

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392697 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.11.27

(51) Int. Cl. C07K 14/005 (2006.01)
A61K 39/12 (2006.01)
C12N 15/86 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.03.31

(54) СТАБИЛИЗИРОВАННЫЕ F-БЕЛКИ В КОНФОРМАЦИИ "ДО СЛИЯНИЯ" ВИРУСА ПАРАГРИППА ЧЕЛОВЕКА 3 (PIV3)

(31) 21166701.9
(32) 2021.04.01
(33) EP
(86) PCT/EP2022/058653
(87) WO 2022/207839 2022.10.06
(88) 2022.12.08
(71) Заявитель:
ЯНССЕН ВЭКСИНС ЭНД
ПРЕВЕНШ Б.В. (NL)

(72) Изобретатель:
Лангедейк Йоханнес Петрус Мария,
Баккерс Марк Йоханнес Герардус,
Ричель Тина, Юрашек Ярослав (NL)
(74) Представитель:
Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к стабилизированному F-белку в конформации "до слияния" вируса парагриппа человека 3 (HPIV3) и его фрагментам. Изобретение также относится к молекулам нуклеиновых кислот, кодирующим такие белки и фрагменты, и к применению белков, фрагментов и молекул нуклеиновых кислот.

202392697
A1

202392697

A1

СТАБИЛИЗИРОВАННЫЕ F-БЕЛКИ В КОНФОРМАЦИИ «ДО СЛИЯНИЯ» ВИРУСА ПАРАГРИППА ЧЕЛОВЕКА 3 (PIV3)

5

Настоящее изобретение относится к области медицины. В частности, изобретение относится к рекомбинантным F-белкам в конформации «до слияния» PIV3, к молекулам нуклеиновых кислот, кодирующим F-белки PIV3, и их применению, например в вакцинах.

10

Предпосылки создания изобретения

15

Вирус парагриппа человека III типа (HPIV3) вызывает респираторные осложнения преимущественно у детей и лиц с ослабленным иммунитетом; однако в последнее время это было признано проблемой и среди взрослого населения. В США из-за PIV3 ежегодно госпитализируют более 11 000 детей в год (Weinberg et., al., J Pediatr. 154: 694-699, 2009), и HPIV3 также является важной причиной смертности, заболеваемости и медицинских расходов среди других уязвимых групп населения (Ison et. al., Clin. Microbiol Rev 32, 2019). Большинство детей от 5 лет и старше имеют антитела к HPIV-3, что указывает на то, что большинство детей к этому возрасту перенесли инфекцию HPIV3.

20

В настоящее время не существует вакцин и специфического противовирусного лечения для предотвращения заболевания HPIV. Медицинская помощь является поддерживающей, за исключением крупа, при котором, как было показано, благоприятным является использование кортикостероидов и адреналина в небулайзерах.

25

Известны четыре серотипа HPIV (от HPIV-1 до 4), которые ассоциируются с разными клиническими проявлениями и сезонной заболеваемостью, и HPIV3 является наиболее распространенным и обычно проявляется как бронхолит/пневмония. Сезонные колебания различных серотипов и спонтанные вспышки приводят к общей

30

вариабельной заболеваемости и сложной эпидемиологии.

HPIV3 представляет собой оболочечный РНК-вирус семейства *Paramyxoviridae* из порядка *Mononegavirales*. Его геном имеет длину ~15 000 нуклеотидов и кодирует шесть ключевых белков в следующей последовательности генов: 3'-N-P-M-F-HN-L-5. Слияние вируса и клетки происходит в результате скоординированного действия двух

гликопротеинов оболочки, которые образуют механизм проникновения вируса, — связывающего рецептор белка гемагглютинин-нейраминидазы (HN) и белка слияния (F). При связывании с содержащими сиаловую кислоту целевыми рецепторами молекула HN, обладающая как рецептор-связывающей, так и расщепляющей активностью, запускает и активирует F-белок. F-белок сливает мембраны вируса и клетки-хозяина за счет необратимого рефолдинга белка из лабильной конформации «до слияния» в стабильную конформацию «после слияния». Структуры обеих конформаций были определены для нескольких парамиксовирусов, что дает представление о сложном механизме этого белка слияния. Будучи мембранным белком типа I, F-белок транслируется в эндоплазматическом ретикулуме и транспортируется через аппарат Гольджи и транс-сеть Гольджи к плазматической мембране. Как и у других белков слияния класса I, неактивный предшественник, PIV3 F₀, требует расщепления на дисульфидно-связанные субъединицы F1 и F2 соответствующими эндопротеазами хозяина, вероятно, TMPRSS2, в одноосновном сайте расщепления. После этого расщепления F1 содержит гидрофобный белок слияния (FP) на своем N-конце. Для рефолдинга из конформации «до слияния» в конформацию «после слияния» область 1 рефолдинга (RR1) между остатком 110 и 213, которая включает FP и гептадный повтор A (HRA) (нумерация основана на нумерации аминокислотных остатков в SEQ ID NO: 1), должна трансформироваться из узла спиралей, петель и нитей в длинную непрерывную спираль. После этого FP, расположенный на N-концевом сегменте RR1, способен отдаляться от мембраны вируса и встраиваться в проксимальную мембрану клетки-мишени. Затем область рефолдинга 2 (RR2), которая формирует C-концевой стержень в спайковом F-белке в конформации «до слияния» и включает в себя гептадный повтор B (HRB), перемещается на другую сторону домена головки F-белка PIV3 и связывает суперспиральный тример HRA с доменом HRB с образованием пучка из шести спиралей. Формирование суперспирали RR1 и перемещение RR2 для создания шестиспирального пучка являются наиболее важными структурными изменениями, которые происходят в процессе рефолдинга. Было показано, что белки слияния класса I по своей природе являются нестабильными, и структурная стабилизация белка слияния вируса в конформации «до слияния», как было показано, обеспечивает превосходную нейтрализацию и защиту в моделях на животных и в клинических исследованиях (Krarup et al., Nat Commun. 6:8143, 2015; De Taeye, Cell 163(7): 1702-1715, 2015; McLellan et al., Science. 342(6158): 592-598, 2013; Stewart-Jones et al., PNAS 48: 12265-12270, 2018; Crank et al., Science 365(6452): 505-509, 2019; Sadoff et al., JID doi:

10.1093/infdis/jiab003 2021; Sadoff et al., NEJM, doi: 10.1056/NEJMoa2034201 2021), однако до сих пор не существует вакцины, а также терапии для профилактики или лечения hPIV3.

Таким образом, сохраняется потребность в эффективных вакцинах от PIV3, в частности вакцинах, содержащих или основанных на F-белках в конформации «до слияния» PIV3. Действительно, вакцины, предпочтительно предназначенные для пациентов детского возраста и пациентов с высоким риском (например, пожилых людей и пациентов с ХОБЛ), могут обеспечить вмешательство с широкой эффективностью намного раньше появления серьезного заболевания, таким образом можно снизить общую частоту инфекций HPIV3 связанных с ними заболеваемости и смертности. Настоящее изобретение направлено на обеспечение средств получения таких стабилизированных F-белков в конформации «до слияния» PIV3 для их применения в вакцинах от PIV3.

Изложение сущности изобретения

Настоящее изобретение обеспечивает стабильные пред-слитые рекомбинантные белки слияния (F-белки) вируса парагриппа человека III типа (HPIV3), т. е. рекомбинантные F-белки HPIV3, стабилизированные в конформации до слияния, и их фрагменты. F-белки в конформации «до слияния» HPIV3 или их фрагменты содержат по меньшей мере один эпитоп, специфичный для F-белка в конформации «до слияния», что определяется, например, путем специфического связывания с белками антитела, специфичного к конформации «до слияния». В некоторых предпочтительных вариантах осуществления F-белки в конформации «до слияния» HPIV3 представляют собой растворимые мультимерные, предпочтительно тримерные белки. Изобретение также относится к молекулам нуклеиновых кислот, кодирующим F-белки в конформации «до слияния» HPIV3 или их фрагменты, а также к вирусным векторам, например аденовекторам, содержащим такие молекулы нуклеиновой кислоты.

Изобретение также относится к способам стабилизации F-белков в конформации «до слияния» HPIV3 и F-белкам в конформации «до слияния» HPIV3, получаемым указанными способами.

Дополнительно настоящее изобретение относится к композициям, предпочтительно фармацевтическим композициям, содержащим F-белок PIV3, молекулы нуклеиновой кислоты и/или вирусный вектор, как описано в настоящем документе, а также к их применению для индукции иммунного ответа к F-белку PIV3, в

частности, к их применению в качестве вакцины от PIV3. Изобретение также относится к способам индукции иммунного ответа к вирусу парагриппа человека типа III (PIV3) у субъекта, включающим введение субъекту эффективного количества F-белка в конформации «до слияния» HPIV3, молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующей указанный F-белок HPIV3, и/или вектора, содержащего указанную молекулу нуклеиновой кислоты, как описано в настоящем документе. Предпочтительно индуцированный иммунный ответ характеризуется индукцией нейтрализующих антител к PIV3 и/или защитного иммунитета к PIV3. В конкретных аспектах изобретение относится к способу индуцирования антител к F-белку вируса парагриппа типа III (PIV3) у субъекта, включающему введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей F-белок в конформации «до слияния» HPIV3, молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующей указанный F-белок PIV3 и/или вектора, содержащего указанную молекулу нуклеиновой кислоты, как описано в настоящем документе.

Краткое описание фигур

ФИГ. 1. Схематическое изображение консервативных элементов F-белка PIV3 в полноразмерном мембраносвязанном белке («полноразмерный», верхняя панель), так и в зрелом растворимом эктодоме («эктодомен», нижняя панель). N-концевому домену F2 предшествует последовательность сигнального пептида (SP), которая отщепляется во время созревания белка. Пептид слияния (FP) расположен на N-конце F1. Обозначены гептадные повторы A, B и C (HRA, HRB, HRC соответственно). Далее указаны трансмембранная область (TM) и цитоплазматический хвост (CT).

Растворимые эктодомены могут быть оснащены C-концевым мотивом тримеризации GCN4. Сайты расщепления между SP и F2 и между F2 и F1 указаны стрелками.

ФИГ. 2. Связывание PIA174 с ргеF-белком PIV3 в клеточном супернатанте, определенное методом интерферометрии биослоем. Измерения системы Octet для количественного анализа выполняли путем иммобилизации антитела PIA174 на сенсорах с антителами к человеческим IgG и с F-белком PIV3 в неочищенном клеточном супернатанте. На графике представлена начальная скорость связывания. Среда для культивирования имитационно-трансфицированных клеток («имитация») и F-белок PIV3 без стабилизирующих мутаций и без GCN4 («Дикий тип», SEQ ID NO: 2)

были взяты в качестве отрицательного контроля. Измерения проводили в день сбора («день 0») и повторяли после 20-дневного хранения при 4 °С («День 20»). Одиночные и двойные мутации тестировали в каркасе с доменом тримеризации GCN4 и мутацией D452N, как указано.

5

ФИГ. 3. Аналитические профили эксклюзионной хроматографии размеров (ЭХР) для различных F-белков PIV3 со стабилизирующими мутациями в неочищенном клеточном супернатанте. Указанные варианты белка (черный цвет, сплошные линии) сравнивали с супернатантом с имитационной трансфекцией (пунктирные линии). Пик в диапазоне 4,4–4,5 минуты соответствует тримеру preF-белка PIV3.

10

ФИГ. 4. Связывание PIA174с preF-белком PIV3 в клеточном супернатанте, определенное методом интерферометрии биослоев для одиночных и всех возможных двойных комбинаций стабилизирующих мутаций. Измерения системы Octet для количественного анализа выполняли путем иммобилизации антитела PIA174 на сенсорах с антителами к человеческому IgG и с F-белком PIV3 в неочищенном клеточном супернатанте. На графике представлена начальная скорость связывания. Среда для культивирования имитационно-трансфицированных клеток («имитация») и F-белок PIV3 без стабилизирующих мутаций и без GCN4 («Дикий тип», SEQ ID NO: 2) были взяты в качестве контроля. Измерения проводились в день сбора. Одиночные и двойные мутации тестировали в каркасе с доменом тримеризации GCN4 и мутацией D452N, как указано.

15

20

ФИГ. 5. Связывание PIA174 с preF-белком PIV3 в 5-кратно разведенном клеточном супернатанте, определенное методом интерферометрии биослоев для всех возможных комбинаций выбранных стабилизирующих мутаций. Измерения системы Octet для количественного анализа выполняли путем иммобилизации антитела PIA174 на сенсорах с антителами к человеческому IgG и с F-белком PIV3 в 5-кратно разведенном неочищенном клеточном супернатанте. На графике представлена начальная скорость связывания. Комбинации мутаций тестировали в каркасе с доменом тримеризации GCN4 и мутациями D452N, Q89M, Q222I и L168P, как указано.

25

30

ФИГ. 6. Стабилизированный preF-белок PIV3 в отсутствие домена тримеризации GCN4. (А) связывание PIA174 с preF-белком PIV3 PIV200941 (без домена

тримеризации GCN4, но с мутациями D452N + Q89M + Q222I + L168P) в клеточном супернатанте, определенное с помощью интерферометрии биослоев. Мутации S470V и/или S477V были введены в стержень F-белка PIV3. На графике представлена начальная скорость связывания. (B) Образцы A протестированы в аналитической ЭХР.

5 Пик ~4,8 минуты соответствуют тримеру preF-белка PIV3. (C) связывание PIA174 с нестабилизированным preF-белком PIV3 без домена тримеризации GCN4 (PIV190058, SEQ ID NO: 2), в клеточном супернатанте, определенное методом интерферометрии биослоев. Мутации S470V или S477V ((PIV200960 и PIV200962 соответственно) были введены в стержень F-белка PIV3. На графике представлена начальная скорость
10 связывания.

ФИГ. 7. Дополнительная стабилизация preF-белка PIV3 в отсутствие домена тримеризации GCN4. (A) связывание PIA174 с матрицей конструкций preF-белков PIV3 без домена тримеризации GCN4 в клеточном супернатанте, определенное методом
15 интерферометрии биослоев. На графике представлена начальная скорость связывания. (B) Образцы (A) тестировали аналитической ЭХР. Пик ~4,8 минуты соответствуют тримеру preF-белка PIV3.

ФИГ. 8. Удаление S470V и S477V приводит к открытию тримера preF-белка PIV3. (A) Неочищенные клеточные супернатанты PIV201105 и PIV201103 с Фиг. 7Б тестировали
20 в аналитической ЭХР-МРС. Гидродинамический радиус и молекулярная масса (MW) основных пиков (указанных стрелкой) были определены и представлены в (B). Сигнал многоугольного рассеяния света (MPC), соответствующий молекулярной массе, показан пунктирной линией для соответствующих пиков.

ФИГ. 9. Аналитическая ЭХР после теплового стресса. Указанные белки в неочищенном клеточном супернатанте инкубировали в течение 30 минут при 4 °C (пунктирная линия), 50 °C (черная линия) или 60 °C (серая линия). Затем образцы были проанализированы методом аналитической ЭХР для определения потери тримера preF-
30 белка PIV3. Используемый каркас содержал стабилизирующие мутации S41P + Q89M + Q222I + N167P + L168P + D452N + S470V + S477V и не имел гетерологичного домена тримеризации.

ФИГ. 10. Стабильность вариантов ргеF-белка PIV3. Неочищенные клеточные супернатанты указанных белков анализировали с помощью дифференциальной сканирующей флуориметрии (ДСФ) для определения температуры плавления.

- 5 **ФИГ. 11.** Характеризация очищенных ргеF-белков PIV3. Белки очищали из супернатанта exрiНЕК с использованием очистки с С-меткой с последующей эксклюзионной хроматографией размеров. (А) Обзор различных конструкций белков и их выход после очистки. (В) ДСН-ПААГ электрофорез в восстанавливающих и невосстанавливающих условиях. Необработанные F-белки PIV3 идут в области ~50
- 10 кДа. (С) ЭХР-МРС и (D) ДСФ-анализ очищенных белков.

- ФИГ. 12. А.** Таблица использованных конструкторов с указанием отсутствия (-) или наличия в конструкциях мутаций в стержне HR2 S470V + S477V, а также отсутствие (-) или введение различных аминокислотных замен в домене головки F-белка PIV3.
- 15 Оценивали одиночные мутации в головке, за исключением комбинации Q889M + Q221I, боковые цепи которых взаимодействуют в структуре «до слияния». **Б.** Обнаружение тримера F-белка PIV3 в супернатанте клеток, трансфицированных вариантами, указанными в А), определенное по связыванию специфического для конформации «до слияния» антитела PIA174 с помощью интерферометрии биослоев
- 20 (qOctet). Измерения системы Octet для количественного анализа выполняли путем иммобилизации антитела PIA174 на сенсорах с антителами к человеческому IgG и с F-белком PIV3 в неочищенном клеточном супернатанте. На графике представлена начальная скорость связывания. **В.** Обнаружение тримера F-белка PIV3 в супернатанте клеток, трансфицированных вариантами, указанными в А), по данным аналитической
- 25 ЭХР. Тример F-белка PIV3 (обозначен буквой Т) элюируется в диапазоне 4,6–4,8 минуты. На каждой панели сравнивается отсутствие (пунктирная линия) или присутствие (сплошная линия) мутаций S470V + S477V в сочетании с аминокислотной (-ыми) заменой (-ами) в домене головки F-белка PIV3 (конкретная мутация указана над каждым графиком).

30

ФИГ. 13. А. Описание используемых конструкторов и соответствующая температура плавления тримера F-белка PIV3 в супернатанте трансфицированных клеток Exрi293, определенная дифференциальной сканирующей флуориметрией (ДСФ). Удаление одиночных или двойных мутаций из PIV211368 путем возврата к аминокислотам

дикого типа указано жирным шрифтом. **Б.** Выход тримера F-белка PIV3 в супернатанте клеток, трансфицированных вариантами, указанными в А), по данным аналитической ЭХР. Тример F-белка PIV3 элюируется в диапазоне времени удержания 4,6–4,8 минуты.

5

ФИГ. 14. А. Аналитическая ЭХР очищенного тримера F-белка PIV3 PIV211368. Не содержащий меток F-белок PIV3 очищали из бесклеточного супернатанта трансфицированных клеток Epxi293 путем ионообменной очистки и окончательной очистки с помощью эксклюзионной хроматографии размеров. **Б.** Таблица

10 характеристик очищенного F-белка PIV3 PIV211368, включая выход, размер тримера, гидродинамический радиус и температуру плавления (ДСФ). **В.** Стабильность очищенного тримера F-белка PIV3 PIV211368 при медленном замораживании в разных буферах. Восстановление тримера F-белка PIV3 после медленного замораживания белка от 20 °С до -70 °С в течение 24-часового периода сравнивается с

15 восстановлением тримера после хранения при 4 °С (гистограмма представляет собой среднее значение для $n = 5$ индивидуальных измерений (светлые кружки). Состав буфера: FB12; 20 mM гистидина, 75 mM NaCl, 5% сахарозы, 0,02% PS80, 0,4% (масс./масс.) EtOH, 0,1 mM ЭДТА, pH 6,5. PS4P4; 20 mM KHP04, 75 mM NaCl, 4% сахарозы, PS20 0,01%, pH 6,5. TS5P2; 20 mM Tris, 75 mM NaCl, 5% сахарозы, 0,02%

20 PS20, 0,4% EtOH, pH7,5.

ФИГ. 15. А. Аналитическая ЭХР очищенного тримера F-белка PIV3 PIV210235. F-белок PIV3 очищали из бесклеточного супернатанта трансфицированных клеток GnT1 путем очистки с С-меткой и окончательной очисткой эксклюзионной хроматографией

25 размеров. **Б.** Таблица характеристик очищенного F-белка PIV3 PIV210235, включая выход, размер тримера, гидродинамический радиус и температуру плавления (ДСФ).

Подробное описание изобретения

Как описано выше, белок слияния (F-белок) вируса парагриппа (PIV3) участвует

30 в слиянии вирусной мембраны с мембраной клетки-хозяина, что необходимо для инфицирования. мРНК F-белка PIV3 транслируется в белок-предшественник из 539 аминокислот, обозначенный F0, который содержит последовательность сигнального пептида на N-конце (например, аминокислотные остатки 1–18 из SEQ ID NO: 1), который удаляется сигнальной пептидазой в эндоплазматическом ретикулуме. F0

расщепляется, вероятно, на клеточной мембране, между аминокислотными остатками 109 и 110 клеточными протеазами (скорее всего, TMPRSS2 или TMPRSS2-подобными ферментами) с образованием двух доменов или субъединиц, обозначенных F1 и F2.

Домен F1 (аминокислотные остатки 110–539) содержит гидрофобный пептид слияния на своем N-конце, а С-конец содержит трансмембранную (ТМ) (аминокислотные остатки 494–516) и цитоплазматическую (аминокислотные остатки 517–539) области.

Домен F2 (аминокислотные остатки 19–109) ковалентно связан с F1 одним дисульфидным мостиком (Фиг. 1). Гетеродимеры F1–F2 собираются в гомотримеры на поверхности вириона. Зрелый эктодомен F-белка PIV3 (содержащий аминокислотные остатки 19–493) можно структурно разделить на глобулярный домен головки (аминокислотные остатки 19–451) и фибриллярную область стержня (аминокислотные остатки 452–484).

В настоящее время вакцины от PIV3-инфекции все еще не существует. Одним из возможных подходов к производству вакцины является субъединичная вакцина на основе очищенного F-белка PIV3. Однако для этого подхода желательно, чтобы очищенный F-белок PIV3 находился в конформации, напоминающей конформацию F-белка PIV3 «до слияния», которая стабильна с течением времени, т. е. остается в конформации «до слияния», определяемой, например, по специфическому связыванию F-белка PIV3 с антителами, специфичными для конформации F-белка PIV3 «до слияния», и был пригоден для производства в достаточных количествах. Кроме того, для растворимой вакцины на основе субъединиц F-белок PIV3 необходимо укоротить путем удаления трансмембранной (ТМ) и цитоплазматической области с созданием растворимого секретируемого эктодомена F-белка (sF). Поскольку область ТМ отвечает за закоривание в мембране и повышает стабильность, эктодомен F-белка значительно более лабилен, чем полноразмерный белок, и, кроме того, будет более подвержен рефолдингу в конечную конформацию «после слияния». Таким образом, чтобы получить растворимый F-белок в конформации «до слияния», который демонстрирует высокие уровни экспрессии и высокую стабильность, конформацию «до слияния» необходимо стабилизировать.

Поскольку также полноразмерный (мембраносвязанный) F-белок PIV3 метастабилен, стабилизация конформации «до слияния» также желательна для F-белка PIV3 полной длины, т. е. включающего ТМ и цитоплазматическую область, например, в случае любых подходов с живыми ослабленными вакцинами или вакцинами на основе векторов.

Недавно был описан вариант белка HPIV-3, содержащий несколько стабилизирующих аминокислотных замен, которые стабилизовали конформацию «до слияния» (Stewart-Jones et al., PNAS 115 (48) 12265-12270, 2018). Однако этот вариант имеет некоторые ограничения; i) экспрессия и стабильность этого preF-белка PIV3 была недостаточной для полной разработки успешной вакцины; ii) некоторые из этих мутаций были расположены на поверхности белка, что может влиять на антигенность и иммуногенность; и/или iii) этот вариант слит на С-конце с доменом тримеризации GCN4, который может влиять на иммуногенность и индуцировать нерелевантные антитела к этому домену тримеризации, которые не будут перекрестно реагировать с вирусом и могут препятствовать иммуногенности при использовании этого домена в других (будущих) вакцинах, что повысит его иммунодоминирование.

Настоящее изобретение обеспечивает стабилизированные F-белки в конфигурации «до слияния» вируса парагриппа человека 3 (HPIV3), содержащие домены F1 и F2, имеющие аминокислотную последовательность доменов F1 и F2 F-белка штамма HPIV3, содержащую гидрофобную аминокислоту в положении 470 и в положении 477, причем нумерация положений аминокислот соответствует нумерации аминокислотных остатков в SEQ ID NO: 1. Предпочтительно белки являются тримерными.

Гидрофобная аминокислота в положениях 470 и/или 477 может представлять собой любую гидрофобную аминокислоту, включая, без ограничений, валин, лейцин, изолейцин, метионин и фенилаланин. Аминокислотные остатки в положении 470 и 477 может представлять собой одну и ту же гидрофобную аминокислоту или разные гидрофобные аминокислоты. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления гидрофобная аминокислота в положении 470 и/или 477 представляет собой валин (V), и предпочтительно обе аминокислоты в положении 470 и 477 представляют собой валин (V).

В некоторых вариантах осуществления белки содержат одну или более дополнительных мутаций. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления аминокислотный остаток в положении 452 представляет собой N, и/или аминокислотный остаток в положении 41 представляет собой P, и/или аминокислотный остаток в положении 167 представляет собой P, и/или аминокислотный остаток в положении 168 представляет собой P, и/или аминокислотный остаток в положении 335 представляет собой P, и/или аминокислотный остаток в положении 89 представляет собой M, а аминокислотный остаток в положении 222 представляет собой I, и/или

аминокислотный остаток в положении 165 представляет собой Р, и/или аминокислотный остаток в положении 198 представляет собой L, и/или между аминокислотными остатками 85 и 221 присутствует дисульфидный мостик и/или между остатками 186 и 195, причем нумерация положений аминокислот соответствует нумерации аминокислотных остатков в SEQ ID NO: 1.

В настоящем изобретении обеспечены стабилизированные тримерные белки в конформации «до слияния» НPIV-3, которые демонстрируют высокие уровни экспрессии и повышенную стабильность.

В соответствии с изобретением было продемонстрировано, что присутствие одного или более специфических аминокислотных остатков в указанных положениях повышает стабильность F-белков НPIV3 и/или эктодоменов F-белков в конформации «до слияния» PIV3 по сравнению с F-белками НPIV3 без этих аминокислотных остатков в указанных положениях. Согласно настоящему изобретению определенные аминокислоты могут либо уже присутствовать в аминокислотной последовательности, либо могут быть введены путем замены (мутации) аминокислоты в этом положении на конкретную аминокислоту согласно настоящему изобретению.

Кроме того, изобретение обеспечивает стабилизированные F-белки в конформации «до слияния» вируса парагриппа человека 3 (НPIV3), содержащие домен F1 и домен F2, содержащий аминокислотную последовательность доменов F1 и F2 F-белка штамма НPIV3, в которой аминокислотный остаток в положении 452 представляет собой N, и/или аминокислотный остаток в положении 41 представляет собой Р, и/или аминокислотный остаток в положении 167 представляет собой Р, и/или аминокислотный остаток в положении 168 представляет собой Р, и/или аминокислотную последовательность в положении 335 представляет собой Р, и/или аминокислотный остаток в положении 470 представляет собой V, и/или аминокислотный остаток в положении 477 представляет собой V, и/или аминокислотный остаток в положении 89 представляет собой М и аминокислотный остаток в положении 222 представляет собой I, и/или аминокислотный остаток в положении 165 представляет собой Р, и/или аминокислотный остаток в положении 198 представляет собой L, и/или содержит дисульфидный мостик между аминокислотными остатками 85 и 221 и/или между остатками 186 и 195, причем нумерация положений аминокислот соответствует нумерации аминокислотных остатков в SEQ ID NO: 1.

Отмечается, что термины НPIV-3 и PIV-3 используются в настоящей заявке взаимозаменяемо.

В некоторых вариантах осуществления аминокислотный остаток в положении 204 представляет собой D, и/или аминокислотный остаток в положении 367 представляет собой L, и/или аминокислотный остаток в положении 436 представляет собой P, и/или белок содержит дисульфидный мостик между аминокислотными остатками 38 и 291.

В определенных вариантах осуществления белки обладают повышенной стабильностью (термостабильностью) при хранении 4 °C, и/или при 50 °C, и/или при 60 °C по сравнению с F-белками HPIV3 без наличия этих аминокислотных остатков в этих положениях. Под «стабильностью при хранении» подразумевается, что белки после определенного промежутка времени все еще демонстрируют по меньшей мере один эпитоп, специфичный для антитела, специфичного к белковой конформации «до слияния», при хранении белка в растворе (например, в культуральной среде) при 4 °C, 50 °C и/или 60 °C в течение заданного периода времени.

Дополнительно или альтернативно эти белки могут обладать повышенной термостабильностью, например, на что указывает повышенная температура плавления (например, измеренная с помощью дифференциальной сканирующей флуориметрии).

В изобретении также обеспечены фрагменты F-белков HPIV-3. Термин «фрагмент», используемый в настоящем документе, относится к полипептиду HPIV3, который имеет аминоконцевую (например, полученную путем отщепления сигнальной последовательности), и/или карбоксиконцевую (например, полученную путем удаления трансмембранной области и/или цитоплазматического хвоста), и/или внутреннюю делецию, но при этом оставшаяся аминокислотная последовательность идентична соответствующим позициям последовательности F-белка HPIV3, например полноразмерной последовательности F-белка HPIV3. Следует понимать, что для индуцирования иммунного ответа и в целом для целей вакцинации белок не обязательно должен быть полноразмерным или иметь все функции дикого полноразмерного типа, и фрагменты белка в равной мере пригодны для использования. Фрагмент согласно изобретению представляет собой иммунологически активный фрагмент и обычно содержит по меньшей мере 15 аминокислот или по меньшей мере 30 аминокислот F-белка HPIV3. В некоторых вариантах осуществления фрагмент содержит по меньшей мере 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 460, 470, 480, 490, 500 или 510 аминокислот F-белка HPIV3. В предпочтительном варианте реализации фрагмент представляет собой эктодомен F-белка HPIV3, состоящий из аминокислотных остатков 19-484 F-белка HPIV3.

В определенных вариантах осуществления белки или их фрагменты по настоящему изобретению не содержат сигнальной последовательности. Специалисту в данной области будет понятно, что сигнальные последовательности (иногда называемые сигнальным пептидом, сигналом нацеливания, сигналом локализации, последовательностью локализации, транзитным пептидом, лидерной последовательностью или лидерным пептидом) функционируют, побуждая клетку перемещать белок, обычно к клеточной мембране. Сигнальная пептидаза может выполнять отщепление либо во время, либо после завершения перемещения, с образованием свободного сигнального пептида и зрелого белка. В некоторых вариантах осуществления эктодомен F-белка HIV3 содержит усеченный домен F1, предпочтительно усеченный домен F1 не содержит трансмембранной и цитоплазматической области F-белка HIV3. В соответствии с изобретением указанный усеченный домен F1 может содержать аминокислоты 110–484, предпочтительно аминокислоты 110–485. В некоторых вариантах осуществления усеченный домен F1 состоит из аминокислот 110–484, предпочтительно аминокислот 110–485 F-белка HIV3.

Чтобы способствовать стабильной тримеризации эктодоменов F-белка HIV3, с усеченным доменом F1 можно связать гетерологичный домен тримеризации.

Как описано выше, поскольку область ТМ отвечает за заякоривание в мембране и повышает стабильность, эктодомен F-белка значительно более лабилен, чем полноразмерный белок, и, кроме того, будет более подвержен рефолдингу в конечную конформацию «после слияния». Чтобы получить стабильный растворимый F-белок в конформации «до слияния», который демонстрирует высокие уровни экспрессии и высокую стабильность, в некоторых вариантах осуществления с усеченным доменом F1 может быть связан гетерологичный домен тримеризации. Гетерологичный домен тримеризации может представлять собой домен лейциновой застёжки GCN4. В соответствии с изобретением гетерологичный домен тримеризации предпочтительно содержит или состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 3.

Альтернативные версии доменов GCN4 или другие гетерологичные домены тримеризации также являются приемлемыми для изобретения.

