ile Arg Ile
85 90 95

Lys Tyr Arg Thr Glu Gly Ser Gly Ser His His His His His His
100 105 110

<210> 117

<211> 104

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Adnectin

<400> 117

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 118
<211> 105
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 118

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Lys Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Ser Val Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly
65 70 75 80

Val Asn Ser Leu Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys
85 90 95

Pro Ser Gln His His His His His His
100 105

<210> 119
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 119

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Asp Ala Pro Ala Val Thr Val Gly
20 25 30

Trp Tyr His Ile Gly Tyr Asn Val Glu Gly Glu Pro Ala Ser Tyr Gln
35 40 45

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

Lys Pro Gly Val Glu Tyr Met Ile Phe Val Asn Ala Val Thr Gly Ser
65 70 75 80

Gly Ala Arg Glu Glu Phe Ser Leu Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
85 90 95

Glu Gly Ser Gly Ser His His His His His His
100 105

<210> 120
<211> 103
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 120

Met Gly His His His His His His Gly Gly Val Ser Asp Val Pro Arg
1 5 10 15

Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp
20 25 30

Glu Tyr Asn Val Asn Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu
35 40 45

Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val Leu
50 55 60

Ser Ser Ala Gln Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile
65 70 75 80

Thr Val Tyr Ala Val Thr Arg Gly Val Asp Ser Ala Pro Ile Ser Ile
85 90 95

Asn Tyr Arg Thr Pro Gly Gly
100

<210> 121
<211> 103
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Adnectin

<400> 121

Met Gly His His His His His His Gly Gly Val Ser Asp Val Pro Arg
1 5 10 15

Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp
20 25 30

Glu Tyr Asn Val Asn Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu
35 40 45

Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val Leu
50 55 60

Ser Thr Ala Glu Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile
65 70 75 80

Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Val Asp Ser Asp Pro Ile Ser Ile
85 90 95

Asn Tyr Arg Thr Pro Gly Gly
100

<210> 122

<211> 103

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Adnectin

<400> 122

Met Gly His His His His His His Gly Gly Val Ser Asp Val Pro Arg
1 5 10 15

Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp
20 25 30

Gln Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu
35 40 45

Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val Leu
50 55 60

Ser Thr Ala Glu Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile
65 70 75 80

Thr Val Tyr Ala Val Thr Arg Gly Val Asp Ser Ala Pro Ile Ser Ile
85 90 95

Asn Tyr Arg Thr Pro Gly Gly
100

<210> 123
<211> 105
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 123

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Ser Val Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Arg Gly
65 70 75 80

Val Asp Ser Ala Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys
85 90 95

Pro Ser Gln His His His His His His
100 105

<210> 124
<211> 105
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 124

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Ser Val Leu Ser Thr Ala Glu Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Arg Gly
65 70 75 80

Val Asp Ser Ala Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Ile Asp Lys
85 90 95

Pro Ser Gln His His His His His His
100 105

<210> 125
<211> 103
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 125

Met Gly His His His His His His Gly Gly Val Ser Asp Val Pro Arg
1 5 10 15

Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp
20 25 30

Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu
35 40 45

Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val Leu
50 55 60

Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile
65 70 75 80

Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Val Gln Ser Asp Pro Ile Ser Ile
85 90 95

Asn Tyr Arg Thr Pro Gly Gly
100

<210> 126
<211> 105
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 126

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Ser Val Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly
65 70 75 80

Ile Gln Ser Pro Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys
85 90 95

Pro Ser Gln His His His His His His
100 105

<210> 127

<211> 103

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Adnectin

<400> 127

Met Gly His His His His His His Gly Gly Val Ser Asp Val Pro Arg
1 5 10 15

Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp
20 25 30

Gln Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu
35 40 45

Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val Leu
50 55 60

Ser Ser Ala Gln Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile
65 70 75 80

Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Ile Glu Ser Ser Pro Ile Ser Ile
85 90 95

Asn Tyr Arg Thr Pro Gly Gly
100

<210> 128
<211> 103
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 128

Met Gly His His His His His His Gly Gly Val Ser Asp Val Pro Arg
1 5 10 15

Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp
20 25 30

Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu
35 40 45

Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val Leu
50 55 60

Ser Ser Ala Glu Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile
65 70 75 80

Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Ile Asp Ser Ser Pro Ile Ser Ile
85 90 95

Asn Tyr Arg Thr Pro Gly Gly
100

<210> 129
<211> 105
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 129

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Ser Val Leu Ser Ser Ala Glu Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly
65 70 75 80

Ile Asp Ser Pro Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys
85 90 95

Pro Ser Gln His His His His His His
100 105

<210> 130
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 130

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Asn Val His Tyr Asp Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Gly Val His Ser Ser Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 131
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 131

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
 20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
 35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
 50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
 65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Leu Ser Ala Pro Ile Ser
 85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
 100

<210> 132
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Adnectin

<400> 132

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
 20 25 30

Trp Asp Ala Pro Ala Val Thr Val Glu Glu Tyr Tyr Ile Gly Tyr Tyr
 35 40 45

Val Glu Phe Glu Pro Ser Ser Tyr Gln Trp Phe Thr Val Pro Gly Ser
 50 55 60

Lys Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Glu Tyr Ser
 65 70 75 80

Ile Tyr Val Asn Ala Val Thr Gly Met Gly Met Gln Pro Glu Met Ser
 85 90 95

Leu Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Gly Ser
 100 105

<210> 133
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 133

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Tyr Asp Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Val Asp Ser Asp Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 134
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 134

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Asp Ala Pro Ala Val Thr Val Glu Gln Tyr Tyr Ile Ala Tyr Tyr
35 40 45

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

Lys Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Glu Tyr Ala
65 70 75 80

Ile Phe Val Asn Ala Val Thr Arg Ser Gly Val Leu Pro Glu Phe Ser
85 90 95

Leu Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Gly Ser
100 105

<210> 135
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 135

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Lys Tyr Asn Val Asn Ala Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Val His Ser Ser Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 136
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 136

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Asp Ala Pro Ala Val Thr Val Glu Gln Tyr Tyr Ile Gly Tyr Tyr
35 40 45

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

Lys Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Ala
65 70 75 80

Ile Phe Val Asn Ala Val Thr Ala Ser Gly Arg Gly Pro Glu Tyr Ser
85 90 95

Leu Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Gly Ser
100 105

<210> 137
<211> 109
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 137

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Asp Gly Ile Gly Glu Glu Arg
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Met Asp Asp Ile Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Val Gly
65 70 75 80

Asp Val Ile Ser Val Leu His Glu Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
85 90 95

Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His
100 105

<210> 138
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 138

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Tyr Pro Phe Glu Gly Tyr Val
20 25 30

Thr Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser His Val
35 40 45

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

Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Ser
65 70 75 80

Ser Lys Gly Tyr Val Tyr Phe Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu
85 90 95

Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His His
100 105

<210> 139
<211> 109
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 139

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Glu Asp Pro Glu Ala Ala Val Arg
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Ile Asn Asp Leu His Ser Tyr Leu Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Glu Ala
65 70 75 80

Thr Val Met Tyr Val Leu Asp Glu Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
85 90 95

Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His His
100 105

<210> 140
<211> 109
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 140

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Asp Leu Leu Glu Asp Met Ser Arg
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Thr Asp Ala Tyr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Gln Asp
65 70 75 80

Ser His Val Ile Glu Leu Ser Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
85 90 95

Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His His
100 105

<210> 141
<211> 105
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 141

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Gln Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Ser Val Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly
65 70 75 80

Ile Gln Ser Pro Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys
85 90 95

Pro Ser Gln His His His His His His
100 105

<210> 142
<211> 105
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 142

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Arg Tyr Arg Val His Pro Tyr Arg
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Ser Val Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Gly
65 70 75 80

Val Gln Ser Ser Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys
85 90 95

Pro Ser Gln His His His His His His
100 105

<210> 143
<211> 105

<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 143

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Glu Tyr Asn Val Asn Pro Tyr Arg
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Ser Val Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly
65 70 75 80

Ile Glu Ser Ser Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys
85 90 95

Pro Ser Gln His His His His His His
100 105

<210> 144
<211> 105
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 144

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Gln Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Ser Val Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly
65 70 75 80

Val Glu Ser Ser Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys
85 90 95

Pro Ser Gln His His His His His His
100 105

<210> 145
<211> 105
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 145

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Ser Val Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly
65 70 75 80

Val Asn Ser Leu Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys
85 90 95

Pro Ser Gln His His His His His His
100 105

<210> 146
<211> 105
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 146

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Ser Val Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly
65 70 75 80

Ile Asp Ser Pro Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys
85 90 95

Pro Ser Gln His His His His His
100 105

<210> 147
<211> 105
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 147

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Ser Val Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly
65 70 75 80

Val Asp Ser Asp Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys
85 90 95

Pro Ser Gln His His His His His
100 105

<210> 148
<211> 105
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Adnectin

<400> 148

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Glu Tyr Asn Val Asn Pro Tyr Arg
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Ser Val Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly
65 70 75 80

Ile Asp Ser Pro Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys
85 90 95

Pro Ser Gln His His His His His His
100 105

<210> 149

<211> 104

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Adnectin

<400> 149

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Lys Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 150
<211> 105
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 150

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Glu Tyr Asn Val Asn Pro Tyr Arg
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Ser Val Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly
65 70 75 80

Val Glu Ser Ser Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys
85 90 95

Pro Ser Gln His His His His His His
100 105

<210> 151
<211> 105
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 151

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Ser Val Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly
65 70 75 80

Ile Asp Ser Ser Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys
85 90 95

Pro Ser Gln His His His His His His
100 105

<210> 152
<211> 105
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 152

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Glu Tyr Asn Val Asn Pro Tyr Arg
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Ser Val Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly
65 70 75 80

Val Gln Ser Asp Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys
85 90 95

Pro Ser Gln His His His His His His
100 105

<210> 153
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Adnectin

<400> 153

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Gln Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 154

<211> 105

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Adnectin

<400> 154

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Glu Tyr Asn Val Asn Pro Tyr Arg
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Ser Val Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly
65 70 75 80

Val Asn Ser Leu Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys
85 90 95

Pro Ser Gln His His His His His His
100 105

<210> 155
<211> 105
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 155

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Gln Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Ser Val Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr His Gly
65 70 75 80

