

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202390203** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.04.04

(51) Int. Cl. *C07K 14/005* (2006.01)
C07K 14/165 (2006.01)
A61K 39/12 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.07.05

(54) **БЕЛКИ СЛИЯНИЯ НА ОСНОВЕ СТАБИЛИЗИРОВАННОГО ШИПОВИДНОГО БЕЛКА
КОРОНАВИРУСА**

(31) **62/705,584**

(32) **2020.07.06**

(33) **US**

(86) **PCT/EP2021/068505**

(87) **WO 2022/008438 2022.01.13**

(71) Заявитель:
**ЯНССЕН ФАРМАСЬЮТИКЛЗ, ИНК.
(US)**

(72) Изобретатель:

**Лангедейк Йоханнес Петрус Мария,
Рутген Люси, 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) В настоящем изобретении представлены стабилизированные рекомбинантные S-белки SARS-CoV-2 в конформации "до слияния", молекулы нуклеиновых кислот, кодирующие S-белки SARS-CoV-2, и пути их применения.

A1

202390203

202390203

A1

БЕЛКИ СЛИЯНИЯ НА ОСНОВЕ СТАБИЛИЗИРОВАННОГО ШИПОВИДНОГО БЕЛКА КОРОНАВИРУСА

5

Настоящее изобретение относится к области медицины. Настоящее изобретение, в частности, относится к стабилизированным рекомбинантным шиповидным (S) белкам коронавируса в конформации "до слияния", в частности к S-белкам SARS CoV-2, к молекулам нуклеиновой кислоты, кодирующим указанные S-белки SARS CoV-2, и путям их применения, например, в вакцинах.

10

Предпосылки изобретения

Коронавирусы (CoV) представляют собой вирусы с оболочкой, вызывающие инфекции дыхательных путей с легким течением и атипичную пневмонию у людей. CoV составляют большое семейство оболочечных вирусов с однонитевой положительной смысловой РНК, относящихся к порядку Nidovirales, которые могут инфицировать широкий спектр видов млекопитающих и птиц, вызывая респираторные или кишечные заболевания. Коронавирусы характеризуются наличием крупных тримерных шиповидных гликопротеинов (S), которые опосредуют связывание с рецепторами клетки-хозяина, а также слияние мембран вируса и клетки-хозяина.

15

20

SARS-CoV-2 представляет собой коронавирус, который появился у людей в 2019 году, передавшись из животного резервуара, и быстро распространился по всему миру. SARS-CoV-2 принадлежит к роду Betacoronavirus, как и MERS-CoV и SARS-CoV, все из которых берут свое происхождение от летучих мышей. Заболевание, вызываемое данным вирусом, получило название коронавирусной болезни 2019, сокращенно COVID-19. Симптомы COVID-19 варьируют от легких симптомов до тяжелой болезни и смерти в подтвержденных случаях COVID-19. В случае SARS-CoV-2 S-белок является основным поверхностным белком. S-белок образует гомотримеры и состоит из N-концевой субъединицы S1 и C-концевой субъединицы S2, ответственных за связывание с рецептором и слияние с мембраной соответственно. Недавние крио-ЭМ-реконструкции тримерных S-структур CoV альфа-, бета- и дельтакоронавирусов показали, что субъединица S1 содержит два отдельных домена: N-концевой домен (S1 NTD) и рецептор-связывающий домен (S1 RBD). SARS-CoV-2 использует свой S1 RBD

25

30

для связывания с человеческим ангиотензинпревращающим ферментом 2 (ACE2) (Hoffmann et. al. (2020); Wrapp et. al. (2020)).

S-белки вирусов семейства Coronaviridae классифицируются как белки слияния класса I и отвечают за слияние. S-белок обеспечивает слияние мембран вируса и клетки-хозяина путем необратимого рефолдинга белка из лабильной конформации "до слияния" в стабильную конформацию "после слияния". Как и многие другие белки слияния класса I, S-белок коронавируса требует связывания с рецептором и расщепления для индуцирования конформационного изменения, необходимого для слияния и проникновения (Belouzard и соавт. (2009); Follis и соавт. (2006); Bosch и соавт. (2008), Madu и соавт. (2009); Walls и соавт. (2016)). Примирование SARS-CoV2 включает расщепление S-белка посредством фурина в сайте расщепления фурином на границе между субъединицами S1 и S2 (S1/S2) и посредством TMPRSS2 в консервативном сайте выше пептида слияния (S2') (Bestle и соавт. (2020); Hoffmann и соавт. (2020)).

Для рефолдинга из конформации "до слияния" в конформацию "после слияния" рефолдингу необходимо подвергнуть две области, которые называются областью рефолдинга 1 (RR1) и областью рефолдинга 2 (RR2) (фиг. 1). Для всех белков слияния класса I RR1 содержит белок слияния (FP) и гептадный повтор 1 (HR1). После расщепления и связывания с рецептором участки спиралей, петель и нитей всех трех протомеров в тримере трансформируются в длинную непрерывную тримерную геликоидальную суперспираль. FP, расположенный в N-концевом сегменте RR1, в дальнейшем способен вытягиваться от вирусной мембраны и встраиваться в проксимальную часть мембраны целевой клетки. Затем область рефолдинга 2 (RR2), которая расположена в направлении C-конца от RR1 и ближе к трансмембранной области (TM) и которая содержит гептадный повтор 2 (HR2), перемещается на другую сторону белка слияния и связывает суперспиральный тример HR1 с доменом HR2 с образованием пучка из шести спиралей (6НВ).

Когда вирусные белки слияния, такие как S-белок SARS CoV-2, используются в качестве компонентов вакцины, фузогенная функция белков не является важной. Фактически, для индуцирования реактивных антител, которые могут связывать вирус, важна только мимикрия компонентом вакцины вируса. Следовательно, для разработки надежных эффективных компонентов вакцины желательно, чтобы метастабильные белки слияния поддерживались в своей конформации "до слияния". Полагают, что

стабилизированный белок слияния, такой как S белок SARS CoV-2, в конформации "до слияния" может индуцировать эффективный иммунный ответ.

5 В последние годы было предпринято несколько попыток стабилизировать различные белки слияния класса I, в том числе S-белки коронавируса. Было показано, что особенно успешным подходом является стабилизация так называемой шарнирной
10 петли на конце RR1, расположенной перед основной спиралью (WO2017/037196, Kraup и соавт. (2015); Rutten и соавт. (2020), Hastie и соавт. (2017)). Этот подход также оказался успешным для S-белков коронавируса, как показано для SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV2. (Pallesen и соавт. (2016); Wrapp и соавт. (2020)). Хотя мутации по типу замены на пролин в шарнирной петле действительно увеличивают уровень экспрессии S-белка коронавируса, S-белок может по-прежнему характеризоваться нестабильностью. Таким образом, для улучшения конструкции вакцины или S-белков, которые можно использовать, например, в качестве инструментов, например в качестве приманки для выделения моноклональных антител, желательна дополнительная
15 стабилизация.

С тех пор как новый вирус SARS-CoV-2 был впервые обнаружен у людей в конце 2019 года, миллионы людей были инфицированы и более чем сотни тысяч человек умерли в результате COVID-19, в частности, в результате того, что для SARS-CoV-2 и коронавирусов в целом не существует эффективного лечения. В дополнение, в
20 настоящее время не существует вакцины для предупреждения заболевания, индуцированного коронавирусом (COVID-19), что приводит к созданию большой неудовлетворенной медицинской потребности. Поскольку возникающие инфекционные заболевания, такие как COVID-19, представляют серьезную угрозу для состояния здоровья населения и экономических систем, существует острая потребность в новых
25 компонентах, которые можно применять, например, в вакцинах для предупреждения заболеваний органов дыхательной системы, индуцированных коронавирусом.

Сущность изобретения

В настоящем изобретении представлены стабилизированные рекомбинантные S-белки SARS CoV-2 в конформации "до слияния", т. е. S-белки SARS CoV-2, которые стабилизированы в конформации "до слияния", и их фрагменты.

5 В определенных вариантах осуществления S-белки SARS-CoV-2 в конформации "до слияния" представляют собой растворимые белки, предпочтительно тримерные растворимые белки.

10 В настоящем изобретении также представлены молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующие S-белки SARS CoV-2 в конформации "до слияния" и их фрагменты, а также векторы, например аденовирусные векторы, содержащие такие молекулы нуклеиновой кислоты.

В настоящем изобретении дополнительно представлены способы стабилизации S-белков SARS-CoV2 в конформации "до слияния" и S-белки SARS CoV2 "до слияния", получаемые с помощью указанных способов.

15 Кроме того, в настоящем изобретении представлены композиции, предпочтительно иммуногенные композиции, содержащие S-белок SARS-CoV-2 или его фрагмент, молекулу нуклеиновой кислоты и/или вектор, как описано в данном документе.

20 В настоящем изобретении также представлены композиции для применения в индуцировании иммунного ответа против S-белка SARS CoV-2 и в частности для их применения в качестве вакцины против ассоциированного с SARS-CoV-2 заболевания, например COVID-19.

25 Настоящее изобретение также относится к способам индуцирования у субъекта иммунного ответа против SARS CoV-2, предусматривающим введение субъекту эффективного количества S-белка SARS CoV-2 в конформации "до слияния" или его фрагмента, молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующей указанный S-белок SARS CoV-2, и/или вектора, содержащего указанную молекулу нуклеиновой кислоты, которые описаны в данном документе. Предпочтительно, индуцированный иммунный ответ характеризуется индуцированием выработки нейтрализующих антител к вирусу SARS CoV-2 и/или защитного иммунитета против вируса SARS CoV-2.

30 В конкретных аспектах настоящее изобретение относится к способам индуцирования у субъекта выработки антител к S-белку SARS CoV-2, предусматривающим введение субъекту эффективного количества иммуногенной композиции, содержащей S-белок SARS CoV-2 в конформации "до слияния" или его

фрагмент, молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую указанный S-белок SARS CoV-2, и/или вектор, содержащий указанную молекулу нуклеиновой кислоты, которые описаны в данном документе.

5 Настоящее изобретение также относится к применению S-белков SARS CoV-2 или их фрагментов, описанных в данном документе, для выделения моноклональных антител к S-белку SARS CoV-2 от инфицированных людей.

10 Также представлено применение S-белков SARS CoV-2 в конформации "до слияния" по настоящему изобретению в способах скрининга кандидатных противовирусных средств против SARS CoV-2, в том числе без ограничения антител к SARS CoV-2.

Краткое описание графических материалов

15 Вышеизложенное краткое описание, а также нижеследующее подробное описание настоящего изобретения будут более понятны при их рассмотрении в сочетании с прилагаемыми графическими материалами. Следует понимать, что настоящее изобретение не ограничивается конкретными вариантами осуществления, показанными на графических материалах.

20 Фиг. 1. Схематическое изображение консервативных элементов домена слияния S-белка SARS CoV-2. Головной домен содержит N-концевой (NTD) домен, рецептор-связывающий домен (RBD) и домены SD1 и SD2. Домен слияния содержит пептид слияния (FP), область рефолдинга 1 (RR1), область рефолдинга 2 (RR2), трансмембранную область (TM) и цитоплазматический хвост. Сайт расщепления между S1 и S2 и сайты расщепления S2' указаны стрелкой

25 Фиг. 2. Результаты аналитической SEC для образцов полустабильных тримерных S-белков SARS-CoV-2 после циклов замораживания-оттаивания. Тримерный S-белок согласно SEQ ID NO: 3 (A) и тот же белок, в котором метка заменена на C-метку (B) после мгновенной заморозки в жидком азоте и оттаивания 1 раз (темная сплошная линия) и 5 раз (светлая сплошная линия) по сравнению с незамороженным S-белком (пунктирная линия). Пик в момент времени 5 минут
30 соответствует S-тримеру.

Фиг. 3. Процент экспрессии S-тримера для S-белков с указанными мутациями, измеренный по связыванию ACE2-Fc в анализе AlphaLISA, по сравнению с контрольным нестабильным нерасщепленным S SARS-CoV-2 (с мутацией сайта фурина) (SEQ ID NO: 2). Протестированные рекомбинантные S-белки содержат

точечные мутации или дисульфидный мостик, как показано на фигуре, введенные в остов нестабильного нерасщепленного эктодомена S SARS-CoV-2 (SEQ ID NO: 2)(КО по фурину). Анализ проводили на неочищенных супернатантах культур клеток.

5 Фиг. 4. Полученный с помощью аналитической SEC профиль, показывающий пики тримера нестабильного нерасщепленного SARS-CoV-2 S (SEQ ID NO: 2) (пунктирные линии), по сравнению с вариантами с указанными точечными мутациями или дисульфидным мостиком (сплошные линии). Анализ проводили на неочищенных супернатантах культур клеток.)

10 **Подробное описание изобретения**

Как объяснялось выше, шиповидный белок (S) SARS-CoV-2 и других коронавирусов участвует в слиянии мембраны вируса с мембраной клетки-хозяина, что необходимо для инфекции. РНК S SARS-CoV-2 транслируется в белок-предшественник из 1273 аминокислот, который содержит последовательность сигнального пептида на N-конце (например, аминокислотные остатки 1-13 из SEQ ID NO: 1), которая удаляется 15 сигнальной пептидазой в эндоплазматическом ретикулуме. Примирование S-белка как правило предусматривает расщепление протеазами хозяина на границе между субъединицами S1 и S2 (S1/S2) в подмножестве коронавирусов (в том числе SARS CoV-2) и в консервативном сайте перед пептидом слияния (S2') во всех известных 20 коронавирусах. В случае SARS-CoV-2 фурин осуществляет расщепление в положении S1/S2 между остатками 685 и 686, и после этого внутри S2 в сайте S2' между остатками в положениях 815 и 816 осуществляется расщепление с помощью TMPRSS2. С-конец сайта S2' предполагаемого пептида слияния расположен на N-конце области рефолдинга 1 (фиг. 1).

25 **Вакцина против инфекции, вызванной SARS-CoV-2, в настоящее время еще не доступна. Возможны несколько форм вакцин, например генетические или векторные вакцины или, например, субъединичные вакцины на основе очищенного S-белка. Поскольку белки класса I являются метастабильными белками, повышение стабильности конформации "до слияния" белков слияния увеличивает уровень экспрессии белка, поскольку меньшая доля белка будет сворачиваться** 30 **несоответствующим образом, и большая доля белка будет успешно транспортироваться по секреторному пути. Следовательно, если стабильность конформации "до слияния" белка слияния класса I, например S-белка SARS CoV-2, повысить, иммуногенные свойства векторной вакцины будут улучшены, поскольку экспрессия S-белка будет**

выше, и конформация иммуногена будет сходной с конформацией "до слияния", которая распознается высокоактивными нейтрализующими и защитными антителами. Для субъединичных вакцин стабилизация S в конформации "до слияния" является еще более важной. Помимо важности высокой экспрессии, которая необходима для

5 успешного изготовления вакцины, поддержание конформации "до слияния" в процессе изготовления и во время хранения с течением времени имеет решающее значение для вакцин на основе белков. В дополнение, для вакцины на основе растворимой субъединицы необходимо осуществить усечение S-белка SARS CoV-2 путем делеции трансмембранной (TM) и цитоплазматической области с получением растворимого секретлируемого S-белка (sS). Поскольку TM-область отвечает за заякоривание в

10 мембране и обеспечивает увеличение стабильности, неспособный к заякориванию растворимый S-белок является в значительной степени более лабильным, чем полноразмерный белок, и будет с еще большей легкостью подвергаться рефолдингу в конечное состояние "после слияния". Для получения растворимого S-белка в

15 стабильной конформации "до слияния", который характеризуется высокими уровнями экспрессии и высокой стабильностью, необходимо, таким образом, стабилизировать конформацию "до слияния". Поскольку полноразмерный (связанный с мембраной) S-белок SARS CoV-2 также является метастабильным, для полноразмерного S-белка SARS CoV-2, т. е. содержащего TM- и цитоплазматическую область, также необходима

20 стабилизация конформации "до слияния", например в случае любого подхода по созданию любых ДНК, РНК, живых аттенуированных вакцин или векторных вакцин.

Таким образом, в настоящем изобретении представлены стабилизированные рекомбинантные S-белки SARS-CoV-2 в конформации "до слияния", содержащие домены S1 и S2 и содержащие по меньшей мере одну мутацию, выбранную из группы,

25 состоящей из мутации по меньшей мере одной аминокислоты в области петли, соответствующей аминокислотным остаткам 941-945, по типу замены на G и дисульфидного мостика между остатками 970 и 999, где нумерация положений аминокислот соответствует нумерации положений аминокислот в SEQ ID NO: 1, и их фрагменты. Согласно настоящему изобретению было продемонстрировано, что

30 присутствие G в области петли и/или дисульфидного мостика в указанных положениях повышает стабильность белков в конформации "до слияния". Согласно настоящему изобретению глицин (G) или дисульфидные мостики вводят путем замены (мутации) аминокислоты в этом положении на конкретную аминокислоту согласно настоящему изобретению. Таким образом, в соответствии с настоящим изобретением белки

предусматривают одну или несколько мутаций в своей аминокислотной последовательности, т. е. встречающаяся в природе аминокислота в этих положениях заменена другой аминокислотой.