В настоящей заявке положения аминокислот даны относительно последовательности F-белка HIV3 дикого типа с SEQ ID NO: 1. Таким образом, используемая в настоящем изобретении формулировка «аминокислотный остаток в положении x» в F-белке означает аминокислотный остаток, соответствующий

аминокислотному остатку в положении х F-белка HPIV3 с SEQ ID NO: 1. Следует отметить, что в системе нумерации, используемой в данной заявке, цифра 1 относится к N-концевой аминокислоте из незрелого белка F0 (SEQ ID NO: 1). Когда используется F-белок другого штамма HPIV-3, положения аминокислот в F-белке должны быть пронумерованы в соответствии с нумерацией F-белка с SEQ ID NO: 1 путем выравнивания последовательностей другого F-белка HPIV3 с последовательностью F-белка с SEQ ID NO: 1, со вставкой гэпов по мере необходимости. Выравнивание последовательностей можно проводить с использованием способов, хорошо известных в данной области, например, с помощью компьютерных программ CLUSTALW, Bioedit или CLC Workbench.

В частности, в настоящем изобретении обеспечены стабилизированные эктодомены F-белков в конфигурации «до слияния» вируса парагриппа человека 3 (HPIV3), содержащие усеченный домен F1 и домен F2, имеющие аминокислотную последовательность доменов F1 и F2 F-белка штамма HPIV3, причем аминокислота в положении 470 и/или 477 представляет собой гидрофобную аминокислоту, при этом белок не содержит гетерологичного домена тримеризации, и при этом нумерация положений аминокислот соответствует нумерации аминокислотных остатков в SEQ ID NO: 1.

В соответствии с настоящим изобретением было продемонстрировано, что стабильные растворимые тримерные эктодомены PIV-3 в конформации «до слияния» (т. е. растворимые тримерные белки PIV-3 в конформации «до слияния») можно получить без присутствия гетерологичного домена тримеризации, если аминокислотный остаток в положении 470 и/или аминокислотный остаток в положении 477 представляет собой гидрофобную аминокислоту, а предпочтительно в случае, если аминокислотные остатки в обоих положениях 470 и 477 являются гидрофобными.

Гидрофобная аминокислота в положениях 470 и/или 477 может представлять собой любую гидрофобную аминокислоту, включая, без ограничений, валин, лейцин, изолейцин, метионин и фенилаланин. Аминокислотные остатки в положении 470 и 477 может представлять собой одну и ту же гидрофобную аминокислоту или разные гидрофобные аминокислоты. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления гидрофобная аминокислота в положении 470 и/или 477 представляет собой валин (V), и предпочтительно обе аминокислоты в положении 470 и 477 представляют собой валин (V).

В некоторых вариантах осуществления усеченный домен F1 не включает трансмембранной и цитоплазматической областей. Предпочтительно усеченный домен F1 включает аминокислоты 110–484, предпочтительно 110–485. В определенном варианте осуществления усеченный домен F1 состоит из аминокислот 110–484, предпочтительно аминокислот 110–485 F-белка НРIV3.

Более того, в некоторых вариантах осуществления аминокислотный остаток в положении 452 представляет собой N, и/или аминокислотный остаток в положении 41 представляет собой P, и/или аминокислотный остаток в положении 167 представляет собой P, и/или аминокислотный остаток в положении 168 представляет собой P, и/или аминокислотный остаток в положении 335 представляет собой P, и/или аминокислотный остаток в положении 89 представляет собой M, а аминокислотный остаток в положении 222 представляет собой I.

Дополнительно или альтернативно аминокислотный остаток в положении 165 представляет собой P, и/или аминокислотный остаток в положении 198 представляет собой L, и/или аминокислотный остаток в положении 204 представляет собой D, и/или аминокислота в положении 367 представляет собой L, и/или аминокислотный остаток в положении 436 представляет собой P, и/или эктодомен F-белка НРIV3 дополнительно содержит дисульфидный мостик между аминокислотными остатками 85 и 221, и/или между 186 и 195, и/или между 38 и 291.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления белок содержит аминокислотную последовательность F-белка НРIV3, причем аминокислотный остаток в положении 41 представляет собой P, и аминокислотный остаток в положении 89 представляет собой M, и аминокислотный остаток в положении 222 представляет собой I, и аминокислотный остаток в положении 168 представляет собой P, и аминокислотный остаток в положении 470 представляет собой V, и аминокислотный остаток в положении 477 представляет собой V, причем нумерация положений аминокислот соответствует нумерации аминокислотных остатков в SEQ ID NO: 1.

Более того, в некоторых вариантах осуществления аминокислотный остаток в положении 167 представляет собой P, аминокислотный остаток в положении 452 представляет собой N, и/или аминокислотный остаток в положении 335 представляет собой P.

В другом предпочтительном варианте осуществления белок содержит аминокислотную последовательность F-белка НРIV3, причем аминокислотный остаток в положении 41 представляет собой P, и аминокислотный остаток в положении 89

представляет собой М, и аминокислотный остаток в положении 222 представляет собой I, и аминокислотный остаток в положении 168 представляет собой Р, и аминокислота в положении 335 представляет собой Р, и аминокислотный остаток в положении 470 представляет собой V, и аминокислотный остаток в положении 477 представляет собой V, причем нумерация положений аминокислот соответствует нумерации аминокислотных остатков в SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления белок содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 4–242.

Предпочтительно белок содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 199, SEQ ID NO: 201, SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 209 и SEQ ID NO: 210, или его фрагменты.

В некоторых вариантах осуществления белки не содержат сигнальной последовательности.

В настоящей заявке нуклеотидные последовательности представлены в направлении от 5' к 3', а аминокислотные последовательности — от N-конца к C-концу, как принято в данной области.

Аминокислота согласно настоящему изобретению может представлять собой любую из двадцати встречающихся в природе (или «стандартных») аминокислот. Стандартные аминокислоты можно разделить на несколько групп в зависимости от их свойств.

Важными факторами являются заряд, гидрофильность или гидрофобность, размер и функциональные группы. Эти свойства важны для структуры белка и белок-белковых взаимодействий. Некоторые аминокислоты обладают особыми свойствами, например, цистеин, который может формировать ковалентные дисульфидные связи (или дисульфидные мостики) с другими остатками цистеина, пролин, который индуцирует повороты белкового остова, и глицин, структура которого является более гибкой, чем у других аминокислот. В таблице 1 показаны сокращенные названия и свойства стандартных аминокислот.

Специалисту в данной области будет понятно, что добавление мутаций в белок может быть выполнено с помощью обычных процедур молекулярной биологии.

Мутации согласно настоящему изобретению предпочтительно приводят к повышенным уровням экспрессии и/или повышенной стабилизации F-белков в конформации «до слияния» PIV3 по сравнению с F-белками PIV3, которые не содержат этих мутаций.

Настоящее изобретение дополнительно относится к молекулам нуклеиновых кислот, кодирующим FB-белки PIV3 согласно настоящему изобретению.

В предпочтительных вариантах осуществления молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующие белки по настоящему изобретению, являются кодон-оптимизированными для экспрессии в клетках млекопитающих, предпочтительно в клетках человека.

Способы оптимизации кодонов известны и были описаны ранее (например, WO

96/09378). Последовательность считается кодон-оптимизированной, если по меньшей мере один неpreferred кодон по сравнению с последовательностью дикого типа заменен кодоном, который является более preferred. В настоящем документе неpreferred кодон представляет собой кодон, который используется в организме реже, чем другой кодон, кодирующий ту же аминокислоту, а кодон, который является более preferred, представляет собой кодон, который используется в организме чаще, чем неpreferred кодон. Частоту использования кодона для конкретного организма можно найти в таблицах частоты кодонов, например на сайте <http://www.kazusa.or.jp/codon>. Preferred более чем один неpreferred кодон, preferred большинство или все неpreferred кодоны, заменяют кодонами, которые являются более preferred. Preferred в кодон-оптимизированной последовательности используют наиболее часто используемые в организме кодоны. Замена preferred кодонами по существу приводит к более высокой экспрессии.

Специалисту в данной области будет понятно, что множество различных полинуклеотидов и молекул нуклеиновой кислоты могут кодировать один и тот же белок вследствие вырожденности генетического кода. Также понятно, что специалисты в данной области могут, используя стандартные методики, получать нуклеотидные замены, которые не влияют на последовательность белка, кодируемую молекулами нуклеиновой кислоты, с учетом использования кодонов любого конкретного организма-хозяина, в котором должны экспрессироваться белки. Таким образом, если не указано иное, «нуклеотидная последовательность, кодирующая аминокислотную последовательность», включает все нуклеотидные последовательности, которые являются вырожденными версиями друг друга и которые кодируют одну и ту же аминокислотную последовательность. Нуклеотидные последовательности, которые кодируют белки и РНК, могут включать или не включать в себя интроны.

Последовательности нуклеиновых кислот могут быть клонированы с использованием обычных методов молекулярной биологии или могут быть созданы de novo путем синтеза ДНК, который может быть выполнен с использованием

стандартных процедур в компаниях, занимающихся вопросами синтеза ДНК и/или молекулярного клонирования (например, GeneArt, GenScripts, Invitrogen, Eurofins).

Настоящее изобретение также относится к векторам, содержащим молекулу нуклеиновой кислоты, как описано выше. Таким образом, в определенных вариантах осуществления молекула нуклеиновой кислоты по настоящему изобретению является частью вектора.

В определенных вариантах осуществления вектор представляет собой аденовирусный вектор. Аденовирус по настоящему изобретению принадлежит к семейству *Adenoviridae* и предпочтительно относится к роду *Mastadenovirus*. Это может быть аденовирус человека, а также аденовирус, инфицирующий другие виды, включая, без ограничений, аденовирус крупного рогатого скота (например, аденовирус крупного рогатого скота 3, BAdV3), собачий аденовирус (например, CAdV2), свиной аденовирус (например, PAdV3 или 5) или обезьяний аденовирус (который включает в себя аденовирус нечеловекообразных обезьян и аденовирус человекообразных обезьян, такой как аденовирус шимпанзе или аденовирус гориллы). Предпочтительно аденовирус представляет собой аденовирус человека (HAdV или AdHu) или обезьяний аденовирус, такой как аденовирус шимпанзе или гориллы (ChAd, AdCh или SAdV), или аденовирус макаки-резуса (RhAd). В настоящем изобретении под аденовирусом подразумевают аденовирус человека, если он обозначается как Ad без указания вида, т. е. краткое обозначение Ad26 означает то же, что и HAdV26, который представляет собой аденовирус человека серотипа 26. Кроме того, в настоящем документе обозначение rAd означает рекомбинантный аденовирус, например, rAd26 относится к рекомбинантному аденовирусу человека 26.

Наиболее передовые исследования проводили с использованием человеческих аденовирусов человека, и аденовирусы человека являются предпочтительными относительно некоторых аспектов изобретения. В определенных предпочтительных вариантах осуществления рекомбинантный аденовирус по изобретению основан на аденовирусе человека. В предпочтительных вариантах осуществления рекомбинантный аденовирус основан на аденовирусе человека серотипов 5, 11, 26, 34, 35, 48, 49, 50, 52 и т. п. Согласно особенно предпочтительному варианту осуществления аденовирус представляет собой аденовирус человека серотипа 26. Преимущества этих серотипов включают в себя низкую серопревалентность и/или низкие титры предсуществующих нейтрализующих антител в человеческой популяции, а также опыт применения на человеческих индивидах в клинических испытаниях.

Обезьяньи аденовирусы по существу также имеют низкую серопревалентность и/или низкие титры предсуществующих нейтрализующих антител в человеческой популяции; также сообщалось о значительном количестве работ с использованием аденовирусных векторов шимпанзе (например, US6083716; WO 2005/071093; WO 2010/086189; WO 2010/085984; Farina et al, 2001, J Virol 75: 11603-13; Cohen et al, 2002, J Gen Virol 83: 151-55; Kobinger et al, 2006, Virology 346: 394-401; Tatsis et al., 2007, Molecular Therapy 15: 608-17; см. также обзор Bangari and Mittal, 2006, Vaccine 24: 849-62; и обзор Lasaro and Ertl, 2009, Mol Ther 17: 1333-39). Таким образом, в других вариантах осуществления рекомбинантный аденовирус по настоящему изобретению основан на обезьяньем аденовирусе, т. е. аденовирусе шимпанзе. В некоторых вариантах осуществления рекомбинантный аденовирус основан на обезьяньем аденовирусе типа 1, 7, 8, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27.1, 28.1, 29, 30, 31,1, 32, 33, 34, 35,1, 36, 37,2, 39, 40,1, 41,1, 42,1, 43, 44, 45, 46, 48, 49, 50 или SA7P. В некоторых вариантах осуществления рекомбинантный аденовирус основан на аденовирусе шимпанзе, таком как ChAdOx 1 (см., например, WO 2012/172277) или ChAdOx 2 (см., например, WO 2018/215766). В некоторых вариантах осуществления рекомбинантный аденовирус основан на аденовирусе шимпанзе, таком как BZ28 (см., например, WO 2019/086466). В некоторых вариантах осуществления рекомбинантный аденовирус основан на аденовирусе гориллы, таком как BLY6 (см., например, WO 2019/086456) или BZ1 (см., например, WO 2019/086466).

В предпочтительном варианте осуществления аденовирусные векторы содержат капсидные белки редких серотипов, включая, например, Ad26. В типичном варианте осуществления вектор представляет собой вирус rAd26. Термин «аденовирусный капсидный белок» обозначает белок на капсиде аденовируса (например, векторы Ad26, Ad35, rAd48, rAd5HVR48), который играет роль в определении серотипа и/или тропизма конкретного аденовируса. Аденовирусные капсидные белки обычно включают в себя фибриллярные белки, пентон-белки и/или гексон-белки. Используемый в настоящем документе термин «капсидный белок» для конкретного аденовируса, например «капсидный белок Ad26», может обозначать, например, химерный капсидный белок, который включает в себя по меньшей мере часть капсидного белка Ad26. В некоторых вариантах осуществления капсидный белок представляет собой целый капсидный белок Ad26. В некоторых вариантах осуществления белками Ad26 являются гексон, пентон и фибриллярный белок.

Специалисту в данной области будет понятно, что элементы, полученные из множества серотипов, могут быть объединены в один рекомбинантный аденовирусный вектор. Таким образом, можно получить химерный аденовирус, который сочетает в себе требуемые свойства различных серотипов. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления химерный аденовирус по настоящему изобретению может сочетать в себе отсутствие предсуществующего иммунитета первого серотипа с такими характеристиками, как температурная стабильность, особенности сборки, заякоривание, скорость размножения, перенаправленное или улучшенное заражение, стабильность ДНК в клетке-мишени и т. п. См., например, публикацию WO 2006/040330 о химерном аденовирусе Ad5HVR48, который включает каркас Ad5 с частичными капсидными белками из Ad48, а также, например, публикацию WO 2019/086461 о химерных аденовирусах Ad26HVRPtr1, Ad26HVRPtr12, и Ad26HVRPtr13, которые включают вирусный каркас Ad26 с частичными капсидными белками Ptr1, Ptr12 и Ptr13 соответственно)

В определенных предпочтительных вариантах осуществления рекомбинантный аденовирусный вектор, используемый для целей настоящего изобретения, получают в основном или полностью из Ad26 (т. е. вектор представляет собой гAd26). В некоторых вариантах осуществления аденовирус является дефицитным по репликации, например, потому что он содержит делецию в области E1 генома. Для аденовирусов, полученных из аденовируса, не относящегося к группе C, например Ad26 или Ad35, кодирующую последовательность E4-orf6 аденовируса часто меняют на E4-orf6 аденовируса человеческой подгруппы C, например Ad5. Это позволяет размножать такие аденовирусы в хорошо известных комплементирующих клеточных линиях, которые экспрессируют гены E1 из Ad5, например, клетки 293, клетки PER.C6 и т. п. (см., например, Havenga, et al., 2006, J Gen Virol 87: 2135-43; WO 03/104467). Однако такие аденовирусы не будут способны к репликации в некомплементирующих клетках, которые не экспрессируют гены E1 из Ad5.

Получение рекомбинантных аденовирусных векторов хорошо известно в данной области. Получение векторов гAd26 описано, например, в публикациях WO 2007/104792 и Abbink et al., (2007) Virol 81(9): 4654-63. Примеры геномных последовательностей Ad26 находятся в GenBank под номером EF 153474 и в SEQ ID NO: 1 из WO 2007/104792. Примеры векторов, используемых для целей настоящего изобретения, включают, например, векторы, описанные в публикации WO2012/082918, изложение которого полностью включено в настоящий документ путем ссылки.

Как правило, вектор, используемый для целей настоящего изобретения, получают с использованием нуклеиновой кислоты, содержащей весь рекомбинантный аденовирусный геном (например, плазмидный, космидный или бакуловирусный вектор). Таким образом, настоящее изобретение также относится к выделенным молекулам нуклеиновых кислот, которые кодируют аденовирусные векторы по настоящему изобретению. Молекулы нуклеиновой кислоты изобретения могут быть в форме РНК или в форме ДНК, полученной посредством клонирования или синтетическим путем. ДНК может быть двухцепочечной или одноцепочечной.

Аденовирусные векторы, используемые для целей настоящего изобретения, обычно дефицитны по репликации. В этих вариантах осуществления вирус становится дефицитным по репликации путем делеции или инактивации областей, критически важных для репликации вируса, таких как область E1. Эти области могут быть по существу удалены или инактивированы, например путем вставки в данную область целевого гена, такого как ген, кодирующий стабилизированный F-белок в конформации «до слияния» PIV3 (обычно связанный с промотором), или ген, кодирующий стабилизированный фрагмент F-белка в конформации «до слияния» PIV3 (обычно связанный с промотором). В некоторых вариантах осуществления векторы по настоящему изобретению могут содержать делеции в других областях, таких как области E2, E3 или E4, или вставки гетерологичных генов, связанных с промотором в пределах одной или более из этих областей. В случае E2- и/или E4-мутантных аденовирусов для получения рекомбинантных аденовирусов по существу используют E2- и/или E4-комплементирующие клеточные линии. Мутации в области E3 аденовируса не обязательно должны быть комплементированы клеточной линией, поскольку E3 не требуется для репликации.

Упаковывающая клеточная линия обычно используется для получения достаточного количества аденовирусных векторов для применения в настоящем изобретении. Упаковывающая клетка представляет собой клетку, которая содержит те гены, которые были удалены или инактивированы в векторе с дефицитом репликации, что позволяет вирусу реплицироваться в клетке. Приемлемые упаковочные клеточные линии для аденовирусов с делецией в области E1 включают, например, PER.C6, 911, 293 и E1 A549.

В предпочтительном варианте осуществления вектор представляет собой аденовирусный вектор, а более предпочтительно — вектор rAd26, наиболее предпочтительно — вектор rAd26, с делецией по меньшей мере в области E1

аденовирусного генома, например, как описано в публикации Abbink, J Virol, 2007. 81(9): p. 4654-63, которая включена в настоящий документ путем ссылки. Как правило, последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую F-белок в конформации «до слияния» PIV3, клонируют в область E1 и/или E3 аденовирусного генома.

5 Клетки-хозяева, содержащие молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующие F-белки в конформации «до слияния» PIV3, также составляют часть изобретения. F-белки в конформации «до слияния» PIV3 могут быть получены с помощью технологии рекомбинантной ДНК, включающей экспрессию молекул в клетках-хозяевах, например в клетках яичника китайского хомячка (CHO), в линии опухолевых клеток, в ВНК-
10 клетках, в линиях человеческих клеток, такие как клетки HEK293, PER.C6, или в дрожжевых клетках, клетках грибов, клетках насекомых и т. п., либо в клетках трансгенных животных или растений. В определенных вариантах осуществления клетки получают из многоклеточного организма, в определенных вариантах осуществления их получают от позвоночных или беспозвоночных. В определенных
15 вариантах осуществления клетки представляют собой клетки млекопитающих. В определенных вариантах осуществления клетки представляют собой клетки человека. Как правило, получение в клетке-хозяине рекомбинантных белков, таких как F-белки PIV3 в конформации «до слияния» по изобретению, включает введение в клетку-хозяина молекулы гетерологичной нуклеиновой кислоты, кодирующей белок в
20 экспрессируемом формате, культивирование клеток в условиях, способствующих экспрессии данной молекулы нуклеиновой кислоты и обеспечивающих экспрессию белка в указанной клетке. Молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая белок в экспрессируемом формате, может быть в форме кассеты экспрессии и обычно требует наличия последовательностей, способных вызывать экспрессию нуклеиновой кислоты,
25 таких как энхансер (-ы), промотор, сигнал полиаденилирования и т. п. Специалисту в данной области известно, что для достижения экспрессии гена в клетках-хозяевах можно использовать различные промоторы. Промоторы могут быть конститутивными или регулируемыми и могут быть получены из различных источников, включая вирусы, прокариотические или эукариотические источники, или они могут быть
30 искусственно сконструированы.

Среды для культивирования клеток доступны от различных поставщиков, и для клетки-хозяина можно обычным образом выбирать приемлемую среду для экспрессии интересующих белков, в данном случае F-белков в конформации «до слияния» PIV3. Приемлемая среда может содержать или не содержать сыворотку.

«Гетерологичная молекула нуклеиновой кислоты» (также называемая в настоящем документе «трансгеном») представляет собой молекулу нуклеиновой кислоты, которая в природных условиях не присутствует в клетке-хозяине. Ее вводят, например, в вектор стандартными методами молекулярной биологии. Трансген по

5 существу функционально связан с последовательностями, обеспечивающими контроль экспрессии. Например, это можно обеспечить, поместив нуклеиновую кислоту, кодирующую трансген (-ы), под контроль промотора. Можно добавить дополнительные регуляторные последовательности. Многие промоторы, известные

10 специалистам в данной области, могут быть использованы для экспрессии трансгена (-ов), например, они могут включать вирусные промоторы, промоторы млекопитающих, синтетические промоторы и т. п. Не имеющим ограничительного характера примером промотора, приемлемого для обеспечения экспрессии в эукариотических клетках, является CMV-промотор (патент США 5,385,839), например предранний промотор CMV, содержащий, например, нуклеотиды (nt) от -735 до +95 от энхансера/промотора

15 гена, кодирующего предранний CMV. Сигнал к началу полиаденилирования (polyA), например сигнал polyA бычьего гормона роста (патент США 5,122,458), может располагаться за трансгеном (-ами). Альтернативно в данной области доступны в продаже несколько широко используемых векторов экспрессии, например серии векторов pcDNA и pEF от Invitrogen, pMSCV и pTK-Hyg от BD Sciences, pCMV-Script

20 от Stratagene и т. д., которые можно использовать для рекомбинантной экспрессии интересующего белка или для получения приемлемых последовательностей промоторов и/или терминаторов транскрипции, polyA-последовательностей и т. п.

Клеточная культура может представлять собой культуру клеток любого типа, включая культуру адгерентных клеток, например клеток, прикрепленных к

25 поверхности культурального сосуда или к микроносителям, а также суспензионную культуру. Большинство крупномасштабных суспензионных культур культивируются в качестве периодической (batch) или полупериодической (fed-batch) культуры, так как они являются самыми простыми в эксплуатации и масштабировании. В настоящее время непрерывные процессы, основанные на принципах перфузии, становятся все

30 более распространенными и также приемлемыми для культивирования. Приемлемые культуральные среды также хорошо известны специалистам в данной области и обычно могут быть получены из коммерческих источников в больших количествах или изготовлены на заказ в соответствии со стандартными протоколами. Культивирование можно проводить, например, в чашках, роллерных бутылках или в биореакторах с

использованием периодической (batch), полупериодической (fed-batch), непрерывной систем культивирования и т. п. Приемлемые условия для культивирования клеток известны (см., например, Tissue Culture, Academic Press, Kruse and Paterson, editors (1973) и R.I. Freshney, Culture of animal cells: A manual of basic technique, fourth edition (Wiley-Liss Inc., 2000, ISBN 0-471-34889-9)).

В изобретении также предложены композиции, содержащие F-белок в конформации «до слияния» PIV3, и/или его фрагмент, и/или молекулу нуклеиновой кислоты, и/или вектор, как описано в настоящем документе. Таким образом, в изобретении предлагаются композиции, содержащие F-белок в конформации «до слияния» PIV3 или его фрагмент, который демонстрирует эпитоп, присутствующий в F-белке в конформации «до слияния» PIV3, но отсутствует в конформации «после слияния». Настоящее изобретение также относится к композициям, содержащим молекулу нуклеиновой кислоты и/или вектор, кодирующие такой F-белок в конформации «до слияния» PIV3 и/или его фрагмент. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, например вакцинным композициям, содержащим F-белок в конформации «до слияния» PIV3, фрагмент F-белка PIV3, и/или молекулу нуклеиновой кислоты, и/или вектор, как описано выше, и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.

Настоящее изобретение также относится к применению стабилизированного F-белка в конформации «до слияния» PIV3 (фрагмента), молекулы нуклеиновой кислоты и/или вектора согласно настоящему изобретению для индукции у субъекта иммунного ответа к F-белку PIV3. Кроме того, предложены способы индукции у субъекта иммунного ответа к F-белку PIV3, включающие введение субъекту F-белка в конформации «до слияния» PIV3 (фрагмента), и/или молекулы нуклеиновой кислоты, и/или вектора согласно настоящему изобретению. Кроме того, предложен F-белок в конформации «до слияния» PIV3 (фрагменты), молекулы нуклеиновых кислот и/или векторы согласно настоящему изобретению, для применения в обеспечении индукции у субъекта иммунного ответа к F-белку PIV3. Кроме того, предложено применение F-белка в конформации «до слияния» PIV3 (фрагментов), и/или молекул нуклеиновых кислот, и/или векторов согласно настоящему изобретению для изготовления лекарственного средства для применения в обеспечении индукции у субъекта иммунного ответа к F-белку PIV3. В частности, в изобретении предложен F-белок в конформации «до слияния» PIV3 (фрагменты), и/или молекулы нуклеиновой кислоты, и/или векторы по изобретению для применения в качестве вакцины.

F-белок PIV3 (или его фрагменты) в конформации «до слияния» (фрагменты), молекулы нуклеиновых кислот или векторы по изобретению можно использовать для предотвращения (профилактики) и/или лечения инфекций PIV3. В определенных вариантах осуществления профилактика и/или лечение могут быть нацелены на группы

 5 пациентов, которые восприимчивы к инфекции PIV3. Такие группы пациентов включают, без ограничений, пожилых людей (например, ≥ 50 лет, ≥ 60 лет и предпочтительно ≥ 65 лет), детей (например, ≤ 5 лет, ≤ 1 года), беременных женщин (при материнской иммунизации) и госпитализированных пациентов и пациентов,

 10 которых лечили противовирусным лекарственным соединением, но был показан неадекватный противовирусный ответ.

F-белки в конформации «до слияния» PIV3, фрагменты, молекулы нуклеиновых кислот и/или векторы по настоящему изобретению можно использовать в качестве самостоятельной терапии и/или профилактики заболевания или состояния, вызванного PIV3, или в комбинации с другими профилактическими и/или терапевтическими

 15 методами лечения, такими как (существующие или будущие) вакцины, противовирусные агенты и/или моноклональные антитела.

Дополнительно настоящее изобретение относится к способам профилактики и/или лечения инфекции PIV3 у нуждающегося в этом субъекта с использованием F-белков в конформации «до слияния» PIV3 или их фрагментов, молекул нуклеиновых

 20 кислот и/или векторов согласно настоящему изобретению. В конкретном варианте осуществления способы профилактики и/или лечения инфекции PIV3 у субъекта включают введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества F-белка в конформации «до слияния» PIV3 (фрагмента), молекулы нуклеиновой кислоты и/или вектора, как описано в выше. Термин «терапевтически эффективное количество»

 25 обозначает количество белка, молекулы нуклеиновой кислоты или вектора, эффективное для профилактики, облегчения и/или лечения заболевания или состояния, возникающего в результате заражения PIV3. Профилактика включает ингибирование или уменьшение распространения PIV3, либо ингибирование или уменьшение случаев возникновения, развития или прогрессирования одного или более симптомов,

 30 связанных с заражением PIV3. Термин «облегчение», используемый в настоящем документе, может относиться к уменьшению видимых или ощутимых симптомов заболевания, виремии или любого другого измеримого проявления инфекции PIV3.

Для введения субъектам, таким как люди, в изобретении можно использовать фармацевтические композиции, содержащие F-белок в конформации «до слияния»

PIV3 (фрагмент), молекулу нуклеиновой кислоты и/или вектор, как описано в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент. В настоящем контексте термин «фармацевтически приемлемый» означает, что носитель или эксципиент в применяемых дозах и концентрациях не будет вызывать каких-либо нежелательных или вредных эффектов у субъектов, которым их вводят. Такие фармацевтически приемлемые носители и эксципиенты хорошо известны в данной области (см. Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, A.R. Gennaro, Ed., Mack Publishing Company [1990]; Pharmaceutical Formulation Development of Peptides and Proteins, S. Frokjaer and L. Hovgaard, Eds., Taylor & Francis [2000]; и Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd edition, A. Kibbe, Ed., Pharmaceutical Press [2000]). F-белки PIV3 или молекулы нуклеиновой кислоты предпочтительно готовят и вводят в виде стерильного раствора, хотя также можно использовать лиофилизированные препараты. Стерильные растворы готовят посредством стерилизующей фильтрации или другими способами, по существу известными в данной области. Затем растворы лиофилизируют или разливают в фармацевтические дозировочные контейнеры. pH раствора обычно находится в диапазоне от 3,0 до 9,5, например от 5,0 до 7,5. F-белки PIV3 обычно находятся в растворе, содержащем приемлемый фармацевтически приемлемый буфер; и композиция может также содержать соль. Необязательно может присутствовать стабилизирующий агент, такой как альбумин. В определенных вариантах осуществления добавляют детергент. В некоторых вариантах осуществления F-белки PIV3 могут быть включены в состав инъекционного препарата.

В определенных вариантах осуществления композиция в соответствии с изобретением дополнительно содержит один или более адъювантов. В данной области известно, что адъюванты дополнительно усиливают иммунный ответ на применяемую антигенную детерминанту. Термины «адъювант» и «иммуностимулятор» используются в настоящем документе взаимозаменяемо и обозначают одно или более веществ, вызывающих стимуляцию иммунной системы. В данном контексте адъювант используют для усиления иммунного ответа на F-белки PIV3 по настоящему изобретению. Примеры приемлемых адъювантов включают соли алюминия, такие как гидроксид алюминия и/или фосфат алюминия; композиции на основе масляной эмульсии (или композиции масло-в-воде), включая эмульсии сквален-вода, такие как MF59 (см., например, WO 90/14837); сапониновые составы, такие как, например, QS21 и иммуностимулирующие комплексы (ISCOMS) (см., например, патент США 5,057,540; WO 90/03184, WO 96/11711, WO 2004/004762, WO 2005/002620);

бактериальные или микробные производные, примерами которых являются монофосфориллипид А (MPL), 3-О-деацилированный MPL (3dMPL), олигонуклеотиды, содержащие CpG-мотив, АДФ-рибозилирующие бактериальные токсины или их

мутанты, такие как термолабильный энтеротоксин E. coli LT, холерный токсин ХТ и т. п.; эукариотические белки (например, антитела или их фрагменты (например, направленные против самого антигена или CD1a, CD3, CD7, CD80) и рецепторные лиганды (например, CD40L, GMCSF, GCSF, и т. д.), которые стимулируют иммунный ответ при взаимодействии с клетками-реципиентами. В некоторых вариантах осуществления композиции по настоящему изобретению содержат алюминий в качестве адъюванта, например, в виде гидроксида алюминия, фосфата алюминия, фосфата алюминия-калия или их комбинации, в концентрациях 0,05–5 мг, например от 0,075–1,0 мг алюминия на одну дозу.