Val His Ser Ala Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys
85 90 95

Pro Ser Gln His His His His His His
100 105

<210> 156
<211> 105
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 156

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Gln Tyr Lys Val Asn Pro Trp Arg
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Ser Val Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly
65 70 75 80

Ile Glu Ser Ser Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys
85 90 95

Pro Ser Gln His His His His His His
100 105

<210> 157
<211> 105
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 157

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Gln Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Ser Val Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly
65 70 75 80

Val Asn Ser Ile Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys
85 90 95

Pro Ser Gln His His His His His His
100 105

<210> 158
<211> 105
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 158

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Glu Tyr Lys Val His Tyr Asp Arg
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Ser Val Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly
65 70 75 80

Ile Gln Ser Pro Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys
85 90 95

Pro Ser Gln His His His His His His
100 105

<210> 159

<211> 104

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Adnectin

<400> 159

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Pro Tyr Arg Thr Pro Gly Gly
100

<210> 160
<211> 105
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 160

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Glu Tyr Lys Val Asp Pro Tyr Arg
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Ser Val Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly
65 70 75 80

Val Glu Ser Ser Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys
85 90 95

Pro Ser Gln His His His His His His
100 105

<210> 161
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 161

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Ser Ala Glu Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 162
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 162

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Ser Ala Gln Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 163
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 163

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Tyr Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Gln Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Trp Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Val Asn Ser Ile Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 164
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 164

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Lys Tyr Gln Val His Ala Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Val Tyr Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 165
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 165

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Asn Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Val His Ser Ser Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 166
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 166

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Lys Tyr Asn Leu His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Ile Ile Ser Glu Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 167
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 167

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Arg Val Asn Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Val Gln Ser Pro Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 168
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 168

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Asn Ala Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Val Leu Ser Pro Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 169
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 169

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Asn Val Asn Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Arg Gly Val Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 170
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 170

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Ser Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Phe Gly Ile Arg Ser Ser Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 171
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 171

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Lys Tyr Gln Val His Ala Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Ile Ile Ser Glu Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 172
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 172

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Asp Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Ile Asp Ser Ser Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 173
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 173

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ala Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Asn Pro Trp Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Val His Ser Ser Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 174
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 174

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Asn Val Asn Ala Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Ile Ile Ser Glu Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 175
<211> 104

<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 175

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Tyr Asp Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Val Gln Ser Thr Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 176
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 176

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His His Asp Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Ile Glu Ser Ser Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 177
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 177

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Pro Tyr Arg Thr Pro Gly Gly
100

<210> 178
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<220>
<221> misc_feature
<222> (90)..(90)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
<221> misc_feature

<222> (93)..(93)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 178

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Xaa Asp Ser Xaa Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 179
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 179

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Arg Pro Ile Ser

85

90

95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 180
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 180

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Lys Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 181
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 181

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly

35

40

45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
 50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
 65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp His Ser Ala Pro Ile Ser
 85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
 100

<210> 182
 <211> 104
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Adnectin

<400> 182

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
 20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
 35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
 50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
 65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Gln Ser Ala Pro Ile Ser
 85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
 100

<210> 183
 <211> 104
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Adnectin

<400> 183

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Ile Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 184

<211> 104

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Adnectin

<400> 184

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Val Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 185
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<220>
<221> misc_feature
<222> (90)..(90)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 185

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Xaa Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 186
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 186

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser

20

25

30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
 35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
 50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
 65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Glu Asp Ser Ala Pro Ile Ser
 85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
 100

<210> 187
 <211> 104
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Adnectin

<400> 187

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
 20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
 35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Lys Val Pro Ser Val
 50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
 65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
 85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
 100

<210> 188
 <211> 104
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Adnectin

<400> 188

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Leu Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 189

<211> 104

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Adnectin

<400> 189

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Lys Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 190
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 190

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Ala Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 191
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 191

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Thr Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 192
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 192

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Thr Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 193
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Adnectin

<400> 193

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Lys Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 194

<211> 104

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Adnectin

<400> 194

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Pro Ser Ala Pro Ile Ser

85

90

95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 195
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 195

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Gln Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 196
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 196

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly

35

40

45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
 50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
 65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Val Ser Ala Pro Ile Ser
 85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
 100

<210> 197
 <211> 104
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Adnectin

<400> 197

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
 20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
 35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
 50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
 65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Gly Pro Ile Ser
 85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
 100

<210> 198
 <211> 104
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Adnectin

<400> 198

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Gln Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 199

<211> 104

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Adnectin

<400> 199

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Gln Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 200
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 200

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Thr
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 201
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 201

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Gln Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 202
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 202

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Lys Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 203
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 203

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Gly Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 204
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 204

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Arg
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp

100

<210> 205
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 205

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Asp Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 206
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 206

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val

50

55

60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
 65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Lys Pro Ile Ser
 85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
 100

<210> 207
 <211> 104
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Adnectin

<400> 207

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
 20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Trp
 35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
 50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
 65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
 85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
 100

<210> 208
 <211> 104
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Adnectin

<400> 208

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro

<210> 210
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 210

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ser Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 211
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 211

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Arg Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 212
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 212

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr His Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 213
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 213

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Trp Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 214
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 214

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr His Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 215

<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 215

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Lys Tyr Asp Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 216
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 216

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Asp Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr

65		70		75		80									
Ile	Thr	Val	Tyr	Ala	Val	Thr	Tyr	Gly	Asp	Asp	Ser	His	Pro	Ile	Ser
				85					90					95	

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 217
 <211> 104
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Adnectin

<400> 217

Met	Gly	His	His	His	His	His	His	Gly	Gly	Ser	Val	Ser	Asp	Val	Pro
1				5					10					15	

Arg	Asp	Leu	Glu	Val	Val	Ala	Ala	Thr	Pro	Thr	Ser	Leu	Leu	Ile	Ser
			20					25					30		

Trp	Glu	Tyr	Lys	Val	His	Pro	Tyr	Arg	Tyr	Tyr	Arg	Ile	Thr	Tyr	Gly
		35					40					45			

Glu	Thr	Gly	Gly	Asn	Ser	Pro	Val	Gln	Glu	Phe	Thr	Val	Pro	Ser	Val
	50					55					60				

Leu	Ser	Thr	Ala	Thr	Ile	Ser	Gly	Leu	Lys	Pro	Gly	Val	Asp	Tyr	Thr
65					70					75					80

Ile	Thr	Val	Tyr	Ala	Val	Thr	Arg	Gly	Asp	Asp	Ser	Ala	Pro	Ile	Ser
				85					90					95	

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 218
 <211> 104
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Adnectin

<400> 218

Met	Gly	His	His	His	His	His	His	Gly	Gly	Ser	Val	Ser	Asp	Val	Pro
1				5					10					15	

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser

20

25

30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
 35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
 50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Arg Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
 65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
 85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
 100

<210> 219
 <211> 104
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Adnectin

<400> 219

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
 20 25 30

Trp Lys Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
 35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
 50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
 65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
 85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
 100

<210> 220
 <211> 104
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Adnectin

<400> 220

Met Gly His His His His His His Cys Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Ala His Asn Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 221

<211> 104

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Adnectin

<400> 221

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Tyr Gly Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 222
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 222

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Asp His Gln Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 223
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 223

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Asp Tyr Arg Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 224
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 224

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Ala Tyr Asp Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 225
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Adnectin

<400> 225

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Thr Ser Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 226

<211> 103

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Adnectin

<400> 226

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Ile His Glu
35 40 45

Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val Leu
50 55 60

Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile
65 70 75 80

Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser Ile

85

90

95

Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 227
<211> 105
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 227

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Lys Glu Ala Glu Leu
100 105

<210> 228
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 228

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Asn His Gln Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly

35

40

45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
 50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
 65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
 85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
 100

<210> 229
 <211> 104
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Adnectin

<400> 229

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
 20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Asp His Arg Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
 35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
 50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
 65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
 85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
 100

<210> 230
 <211> 104
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Adnectin

<400> 230

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Ser Val Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly
65 70 75 80

Val Asp Ser Asp Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Asp Asp Lys Pro
85 90 95

Ser Gln His His His His His His
100

<210> 231

<211> 105

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Adnectin

<400> 231

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Ser Val Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly
65 70 75 80

Val Asn Ser Ile Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys
85 90 95

Pro Ser Gln His His His His His His
100 105

<210> 232
<211> 105
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 232

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Glu Tyr Lys Val Asn Ala Tyr Arg
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Ser Val Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly
65 70 75 80

Ile Glu Ser Ser Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys
85 90 95

Pro Ser Gln His His His His His His
100 105

<210> 233
<211> 105
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 233

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Ser Val Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Gly
65 70 75 80

Val Gln Ser Ser Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys
85 90 95

Pro Ser Gln His His His His His His
100 105

<210> 234
<211> 105
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 234

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Glu Tyr Lys Val Asn Ala Tyr Arg
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Ser Val Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly
65 70 75 80

Ile Asp Ser Ser Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys
85 90 95

Pro Ser Gln His His His His His His
100 105

<210> 235
<211> 105
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 235

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Glu Tyr Lys Val His Tyr Asp Arg
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Ser Val Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asn Gly
65 70 75 80

Val Leu Ser Ser Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys
85 90 95

Pro Ser Gln His His His His His His
100 105

<210> 236
<211> 105
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 236

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Glu Tyr Lys Val Asn Pro Trp Arg
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Ser Val Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Arg Gly
65 70 75 80

Val Asp Ser Ala Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys
85 90 95

Pro Ser Gln His His His His His His

100

105

<210> 237
 <211> 105
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Adnectin

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (31)..(31)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (84)..(84)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 237

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
 1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Xaa Arg
 20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
 35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Ser Val Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
 50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly
 65 70 75 80

Val Asx Ser Xaa Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys
 85 90 95

Pro Ser Gln His His His His His His
 100 105

<210> 238
 <211> 105
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Adnectin

<400> 238

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
 1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Glu Tyr Lys Val Asn Pro Trp Arg
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Ser Val Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly
65 70 75 80

Ile Gln Ser Pro Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys
85 90 95

Pro Ser Gln His His His His His His
100 105

<210> 239
<211> 105
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 239

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Gln Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg
20 25 30

Trp Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Ser Val Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly
65 70 75 80