5 Белки могут содержать мутацию по меньшей мере одной аминокислоты в области петли, соответствующей аминокислотным остаткам 941 – 945 G, в комбинации с дисульфидным мостиком между остатками 970 и 999.

В соответствии с настоящим изобретением следует понимать, что "дисульфидный мостик между остатками 970 и 999" означает, что аминокислоты в положениях 970 и 999 подверглись мутации по типу замены на C.

10 В определенных вариантах осуществления по меньшей мере одна мутация в области петли, соответствующей аминокислотным остаткам 941-945, представляет собой мутацию аминокислоты в положении 941 по типу замены на G.

15 Альтернативно или дополнительно по меньшей мере одна мутация в области петли, соответствующей аминокислотным остаткам 941-945, представляет собой мутацию аминокислоты в положении 943 по типу замены на G.

Альтернативно или дополнительно по меньшей мере одна мутация в области петли, соответствующей аминокислотным остаткам 941-945, представляет собой мутацию аминокислоты в положении 944 по типу замены на G.

20 В соответствии с настоящим изобретением таким образом одна или несколько аминокислот в области петли могут быть подвергнуты мутации по типу замены на G.

Белки по настоящему изобретению могут дополнительно содержать одну или несколько дополнительных мутаций, выбранных из группы, состоящей из: мутации по меньшей мере одной аминокислоты в области петли, соответствующей аминокислотным остаткам 941 – 945 по типу замены на R, мутации аминокислоты в положении 892, мутации аминокислоты в положении 614, мутации в положении 572, мутации в положении 532, дисульфидного мостика между остатками 880 и 888 и дисульфидного мостика между остатками 884 и 893, где нумерация положений аминокислот снова соответствует нумерации положений аминокислот в SEQ ID NO: 1.

30 В соответствии с настоящим изобретением следует понимать, что дополнительная мутация по меньшей мере одной аминокислоты в области петли, соответствующей аминокислотным остаткам 941–945, по типу замены на R означает мутацию по меньшей мере одной аминокислоты в указанной области петли, которая не была подвергнута мутации по типу замены на G.

В определенных вариантах осуществления по меньшей мере одна мутация в петлевой области, соответствующей аминокислотным остаткам 941-945, представляет собой мутацию аминокислоты в положении 942 по типу замены на Р.

5 Альтернативно или дополнительно по меньшей мере одна мутация в петлевой области, соответствующей аминокислотным остаткам 941-945, представляет собой мутацию аминокислоты в положении 941 по типу замены на Р.

Альтернативно или дополнительно по меньшей мере одна мутация в петлевой области, соответствующей аминокислотным остаткам 941-945, представляет собой мутацию аминокислоты в положении 944 по типу замены на Р.

10 Альтернативно или дополнительно мутация в положении 892 представляет собой мутацию по типу замены на Р.

Альтернативно или дополнительно мутация в положении 614 представляет собой мутацию по типу замены на N или G.

15 Альтернативно или дополнительно мутация в положении 532 представляет собой мутацию по типу замены на Р.

Альтернативно или дополнительно мутация в положении 572 представляет собой мутацию по типу замены на I.

20 В определенных вариантах осуществления белки не содержат одновременно дисульфидный мостик между остатками 880 и 888 и дисульфидный мостик между остатками 884 и 893.

В определенных вариантах осуществления белки SARS CoV-2 S дополнительно предусматривают устранение сайта расщепления фурином. Устранение сайта расщепления фурином, например, путем мутации одной или нескольких аминокислот в сайте расщепления фурином (таким образом, что белок не расщепляется фурином),
25 обеспечивает нерасщепляемость белка, что дополнительно повышает его стабильность. Устранение сайта расщепления фурином может быть достигнуто любым подходящим путем, известным специалисту в данной области техники. В определенных вариантах осуществления устранение сайта расщепления фурином предусматривает мутацию аминокислоты в положении 682 по типу замены на S и/или мутацию аминокислоты в
30 положении 685 по типу замены на G.

В определенных вариантах осуществления белки дополнительно содержат мутацию аминокислот в положении 986 и 987 по типу замены на пролин.

В определенных вариантах осуществления S-белки SARS CoV-2 по настоящему изобретению содержат по меньшей мере две мутации.

В определенных вариантах осуществления S-белки SARS CoV-2 по настоящему изобретению содержат по меньшей мере три мутации.

В определенных вариантах осуществления S-белки SARS CoV-2 по настоящему изобретению содержат по меньшей мере четыре мутации.

5 В определенных вариантах осуществления S-белки SARS CoV-2 по настоящему изобретению содержат по меньшей мере пять мутаций.

В определенных вариантах осуществления S-белки SARS CoV-2 по настоящему изобретению содержат по меньшей мере шесть мутаций.

10 Аминокислота в соответствии с настоящим изобретением может быть любой из двадцати встречающихся в природе (или 'стандартных' аминокислот) или их вариантов, таких как, например, D-аминокислоты (D-энантиомеры аминокислот с хиральным центром), или любыми вариантами, которые не встречаются в природе в белках, как, например, норлейцин. Стандартные аминокислоты можно разделить на несколько групп, исходя из их свойств. Важными факторами являются заряд,
15 гидрофильность или гидрофобность, размер и функциональные группы. Эти свойства являются важными для структуры белков и белок-белковых взаимодействий. Некоторые аминокислоты обладают специфическими свойствами, такие как цистеин, который может образовывать ковалентные дисульфидные связи (или дисульфидные мостики) с другими цистеиновыми остатками, пролин, который индуцирует повороты
20 полипептидного остова, и глицин, который является более гибким, чем другие аминокислоты. В таблице 1 представлены аббревиатуры и свойства стандартных аминокислот.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что вносить мутации в белок можно с помощью стандартных методик молекулярной биологии.

25 В определенных вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены рекомбинантные SARS-CoV-2 S-белки и их фрагменты, где аминокислота в положении 941 представляет собой G, аминокислота в положении 943 представляет собой G и/или аминокислота в положении 944 представляет собой G, и/или которые содержат дисульфидный мостик между остатками 970 и 999, где
30 нумерация положений аминокислот соответствует нумерации положений аминокислот в SEQ ID NO: 1.

В определенных вариантах осуществления белки SARS CoV-2 S дополнительно предусматривают устранение сайта расщепления фурином. Устранение сайта расщепления фурином, например, путем мутации одной или нескольких аминокислот в

сайте расщепления фурином (таким образом, что белок не расщепляется фурином), обеспечивает нерасщепляемость белка, что дополнительно повышает его стабильность. Устранение сайта расщепления фурином может быть достигнуто любым подходящим путем, известным специалисту в данной области техники. В определенных вариантах осуществления устранение сайта расщепления фурином предусматривает мутацию аминокислоты в положении 682 по типу замены на S и/или мутацию аминокислоты в положении 685 по типу замены на G.

В определенных вариантах осуществления белки дополнительно содержат мутацию аминокислот в положении 986 и 987 по типу замены на пролин.

В определенных вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены белки SARS-CoV 2, содержащие аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 8-119, или их фрагменты.

В предпочтительном варианте осуществления белки содержат делецию сайта расщепления фурином, мутацию аминокислоты в положении 614 по типу замены на N или G, мутацию аминокислоты в положении 892 по типу замены на P, мутацию аминокислоты в положении 942 по типу замены на P, мутацию аминокислоты в положении 943 по типу замены на G и мутацию аминокислоты в положении 987 по типу замены на P. При введении этих мутаций в аминокислотную последовательность S-эктодомена SARS CoV-2, получают стабильные растворимые тримерные S-белки SARS CoV-2 без необходимости добавления гетерологичного домена тримеризации.

Используемый в данном документе термин "фрагмент" относится к пептиду, который характеризуется наличием amino-концевой, и/или карбокси-концевой, и/или внутренней делеции, но в котором остальная аминокислотная последовательность идентична соответствующим положениям в последовательности S-белка SARS CoV-2, например полноразмерной последовательности S-белка SARS CoV-2. Понятно, что для индуцирования иммунного ответа и в целом для целей вакцинации белок не должен быть полноразмерным и не должен иметь все функции белка дикого типа, и фрагменты белка являются в равной мере пригодными. Фрагмент согласно настоящему изобретению представляет собой иммунологически активный фрагмент, и, как правило, он содержит по меньшей мере 15 аминокислот или по меньшей мере 30 аминокислот S-белка SARS CoV-2. В определенных вариантах осуществления он содержит по меньшей мере 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500 или 550 аминокислот S-белка SARS CoV-2. В определенном варианте осуществления фрагмент представляет собой эктодомен SARS CoV2.

В определенных вариантах осуществления белки по настоящему изобретению представляют собой растворимые белки, например эктодомены S-белка, и содержат усеченный домен S2. Как используется в данном документе, "усеченный" домен S2 относится к домену S2, который не представляет собой полноразмерный домен S2, т. е. где на N-конце или C-конце один или несколько аминокислотных остатков были удалены. В соответствии с настоящим изобретением, по меньшей мере, трансмембранный домен и цитоплазматический домен удаляют для обеспечения экспрессии в виде растворимого эктодомена (соответствующего аминокислотам 1-1208 SEQ ID NO: 1). Для стабилизации такого растворимого S-белка SARS CoV-2 в конформации "до слияния" гетерологичный домен тримеризации, например домен тримеризации на основе фибритина, может быть слит с C-концом эктодомена S-белка коронавируса. Этот домен фибритина или "фолдон" получают из T4-фибритина и ранее он был описан как искусственный домен, обуславливающий природную тримеризацию (Letarov и соавт., (1993); S-Guthe и соавт., (2004)). Таким образом, в определенных вариантах осуществления трансмембранная область заменена гетерологичным доменом тримеризации. В предпочтительном варианте осуществления гетерологичный домен тримеризации представляет собой фолдоновый домен, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:4. Однако следует понимать, что в соответствии с настоящим изобретением также возможны другие домены тримеризации. Также возможно, что белки не содержат гетерологичного домена тримеризации.

Таким образом, в определенных предпочтительных вариантах осуществления растворимые S-белки SARS CoV-2 не содержат гетерологичного домена тримеризации.

S-белки SARS CoV-2 в конформации "до слияния" по настоящему изобретению являются тримерными и стабильными, т. е. не характеризуются легким переходом в конформацию "после слияния" после обработки белков, как, например, после очистки, циклов замораживания-оттаивания и/или хранения и т. д. В определенных вариантах осуществления S-белки SARS-CoV-2 в конформации "до слияния" характеризуются повышенной стабильностью по сравнению с S-белками SARS-CoV-2 без мутаций по настоящему изобретению, например, на что указывает повышенная температура плавления (измеренная, например, с помощью дифференциальной сканирующей флуориметрии).

Белки по настоящему изобретению могут содержать сигнальный пептид, также называемый сигнальной последовательностью или лидерным пептидом, соответствующий аминокислотам 1-13 из SEQ ID NO: 1. Сигнальные пептиды

представляют собой короткие (обычно 5-30 аминокислот в длину) пептиды, присутствующие на N-конце большинства вновь синтезированных белков которые направляются по секреторному пути. В определенных вариантах осуществления белки в соответствии с настоящим изобретением не содержат сигнального пептида.

5 В определенных вариантах осуществления белки содержат последовательность метки, например HIS-метку или C-метку. His-метка (или полигистидиновая метка) представляет собой аминокислотный мотив в белках, который состоит из по меньшей мере пяти остатков гистидина (H), предпочтительно на N- или C-конце белка, который, как правило, используют для целей очистки. В определенных вариантах осуществления
10 белки в соответствии с настоящим изобретением не содержат последовательность метки. Альтернативно для этих целей можно использовать другие метки, например C-метку.

В настоящем изобретении также представлены способы стабилизации S-белка SARS CoV-2, при этом указанный способ включает введение в аминокислотную
15 последовательность S-белка SARS CoV-2 по меньшей мере одной мутации, выбранной из группы, состоящей из мутации по меньшей мере одной аминокислоты в области петли, соответствующей аминокислотным остаткам 941-945, по типу замены на G и дисульфидного мостика между остатками 970 и 999, где нумерация положений аминокислот соответствует с нумерации положений аминокислот в SEQ ID NO: 1.

20 В определенных вариантах осуществления по меньшей мере одна мутация в области петли, соответствующей аминокислотным остаткам 941-945, представляет собой мутацию аминокислоты в положении 941 по типу замены на G.

Альтернативно или дополнительно по меньшей мере одна мутация в области
25 петли, соответствующей аминокислотным остаткам 941-945, представляет собой мутацию аминокислоты в положении 943 по типу замены на G.

Альтернативно или дополнительно по меньшей мере одна мутация в области
петли, соответствующей аминокислотным остаткам 941-945, представляет собой мутацию аминокислоты в положении 944 по типу замены на G.

30 В определенных вариантах осуществления способы дополнительно включают удаление сайта расщепления фурином. Устранение сайта расщепления фурином можно осуществить любым способом, известным в данной области техники.

В определенных вариантах осуществления делеция сайта расщепления фурином предусматривает введение мутации аминокислоты в положении 682 по типу замены на S и/или мутации аминокислоты в положении 685 по типу замены на G.

В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно предусматривают введение мутации аминокислот в положениях 986 и 987 по типу замены на пролин.

5 В настоящем изобретении дополнительно представлены молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующие S-белки SARS CoV-2 в соответствии с настоящим изобретением. Термин "молекула нуклеиновой кислоты", используемый в настоящем изобретении, относится к полимерной форме нуклеотидов (т. е. полинуклеотидам) и включает как ДНК (например, кДНК, геномную ДНК), так и РНК и синтетические формы и смешанные полимеры вышеперечисленных.

10 В предпочтительных вариантах осуществления молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующие белки в соответствии с настоящим изобретением, являются оптимизированными по кодомам для экспрессии в клетках млекопитающего, предпочтительно клетках человека или клетках насекомого. Способы оптимизации кодонов известны и были описаны ранее (например, WO 96/09378 для клеток

15 млекопитающих). Последовательность считается оптимизированной по кодомам, если по меньшей мере один кодон, не являющийся предпочтительным, по сравнению с последовательностью дикого типа замещен кодоном, который является более предпочтительным. В данном документе кодон, не являющийся предпочтительным, представляет собой кодон, который используется менее часто в организме, чем другой

20 кодон, кодирующий такую же аминокислоту, а кодон, являющийся более предпочтительным, представляет собой кодон, который используется более часто в организме, чем кодон, не являющийся предпочтительным. Частоту использования кодонов для конкретного организма можно найти в таблицах частоты использования кодонов, как, например, на сайте <http://www.kazusa.or.jp/codon>. Предпочтительно, более

25 одного кодона, не являющегося предпочтительным, предпочтительно, большинство или все кодоны, не являющиеся предпочтительными, замещают кодонами, которые являются более предпочтительными. Предпочтительно, в оптимизированной по кодомам последовательности используют кодоны, наиболее часто используемые в организме. Как правило, замещение предпочтительными кодонами приводит к более

30 высокой экспрессии.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что в результате вырожденности генетического кода несколько различных полинуклеотидов и молекул нуклеиновой кислоты могут кодировать один и тот же белок. Также понятно, что специалисты в данной области техники с помощью стандартных методик могут

осуществлять нуклеотидные замены, которые не влияют на последовательность белка, кодируемую молекулами нуклеиновой кислоты, для достижения соответствия использованию кодонов в любом конкретном организме-хозяине, в котором будут экспрессироваться эти белки. Следовательно, 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 интроны или могут не включать их.

10 Последовательности нуклеиновой кислоты можно клонировать с помощью стандартных методик молекулярной биологии или получать *de novo* путем синтеза ДНК, который можно осуществлять с помощью стандартных процедур с участием компаний, предоставляющих услуги в области синтеза ДНК и/или молекулярного клонирования (например, GeneArt, GenScript, Invitrogen, Eurofins).

15 В настоящем изобретении также представлены векторы, содержащие молекулу нуклеиновой кислоты, описанную выше. Таким образом, в определенных вариантах осуществления молекула нуклеиновой кислоты в соответствии с настоящим изобретением является частью вектора. С такими векторами можно легко проводить манипуляции с помощью способов, хорошо известных специалисту в данной области техники, и их, например, можно сконструировать так, чтобы они были способны к репликации в прокариотических и/или эукариотических клетках. В дополнение, многие векторы можно использовать для трансформации эукариотических клеток, и они будут интегрироваться целиком или частично в геном таких клеток, что приведет в результате к получению стабильных клеток-хозяев, содержащих в их геноме 20 необходимую нуклеиновую кислоту. Применяемый вектор может представлять собой любой вектор, который подходит для клонирования ДНК и который можно применять для обеспечения транскрипции нуклеиновой кислоты, представляющей интерес.