В других вариантах осуществления композиции не содержат адъювантов.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам изготовления вакцины от респираторно-синцитиального вируса (PIV3), включающим получение F-белка PIV3 (фрагмента), нуклеиновой кислоты или вектора в соответствии с настоящим изобретением и обеспечение его в виде фармацевтически приемлемой композиции. Термин «вакцина» обозначает агент или композицию, которые содержат активный компонент, эффективный для индукции определенной степени иммунитета у субъекта к определенному патогену или заболеванию, что приведет по меньшей мере к снижению (вплоть до полного отсутствия) тяжести, продолжительности или иного проявления симптомов, связанных с заражением возбудителем или определенным заболеванием. В настоящем изобретении вакцина содержит эффективное количество F-белка в конформации «до слияния» PIV3 (фрагмента), и/или молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующей F-белок в конформации «до слияния» PIV3, и/или вектора, содержащего указанную молекулу нуклеиновой кислоты, что приводит к возникновению иммунного ответа на F-белок PIV3. Это обеспечивает способ предотвращения серьезного заболевания нижних дыхательных путей, ведущего к госпитализации, и снижения частоты осложнений, таких как пневмония и бронхиолит, из-за инфекции PIV3 и репликации вируса у субъекта. Термин «вакцина» согласно настоящему изобретению обозначает фармацевтическую композицию и, таким образом, обычно включает в себя фармацевтически приемлемый разбавитель, носитель или эксципиент. Она может содержать или не содержать дополнительные активные ингредиенты. В некоторых

вариантах осуществления это может быть комбинированная вакцина, которая дополнительно содержит другие компоненты, вызывающие иммунный ответ, например к другим белкам PIV3 и/или к другим инфекционным агентам, например против RSV, HMPV и/или вируса гриппа. Введение дополнительных активных компонентов может
5 осуществляться, например путем отдельного введения или путем введения комбинации основных ингредиентов вакцин по настоящему изобретению и дополнительных активных компонентов.

Введение композиций согласно настоящему изобретению можно осуществлять с использованием стандартных путей введения. Не имеющие ограничительного характера
10 варианты осуществления включают парентеральное введение, такое как внутридермальное, внутримышечное, подкожное, чрескожное введение или введение через слизистую оболочку, например интраназальное, оральное и т. п. В одном варианте осуществления композицию вводят путем внутримышечной инъекции. Специалисту в данной области известны различные возможности введения композиции, например в
15 виде вакцины для индукции иммунного ответа на присутствующий (-ие) в вакцине антиген (-ы).

Термин «субъект», используемый в настоящем документе, предпочтительно представляет собой млекопитающее, например грызуна, т. е. мышь, хлопкового хомяка, или нечеловекообразного примата или человека. Предпочтительно субъект
20 представляет собой человека.

Белки, фрагменты, молекулы нуклеиновых кислот, векторы и/или композиции также можно вводить либо в качестве прайм-вакцины, либо в виде бустерной вакцины, при гомологичной или гетерологичной вакцинации в режиме прайм-буст. Если проводят бустерную вакцинацию, как правило, такую бустерную вакцину вводят тому
25 же субъекту в период времени от одной недели до одного года, предпочтительно от двух недель до четырех месяцев, после первого введения композиции субъекту (в таких случаях подразумевается «прайм-вакцина»). В некоторых вариантах осуществления введение включает введение прайм-вакцины и по меньшей мере одной бустерной вакцины.

В изобретении также предлагаются способы изготовления вакцины от PIV3, включающие обеспечение рекомбинантного аденовируса человека серотипа 26 который содержит нуклеиновую кислоту, кодирующую F-белок в конформации «до слияния» PIV3 или его фрагмент, как описано в настоящем документе, размножение
30 указанного рекомбинантного аденовируса в культуре клеток-хозяев, выделение и

очистку рекомбинантного аденовируса и введение рекомбинантного аденовируса в фармацевтически приемлемую композицию. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предусмотрены способы получения аденовирусной частицы, содержащей молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую F-белок PIV3 или его фрагмент (трансген). Способы включают (а) приведение клетки-хозяина в соответствии с изобретением в контакт с аденовирусным вектором в соответствии с изобретением и (b) выращивание клетки-хозяина в условиях, в которых продуцируется аденовирусная частица, содержащая трансген. Рекомбинантный аденовирус может быть получен и размножен в клетках-хозяевах в соответствии с хорошо известными способами, которые предусматривают культивирование клеток-хозяев, инфицированных аденовирусом. Клеточная культура может представлять собой культуру клеток любого типа, включая культуру адгерентных клеток, например клеток, прикрепленных к поверхности культурального сосуда или к микроносителям, а также суспензионную культуру.

Большинство крупномасштабных суспензионных культур культивируются в качестве периодической (batch) или полупериодической (fed-batch) культуры, так как они являются самыми простыми в эксплуатации и масштабировании. В настоящее время непрерывные процессы, основанные на принципах перфузии, становятся все более распространенными, и также являются приемлемыми (см., например, публикации WO 2010/060719 и WO 2011/098592, обе включены в настоящий документ путем ссылки, в которых описаны приемлемые способы получения и очистки больших количеств рекомбинантных аденовирусов).

Изобретение дополнительно обеспечивает изолированную рекомбинантную нуклеиновую кислоту, которая образует геном рекомбинантного аденовируса человека серотипа 26, который содержит нуклеиновую кислоту, кодирующую F-белок PIV3 или его фрагмент, как описано в настоящем документе.

Кроме того, белки по настоящему изобретению можно использовать в качестве диагностического средства, например для тестирования иммунного статуса индивидуума путем проверки наличия в сыворотке крови такого индивидуума антител, способных связываться с белком по настоящему изобретению. Таким образом, настоящее изобретение также относится к диагностическому способу *in vitro* для обнаружения наличия у пациента инфекции PIV,3 причем указанный способ включает стадии: а) приведения биологического образца, полученного от указанного пациента, в

контакт с белком по настоящему изобретению; и b) обнаружения наличия комплексов антитело-белок.

Изобретение дополнительно проиллюстрировано в следующих примерах. Примеры никоим образом не ограничивают изобретение. Они служат только для
5 разъяснения изобретения.

Примеры

ПРИМЕР 1. Нестабильность растворимого эктодомена F-белка PIV3

Плазмиду, кодирующую эктодомен F-белка PIV3 дикого типа, в которой
10 трансмембранный и цитоплазматический хвосты заменены С-меткой (SEQ ID NO: 2), синтезировали и подвергали оптимизации кодов в Genscript. Конструкт клонировали в pCDNA2004 стандартными методами, широко известными в данной области, включая сайт-направленный мутагенез и ПЦР, и секвенировали. Белок экспрессировали в
15 клеточной системе exрi293F. Клетки Exрi293F временно трансфицировали с использованием ExрiFectamine (Life Technologies) в соответствии с инструкциями производителя и культивировали в течение 3 дней при 37 °С и в 10% CO₂. Культуральный супернатант собирали, а клетки и клеточные остатки удаляли центрифугированием в течение 5 минут при 300 g. Осветленный супернатант затем
20 стерильно фильтровали с использованием 0,22 мкм вакуумного фильтра и хранили при 4 °С до применения.

Эктодомен F-белка PIV3 обнаруживали в неочищенных супернатантах с использованием интерферометрии биослоев (BLI), применяя количественные измерения системы Octet для количественного анализа со специфичными для
25 конфигурации «до слияния» моноклональными антителами PIA174 (Stewart-Jones et al., PNAS 115 (48) 12265-12270, 2018), иммобилизованными на сенсорах с антителами к человеческим IgG. Хотя низкий, но отчетливый сигнал preF-белка PIV3 дикого типа (т. е. нестабилизированного) присутствовал в день сбора (день 0), он становился неопределимым через 20 дней хранения при 4 °С (ФИГ. 2; дикий тип).

ПРИМЕР 2. Стабилизирующие мутации, проанализированные с помощью интерферометрии биослоев и аналитической ЭХР

Чтобы стабилизировать лабильную конформацию «до слияния» F-белка PIV3, эктодомен F-белка PIV3 сливали на С-конце с мотивом тримеризации GCN4 (SEQ ID NO: 3), а аминокислотный остаток Asp в положении 452 превращали в Asn (D452N).

Затем на этой основе вводили дополнительные мутации, как показано на Фиг. 2.

Плазмиды, кодирующие рекомбинантные эктодомены F-белка PIV3, оснащенные С-меткой, экспрессировали в клетках Expi293F и через 3 дня после трансфекции

супернатанты тестировали на связывание с PIA174, используя систему Octet для

количественного анализа (ФИГ. 2). Варианты продемонстрировали связывание со

специфичным к тримеру в конформации «до слияния» мАт PIA174 в день сбора, и

связывание сохранялось после хранения при 4 °C в течение 20 дней. Конформацию «до

слияния» стабилизировали за счет добавления мутации D452N и GCN4. Дополнительные

стабилизирующие мутации S41P, (Q89M + Q222I), V165P, N167P, L168P, Q198L, F335P,

(S186C + A195C) и (G85C + L221C) увеличивали количество F-белка в конформации «до

слияния» PIV3 в неочищенном клеточном супернатанте по сравнению с конструктором с

одной мутацией D452N, а также сохраняли конформацию «до слияния» в течение 20

дней в супернатанте, хранящемся при 4 °C.

Супернатанты клеточных культур различных конструкторов F-белков PIV3 со

стабилизирующими мутациями анализировали с использованием аналитической

эксклюзионной хроматографии размеров (ЭХР) (ФИГ. 3) в день сбора. Для проведения

эксперимента с аналитической ЭХР использовали систему для

ультравысокоэффективной жидкостной хроматографии (Vanquish, Thermo Scientific) и

прибор μ DAWN TREOS (Wyatt), подключенные к рефрактометрическому детектору

Optilab μ T-rEX (Wyatt), в комбинации со встроенным считывателем Nanostar DLS

(Wyatt). Осветленные неочищенные супернатанты клеточных культур наносили на

колонку 300Å, (Sepax кат. № 231300-4615) с соответствующей защитной колонкой

(Sepax), уравновешенной в подвижном буфере (150 mM фосфата натрия, 50 mM NaCl,

pH 7,0), 0,35 мл/мин. При анализе образцов супернатанта детекторы μ MALS были

отключены, и данные аналитической SEC анализировали, используя программный

пакет Chromeleon 7.2.8.0. Как и в случае описанных выше исследований со

связыванием антител, ЭХР-анализ также показал увеличение содержания тримера при

введении стабилизирующих мутаций. По сравнению с диким типом (SEQ ID NO: 2) или

вариантом, содержащим только домен тримеризации GCN4 и замену D452N

(PIV171432; SEQ ID NO: 4), варианты с дополнительными стабилизирующими

заменами показали более высокое содержание тримера согласно аналитической ЭХР

культурного супернатанта (ФИГ. 3). По сравнению с растворимым вариантом F-белка с

D452N и С-концевым доменом GCN4 варианты с дополнительными

стабилизирующими заменами S41P, (Q89M + Q222I), V165P, N167P, L168P, Q198L,

F335P, (S186C + A195C) и (G85C + L221C) показали более высокое содержание тримера согласно аналитическому ЭХР-анализу культурального супернатанта (ФИГ. 3).

ПРИМЕР 3. Анализ аддитивных и синергических стабилизирующих мутаций методом интерферометрии биослоев

Для дальнейшей стабилизации лабильной конформации «до слияния» эктодоменов F-белка PIV3 были созданы конструкции с дополнительными мутациями в положениях аминокислотных остатков 41, 89, 165, 167, 168, 198, 204, 222, 335, 367 и/или 436 на основе D452N (таким образом, все конструкции содержали мутацию D452N). Плазмиды, кодирующие эти рекомбинантные эктодомены F-белка PIV3, которые были слиты на С-конце с GCN4 (SEQ ID NO: 3) и снабжены С-меткой, экспрессировали в клетках Expi293F и через 3 дня после трансфекции супернатанты тестировали на связывание с PIA174, используя систему Octet для количественного анализа (ФИГ. 4). Варианты продемонстрировали связывание со специфичным к тримеру в конформации «до слияния» мАт PIA174 в день сбора. Более того, многие из двойных мутаций имели более высокое связывание, чем по отдельности каждая индивидуальная мутация в положении 41, 165, 167, 168, 198, 204, 335, 367 и 436 или двойная мутация 89 + 222 на основе D452N, что указывает на аддитивные или даже синергические стабилизирующие эффекты.

Для дальнейшей стабилизации в эктодомен F-белка PIV3 с мутациями D452N + (Q89M + Q222I) + L168P (т. е. PIV200309, SEQ ID NO: 76) были добавлены ранее упомянутые стабилизирующие мутации в различных комбинациях. Плазмиды, кодирующие эти рекомбинантные эктодомены F-белка PIV3, слитые на С-конце с GCN4 и снабженные С-меткой, экспрессировали в клетках Expi293F и через 3 дня после трансфекции супернатанты разбавляли в 5 раз средой для имитационной трансфекции и тестировали на связывание с PIA174, используя систему Octet для количественного анализа (ФИГ. 5). Варианты продемонстрировали связывание со специфичным к тримеру в конфигурации «до слияния» мАт PIA174 в день сбора, причем наибольшее связывание наблюдали для PIV200884 (SEQ ID NO: 108) (Q89M/Q222I + L168P + S41P + N167P + D452N).

ПРИМЕР 4. Стабилизирующие мутации в стержне позволяют удалить домен тримеризации GCN4 с сохранением тримерной организации по данным анализа интерферометрией биослоев и аналитической ЭХР

Чтобы стабилизировать лабильную тримерную конформацию эктодомена F-белка PIV3 «до слияния» в отсутствие GCN4, аминокислотные остатки подвергали мутации в положении 470 и 477 (остатки 452–481) белка PIV3. Плазмиды, кодирующие рекомбинантные эктодомены F-белка PIV3, оснащенные С-меткой, экспрессировали в клетках Expi293F и через 3 дня после трансфекции супернатанты тестировали на связывание с PIA174, используя систему Octet для количественного анализа (ФИГ. 6А).
Использованный каркас PIV3 стабилизировали с использованием мутаций D452N + Q89M + Q222I + L168P без домена тримеризации GCN4 (PIV200941).
Варианты PIV200941, которые включали 470V и/или 477V, продемонстрировали связывание со специфичным для тримера мАт PIA174, тогда как конструктор с аминокислотами дикого типа в положениях 470 и 477 показал лишь небольшое количество тримера в конфигурации «до слияния» в супернатанте. Следовательно, добавление мутации 470V и 477V стабилизировало нативную тримерную четвертичную структуру F-белка в конфигурации «до слияния» без домена тримеризации GCN4.

Супернатанты клеточных культур различных конструкторов F-белков PIV3 со стабилизирующими мутациями 470V и/или 477V анализировали с использованием аналитической эксклюзионной хроматографии размеров (ЭХР) (ФИГ. 7Б) в день сбора. По сравнению с вариантом без стабилизирующих мутаций в стержне и без домена тримеризации GCN4 (PIV200941; включающий стабилизирующие мутации D452N + Q89M + Q222I + L168P в домене головки), варианты с 470V и/или 477V показали более высокое содержание тримера по данным аналитической ЭХР культурального супернатанта (ФИГ. 6Б).

Мутации S470V и S477V также изучали на каркасе дикого типа без домена тримеризации GCN4 и без стабилизирующих мутаций (PIV190058) (ФИГ. 6В). Введение мутаций S470V (PIV200960) или S477V (PIV200962) улучшало связывание с PIA174, и это указывает на то, что эти мутации стабилизируют конформацию «до слияния» без какой-либо дополнительной мутации или гетерологичного домена тримеризации.

ПРИМЕР 5. *Сочетание стабилизирующих мутаций в головке (остатки 19–451) и стержне (остатки 452–481) увеличивает экспрессию и стабильность F-белка в конформации «до слияния» PIV3, определенные методами биослойной*

интерферометрии, аналитической ЭХР и дифференциальной сканирующей флуориметрии

Чтобы стабилизировать лабильную тримерную конформацию эктодоменов F-белка PIV3 «до слияния» в отсутствие GCN4 аминокислотные остатки подвергли

5 мутациям в положении 41, 89, 167, 168, 222, 335, 452, 470 и/или 477. Плазмиды, кодирующие рекомбинантные эктодомены F-белка PIV3, оснащенные С-меткой, экспрессировали в клетках Expi293F и через 3 дня после трансфекции супернатанты тестировали на связывание с P1A174, используя систему Octet для количественного анализа (Фиг. 7А) и аналитическую ЭХР (ФИГ. 7Б). В отсутствие мутаций 470V и 477V

10 белок элюируется с меньшим временем удерживания, что указывает на его больший размер. МРС-анализ PIV201113 и PIV201105 (ФИГ. 8) показывает отсутствие значимой разницы в молекулярной массе (165 по сравнению с 156 кДа соответственно). Более низкое время удерживания PIV201113, предположительно, обусловлено открытием области стержня, что увеличивает видимый размер белков, которые частично

15 тримеризованы на верхушке, но не так компактны, как PIV201105, который также будет тримеризован в основании из-за оптимизированных мутаций стержня. Таким образом, аминокислоты 470V и/или 477V необходимы для поддержания белка в нативной тримерной конформации в отсутствие гетерологичного домена тримеризации.

20 Кроме того, стабильность различных белков в супернатанте определяли путем инкубации образцов при 4 °C, 50 °C или 60 °C в течение 30 минут в термоблоке. Затем образцы центрифугировали при 15,000 об/мин в течение 10 минут для удаления более крупных агрегатов и супернатант обрабатывали аналитической ЭХР (ФИГ. 9). Без 470V белок теряет тримерную конформацию уже при 50 °C. Без 477V белок теряет

25 тримерную конформацию при 60 °C. Отсутствие 41P также снижает стабильность белка, поскольку после этого пик тримера полностью исчезает после 30 мин инкубации при 60 °C.

Стабильность различных белков в супернатанте также определяли путем измерения температуры плавления (T_m) с использованием дифференциальной

30 сканирующей флуориметрии (ДСФ). С этой целью SYPRO Orange 5000x (C6650, Invitrogen) разводили в PBS (1 : 250) с получением 20-кратного рабочего раствора. Для каждой реакции 15 мкл супернатанта смешивали с 5 мкл SYPRO 20x в 96-луночный планшет MicroAmp Fast Optical (4346906, ThermoFisher). PBS использовали в качестве отрицательного контроля. Планшет покрывали клейкой пленкой MicroAmp Optical

Adhesive Film (4311971, ThermoFisher) и затем считывали на устройстве для ПЦР в реальном времени ViiA7. Конструкция со всеми стабилизирующими мутациями (S41P + Q89M + Q222I + N167P + L168P + D452N + S470V + S477V + F335P) и без GCN4 имела величину Tm50, равную 70,7 °C. («Каркас + F335P», Фиг. 10). Удаление 335P уменьшило Tm50 до 66,4 °C (Фиг. 10). Дополнительное удаление 470V и/или 477V резко снизило Tm50 до < 59 °C. Дальнейшее удаление 41P или 89M + 222I уменьшило Tm до 61,1 °C и 64,7 °C соответственно. Это указывает на то, что для стабильного растворимого тримера в отсутствие домена тримеризации GCN4 особенно необходимы S470V и S477V. Дополнительно S41P, F335P и Q89M + Q222I увеличивают температуру плавления и тем самым дополнительно стабилизируют белок.

ПРИМЕР 6. *Характеризация очищенного F-белка PIV3 с помощью ДСН-ПААГ-электрофореза, аналитической ЭХР и дифференциальной сканирующей флуориметрии*

Набор F-конструктов PIV3 (обзор на Фиг. 11А) временно трансфицировали в клетки exрi293 с использованием ExрiFectamine (Life Technologies) в соответствии с инструкциями производителя и культивировали в течение 5 дней при 37 °C и 10% CO2. Культуральный супернатант собирали и центрифугировали в течение 10 минут при 600 g с удалением клеток и клеточных остатков. Затем центрифугированный супернатант подвергали стерильной фильтрации с использованием вакуумного фильтра с размером пор 0,22 мкм и хранили при 4 °C до применения. F-белки PIV3 очищали с использованием двухэтапного протокола очистки, включая аффинную колонку с С-метками CaptureSelect™, с последующей эксклюзионной хроматографией размеров на колонке HiLoad Superdex200 pg 16/600column (GE Healthcare).

Выход для каждой конструкции белка в мг/л после очистки указан на Фиг. 11А. Очищенные белки анализировали в восстанавливающих и невосстанавливающих условиях с помощью ДСН-ПААГ и проявляли с помощью Кумасси (ФИГ. 11В). Белки без обработки давали одну полосу, и это указывает на то, что в клетках exрiНЕК не происходит расщепления по границе F2/F1. ЭХР-МРС показала четкую кривую с острым пиком в размерной области тримера F-белка PIV3 (ФИГ. 11В). Дифференциальная сканирующая флуориметрия (ДСФ) показала, что конструкции, включающие мутацию F335П (PIV201255 и PIV201256), демонстрировали увеличение на 3,6–3,8 °C температуры плавления по сравнению с аналогами без F335P (PIV201254 и PIV201110 соответственно) (ФИГ. 11Г).

ПРИМЕР 7. *Стабилизирующие мутации S470V + S477V в стержне HR2 являются достаточными для образования тримера по данным анализа с помощью интерферометрии биослоев и аналитической ЭХР*

5 Чтобы стабилизировать лабильную тримерную конформацию эктодомена F-белка PIV3 «до слияния» в отсутствие GCN4, аминокислотные остатки подвергали мутации в положении 470 и 477 (остатки 452–481) белка PIV3. Плазмиды, кодирующие рекомбинантные эктодомены F-белка PIV3, снабженные С-меткой, экспрессировали в клетках Expi.293F и через 3 дня после трансфекции супернатанты тестировали на

10 связывание с PIA174, используя систему Octet для количественного анализа, как описано в примере 1 (ФИГ. 12Б), и анализировали на содержание тримера с использованием аналитической эксклюзионной хроматографии (ЭХР), как описано в примере 2 (ФИГ. 12В). Каркас PIV3 дикого типа (без стабилизирующих мутаций, без домена тримеризации GCN4; PIV190058) не демонстрировал ни связывания со

15 специфичным для тримера мАт PIA174 (ФИГ. 12Б), ни обнаруживаемого в супернатанте пика тримера (ФИГ. 12В). Напротив, связывание с мАт PIA174 и обнаруживаемый пик тримера наблюдали после введения в стержне HR2 мутаций S470V и S477V (PIV210294), и это указывает на то, что добавление мутации 470V и 477V стабилизировало нативную тримерную четвертичную структуру F-белка в

20 конформации «до слияния» без домена тримеризации GCN4. Последующее введение различных мутаций в домен головки (ФИГ. 12А) повышало связывание с PIA174 в системе Octet для количественного анализа и улучшало выход тримера в аналитической ЭХР по сравнению с наличием только S470V + S477V. Однако одни только мутации домена головки не приводили к обнаруживаемому связыванию тримера и экспрессии

25 тримера в супернатанте (ФИГ. 12В, пунктирные линии), и это показывает важность стабилизации HR2 для нативной тримерной четвертичной структуры растворимого F-белка в конформации «до слияния» PIV3 (ФИГ. 12В, сплошные линии).

ПРИМЕР 8. *Вклад индивидуальных мутаций в стабильность и выход конструкции F-белка в конформации «до слияния» PIV3 PIV211368*

30 Экспрессию F-белка PIV3, включающего стабилизирующие мутации головки S41P, Q89M + Q222I и L168P и стабилизирующие мутации стержня S470V + S477V (PIV211368), сравнивали с вариантами F-белка PIV3, в которых одиночные или двойные мутации систематически удаляли путем возврата аминокислоты к дикому

типу (показаны жирным шрифтом на ФИГ. 13А). Плазмиды, кодирующие рекомбинантные эктодомены F-белка PIV3 без метки очистки, экспрессировали в клетках Expi.293F и через 3 дня после трансфекции определяли стабильность различных белков в супернатанте путем измерения температуры плавления (T_m50) методом дифференциальной сканирующей флуориметрии (ДСФ), как описано в примере 5 (ФИГ. 13А), и содержание тримера оценивали с помощью аналитической ЭХР, как описано в примере 2 (ФИГ. 13Б). Мутациями домена головки, способствующими стабильности, являются S41P и Q98M + Q122I, так как они имеют более низкую температуру плавления (60,8 °С и 63,6 °С соответственно), чем у PIV211368 (65,8 °С), при возврате к дикому типу. HR2-мутации S470V и S477V аналогично вносят вклад в температурную стабильность F-белка PIV3 с понижением температур плавления до 50,3 °С и 58,0 °С соответственно. Напротив, замена в домене головки L168P снижает термическую стабильность, о чем свидетельствует повышение температуры плавления 67,1 °С при возврате к дикому типу (ФИГ. 13А).

Мутации домена головки не влияют или практически не влияют на содержание тримера F-белка PIV3 (P41S; PIV211886) или оказывают положительное влияние (M89Q + I222Q; PIV211887 и P168L; PIV211890), о чем свидетельствует снижение пика тримера вариантов с возвратом к дикому типу (ФИГ. 13Б).

Наконец, в этой конкретной конструкции стабилизированного белка HR2-замены S470V и S477V вносят существенный вклад в стабильность белка F-белка PIV3, тогда как мутация домена головки L168P в значительной степени способствует экспрессии тримера, но не стабильности белка. Мутации домена головки S41P и Q89M + Q222I вносят вклад в термическую стабильность, а последняя комбинация также увеличивает выход тримера.

ПРИМЕР 9. Характеризация очищенного F-белка PIV3 без меток для очистки методами аналитической ЭХР, дифференциальной сканирующей флуориметрии и стабильности при медленном замораживании

Конструкцию F-белка PIV3 PIV211368 без метки очистки и со стабилизирующими мутациями S41P, Q89M/Q222I, L168P, S470V и S477V временно трансфицировали в клетки Expi293F с использованием ExpiFectamine (Life Technologies) в соответствии с инструкциями производителя и культивировали 5 дней при 37 °С и 10% CO₂. Культуральный супернатант собирали и центрифугировали в течение 10 минут при 600 g с удалением клеток и клеточных остатков. Затем

центрифугированный супернатант подвергали стерильной фильтрации с использованием вакуумного фильтра с размером пор 0,22 мкм и хранили при 4 °С до применения. F-белок PIV3 очищали с использованием двухэтапного протокола очистки, включающего ионообменную очистку при pH 4,0 и окончательную очистку методом эксклюзионной хроматографии размеров с использованием колонки Superdex 200 increase 16/40. Фракции тримера объединили и дополнительно охарактеризовали с помощью ЭХР-МРС (ФИГ. 14А). Выход тримера, молекулярная масса и гидродинамический радиус представлены на ФИГ. 14Б. Дифференциальная сканирующая флуориметрия (ДСФ) показала, что очищенный PIV211368 имеет температуру плавления 66,5 °С (ФИГ. 14Б), что немного выше по сравнению с измерением белка в неочищенном супернатанте клеточной культуры (ФИГ. 13А). Стабильность очищенного белка PIV211368 дополнительно проверяли путем медленного замораживания белка от 20 °С до -70 °С в течение 24-часового периода в различных буферных составах (FB12, PS4P4 и TS5P2). Восстановление тримера F-белка PIV3 после медленного замораживания определяли методом аналитической ЭХР и сравнивали с восстановлением тримера после хранения при 4 °С. Восстановление варьировалось на уровне 92–98%, что указывает на минимальную потерю тримера в любом из протестированных буферов.

ПРИМЕР 10. *Характеризация очищенного F-белка PIV3 с C-меткой методом аналитической ЭХР и дифференциальной сканирующей флуориметрии*

Конструкт F-белка PIV3 PIV210235, оснащенный C-меткой и стабилизирующими мутациями S41P, Q89M/Q222I, S470V и S477V, временно трансфицировали в клетки Expi293 GnT1 с использованием ExpiFectamine (Life Technologies) в соответствии с инструкциями производителя и культивировали в течение 5 дней при 37 °С и 10% CO₂. Культуральный супернатант собирали и центрифугировали в течение 10 минут при 600 g с удалением клеток и клеточных остатков. Затем центрифугированный супернатант подвергали стерильной фильтрации с использованием вакуумного фильтра с размером пор 0,22 мкм и хранили при 4 °С до применения. F-белок PIV3 очищали с использованием двухэтапного протокола очистки, включая аффинную колонку с C-метками CaptureSelect™ с последующей эксклюзионной хроматографией размеров на колонке HiLoad Superdex200 pg 10/300 (GE Healthcare). Фракции тримера объединили и дополнительно охарактеризовали с помощью ЭХР-МРС (ФИГ. 15А). Выход тримера, молекулярная масса и

гидродинамический радиус представлены на ФИГ. 15Б. Дифференциальная сканирующая флуориметрия (ДСФ) показала, что очищенный белок PIV210235 имеет температуру плавления 67,5 °С (ФИГ. 15Б).