Val Asn Ser Ile Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys
85 90 95

Pro Ser Gln His His His His His His
100 105

<210> 240
<211> 105
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 240

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Glu Tyr Lys Val Ser Pro Tyr Arg
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Ser Val Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly
65 70 75 80

Val Asn Ser Ile Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys
85 90 95

Pro Ser Gln His His His His His
100 105

<210> 241
<211> 105
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 241

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Glu Tyr Lys Val Asn Pro Trp Arg
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Ser Val Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly
65 70 75 80

Val Asn Ser Leu Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys
85 90 95

Pro Ser Gln His His His His His His
100 105

<210> 242
<211> 105
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 242

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Glu Tyr Asn Val His Tyr Asp Arg
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Ser Val Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly
65 70 75 80

Val Asp Ser Asp Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys
85 90 95

Pro Ser Gln His His His His His His
100 105

<210> 243
<211> 105
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 243

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Glu Tyr Lys Val Asn Pro Trp Arg
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Ser Val Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly
65 70 75 80

Val Asp Ser Asp Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys
85 90 95

Pro Ser Gln His His His His His His
100 105

<210> 244
<211> 105
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 244

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1 5 10 15

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Glu Tyr Lys Val Asp Pro Tyr Arg
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Ser Val Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly
65 70 75 80

Val Asp Ser Asp Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys
85 90 95

Pro Ser Gln His His His His His His
100 105

<210> 245
<211> 104

<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 245

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Lys Tyr Gln Val His Ala Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Asn Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Ile Ile Ser Glu Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 246
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 246

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Asn Tyr Asn Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Glu Gly Val Gln Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 247
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 247

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Pro Gly Gly
100

<210> 248
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 248

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Thr Pro Val Gln Glu Phe Arg Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Ala Asp Ala Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 249
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 249

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

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

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 250
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Adnectin

<400> 250

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Ser Ala Lys Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 251

<211> 104

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Adnectin

<400> 251

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Asn Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 252
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 252

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Ala His Arg Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 253
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 253

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Asp Ala Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 254
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 254

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Asp Ser Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 255
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Adnectin

<400> 255

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 256

<211> 104

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Adnectin

<400> 256

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Ala Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 257
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 257

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asn Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 258
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 258

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Ser Ala Thr Ile Arg Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 259
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 259

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Lys Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 260
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 260

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Arg Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 261

<211> 104

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Adnectin

<400> 261

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Ala Pro Trp Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 262
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 262

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Asp Gly Trp Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 263
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 263

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Asp Thr Trp Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 264
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 264

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Xaa Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 265
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Adnectin

<400> 265

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Ala Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 266

<211> 104

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Adnectin

<400> 266

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Arg Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 267
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 267

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Asp Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Arg Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 268
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 268

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Asn Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 269
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 269

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Ala Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 270
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Adnectin

<400> 270

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Ala Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 271

<211> 104

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Adnectin

<400> 271

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Asp Gly Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 272
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 272

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Asp Thr Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 273
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 273

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Glu Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 274
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 274

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Arg Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 275
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 275

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Ser Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Ala Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 276

<211> 104

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Adnectin

<400> 276

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Arg Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 277
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 277

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Asp Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 278
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 278

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Ala Arg Trp Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 279
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 279

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Asp His Gln Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 280
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 280

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Asp Tyr Gly Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 281
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 281

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Lys Tyr Gly Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 282
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 282

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Ser Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 283
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 283

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 284
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 284

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Ser Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 285
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 285

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

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

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 286
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 286

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Ala Ala Trp Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 287
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 287

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Ala Thr Trp Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 288
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 288

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Thr Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Asp Tyr His Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 289
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 289

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Gly Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 290
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 290

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Lys Tyr Xaa Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 291

<211> 104

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Adnectin

<400> 291

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Gly Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 292
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 292

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile His Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 293
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 293

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

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

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 294
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 294

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Ser Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 295
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 295

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Ala Ala Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 296
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 296

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Ala Thr Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 297
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 297

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Asp Pro Trp Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 298
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 298

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Asp Tyr Gln Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 299
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 299

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Lys Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 300
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 300

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Xaa Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 301

<211> 105

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Adnectin

<400> 301

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr His Gly Asp Asp Phe Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Met Leu Ile
100 105

<210> 302
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 302

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Ser Ala Thr Ile Asn Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 303
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 303

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Lys Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 304
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 304

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Ala His Asp Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 305
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 305

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Asp Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 306

<211> 104

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Adnectin

<400> 306

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Asp Tyr Arg Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 307
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 307

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Gly Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 308
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 308

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Asn Ala Trp Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 309
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 309

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr His Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 310
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 310

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Asn Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 311
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 311

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Glu Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 312
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 312

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Leu Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 313
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 313

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Ala His Gly Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 314
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 314

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Ala Tyr Lys Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 315
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 315

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Asp Arg Trp Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 316
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 316

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Ala Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 317
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 317

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Asn Ala Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 318
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 318

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Asn Gly Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 319
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 319

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Ser His Gly Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 320
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 320

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Thr Thr Trp Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 321
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 321

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Ser Ala Glx Leu Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 322
<211> 104

<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 322

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Thr Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 323
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 323

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Gln Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 324
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 324

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Asn Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 325
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 325

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Asn His Asp Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 326
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 326

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Ser His Arg Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 327
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Adnectin

<400> 327

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Thr Tyr Glu Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 328

<211> 104

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Adnectin

<220>

<221> misc_feature

<222> (70)..(71)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 328

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Ser Ala Thr Xaa Xaa Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 329
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 329

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Val Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 330
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 330

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Pro Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 331
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<220>
<221> misc_feature
<222> (93)..(93)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 331

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Xaa Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 332
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 332

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Asn Arg Trp Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 333
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 333

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Ser Pro Trp Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 334
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 334

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Thr Tyr Arg Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 335
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 335

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Glu Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 336

<211> 104

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Adnectin

<400> 336

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Asp Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 337
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 337

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Tyr Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 338
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 338

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Asn Arg Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 339
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 339

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Ser Arg Trp Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 340
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<220>

<221> misc_feature
<222> (38)..(39)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 340

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Xaa Xaa Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 341
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 341

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Ser Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 342
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 342

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Ile Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 343
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 343

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp His Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 344
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 344

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Glu Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 345
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Adnectin

<400> 345

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Arg Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 346

<211> 104

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Adnectin

<400> 346

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Gln Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 347
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 347

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Asn Tyr Arg Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 348
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 348

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Ser Thr Trp Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 349
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 349

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Tyr Ala Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 350
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 350

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Thr Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 351

<211> 104

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Adnectin

<400> 351

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Ala Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Lys Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 352
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 352

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Leu Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 353
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 353

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Gly Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 354
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 354

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Ser Ala Trp Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 355
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 355

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Ser Thr Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 356
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 356

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Glu Leu Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 357
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 357

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Leu Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 358
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 358

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Thr Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 359
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 359

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Ser Ala Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 360
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 360

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Thr Gly Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 361
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 361

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Tyr His Gly Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 362
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 362

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Lys Leu Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 363
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 363

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asn Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 364
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 364

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Pro Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 365
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 365

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Ser Gly Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 366
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 366

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Tyr His Asn Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 367
<211> 104

<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 367

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

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

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 368
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 368

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Thr Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 369
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 369

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Pro Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 370
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 370

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Lys Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 371
<211> 104
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Adnectin

<400> 371

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Ile Asp Ser Thr Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp
100

<210> 372
<211> 33
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> HIV fusion peptide inhibitor

<400> 372

Ser Glu Tyr Glu Ala Arg Ile Glu Ala Leu Ile Arg Ala Ala Gln Glu
1 5 10 15

Gln Gln Glu Lys Asn Glu Ala Ala Leu Arg Glu Leu Tyr Lys Trp Ala
20 25 30

Leu

<210> 373
<211> 33
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> HIV fusion peptide inhibitor

<400> 373

Ser Glu Tyr Glu Ala Arg Ile Glu Ala Leu Ile Arg Ala Ala Gln Glu
1 5 10 15

Gln Gln Glu Lys Asn Glu Ala Ala Leu Arg Glu Leu Trp Lys Trp Ala
20 25 30

Ser

<210> 374
<211> 35
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> HIV fusion peptide inhibitor

<400> 374

Thr Ile Ala Glu Tyr Ala Ala Arg Ile Glu Ala Leu Ile Arg Ala Ala
1 5 10 15

Gln Glu Gln Gln Glu Lys Asn Glu Ala Ala Leu Arg Glu Leu Tyr Lys
20 25 30

Trp Ala Ser
35

<210> 375
<211> 36

<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> HIV fusion peptide inhibitor

<400> 375

Ala Arg Ile Glu Glu Tyr Ala Ala Arg Ile Glu Ala Leu Ile Arg Ala
1 5 10 15

Ala Gln Glu Gln Gln Glu Lys Asn Glu Ala Ala Leu Arg Glu Leu Tyr
20 25 30

Lys Trp Ala Ser
35

<210> 376
<211> 33
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> HIV fusion peptide inhibitor

<400> 376

Ser Glu Tyr Glu Ala Arg Ile Glu Ala Leu Ile Arg Ala Ala Gln Glu
1 5 10 15

Gln Gln Glu Lys Asn Glu Ala Ala Leu Arg Glu Leu Tyr Lys Trp Ala
20 25 30

Ser

<210> 377
<211> 36
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> HIV fusion peptide inhibitor

<400> 377

Thr Glu Tyr Glu Ala Arg Ile Glu Ala Leu Ile Arg Ala Ala Gln Glu
1 5 10 15

Gln Gln Glu Lys Asn Glu Ala Ala Leu Arg Glu Leu Lys Glu Trp Ala
20 25 30

Ser Ile Trp Asn
35

<210> 378
<211> 41
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> HIV fusion peptide inhibitor

<400> 378

Ser Glu Tyr Glu Ala Arg Ile Glu Ala Leu Ile Arg Ala Ala Gln Glu
1 5 10 15

Gln Gln Glu Lys Asn Glu Ala Ala Leu Arg Glu Leu Asp Lys Trp Thr
20 25 30

Gly Val Trp Gly Asn Tyr Glu Lys Val
35 40

<210> 379
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> HIV fusion peptide inhibitor

<400> 379

Ser Arg Ile Glu Ala Leu Ile Arg Ala Ala Gln Glu Gln Gln Glu Lys
1 5 10 15

Asn Glu Ala Ala Leu Arg Glu Leu Phe Lys Trp Ala Ser
20 25

<210> 380
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> HIV fusion peptide inhibitor