25 В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения вектор представляет собой аденовирусный вектор. Аденовирус согласно настоящему изобретению принадлежит к семейству *Adenoviridae* и предпочтительно представляет собой аденовирус, принадлежащий к роду *Mastadenovirus*. Он может представлять собой аденовирус человека, а также аденовирус, который инфицирует другие виды, в том числе без ограничения аденовирус крупного рогатого скота (например, аденовирус крупного рогатого скота 3, BAdV3), аденовирус собак (например, CAdV2), аденовирус

свиней (например, PAdV3 или 5) или аденовирус обезьян (который включает аденовирус нечеловекообразных обезьян и аденовирус человекообразных обезьян, как, например, аденовирус шимпанзе или аденовирус горилл). Аденовирус предпочтительно представляет собой аденовирус человека (HAdV или AdHu) или аденовирус обезьян, как, например, аденовирус шимпанзе или горилл (ChAd, AdCh или SAdV) или аденовирус макаки-резус (RhAd). В настоящем изобретении подразумевают аденовирус человека, если он упоминается как Ad без указания вида, т. е. краткое обозначение "Ad26" означает то же, что и HAdV26, который представляет собой аденовирус человека серотипа 26. Также используемое в данном документе обозначение "rAd" означает рекомбинантный аденовирус, например "rAd26" относится к рекомбинантному аденовирусу человека серотипа 26.

Исследования наиболее высокого уровня были проведены с использованием аденовирусов человека, при этом аденовирусы человека являются предпочтительными в соответствии с определенными аспектами настоящего изобретения. В определенных предпочтительных вариантах осуществления в основе рекомбинантного аденовируса согласно настоящему изобретению лежит аденовирус человека. В предпочтительных вариантах осуществления в основе рекомбинантного аденовируса лежит аденовирус человека серотипа 5, 11, 26, 34, 35, 48, 49, 50, 52 и т. д. Согласно особенно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения аденовирус представляет собой аденовирус человека серотипа 26. Преимущества данных серотипов включают низкую серопревалентность и/или низкие титры предсуществующих нейтрализующих антител в популяции людей и опыт применения у субъектов-людей в клинических испытаниях.

Обычно аденовирусы обезьян также характеризуются низкой серопревалентностью и/или низкими титрами предсуществующих нейтрализующих антител в популяции человека, при этом было опубликовано значительное количество работ по использованию векторов на основе аденовируса шимпанзе (например, US6083716; WO 2005/071093; WO 2010/086189; WO 2010085984; 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; также см. обзор Bangari and Mittal, 2006, Vaccine 24: 849-62; и обзор Lasaro and Ertl, 2009, Mol Ther 17: 1333-39). Следовательно, в других вариантах осуществления в основе рекомбинантного аденовируса согласно настоящему изобретению лежит аденовирус обезьян, например аденовирус шимпанзе. В определенных вариантах осуществления в основе

рекомбинантного аденовируса лежит аденовирус обезьян 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 определенных вариантах осуществления в основе рекомбинантного аденовируса лежит аденовирус шимпанзе, например ChAdOx 1 (см., например, WO 2012/172277) или ChAdOx 2 (см., например, WO 2018/215766). В определенных вариантах осуществления в основе рекомбинантного аденовируса лежит аденовирус шимпанзе, например BZ28 (см., например, WO 2019/086466). В определенных вариантах осуществления в основе рекомбинантного аденовируса лежит аденовирус гориллы, например BLY6 (см., например, WO 2019/086456) или BZ1 (см., например, WO 2019/086466).

Аденовирусный вектор предпочтительно представляет собой дефектный по репликации рекомбинантный вирусный вектор, такой как rAd26, rAd35, rAd48, rAd5HVR48 и т. д.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения аденовирусные векторы содержат капсидные белки из редких серотипов, например в том числе Ad26. В типичном варианте осуществления вектор представляет собой вирус rAd26. "Капсидный белок аденовируса" относится к белку в капсиде аденовируса (например, векторы на основе Ad26, Ad35, rAd48, rAd5HVR48), который участвует в определении серотипа и/или тропизма конкретного аденовируса. Капсидные белки аденовирусов, как правило, включают белки фибер, пентон и/или гексон. Как используется в данном документе, "капсидный белок" конкретного аденовируса, как, например, "капсидный белок Ad26", может представлять собой, например, химерный капсидный белок, который содержит по меньшей мере часть капсидного белка Ad26. В определенных вариантах осуществления капсидный белок представляет собой целый капсидный белок Ad26. В определенных вариантах осуществления гексон, пентон и фибер относятся к Ad26.

Специалисту средней квалификации в данной области техники будет понятно, что элементы, полученные из нескольких серотипов, можно объединять в одном рекомбинантном аденовирусном векторе. Таким образом можно получить химерный аденовирус, в котором сочетаются требуемые свойства различных серотипов. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления в случае химерного аденовируса по настоящему изобретению может сочетаться отсутствие предсуществующего иммунитета в отношении первого серотипа с такими характеристиками, как температурная стабильность, сборка, заякоривание, выход при получении,

перенаправленная или улучшенная инфекционность, стабильность ДНК в клетке-мишени и т. п. См., например, WO 2006/040330 в отношении химерного аденовируса Ad5HVR48, который содержит остов Ad5, в котором имеется частично капсид Ad48, а также, например, WO 2019/086461 в отношении химерных аденовирусов Ad26HVRPtr1, Ad26HVRPtr12 и Ad26HVRPtr13, которые содержат остов вируса Ad26, в котором имеются частично капсидные белки Ptr1, Ptr12 и Ptr13 соответственно)

В определенных вариантах осуществления рекомбинантный аденовирусный вектор, применимый в настоящем изобретении, получен главным образом или полностью из Ad26 (т. е. вектор представляет собой гAd26). В некоторых вариантах осуществления аденовирус является дефектным по репликации, например, ввиду того, что он содержит делецию в области E1 генома. Для аденовирусов, получаемых из аденовируса, не принадлежащего к группе C, такого как Ad26 или Ad35, обычной практикой является замена кодирующей последовательности E4-orf6 аденовируса на E4-orf6 аденовируса характерной для человека подгруппы C, такого как Ad5. Это обеспечивает возможность размножения таких аденовирусов в хорошо известных дополняющих линиях клеток, которые экспрессируют гены E1 Ad5, таких как, 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 смогут реплицироваться в недополняющих клетках, которые не экспрессируют гены E1 Ad5.

Получение рекомбинантных аденовирусных векторов хорошо известно из уровня техники. Получение векторов на основе гAd26 описано, например, в WO 2007/104792 и в работе Abbink et al., (2007) Virol 81(9): 4654-63. Иллюстративные геномные последовательности аденовируса Ad26 находятся в GenBank под номером доступа EF 153474 и под SEQ ID NO: 1 в WO 2007/104792. Примеры векторов, применимых в настоящем изобретении, включают, например, векторы, описанные в WO2012/082918, раскрытие которого включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Как правило, вектор, применимый в настоящем изобретении, получают с применением нуклеиновой кислоты, содержащей целый геном рекомбинантного аденовируса (например, плазмиды, космиды или бакуловирусного вектора). Таким образом, в настоящем изобретении также представлены выделенные молекулы нуклеиновой кислоты, которые кодируют аденовирусные векторы по настоящему изобретению. Молекулы нуклеиновой кислоты по настоящему изобретению могут быть

представлены в форме РНК или в форме ДНК, полученных путем клонирования или изготовленных синтетическим путем. ДНК может быть двухнитевой или однонитевой.

Аденовирусные векторы, применимые в настоящем изобретении, как правило, являются дефектными по репликации. В этих вариантах осуществления вирус делают
5 дефектным по репликации путем делеции или инактивации областей, критически важных для репликации вируса, таких как область E1. Области могут быть в значительной степени подвергнуты делеции или инактивации, например, путем вставки гена, представляющего интерес, такого как ген, кодирующий S-белок SARS-CoV2 (обычно соединенный с промотором), в данную область. В некоторых вариантах
10 осуществления векторы по настоящему изобретению могут предусматривать делеции в других областях, таких как области E2, E3 или E4, или вставки гетерологичных генов, соединенных с промотором, в одной или нескольких из этих областей. В случае аденовирусов с мутацией в E2 или E4 для получения рекомбинантных аденовирусов обычно применяют линии клеток, дополняющие E2 и/или E4. Мутации в области E3 аденовируса не обязательно должны дополняться линией клеток, поскольку E3 не
15 требуется для репликации.

Пакующую линию клеток, как правило, применяют для получения достаточных количеств аденовирусных векторов для применения в настоящем изобретении. Пакующая клетка представляет собой клетку, которая содержит те гены, которые были
20 подвергнуты делеции или инактивации в дефектном по репликации векторе, что тем самым позволяет вирусу реплицироваться в клетке. Подходящие пакующие линии клеток для аденовирусов с делецией в области E1 включают, например, PER.C6, 911, 293 и A549-E1.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения вектор
25 представляет собой аденовирусный вектор и более предпочтительно вектор на основе rAd26, наиболее предпочтительно вектор на основе rAd26 с делецией по меньшей мере в области E1 генома аденовируса, например, такой как описанный в Abbink, J Virol, 2007. 81(9): стр. 4654-63, которая включена в данный документ посредством ссылки. Как правило, последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую
30 стабилизированный S-белок SARS-CoV2, клонируют в область E1 и/или E3 генома аденовируса.

Клетки-хозяева, содержащие молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующие S-белки SARS CoV-2 в конформации "до слияния", также образуют часть настоящего изобретения. S-белки SARS CoV-2 в конформации "до слияния" можно получать

5 посредством технологии рекомбинантной ДНК, включающей обеспечение экспрессии молекул в клетках-хозяевах, например клетках яичника китайского хомячка (СНО), линиях опухолевых клеток, клетках ВНК, линиях клеток человека, таких как клетки НЕК293, клетки PER.C6, или клетках дрожжей, грибов, насекомых и т. п., или в
10 трансгенных животных или растениях. В определенных вариантах осуществления клетки происходят из многоклеточного организма, в определенных вариантах осуществления они происходят из позвоночных или беспозвоночных. В определенных вариантах осуществления клетки представляют собой клетки млекопитающего, например клетки человека или клетки насекомого. В целом, получение
15 рекомбинантных белков, таких как S-белки SARS CoV-2 в конформации "до слияния" по настоящему изобретению, в клетке-хозяине предусматривает введение гетерологичной молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующей белок в экспрессируемом формате, в клетку-хозяина, культивирование клеток в условиях, способствующих экспрессии молекулы нуклеиновой кислоты, и обеспечение
20 экспрессии белка в указанной клетке. Молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая белок в экспрессируемом формате, может находиться в форме кассеты экспрессии и для нее обычно требуются последовательности, способствующие экспрессии нуклеиновой кислоты, такие как энхансер(энхансеры), промотор, сигнал полиаденилирования и т. п. Специалист в данной области техники осведомлен о том,
25 что для достижения экспрессии гена в клетках-хозяевах можно использовать различные промоторы. Промоторы могут быть конститутивными или регулируемыми, и их можно получить из разных источников, в том числе вирусов, прокариотических или эукариотических источников, или разработать искусственным путем.

30 Среды для культивирования клеток доступны от различных поставщиков, и подходящую среду можно обычно выбрать для клетки-хозяина для экспрессии белка, представляющего интерес, в данном случае S-белков SARS CoV-2 в конформации "до слияния". Подходящая среда может содержать сыворотку крови или может не содержать ее.

"Гетерологичная молекула нуклеиновой кислоты" (также называемая в данном документе 'трансгеном') представляет собой молекулу нуклеиновой кислоты, которая в
35 природе не присутствует в клетке-хозяине. Ее вводят, например, в вектор с помощью стандартных методик молекулярной биологии. Трансген, как правило, функционально соединен с последовательностями, контролирующими экспрессию. Это можно выполнять, например, путем помещения нуклеиновой кислоты, кодирующей

трансен(трансены), под контроль промотора. Можно добавлять дополнительные регуляторные последовательности. Для экспрессии трансгена(трансенов) можно использовать многие промоторы, и они известны специалисту в данной области техники, например, они могут включать промоторы вируса, млекопитающего, синтетические промоторы и т. п. Неограничивающим примером подходящего промотора для обеспечения экспрессии в эукариотических клетках является промотор CMV (US 5385839), например промотор немедленно-раннего ответа CMV, например, содержащий нукл. от -735 до +95 из энхансера/промотора гена немедленно-раннего ответа CMV. Сигнал полиаденилирования, например сигнал поли(А) гена бычьего гормона роста (US 5122458), может располагаться позади трансгена(трансенов). В качестве альтернативы несколько широко используемых векторов экспрессии можно получить на основании знаний из уровня техники и из коммерческих источников, например, серии векторов pcDNA и pEF от Invitrogen, pMSCV и pTK-Hyg от BD Sciences, pCMV-Script от Stratagene и т. д., которые можно применять для рекомбинантной экспрессии белка, представляющего интерес, или для получения подходящих промоторов и/или последовательностей терминаторов транскрипции, последовательностей поли(А) и т. п.

Культура клеток может представлять собой любой тип культуры клеток, в том числе адгезивную культуру клеток, например, клетки, прикрепленные к поверхности сосуда для культивирования или к микроносителям, а также суспензионную культуру. Для крупномасштабного культивирования большинства суспензионных культур применяют периодический процесс или периодический процесс с подпиткой, поскольку они являются наиболее простыми для управления и увеличения масштаба. В настоящее время непрерывные процессы, основанные на принципах перфузии, становятся более распространенными, и они также являются подходящими. Подходящие среды для культивирования также хорошо известны специалисту в данной области и могут, как правило, быть получены из коммерческих источников в больших количествах или изготовлены по заказу в соответствии со стандартными протоколами. Культивирование можно проводить, например, в чашках, роллер-флаконах или в биореакторах, используя периодические, подпитываемые, непрерывные системы и т. п. Известны подходящие условия для культивирования клеток (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 настоящем изобретении также представлены композиции, содержащие S-белок SARS CoV-2 в конформации "до слияния", и/или молекулу нуклеиновой кислоты, и/или вектор, которые описаны выше. В настоящем изобретении также представлены композиции, содержащие молекулу нуклеиновой кислоты и/или вектор, кодирующие такой S-белок SARS CoV-2 в конформации "до слияния". В настоящем изобретении дополнительно представлены иммуногенные композиции, содержащие S-белок SARS CoV-2 в конформации "до слияния", и/или молекулу нуклеиновой кислоты, и/или вектор, которые описаны выше. В настоящем изобретении также представлено применение стабилизированного S-белка SARS CoV-2 в конформации "до слияния", молекулы нуклеиновой кислоты и/или вектора в соответствии с настоящим изобретением для индуцирования иммунного ответа на S-белок SARS-CoV-2 у субъекта. Дополнительно представлены способы индуцирования у субъекта иммунного ответа на S-белок SARS CoV-2, включающие введение субъекту S-белка SARS CoV-2 в конформации "до слияния", и/или молекулы нуклеиновой кислоты, и/или вектора в соответствии с настоящим изобретением. Также представлены S-белки SARS-CoV-2 в конформации "до слияния", молекулы нуклеиновой кислоты и/или векторы в соответствии с настоящим изобретением для индуцирования иммунного ответа на S-белок SARS CoV-2 у субъекта. Дополнительно представлено применение S-белков SARS CoV-2 в конформации "до слияния", и/или молекул нуклеиновой кислоты, и/или векторов в соответствии с настоящим изобретением для изготовления лекарственного препарата для применения в индуцировании иммунного ответа на S-белок SARS CoV-2 у субъекта. В определенных вариантах осуществления молекула нуклеиновой кислоты представляет собой молекулу ДНК и/или РНК.

S-белки SARS CoV-2 в конформации "до слияния", молекулы нуклеиновой кислоты или векторы по настоящему изобретению можно применять для предупреждения (профилактики, в том числе постконтактной профилактики) инфекций, вызванных SARS CoV-2. В определенных вариантах осуществления предупреждение может быть направлено на группы пациентов, которые восприимчивы к инфекции, вызываемой SARS CoV-2, и/или подвержены риску заражения таковой, или у которых была диагностирована инфекция, вызванная SARS CoV-2. Такие целевые группы включают без ограничения, например, пожилых (например, ≥ 50 лет, ≥ 60 лет и предпочтительно ≥ 65 лет), госпитализированных пациентов и пациентов, которые получали лечение противовирусным соединением, но у которых наблюдался

неудовлетворительный противовирусный ответ. В определенных вариантах осуществления целевая популяция включает субъектов-людей в возрасте от 2 месяцев.

S-белки SARS CoV-2 в конформации "до слияния", молекулы нуклеиновой кислоты и/или векторы в соответствии с настоящим изобретением можно применять, например, в отдельности для лечения и/или профилактики заболевания или состояния, вызываемого SARS CoV-2, или в комбинации с другими профилактическими и/или терапевтическими средствами лечения, такими как (существующие или разработанные в будущем) вакцины, противовирусные средства и/или моноклональные антитела.