Таблица 1. Стандартные аминокислоты, аббревиатуры и свойства

Аминокислота	3-букв. обозначение	1-букв. обозначение	Полярность боковой цепи	Заряд боковой цепи (рН 7,4)
<u>аланин</u>	Ala	A	неполярная	Нейтральный
<u>аргинин</u>	Arg	R	полярная	Положительный
<u>аспарагин</u>	Asn	N	полярная	Нейтральный
<u>аспарагиновая кислота</u>	Asp	D	полярная	Отрицательный
<u>цистеин</u>	Cys	C	неполярная	Нейтральный
<u>глутаминовая кислота</u>	Glu	E	полярная	Отрицательный
<u>глутамин</u>	Gln	Q	полярная	Нейтральный
<u>глицин</u>	Gly	G	неполярная	Нейтральный
<u>гистидин</u>	His	H	полярная	положительный (10%) нейтральный (90%)
<u>изолейцин</u>	Ile	I	неполярная	Нейтральный
<u>лейцин</u>	Leu	L	неполярная	Нейтральный
<u>лизин</u>	Lys	K	полярная	Положительный
<u>метионин</u>	Met	M	неполярная	Нейтральный
<u>фенилаланин</u>	Phe	F	неполярная	Нейтральный
<u>пролин</u>	Pro	P	неполярная	Нейтральный
<u>серин</u>	Ser	S	полярная	Нейтральный
<u>треонин</u>	Thr	T	полярная	Нейтральный
<u>триптофан</u>	Trp	W	неполярная	Нейтральный
<u>тирозин</u>	Tyr	Y	полярная	Нейтральный
<u>валин</u>	Val	V	неполярная	Нейтральный

5

Последовательности

Seq NO 1: PIV191469 (полноразмерный мембраносвязанный F-белок NPV3)

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNLIVA IKSVDY
 VNKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKG IKLQGIASLYRTN
 5 ITEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSI
 SYNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSG
 NISQCPRTTVTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKEC
 NTIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALDPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRS
 NQKLDSIGSWHQSSTTIIVILIMMILFIINITIITIAIKYYRIQKRDRVDQNDKPYVLTNK

10

Seq NO 2: PIV190058 (эктодомен дикого типа, без GCN4, но с C-меткой)

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNLIVA IKSVDY
 15 VNKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKG IKLQGIASLYRTN
 ITEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSI
 SYNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSG
 NISQCPRTTVTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKEC
 NTIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALDPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRS
 20 NQKLDSIGGSEPEA

Seq NO 3: GCN4

EDKIEEILSKIYHIENEIARIKK

SEQ ID NO: 4 PIV171432

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNLIVA IKSVDY
 VNKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKG IKLQGIASLYRTN
 ITEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSI
 25 SYNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSG
 NISQCPRTTVTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKEC
 NTIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRS
 30 NQKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

SEQ ID NO: 5 PIV190059

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGNLIVA IKSVDY
 VNKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKG IKLQGIASLYRTN
 5 ITEFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSI
 SYNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSG
 NISQCPRTTVTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKEC
 NTIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRS
 NQKLDSIGGSEPEA

10 SEQ ID NO: 6 PIV191486

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSPGNLIVA IKSVDYV
 NKEIVPCIARLGCEACGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKG IKLQGIASLYRTNI
 15 TEFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTTVTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSN
 QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEA EPEA

20 SEQ ID NO: 7 PIV191489

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSPGNLIVA IKSVDYV
 NKEIVPCIARLGCEACGLLLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKG IKLQGIASLYRTNI
 25 TEFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTTVTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSN
 QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEA EPEA

30 SEQ ID NO: 8 PIV191501

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGNLIVA IKSVDY
 VNKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKG IKLQGIASLYRTNI

TEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNNSVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSN
 5 QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

SEQ ID NO: 9 PIV191523

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKD VIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSPGNLIVA IKSVDYV
 10 NKEIVPC IARLGCEACGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKG IKLQGIASLYRTNI
 TEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNNSVALNPIDVSIELNKVKSDLEEVKEWLRR
 15 VNQKLDSIGSGEPEA

SEQ ID NO: 10 PIV191528

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKD VIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSPGNLIVA IKSVDYV
 20 NKEIVPC IARLGCEACGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKG IKLQGIASLYRTNI
 TEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNNSVALNPIDVSIELNKVKSKLEDVKEWLRR
 25 VNQKLDSIGSGEPEA

SEQ ID NO: 11 PIV191530

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKD VIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSPGNLIVA IKSVDYV
 30 NKEIVPC IARLGCEACGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKG IKLQGIASLYRTNI
 TEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN

TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNNSVALNPIDISIELNKVKSDLEEVKEWLRRV
NQKLD SIGSGEPEA

SEQ ID NO: 12 PIV191531

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
5 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSPGNLIVA IKS VQDYV
NKEIVPC IARLGCEACGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASLYRTNI
TEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
10 ISQCPRTTVTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNNSVALNPIDISIELNKIKSDLEEIKEWLRRVN
QKLD SIGSGEPEA

SEQ ID NO: 13 PIV191551

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
15 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNLIVA IKS VQDY
VNKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASLYRTN
ITEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSI
SYNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAPSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSG
20 NISQCPRTTVTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKEC
NTIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNNSVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRS
NQKLD SIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEA EPEA

SEQ ID NO: 14 PIV191557

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
25 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNPIVA IKS VQDYV
NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASLYRTNI
TEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
30 ISQCPRTTVTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNNSVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRSN
QKLD SIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEA EPEA

SEQ ID NO: 15 PIV191560

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGPLIVA IKS VQDYV
 NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKG IKLQGIASLYRTNI
 5 TEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTTVTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSN
 QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

10 SEQ ID NO: 16 PIV191561

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDCLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGNLIVA IKS VQDY
 VNKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSCQEKG IKLQGIASLYRT
 15 NITEFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVD
 SISYNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLS
 GNISQCPRTTVTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKE
 CNTIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRR
 SNQKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

20 SEQ ID NO: 17 PIV191580

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKIPQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGNLIVA IKS VQDY
 VNKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKG IKLQGIASLYRTN
 25 ITEFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSI
 SYNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSG
 NISQCPRTTVTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKEC
 NTIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRS
 NQKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

30 SEQ ID NO: 19 PIV191593

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSPGNLIVA IKS VQDYV
 NKEIVPCIARLGCEACGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKG IKLQGIASLYRTNI

TEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALDPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSN
 5 QKLDSIGSGEPEA

SEQ ID NO: 19 PIV191594

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKD VIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSPGNLIVA IKSVDYV
 10 NKEIVPC IARLGCEACGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASLYRTNI
 TEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSN
 15 QKLDSIGSGEPEA

SEQ ID NO: 20 PIV200253

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKIPQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKD VIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGPLIVA IKSVDYV
 20 NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASLYRTNI
 TEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSN
 25 QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

SEQ ID NO: 21 PIV200254

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKIPQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKD VIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNPIVA IKSVDYV
 30 NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASLYRTNI
 TEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN

TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRSN
QKLD SIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

SEQ ID NO: 22 PIV200255

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKIPQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
5 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNLIVA IKSVDY
VNKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSELTNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASLYRTN
ITEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSI
SYNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSG
10 NISQCPRTTVTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKEC
NTIGINGMLFNTNKEGTLFPYTPDDITLNNVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRS
NQKLD SIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

SEQ ID NO: 23 PIV200256

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKIPQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
15 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNLIVA IKSVDY
VNKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSELTNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASLYRTN
ITEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSI
SYNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAPSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSG
20 NISQCPRTTVTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKEC
NTIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRS
NQKLD SIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

SEQ ID NO: 24 PIV200257

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKIPQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
25 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNLIVA IKSVDY
VNKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSELTNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASLYRTN
ITEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSI
SYNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSG
30 NISQCPRTLVTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKEC
NTIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRS
NQKLD SIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

SEQ ID NO: 25 PIV200258

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKIPQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSPGNLIVA IKS VQDYV
 NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKG IKLQGIASLYRTNI
 5 TEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTTVTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSN
 QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

10 SEQ ID NO: 26 PIV200259

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKIPQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGNLIVA IKS VQDY
 VNKEIVPSIARLGCEAAGLLLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKG IKLQGIASLYRTN
 15 ITEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSI
 SYNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSG
 NISQCPRTTVTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKEC
 NTIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRS
 NQKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

20 SEQ ID NO: 27 PIV200260

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKIPQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGNLIVA IKS VQDY
 VNKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALDQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKG IKLQGIASLYRT
 25 NITEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVD
 SISYNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLS
 GNISQCPRTTVTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKE
 CNTIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRR
 SNQKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

30 SEQ ID NO: 28 PIV200261

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGCKIPQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGNLIVA IKS VQDY
 VNKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKG IKLQGIASLYRTN

ITEFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNCQIYKVDSI
 SYNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSG
 NISQCPRTTVTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKEC
 NTIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNNSVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRS
 5 NKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

SEQ ID NO: 29 PIV200262

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGCKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKD VIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGPLIVA IKSVDYV
 10 NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSELTNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASLYRTNI
 TEFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNCQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTTVTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNNSVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRSN
 15 QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

SEQ ID NO: 30 PIV200263

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGCKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKD VIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNPIVA IKSVDYV
 20 NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSELTNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASLYRTNI
 TEFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNCQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTTVTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNNSVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRSN
 25 QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

SEQ ID NO: 31 PIV200264

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGCKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKD VIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNLIVA IKSVDY
 30 VNKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSELTNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASLYRTN
 ITEFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNCQIYKVDSI
 SYNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSG
 NISQCPRTTVTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKEC

NTIGINGMLFNTNKEGTLPFYTPDDITLNNVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRS
 NQKLSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

SEQ ID NO: 32 PIV200265

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGCKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 5 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNLIVA IKSVDY
 VNKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQHYSSELTNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASLYRTN
 ITEFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNCQIYKVDSI
 SYNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAPSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSG
 10 NISQCPRTTVTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKEC
 NTIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRS
 NQKLSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

SEQ ID NO: 33 PIV200266

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGCKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 15 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNLIVA IKSVDY
 VNKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQHYSSELTNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASLYRTN
 ITEFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNCQIYKVDSI
 SYNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSG
 20 NISQCPRTLVTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKEC
 NTIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRS
 NQKLSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

SEQ ID NO: 34 PIV200267

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGCKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 25 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSPGNLIVA IKSVDYV
 NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQHYSSELTNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASLYRTNI
 TEFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNCQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 30 ISQCPRTTVTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRSN
 QKLSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

SEQ ID NO: 35 PIV200268

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGCKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGNLIVA IKSVDY
 VNKEIVPSIARLGCEAAGLLLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKG IKLQGIASLYRTN
 5 ITEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNCQIYKVDSI
 SYNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSG
 NISQCPRTTVTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKEC
 NTIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRS
 NQKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

10 SEQ ID NO: 36 PIV200269

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGCKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGNLIVA IKSVDY
 VNKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALDQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKG IKLQGIASLYRT
 15 NITEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNCQIYKVD
 SISYNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLS
 GNISQCPRTTVTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKE
 CNTIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRR
 SNQKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

20 SEQ ID NO:37 PIV200270

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGGMKIPQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDCLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGNLIVA IKSVDY
 VNKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSCQEKG IKLQGIASLYRT
 25 NITEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVD
 SISYNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLS
 GNISQCPRTTVTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKE
 CNTIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRR
 SNQKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

30 SEQ ID NO: 38 PIV200271

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGCKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDCLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGNLIVA IKSVDY
 VNKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSCQEKG IKLQGIASLYRT

NITEFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNCQIYKVD
 SISYNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLS
 GNISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKE
 CNTIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRR
 5 SNQKLD SIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

SEQ ID NO: 39 PIV200272

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDCLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGPLIVA IKSVDYV
 10 NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSELTNIFGDNIGSCQEKGIKLQGIASLYRTNI
 TEFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSN
 15 QKLD SIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

SEQ ID NO: 40 PIV200273

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDCLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNPIVA IKSVDYV
 20 NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSELTNIFGDNIGSCQEKGIKLQGIASLYRTNI
 TEFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSN
 25 QKLD SIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

SEQ ID NO: 41 PIV200274

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDCLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNLIVA IKSVDY
 30 VNKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSELTNIFGDNIGSCQEKGIKLQGIASLYRT
 NITEFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVD
 SISYNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLS
 GNISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKE

CNTIGINGMLFNTNKEGTLPFYTPDDITLNNVALNPIDISIELNKAASDLEESKEWIRR
SNQKLD SIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

SEQ ID NO: 42 PIV200275

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
5 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDCLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNLIVA IKSVDY
VNKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSCQEKGIKLQGIASLYRT
NITEFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVD
SISYNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAPSSYICPSDPGFVLNHEMESCLS
10 GNISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKE
CNTIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNVALNPIDISIELNKAASDLEESKEWIRR
SNQKLD SIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

SEQ ID NO: 43 PIV200276

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
15 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDCLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNLIVA IKSVDY
VNKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSCQEKGIKLQGIASLYRT
NITEFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVD
SISYNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLS
20 GNISQCPRTLVTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKE
CNTIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNVALNPIDISIELNKAASDLEESKEWIRR
SNQKLD SIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

SEQ ID NO: 44 PIV200277

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
25 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDCLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSPGNLIVA IKSVDYV
NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSCQEKGIKLQGIASLYRTNI
TEFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
30 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNVALNPIDISIELNKAASDLEESKEWIRRSN
QKLD SIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

SEQ ID NO: 45 PIV200278

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDCLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGNLIVA IKSVDY
 VNKEIVPSIARLGCEAAGLLLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSCQEKGIKLQGIASLYRTN
 5 ITEFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSI
 SYNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSG
 NISQCPRTTVTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKEC
 NTIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRS
 NQKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

10 SEQ ID NO: 46 PIV200279

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDCLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGNLIVA IKSVDY
 VNKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALDQH YSEL TNIFGDNIGSCQEKGIKLQGIASLYRT
 15 NITEFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVD
 SISYNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLS
 GNISQCPRTTVTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKE
 CNTIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRR
 SNQKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

20 SEQ ID NO: 47 PIV200280

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGPPIVA IKSVDYV
 NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASLYRTNI
 25 TEFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTTVTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSN
 QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

30 SEQ ID NO: 48 PIV200281

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGPLIVA IKSVDYV
 NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASLYRTNI

TEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTL PFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSN
 5 QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGAEPEA

SEQ ID NO: 49 PIV200282

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKD VIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGPLIVA IKSVDYV
 10 NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSELTNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASLYRTNI
 TEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAPSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSN
 15 QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGAEPEA

SEQ ID NO: 50 PIV200283

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKD VIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGPLIVA IKSVDYV
 20 NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSELTNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASLYRTNI
 TEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTL VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSN
 25 QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGAEPEA

SEQ ID NO: 51 PIV200284

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKD VIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSPGPLIVA IKSVDYV
 30 NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSELTNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASLYRTNI
 TEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN

TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNNSVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRSN
QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

SEQ ID NO: 52 PIV200285

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
5 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGPLIVA IKSVDYV
NKEIVPSIARLGCEAAGLLLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASLYRTNI
TEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
10 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNNSVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRSN
QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

SEQ ID NO: 53 PIV200286

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
15 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGPLIVA IKSVDYV
NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALDQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASLYRTNI
TEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
20 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNNSVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRSN
QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

SEQ ID NO: 54 PIV200287

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
25 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGNPIVA IKSVDYV
NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASLYRTNI
TEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
30 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
TIGINGMLFNTNKEGTL PFYTPDDITLNNNSVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRSN
QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

SEQ ID NO: 55 PIV200288

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGNPIVAIKSVQDYV
 NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASLYRTNI
 5 TEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAPSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSN
 QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

10 SEQ ID NO: 56 PIV200289

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGNPIVAIKSVQDYV
 NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASLYRTNI
 15 TEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTL VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSN
 QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

20 SEQ ID NO: 57 PIV200290

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSPGNPIVAIKSVQDYV
 NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASLYRTNI
 25 TEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSN
 QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

30 SEQ ID NO: 58 PIV200291

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGNPIVAIKSVQDYV
 NKEIVPSIARLGCEAAGLLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASLYRTNI

TEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRSN
 5 QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGAEPEA

SEQ ID NO: 59 PIV200292

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKD VIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNPIVAIKSVQDYV
 10 NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALDQHYSEL TNIFGDNIGSLQEKG IKLQGIASLYRTNI
 TEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRSN
 15 QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGAEPEA

SEQ ID NO: 60 PIV200293

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKD VIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNLIVA IKSVDY
 20 VNKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKG IKLQGIASLYRTN
 ITEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSI
 SYNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAPSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSG
 NISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKEC
 NTIGINGMLFNTNKEGTL PFYTPDDITLNNVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRS
 25 NQKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGAEPEA

SEQ ID NO: 61 PIV200294

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKD VIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNLIVA IKSVDY
 30 VNKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKG IKLQGIASLYRTN
 ITEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSI
 SYNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSG
 NISQCPRTL VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKEC

NTIGINGMLFNTNKEGTLPFYTPDDITLNNVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRS
 NQKLD SIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEA EPEA

SEQ ID NO: 62 PIV200295

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 5 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSPGNLIVA IKSVDYV
 NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSELTNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASLYRTNI
 TEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 10 ISQCPRTTVTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLPFYTPDDITLNNVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRSN
 QKLD SIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEA EPEA

SEQ ID NO: 63 PIV200296

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 15 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNLIVA IKSVDY
 VNKEIVPSIARLGCEAAGLLLGIALTQH YSELTNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASLYRTN
 ITEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSI
 SYNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSG
 20 NISQCPRTTVTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKEC
 NTIGINGMLFNTNKEGTLPFYTPDDITLNNVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRS
 NQKLD SIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEA EPEA

SEQ ID NO: 64 PIV200297

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 25 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNLIVA IKSVDY
 VNKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALDQH YSELTNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASLYRT
 NITEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVD
 SISYNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLS
 30 GNISQCPRTTVTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKE
 CNTIGINGMLFNTNKEGTLPFYTPDDITLNNVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRR
 SNQKLD SIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEA EPEA

SEQ ID NO: 65 PIV200298

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGNLIVA IKSVDY
 VNKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKG IKLQGIASLYRTN
 5 ITEFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSI
 SYNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAPSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSG
 NISQCPRTLVTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKEC
 NTIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRS
 NQKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

10 SEQ ID NO: 66 PIV200299

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSPGNLIVA IKSVDYV
 NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKG IKLQGIASLYRTNI
 15 TEFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAPSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSN
 QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

20 SEQ ID NO: 67 PIV200300

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGNLIVA IKSVDY
 VNKEIVPSIARLGCEAAGLLLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKG IKLQGIASLYRTN
 25 ITEFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSI
 SYNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAPSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSG
 NISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKEC
 NTIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRS
 NQKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

30 SEQ ID NO: 68 PIV200301

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGNLIVA IKSVDY
 VNKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALDQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKG IKLQGIASLYRT

NITEFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVD
 SISYNIQNREWIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAPSSYICPSDPGFVLNHEMESCLS
 GNISQCPRTTSTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKE
 CNTIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNVALNPIDISIELNKAASDLEESKEWIRR
 5 SNQKLD SIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

SEQ ID NO: 69 PIV200302

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSPGNLIVA IKSVDYV
 10 NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASLYRTNI
 TEFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTLVTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNVALNPIDISIELNKAASDLEESKEWIRRSN
 15 QKLD SIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

SEQ ID NO: 70 PIV200303

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNLIVA IKSVDY
 20 VNKEIVPSIARLGCEAAGLLLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASLYRTN
 ITEFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSI
 SYNIQNREWIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSG
 NISQCPRTLVTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKEC
 NTIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNVALNPIDISIELNKAASDLEESKEWIRRS
 25 NQKLD SIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

SEQ ID NO: 71 PIV200304

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNLIVA IKSVDY
 30 VNKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALDQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASLYRT
 NITEFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVD
 SISYNIQNREWIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLS
 GNISQCPRTLVTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKE

CNTIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNNSVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRR
SNQKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

SEQ ID NO: 72 PIV200305

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKIPQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
5 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGNLIVA IKSVDY
VNKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNI
TEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
YNIQNREWIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
10 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNNSVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRSN
QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

SEQ ID NO: 73 PIV200306

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGCKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
15 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGNLIVA IKSVDY
VNKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNI
TEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNCQIYKVDSIS
YNIQNREWIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
20 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNNSVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRSN
QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

SEQ ID NO: 74 PIV200307

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
25 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDCLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGNLIVA IKSVDY
VNKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSCIEKGIKLQGIASLYRTNI
TEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
YNIQNREWIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
30 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNNSVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRSN
QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

SEQ ID NO: 75 PIV200308

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGPLIVA IKS VQDYV
 NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
 5 EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSN
 QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEA EPEA

10 SEQ ID NO: 76 PIV200309

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGNPIVA IKS VQDYV
 NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
 15 EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSN
 QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEA EPEA

20 SEQ ID NO: 77 PIV200310

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGNLIVA IKS VQDY
 VNKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNI
 25 TEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTL PFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSN
 QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEA EPEA

30 SEQ ID NO: 78 PIV200311

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGNLIVA IKS VQDY
 VNKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNI

TEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAPSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNNSVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSN
 5 QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGAEPEA

SEQ ID NO: 79 PIV200312

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNLIVA IKSVDY
 10 VNKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNI
 TEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTLVTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNNSVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSN
 15 QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGAEPEA

SEQ ID NO: 80 PIV200313

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSPGNLIVA IKSVDYV
 20 NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
 EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNNSVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSN
 25 QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGAEPEA

SEQ ID NO: 81 PIV200314

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNLIVA IKSVDY
 30 VNKEIVPSIARLGCEAAGLLLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNI
 TEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN

TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRSN
QKLD SIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

SEQ ID NO: 82 PIV200315

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
5 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNLIVA IKSVDY
VNKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALDQHYS ELTNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTN
ITEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSI
SYNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSG
10 NISQCPRTTVTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKEC
NTIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRS
NQKLD SIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

SEQ ID NO: 83 PIV200316

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKIPQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
15 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNLIVA IKSVDY
VNKEIVPC IARLGCEACGLQLGIALTQHYS ELTNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASLYRT
NITEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVD
SISYNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLS
20 GNISQCPRTTVTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKE
CNTIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRR
SNQKLD SIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

SEQ ID NO: 84 PIV200317

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGCKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
25 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNLIVA IKSVDY
VNKEIVPC IARLGCEACGLQLGIALTQHYS ELTNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASLYRT
NITEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNCQIYKVD
SISYNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLS
30 GNISQCPRTTVTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKE
CNTIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRR
SNQKLD SIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

SEQ ID NO: 85 PIV200318

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDCLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGNLIVA IKSVDY
 VNKEIVPC IARLGCEACGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSCQEKGIKLQGIASLYRT
 5 NITEFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVD
 SISYNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLS
 GNISQCPRTTVTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKE
 CNTIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRR
 SNQKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

10 SEQ ID NO: 86 PIV200319

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGPLIVA IKSVDYV
 NKEIVPC IARLGCEACGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKG IKLQGIASLYRTNI
 15 TEFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTTVTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSN
 QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

20 SEQ ID NO: 87 PIV200320

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGNPIVA IKSVDYV
 NKEIVPC IARLGCEACGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKG IKLQGIASLYRTNI
 25 TEFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTTVTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSN
 QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

30 SEQ ID NO: 88 PIV200321

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGNLIVA IKSVDY
 VNKEIVPC IARLGCEACGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKG IKLQGIASLYRT

NITEFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVD
 SISYNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLS
 GNISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKE
 CNTIGINGMLFNTNKEGTLPFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRR
 5 SNQKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

SEQ ID NO: 89 PIV200322

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNLIVA IKSVDY
 10 VNKEIVPC IARLGCEACGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASLYRT
 NITEFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVD
 SISYNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAPSSYICPSDPGFVLNHEMESCLS
 GNISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKE
 CNTIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRR
 15 SNQKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

SEQ ID NO: 90 PIV200323

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNLIVA IKSVDY
 20 VNKEIVPC IARLGCEACGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASLYRT
 NITEFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVD
 SISYNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLS
 GNISQCPRTLVTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKE
 CNTIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRR
 25 SNQKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

SEQ ID NO: 91 PIV200324

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNLIVA IKSVDY
 30 VNKEIVPC IARLGCEACGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNI
 TEFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN

TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRSN
QKLD SIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEA EPEA

SEQ ID NO: 92 PIV200325

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
5 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSPGNLIVA IKSVDYV
NKEIVPC IARLGCEACGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASLYRTNI
TEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
10 ISQCPRTTVTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRSN
QKLD SIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEA EPEA

SEQ ID NO: 93 PIV200326

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
15 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNLIVA IKSVDY
VNKEIVPC IARLGCEACGLLLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASLYRTN
ITEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSI
SYNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSG
20 NISQCPRTTVTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKEC
NTIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRS
NQKLD SIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEA EPEA

SEQ ID NO: 94 PIV200327

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
25 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNLIVA IKSVDY
VNKEIVPC IARLGCEACGLQLGIALDQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASLYRT
NITEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVD
SISYNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLS
30 GNISQCPRTTVTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKE
CNTIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRR
SNQKLD SIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEA EPEA

SEQ ID NO: 95 PIV200328

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSPGNLIVA IKS VQDYV
 NKEIVPSIARLGCEAAGLLLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKG IKLQGIASLYRTNI
 5 TEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTTVTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSN
 QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEA EPEA

10 SEQ ID NO: 96 PIV200329

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSPGNLIVA IKS VQDYV
 NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALDQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKG IKLQGIASLYRTNI
 15 TEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTTVTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSN
 QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEA EPEA

20 SEQ ID NO: 97 PIV200330

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGNLIVA IKS VQDY
 VNKEIVPSIARLGCEAAGLLLGIALDQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKG IKLQGIASLYRTN
 25 ITEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSI
 SYNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSG
 NISQCPRTTVTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKEC
 NTIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRS
 NQKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEA EPEA

30 SEQ ID NO: 98 PIV200721

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGNLIVA IKS VQDY
 VNKEIVPC IARLGCEACGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKG IKLQGIASLYRT

NITEFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVD
 SISYNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLS
 GNISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKE
 CNTIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRR
 5 SNQKLD SIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

SEQ ID NO: 99 PIV200722

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSPGNLIVA IKSVDYV
 10 NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSELTNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASLYRTNI
 TEFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSN
 15 QKLD SIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

SEQ ID NO: 100 PIV200723

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNLIVA IKSVDY
 20 VNKEIVPSIARLGCEAAGLLLGIALTQH YSELTNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASLYRTN
 ITEFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSI
 SYNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSG
 NISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKEC
 NTIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRS
 25 NQKLD SIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

SEQ ID NO: 101 PIV200724

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNLIVA IKSVDY
 30 VNKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALDQH YSELTNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASLYRT
 NITEFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVD
 SISYNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLS
 GNISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKE

CNTIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNNSVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRR
SNQKLSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

SEQ ID NO: 102 PIV200878

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKIPQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
5 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGNPIVAIKSVQDYV
NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
10 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRSN
QKLSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

SEQ ID NO: 103 PIV200879

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
15 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGPPIVAIAIKSVQDYV
NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
20 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRSN
QKLSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

SEQ ID NO: 104 PIV200880

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
25 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGNPIVAIAIKSVQDYV
NKEIVPSIARLGCEAAGLLLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
30 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRSN
QKLSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

SEQ ID NO: 105 PIV200881

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGNPIVAIKSVQDYV
 NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALDQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
 5 EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSN
 QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

10 SEQ ID NO: 106 PIV200882

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGNPIVAIKSVQDYV
 NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
 15 EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAPSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSN
 QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

20 SEQ ID NO: 107 PIV200883

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGNPIVAIKSVQDYV
 NKEIVPC IARLGCEACGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
 25 EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSN
 QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

30 SEQ ID NO: 108 PIV200884

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKIPQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGPPIVAIKSVQDYV
 NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT

EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNNSVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRSN
 5 QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGAEPEA

SEQ ID NO: 109 PIV200885

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKIPQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNPIVAIKSVQDYV
 10 NKEIVPSIARLGCEAAAGLLLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
 EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNNSVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRSN
 15 QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGAEPEA

SEQ ID NO: 110 PIV200886

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKIPQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNPIVAIKSVQDYV
 20 NKEIVPSIARLGCEAAAGLQLGIALDQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
 EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNNSVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRSN
 25 QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGAEPEA

SEQ ID NO: 111 PIV200887

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKIPQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNPIVAIKSVQDYV
 30 NKEIVPSIARLGCEAAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
 EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAPSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN

TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRSN
QKLD SIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEA EPEA

SEQ ID NO: 112 PIV200888

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKIPQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
5 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGNPIVAIKSVQDYV
NKEIVPC IARLGCEACGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
10 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGG VVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRSN
QKLD SIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEA EPEA

SEQ ID NO: 113 PIV200889

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
15 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGPPIVA IKSVDYV
NKEIVPSIARLGCEAAGLLLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
20 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGG VVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRSN
QKLD SIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEA EPEA

SEQ ID NO: 114 PIV200890

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
25 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGPPIVA IKSVDYV
NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALDQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
30 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGG VVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRSN
QKLD SIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEA EPEA

SEQ ID NO: 115 PIV200891

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGPPIVA IKS VQDYV
 NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
 5 EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAPSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSN
 QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

10 SEQ ID NO: 116 PIV200892

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGPPIVA IKS VQDYV
 NKEIVPC IARLGCEACGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
 15 EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSN
 QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

20 SEQ ID NO: 117 PIV200893

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGNPIVA IKS VQDYV
 NKEIVPSIARLGCEAAGLLLGIALDQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
 25 EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSN
 QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

30 SEQ ID NO: 118 PIV200894

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGNPIVA IKS VQDYV
 NKEIVPSIARLGCEAAGLLLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT

EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAPSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNSV ALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSN
 5 QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGAEPEA

SEQ ID NO: 119 PIV200895

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNPIVAIKSVQDYV
 10 NKEIVPC IARLGCEACGLLLGIALTQH YSELTNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
 EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNSV ALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSN
 15 QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGAEPEA

SEQ ID NO: 120 PIV200896

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNPIVAIKSVQDYV
 20 NKEIVPSIARLGCEAAAGLQLGIALDQH YSELTNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
 EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAPSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNSV ALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSN
 25 QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGAEPEA

SEQ ID NO: 121 PIV200897

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNPIVAIKSVQDYV
 30 NKEIVPC IARLGCEACGLQLGIALDQH YSELTNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
 EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN

TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRSN
QKLD SIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEA EPEA

SEQ ID NO: 122 PIV200898

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
5 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNPIVAIKSVQDYV
NKEIVPC IARLGCEACGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAPSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
10 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRSN
QKLD SIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEA EPEA

SEQ ID NO: 123 PIV200899

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKIPQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
15 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGPPIVA IKSVDYV
NKEIVPSIARLGCEAAGLLLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
20 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRSN
QKLD SIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEA EPEA

SEQ ID NO: 124 PIV200900

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKIPQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
25 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGPPIVA IKSVDYV
NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALDQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
30 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRSN
QKLD SIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEA EPEA

SEQ ID NO: 125 PIV200901

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKIPQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGPPIVA IKS VQDYV
 NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
 5 EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAPSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSN
 QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

10 SEQ ID NO: 126 PIV200902

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKIPQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGPPIVA IKS VQDYV
 NKEIVPC IARLGCEACGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
 15 EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSN
 QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

20 SEQ ID NO: 127 PIV200903

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKIPQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGNPIVA IKS VQDYV
 NKEIVPSIARLGCEAAGLLLGIALDQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
 25 EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSN
 QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

30 SEQ ID NO: 128 PIV200904

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKIPQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGNPIVA IKS VQDYV
 NKEIVPSIARLGCEAAGLLLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT

EFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAPSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNNSVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRSN
 5 QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGAEPEA

SEQ ID NO: 129 PIV200905

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKIPQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNPIVAIKSVQDYV
 10 NKEIVPC IARLGCEACGLLLGIALTQH YSELTNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
 EFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNNSVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRSN
 15 QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGAEPEA

SEQ ID NO: 130 PIV200906

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKIPQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNPIVAIKSVQDYV
 20 NKEIVPSI ARLGCEAAGLQLGIALDQH YSELTNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
 EFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAPSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNNSVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRSN
 25 QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGAEPEA

SEQ ID NO: 131 PIV200907

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKIPQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNPIVAIKSVQDYV
 30 NKEIVPC IARLGCEACGLQLGIALDQH YSELTNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
 EFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN

TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRSN
QKLD SIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEA EPEA

SEQ ID NO: 132 PIV200908

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKIPQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
5 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNPIVAIKSVQDYV
NKEIVPC IARLGCEACGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAPSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
10 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRSN
QKLD SIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEA EPEA

SEQ ID NO: 133 PIV200909

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
15 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGPPIVA IKSVDYV
NKEIVPSIARLGCEAAGLLLGIALDQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
20 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRSN
QKLD SIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEA EPEA

SEQ ID NO: 134 PIV200910

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
25 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGPPIVA IKSVDYV
NKEIVPSIARLGCEAAGLLLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAPSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
30 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRSN
QKLD SIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEA EPEA

SEQ ID NO: 135 PIV200911

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGPPIVA IKS VQDYV
 NKEIVPC IARLGCEACGLLLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKG IKLQGIASLYRTNIT
 5 EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSN
 QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEA EPEA

10 SEQ ID NO: 136 PIV200912

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGPPIVA IKS VQDYV
 NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALDQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKG IKLQGIASLYRTNIT
 15 EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAPSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSN
 QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEA EPEA

20 SEQ ID NO: 137 PIV200913

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGPPIVA IKS VQDYV
 NKEIVPC IARLGCEACGLQLGIALDQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKG IKLQGIASLYRTNIT
 25 EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSN
 QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEA EPEA

30 SEQ ID NO: 138 PIV200914

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGPPIVA IKS VQDYV
 NKEIVPC IARLGCEACGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKG IKLQGIASLYRTNIT

EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAPSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNNSVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSN
 5 QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGAEPEA

SEQ ID NO: 139 PIV200915

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNPIVAIKSVQDYV
 10 NKEIVPSIARLGCEAAAGLLLGIALDQHYSSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
 EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAPSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNNSVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSN
 15 QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGAEPEA

SEQ ID NO: 140 PIV200916

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNPIVAIKSVQDYV
 20 NKEIVPC IARLGCEACGLLLGIALDQHYSSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
 EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNNSVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSN
 25 QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGAEPEA

SEQ ID NO: 141 PIV200917

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNPIVAIKSVQDYV
 30 NKEIVPC IARLGCEACGLLLGIALTQHYSSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
 EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAPSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN

TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRSN
QKLD SIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEA EPEA

SEQ ID NO: 142 PIV200918

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
5 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNPIVAIKSVQDYV
NKEIVPC IARLGCEACGLQLGIALDQHYSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAPSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
10 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRSN
QKLD SIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEA EPEA

SEQ ID NO: 143 PIV200919

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKIPQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
15 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGPPIVA IKSVDYV
NKEIVPSIARLGCEAAGLLLGIALDQHYSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
20 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRSN
QKLD SIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEA EPEA

SEQ ID NO: 144 PIV200920

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKIPQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
25 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGPPIVA IKSVDYV
NKEIVPSIARLGCEAAGLLLGIALTQHYSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAPSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
30 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRSN
QKLD SIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEA EPEA