<400> 380

Ser Arg Ile Glu Ala Leu Ile Arg Ala Ala Gln Glu Gln Gln Gln Lys
1 5 10 15

Asn Glu Ala Ala Leu Arg Glu Leu Asp Lys Trp Ala Ser
20 25

<210> 381
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> HIV fusion peptide inhibitor

<400> 381

Ser Arg Ile Glu Ala Leu Ile Arg Ala Ala Gln Glu Gln Gln Glu Lys
1 5 10 15

Asn Glu Ala Ala Leu Arg Glu Leu Tyr Lys Trp Ala Ser
20 25

<210> 382

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> HIV fusion peptide inhibitor

<400> 382

Ser Arg Ile Glu Ala Leu Ile Arg Ala Ala Gln Glu Gln Gln Glu Lys
1 5 10 15

Asn Glu Ala Ala Leu Arg Glu Leu Leu Lys Trp Ala Ser
20 25

<210> 383

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> HIV fusion peptide inhibitor

<400> 383

Ser Arg Ile Glu Ala Leu Ile Arg Ala Ala Gln Glu Gln Gln Glu Lys
1 5 10 15

Asn Glu Ala Ala Leu Arg Glu Leu Gln Lys Trp Ala Ser
20 25

<210> 384

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> HIV fusion peptide inhibitor

<400> 384

Ser Arg Ile Glu Ala Leu Ile Arg Ala Ala Gln Glu Gln Gln Glu Lys
1 5 10 15

Asn Glu Ala Ala Leu Arg Glu Leu Asp Lys Trp Ala Ser
20 25

<210> 385
<211> 35
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> HIV fusion peptide inhibitor

<400> 385

Ala Ile Ala Glu Tyr Ala Ala Arg Ile Glu Ala Leu Ile Arg Ala Ala
1 5 10 15

Gln Glu Gln Gln Glu Lys Asn Glu Ala Ala Leu Arg Glu Leu Asp Lys
20 25 30

Trp Ala Ser
35

<210> 386
<211> 30
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> HIV fusion peptide inhibitor

<400> 386

Thr Glu Tyr Glu Ala Arg Ile Glu Ala Leu Ile Arg Ala Ala Gln Glu
1 5 10 15

Gln Gln Glu Lys Asn Glu Ala Ala Leu Arg Glu Leu Asp Lys
20 25 30

<210> 387
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> HIV fusion peptide inhibitor

<400> 387

Ser Arg Ile Glu Ala Leu Ile Arg Ala Ala Gln Glu Gln Gln Glu Lys
1 5 10 15

Asn Glu Ala Ala Leu Arg Glu Leu Tyr Lys Trp Thr Ser
20 25

<210> 388
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> HIV fusion peptide inhibitor

<400> 388

Ser Arg Ile Glu Ala Leu Ile Arg Ala Ala Gln Glu Gln Gln Glu Lys
1 5 10 15

Asn Glu Ala Ala Leu Arg Glu Leu Tyr Lys Trp Ala Ser Leu Trp Ile
20 25 30

<210> 389
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> HIV fusion peptide inhibitor

<400> 389

Ser Arg Ile Glu Ala Leu Ile Arg Ala Ala Gln Glu Gln Gln Glu Lys
1 5 10 15

Asn Glu Ala Ala Leu Arg Glu Leu Tyr Lys Trp Ala Ser Arg Trp Asn
20 25 30

<210> 390
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> HIV fusion peptide inhibitor

<400> 390

Ser Arg Ile Glu Ala Leu Ile Arg Ala Ala Gln Glu Gln Gln Glu Lys
1 5 10 15

Asn Glu Ala Ala Leu Arg Glu Leu Tyr Lys Trp Ala Ser Ser Trp Asn
20 25 30

<210> 391
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> HIV fusion peptide inhibitor

<400> 391

Ser Arg Ile Glu Ala Leu Ile Arg Ala Ala Gln Glu Gln Gln Glu Lys
1 5 10 15

Asn Glu Ala Ala Leu Arg Glu Leu Tyr Lys Trp Gly Ser
20 25

<210> 392
<211> 26
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> HIV fusion peptide inhibitor

<400> 392

Ser Arg Ile Glu Ala Leu Ile Arg Ala Ala Gln Glu Gln Gln Glu Lys
1 5 10 15

Asn Glu Ala Ala Leu Arg Glu Leu Asp Lys
20 25

<210> 393
<211> 14
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Linker (GS)7

<400> 393

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
1 5 10

<210> 394
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Linker G(GS)6

<400> 394

Gly Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
1 5 10

<210> 395
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Linker G(GS)7G

<400> 395

Gly Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly
1 5 10 15

<210> 396
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Linker (GSE)5

<400> 396

Gly Ser Glu Gly Ser Glu Gly Ser Glu Gly Ser Glu Gly Ser Glu
1 5 10 15

<210> 397
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Linker GGSEGGSE

<400> 397

Gly Gly Ser Glu Gly Gly Ser Glu
1 5

<210> 398
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Linker (GS)4

<400> 398

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
1 5

<210> 399
<211> 35
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Linker (GGGS)7

<400> 399

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 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Ser
35

<210> 400
<211> 25
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Linker (GGGGS)5

<400> 400

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 Gly Gly Gly Ser
20 25

<210> 401
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Linker (GGGGS)4

<400> 401

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser
20

<210> 402
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Linker (GGGGS)3G

<400> 402

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

<210> 403
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Linker (GP)3G

<400> 403

Gly Pro Gly Pro Gly Pro Gly
1 5

<210> 404
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Linker (GP)5G

<400> 404

Gly Pro Gly Pro Gly Pro Gly Pro Gly Pro Gly
1 5 10

<210> 405
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Linker (PA)3

<400> 405

Pro Ala Pro Ala Pro Ala
1 5

<210> 406
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Linker (PA)6

<400> 406

Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala
1 5 10

<210> 407
<211> 18
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Linker (PA)9

<400> 407

Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala
1 5 10 15

Pro Ala

<210> 408
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Linker ESPEPETPEDE

<400> 408

Glu Ser Pro Glu Pro Glu Thr Pro Glu Asp Glu
1 5 10

<210> 409
<211> 21
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Linker (ESPEPETPED)2E

<400> 409

Glu Ser Pro Glu Pro Glu Thr Pro Glu Asp Glu Ser Pro Glu Pro Glu
1 5 10 15

Thr Pro Glu Asp Glu
20

<210> 410
<211> 159
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Anti-N17 Adnectin - HIV fusion peptide inhibitor Combinectin

<400> 410

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Asn Ala Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Val Asp Ser Asp Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
100 105 110

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Arg Ile Glu Glu
115 120 125

Tyr Ala Ala Arg Ile Glu Ala Leu Ile Arg Ala Ala Gln Glu Gln Gln
130 135 140

Glu Lys Asn Glu Ala Ala Leu Arg Glu Leu Tyr Lys Trp Ala Ser
145 150 155

<210> 411
<211> 158
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Anti-N17 Adnectin - HIV fusion peptide inhibitor Combinectin

<400> 411

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Asn Ala Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Val Asp Ser Asp Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
100 105 110

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Thr Ile Ala Glu Tyr
115 120 125

Ala Ala Arg Ile Glu Ala Leu Ile Arg Ala Ala Gln Glu Gln Gln Glu
130 135 140

Lys Asn Glu Ala Ala Leu Arg Glu Leu Tyr Lys Trp Ala Ser
145 150 155

<210> 412
<211> 156
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Anti-N17 Adnectin - HIV fusion peptide inhibitor Combinectin

<400> 412

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Asn Ala Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Val Asp Ser Asp Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
100 105 110

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Tyr Glu Ala
115 120 125

Arg Ile Glu Ala Leu Ile Arg Ala Ala Gln Glu Gln Gln Glu Lys Asn
130 135 140

Glu Ala Ala Leu Arg Glu Leu Tyr Lys Trp Ala Ser
145 150 155

<210> 413
<211> 157
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Anti-N17 Adnectin - HIV fusion peptide inhibitor Combinectin

<400> 413

Met Gly His His His His His His Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp
1 5 10 15

Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Lys
20 25 30

Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr
35 40 45

Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val Leu Ser
50 55 60

Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr
65 70 75 80

Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Val Asn Ser Leu Pro Ile Ser Ile Asn
85 90 95

Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Thr Glu Tyr Glu Ala Arg Ile
115 120 125

Glu Ala Leu Ile Arg Ala Ala Gln Glu Gln Gln Glu Lys Asn Glu Ala
130 135 140

Ala Leu Arg Glu Leu Lys Glu Trp Ala Ser Ile Trp Asn
145 150 155

<210> 414
<211> 168
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Anti-N17 Adnectin - HIV fusion peptide inhibitor Combinectin

<400> 414

Met Gly His His His His His His Thr Ser Gly Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Asp Ala Pro Ala Val Thr Val Gly Trp Tyr His Ile Gly Tyr Asn
35 40 45

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

Lys Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Glu Tyr Met
65 70 75 80

Ile Phe Val Asn Ala Val Thr Gly Ser Gly Ala Arg Glu Glu Phe Ser
85 90 95

Leu Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Gly Gly Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Glu Tyr Glu Ala Arg Ile Glu Ala Leu Ile Arg Ala Ala Gln Glu Gln
130 135 140

Gln Glu Lys Asn Glu Ala Ala Leu Arg Glu Leu Asp Lys Trp Thr Gly
145 150 155 160

Val Trp Gly Asn Tyr Glu Lys Val
165

<210> 415

<211> 154

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Anti-N17 Adnectin - HIV fusion peptide inhibitor Combinectin

<400> 415

Met Gly His His His His His His Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp
1 5 10 15

Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Asp
20 25 30

Ala Pro Ala Val Thr Val Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr
35 40 45

Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Ser Lys Ser
50 55 60

Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr
65 70 75 80

Val Tyr Ala Val Thr Gly Arg Gly Glu Ser Pro Ala Ser Ser Lys Pro
85 90 95

Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg Ile
115 120 125

Glu Ala Leu Ile Arg Ala Ala Gln Glu Gln Gln Glu Lys Asn Glu Ala
130 135 140

Ala Leu Arg Glu Leu Phe Lys Trp Ala Ser
145 150

<210> 416
<211> 154
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Anti-N17 Adnectin - HIV fusion peptide inhibitor Combinectin