В настоящем изобретении дополнительно представлены способы предупреждения и/или лечения инфекции, вызванной SARS CoV-2, у субъекта с использованием S-белков SARS CoV-2 в конформации "до слияния", молекул нуклеиновой кислоты и/или векторов в соответствии с настоящим изобретением. В конкретном варианте осуществления способ предупреждения и/или лечения инфекции, вызванной SARS CoV-2, у субъекта предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества S-белка SARS CoV-2 в конформации "до слияния", молекулы нуклеиновой кислоты и/или вектора, которые описаны выше. Терапевтически эффективное количество относится к количеству белка, молекулы нуклеиновой кислоты или вектора, которое является эффективным для предупреждения, облегчения и/или лечения заболевания или состояния, возникшего в результате инфекции, вызванной SARS CoV-2. Предупреждение охватывает подавление или уменьшение распространения SARS CoV-2, или подавление или уменьшение проявления, развития или прогрессирования одного или нескольких симптомов, ассоциированных с инфекцией, вызванной SARS CoV-2. Облегчение, как используется в данном документе, может относиться к уменьшению видимых или осязаемых симптомов заболевания, вирусемии или других поддающихся измерению проявлений инфекции, вызванной SARS CoV-2.

Для введения субъектам, таким как люди, в настоящем изобретении могут применяться фармацевтические композиции, содержащие S-белок SARS CoV-2 в конформации "до слияния", молекулу нуклеиновой кислоты и/или вектор, которые описаны в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество. В контексте настоящего изобретения термин "фармацевтически приемлемый" означает, что носитель или вспомогательное вещество в используемых дозировках и концентрациях не будет вызывать каких-либо нежелательных или неблагоприятных эффектов у субъектов, которым их вводят. Такие

фармацевтически приемлемые носители и вспомогательные вещества хорошо известны из уровня техники (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]). S-белки CoV или молекулы нуклеиновой кислоты предпочтительно составляют и вводят в виде стерильного раствора, хотя также возможно использование лиофилизированных препаратов. Стерильные растворы получают с помощью стерилизующей фильтрации или с помощью других способов, известных per se в данной области техники. Затем растворы лиофилизируют или заполняют ими контейнеры, предназначенные для лекарственных форм. Значение pH раствора, как правило, находится в диапазоне pH 3,0-9,5, например pH 5,0-7,5. S-белки CoV обычно находятся в растворе, содержащем подходящий фармацевтически приемлемый буфер, и композиция также может содержать соль. Необязательно может присутствовать стабилизирующее средство, такое как альбумин. В определенных вариантах осуществления добавляют детергент. В определенных вариантах осуществления S-белки CoV могут быть составлены в виде инъекционного препарата.

В определенных вариантах осуществления композиция в соответствии с настоящим изобретением дополнительно содержит один или несколько адъювантов. Адъюванты, как известно из уровня техники, дополнительно повышают иммунный ответ в отношении применяемой антигенной детерминанты. Термины "адъювант" и "иммуностимулятор" используются в данном документе взаимозаменяемо, и их определяют как одно или несколько веществ, которые вызывают стимуляцию иммунной системы. В данном контексте адъювант используют для усиления иммунного ответа на S-белки SARS CoV-2 по настоящему изобретению. Примеры подходящих адъювантов включают соли алюминия, такие как гидроксид алюминия и/или фосфат алюминия; композиции в виде масляных эмульсий (или композиции типа масло-в-воде), в том числе сквален-водные эмульсии, такие как MF59 (см., например, WO 90/14837); составы с сапонидами, такие как, например, QS21 и иммуностимулирующие комплексы (ISCOMS) (см., например, US 5057540; WO 90/03184, WO 96/11711, WO 2004/004762, WO 2005/002620); вещества, происходящие из бактерий или микроорганизмов, примерами которых являются монофосфорил-липид А (MPL), 3-О-деацелированный MPL (3dMPL), олигонуклеотиды, содержащие мотив CpG, ADP-рибозилирующие токсины бактерий

или их мутантные формы, такие как термолабильный энтеротоксин LT из *E. coli*, холерный токсин СТ и т. п.; белки эукариотов (например, антитела или их фрагменты (например, направленные против самого антигена или CD1a, CD3, CD7, CD80) и лиганды к рецепторам (например, CD40L, GMCSF, GCSF и т. д.), которые стимулируют

5 иммунный ответ при взаимодействии с реципиентными клетками. В определенных вариантах осуществления композиции по настоящему изобретению содержат в качестве адъюванта алюминий, например, в форме гидроксида алюминия, фосфата алюминия, фосфата алюминия-калия или их комбинации, в концентрациях 0,05-5 мг, например 0,075-1,0 мг, алюминия на дозу.

10 S-белки SARS CoV-2 в конформации "до слияния" можно также вводить в комбинации с наночастицами или в виде конъюгированных с наночастицами, такими как, например, полимеры, липосомы, виросомы, вирусоподобные частицы. S-белки SARS CoV-2 "до слияния" могут быть комбинированы с наночастицами, инкапсулированы в наночастицах или конъюгированы с наночастицами с адъювантом

15 или без него. Инкапсулирование в липосомы описано, например, в US 4235877. Конъюгирование с макромолекулами раскрыто, например, в US 4372945 или US 4474757.

В других вариантах осуществления композиции не содержат адъювантов.

В определенных вариантах осуществления в настоящем изобретении

20 представлены способы получения вакцины против вируса SARS CoV-2, предусматривающие обеспечение композиции в соответствии с настоящим изобретением и помещению ее в фармацевтически приемлемую композицию. Термин "вакцина" относится к средству или композиции, содержащим активный компонент, который является эффективным для индуцирования у субъекта определенной степени

25 иммунитета к определенному патогенному микроорганизму или заболеванию, которые приведут по меньшей мере к снижению (до полного отсутствия включительно) тяжести, продолжительности или другого проявления симптомов, ассоциированных с инфекцией, вызванной патогенным микроорганизмом, или заболеванием. В настоящем изобретении вакцина содержит эффективное количество S-белка SARS CoV-2 в

30 конформации "до слияния", и/или молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующей S-белок SARS CoV-2 в конформации "до слияния", и/или вектора, содержащего указанную молекулу нуклеиновой кислоты, которое приводит в результате к формированию иммунного ответа на S-белок SARS CoV-2. Это обеспечивает способ предупреждения тяжелого заболевания нижних дыхательных путей, приводящего к

госпитализации, и снижает частоту возникновения у субъекта осложнений, таких как пневмония и бронхолит, обусловленных инфицированием SARS CoV-2 и его репликацией. В соответствии с настоящим изобретением, термин "вакцина" подразумевает, что она представляет собой фармацевтическую композицию и, таким образом, обычно включает фармацевтически приемлемые разбавитель, носитель или наполнитель. Она может содержать дополнительные активные ингредиенты или не содержать их. В определенных вариантах осуществления это может быть комбинированная вакцина, которая дополнительно содержит дополнительные компоненты, индуцирующие иммунный ответ на SARS CoV-2, например на другие антигенные белки SARS CoV-2, или может содержать разные формы одного и того же антигенного компонента. Комбинированный продукт может также содержать иммуногенные компоненты против других возбудителей инфекции, т. е. других респираторных вирусов, в том числе без ограничения вирус гриппа или RSV. Введение дополнительных активных компонентов можно, например, осуществлять путем введения по отдельности, например одновременного введения, или в условиях первичной бустерной вакцинации, или путем введения комбинированных продуктов вакцин по настоящему изобретению и дополнительных активных компонентов.

Композиции можно вводить субъекту, например субъекту-человеку. Суммарная доза S-белков SARS CoV-2 в композиции для однократного введения может составлять, например, от приблизительно 0,01 мкг до приблизительно 10 мг, например 1 мкг - 1 мг, например 10 мкг - 100 мкг. Определение рекомендуемой дозы будет осуществляться в процессе эксперимента и является стандартным для специалистов в данной области техники.

Введение композиций в соответствии с настоящим изобретением можно осуществлять с помощью стандартных путей введения. Неограничивающие варианты осуществления включают парентеральное введение, такое как внутривенное, внутримышечное, подкожное, чрескожное введение или введение через слизистые, например интраназальное, пероральное и т. п. В одном варианте осуществления композицию вводят путем внутримышечной инъекции. Специалисту в данной области техники известны различные варианты введения композиции, например вакцины, для индуцирования иммунного ответа на антиген(антигены), присутствующий(присутствующие) в вакцине.

Субъект, как используется в данном документе, предпочтительно представляет собой млекопитающее, например грызуна, например мышшь, хлопкового хомяка, или

примата, отличного от человека, или человека. Предпочтительно, субъект представляет собой субъекта-человека.

Белки, молекулы нуклеиновых кислот, векторы и/или композиции также можно вводить в качестве примирующей или в качестве бустерной вакцинации в режиме гомологичного или гетерологичного прайм-буста. При осуществлении бустерной вакцинации, как правило, такую бустерную вакцину будут вводить одному и тому же субъекту с промежутком времени от одной недели до одного года, предпочтительно от двух недель до четырех месяцев, после введения композиции субъекту в первый раз (что в данном случае называется "примирующей вакцинацией"). В определенных вариантах осуществления введение предусматривает по меньшей мере одно примирующее и по меньшей мере одно бустерное введение.

S-белки SARS-CoV-2 также можно применять для выделения моноклональных антител из биологического образца, например биологического образца (такого как кровь, плазма крови или клетки), полученного от иммунизированного животного или инфицированного человека. Таким образом, настоящее изобретение также относится к применению белка SARS CoV-2 в качестве приманки для выделения моноклональных антител.

Также представлено применение S-белков SARS CoV-2 в конформации "до слияния" по настоящему изобретению в способах скрининга кандидатных противовирусных средств против SARS CoV-2, в том числе без ограничения антител к SARS CoV-2

В дополнение, белки по настоящему изобретению могут применяться в качестве диагностического средства, например для тестирования иммунного статуса индивидуума путем установления способности антител в сыворотке крови такого индивидуума к связыванию с белком по настоящему изобретению. Таким образом, настоящее изобретение также относится к *in vitro* диагностическому способу обнаружения у субъекта наличия текущей или перенесенной инфекции, вызванной CoV, при этом указанный способ включает стадии а) приведения биологического образца, полученного от указанного субъекта, в контакт с белком в соответствии с настоящим изобретением и б) обнаружения присутствия комплексов антитело-белок.

Примеры

ПРИМЕР 1. Нестабильность полустабильлизованного S-белка SARS-CoV2

Плазмиду, соответствующую полустабилизированному S-белку SARS-CoV2, описанному в (Wrapp et. al., Science 2020, с КО по фуруину+PP, согласно SEQ ID NO: 3) синтезировали и подвергли оптимизации по кодонам в Gene Art (Life Technologies, Карлсбад, Калифорния). Вариант с HIS-меткой и вариант с С-меткой очищали.

5 Конструкции клонировали в pCDNA2004 или создавали с помощью стандартных способов, широко известных в данной области техники, включая сайт-направленный мутагенез и ПЦР, и проводили секвенирование. Используемой платформой экспрессии были клетки Expi293F. Клетки подвергали временной трансфекции с помощью ExpiFectamine (Life Technologies) в соответствии с инструкциями изготовителя и
10 культивировали в течение 6 дней при 37°C и 10% CO₂. Супернатант культуры собирали и центрифугировали в течение 5 минут при 300 g для удаления клеток и клеточного дебриса. Отцентрифугированный супернатант затем подвергали стерилизующей фильтрации с применением вакуумного фильтра с размером пор 0,22 мкм и хранили при 4°C до применения.

15 S-тримеры SARS-CoV2 очищали с помощью двухстадийного протокола очистки, предусматривающего либо аффинную колонку для очистки с помощью С-метки CaptureSelectTM для С-меченого белка, либо, для HIS-меченого белка, колонку для очистки с помощью His-метки cOmplete на 5 мл (Roche). Оба белка дополнительно очищали с помощью эксклюзионной хроматографии с применением колонки HiLoad
20 Superdex 200 16/600 (GE Healthcare). С-меченный и HIS-меченный S-тример был нестабилен после повторных циклов замораживания/оттаивания (фиг. 2 А, В). Для очищенного HIS-меченого S-тримера и С-меченого тример был показан распад после 1 и особенно после 5 циклов мгновенной заморозки с применением жидкого азота (фиг. 2. А, В).

25 ПРИМЕР 2. *Стабилизирующие мутации, проанализированные с помощью AlphaLISA и аналитической SEC*

Для стабилизации лабильной конформации "до слияния" S-белка SARS-CoV2 аминокислотные остатки в положениях 941, 943 и/или 944 (нумерация согласно SEQ ID
30 NO: 1) подверглись мутации по типу замены на G и был введен дисульфидный мостик между остатками 970 и 999. Плазмиды, кодирующие рекомбинантные эктодомены S-белка SARS-CoV-2, которые были слиты на С-конце с фолдоном (SEQ ID NO: 4), экспрессировали в клетках Expi293F, и через 3 дня после трансфекции супернатанты тестировали на связывание с ACE2-Fc с помощью AlphaLISA (фиг. 3).

Для анализа AlphaLISA получали варианты S SARS-CoV2 в векторе pcDNA2004, содержащие линкер, за которым следует метка для сортазы A, за которой следует Flag-метка, за которой следует гибкий линкер (G₄S)₇, и оканчивающиеся His-меткой (последовательность метки, которую помещали на C-конец S-белка, представлена под SEQ ID NO: 2). Через три дня после трансфекции неочищенные супернатанты разбавляли в 300 раз в буфере для AlphaLISA (PBS + 0,05% Tween-20 + 0,5 мг/мл BSA). Потом 10 мкл каждого разбавления переносили в 96-луночный планшет и смешивали с 40 мкл акцепторных гранул, донорных гранул и ACE2-Fc. Донорные гранулы были конъюгированы с белком A (№ по кат.: AS102M, Perkin Elmer), который связывается с ACE2Fc. Акцепторные гранулы были конъюгированы с антителом к His (№ по кат.: AL128M, Perkin Elmer), которое связывается с His-меткой конструкции.

Смесь супернатанта, содержащего экспрессированный S-белок, ACE-2-Fc, донорных гранул и акцепторных гранул инкубировали при комнатной температуре в течение 2 часов без встряхивания. Затем с помощью прибора для считывания планшетов Ensign (Perkin Elmer) измеряли хемилюминесцентный сигнал. Средний фоновый сигнал, приписанный ложнотрансфицированным клеткам, вычитали из полученных с помощью AlphaLISA значений, измеренных для каждого из S-вариантов SARS-CoV-2. Затем сигналы всего набора данных делили на сигнал, измеренный для S-белка SARS CoV-2, содержащего последовательность остова S, для нормализации сигнала для каждого из протестированных вариантов S относительно последовательности остова.

По сравнению с растворимым нерасщепленным вариантом S с C-концевым фолдоновым доменом (SEQ ID NO: 2), варианта S со стабилизирующими аминокислотными замещениями в положениях 941, 943 и 944 или с дисульфидом между остатками 970-999 показали более высокое связывание ACE2-Fc (FIG. 3).

Супернатанты культур клеток, подвергнутых процедурам трансфекции лабильным нерасщепленным S-белком SARS-CoV-2, а также варианты с замещениями аминокислот в положении 941, 943 и/или 944 и с дисульфидом между остатками 970-999 анализировали с применением аналитической SEC (FIG. 4). Для проведения эксперимента с помощью аналитической SEC применяли систему для сверхвысокоэффективной жидкостной хроматографии (Vanquish, Thermo Scientific) и прибор MiniDAWN TREOS (Wyatt), соединенный с детектором показателя преломления Optilab μ T-rEX (Wyatt), и в сочетании со встроенным DLS-ридером

Nanostar (Wyatt). Осветленные супернатанты неочищенных культур клеток наносили на 15-сантиметровую колонку SRT-10C SEC-500 (Serax, № по кат. 235500-4615) с соответствующей защитной колонкой (Serax), уравновешенной в подвижном буфере (150 мМ фосфат натрия, 50 мМ NaCl, pH 7,0) при 0,35 мл/мин. При анализе образцов супернатантов детекторы μ MALS отключали и аналитические данные SEC анализировали с помощью программного пакета Chromeleon 7.2.8.0. Сигнал супернатантов нетрансфицированных клеток вычитали из сигнала супернатантов клеток, трансфицированных S. При анализе очищенных белков с помощью SEC-MALS детекторы mMALS были встроены в линию и данные анализировали с помощью программного пакета Astra 7.3. Для белкового компонента использовали значение dn/dc (мл/г), составляющее 0,1850, а для гликанового компонента – значение, составляющее 0,1410. По сравнению с растворимым нерасщепленным вариантом S с C-концевым фолдоновым доменом варианты с аминокислотными замещениями T941G, S943G, A944G и дисульфидом между остатками 970-999 показали более высокое содержание тримеров в соответствии с данными аналитической SEC для супернатанта культуры.