SEQ ID NO: 145 PIV200921

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKIPQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGPPIVA IKS VQDYV
 NKEIVPC IARLGCEACGLLLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKG IKLQGIASLYRTNIT
 5 EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSN
 QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEA EPEA

10 SEQ ID NO: 146 PIV200922

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKIPQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGPPIVA IKS VQDYV
 NKEIVPC IARLGCEACGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKG IKLQGIASLYRTNIT
 15 EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAPSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSN
 QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEA EPEA

20 SEQ ID NO: 147 PIV200923

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKIPQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGPPIVA IKS VQDYV
 NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALDQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKG IKLQGIASLYRTNIT
 25 EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAPSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSN
 QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEA EPEA

30 SEQ ID NO: 148 PIV200924

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKIPQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNPIVA IKS VQDYV
 NKEIVPSIARLGCEAAGLLLGIALDQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKG IKLQGIASLYRTNIT

EFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAPSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNNSVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSN
 5 QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGAEPEA

SEQ ID NO: 149 PIV200925

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKIPQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNPIVAIKSVQDYV
 10 NKEIVPC IARLGCEACGLLLGIALDQHYSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
 EFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNNSVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSN
 15 QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGAEPEA

SEQ ID NO: 150 PIV200926

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKIPQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNPIVAIKSVQDYV
 20 NKEIVPC IARLGCEACGLLLGIALTQHYSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
 EFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAPSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNNSVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSN
 25 QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGAEPEA

SEQ ID NO: 151 PIV200927

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKIPQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNPIVAIKSVQDYV
 30 NKEIVPC IARLGCEACGLQLGIALDQHYSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
 EFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAPSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN

TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRSN
QKLD SIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEA EPEA

SEQ ID NO: 152 PIV200928

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
5 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGPPIVA IKSVDYV
NKEIVPSIARLGCEAAGLLLGIALDQH YSELTNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAPSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
10 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRSN
QKLD SIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEA EPEA

SEQ ID NO: 153 PIV200929

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
15 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGPPIVA IKSVDYV
NKEIVPC IARLGCEACGLLLGIALDQH YSELTNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
20 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRSN
QKLD SIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEA EPEA

SEQ ID NO: 154 PIV200930

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
25 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGPPIVA IKSVDYV
NKEIVPC IARLGCEACGLLLGIALTQH YSELTNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAPSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
30 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRSN
QKLD SIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEA EPEA

SEQ ID NO: 155 PIV200931

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGPPIVA IKSVDYV
 NKEIVPC IARLGCEACGLQLGIALDQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKG IKLQGIASLYRTNIT
 5 EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAPSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSN
 QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

10 SEQ ID NO: 156 PIV200932

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGNPIVA IKSVDYV
 NKEIVPC IARLGCEACGLLLGIALDQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKG IKLQGIASLYRTNIT
 15 EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAPSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSN
 QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

20 SEQ ID NO: 157 PIV200933

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKIPQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGPPIVA IKSVDYV
 NKEIVPC IARLGCEACGLQLGIALDQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKG IKLQGIASLYRTNIT
 25 EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSN
 QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

30 SEQ ID NO: 158 PIV200934

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKIPQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGPPIVA IKSVDYV
 NKEIVPSIARLGCEAAGLLGIALDQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKG IKLQGIASLYRTNIT

EFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAPSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRSN
 5 QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGAEPEA

SEQ ID NO: 159 PIV200935

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKIPQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGPPIVA IKSVDYV
 10 NKEIVPC IARLGCEACGLLLGIALDQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
 EFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRSN
 15 QKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGAEPEA

SEQ ID NO: 160 PIV200936

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKIPQNFETRYLILSLIPKI
 EDSNSCGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVI
 GTIALGVATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGPPIVA IKS
 20 VQDYVNKEIVPC IARLGCEACGLLLGIAL TQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASL
 YRTNITEFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIY
 KVDSISYNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAPSSYICPSDPGFVLNHEME
 SCLSGNISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIIT
 HKECNTIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNVALNPIDISIELNKA KSDLEESKE
 25 WIRRSNQKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGAEPEA

SEQ ID NO: 161 PIV200937

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKIPQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGPPIVA IKSVDYV
 30 NKEIVPC IARLGCEACGLQLGIALDQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
 EFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAPSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN

TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRSN
QKLD SIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEA EPEA

SEQ ID NO: 162 PIV200938

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKIPQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
5 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNPIVAIKSVQDYV
NKEIVPC IARLGCEACGLLLGIALDQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAPSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
10 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRSN
QKLD SIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEA EPEA

SEQ ID NO: 163 PIV200939

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
15 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGPPIVA IKS VQDYV
NKEIVPC IARLGCEACGLLLGIALDQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAPSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
20 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRSN
QKLD SIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEA EPEA

SEQ ID NO: 164 PIV200940

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKIPQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
25 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGPPIVA IKS VQDYV
NKEIVPC IARLGCEACGLLLGIALDQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAPSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
30 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRSN
QKLD SIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEA EPEA

SEQ ID NO: 165 PIV200941

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGNPIVAIKSVQDYV
 NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
 5 EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSN
 QKLDSIGSGEPEA

10 SEQ ID NO: 166 PIV200943

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGNPIVAIKSVQDYV
 NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
 15 EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEEVKEWIRRSN
 QKLDSIGSGEPEA

20 SEQ ID NO: 167 PIV200945

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGNPIVAIKSVQDYV
 NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
 25 EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRVN
 QKLDSIGSGEPEA

30 SEQ ID NO: 168 PIV200947

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGNPIVAIKSVQDYV
 NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT

EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGG VVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKVKSDLEEVKEWIRRSN
 5 QKLDSIGSGEPEA

SEQ ID NO: 169 PIV200949

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNPIVAIKSVQDYV
 10 NKEIVPSIARLGCEAAAGLQLGIALTQH YSELTNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
 EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGG VVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKVKSDLEESKEWIRRVN
 15 QKLDSIGSGEPEA

SEQ ID NO: 170 PIV200950

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNPIVAIKSVQDYV
 20 NKEIVPSIARLGCEAAAGLQLGIALTQH YSELTNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
 EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGG VVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEEVKEWLRRS
 25 NQKLDSIGSGEPEA

SEQ ID NO: 171 PIV200951

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNPIVAIKSVQDYV
 30 NKEIVPSIARLGCEAAAGLQLGIALTQH YSELTNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
 EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGG VVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN

TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNNSVALNPIDISIELNKA KSDLEEVKEWIRRV
NQLDSIGSGEPEA

SEQ ID NO: 172 PIV200952

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
5 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGNPIVAIKSVQDYV
NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
10 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGG VVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNNSVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWLRRV
NQLDSIGSGEPEA

SEQ ID NO: 173 PIV200953

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
15 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGNPIVAIKSVQDYV
NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
20 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGG VVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNNSVALNPIDISIELNK VKSDLEEVKEWLRRS
NQLDSIGSGEPEA

SEQ ID NO: 174 PIV200954

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
25 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGNPIVAIKSVQDYV
NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
30 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGG VVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNNSVALNPIDISIELNK VKSDLEEVKEWIRRV
NQLDSIGSGEPEA

SEQ ID NO: 175 PIV200955

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGNPIVAIKSVQDYV
 NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
 5 EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKVKS DLEESKEWLRRV
 NQKLDSIGSGEPEA

10 SEQ ID NO: 176 PIV200956

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGNPIVAIKSVQDYV
 NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
 15 EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKA KSDLEEVKEWLRRV
 NQKLDSIGSGEPEA

20 SEQ ID NO: 177 PIV200957

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGNPIVAIKSVQDYV
 NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
 25 EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKVKS DLEEVKEWLRRV
 NQKLDSIGSGEPEA

30 SEQ ID NO: 178 PIV200958

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGNPIVAIKSVQDYV
 NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT

EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGG VVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKVKSDFE EVKEWLRRV
 5 NQKLDSIGSGEPEA

SEQ ID NO: 179 PIV200960

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKD VIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNLIVA IKSVDY
 10 VNKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSELTNIFGDNIGSLQEKG IKLQGIASLYRTN
 ITEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSI
 SYNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSG
 NISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGG VVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKEC
 NTIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALDPIDISIELNKAKSDLEE VKEWIRRS
 15 NQKLDSIGGSEPEA

SEQ ID NO: 180 PIV200962

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKD VIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNLIVA IKSVDY
 20 VNKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSELTNIFGDNIGSLQEKG IKLQGIASLYRTN
 ITEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSI
 SYNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSG
 NISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGG VVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKEC
 NTIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALDPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRV
 25 NQKLDSIGGSEPEA

SEQ ID NO: 181 PIV200964

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKD VIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNLIVA IKSVDY
 30 VNKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSELTNIFGDNIGSLQEKG IKLQGIASLYRTN
 ITEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSI
 SYNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSG
 NISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGG VVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKEC

NTINGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNNSVALDPIDISIELNKVKSDLEEVKEWLRR
VNQKLD SIGGSEPEA

SEQ ID NO: 182 PIV200965

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
5 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGNLIVA IKSVDY
VNKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKG IKLQGIASLYRTN
ITEFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSI
SYNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSG
10 NISQCPRTTVTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKEC
NTINGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNNSVALDPIDISIELNKVKSDFE EVKEWLRR
VNQKLD SIGGSEPEA

SEQ ID NO: 183 PIV200967

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
15 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSPGNLIVA IKSVDYV
NKEIVPCIARLGCEACGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKG IKLQGIASLYRTNI
TEFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
20 ISQCPRTTVTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNNSVALNPIDISIELNKAKSDLEEVKEWIRRSN
QKLD SIGSGEPEA

SEQ ID NO: 184 PIV200969

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
25 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSPGNLIVA IKSVDYV
NKEIVPCIARLGCEACGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKG IKLQGIASLYRTNI
TEFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
30 ISQCPRTTVTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNNSVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRVN
QKLD SIGSGEPEA

SEQ ID NO: 185 PIV200971

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKI

EDSNSCGDQQIKQYKRLLDRLIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIG
 TIALGVATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSPGNLIVA IKS
 VQDYVNKEIVPC IARLGCEACGLQLG IALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASL
 YRTNITEFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIY
 5 KVDSISYNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEME
 SCLSGNISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIIT
 HKECNTIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKVKSDLEEVKE
 WIRRSNQKLDSIGSGEPEA

SEQ ID NO: 186 PIV200973

10 MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSPGNLIVA IKS
 VQDYVNKEIVPC IARLGCEACGLQLG IALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASLYRTNI
 TEFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 15 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKVKSDLEESKEWIRRVN
 QKLDSIGSGEPEA

SEQ ID NO: 187 PIV200974

20 MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSPGNLIVA IKS
 VQDYVNKEIVPC IARLGCEACGLQLG IALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASLYRTNI
 TEFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 25 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEEVKEWLRRS
 NQKLDSIGSGEPEA

SEQ ID NO: 188 PIV200975

30 MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSPGNLIVA IKS
 VQDYVNKEIVPC IARLGCEACGLQLG IALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASLYRTNI
 TEFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS

YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKA KSDLEEVKEWIRRV
NQKLDSIGSGEPEA

5 SEQ ID NO: 189 PIV200976

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSPGNLIVA IKSVDYV
NKEIVPC IARLGCEACGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASLYRTNI
10 TEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKA KSDLEESKEWLRRV
NQKLDSIGSGEPEA

15 SEQ ID NO: 190 PIV200977

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKI
EDSN SCGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIG
TIALGVATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSPGNLIVA IKSVDYV
QDYVNKEIVPC IARLGCEACGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASL
20 YRTNITEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIY
KVDSISYNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEME
SCLSGNISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIIT
HKECNTIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNK VKSDLEEVKE
WLRRSNQKLDSIGSGEPEA

25 SEQ ID NO: 191 PIV200978

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSPGNLIVA IKSVDYV
NKEIVPC IARLGCEACGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASLYRTNI
30 TEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNK VKSDLEEVKEWIRRV
NQKLDSIGSGEPEA

SEQ ID NO: 192 PIV200979

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSPGNLIVA IKSVDYV
 5 NKEIVPC IARLGCEACGLQLG IALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASLYRTNI
 TEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKVKSDLEESKEWLRRV
 10 NQKLDSIGSGEPEA

SEQ ID NO: 193 PIV200980

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSPGNLIVA IKSVDYV
 15 NKEIVPC IARLGCEACGLQLG IALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASLYRTNI
 TEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKA KSDLEEVKEWLRRV
 20 NQKLDSIGSGEPEA

SEQ ID NO: 194 PIV200982

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSPGNLIVA IKSVDYV
 25 NKEIVPC IARLGCEACGLQLG IALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASLYRTNI
 TEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKVKSDFE EVKEWLRRV
 30 NQKLDSIGSGEPEA

SEQ ID NO: 195 PIV201082

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGNLIVA IKSVDY

VNKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQHYSSEL TNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASLYRTN
 ITEFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSI
 SYNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSG
 NISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKEC
 5 NTINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALDPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRS
 NQKLDSIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEAPEA

SEQ ID NO: 196: PIV201105

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKIPQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 10 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGPPIVA IKSVDYV
 NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQHYSSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
 EFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 15 TINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEEVKEWIRRV
 NQKLDSIGSGEPEA

SEQ ID NO: 197 PIV201106

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 20 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGPPIVA IKSVDYV
 NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQHYSSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
 EFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 25 TINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEEVKEWIRRV
 NQKLDSIGSGEPEA

SEQ ID NO: 198 PIV201107

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKIPQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 30 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGPPIVA IKSVDYV
 NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQHYSSEL TNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASLYRTNI
 TEFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN

TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNNSVALNPIDISIELNKA KSDLEEVKEWIRRV
NQLDSIGSGEPEA

SEQ ID NO: 199 PIV201108

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKIPQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
5 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNPIVAIKSVQDYV
NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSELTNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
10 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNNSVALNPIDISIELNKA KSDLEEVKEWIRRV
NQLDSIGSGEPEA

SEQ ID NO: 200 PIV201109

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKIPQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
15 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGPLIVA IKSVDYV
NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSELTNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
20 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNNSVALNPIDISIELNKA KSDLEEVKEWIRRV
NQLDSIGSGEPEA

SEQ ID NO: 201 PIV201110

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKIPQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
25 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGPPIVA IKSVDYV
NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSELTNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
30 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNNSVALDPIDISIELNKA KSDLEEVKEWIRRV
NQLDSIGSGEPEA

SEQ ID NO: 202 PIV201111

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKIPQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGPPIVA IKS VQDYV
 NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
 5 EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRVN
 QKLDSIGSGEPEA

10 SEQ ID NO: 203 PIV201112

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKIPQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGPPIVA IKS VQDYV
 NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
 15 EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEEVKEWIRRSN
 QKLDSIGSGEPEA

20 SEQ ID NO: 204 PIV201113

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKIPQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGPPIVA IKS VQDYV
 NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
 25 EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSN
 QKLDSIGSGEPEA

30 SEQ ID NO: 205 PIV201114

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKIPQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGPPIVA IKS VQDYV
 NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT

EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAPSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNNSVALNPIDISIELNKAKSDLEEVKEWIRRV
 5 NQKLD SIGSGEPEA

SEQ ID NO: 206 PIV201115

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGNLIVA IKSVDY
 10 VNKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASLYRTN
 ITEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSI
 SYNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSG
 NISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKEC
 NTIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNNSVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRS
 15 NQKLD SIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEA EPEA

SEQ ID NO: 207 PIV201116

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGNLIVA IKSVDY
 20 VNKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNI
 TEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNNSVALNPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSN
 25 QKLD SIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGEA EPEA

SEQ ID NO: 208 PIV201254

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKIPQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGNPIVA IKSVDYV
 30 NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
 EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN

TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNNSVALDPIDISIELNKA KSDLEEVKEWIRRV
NQLDSIGSGEPEA

SEQ ID NO: 209 PIV201255

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKIPQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
5 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNPIVAIKSVQDYV
NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSELTNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAPSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
10 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGG VVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNNSVALDPIDISIELNKA KSDLEEVKEWIRRV
NQLDSIGSGEPEA

SEQ ID NO: 210 PIV201256

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKIPQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
15 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGPPIVA IKSVDYV
NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSELTNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAPSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
20 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGG VVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNNSVALDPIDISIELNKA KSDLEEVKEWIRRV
NQLDSIGSGEPEA

SEQ ID NO: 211 PIV201257

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKIPQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
25 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNPIVAIKSVQDYV
NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSELTNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAPSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
30 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGG VVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNNSVALNPIDISIELNKA KSDLEEVKEWIRRV
NQLDSIGSGEPEA

SEQ ID NO: 212 PIV210233

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGNPIVAIKSVQD YV
 NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKG IKLQGIASLYRTNIT
 5 EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGG VVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITL NNSVALDPIDISIELNKAKSDLEEVKEWIRRV
 NQKLDSIGSGEPEA

10 SEQ ID NO: 213 PIV210234

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKIPQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGNPIVAIKSVQD YV
 NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASLYRTNI
 15 TEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGG VVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITL NNSVALDPIDISIELNKAKSDLEEVKEWIRRV
 NQKLDSIGSGEPEA

20 SEQ ID NO: 214 PIV210235

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKIPQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGNLIVA IKSVDY
 VNKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKG IKLQGIASLYRTNI
 25 TEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGG VVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITL NNSVALDPIDISIELNKAKSDLEEVKEWIRRV
 NQKLDSIGSGEPEA

30 SEQ ID NO: 215 PIV210236

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKIPQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGNPIVAIKSVQD YV
 NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKG IKLQGIASLYRTNIT

EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGG VVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALDPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRVN
 5 QKLDSIGSGEPEA

SEQ ID NO: 216 PIV210237

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKIPQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNPIVAIKSVQDYV
 10 NKEIVPSIARLGCEAAAGLQLGIALTQH YSELTNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
 EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGG VVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALDPIDISIELNKAKSDLEEVKEWIRRSN
 15 QKLDSIGSGEPEA

SEQ ID NO: 217 PIV210238

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKIPQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNPIVAIKSVQDYV
 20 NKEIVPSIARLGCEAAAGLQLGIALTQH YSELTNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
 EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGG VVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALDPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSN
 25 QKLDSIGSGEPEA

SEQ ID NO: 218 PIV210294

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNLIVAIAIKSVQDY
 30 VNKEIVPSIARLGCEAAAGLQLGIALTQH YSELTNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASLYRTN
 ITEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSI
 SYNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSG
 NISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGG VVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKEC

NTIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNNSVALDPIDISIELNKA KSDLEE_vKEWIRRV
NQLDSIGGSEPEA

SEQ ID NO: 219 PIV210295

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKI_pQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
5 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNLIVA IKSVDY
VNKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSELTNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASLYRTN
ITEFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSI
SYNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSG
10 NISQCPRTTVTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKEC
NTIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNNSVALDPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRS
NQLDSIGGSEPEA

SEQ ID NO: 220 PIV210296

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKI_pQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
15 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNLIVA IKSVDY
VNKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSELTNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASLYRTN
ITEFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSI
SYNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSG
20 NISQCPRTTVTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKEC
NTIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNNSVALDPIDISIELNKA KSDLEE_vKEWIRRV
NQLDSIGGSEPEA

SEQ ID NO: 221 PIV210297

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
25 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGN_pIVA IKSVDYV
NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSELTNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASLYRTNI
TEFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
30 ISQCPRTTVTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNNSVALDPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRSN
QKLDSIGGSEPEA

SEQ ID NO: 222 PIV210298

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGN_pIVA IKS_VQDYV
 NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKG IKLQGIASLYRTNI
 5 TEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT_VTSDIVPRYAFVNGG_VVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN_SVALDPIDISIELNKAKSDLEE_vKEWIRRV_N
 QKLDSIGGSEPEA

10 SEQ ID NO: 223 PIV210299

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVG_pLIVA IKS_VQDYV
 NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKG IKLQGIASLYRTNI
 15 TEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT_VTSDIVPRYAFVNGG_VVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN_SVALDPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSN
 QKLDSIGGSEPEA

20 SEQ ID NO: 224 PIV210300

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVG_pLIVA IKS_VQDYV
 NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKG IKLQGIASLYRTNI
 25 TEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT_VTSDIVPRYAFVNGG_VVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN_SVALDPIDISIELNKAKSDLEE_vKEWIRRV_N
 QKLDSIGGSEPEA

30 SEQ ID NO: 225 PIV210301

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGNLIVA IKS_VQDY
 VNKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKG IKLQGIASLYRTN

ITEFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSI
 SYNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEApSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSG
 NISQCPRTTVTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKEC
 NTIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNVALDPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRS
 5 NQKLDSIGGSEPEA

SEQ ID NO: 226 PIV210302

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNLIVA IKSVDY
 10 VNKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQHYS ELTNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASLYRTN
 ITEFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSI
 SYNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEApSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSG
 NISQCPRTTVTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKEC
 NTIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNVALDPIDISIELNKAKSDLEE_vKEWIRRV
 15 NQKLDSIGGSEPEA

SEQ ID NO: 227 PIV210303

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRL_mKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNLIVA IKSVDY
 20 VNKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQHYS ELTNIFGDNIGSLiEKGIKLQGIASLYRTNI
 TEFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTTVTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNVALDPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSN
 25 QKLDSIGGSEPEA

SEQ ID NO: 228 PIV210304

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRL_mKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNLIVA IKSVDY
 30 VNKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQHYS ELTNIFGDNIGSLiEKGIKLQGIASLYRTNI
 TEFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTTVTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN

TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNNSVALDPIDISIELNKAKSDLEE_vKEWIRR_vN
QKLDSIGGSEPEA

SEQ ID NO: 229 PIV210305

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKI_pQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
5 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGN_pIVA IKSVDYV
NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASLYRTNI
TEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
10 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGG VVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNNSVALDPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSN
QKLDSIGGSEPEA

SEQ ID NO: 230 PIV210306

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKI_pQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
15 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGN_pIVA IKSVDYV
NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASLYRTNI
TEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
20 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGG VVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNNSVALDPIDISIELNKAKSDLEE_vKEWIRR_vN
QKLDSIGGSEPEA

SEQ ID NO: 231 PIV210307

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
25 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRL_mKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGN_pIVA IKSVDYV
NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
30 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGG VVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNNSVALDPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSN
QKLDSIGGSEPEA

SEQ ID NO: 232 PIV210308

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLmKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGNpIVA IKS VQDYV
 NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKG IKLQGIASLYRTNI
 5 EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALDPIDISIELNKAKSDLEE_vKEWIRRV_N
 QKLDSIGGSEPEA

10 SEQ ID NO: 233 PIV210309

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSpGNLIVA IKS VQDYV
 NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASLYRTNI
 15 TEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALDPIDISIELNKAKSDLEESKEWIRRSN
 QKLDSIGGSEPEA

20 SEQ ID NO: 234 PIV210310

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSpGNLIVA IKS VQDYV
 NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASLYRTNI
 25 TEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALDPIDISIELNKAKSDLEE_vKEWIRRV_N
 QKLDSIGGSEPEA

30 SEQ ID NO: 235 PIV210311

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGNLIVA IKS VQDY
 VNKEIVPSIARLGCEAAGLILGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASLYRTNI

TEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALDPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRSN
 5 QKLDSIGGSEPEA

SEQ ID NO: 236 PIV210312

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKI
 EDSNSCGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIG
 TIALGVATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNLIVA IKS
 10 VQDYVNKEIVPSIARLGCEAAGLILGIALTQH YSELTNIFGDNIGSLQEKG IKLQGIASL
 YRTNITEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIY
 KVDSISYNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEME
 SCLSGNISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIIT
 HKECNTIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALDPIDISIELNKA KSDLEE_vKE
 15 WIRRVNQKLDSIGGSEPEA

SEQ ID NO: 237 PIV211368

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKIPQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNPIVA IKS VQDYV
 20 NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSELTNIFGDNIGSLIEKG IKLQGIASLYRTNIT
 EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
 TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNN SVALDPIDISIELNKA KSDLEEVKEWIRRV
 25 NQKLDSIG

SEQ ID NO: 238 PIV211886

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKISQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
 VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNPIVA IKS VQDYV
 30 NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSELTNIFGDNIGSLIEKG IKLQGIASLYRTNIT
 EIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
 YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN

TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNNSVALDPIDISIELNKA KSDLEEVKEWIRRV
NQLDSIG

SEQ ID NO: 239 PIV211887

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKIPQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
5 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLQKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGNPIVAIKSVQDYV
NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLQEKGIKLQGIASLYRTNI
TEFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
10 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGG VVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNNSVALDPIDISIELNKA KSDLEEVKEWIRRV
NQLDSIG

SEQ ID NO: 240 PIV211888

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKIPQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
15 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGNPIVAIKSVQDYV
NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
EFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
20 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGG VVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNNSVALDPIDISIELNKA KSDLEESKEWIRRVN
QKLDSIG

SEQ ID NO: 241 PIV211889

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKIPQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
25 CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRD TNKAVQSVQSSVGNPIVAIKSVQDYV
NKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNIT
EFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
30 ISQCPRTT VTSDIVPRYAFVNGG VVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNNSVALDPIDISIELNKA KSDLEEVKEWIRRSN
QKLDSIG

SEQ ID NO: 242 PIV211890

MPISILLIITTMIMASHCQIDITKLQHVGVLVNSPKGMKIPQNFETRYLILSLIPKIEDSNS
CGDQQIKQYKRLLDRLIIPLYDGLRLMKDVIVTNQESNENTDPRTERFFGGVIGTIALG
VATSAQITA AVALVEAKQARSDIEKLKEAIRDTNKAVQSVQSSVGNLIVA IKSVDY
VNKEIVPSIARLGCEAAGLQLGIALTQH YSEL TNIFGDNIGSLIEKGIKLQGIASLYRTNI
5 TEIFTTSTVDKYDIYDLLFTESIKVRVIDVDLNDYSITLQVRLPLLTRLLNTQIYKVDSIS
YNIQNREWYIPLPSHIMTKGAFLGGADVKECIEAFSSYICPSDPGFVLNHEMESCLSGN
ISQCPRTTVTSDIVPRYAFVNGGVVANCITTTCTCNGIGNRINQPPDQGVKIITHKECN
TIGINGMLFNTNKEGTLAFYTPDDITLNNSVALDPIDISIELNKAKSDLEEVKEWIRRV
NQLDSIG

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Стабилизированный F-белок в конфигурации «до слияния» вируса парагриппа человека 3 (HPIV3), содержащий домены F1 и F2, имеющие аминокислотную последовательность доменов F1 и F2 F-белка штамма HPIV3, содержащую гидрофобную аминокислоту в положении 470 и в положении 477, причем нумерация положений аминокислот соответствует нумерации аминокислотных остатков в SEQ ID NO: 1.
2. Белок по п. 1, в котором гидрофобная аминокислота в положении 470 и в положении 477 представляет собой валин (V).
3. Белок по п. 1 или 2, в котором аминокислотный остаток в положении 452 представляет собой N, и/или аминокислотный остаток в положении 41 представляет собой R, и/или аминокислотный остаток в положении 167 представляет собой R, и/или аминокислотный остаток в положении 168 представляет собой R, и/или аминокислотный остаток в положении 335 представляет собой R, и/или аминокислотный остаток в положении 89 представляет собой M, а аминокислотный остаток в положении 222 представляет собой I, и/или аминокислотный остаток в положении 165 представляет собой R, и/или аминокислотный остаток в положении 198 представляет собой L, и/или между аминокислотными остатками 85 и 221 и/или между 186 и 195 присутствует дисульфидный мостик, причем нумерация положений аминокислот соответствует нумерации аминокислотных остатков в SEQ ID NO: 1.
4. Белок по любому из пп. 1–4, в котором аминокислотный остаток в положении 204 представляет собой D, и/или аминокислотный остаток в положении 367 представляет собой L, и/или аминокислотный остаток в положении 436 представляет собой R, и/или между аминокислотными остатками 38 и 291 присутствует дисульфидный мостик.
5. Белок по любому из предшествующих пунктов, содержащий усеченный домен F1.

6. Белок по п. 6, в котором усеченный домен F1 не включает трансмембранной и цитоплазматической областей.
- 5 7. Белок по п. 6, в котором усеченный домен F1 включает аминокислоты 110–484, предпочтительно аминокислоты 110–485 F-белка НРIV3.
8. Белок по любому из пп. 1–8, в котором гетерологичный домен тримеризации связан с усеченным доменом F1.
- 10 9. Стабилизированный растворимый F-белок в конфигурации «до слияния» вируса парагриппа человека 3 (НРIV3), содержащий усеченный домен F1 и домен F2, имеющие аминокислотную последовательность доменов F1 и F2 F-белка штамма НРIV3, причем аминокислота в положении 470 и/или 477 представляет собой гидрофобную аминокислоту, при этом нумерация положений
- 15 аминокислот соответствует нумерации аминокислотных остатков в SEQ ID NO: 1.
10. Белок по п. 10, в котором гидрофобная аминокислота в положении 470 и в
- 20 положении 477 представляет собой валин (V).
11. Белок по п. 10, в котором усеченный домен F1 не включает трансмембранной и цитоплазматической областей.
- 25 12. Белок по п. 9, 10 или 11, который не содержит гетерологичного домена тримеризации.
13. Белок по любому из пп. 9–12, в котором усеченный домен F1 включает аминокислоты 110–484 F-белка НРIV3.
- 30 14. Белок по любому из пп. 9–13, в котором аминокислотный остаток в положении 452 представляет собой N, и/или аминокислотный остаток в положении 41 представляет собой P, и/или аминокислотный остаток в положении 167 представляет собой P, и/или аминокислотный остаток в положении 168

представляет собой Р, и/или аминокислотный остаток в положении 335
 представляет собой Р, и/или аминокислотный остаток в положении 89
 представляет собой М, а аминокислотный остаток в положении 222
 представляет собой I.

5

15. Белок по любому из пп. 9–14, в котором аминокислотный остаток в положении 165 представляет собой Р, и/или аминокислотный остаток в положении 198 представляет собой L, и/или аминокислотный остаток в положении 204 представляет собой D, и/или аминокислота в положении 367 представляет собой L, /или аминокислотный остаток в положении 436 представляет собой Р.

10

16. Белок по любому из пп. 9–15, дополнительно содержащий дисульфидный мостик между аминокислотными остатками 85 и 221, и/или между 186 и 195, и/или между 38 и 291.

15

17. Белок по любому из предшествующих пунктов, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 199, SEQ ID NO: 201, SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 209 и SEQ ID NO: 210, или его фрагменты.

20

18. Молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая белок по любому из предшествующих пп. 1–17.