<400> 416

Met Gly His His His His His His Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp
1 5 10 15

Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Asp
20 25 30

Ala Pro Ala Val Thr Val Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr
35 40 45

Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Ser Lys Ser
50 55 60

Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr
65 70 75 80

Val Tyr Ala Val Thr Gly Arg Gly Glu Ser Pro Ala Ser Ser Lys Pro
85 90 95

Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg Ile
115 120 125

Glu Ala Leu Ile Arg Ala Ala Gln Glu Gln Gln Gln Lys Asn Glu Ala
130 135 140

Ala Leu Arg Glu Leu Asp Lys Trp Ala Ser
145 150

<210> 417
<211> 154

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Anti-N17 Adnectin - HIV fusion peptide inhibitor Combinectin
 <400> 417

Met Gly His His His His His His Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp
 1 5 10 15

Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Asp
 20 25 30

Ala Pro Ala Val Thr Val Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr
 35 40 45

Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Ser Lys Ser
 50 55 60

Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr
 65 70 75 80

Val Tyr Ala Val Thr Gly Arg Gly Glu Ser Pro Ala Ser Ser Lys Pro
 85 90 95

Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg Ile
 115 120 125

Glu Ala Leu Ile Arg Ala Ala Gln Glu Gln Gln Glu Lys Asn Glu Ala
 130 135 140

Ala Leu Arg Glu Leu Tyr Lys Trp Ala Ser
 145 150

<210> 418
 <211> 154
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Anti-N17 Adnectin - HIV fusion peptide inhibitor Combinectin
 <400> 418

Met Gly His His His His His His Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp
 1 5 10 15

Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Asp
 20 25 30

Ala Pro Ala Val Thr Val Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr
35 40 45

Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Ser Lys Ser
50 55 60

Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr
65 70 75 80

Val Tyr Ala Val Thr Gly Arg Gly Glu Ser Pro Ala Ser Ser Lys Pro
85 90 95

Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg Ile
115 120 125

Glu Ala Leu Ile Arg Ala Ala Gln Glu Gln Gln Glu Lys Asn Glu Ala
130 135 140

Ala Leu Arg Glu Leu Leu Lys Trp Ala Ser
145 150

<210> 419

<211> 154

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Anti-N17 Adnectin - HIV fusion peptide inhibitor Combinectin

<400> 419

Met Gly His His His His His His Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp
1 5 10 15

Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Asp
20 25 30

Ala Pro Ala Val Thr Val Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr
35 40 45

Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Ser Lys Ser
50 55 60

Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr
65 70 75 80

Val Tyr Ala Val Thr Gly Arg Gly Glu Ser Pro Ala Ser Ser Lys Pro
85 90 95

Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg Ile
115 120 125

Glu Ala Leu Ile Arg Ala Ala Gln Glu Gln Gln Glu Lys Asn Glu Ala
130 135 140

Ala Leu Arg Glu Leu Gln Lys Trp Ala Ser
145 150

<210> 420

<211> 152

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Anti-N17 Adnectin - HIV fusion peptide inhibitor Combinectin

<400> 420

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Asp Asp Ser Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
100 105 110

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg Ile Glu Ala
115 120 125

Leu Ile Arg Ala Ala Gln Glu Gln Gln Glu Lys Asn Glu Ala Ala Leu
130 135 140

Arg Glu Leu Asp Lys Trp Ala Ser
145 150

<210> 421
<211> 158
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Anti-N17 Adnectin - HIV fusion peptide inhibitor Combinectin

<400> 421

Met Gly His His His His His His Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp
1 5 10 15

Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Val
20 25 30

Ala Gly Ala Glu Asp Tyr Gln Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr
35 40 45

Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro His Asp Leu Val
50 55 60

Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr
65 70 75 80

Val Tyr Ala Val Thr Asp Met Met His Val Glu Tyr Thr Glu His Pro
85 90 95

Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ala Ile Ala Glu Tyr
115 120 125

Ala Ala Arg Ile Glu Ala Leu Ile Arg Ala Ala Gln Glu Gln Gln Glu
130 135 140

Lys Asn Glu Ala Ala Leu Arg Glu Leu Asp Lys Trp Ala Ser
145 150 155

<210> 422
<211> 151
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Anti-N17 Adnectin - HIV fusion peptide inhibitor Combinectin

<400> 422

Met Gly His His His His His His Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp
1 5 10 15

Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Lys
20 25 30

Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr
35 40 45

Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val Leu Ser
50 55 60

Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr
65 70 75 80

Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Val Asn Ser Leu Pro Ile Ser Ile Asn
85 90 95

Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Thr Glu Tyr Glu Ala Arg Ile
115 120 125

Glu Ala Leu Ile Arg Ala Ala Gln Glu Gln Gln Glu Lys Asn Glu Ala
130 135 140

Ala Leu Arg Glu Leu Asp Lys
145 150

<210> 423

<211> 154

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Anti-N17 Adnectin - HIV fusion peptide inhibitor Combinectin

<400> 423

Met Gly His His His His His His Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp
1 5 10 15

Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Asp
20 25 30

Ala Pro Ala Val Thr Val Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr
35 40 45

Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Ser Lys Ser
50 55 60

Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr
65 70 75 80

Val Tyr Ala Val Thr Gly Arg Gly Glu Ser Pro Ala Ser Ser Lys Pro
85 90 95

Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg Ile
115 120 125

Glu Ala Leu Ile Arg Ala Ala Gln Glu Gln Gln Glu Lys Asn Glu Ala
130 135 140

Ala Leu Arg Glu Leu Tyr Lys Trp Thr Ser
145 150

<210> 424

<211> 159

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Anti-N17 Adnectin - HIV fusion peptide inhibitor Combinectin

<400> 424

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Asn Ala Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Val Asp Ser Asp Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
100 105 110

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Arg Ile Glu Glu
115 120 125

Tyr Ala Ala Arg Ile Glu Ala Leu Ile Arg Ala Ala Gln Glu Gln Gln
130 135 140

Glu Lys Asn Glu Ala Ala Leu Arg Glu Leu Tyr Lys Trp Ala Ser
145 150 155

<210> 425
<211> 158
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Anti-N17 Adnectin - HIV fusion peptide inhibitor Combinectin

<400> 425

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Asn Ala Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Val Asp Ser Asp Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
100 105 110

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Thr Ile Ala Glu Tyr
115 120 125

Ala Ala Arg Ile Glu Ala Leu Ile Arg Ala Ala Gln Glu Gln Gln Glu
130 135 140

Lys Asn Glu Ala Ala Leu Arg Glu Leu Tyr Lys Trp Ala Ser
145 150 155

<210> 426
<211> 156
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Anti-N17 Adnectin - HIV fusion peptide inhibitor Combinectin

<400> 426

Met Gly His His His His His His Gly Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Glu Tyr Lys Val Asn Ala Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
35 40 45

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val
50 55 60

Leu Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Val Asp Ser Asp Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
100 105 110

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Tyr Glu Ala
115 120 125

Arg Ile Glu Ala Leu Ile Arg Ala Ala Gln Glu Gln Gln Glu Lys Asn
130 135 140

Glu Ala Ala Leu Arg Glu Leu Tyr Lys Trp Ala Ser
145 150 155

<210> 427
<211> 157
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Anti-N17 Adnectin - HIV fusion peptide inhibitor Combinectin

<400> 427

Met Gly His His His His His His Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp
1 5 10 15

Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Lys
20 25 30

Tyr Lys Val His Pro Tyr Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr
35 40 45

Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Ser Val Leu Ser
50 55 60

Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr
65 70 75 80

Val Tyr Ala Val Thr Tyr Gly Val Asn Ser Leu Pro Ile Ser Ile Asn
85 90 95

Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Thr Glu Tyr Glu Ala Arg Ile
115 120 125

Glu Ala Leu Ile Arg Ala Ala Gln Glu Gln Gln Glu Lys Asn Glu Ala
130 135 140

Ala Leu Arg Glu Leu Lys Glu Trp Ala Ser Ile Trp Asn
145 150 155

<210> 428
<211> 168
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Anti-N17 Adnectin - HIV fusion peptide inhibitor Combinectin

<400> 428

Met Gly His His His His His His Thr Ser Gly Val Ser Asp Val Pro
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
20 25 30

Trp Asp Ala Pro Ala Val Thr Val Gly Trp Tyr His Ile Gly Tyr Asn
35 40 45

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

Lys Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Glu Tyr Met
65 70 75 80

Ile Phe Val Asn Ala Val Thr Gly Ser Gly Ala Arg Glu Glu Phe Ser
85 90 95

Leu Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Gly Gly Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Glu Tyr Glu Ala Arg Ile Glu Ala Leu Ile Arg Ala Ala Gln Glu Gln
130 135 140

Gln Glu Lys Asn Glu Ala Ala Leu Arg Glu Leu Asp Lys Trp Thr Gly
145 150 155 160

Val Trp Gly Asn Tyr Glu Lys Val
165

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Полипептид, содержащий три активных домена, где один домен представляет собой белок анти-CD4 Аднектин, второй домен представляет собой gp41-связывающий фрагмент и третий домен представляет собой фрагмент пептидного ингибитора слияния ВИЧ.

2. Полипептид, содержащий три активных домена, где один домен представляет собой CD4-связывающий фрагмент, второй домен представляет собой белок анти-N17 Аднектин и третий домен представляет собой фрагмент пептидного ингибитора слияния ВИЧ.

3. Полипептид, содержащий три активных домена, где один домен представляет собой CD4-связывающий фрагмент, второй домен представляет собой gp41-связывающий фрагмент и третий домен представляет собой пептидный ингибитор слияния ВИЧ.

4. Полипептид по любому из пп. 1-3, где три домена соединены друг с другом в любом порядке линкерами.

5. Полипептид по любому из пп. 1-3, дополнительно содержащий один или более фармакокинетических (РК) фрагментов, выбранных из группы, состоящей из полиэтиленгликоля, сиаловой кислоты, Fc, фрагмента Fc, трансферрина, сывороточного альбумина, белка, связывающего сывороточный альбумин, и белка, связывающего сывороточный иммуноглобулин.