Таблица 1. Стандартные аминокислоты, сокращения и свойства

Аминокислота	3-буквенный код	1-буквенный код	Полярность боковой цепи	Заряд боковой цепи (pH 7,4)
Аланин	Ala	A	Неполярная	Нейтральный
Аргинин	Arg	R	Полярная	Положительный
Аспарагин	Asn	N	Полярная	Нейтральный
Аспарагиновая кислота	Asp	D	Полярная	Отрицательный
Цистеин	Cys	C	Неполярная	Нейтральный
Глутаминовая кислота	Glu	E	Полярная	Отрицательный
Глутамин	Gln	Q	Полярная	Нейтральный
Глицин	Gly	G	Неполярная	Нейтральный
Гистидин	His	H	Полярная	Положительный (10%); нейтральный (90%)
Изолейцин	Ile	I	Неполярная	Нейтральный
Лейцин	Leu	L	Неполярная	Нейтральный
Лизин	Lys	K	Полярная	Положительный
Метионин	Met	M	Неполярная	Нейтральный
Фенилаланин	Phe	F	Неполярная	Нейтральный
Пролин	Pro	P	Неполярная	Нейтральный
Серин	Ser	S	Полярная	Нейтральный
Треонин	Thr	T	Полярная	Нейтральный
Триптофан	Trp	W	Неполярная	Нейтральный
Тирозин	Tyr	Y	Полярная	Нейтральный
Валин	Val	V	Неполярная	Нейтральный

Ссылочные материалы

Belouzard et al. (2009), Proc Natl Acad Sci U S A 106:5871-6.

5 Bosch et al. (2008), J Virol 82:8887-90.

Follis et al. (2006) Virology 350:358-69.

Madu et al. (2009), J Virol 83:7411-21.

10

Walls et al. (2016), Nature 531:114-7.

Wrapp et. al. (2020) Science 367(6482): 1260-1263.

15 Hoffmann et al. (2020) BioRxiv: doi: <https://doi.org/10.1101/2020.01.31.929042>

Bestle et al (2020) BioRxiv doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.15.042085>

Hastie et al. (2017), Science 356, 923-928.

20

Krarp et al (2015), Nat Commun 6, 8143.

Pallesen et al. (2017), Proc Natl Acad Sci USA 114, E7348-E7357.

25 Rutten et al. (2020), Cell Rep. 30(13):4540-4550.

Letarov et al. (1993), Biochemistry Moscow 64: 817-823.

S-Guthe et al. (2004), J. Mol. Biol. 337: 905-915

30

Последовательности

SEQ ID NO 1: полноразмерный S-белок (сигнальный пептид подчеркнут, TM подчеркнут двойной линией и цитоплазматический домен, который удален в растворимой версии)

5
 10
 15
 20
 25
 30

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVS~~GTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS~~
 LLIVNNATNVVIK VCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYR~~LFRKSNLKP~~F
 ERDISTEYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSF~~GGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS~~
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKV
 EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVFVSN~~GTH~~
 WFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIW
LGFIAGLIAIVMTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCCKFEDEDDSEPVLKGVKLHYT

30 SEQ ID NO 2: растворимый S-белок с КО по фурину, подчеркнут сигнальный пептид, линкер подчеркнут двойной линией, фолдон, метки и т. д.)

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVS~~GTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS~~

LLIVNNATNVVIK VCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 5 YAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNLYRLEFRKSNLKP
 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 10 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPSRAGSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMA YRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 15 AIGKIQDSLSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKV
 EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGKAHFPREGVVFVSNATH
 WFTVQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQGSGYIPEAPR
 20 DGOAYVRKDG EWVLLSTFLGRSLEVLFOGPGSLPETGGGSDYKDDDDKGGGGSGG
GGSGGGSGGGGSGGGGSHHHHHH

SEQ ID NO 3: растворимый S-белок с КО по фурину и двойным пролином в шарнирной
 петле. (сигнальный пептид подчеркнут) линкер подчеркнут двойной линией, фолдон,
 25 метки и т. д.)

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIK VCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 30 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNLYRLEFRKSNLKP

ERDISTEIIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYR VVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPSRAGSVASQSIIAYT
 5 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPE
 10 AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVFVSNGTH
 WFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQGGGYIPEAPR
DGQAYVRKDG EWVLLSTFLGRSLEVLFOGPGSLPETGGGSDYKDDDDKGGGGSGG
 15 GGSGGGSGGGGGSGGGGSHHHHHH

SEQ ID NO 4: Фолдон

GYIPEAPRDGQAYVRKDG EWVLLSTFL

20

SEQ ID NO 5: Растворимый S WT (эктодомен)

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLD SKTQS
 25 LLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCTNVYADSFVIRGDEV
 30 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLEFRKSNLKP
 ERDISTEIIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYR VVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYT

MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTEC SNLLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 5 AIGKIQDSLSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKV
 EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVITYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVVFVSNNGTH
 WFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVLDGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQ

10

SEQ ID NO 6: Полноразмерный S WT + KO по фурину

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
 15 LLIVNNATNVVIK VCEFQFCNDPFLGVY YHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLP
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 20 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNLYRFRKSNLKP
 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNENGLTGTGVLTESNKKFLPFQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPGAGICASYQTQTNSPSRAGSVASQSIIAYT
 25 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTEC SNLLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKV
 30 EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVITYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVVFVSNNGTH
 WFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVLDGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIW
 LGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPV LKGVKLHYT

SEQ ID NO 7: Растворимый S WT + KO по фурину

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 5 FSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 10 YAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKP
 ERDISTEYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNENGLTGTGVLTESNKKFLPFQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 15 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSEYCDIPIGAGICASYQTQTNPSRAGSVASQSIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFENGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMA YRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 20 AIGKIQDLSSTASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKV
 EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSPQSAHPGVVFLHVTVPAQEKNFTTAPAICHGKAHFPREGVVFVSNQTH
 WFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQ

25

SEQ ID NO 8: SEQ ID NO 1 + T941G

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
 30 LLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEV

RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPF
 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYR VVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 5 TGSNVFQTRAGCLIGA EHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTEC SNLLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFENGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 10 AIGKIQDSLSSGASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKV
 EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGKAHFPREGVVFVSNQTH
 WFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIW
 15 LGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPV LKGVKLHYT

SEQ ID NO 9: SEQ ID NO 1 + S943G

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 20 FSNVTWFHAIHVS GTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIK VCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFNKLNREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLP
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 25 YAWNRKRISNCVADYSVL YNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPF
 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYR VVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 30 TGSNVFQTRAGCLIGA EHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTEC SNLLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFENGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS

AIGKIQDSLSTAGALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRDKV
 EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVFVSNNGTH
 WFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 5 TSPDVLDGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIW
 LGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVKGVKLYHT

SEQ ID NO 10: SEQ ID NO 1 + D614N + A892P + A942P + T941G

10 MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSMTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIK VCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 15 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNLYRLEFRKSNLKP
 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPVRVVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQFGRDIADTTDAVRDP
 20 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNPRRARSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNISIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 25 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSSGPSALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRDKV
 EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVFVSNNGTH
 WFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 30 TSPDVLDGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIW
 LGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVKGVKLYHT

SEQ ID NO 11: SEQ ID NO 1 + D614N + A892P + A942P + S943G

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
 5 LLIVNNATNVVIK VCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 10 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLEFRKSNLKP
 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPVRVVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNENGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNPRRARSVASQSIIAYT
 15 MSLGAENSVAYSNNISAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCCTMYICGDSTECSNLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFENGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSTPGALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKV
 20 EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVVFVSNQTH
 WFTVQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIW
 LGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVKGVKLHYT

25

SEQ ID NO 12: SEQ ID NO 1 + D614N + A892P + A942P + T941G + S943G

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
 30 LLIVNNATNVVIK VCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEV

RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPF
 ERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYPYR VVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 5 TGSNVFQTRAGCLIGA EHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTEC SNLLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFENGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 10 AIGKIQDSLSSGPGALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKV
 EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVVFVSNNGTH
 WFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIW
 15 LGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVKGVKLHYT

SEQ ID NO 13: SEQ ID NO 1 + D614N + A892P + A942P + T941G + A944P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 20 FSNVTWFHAIHVS GTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIK VCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFNKLNREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLP
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 25 YAWNRKRISNCVADYSVL YNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPF
 ERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYPYR VVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 30 TGSNVFQTRAGCLIGA EHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTEC SNLLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFENGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS

AIGKIQDSLSSGPSPLGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRDKVE
 AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVFVSNNGTH
 WFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 5 TSPDVLDGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIW
 LGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVKGVKLYHT

SEQ ID NO 14: SEQ ID NO 1 + D614N + A892P + A942P + S943G + A944P

10 MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLP
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 15 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNLYRFRKSNLKP
 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPVRVVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNENGLTGTGVLTESNKKFLPFQFGRDIADTTDAVRDP
 20 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNPRRARSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNISIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECNLLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 25 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSSTPGPLGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRDKV
 EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVFVSNNGTH
 WFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 30 TSPDVLDGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIW
 LGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVKGVKLYHT

SEQ ID NO 15: SEQ ID NO 1 + T941G + K986P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
 5 LLIVNNATNVVIK VCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFVVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCTNVYADSFVIRGDEV
 10 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLEFRKSNLKP
 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNENGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNPRRARSVASQSIIAYT
 15 MSLGAENSVAYSNNISAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCCTMYICGDSTECSNLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFENGLTVLPPLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMA YRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSSGASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPV
 20 EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVFVSNQTH
 WFTVQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVLDGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIW
 LGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVKGVKLHYT

25

SEQ ID NO 16: SEQ ID NO 1 + S943G + K986P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
 30 LLIVNNATNVVIK VCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFVVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCTNVYADSFVIRGDEV

RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPF
 ERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYR VVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 5 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTEC SNLLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFENGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGAAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 10 AIGKIQDSLSTAGALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPV
 EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVFVSNNGTH
 WFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIW
 15 LGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVKGVKLHYT

SEQ ID NO 17: SEQ ID NO 1 + D614N + A892P + A942P + T941G + K986P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 20 FSNVTWFHAIHVS GTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIK VCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFNKLNREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLP
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 25 YAWNRKRISNCVADYSVL YNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPF
 ERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYR VVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 30 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTEC SNLLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFENGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS

AIGKIQDSLSSGPSALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPVE
 AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVFVSNNGTH
 WFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 5 TSPDVLDGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIW
 LGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVKGVKLYHT

SEQ ID NO 18: SEQ ID NO 1 + D614N + A892P + A942P + S943G + K986P

10 MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 15 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNLYRFRKSNLKP
 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNENGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 20 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNPRRARSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 25 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSSTPGALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPV
 EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVFVSNNGTH
 WFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 30 TSPDVLDGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIW
 LGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVKGVKLYHT

SEQ ID NO 19: SEQ ID NO 1 + D614N + A892P + A942P + T941G + S943G + K986P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
 5 LLIVNNATNVVIK VCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 10 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLEFRKSNLKP
 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPVRVVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNENGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYT
 15 MSLGAENSVAYSNNISIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFENGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSSGPGALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPV
 20 EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVVFVSNQTH
 WFTVQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIW
 LGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVKGVKLYHT

25

SEQ ID NO 20: SEQ ID NO 1 + D614N + A892P + A942P + T941G + A944P + K986P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
 30 LLIVNNATNVVIK VCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEV

RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPF
 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYPYR VVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 5 TGSNVFQTRAGCLIGAHEVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTEC SNLLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 10 AIGKIQDSLSSGPSPLGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPVE
 AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVVFVSNQTH
 WFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIW
 15 LGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVKGVKLHYT

SEQ ID NO 21: SEQ ID NO 1 + D614N + A892P + A942P + S943G + A944P + K986P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 20 FSNVTWFHAIHVSQGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFNKLNREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLP
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 25 YAWNRKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPF
 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYPYR VVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 30 TGSNVFQTRAGCLIGAHEVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTEC SNLLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS

AIGKIQDSLSTPGPLGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPVE
 AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVFVSNNGTH
 WFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 5 TSPDVLDGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIW
 LGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVKGVKLHYT

SEQ ID NO 22: SEQ ID NO 1 + T941G + V987P

10 MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 15 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNLYRFRKSNLKP
 ERDISTEYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPVRVVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNENGLTGTGVLTESNKKFLPFQFGRDIADTTDAVRDP
 20 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPGAGICASYQTQTNPRRARSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 25 YTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMA YRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSSGASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKP
 EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVFVSNNGTH
 WFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 30 TSPDVLDGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIW
 LGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVKGVKLHYT

SEQ ID NO 23: SEQ ID NO 1 + S943G + V987P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
 5 LLIVNNATNVVIK VCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 10 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLEFRKSNLKP
 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPVRVVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNENGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNPRRARSVASQSIIAYT
 15 MSLGAENSVAYSNNISAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCCTMYICGDSTECSNLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFENGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMA YRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSTAGALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKP
 20 EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVVFVSNQTH
 WFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIW
 LGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVKGVKLHYT

25

SEQ ID NO 24: SEQ ID NO 1 + D614N + A892P + A942P + T941G + V987P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
 30 LLIVNNATNVVIK VCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEV

RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPF
 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYR VVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 5 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTEC SNLLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 10 AIGKIQDSLSSGPSALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKPE
 AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVVFVSNQTH
 WFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIW
 15 LGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVKGVKLHYT

SEQ ID NO 25: SEQ ID NO 1 + D614N + A892P + A942P + S943G + V987P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 20 FSNVTWFHAIHVSQGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIK VCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFNKLNREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 25 YAWNRKRISNCVADYSVL YNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPF
 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYR VVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 30 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTEC SNLLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS

AIGKIQDSLSSTPGALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKP
 EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVFVSNNGTH
 WFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 5 TSPDVLDGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIW
 LGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVKGVKLYHT

SEQ ID NO 26: SEQ ID NO 1 + D614N + A892P + A942P + T941G + S943G + V987P

10 MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIK VCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 15 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNLYRLEFRKSNLKP
 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPVRVVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNENGLTGTGVLTESNKKFLPFQFGRDIADTTDAVRDP
 20 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNPRRARSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFENGLTVLPPLLTDEMIAQ
 25 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSSGPGALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKP
 EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVFVSNNGTH
 WFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 30 TSPDVLDGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIW
 LGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVKGVKLYHT

SEQ ID NO 27: SEQ ID NO 1 + D614N + A892P + A942P + T941G + A944P + V987P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSMTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
 5 LLIVNNATNVVIK VCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFVVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCTNVYADSFVIRGDEV
 10 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRFRKSNLKP
 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPVRVVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNENGLTGTGVLTESNKKFLPFQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNPRRARSVASQSIIAYT
 15 MSLGAENSVAYSNNISAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCCTMYICGDSTECSNLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFENGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSSGPSPLGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRDLKPE
 20 AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVVFVSNQTH
 WFTVQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIW
 LGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVKGVKLHYT
 25

SEQ ID NO 28: SEQ ID NO 1 + D614N + A892P + A942P + S943G + A944P + V987P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSMTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
 30 LLIVNNATNVVIK VCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFVVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCTNVYADSFVIRGDEV

RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPF
 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYR VVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 5 TGSNVFQTRAGCLIGA EHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTEC SNLLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 10 AIGKIQDSLSTPGPLGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRDKPE
 AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGKAHFPREGVVFVSNGLH
 WFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIW
 15 LGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVKGVKLHYT

SEQ ID NO 29: SEQ ID NO 1 + T941G + K986P + V987P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 20 FSNVTWFHAIHVS GTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIK VCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFNKLNREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLP
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 25 YAWNRKRISNCVADYSVL YNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPF
 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYR VVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 30 TGSNVFQTRAGCLIGA EHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTEC SNLLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGAAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS

AIGKIQDSLSSGASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPE
 AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVFVSNNGTH
 WFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 5 TSPDVLDGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIW
 LGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVKGVKLYHT

SEQ ID NO 30: SEQ ID NO 1 + S943G + K986P + V987P

10 MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSMTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIK VCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 15 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNLYRLEFRKSNLKP
 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPVRVVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQFGRDIADTTDAVRDP
 20 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNPRRARSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 25 YTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMA YRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSSGASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPP
 EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVFVSNNGTH
 WFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 30 TSPDVLDGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIW
 LGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVKGVKLYHT

SEQ ID NO 31: SEQ ID NO 1 + D614N + A892P + A942P + T941G + K986P + V987P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
 5 LLIVNNATNVVIK VCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 10 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLEFRKSNLKP
 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYR VVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNENGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYT
 15 MSLGAENSVAYSNNISAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFENGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFRNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSSGPSALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPE
 20 AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVVFVSNQTH
 WFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIW
 LGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVKGVKLHYT

25
 SEQ ID NO 32: SEQ ID NO 1 + D614N + A892P + A942P + S943G + K986P + V987P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
 30 LLIVNNATNVVIK VCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEV

RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPF
 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYR VVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFENGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 5 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMKTSVDCTMYICGDSTEC SNLLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFENGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 10 AIGKIQDSLSTPGALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPE
 AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLSMFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGKAHFPREGVVFVSNQTH
 WFTVQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIW
 15 LGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT

SEQ ID NO 33: SEQ ID NO 1 + D614N + A892P + A942P + T941G + S943G + K986P + V987P

20 MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYVYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 25 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRRKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPF
 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYR VVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFENGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 30 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMKTSVDCTMYICGDSTEC SNLLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFENGLTVLPPLLTDEMIAQ

YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSSGPGALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPE
 AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVFVSNNGTH
 5 WFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIW
 LGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVKGVKLHYT

SEQ ID NO 34: SEQ ID NO 1 + D614N + A892P + A942P + T941G + A944P + K986P +
 10 V987P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIK VCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 15 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVL YNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKP
 20 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYR VVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDC TMYICGDSTEC SNLLLQ
 25 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSSGPSPLGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPE
 AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 30 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVFVSNNGTH
 WFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIW
 LGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVKGVKLHYT

SEQ ID NO 35: SEQ ID NO 1 + D614N + A892P + A942P + S943G + A944P + K986P + V987P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 5 FSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 10 YAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNLYRLFRKSNLKPF
 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNENGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 15 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFENGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 20 AIGKIQDLSSTPGPLGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPE
 AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSPQSAPHGVVFLHVTVPAQEKNFTTAPAICHGKAHFPREGVVFVSNATH
 WFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIW
 25 LGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVKGVKLHYT

SEQ ID NO 36: SEQ ID NO 6 + T941G

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 30 FSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV

YAWNKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNLYRLEFRKSNLKP
 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFENGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 5 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPSRAGSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFENGLTVLPPLLTDEMIAQ
 10 YTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSSGASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKV
 EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVITYVPAQEKNFTTAPAICHGKAHFPREGVVFVSNQTH
 WFTVQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 15 TSPDVDLGDISGINASVUNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIW
 LGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVKGVKLHYT

SEQ ID NO 37: SEQ ID NO 6 + S943G

20 MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESSEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLP
 INITRFQTLALHRSYLTGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 25 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNLYRLEFRKSNLKP
 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFENGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 30 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPSRAGSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFENGLTVLPPLLTDEMIAQ

YTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSTAGALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKV
 EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVFVSNQTH
 5 WFTVQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIW
 LGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT

SEQ ID NO 38: SEQ ID NO 6 + D614N + A892P + A942P + T941G

10 MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 15 INITRFQTLALHRSYLTGDSSTGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLEFRKSNLKP
 ERDISTEYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPA
 20 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFENGLTGTGVLTESNKKFLPFQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFSGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPSRAGSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCCTMYICGDSTECSNLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 25 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSSGPSALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKV
 EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVFVSNQTH
 30 WFTVQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIW
 LGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT

SEQ ID NO 39: SEQ ID NO 6 + D614N + A892P + A942P + S943G

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
 5 LLIVNNATNVVIK VCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLP
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFVVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 10 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLEFRKSNLKP
 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPVRVVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNENGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNPSRAGSVASQSIIAYT
 15 MSLGAENSVAYSNNISAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCCTMYICGDSTECNLLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFENGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFRNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSTPGALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKV
 20 EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNTTAPAICHGDKAHFPREGVVFVSNQTH
 WFTVQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIW
 LGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVKGVKLHYT

25

SEQ ID NO 40: SEQ ID NO 6 + D614N + A892P + A942P + T941G + S943G

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
 30 LLIVNNATNVVIK VCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLP
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFVVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEV

RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPF
 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYPYR VVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 5 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPSRAGSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTEC SNLLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFENGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 10 AIGKIQDSLSSGPGALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKV
 EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVVFVSNQTH
 WFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIW
 15 LGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVKGVKLHYT

SEQ ID NO 41: SEQ ID NO 6 + D614N + A892P + A942P + T941G + A944P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 20 FSNVTWFHAIHVSMTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIK VCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFNKLNREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLP
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 25 YAWNRKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPF
 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYPYR VVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 30 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPSRAGSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTEC SNLLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFENGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS

AIGKIQDSLSSGPSPLGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRDKVE
 AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVFVSNNGTH
 WFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 5 TSPDVLDGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIW
 LGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVKGVKLHYT

SEQ ID NO 42: SEQ ID NO 6 + D614N + A892P + A942P + S943G + A944P

10 MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 15 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNLYRFRKSNLKP
 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPVRVVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNENGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 20 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNPSRAGSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNISIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 25 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSSTPGPLGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRDKV
 EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVFVSNNGTH
 WFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 30 TSPDVLDGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIW
 LGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVKGVKLHYT

SEQ ID NO 43: SEQ ID NO 6 + T941G + K986P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
 5 LLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 10 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLEFRKSNLKP
 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNENGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDPIGAGICASYQTQTNPSRAGSVASQSIIAYT
 15 MSLGAENSVAYSNNISAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCCTMYICGDSTECSNLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFENGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSSGASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPV
 20 EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVVFVSNQTH
 WFTVQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVLDGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIW
 LGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVKGVKLHYT

25

SEQ ID NO 44: SEQ ID NO 6 + S943G + K986P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
 30 LLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEV

RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPF
 ERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYR VVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 5 TGSNVFQTRAGCLIGA EHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPSRAGSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTEC SNLLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFENGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGAAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 10 AIGKIQDSLSTAGALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPV
 EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVVFVSNQTH
 WFTVQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIW
 15 LGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVKGVKLHYT

SEQ ID NO 45: SEQ ID NO 6 + D614N + A892P + A942P + T941G + K986P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 20 FSNVTWFHAIHVS GTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIK VCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFNKLNREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLP
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 25 YAWNRKRISNCVADYSVL YNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPF
 ERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYR VVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 30 TGSNVFQTRAGCLIGA EHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPSRAGSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTEC SNLLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFENGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS

AIGKIQDSLSSGPSALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPVE
 AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVFVSNNGTH
 WFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 5 TSPDVLDGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIW
 LGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVKGVKLYHT

SEQ ID NO 46: SEQ ID NO 6 + D614N + A892P + A942P + S943G + K986P

10 MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLP
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 15 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRFRKSNLKP
 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPVRVVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNENGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 20 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNPSRAGSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 25 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSSTPGALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPV
 EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVFVSNNGTH
 WFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 30 TSPDVLDGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIW
 LGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVKGVKLYHT

SEQ ID NO 47: SEQ ID NO 6 + D614N + A892P + A942P + T941G + S943G + K986P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
 5 LLIVNNATNVVIK VCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 10 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLEFRKSNLKP
 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPVRVVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDPIGAGICASYQTQTNPSRAGSVASQSIIAYT
 15 MSLGAENSVAYSNNISAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCCTMYICGDSTECNLLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSSGPGALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPV
 20 EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVFVSNQTH
 WFTVQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVLDGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIW
 LGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVKGVKLYHT
 25

SEQ ID NO 48: SEQ ID NO 6 + D614N + A892P + A942P + T941G + A944P + K986P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
 30 LLIVNNATNVVIK VCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEV

RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPF
 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYR VVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 5 TGSNVFQTRAGCLIGA EHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPSRAGSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMKTSVDCTMYICGDSTEC SNLLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 10 AIGKIQDSLSSGPSPLGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPVE
 AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGKAHFPREGVVFVSNGLH
 WFTVQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIW
 15 LGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVKGVKLHYT

SEQ ID NO 49: SEQ ID NO 6 + D614N + A892P + A942P + S943G + A944P + K986P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 20 FSNVTWFHAIHVS GTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIK VCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFNKLNREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLP
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 25 YAWNRKRISNCVADYSVL YNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPF
 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYR VVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 30 TGSNVFQTRAGCLIGA EHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPSRAGSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMKTSVDCTMYICGDSTEC SNLLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS

AIGKIQDSLSTPGPLGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPVE
 AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVFVSNNGTH
 WFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 5 TSPDVLDGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIW
 LGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVKGVKLYHT

SEQ ID NO 50: SEQ ID NO 6 + T941G + V987P

10 MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 15 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRFRKSNLKPF
 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPVRVVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 20 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPGAGICASYQTQTNPSRAGSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNISIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 25 YTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSSGASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKP
 EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVFVSNNGTH
 WFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 30 TSPDVLDGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIW
 LGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVKGVKLYHT

SEQ ID NO 51: SEQ ID NO 6 + S943G + V987P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
 5 LLIVNNATNVVIK VCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 10 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLEFRKSNLKP
 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNENGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDPIGAGICASYQTQTNPSRAGSVASQSIIAYT
 15 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCCTMYICGDSTECSNLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFENGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMA YRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSTAGALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKP
 20 EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGKAHFPREGVVFVSNQTH
 WFTVQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVLDGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIW
 LGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVKGVKLHYT

25

SEQ ID NO 52: SEQ ID NO 6 + D614N + A892P + A942P + T941G + V987P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
 30 LLIVNNATNVVIK VCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEV

RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPF
 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYPYR VVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 5 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPSRAGSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTEC SNLLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 10 AIGKIQDSLSSGPSALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKPE
 AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVVFVSNQTH
 WFTVQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIW
 15 LGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVKGVKLHYT

SEQ ID NO 53: SEQ ID NO 6 + D614N + A892P + A942P + S943G + V987P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 20 FSNVTWFHAIHVSMTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFNKLNREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLP
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTEVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 25 YAWNRKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPF
 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYPYR VVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 30 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPSRAGSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTEC SNLLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS

AIGKIQDSLSSTPGALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKP
 EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVFVSNNGTH
 WFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 5 TSPDVLDGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIW
 LGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVKGVKLYHT

SEQ ID NO 54: SEQ ID NO 6 + D614N + A892P + A942P + T941G + S943G + V987P

10 MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 15 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRFRKSNLKP
 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPVRVVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNENGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 20 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPGAGICASYQTQTNPSRAGSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECNSLLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 25 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSSGPGALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKP
 EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVFVSNNGTH
 WFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 30 TSPDVLDGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIW
 LGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVKGVKLYHT

SEQ ID NO 55: SEQ ID NO 6 + D614N + A892P + A942P + T941G + A944P + V987P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
 5 LLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 10 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRFRKSNLKP
 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPVRVVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNENGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPGAGICASYQTQTNPSRAGSVASQSIIAYT
 15 MSLGAENSVAYSNNISAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCCTMYICGDSTECSNLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFENGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMA YRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSSGPSPLGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKPE
 20 AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNF TPAICHGDKAHFPREGV FVSNGTH
 WFTVQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVLDGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIW
 LGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVKGVKLHYT

25
 SEQ ID NO 56: SEQ ID NO 6 + D614N + A892P + A942P + S943G + A944P + V987P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
 30 LLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEV

RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPF
 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYR VVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 5 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPSRAGSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTEC SNLLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 10 AIGKIQDSLSTPGPLGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRDKPE
 AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGKAHFPREGVVFVSNQTH
 WFTVQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIW
 15 LGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVKGVKLHYT

SEQ ID NO 57: SEQ ID NO 6 + T941G + K986P + V987P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 20 FSNVTWFHAIHVSNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFNKLNREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLP
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 25 YAWNRKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPF
 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYR VVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 30 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPSRAGSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTEC SNLLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGAAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS

AIGKIQDSLSSGASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPE
 AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVFVSNNGTH
 WFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 5 TSPDVLDGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIW
 LGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVKGVKLYHT

SEQ ID NO 58: SEQ ID NO 6 + S943G + K986P + V987P

10 MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLP
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 15 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNLYRFRKSNLKP
 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPVRVVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNENGLTGTGVLTESNKKFLPFQFGRDIADTTDAVRDP
 20 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNPSRAGSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 25 YTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSSSTAGALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPP
 EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVFVSNNGTH
 WFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 30 TSPDVLDGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIW
 LGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVKGVKLYHT

SEQ ID NO 59: SEQ ID NO 6 + D614N + A892P + A942P + T941G + K986P + V987P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSMTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIRGWIFGTTLDSKTQS
 5 LLIVNNATNVVIK VCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFVVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 10 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLEFRKSNLKP
 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPVRVVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNENGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNPSRAGSVASQSIIAYT
 15 MSLGAENSVAYSNNISIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCCTMYICGDSTECNLLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFENGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMA YRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSSGPSALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPE
 20 AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVVFVSNQTH
 WFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVLDGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIW
 LGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVKGVKLHYT
 25

SEQ ID NO 60: SEQ ID NO 6 + D614N + A892P + A942P + S943G + K986P + V987P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSMTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIRGWIFGTTLDSKTQS
 30 LLIVNNATNVVIK VCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFVVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEV

RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLEFRKSNLKP
 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYR VVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFENGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 5 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPSRAGSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMKTSVDCTMYICGDSTEC SNLLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFENGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 10 AIGKIQDSLSTPGALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPE
 AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGKAHFPREGVVFVSNQTH
 WFTVQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIW
 15 LGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT

SEQ ID NO 61: SEQ ID NO 6 + D614N + A892P + A942P + T941G + S943G + K986P + V987P

20 MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLP
 INITRFQTLALHRSYLTGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 25 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLEFRKSNLKP
 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYR VVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFENGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 30 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPSRAGSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMKTSVDCTMYICGDSTEC SNLLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFENGLTVLPPLLTDEMIAQ

YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSSGPGALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRDPPE
 AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVVFVSNQTH
 5 WFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIW
 LGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVKGVKLVHYT

SEQ ID NO 62: SEQ ID NO 6 + D614N + A892P + A942P + T941G + A944P + K986P +
 10 V987P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSQGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIK VCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 15 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRFLRKS NLKPF
 20 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYR VVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPSRAGSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDC TMYICGDSTEC SNLLLQ
 25 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSSGPSPLGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRDPPE
 AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 30 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVVFVSNQTH
 WFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIW
 LGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVKGVKLVHYT

SEQ ID NO 63: SEQ ID NO 6 + D614N + A892P + A942P + S943G + A944P + K986P + V987P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 5 FSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLT PGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 10 YAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRFLFRKSNLKP
 ERDISTEYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 15 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPSRAGSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 20 AIGKIQDLSSTPGPLGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPE
 AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVVFVSNGLH
 WFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIW
 25 LGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVKGVKLHYT

SEQ ID NO 64: SEQ ID NO 5 + T941G

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 30 FSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLT PGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV

YAWNKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNLYRLFRKSNLKP
 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 5 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 10 YTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSSGASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKV
 EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGKAHFPREGVVFVSNQTH
 WFTVQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 15 TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQ

SEQ ID NO 65: SEQ ID NO 5 + S943G

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 20 FSNVTWFHAIHVSQTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFNKLNREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 25 YAWNKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNLYRLFRKSNLKP
 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 30 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS

AIGKIQDSLSTAGALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRDKV
 EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVFVSNNGTH
 WFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 5 TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQ

SEQ ID NO 66: SEQ ID NO 5 + D614N + A892P + A942P + T941G

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 10 FSNVTWFHAIHVSMTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIK VCEFQFCNDPFLGVY YHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLT PGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 15 YAWNKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRFRKSNLKP
 ERDISTEYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFSGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 20 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 25 AIGKIQDSLSSGPSALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRDKV
 EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVFVSNNGTH
 WFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQ

30

SEQ ID NO 67: SEQ ID NO 5 + D614N + A892P + A942P + S943G

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSMTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS

LLIVNNATNVVIK VCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 5 YAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNLYRLEFRKSNLKP
 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 10 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECNLLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 15 AIGKIQDSLSTPGALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKV
 EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGKAHFPREGVFVSNQTH
 WFTVQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQ

20

SEQ ID NO 68: SEQ ID NO 5 + D614N + A892P + A942P + T941G + S943G

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSMTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSTQTS
 25 LLIVNNATNVVIK VCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCTNVYADSFVIRGDEV
 30 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNLYRLEFRKSNLKP
 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYT

MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTEC SNLLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 5 AIGKIQDSLSSGPGALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKV
 EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVITYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVVFVSNNGTH
 WFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVLDGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQ

10

SEQ ID NO 69: SEQ ID NO 5 + D614N + A892P + A942P + T941G + A944P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSMTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
 15 LLIVNNATNVVIK VCEFQFCNDPFLGVYHKNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLP
 INITRFQTLALHRSYLTGDSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCTNVYADSFVIRGDEV
 20 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNLYRFRKSNLKP
 ERDISTEYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNENGLTGTGVLTESNKKFLPFQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFSGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYT
 25 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTEC SNLLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSSGPGALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKV
 30 AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVITYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVVFVSNNGTH
 WFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVLDGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQ

SEQ ID NO 70: SEQ ID NO 5 + D614N + A892P + A942P + S943G + A944P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
 5 LLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 10 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLEFRKSNLKP
 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPVRVVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPGAGICASYQTQTNPRRARSVASQSIIAYT
 15 MSLGAENSVAYSNNISAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFRNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSTPGPLGKLQDVVNQNAQALNLTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRDKV
 20 EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGKAHFPREGVVFVSNQTH
 WFTVQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVLDGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQ

25 SEQ ID NO 71: SEQ ID NO 5 + T941G + K986P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 30 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLEFRKSNLKP

ERDISTEIIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYT
 5 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTEC SNLLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSSGASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPV
 10 EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSPQSAPHGVVFLHVTVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVVFVSNQTH
 WFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQ

15 SEQ ID NO 72: SEQ ID NO 5 + S943G + K986P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSMTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIK VCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 20 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFVVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNLYRLEFRKSNLKP
 25 ERDISTEIIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTEC SNLLLQ
 30 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSSGASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPV
 EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK

GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAHFPREGVFVSNNGTH
 WFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQ

5 SEQ ID NO 73: SEQ ID NO 5 + D614N + A892P + A942P + T941G + K986P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIK VCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 10 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLT PGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFVVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVL YNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRFLFRKSNLKP
 15 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLQ
 20 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSSGPSALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPVE
 AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 25 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAHFPREGVFVSNNGTH
 WFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQ

30 SEQ ID NO 74: SEQ ID NO 5 + D614N + A892P + A942P + S943G + K986P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIK VCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG

INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNLYRLFRKSNLKP
 5 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYR VVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNENGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLQ
 10 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFENGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDLSSTPGALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPV
 EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 15 GYHLMSPQSAHPGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVFVSNGLH
 WFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQ

SEQ ID NO 75: SEQ ID NO 5 + D614N + A892P + A942P + T941G + S943G + K986P

20 MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSMTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 25 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNLYRLFRKSNLKP
 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYR VVLSFELLHAPA
 30 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNENGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK

RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSSGPGALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPV
 EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 5 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVITYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVVFVSNQTH
 WFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQ

SEQ ID NO 76: SEQ ID NO 5 + D614N + A892P + A942P + T941G + A944P + K986P

10 MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSQTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 15 INITRFQTLALHRSYLTGDSSTGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLEFRKSNLKP
 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPA
 20 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFSGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 25 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSSGSPPLGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPVE
 AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVITYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVVFVSNQTH
 30 WFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQ

SEQ ID NO 77: SEQ ID NO 5 + D614N + A892P + A942P + S943G + A944P + K986P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
 5 LLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 10 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLEFRKSNLKP
 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPVRVVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYT
 15 MSLGAENSVAYSNNISIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFRNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSTPGPLGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPVE
 20 AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGKAHFPREGVVFVSNQTH
 WFTVQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVLDGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQ

25 SEQ ID NO 78: SEQ ID NO 5 + T941G + V987P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 30 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLEFRKSNLKP

ERDISTEIIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYT
 5 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTEC SNLLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSSGASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKP
 10 EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSPQSAPHGVVFLHVTVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVVFVSNQTH
 WFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQ

15 SEQ ID NO 79: SEQ ID NO 5 + S943G + V987P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSMTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIK VCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 20 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFVVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNLYRLEFRKSNLKP
 25 ERDISTEIIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTEC SNLLLQ
 30 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSSGASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKP
 EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK

GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAHFPREGVFVSNNGTH
 WFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQ

5 SEQ ID NO 80: SEQ ID NO 5 + D614N + A892P + A942P + T941G + V987P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIK VCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 10 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLT PGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFVVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVL YNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKP
 15 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLQ
 20 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMA YRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSSGPSALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKPE
 AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 25 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAHFPREGVFVSNNGTH
 WFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQ

30 SEQ ID NO 81: SEQ ID NO 5 + D614N + A892P + A942P + S943G + V987P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIK VCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG

INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLLFRKSNLKP
 5 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNENGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLQ
 10 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFENGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDLSSTPGALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKP
 EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 15 GYHLMSPQSAHPGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVVFVSNGLH
 WFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQ

SEQ ID NO 82: SEQ ID NO 5 + D614N + A892P + A942P + T941G + S943G + V987P

20 MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSMTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 25 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLLFRKSNLKP
 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPA
 30 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNENGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK

RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSSGPGALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKP
 EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 5 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVITYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVVFVSNQTH
 WFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQ

SEQ ID NO 83: SEQ ID NO 5 + D614N + A892P + A942P + T941G + A944P + V987P

10 MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSQTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 15 INITRFQTLALHRSYLTGDSSTGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRFRKSNLKP
 ERDISTEYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPA
 20 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFSGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 25 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSSGPSPLGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKPE
 AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVITYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVVFVSNQTH
 30 WFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQ

SEQ ID NO 84: SEQ ID NO 5 + D614N + A892P + A942P + S943G + A944P + V987P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
 5 LLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 10 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLEFRKSNLKP
 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPVRVVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNENGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPGAGICASYQTQTNPRRARSVASQSIIAYT
 15 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFENGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMA YRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSTPGPLGKLQDVVNQNAQALNLTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKPE
 20 AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNF TTA PAICHGKAHFPREGVFVSNQTH
 WFTVQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVLDGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQ

25 SEQ ID NO 85: SEQ ID NO 5 + T941G + K986P + V987P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 30 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLEFRKSNLKP

ERDISTEIIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYT
 5 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSSGASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPE
 10 AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLSMFPQSAPHGVVFLHVTVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVVFVSNQTH
 WFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQ

15 SEQ ID NO 86: SEQ ID NO 5 + S943G + K986P + V987P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSMTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIK VCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 20 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFVVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNLYRFRKSNLKP
 25 ERDISTEIIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQ
 30 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSSGASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPP
 EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK

GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAHFPREGVFVSNNGTH
 WFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQ

5 SEQ ID NO 87: SEQ ID NO 5 + D614N + A892P + A942P + T941G + K986P + V987P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 10 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLT PGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRFLFRKSNLKP
 15 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLQ
 20 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSSGPSALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPE
 AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 25 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAHFPREGVFVSNNGTH
 WFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQ

30 SEQ ID NO 88: SEQ ID NO 5 + D614N + A892P + A942P + S943G + K986P + V987P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG

INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKP
 5 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFENGLTGTGVLTESNKKFLPFQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLQ
 10 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFENGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDLSSTPGALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPE
 AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 15 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDKGAHFPREGVVFVSNGLH
 WFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQ

SEQ ID NO 89: SEQ ID NO 5 + D614N + A892P + A942P + T941G + S943G + K986P +
 20 V987P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSMTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIK VCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 25 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKP
 30 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFENGLTGTGVLTESNKKFLPFQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLQ

YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSSGPGALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPE
 5 AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVFVSNGTH
 WFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVLDGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQ

10 SEQ ID NO 90: SEQ ID NO 5 + D614N + A892P + A942P + T941G + A944P + K986P +
 V987P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSMTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
 15 LLIVNNATNVVIK VCEFQFCNDPFLGVYHKNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLP
 INITRFQTLALHRSYLTSGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 20 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNLYRFRKSNLKP
 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNENGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFSGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYT
 25 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECNLLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSSGSPPLGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPE
 30 AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVFVSNGTH
 WFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVLDGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQ

SEQ ID NO 91: SEQ ID NO 5 + D614N + A892P + A942P + S943G + A944P + K986P + V987P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 5 FSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTSGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 10 YAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNLYRLLFRKSNLKP
 ERDISTEYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 15 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSEYCDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 20 AIGKIQDLSSTPGPLGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPE
 AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSEFPQSAPHGVVFLHVTVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVVFVSNGLH
 WFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQ

25

SEQ ID NO 92: SEQ ID NO 7 + T941G

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
 30 LLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTSGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEV

RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPF
 ERDISTEIIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYR VVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 5 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPSRAGSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTEC SNLLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 10 AIGKIQDSLSSGASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKV
 EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGKAHFPREGVVFVSNQTH
 WFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQ

15

SEQ ID NO 93: SEQ ID NO 7 + S943G

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVS GTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIRGWIFGTTLDSKTQS
 20 LLIVNNATNVVIK VCEFQFCNDPFLGVY YHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIY SKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLT PGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKY NENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVL YNSASFSTFKCYGVSPTKLN DLCTNVYADSFVIRGDEV
 25 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPF
 ERDISTEIIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYR VVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPSRAGSVASQSIIAYT
 30 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTEC SNLLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSSSTAGALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKV

EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSPQSAPHGVVFLHVITYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVVFVSNGLH
 WFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQ

5

SEQ ID NO 94: SEQ ID NO 7 + D614N + A892P + A942P + T941G

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
 10 LLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 15 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKP
 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFENGLTGTGVLTESNKKFLPFQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNPSRAGSVASQSIIAYT
 20 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCCTMYICGDSTECSNLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFENGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSSGPSALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKV
 25 EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSPQSAPHGVVFLHVITYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVVFVSNGLH
 WFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQ

30

SEQ ID NO 95: SEQ ID NO 7 + D614N + A892P + A942P + S943G

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ

PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 5 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLEFRKSNLKP
 ERDISTEYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYR VVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPSRAGSVASQSIIAYT
 10 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTEC SNLLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSTPGALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKV
 15 EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVVFVSNQTH
 WFTVQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQ

20 SEQ ID NO 96: SEQ ID NO 7 + D614N + A892P + A942P + T941G + S943G

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSMTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 25 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLEFRKSNLKP
 30 ERDISTEYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYR VVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPSRAGSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTEC SNLLLQ

YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSSGPGALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRDKV
 5 EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVVFVSNQTH
 WFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVLDGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQ

10 SEQ ID NO 97: SEQ ID NO 7 + D614N + A892P + A942P + T941G + A944P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSTQTS
 LLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 15 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLP
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKP
 20 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNPSRAGSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCCTMYICGDSTECSNLLQ
 25 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSSGPSPLGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRDKVE
 AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 30 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVVFVSNQTH
 WFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVLDGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQ

SEQ ID NO 98: SEQ ID NO 7 + D614N + A892P + A942P + S943G + A944P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
 5 LLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 10 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLEFRKSNLKP
 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDPIGAGICASYQTQTNPSRAGSVASQSIIAYT
 15 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSTPGPLGKLQDVVNQNAQALNLTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKV
 20 EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGKAHFPREGVVFVSNQTH
 WFTVQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVLDGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQ

25 SEQ ID NO 99: SEQ ID NO 7 + T941G + K986P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 30 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLEFRKSNLKP

ERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYR VVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDPIGAGICASYQTQTNSPSRAGSVASQSIIAYT
 5 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTEC SNLLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSSGASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPV
 10 EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSPQSAPHGVVFLHVTVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVVFVSNGLH
 WFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQ

15 SEQ ID NO 100: SEQ ID NO 7 + S943G + K986P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSMTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 20 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNLYRLEFRKSNLKP
 25 ERDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYR VVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDPIGAGICASYQTQTNSPSRAGSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTEC SNLLLQ
 30 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSSGASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPV
 EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK

GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAHFPREGVFVSNNGTH
 WFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQ

5 SEQ ID NO 101: SEQ ID NO 7 + D614N + A892P + A942P + T941G + K986P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSMTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIK VCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 10 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLT PGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFVVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVL YNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRFLFRKSNLKP
 15 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYR VVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPSRAGSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLQ
 20 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSSGPSALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPVE
 AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 25 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAHFPREGVFVSNNGTH
 WFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQ

30 SEQ ID NO 102: SEQ ID NO 7 + D614N + A892P + A942P + S943G + K986P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSMTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIK VCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG

INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLLFRKSNLKP
 5 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNENGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPSRAGSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLQ
 10 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFENGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDLSSTPGALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPV
 EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 15 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVVFVSNGLH
 WFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQ

SEQ ID NO 103: SEQ ID NO 7 + D614N + A892P + A942P + T941G + S943G + K986P

20 MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSMTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 25 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLLFRKSNLKP
 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPA
 30 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNENGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPSRAGSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK

RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSSGPGALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPV
 EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 5 GYHLMSPQSAHPGVVFLHVTVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVVFVSNQTH
 WFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQ

SEQ ID NO 104: SEQ ID NO 7 + D614N + A892P + A942P + T941G + A944P + K986P

10 MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSMTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIK VCEFQFCNDPFLGVYHKNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 15 INITRFQTLALHRSYLTGDSSTGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRFRKSNLKP
 ERDISTEYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPA
 20 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFSGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSEYCDIPIGAGICASYQTQTNPSRAGSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCCTMYICGDSTECNLLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 25 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSSGPSPLGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPVE
 AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSPQSAHPGVVFLHVTVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVVFVSNQTH
 30 WFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQ

SEQ ID NO 105: SEQ ID NO 7 + D614N + A892P + A942P + S943G + A944P + K986P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
 5 LLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 10 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLEFRKSNLKP
 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPVRVVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDPIGAGICASYQTQTNPSRAGSVASQSIIAYT
 15 MSLGAENSVAYSNNIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFRNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSTPGPLGKLQDVVNQNAQALNLTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPVE
 20 AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGKAHFREGVVFVSNQTH
 WFTVQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVLDGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQ

25 SEQ ID NO 106: SEQ ID NO 7 + T941G + V987P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 30 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLEFRKSNLKP

ERDISTEIIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPSRAGSVASQSIIAYT
 5 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSSGASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKP
 10 EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSPQSAPHGVVFLHVTVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVVFVSNQTH
 WFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQ

15 SEQ ID NO 107: SEQ ID NO 7 + S943G + V987P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSMTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 20 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNLYRLEFRKSNLKP
 25 ERDISTEIIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPSRAGSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQ
 30 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSSGASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKP
 EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK

GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVFVSNNGTH
 WFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQ

5 SEQ ID NO 108: SEQ ID NO 7 + D614N + A892P + A942P + T941G + V987P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 10 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTGPDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRFLFRKSNLKP
 15 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDPIGAGICASYQTQTNPSRAGSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLQ
 20 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSSGPSALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKPE
 AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 25 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVFVSNNGTH
 WFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQ

30 SEQ ID NO 109: SEQ ID NO 7 + D614N + A892P + A942P + S943G + V987P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG

INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLLFRKSNLKP
 5 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYR VVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNENGLTGTGVLTESNKKFLPFQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPSRAGSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTEC SNLLLQ
 10 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDP SKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFENGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDLSSTPGALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKP
 EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 15 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVVFVSNGLH
 WFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQ

SEQ ID NO 110: SEQ ID NO 7 + D614N + A892P + A942P + T941G + S943G + V987P

20 MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSMTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIK VCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 25 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLLFRKSNLKP
 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYR VVLSFELLHAPA
 30 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNENGLTGTGVLTESNKKFLPFQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPSRAGSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTEC SNLLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDP SKPSK

RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSSGPGALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKP
 EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 5 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVITYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVVFVSNQTH
 WFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQ

SEQ ID NO 111: SEQ ID NO 7 + D614N + A892P + A942P + T941G + A944P + V987P

10 MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSQTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIK VCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 15 INITRFQTLALHRSYLT PGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLEFRKSNLKP
 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPA
 20 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFSGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPSRAGSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 25 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSSGSPPLGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKPE
 AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVITYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVVFVSNQTH
 30 WFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQ

SEQ ID NO 112: SEQ ID NO 7 + D614N + A892P + A942P + S943G + A944P + V987P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
 5 LLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 10 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLEFRKSNLKP
 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDPIGAGICASYQTQTNPSRAGSVASQSIIAYT
 15 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFRNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSTPGPLGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKPE
 20 AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGKAHFREGVVFVSNQTH
 WFTVQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVLDGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQ

25 SEQ ID NO 113: SEQ ID NO 7 + T941G + K986P + V987P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 30 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLEFRKSNLKP

ERDISTEIIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDPIGAGICASYQTQTNSPSRAGSVASQSIIAYT
 5 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSSGASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPE
 10 AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSPQSAPHGVVFLHVTVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVVFVSNQTH
 WFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQ

15 SEQ ID NO 114: SEQ ID NO 7 + S943G + K986P + V987P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSMTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIK VCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 20 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFVVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNLYRLEFRKSNLKP
 25 ERDISTEIIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDPIGAGICASYQTQTNSPSRAGSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQ
 30 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSSGASALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPP
 EAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK

GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVFVSNNGTH
 WFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQ

5 SEQ ID NO 115: SEQ ID NO 7 + D614N + A892P + A942P + T941G + K986P + V987P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIK VCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 10 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVL YNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRFLFRKSNLKP
 15 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDPIGAGICASYQTQTNPSRAGSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLQ
 20 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSSGPSALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPE
 AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 25 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVFVSNNGTH
 WFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQ

30 SEQ ID NO 116: SEQ ID NO 7 + D614N + A892P + A942P + S943G + K986P + V987P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIK VCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG

INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKP
 5 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNENGLTGTGVLTESNKKFLPFQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSECDIPIGAGICASYQTQTNSPSRAGSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLQ
 10 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFENGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDLSSTPGALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPE
 AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 15 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDKGAHFPREGVFVSNGTH
 WFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQ

20 SEQ ID NO 117: SEQ ID NO 7 + D614N + A892P + A942P + T941G + S943G + K986P +
 V987P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSMTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIRGWIFGTTLDSKTQS
 LLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 25 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
 INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKP
 30 ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNENGLTGTGVLTESNKKFLPFQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSECDIPIGAGICASYQTQTNSPSRAGSVASQSIIAYT
 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLQ

YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSSGPGALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPE
 5 AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVFVSNGTH
 WFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVLDGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQ

10 SEQ ID NO 118: SEQ ID NO 7 + D614N + A892P + A942P + T941G + A944P + K986P +
 V987P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
 FSNVTWFHAIHVSMTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQS
 15 LLIVNNATNVVIK VCEFQFCNDPFLGVYHKNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
 PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLP
 INITRFQTLALHRSYLTGDSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
 CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
 YAWNKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEV
 20 RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNLYRFRKSNLKP
 ERDISTEYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPA
 TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNENGLTGTGVLTESNKKFLPFQFGRDIADTTDAVRDP
 QTLEILDITPCSFSGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNPSRAGSVASQSIIAYT
 25 MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECNLLLQ
 YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
 RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQ
 YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
 AIGKIQDSLSSGSPPLGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPE
 30 AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
 GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVFVSNGTH
 WFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
 TSPDVLDGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQ

SEQ ID NO 119: SEQ ID NO 7 + D614N + A892P + A942P + S943G + A944P + K986P + V987P

MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPF
5 FSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIRGWIFGTTLDSKTQS
LLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ
PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIG
INITRFQTLALHRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVD
CALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV
10 YAWNRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEV
RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNLYRLFRKSNLKPF
ERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPA
TVC GPKKSTNLVKNKCVNFNENGLTGTGVLTESNKKFLPFQFGRDIADTTDAVRDP
QTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQNVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYS
15 TGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPSRAGSVASQSIIAYT
MSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECSNLLLQ
YGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSK
RSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFENGLTVLPPLLTDEMIAQ
YTSALLAGTITSGWTFGAGPALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNS
20 AIGKIQDLSSTPGPLGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPE
AEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGK
GYHLMSFPQSAPHGVVFLHVITYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVVFVSNATH
WFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQ

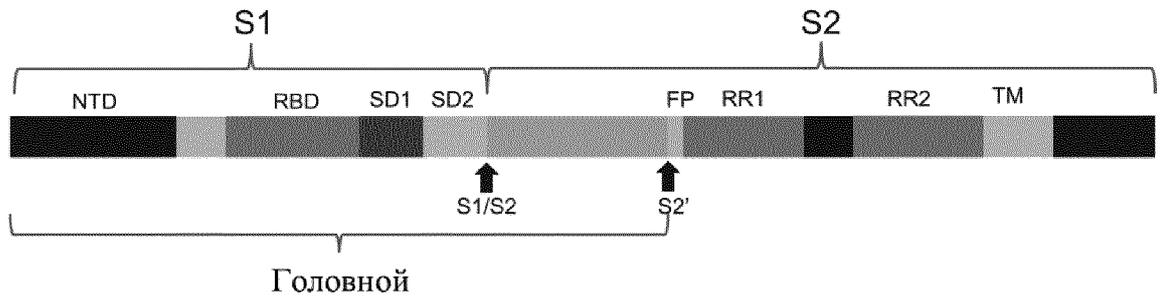
25

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

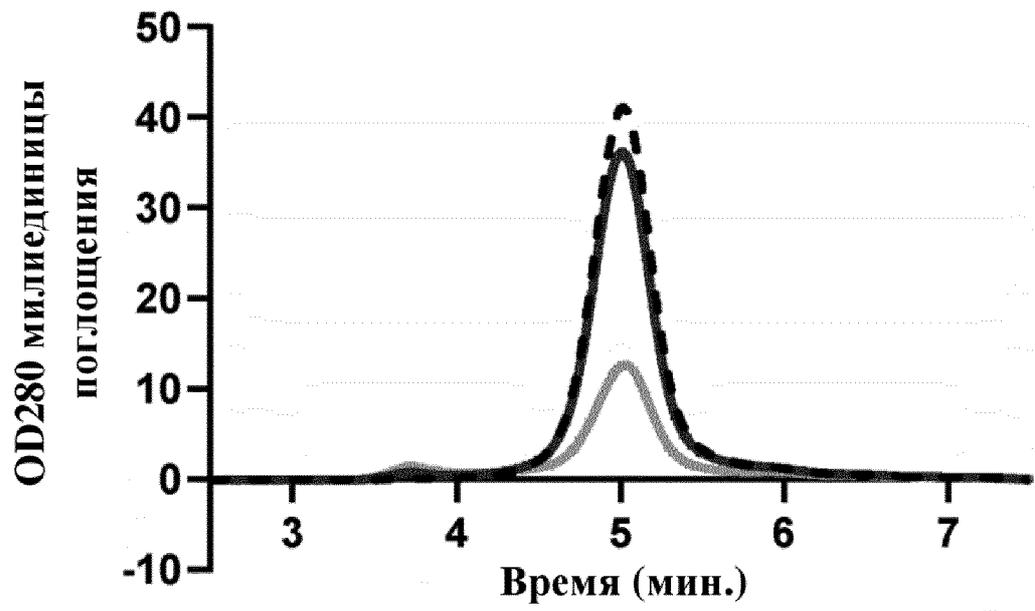
1. Рекомбинантный S-белок SARS CoV-2 в конформации "до слияния" или его фрагмент, содержащие домен S1 и S2 и содержащие по меньшей мере одну мутацию, выбранную из группы, состоящей из мутации по меньшей мере одной аминокислоты в области петли, соответствующей аминокислотным остаткам 941–945, по типу замены на G и дисульфидного мостика между остатками 970 и 999, где нумерация положений аминокислот соответствует нумерации положений аминокислот в SEQ ID NO: 1.
2. Белок по п. 1, где по меньшей мере одна мутация в области петли, соответствующей аминокислотным остаткам 941–945, представляет собой мутацию аминокислоты в положении 941 по типу замены на G.
3. Белок по п. 1 или п. 2, где по меньшей мере одна мутация в области петли, соответствующей аминокислотным остаткам 941–945, представляет собой мутацию аминокислоты в положении 943 по типу замены на G.
4. Белок по п. 1, п. 2 или п. 3, где по меньшей мере одна мутация в области петли, соответствующей аминокислотным остаткам 941–945, представляет собой мутацию аминокислоты в положении 944 по типу замены на G.
5. Белок по любому из предыдущих пунктов, дополнительно предусматривающий удаление сайта расщепления фурином.
6. Белок по п. 5, где удаление сайта расщепления фурином предусматривает мутацию аминокислоты в положении 682 по типу замены на S и/или мутацию аминокислоты в положении 685 по типу замены на G.
7. Белок по любому из предыдущих пунктов, дополнительно предусматривающий мутацию аминокислот в положении 986 и/или 987 по типу замены на R.

8. Белок по любому из предыдущих пунктов, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 8-119, или его фрагмент.
- 5 9. Белок по любому из предыдущих пунктов, где белки не содержат последовательности сигнального пептида или метки.
10. Белок по любому из предыдущих пунктов, содержащий усеченный домен S2.
- 10 11. Белок по п. 10, где удалены трансмембранный и цитоплазматический домен.
12. Белок по п. 10 или п. 11, где гетерологичный домен тримеризации соединен с усеченным доменом S2.
- 15 13. Белок по п. 12, где гетерологичный домен тримеризации представляет собой фолдоновый домен, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:4.
14. Молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая белок по любому из предыдущих пп. 1-13.
- 20 15. Нуклеиновая кислота по п. 14, где молекула нуклеиновой кислоты представляет собой ДНК или РНК.
- 25 16. Вектор, содержащий нуклеиновую кислоту по п. 14 или п. 15.
17. Вектор по п. 16, где вектор представляет собой вектор на основе рекомбинантного аденовируса человека.
- 30 18. Композиция, содержащая белок по любому из пп. 1-13, нуклеиновую кислоту по п. 14 и/или вектор по п. 16 или п. 17.
19. Вакцина против COVID-19, содержащая белок по любому из пп. 1-13, нуклеиновую кислоту по п. 14 или п. 15 и/или вектор по п. 16 или п. 17.

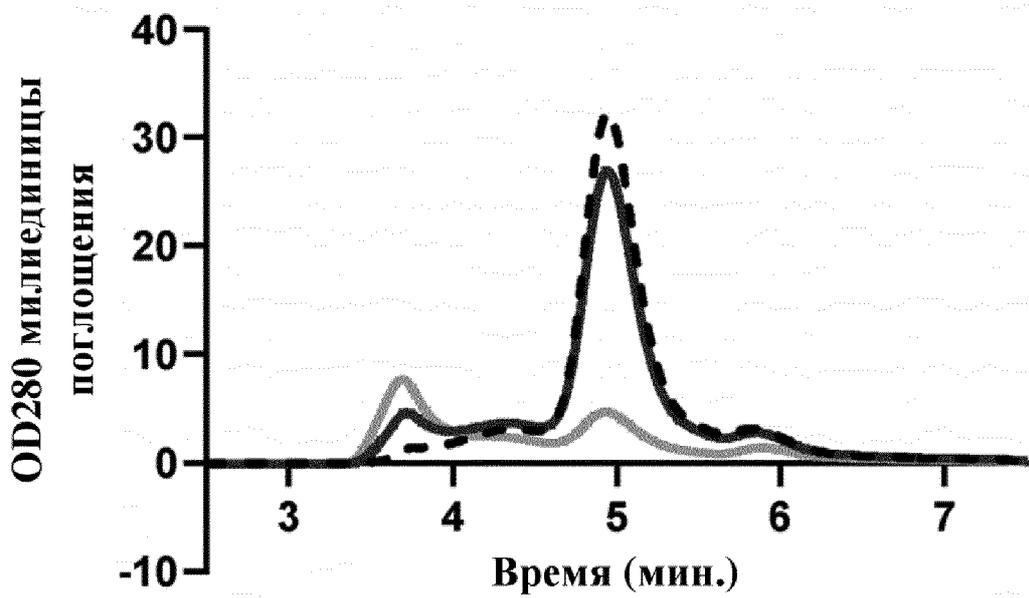
20. Способ предотвращения COVID-19, при этом способ включает введение субъекту вакцины по п. 19.
- 5 21. Способ снижения тяжести инфекции и/или репликации SARS-CoV-2 у субъекта, включающий введение субъекту композиции по п. 18 или вакцины по п. 19.
22. Выделенная клетка-хозяин, содержащая нуклеиновую кислоту по п. 14.
- 10 23. Выделенная клетка-хозяин, содержащая рекомбинантный аденовирус человека серотипа 26, содержащий нуклеиновую кислоту по п. 14.

**ФИГ. 1**

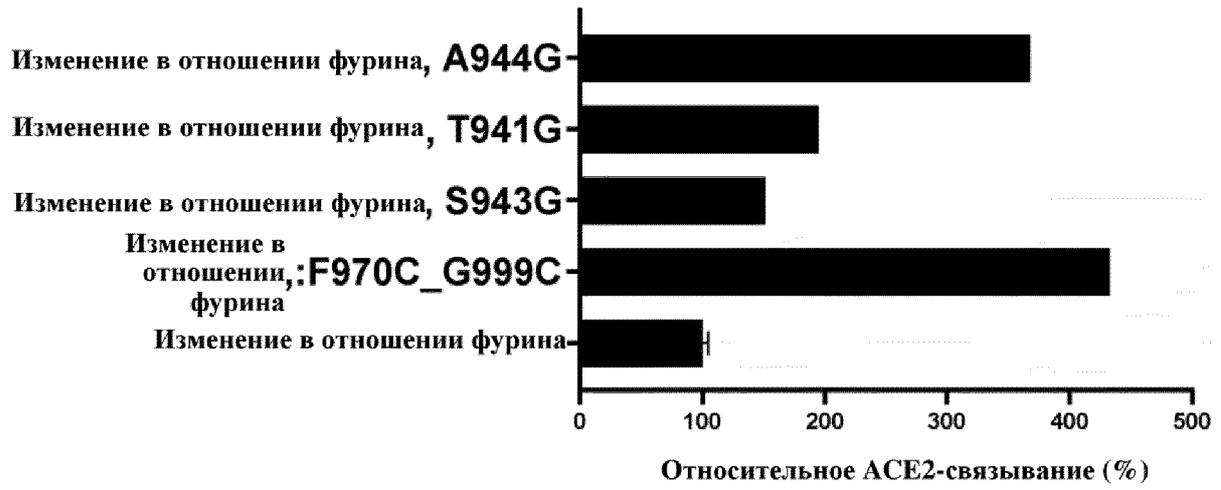
А



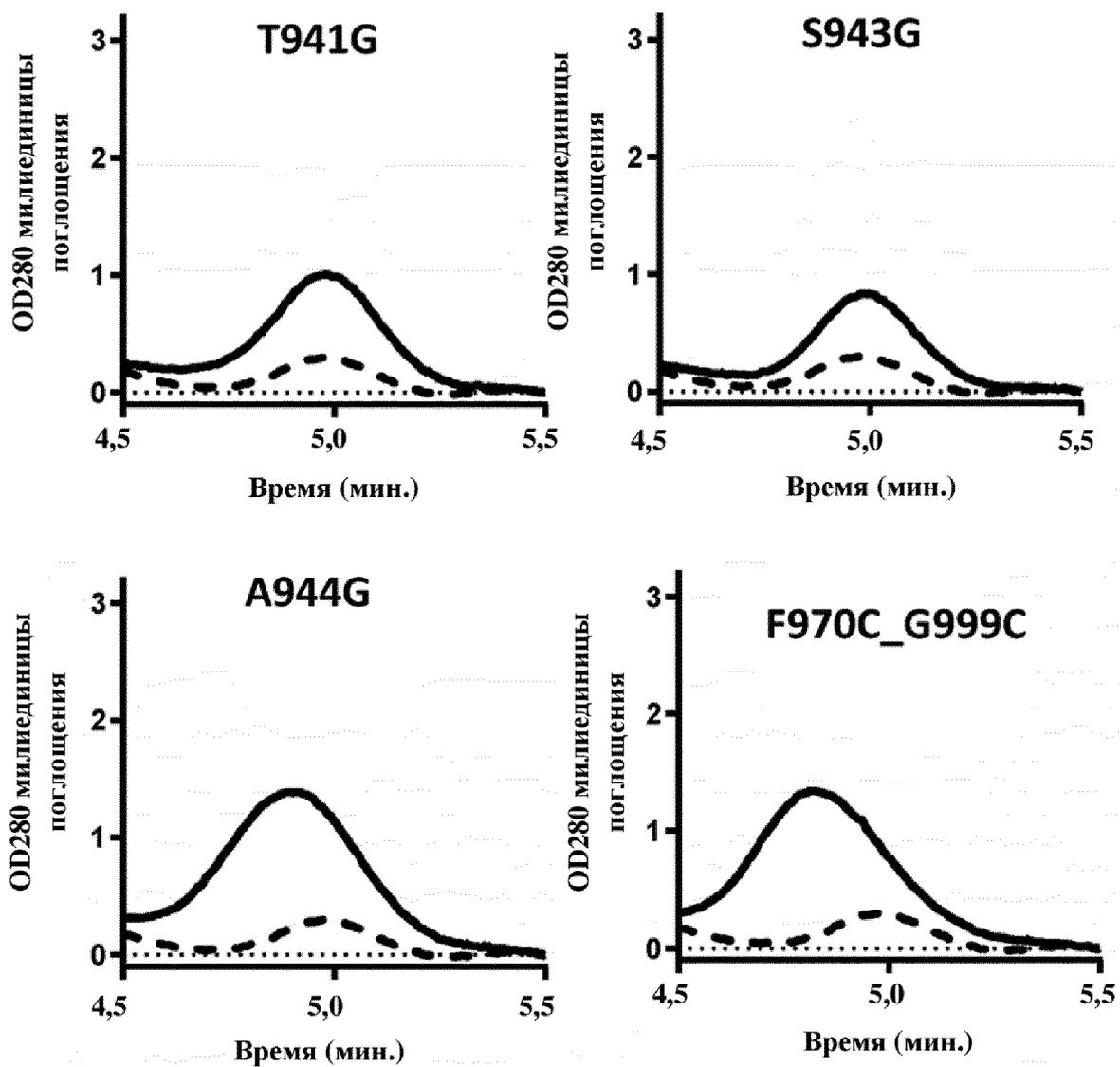
В



ФИГ. 2



ФИГ. 3



ФИГ. 4