25

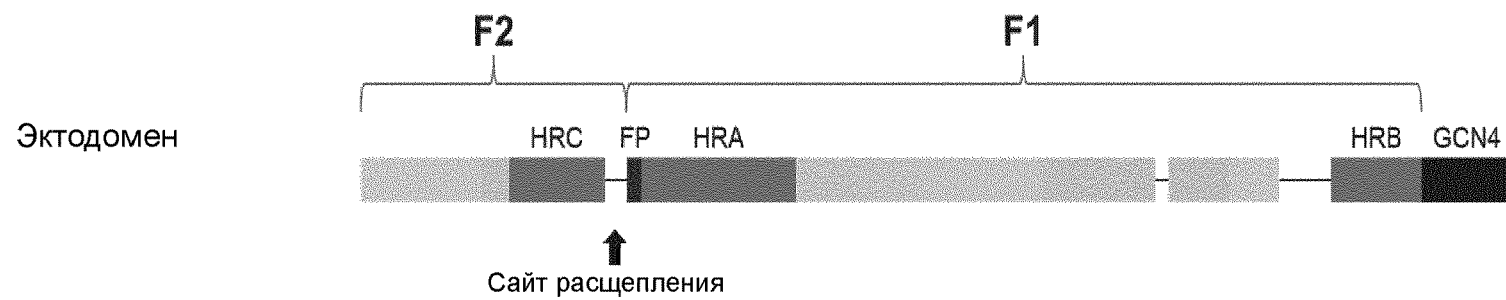
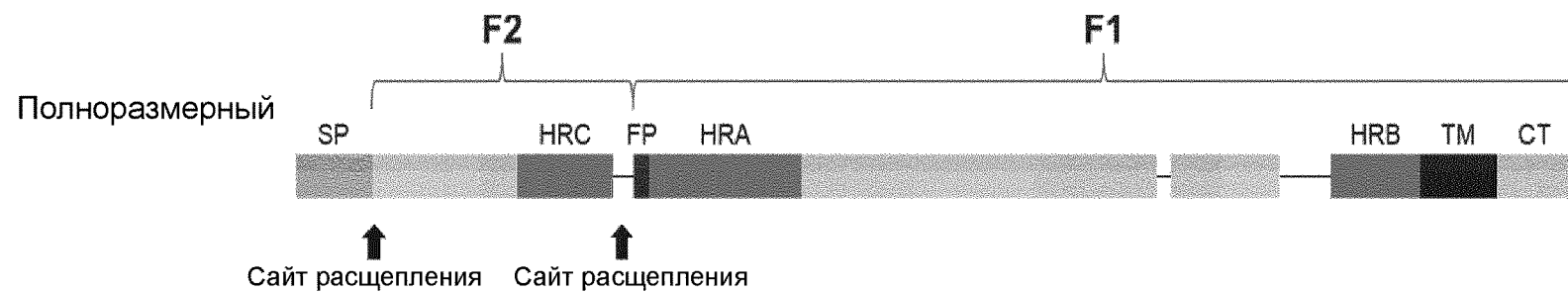
19. Нуклеиновая кислота по п. 18, причем молекула нуклеиновой кислоты представляет собой ДНК или РНК.

20. Нуклеиновая кислота по п. 18 или 19, кодирующая белок, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 199, SEQ ID NO: 201, SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 209 и SEQ ID NO: 210, или его фрагменты.

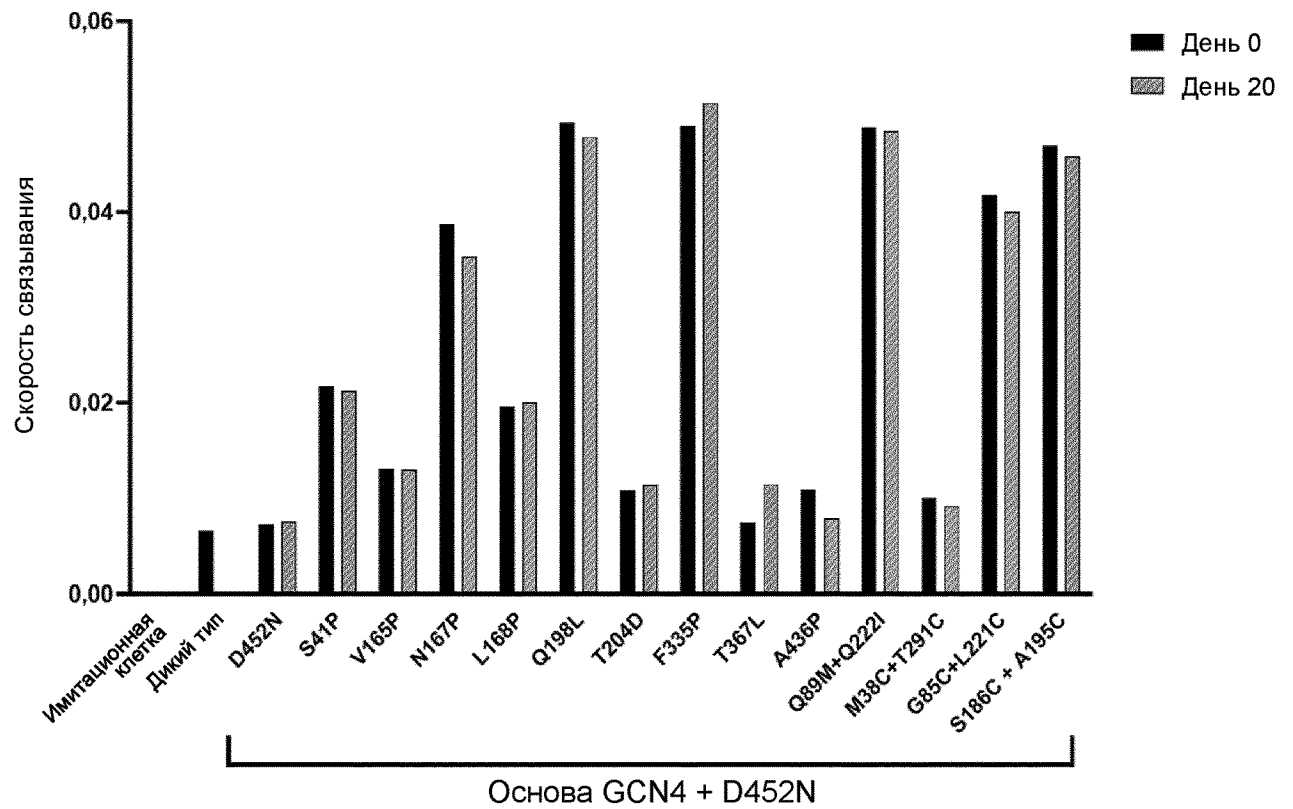
30

21. Вектор, содержащий нуклеиновую кислоту по п. 18, 19 или 20.

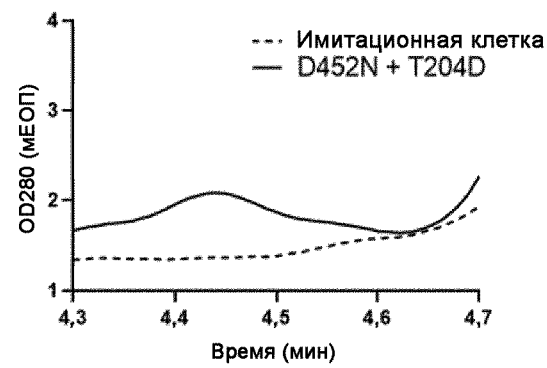
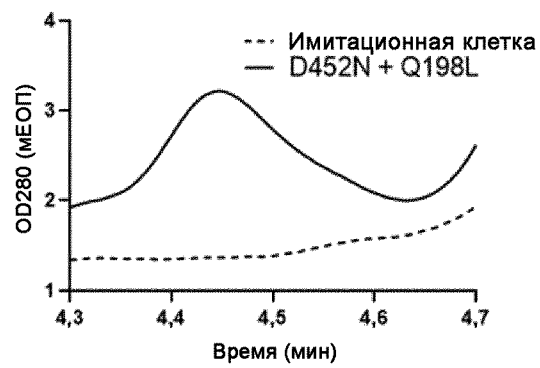
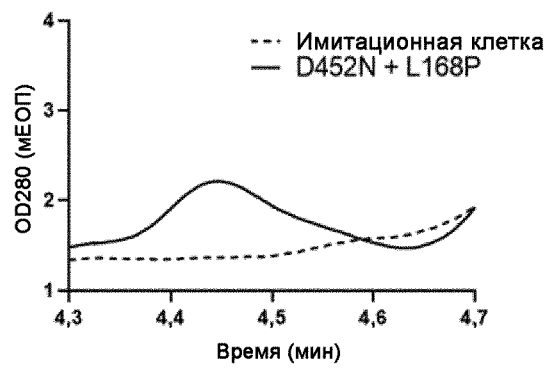
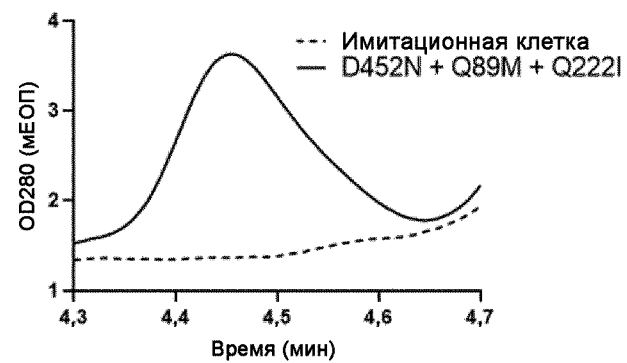
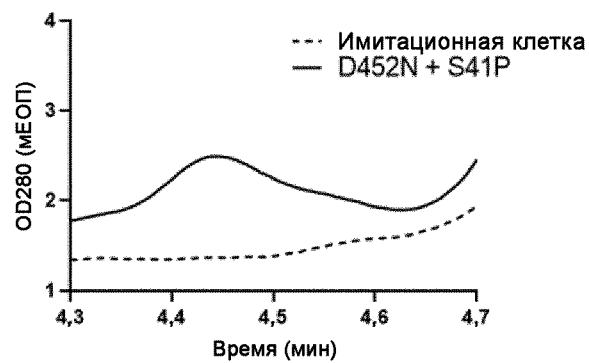
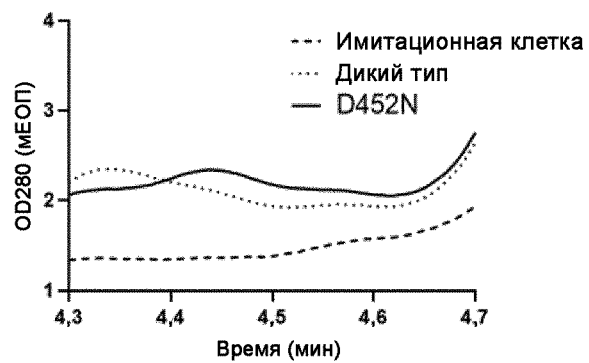
22. Вектор по п. 21, представляющий собой рекомбинантный аденовирусный вектор человека.
- 5 23. Вектор по п. 22, причем аденовирусный вектор представляет собой неспособный к репликации аденовирусный вектор Ad26 с удаленной областью E1 и областью E3.
- 10 24. Композиция, содержащая белок по любому из пп. 1–17, нуклеиновую кислоту по п. 18, 19 или 21 и/или вектор по п. 21, 22 или 23.
25. Вакцина от PIV3, содержащая композицию по п. 24.
- 15 26. Способ вакцинации субъекта от PIV3, включающий введение субъекту вакцины по п. 25.
- 20 27. Способ предотвращения инфекции и/или репликации PIV3 у субъекта, включающий введение субъекту вакцины по п. 25.
28. Выделенная клетка-хозяин, содержащая нуклеиновую кислоту по п. 18, 19 или 20.
29. Выделенная клетка-хозяин, содержащая рекомбинантный аденовирус человека серотипа 26, содержащий нуклеиновую кислоту по п. 18, 19 или 20.



ФИГ. 1

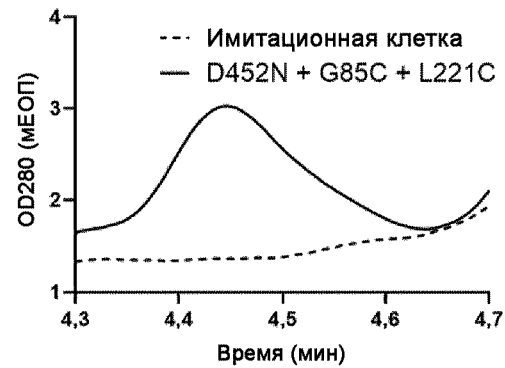
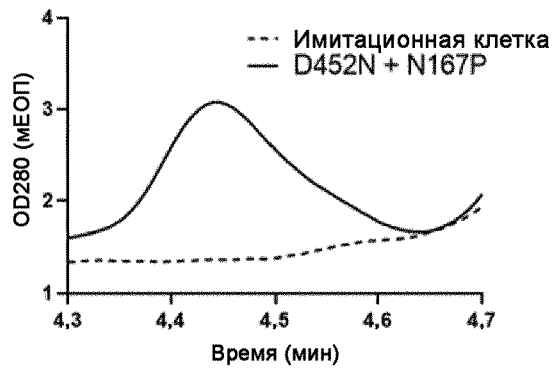
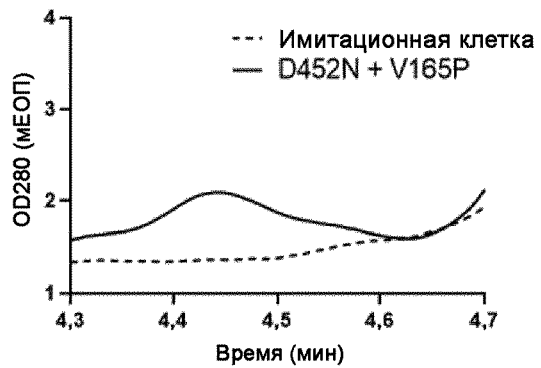
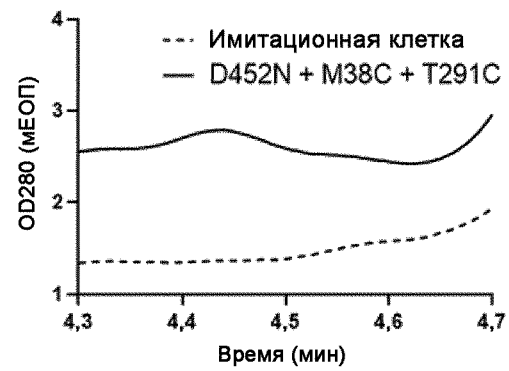
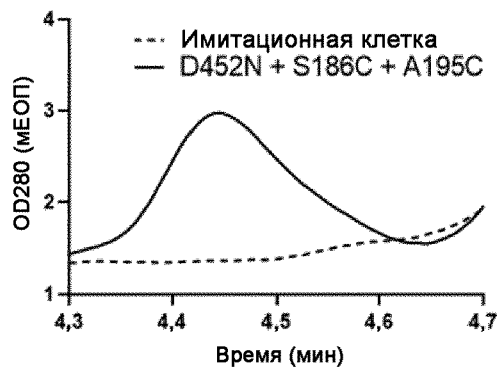
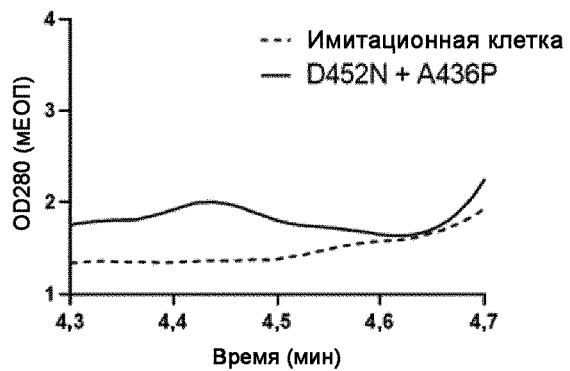


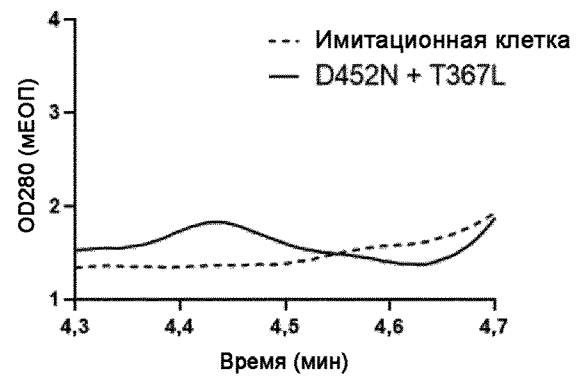
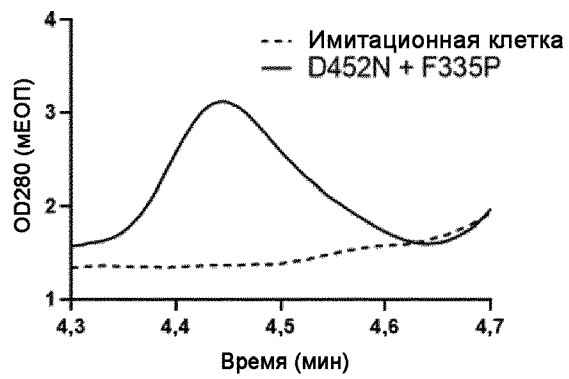
ФИГ. 2



ФИГ. 3

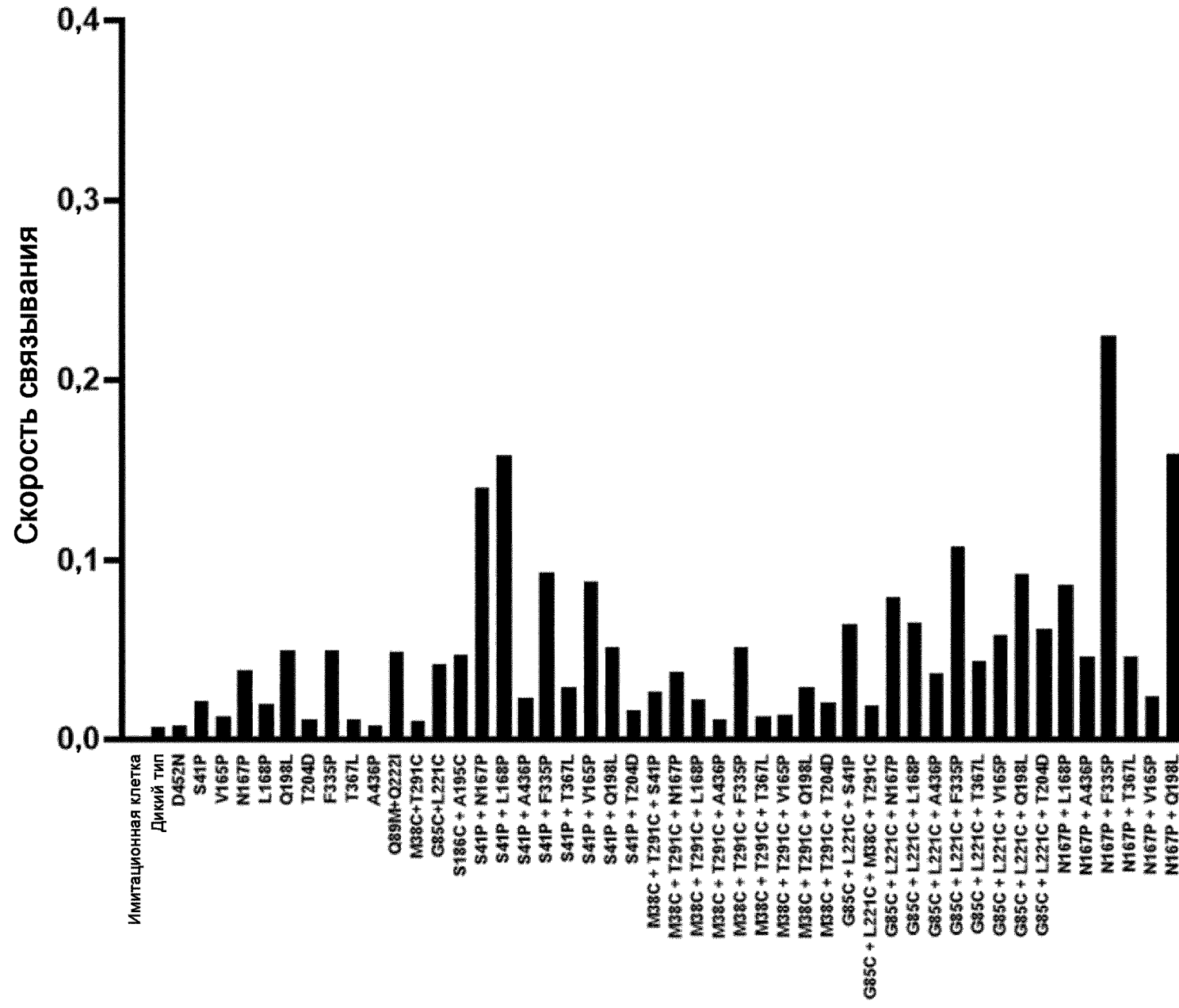
ФИГ. 3 (продолжение)



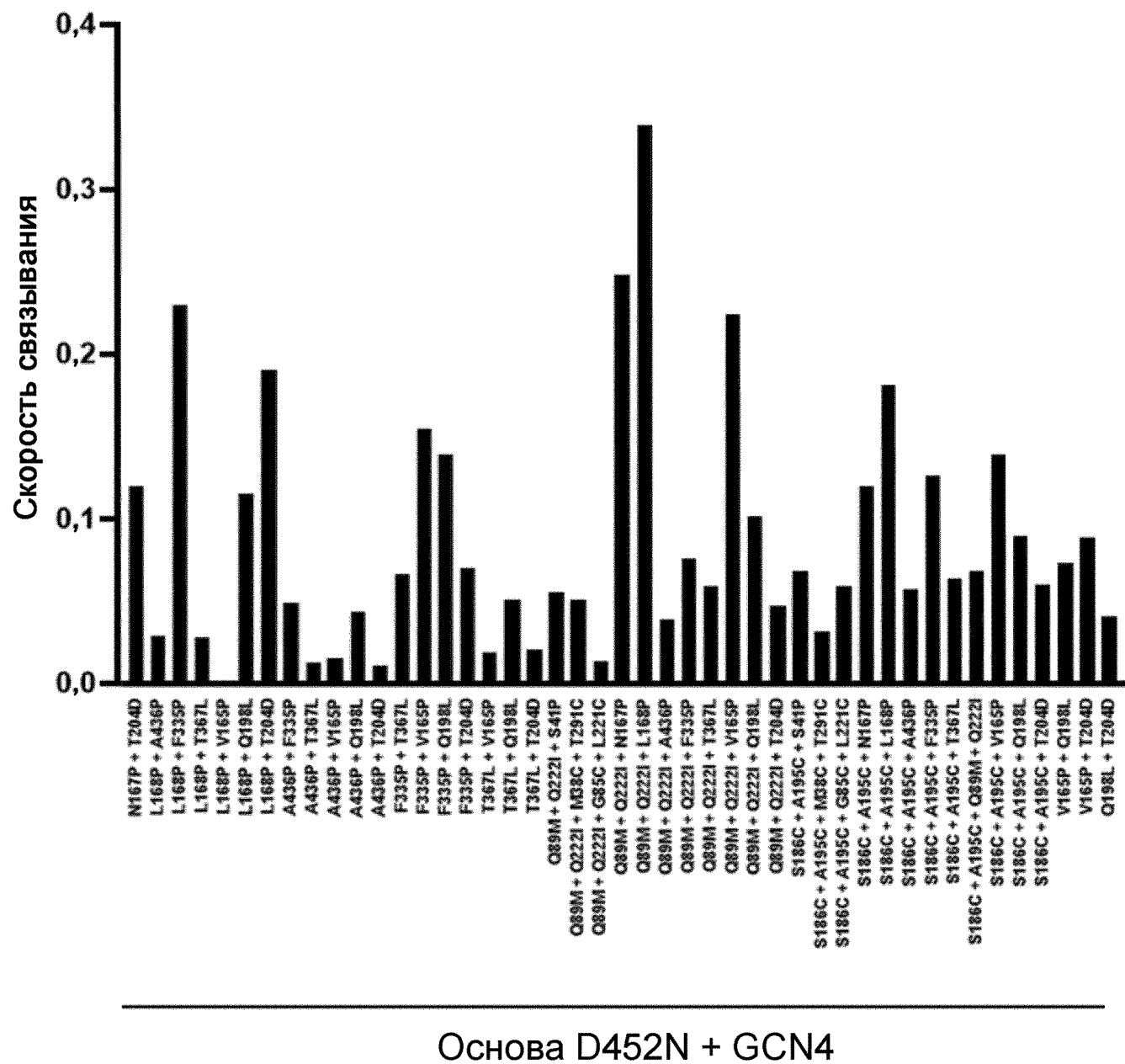


ФИГ. 3 (продолжение)

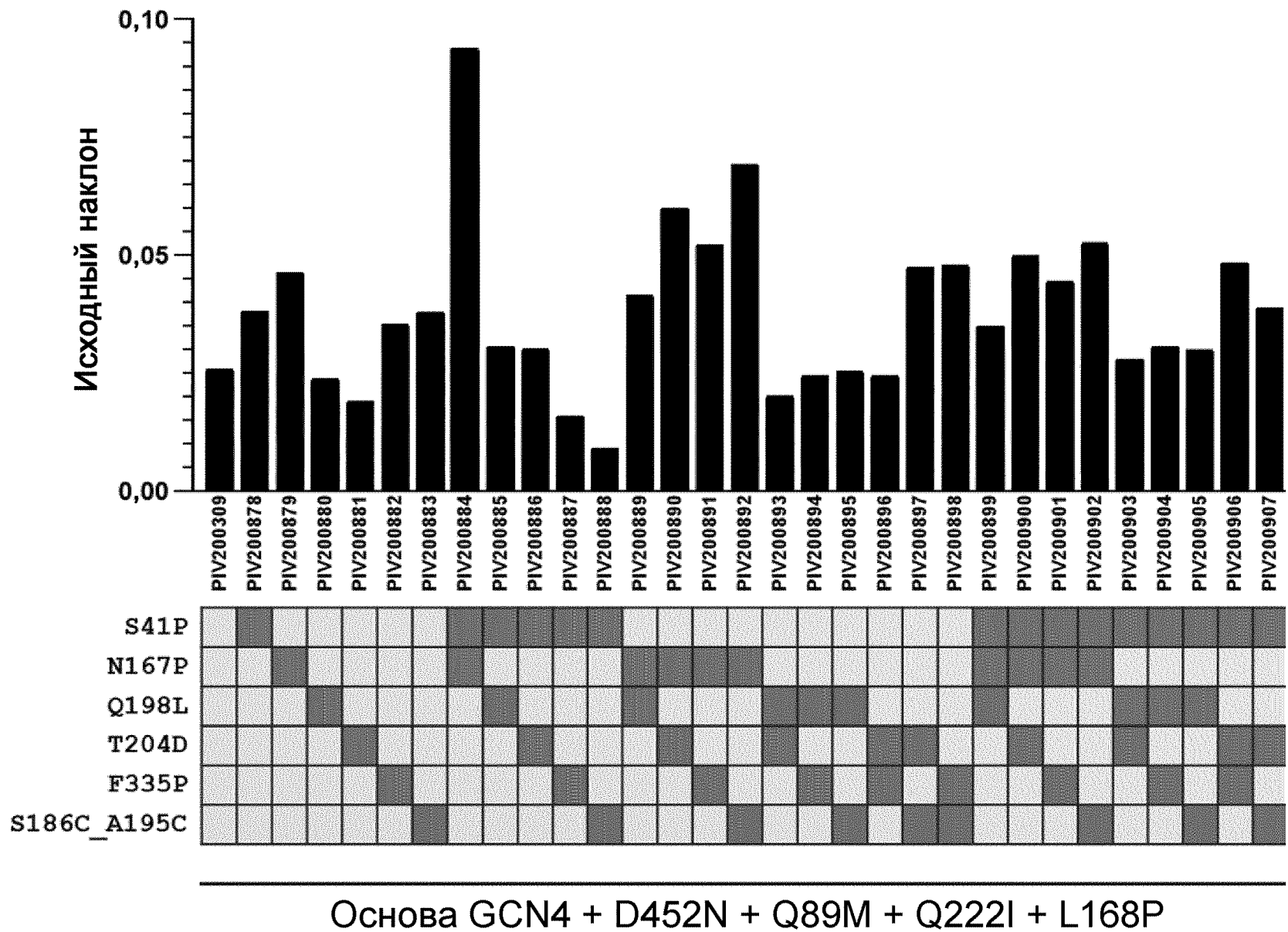
ФИГ. 4



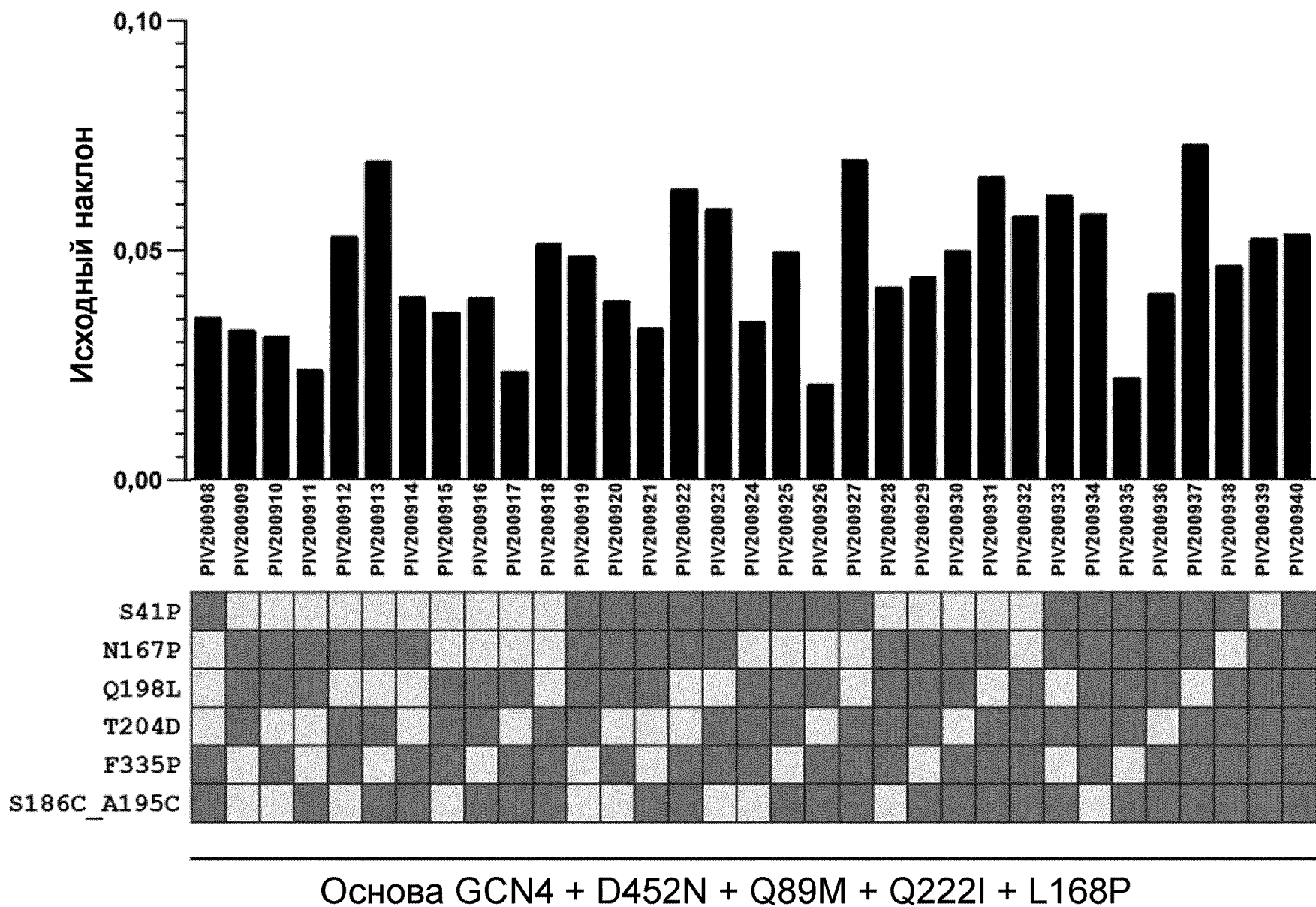
ФИГ. 4 (продолжение)