6. Полипептид по п. 5, где РК-фрагмент представляет собой Fc.

7. Полипептид по п. 6, где Fc присоединен к N-концу полипептида.

8. Полипептид по п. 5, где РК-фрагмент представляет собой человеческий сывороточный альбумин.

9. Полипептид по п. 8, где человеческий сывороточный альбумин присоединен к N-концу полипептида.

10. Полипептид по п. 1, где белок анти-CD4 Аднектин содержит аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 95-114.

11. Полипептид по п. 2, где белок анти-N17 Аднектин содержит аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 85%, 90%,

95%, 98%, 99% или 100% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 115-371.

12. Полипептид по п. 3, где пептидный ингибитор слияния ВИЧ содержит аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 372-392.

13. Полипептид, содержащий два активных домена, где один домен представляет собой белок анти-CD4 Аднектин и другой домен представляет собой gp41-связывающий фрагмент или фрагмент пептидного ингибитора слияния ВИЧ.

14. Полипептид, содержащий два активных домена, где один домен представляет собой белок анти-N17 Аднектин и другой домен представляет собой CD4-связывающий фрагмент или фрагмент пептидного ингибитора слияния ВИЧ.

15. Полипептид, содержащий два активных домена, где один домен представляет собой пептидный ингибитор слияния ВИЧ и другой домен представляет собой gp41-связывающий фрагмент или CD4-связывающий фрагмент.

16. Полипептид по любому из пп. 13-15, где два домена соединены друг с другом в любом порядке линкерами.

17. Полипептид по любому из пп. 13-15, дополнительно содержащий один или более фармакокинетических (РК) фрагментов, выбранных из группы, состоящей из полиэтиленгликоля, сиаловой кислоты, Fc, фрагмента Fc, трансферрина, сывороточного альбумина, белка, связывающего сывороточный альбумин, и белка, связывающего сывороточный иммуноглобулин.

18. Полипептид по п. 17, где РК-фрагмент представляет собой Fc.

19. Полипептид по п. 18, где Fc присоединен к N-концу полипептида.

20. Полипептид по п. 17, где РК-фрагмент представляет собой человеческий сывороточный альбумин.

21. Полипептид по п. 20, где человеческий сывороточный альбумин присоединен к N-концу полипептида.

22. Полипептид, содержащий три активных домена, где один домен представляет собой белок анти-CD4 Аднектин, второй домен представляет

собой белок анти-N17 Аднектин и третий домен представляет собой пептидный ингибитор слияния ВИЧ.

23. Полипептид по п. 22, где три домена соединены друг с другом в любом порядке линкерами.

24. Полипептид по п. 22 или 23, дополнительно содержащий один или более фармакокинетических (РК) фрагментов, выбранных из группы, состоящей из полиэтиленгликоля, сиаловой кислоты, Fc, фрагмента Fc, трансферрина, сывороточного альбумина, белка, связывающего сывороточный альбумин, и белка, связывающего сывороточный иммуноглобулин.

25. Полипептид по п. 24, где РК-фрагмент представляет собой Fc.

26. Полипептид по п. 25, где Fc присоединен к N-концу полипептида.

27. Полипептид по п. 24, где РК-фрагмент представляет собой человеческий сывороточный альбумин.

28. Полипептид по п. 27, где человеческий сывороточный альбумин присоединен к N-концу полипептида.

29. Полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентичную нелиinkerным участкам SEQ ID NO: 3, 5, 7 или 9.

30. Полипептид по п. 29, дополнительно содержащий один или более фармакокинетических (РК) фрагментов, выбранных из группы, состоящей из полиэтиленгликоля, сиаловой кислоты, Fc, фрагмента Fc, трансферрина, сывороточного альбумина, белка, связывающего сывороточный альбумин, и белка, связывающего сывороточный иммуноглобулин.

31. Полипептид по п. 30, где РК-фрагмент представляет собой Fc.

32. Полипептид по п. 31, где Fc присоединен к N-концу полипептида.

33. Полипептид по п. 30, где РК-фрагмент представляет собой человеческий сывороточный альбумин.

34. Полипептид по п. 33, где человеческий сывороточный альбумин присоединен к N-концу полипептида.

35. Полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентичную нелиinkerным участкам SEQ ID NO: 4, 6, 8 или 10.

36. Полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 3.

37. Полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 4.

38. Полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 5.

39. Полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 6.

40. Полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 7.

41. Полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 8.

42. Полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 9.

43. Полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 10.

44. Полипептид, содержащий два активных домена, где один домен представляет собой белок анти-N17 Аднектин и второй домен представляет собой пептидный ингибитор слияния ВИЧ.

45. Полипептид по п. 44, где два домена соединены друг с другом в любом порядке линкерами.

46. Полипептид по п. 44 или 45, дополнительно содержащий один или более фармакокинетических (РК) фрагментов, выбранных из группы, состоящей из полиэтиленгликоля, сиаловой кислоты, Fc, фрагмента Fc, трансферрина, сывороточного альбумина, белка, связывающего сывороточный альбумин, и белка, связывающего сывороточный иммуноглобулин.

47. Полипептид по п. 46, где РК-фрагмент представляет собой Fc.

48. Полипептид по п. 47, где Fc присоединен к N-концу полипептида.

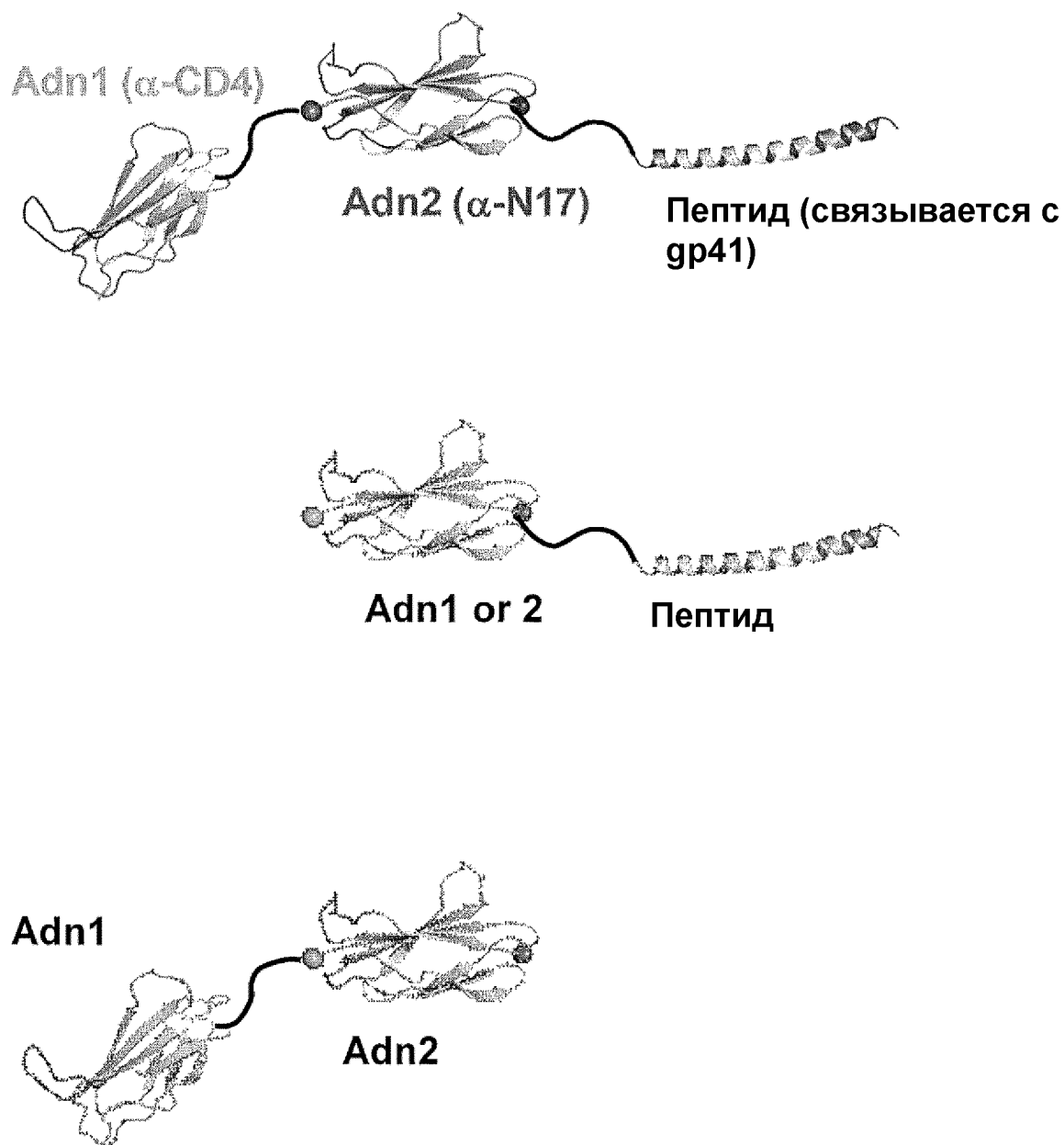
49. Полипептид по п. 46, где РК-фрагмент представляет собой человеческий сывороточный альбумин.

50. Полипептид по п. 49, где человеческий сывороточный альбумин присоединен к N-концу полипептида.

51. Фармацевтическая композиция, содержащая полипептид по любому из пп. 1-50 и носитель.

52. Способ лечения ВИЧ у субъекта, включающий введение эффективного количества пептида или его композиции по любому из пп. 1-51.