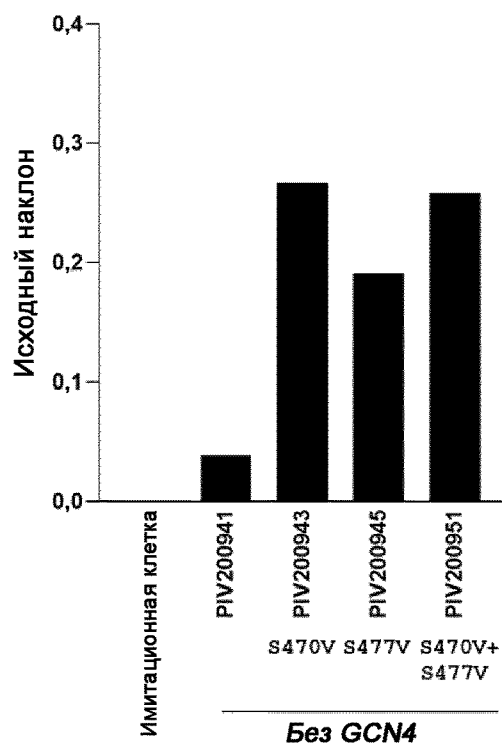
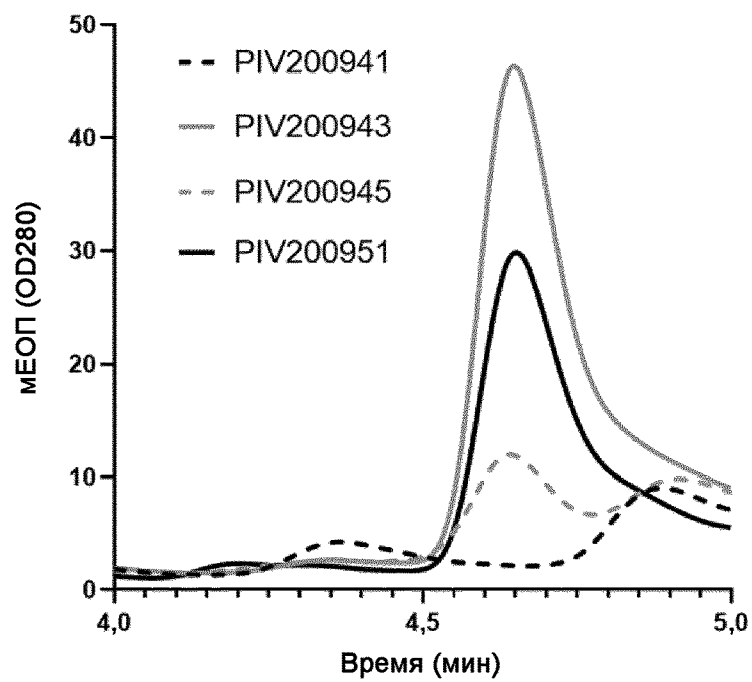


ФИГ. 5

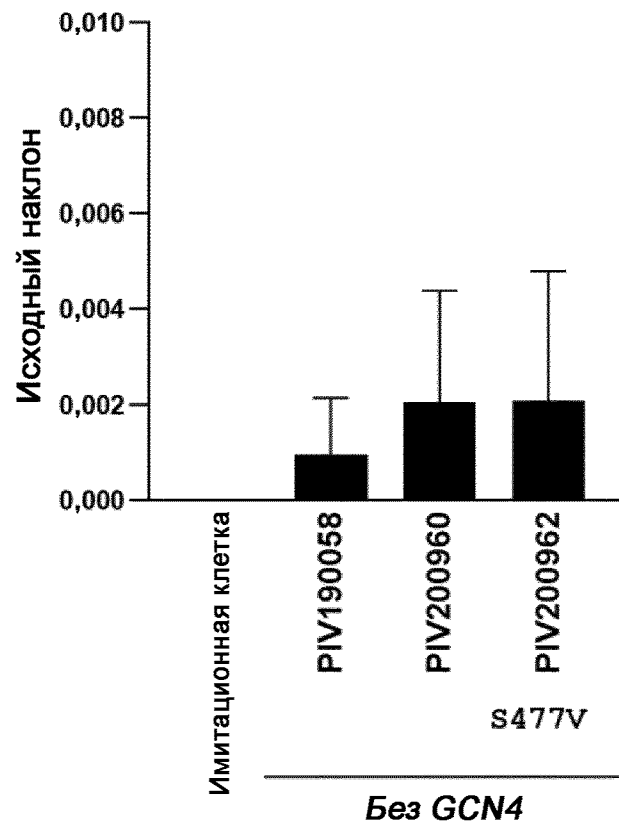


ФИГ. 5 (продолжение)
(эинэжлпн) 5 .ИИФ

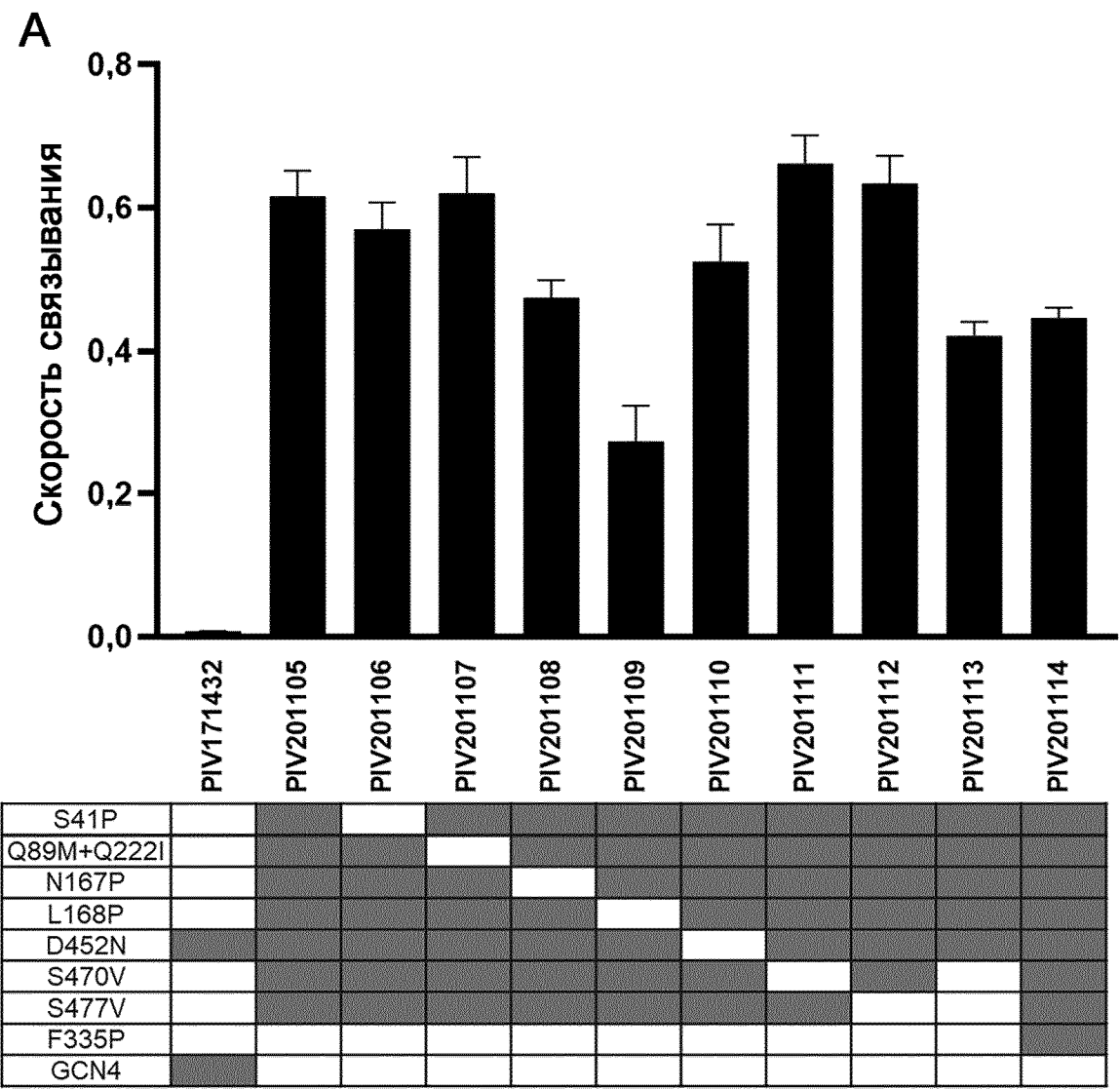


А**Б**

ФИГ. 6

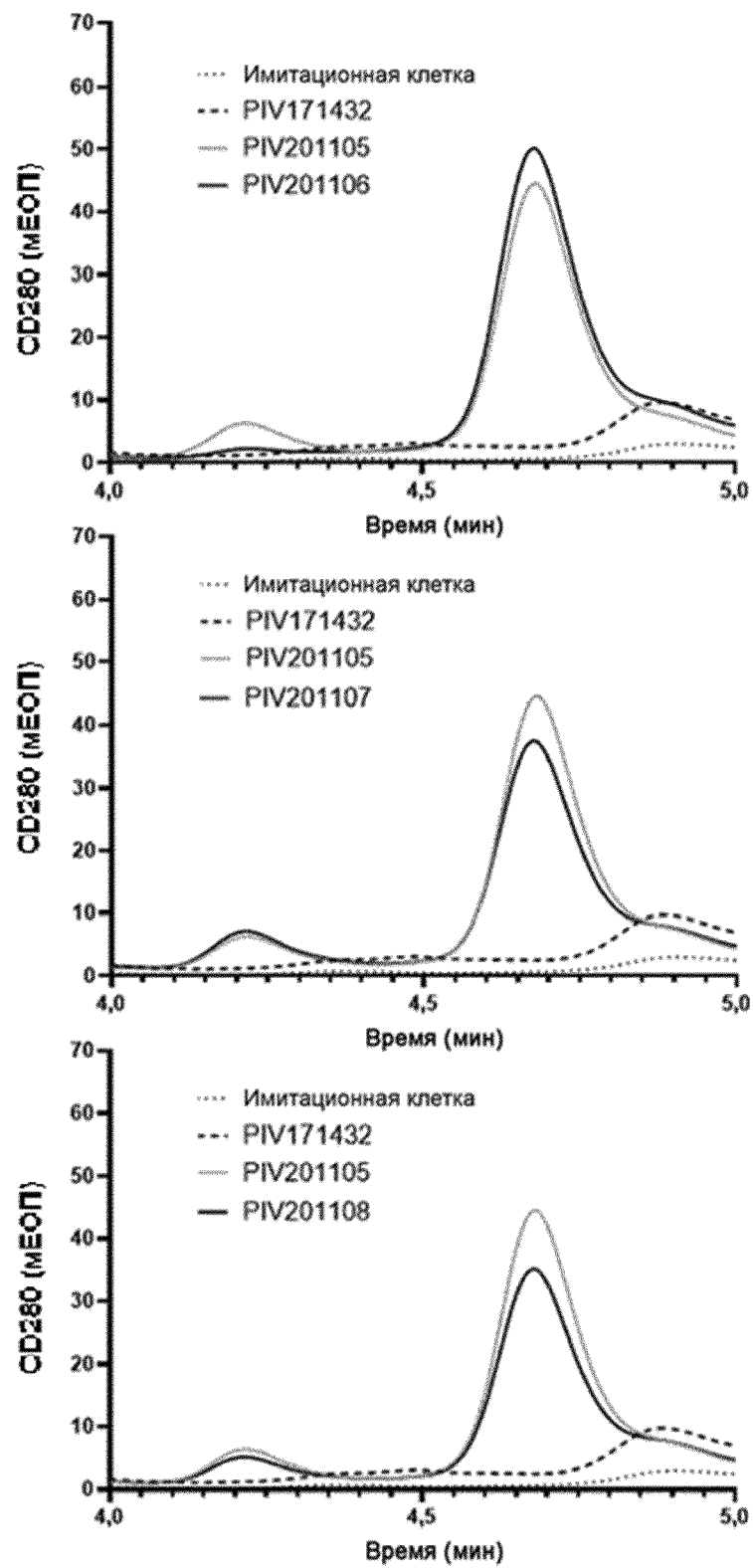
B

ФИГ. 6 (продолжение)

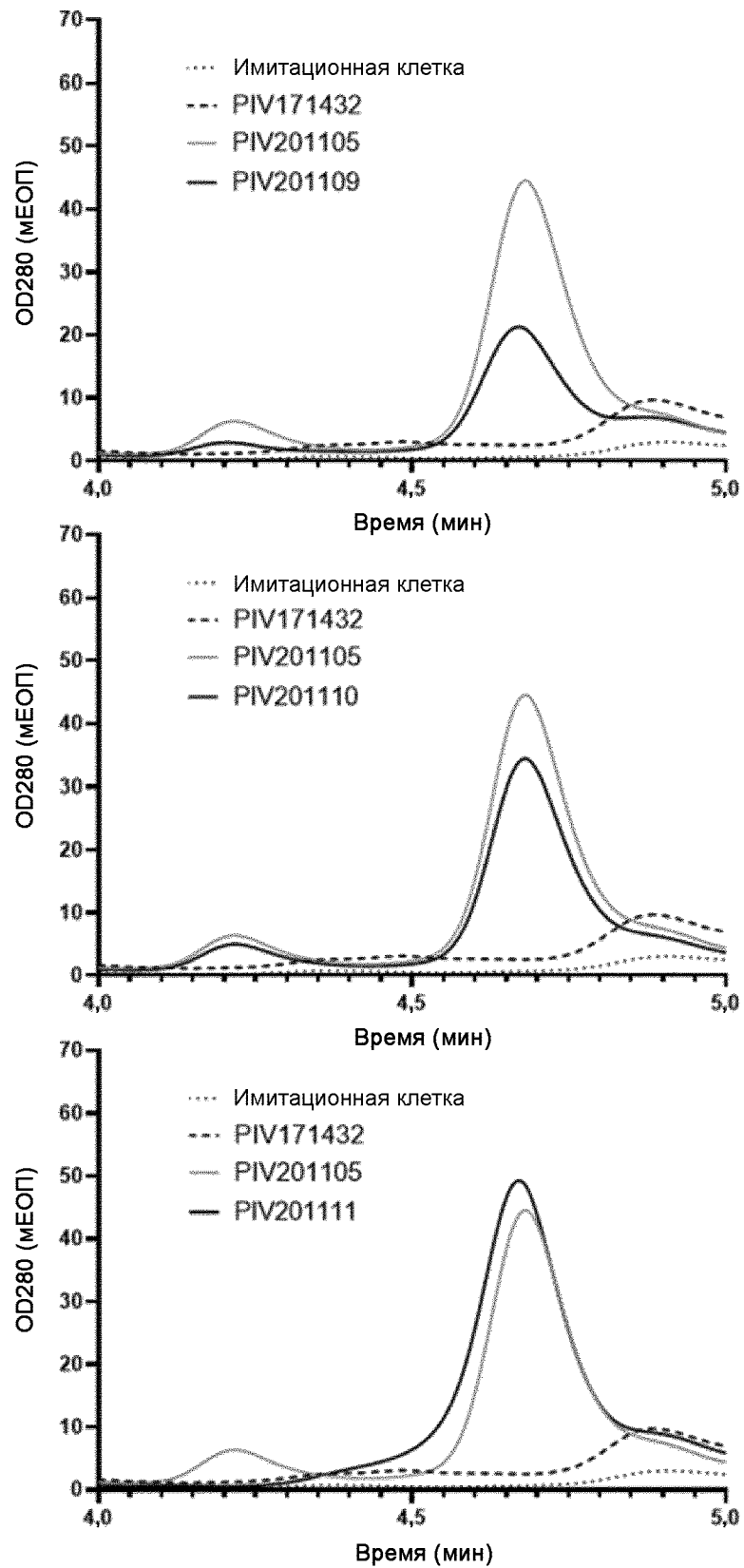


ФИГ. 7

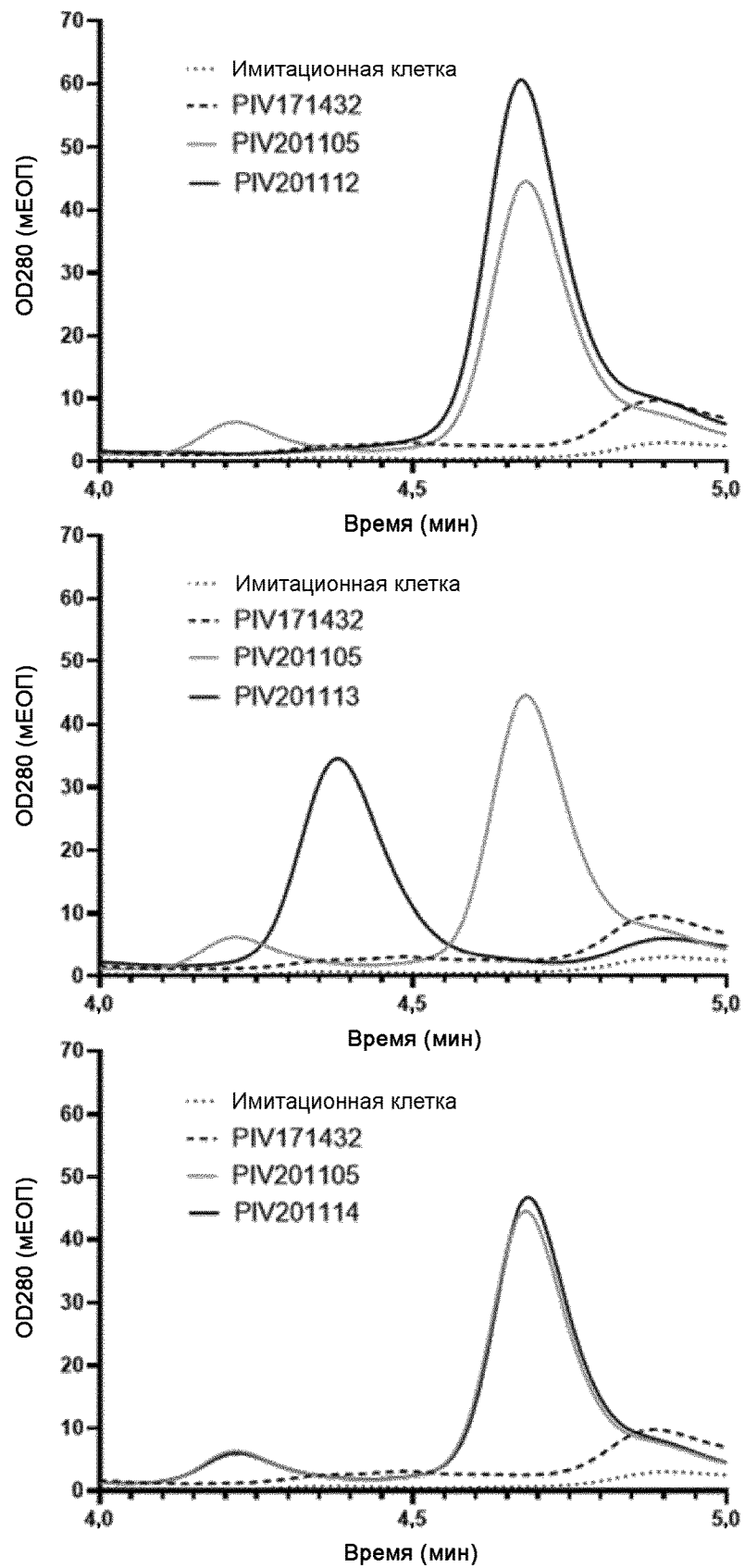
Б



ФИГ. 7 (продолжение)

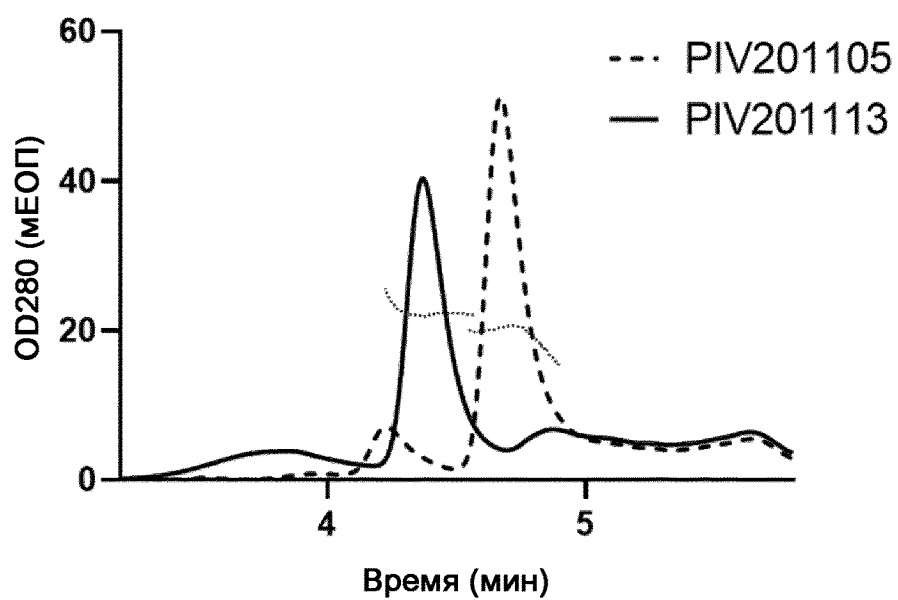


ФИГ. 7 (продолжение)



ФИГ. 7 (продолжение)

А

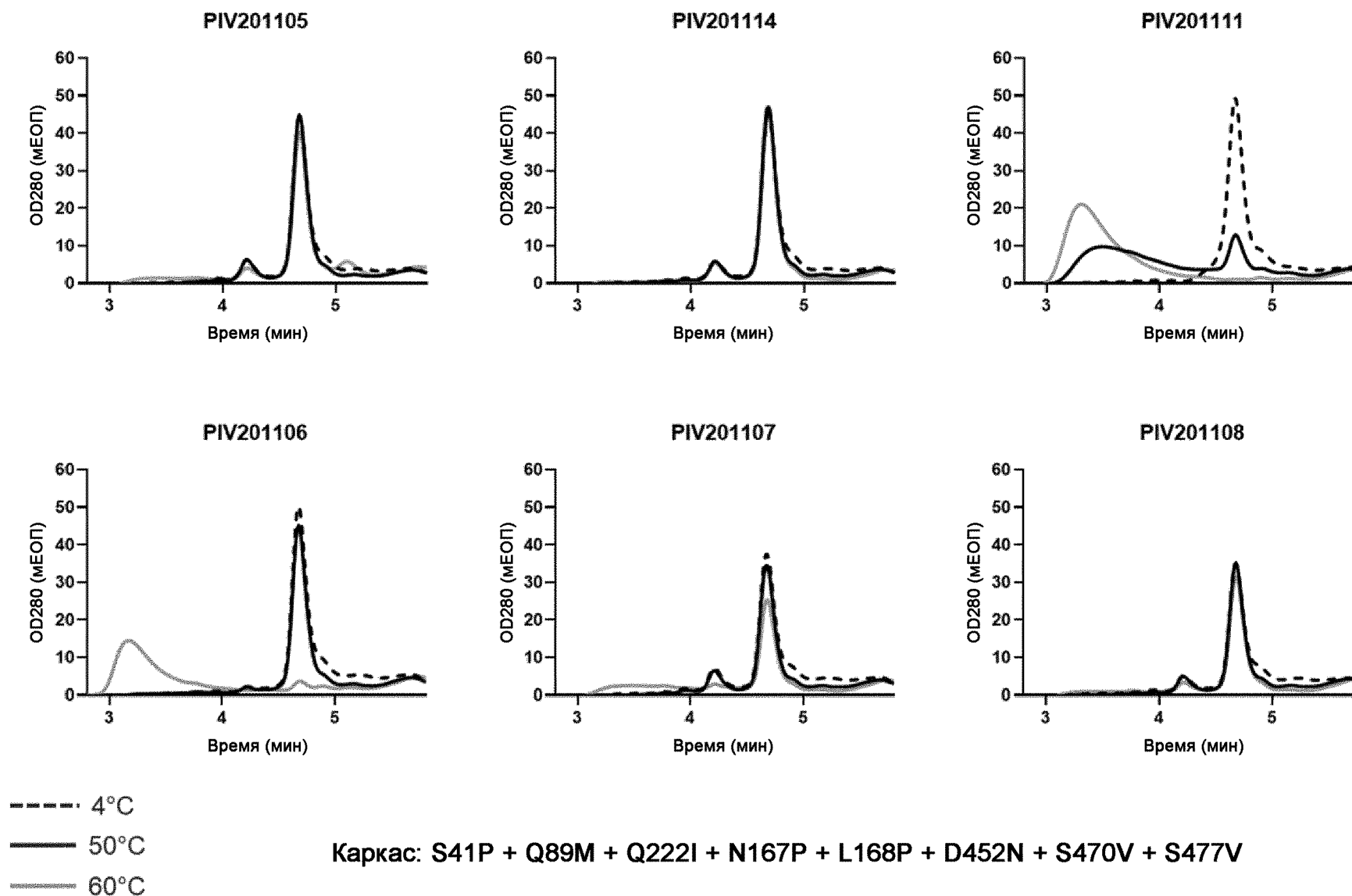


Б

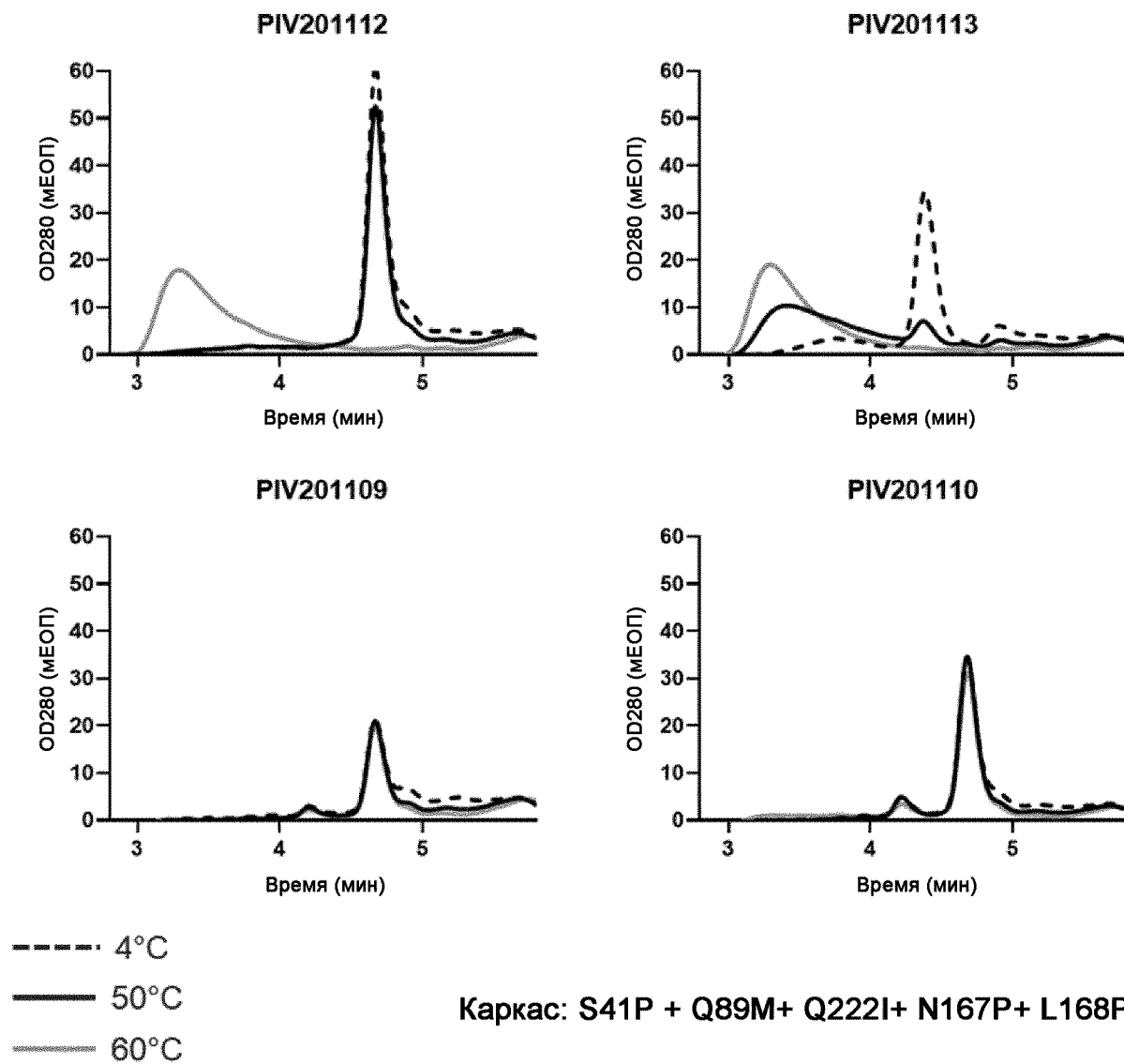
Белки	Гидродинамический радиус (нм)	R _n (нм) (среднеквадр. радиус)	MW белка (кДа)	Теоретическая MW мономера (кДа)	Конформация
PIV201105	4,383	6,7	156	54,1	Тример
PIV201113	5,118	13,1	165	54,1	Открытый тример

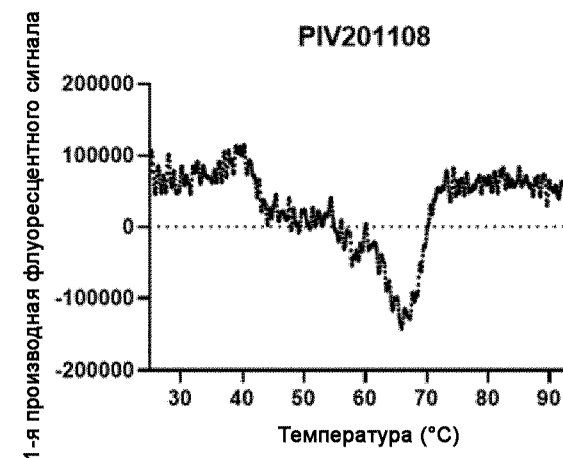
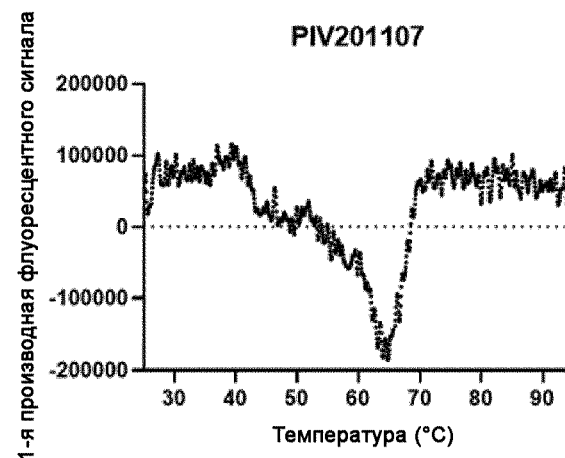
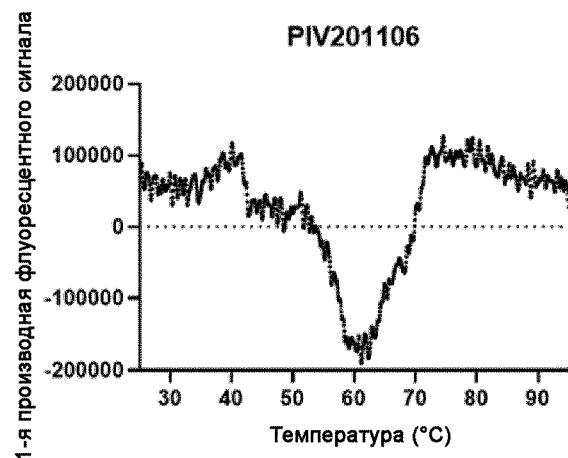
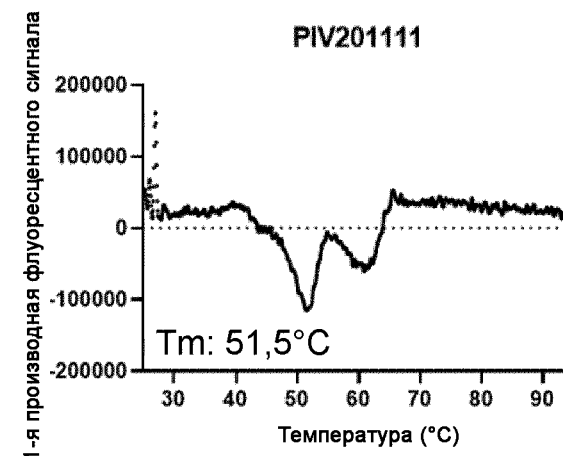
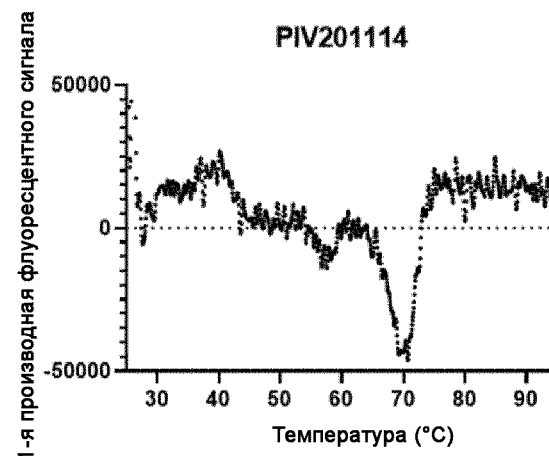
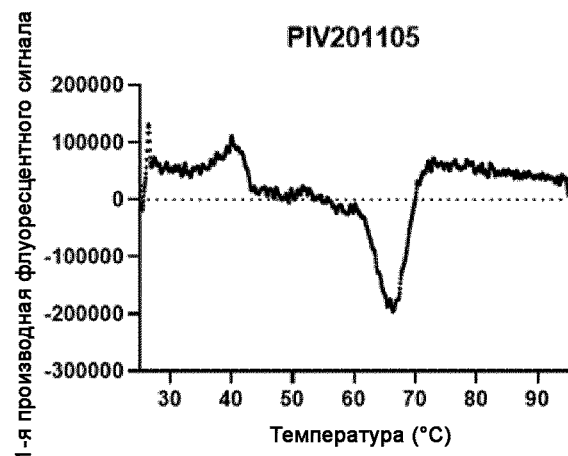
ФИГ. 8

ФИГ. 6

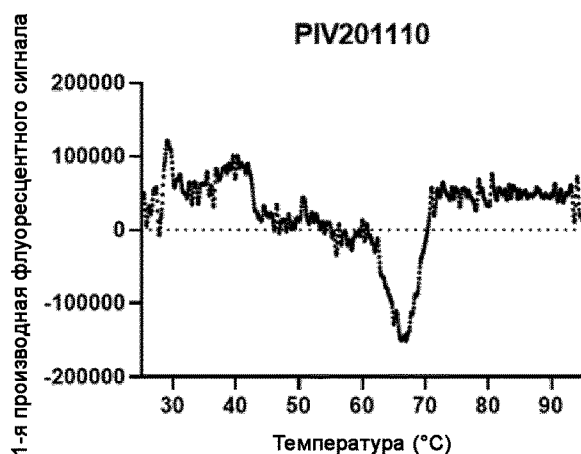
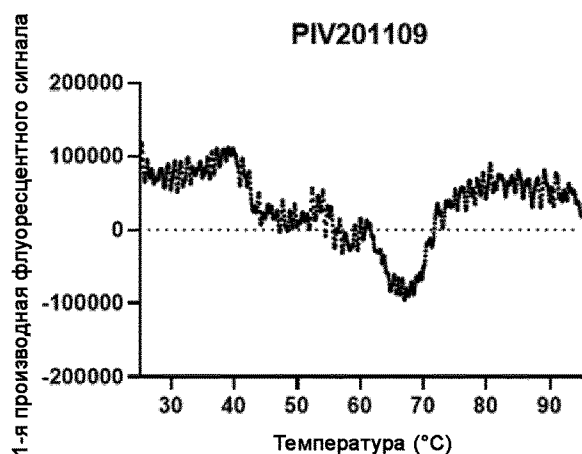
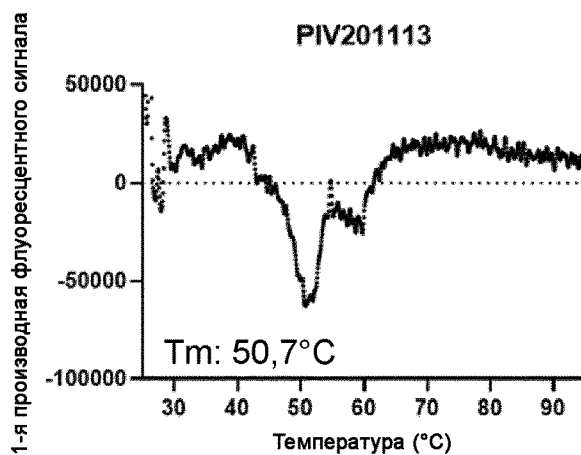
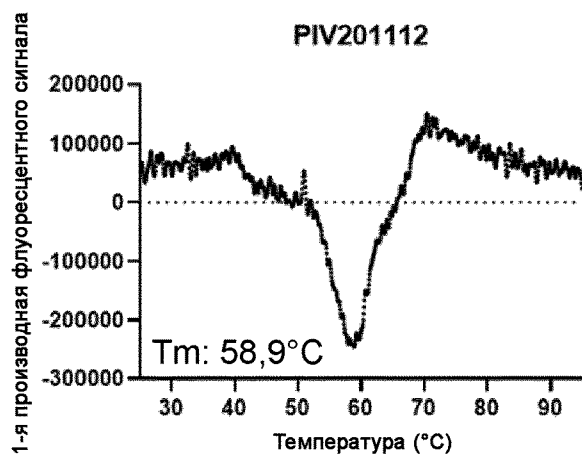


ФИГ. 9 (продолжение)





Каркас: S41P + Q89M+ Q222I+ N167P+ L168P + D452N + S470V + S477V



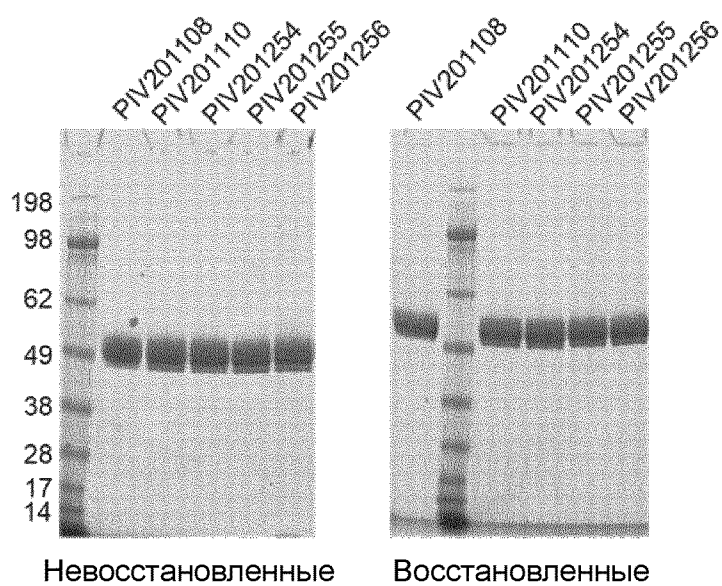
Каркас: S41P + Q89M+ Q222I+ N167P+ L168P + D452N + S470V + S477V

ФИГ. 10 (продолжение)

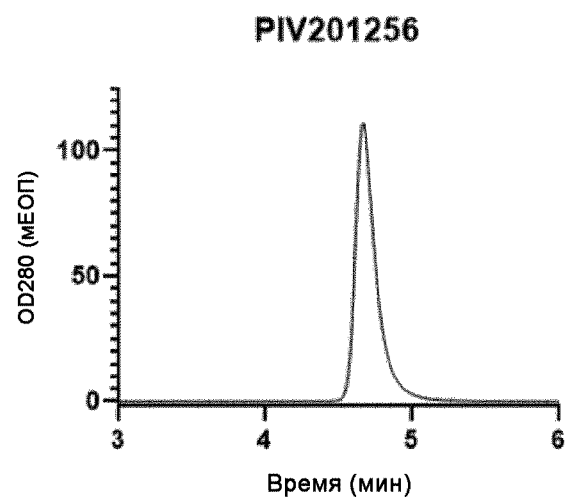
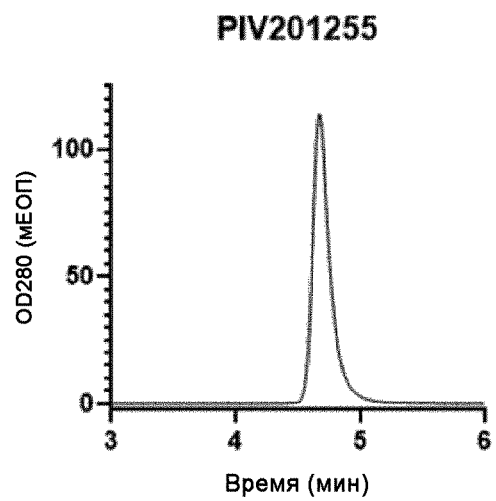
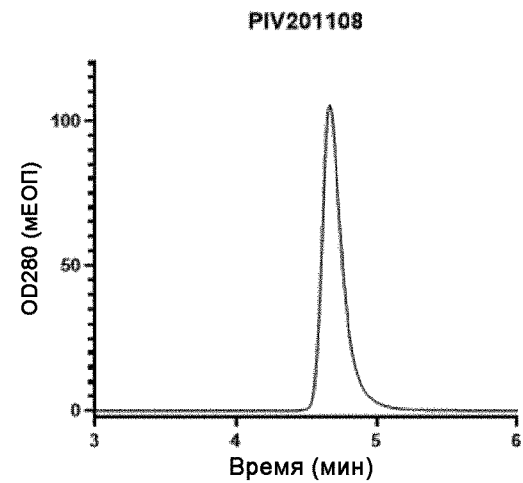
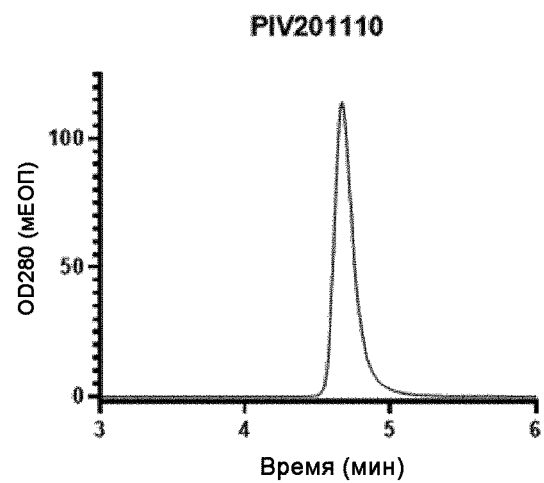
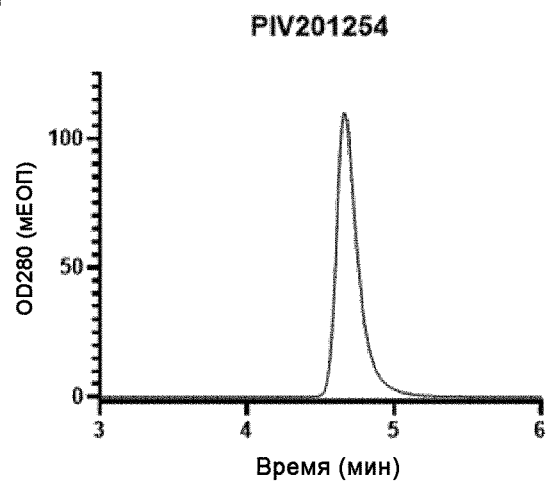
A

Конструкция	Описание			Выход (мг/л)
PIV201254	S41P + Q89M/Q222I	+ L168P	+ S470V + S477V	136,21
PIV201110	S41P + Q89M/Q222I + N167P + L168P		+ S470V + S477V	139,65
PIV201108	S41P + Q89M/Q222I	+ L168P + D452N + S470V + S477V		133,22
PIV201255	S41P + Q89M/Q222I	+ L168P	+ S470V + S477V + F335P	139,19
PIV201256	S41P + Q89M/Q222I + N167P + L168P		+ S470V + S477V + F335P	138,8

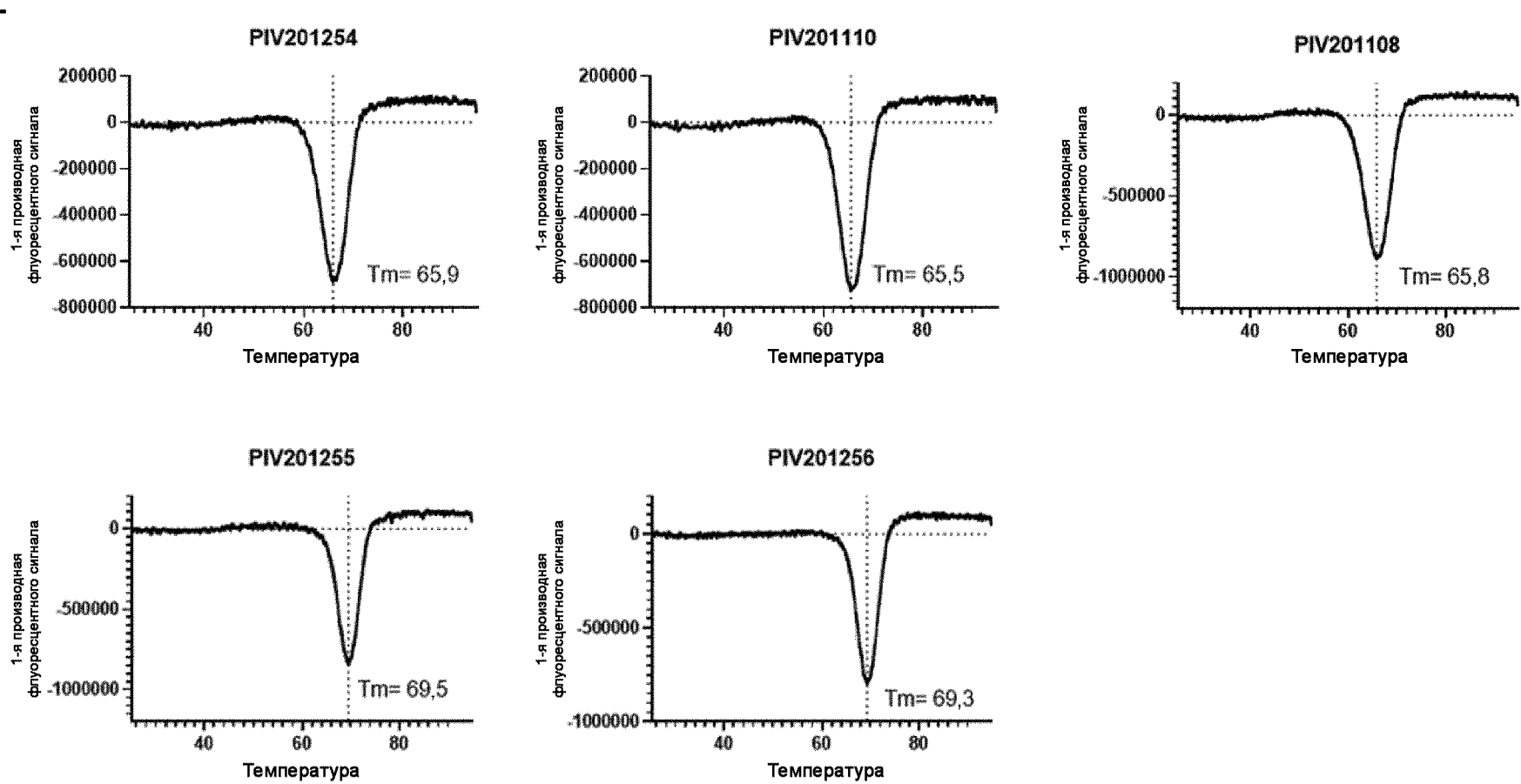
Б



ФИГ. 11

В

ФИГ. 11 (продолжение)

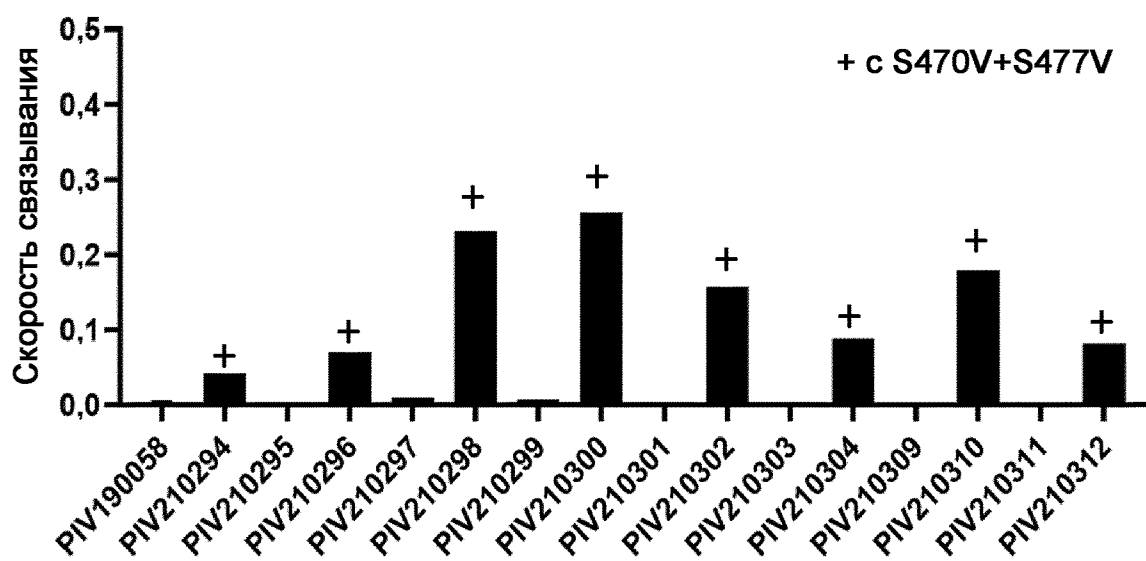


ФИГ. 11 (продолжение)

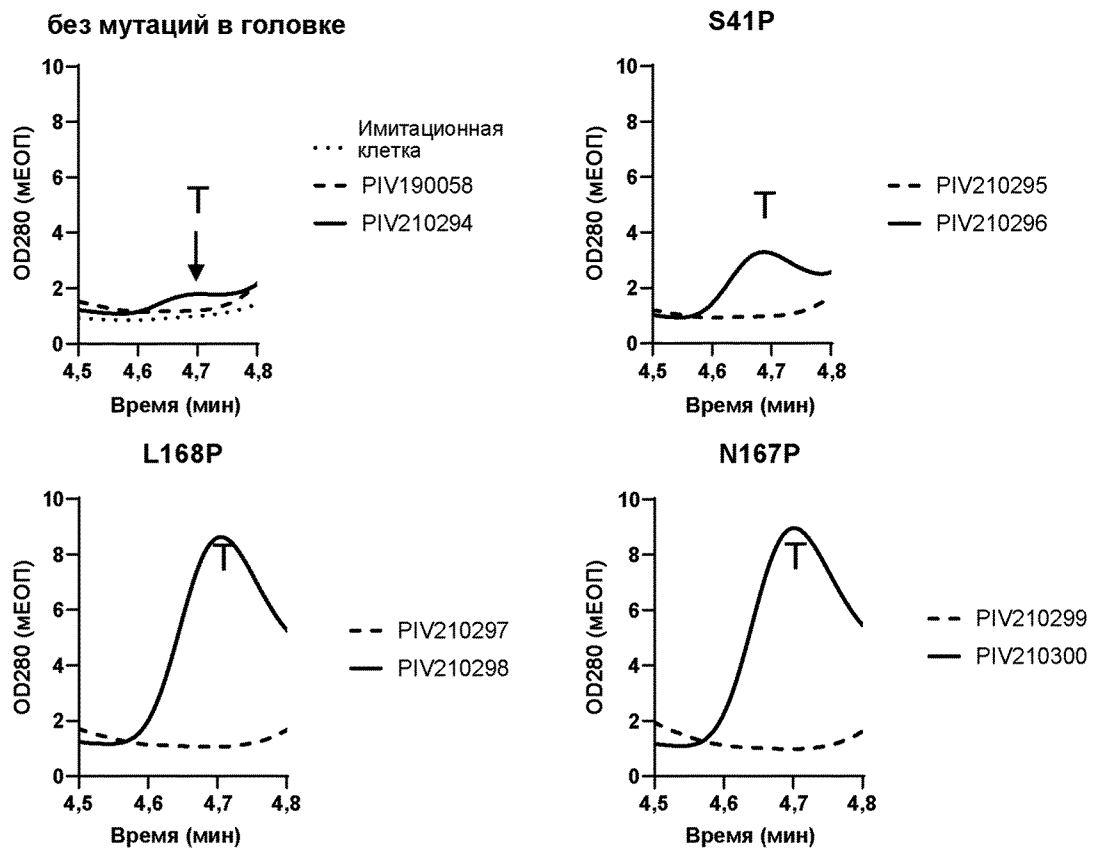
А)

Конструкция	Мутации HR2	Мутации в головке
PIV190058	-	-
PIV210294	S470V+S477V	-
PIV210295	-	S41P
PIV210296	S470V+S477V	S41P
PIV210297	-	L168P
PIV210298	S470V+S477V	L168P
PIV210299	-	N167P
PIV210300	S470V+S477V	N167P
PIV210301	-	F335P
PIV210302	S470V+S477V	F335P
PIV210303	-	Q89M+Q222I
PIV210304	S470V+S477V	Q89M+Q222I
PIV210309	-	V165P
PIV210310	S470V+S477V	V165P
PIV210311	-	Q198L
PIV210312	S470V+S477V	Q198L

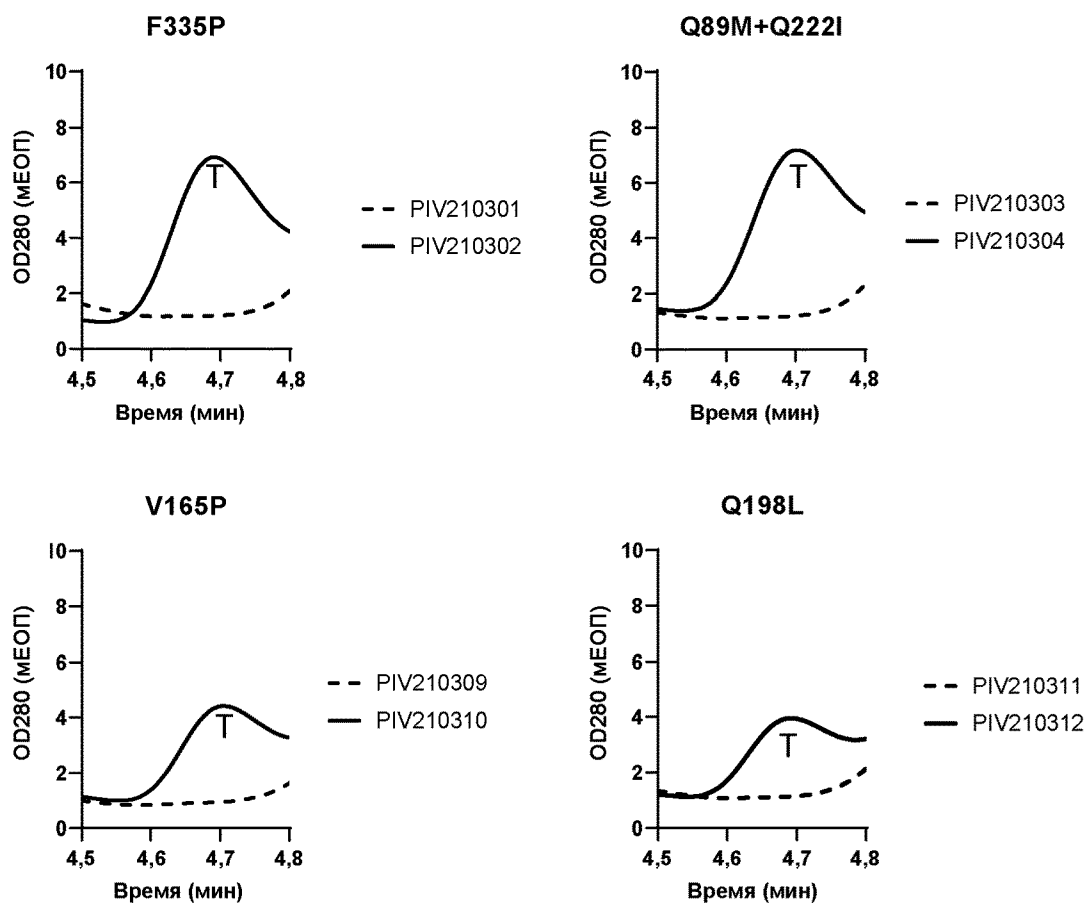
Б)



Фиг. 12



Фиг. 12В (продолжение)

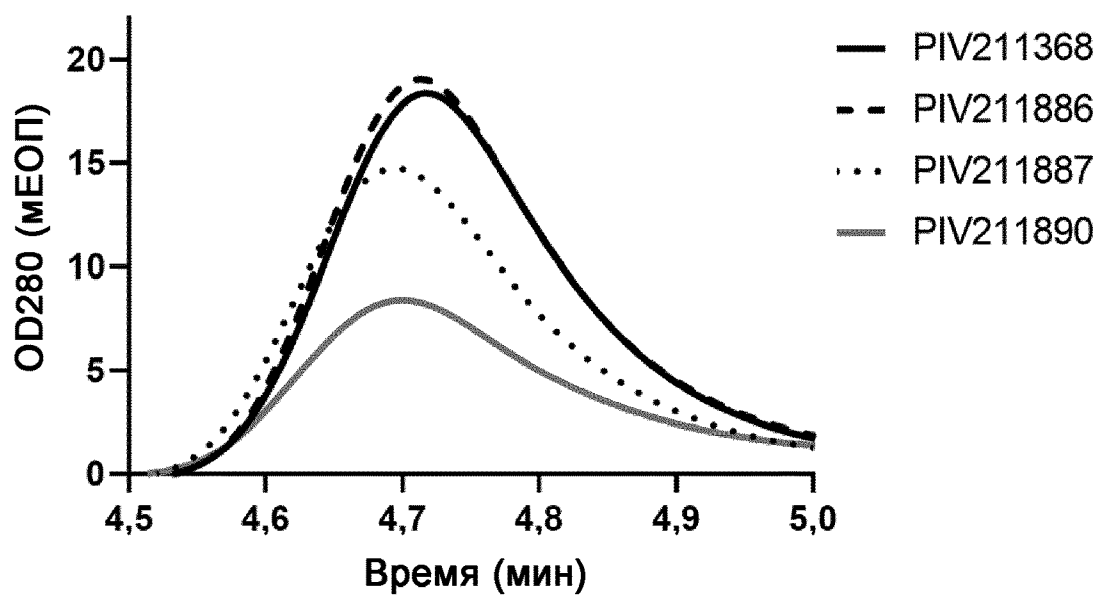


Фиг. 12В (продолжение)

А)

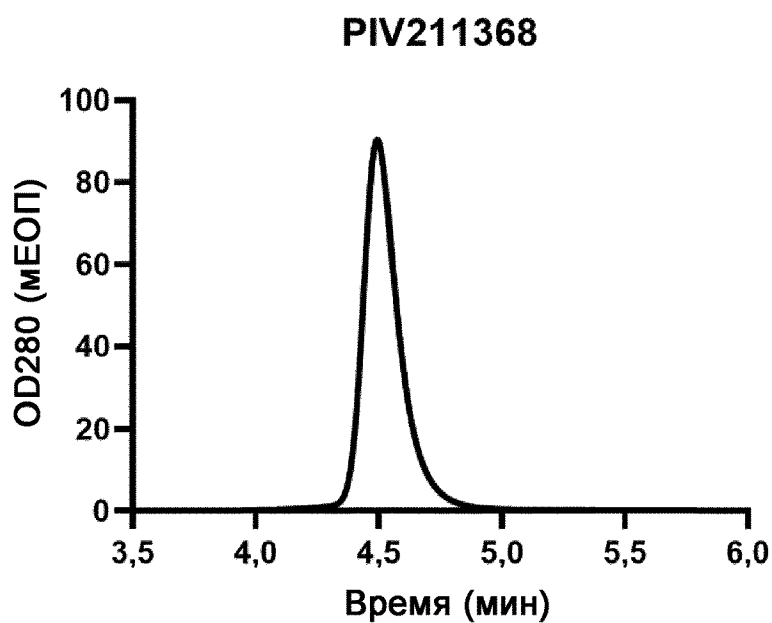
Конструкция	Описание	Температура плавления (°C)
PIV211368	S41P+Q89M/Q222I+L168P+S470V+S477V	65,8
PIV211886	PIV211368+P41S	60,8
PIV211887	PIV211368+M89Q+I222Q	63,6
PIV211888	PIV211368+V470S	50,3
PIV211889	PIV211368+V477S	58,0
PIV211890	PIV211368+P168L	67,1

Б)



Фиг. 13

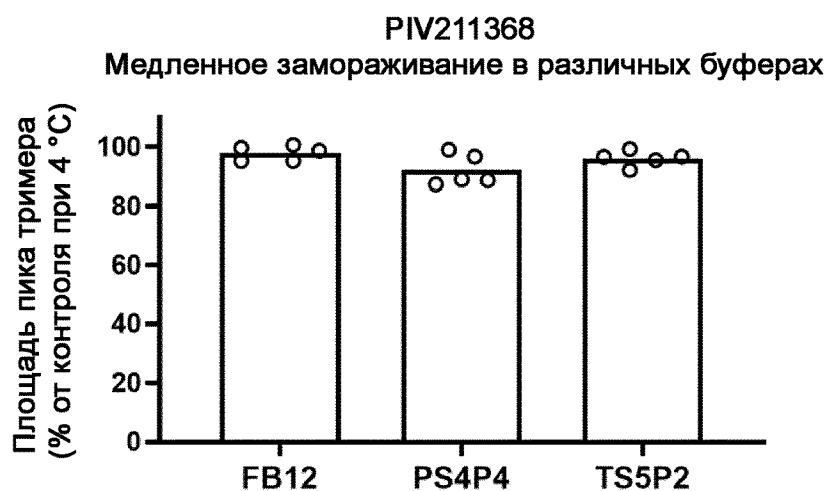
А)



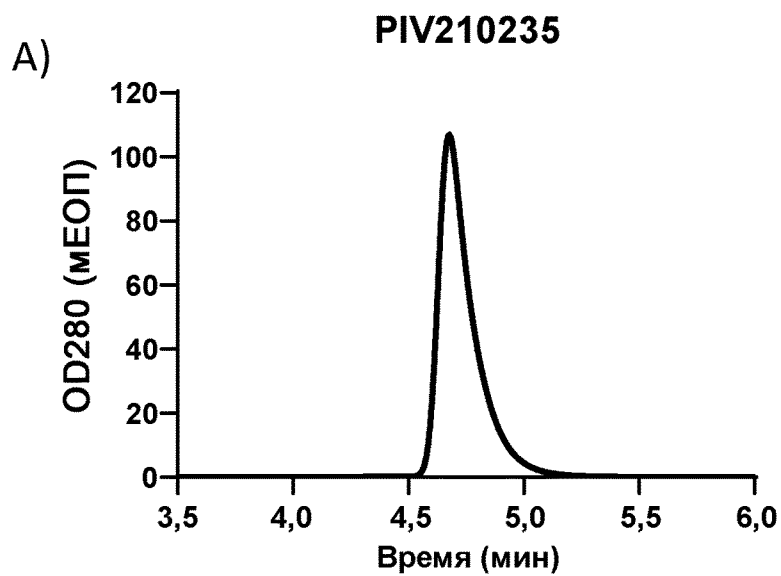
Б)

Описание конструктора	Выход [мг/л]	Измеренная масса [кДа]	Теоретическая масса [кДа]	Гидродинамический радиус (нм)	Температура плавления (°C)
PIV211368 S41P+Q89M/Q 222I+L168P+S 470V+S477V	64,26	169,6 (±1,863%)	154,87	6,356	66,5

В)



Фиг. 14



Б)

Описание конструкта	Выход [мг/л]	Измеренная масса [кДа]	Теоретическая масса [кДа]	Гидродинамический радиус (нм)	Температура плавления (°C)
PIV210235 S41P+Q89M/ Q222I+S470V +S477V	41,64	153,6 (±15,034%)	156,6	4,914	67,5

ФИГ. 15