ФИГ. 1



ФИГ. 2

Слияние Fc-Комбинектин 3137 (полный белок представляет собой гомодимер этой последовательности) [SEQ ID NO:4]

**DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF
 NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA
 LPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
 SNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVCSVMHEALHNH
 YTQKSLSLSPESPEPETPEDESPETPEDEGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWDAPAV
 TVHSYHIQYWPLGSYQRYQVFSVPGSKSTATISGLKPGVEYQIRVYAETGRGESDQSL
 GWIQIGYRTEESPEPETPEDEGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWQYKVHPYRYRYRITY
 GETGGNSPVQEFVPSVLSTAEISGLKPGVDYTITVYAVTRGVDSAPISINYRTPGGGG
 SGGGSGGGGSGGGGSEYEARIEALIRAAOEQOEKNEAALRELYKWAL**

Слияние Fc-Комбинектин 3151 (полный белок представляет собой гомодимер этой последовательности) [SEQ ID NO:6]

**DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF
 NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA
 LPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
 SNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVCSVMHEALHNH
 YTQKSLSLSPESPEPETPEDESPETPEDEGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWDAPAV
 TVHSYHIQYWPLGSYQRYQVFSVPGSKSTATISGLKPGVEYQIRVYAETGRGESDQSL
 GWIQIGYRTEESPEPETPEDEGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYNVNPYRYRYRITY
 GETGGNSPVQEFVPSVLSSAQISGLKPGVDYTITVYAVTRGVDSAPISINYRTPGGGG
 SGGGSGGGGSGGGGSEYEARIEALIRAAOEQOEKNEAALRELWKWAS**

ФИГ.2 (продолжение)

Слияние HSA-Комбинектин 3191 [SEQ ID NO:8]

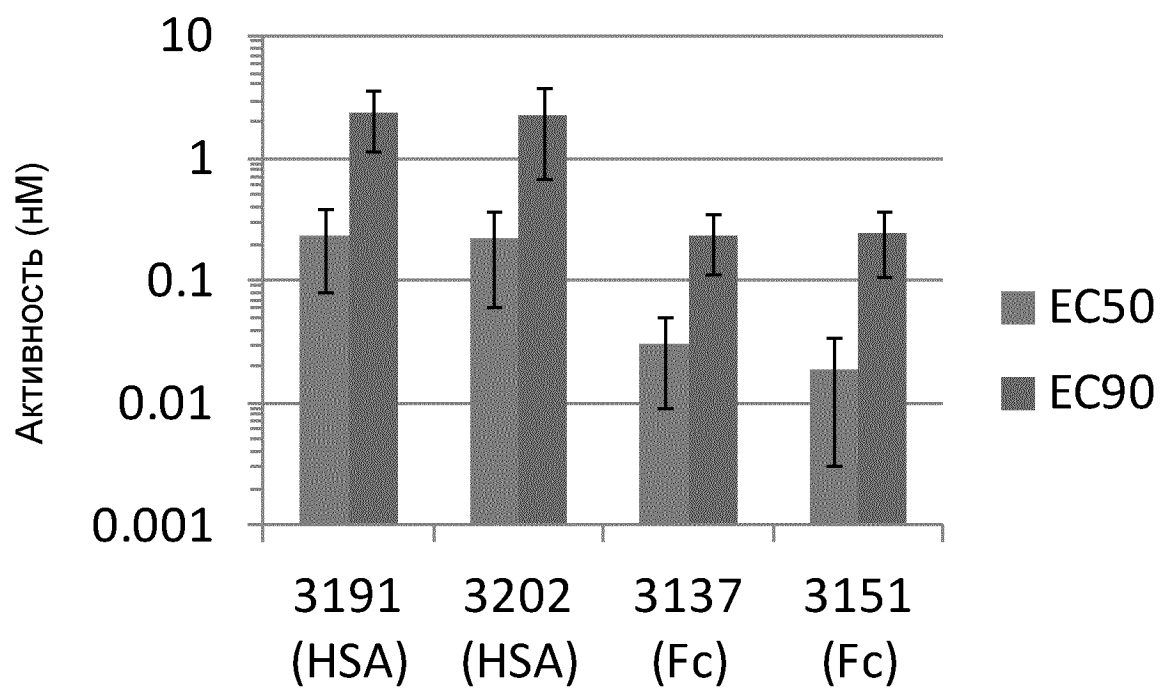
DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQAPFEDHVKLVNEVTEFAKTCV
ADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKD
DNPNLPRPVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIAARRHPYFYAPELLFFAKRY
KAAFTECCQAADKAAACLLPKLDEL RDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFAKAW
AVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTQVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQ
DSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAK
DVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDE
FKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNL
GKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVN
RRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPK
ATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLESPEPET
*PEDESPEPETPEDE*GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWDAPAVTVHSYHIQYWPLGSYQ
RYQVFSVPGSKSTATISGLKPGVEYQIRVYAETGRGESDQSLGWIQIGYRTPESPEPET
*PEDE*GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKVHPYRYRYRITYGETGGNSPVQEFTVPSV
LSSAEISGLKPGVDYTITVYAVTYGIDSPISINYRTEGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSE
YEARIEALIRAAOEQOEKNEAALRELYKWAL

ФИГ.2 (продолжение)

Слияние HSA-Комбинектин 3202 [SEQ ID NO:10]

**DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQAPFEDHVKLVNEVTEFAKTCV
ADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKD
DNPNLPRPVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIAARRHPYFYAPELLFFAKRY
KAAFTECCQAADKAACLLPKLDEL RDEGKASSAKQRLK CASLQKFGERAFKAW
AVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLT KVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQ
DSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAK
DVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDE
FKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNL
GKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVN
RRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPK
ATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKADDKETCFAEEGKKLV AASQAALGLGGGGSG
GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWDAPAVTVHSYHIQY
WPLGSYQRYQVFSVPGSKSTATISGLKPGVEYQIRVYAETGGADSDQSFGWIQIGYRT
PESPEPETPEDEGVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKVHPYRYRYRITYGETGGNSPV
QEFTVPSVLSTAEISGLKPGVDYTITVYAVTRGVDSAPISINYRTPGGGGSGGGGSGGG
GSGGGGTIAEY AARIEALIRAAOEEOEKNEAALRELYKWAS**

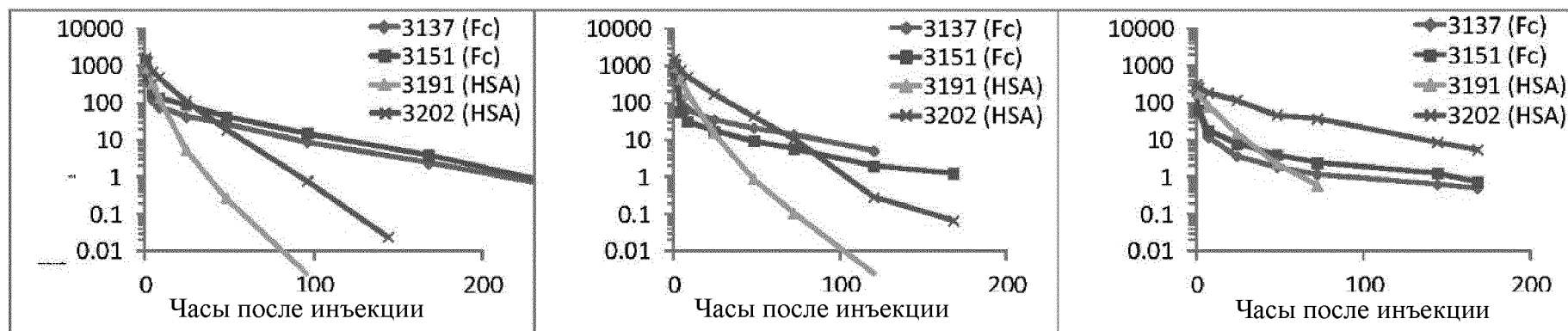
ФИГ. 3



Мыши WT
10 (Fc); 8,8 (HAS) мг/кг

hCD4Tg Мыши
10 (Fc); 8,8 (HAS) мг/кг

Яванские макаки
1 мг/кг все



Формат MW Активность

Конечное время полужизни (часы)

	PRD#	(PKE)	кДа	пМ	Мыши WT	hCD4Tg мыши	Яв. макаки
	3137	Fc	109	30	34.4	30.9	~42
	3151	Fc	109	19	32.7	29.2	~40
	3191	HSA	96	80230	4.6	5.7	~9
	3202	HSA	95	80230	9.5	11.1	~33

ФИГ. 4

ФИГ. 5

Анти-N17 Аднектин – Пептидный ингибитор слияния ВИЧ Комбинектин (SEQ ID NO: 410)

GSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKVNA YRYYRITYGETGGNSPVQ EFTVPSVLST
ATISGLKPGVDYTITVYAVTYGVDS DPISINYRTEIDGGGGSGGGGSGGGGSGGGGAR
IEEY AARIEALIRAAOEEOEKNEAALRELYK WAS

Анти-N17 Аднектин – Пептидный ингибитор слияния ВИЧ Комбинектин (SEQ ID NO: 411)

GSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKVNA YRYYRITYGETGGNSPVQ EFTVPSVLST
ATISGLKPGVDYTITVYAVTYGVDS DPISINYRTEIDGGGGSGGGGSGGGGSGGGGTI
AEY AARIEALIRAAOEEOEKNEAALRELYK WAS

Анти-N17 Аднектин – Пептидный ингибитор слияния ВИЧ Комбинектин (SEQ ID NO: 412)

GSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKVNA YRYYRITYGETGGNSPVQ EFTVPSVLST
ATISGLKPGVDYTITVYAVTYGVDS DPISINYRTEIDGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSE
YE ARIEALIRAAOEEOEKNEAALRELYK WAS

Анти-N17 Аднектин – Пептидный ингибитор слияния ВИЧ Комбинектин (SEQ ID NO: 413)

GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWKYKVHPY RYYRITYGETGGNSPVQ EFTVPSVLSTA
TISGLKPGVDYTITVYAVTYGVNSLP ISINYRTEIDGGGGSGGGGSGGGGSGGGGTEY
E ARIEALIRAAOEEOEKNEAALRELKEWASIWN

Анти-N17 Аднектин – Пептидный ингибитор слияния ВИЧ Комбинектин (SEQ ID NO: 414)

GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWDAPAVTV GWYHIGYNVEGEPASYQYFRVPGS
KSTATISGLKPGVEYMIFVNAV TGSGAREEFSLPISINYRTEIDGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSE
YE ARIEALIRAAOEEOEKNEAALRELDKWTGVWGNYEKV

Анти-N17 Аднектин – Пептидный ингибитор слияния ВИЧ Комбинектин (SEQ ID NO: 415)

GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWDAPAVTV RYYRITYGETGGNSPVQ EFTVPGSKSTA
TISGLKPGVDYTITVYAVTGRGES PASSKPISINYRTEIDGGGGSGGGGSGGGGSGGGG
SR I EALIRAAOEEOEKNEAALRELFK WAS

ФИГ. 5 (продолжение)

Анти-N17 Аднектин – Пептидный ингибитор слияния ВИЧ Комбинектин (SEQ ID NO:416)

GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWDAPAVTVRYRITYGETGGNSPVQEFTVPGSKSTA
TISGLKPGVDYTITVYAVTGRGESPASSKPISINYRTEIDGGGGSGGGGSGGGGSGGGG
SRIEALIRAAOEQOQKNEAALRELDK WAS

Анти-N17 Аднектин – Пептидный ингибитор слияния ВИЧ Комбинектин (SEQ ID NO:417)

GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWDAPAVTVRYRITYGETGGNSPVQEFTVPGSKSTA
TISGLKPGVDYTITVYAVTGRGESPASSKPISINYRTEIDGGGGSGGGGSGGGGSGGGG
SRIEALIRAAOEQOQKNEAALRELYK WAS

Анти-N17 Аднектин – Пептидный ингибитор слияния ВИЧ Комбинектин (SEQ ID NO:418)

GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWDAPAVTVRYRITYGETGGNSPVQEFTVPGSKSTA
TISGLKPGVDYTITVYAVTGRGESPASSKPISINYRTEIDGGGGSGGGGSGGGGSGGGG
SRIEALIRAAOEQOQKNEAALRELLK WAS

Анти-N17 Аднектин – Пептидный ингибитор слияния ВИЧ Комбинектин (SEQ ID NO:419)

GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWDAPAVTVRYRITYGETGGNSPVQEFTVPGSKSTA
TISGLKPGVDYTITVYAVTGRGESPASSKPISINYRTEIDGGGGSGGGGSGGGGSGGGG
SRIEALIRAAOEQOQKNEAALRELOK WAS

Анти-N17 Аднектин – Пептидный ингибитор слияния ВИЧ Комбинектин (SEQ ID NO:420)

GSVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKVHPYRYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLST
ATISGLKPGVDYTITVYAVTYGDDSA PISINYRTEIDGGGGSGGGGSGGGGSGGGG
SR IEALIRAAOEQOQKNEAALRELDK WAS

Анти-N17 Аднектин – Пептидный ингибитор слияния ВИЧ Комбинектин (SEQ ID NO:421)

GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWVAGAEDYQYYRITYGETGGNSPVQEFTVPHDLVT
ATISGLKPGVDYTITVYAVTDMMHVEYTEHPISINYRTEIDGGGGSGGGGSGGGGSGG
AIAEY AARIEALIRAAOEQOQKNEAALRELDK WAS

ФИГ. 5 (продолжение)

Анти-N17 Аднектин – Пептидный ингибитор слияния ВИЧ Комбинектин (SEQ ID NO:422)

GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWKYKVHPYRYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTA
TISGLKPGVDYTITVYAVTYGVNSLPISINYRTEIDGGGGSGGGGSGGGGSGGGGTEY
EARIEALIRAAOEQOEKNEAALRELDK

Анти-N17 Аднектин – Пептидный ингибитор слияния ВИЧ Комбинектин (SEQ ID NO:423)

GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWDAPAVTVRYRITYGETGGNSPVQEFTVPGSKSTA
TISGLKPGVDYTITVYAVTGRGESPASSKPISINYRTEIDGGGGSGGGGSGGGGSGGGG
SRIEALIRAAOEQOEKNEAALRELYKWTS

Анти-N17 Аднектин – Пептидный ингибитор слияния ВИЧ Комбинектин (SEQ ID NO:424)

GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWDAPAVTVRYRITYGETGGNSPVQEFTVPGSKSTA
TISGLKPGVDYTITVYAVTGRGESPASSKPISINYRTEIDGGGGSGGGGSGGGGSGGGG
SRIEALIRAAOEQOEKNEAALRELYKWASLWI

Анти-N17 Аднектин – Пептидный ингибитор слияния ВИЧ Комбинектин (SEQ ID NO:425)

GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWDAPAVTVRYRITYGETGGNSPVQEFTVPGSKSTA
TISGLKPGVDYTITVYAVTGRGESPASSKPISINYRTEIDGGGGSGGGGSGGGGSGGGG
SRIEALIRAAOEQOEKNEAALRELYKWASRWN

Анти-N17 Аднектин – Пептидный ингибитор слияния ВИЧ Комбинектин (SEQ ID NO:426)

GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWDAPAVTVRYRITYGETGGNSPVQEFTVPGSKSTA
TISGLKPGVDYTITVYAVTGRGESPASSKPISINYRTEIDGGGGSGGGGSGGGGSGGGG
SRIEALIRAAOEQOEKNEAALRELYKWASSWN

Анти-N17 Аднектин – Пептидный ингибитор слияния ВИЧ Комбинектин (SEQ ID NO:427)

GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWDAPAVTVRYRITYGETGGNSPVQEFTVPGSKSTA
TISGLKPGVDYTITVYAVTGRGESPASSKPISINYRTEIDGGGGSGGGGSGGGGSGGGG
SRIEALIRAAOEQOEKNEAALRELYKWGS

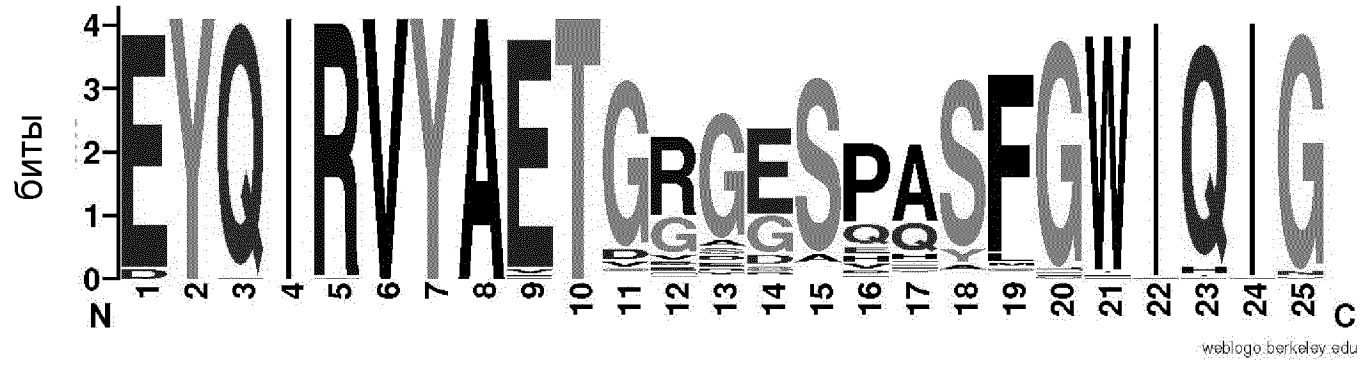
ФИГ. 5 (продолжение)

Анти-N17 Аднектин – Пептидный ингибитор слияния ВИЧ Комбинектин (SEQ ID NO: 428)

GVSDVPRDLEVVAATPTSLLISWEYKVNNYRYYYRITYGETGGNSPVQEFTVPSVLSTA
TISGLKPGVDYTITVYAVTYGVHSSPISINYRTEIDGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSRIE
ALIRAAOEEOEKNEAALRELDK



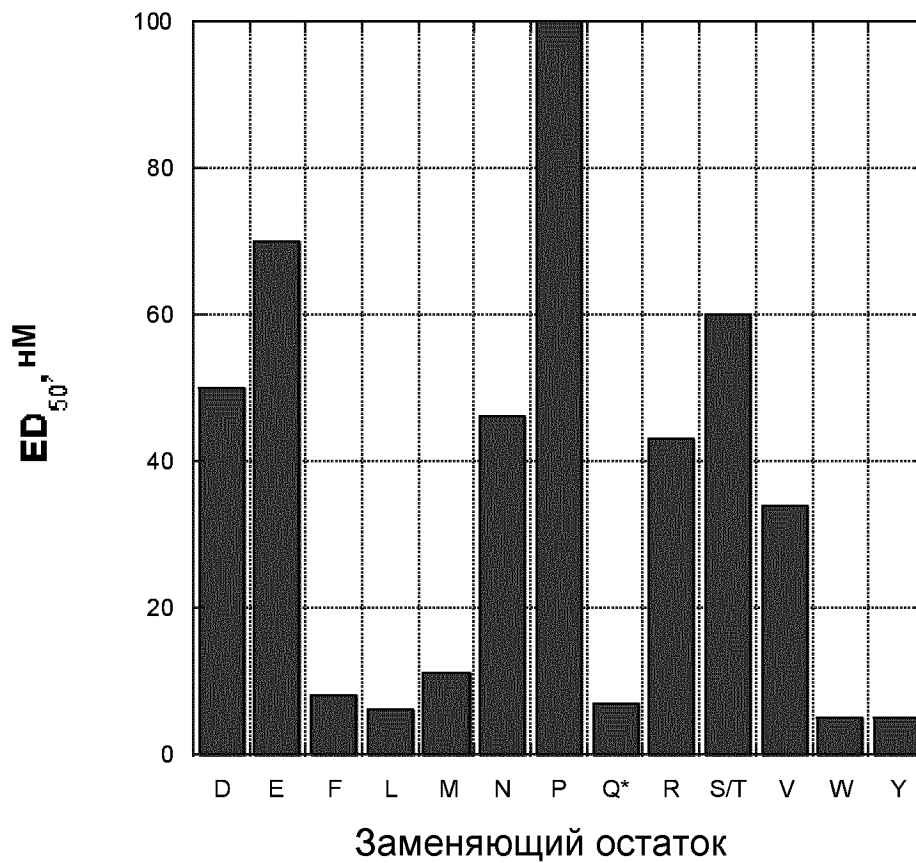
ФИГ. 6



ФИГ. 7

ФИГ. 8

Данные по точечным мутантам



* Плохое соответствие, реальное значение вероятно выше