

SARS-CoV-2 (COVID-19) в числах

Yinon M. Bar-On¹, Avi Flamholz², Rob Phillips^{3,4}, and Ron Milo^{1*}

¹Weizmann Institute of Science, Rehovot 7610001, Israel ²University of California, Berkeley, CA 94720, USA

³California Institute of Technology, Pasadena, CA 91125, USA ⁴Chan Zuckerberg Biohub, San Francisco, CA 94158, USA

* автор для корреспонденции: ron.milo@weizmann.ac.il.

комментарии приветствуются; эта статья постоянно обновляется по ссылке: <https://bit.ly/2W0eN64>

Характеристика вириона

Диаметр: ≈100 нм
Объем: ~10⁶ нм³ = 10⁻³ фл
Масса: ~10³ мДа ≈ 1 фг

Триммер S-белка:
 Длина: ≈10 нм
 Число копий на вирион: ≈100 (300 мономеров, данные для коронавируса SARS-CoV-1)
 Сродство к рецептору ACE2
 K_d: ≈1-30 нМ
 активируется протеазой TMPRSS2

Мембрана: ≈2000 копий (данные для коронавируса SARS-CoV-1)
Нуклеопротеин: ≈1000 копий (данные для коронавируса SARS-CoV-1)
Оболочка: ≈20 копий (100 мономеров, данные для коронавируса TGEV)

Геном

Сходство нуклеотидной последовательности коронавируса SARS-CoV-2 с:

96%	91%	80%	55%	50%
bat CoV	pangolin CoV	SARS-CoV-1	MERS	вирус обычной простуды

бета-коронавирус содержит 10-14 генов (24-27 белков)

Скорость эволюции: ~10⁻³ нк⁻¹ год⁻¹ (данные для SARS-CoV-1)
Скорость накопления мутаций: ~10⁻⁶ нк⁻¹ цикл⁻¹ (данные для коронавируса MHV)

Жизненный цикл вируса

В клеточной культуре
Скорость проникновения вирусной частицы в клетку: ~10 мин (данные для коронавируса SARS-CoV-1)
Эклипс-период: ~10 часов (Время, необходимое для формирования вирионов внутри клетки)
Выход вируса: ~1000 вирусных частиц (данные для коронавируса MHV)

Клетки-хозяева

(предварительный список; количество клеток в организме одного человека)

Альвеолоциты 1 и 2 типа (~10¹¹ клеток)
Альвеолярные макрофаги (~10¹⁰ клеток)
Клетки слизистой оболочки полости носа (~10⁹ клеток)
Общий объем клеток-хозяев: ~10³ мкм³ = 10³ фл

вирионы не в масштабе

Концентрация

Максимальные наблюдаемые значения количества вируса после постановки диагноза (Woelfel et al. 2020; Kim et al. 2020; Pan et al. 2020)

Носоглотка: 10⁶-10⁹ молекул РНК/мазок
Горло: 10⁴-10⁸ молекул РНК/мазок
Проба кала: 10⁴-10⁸ молекул РНК/г
Мокрота: 10⁶-10¹¹ молекул РНК/мл

Подсчет молекул РНК вируса в биоматериале может завышать истинное количество вирусных частиц, способных к инфекции

Иммунный ответ - Сероконверсия

Антитела появляются в крови спустя: ≈10-20 дней
 Гуморальный иммунитет сохраняется: ≈2-3 года (данные для коронавируса SARS-CoV-1)

Стабильность вирусных частиц в окружающей среде

Значимость для личной безопасности не установлена

Период полураспада	Период сокращения количества вирусных частиц в 1000 раз
Аэрозоли: ≈1 ч	≈4-24 ч
Поверхности: ≈1-7 ч	≈4-96 ч

Например, (van Doremalen et al. 2020)
 пластик, картон и металлы
 На основании подсчета инфицирующих вирусных частиц. Протестировано при температуре 21-23°C и относительной влажности воздуха 40-65%. Результаты подсчетов будут варьировать в зависимости от условий и типа поверхности (Otter et al. 2016). Молекулы РНК вируса были выявлены даже спустя несколько недель (Moriarty et al. 2020).
 Обратите внимание на разницу в обозначениях между символом ≈, который означает «приблизительно» с точностью в пределах двукратной величины, и символом ~, который указывает на «порядок величины» с точностью в пределах одного порядка.

Характерная клиническая картина

Базовое репродуктивное число, R₀: обычно 2-4, но может варьировать в пространстве и времени (среднее количество лиц, напрямую инфицированных больным в течение всего заразного периода) (Li et al. 2020; Park et al. 2020)

Инфекция вирусом
 Инкубационный период: ≈5 дней (99% ≤ 14 дней, кроме бессимптомных случаев) (Lauer et al. 2020; Li et al. 2020)
 Диагностируется после: ≈5 дней
 Симптоматический период: [red bar]
 Зараженный период: [orange bar]
 Заразный период: [yellow bar]
 Латентный период: ≈3 дня
 Заразный период: ≈4 дня

коэффициент летальности ≈0.8%-10% (ЕССС 2020) (не окончательные данные)
коэффициент смертности от инфекции ≈0.3%-1.3%

Восстановление:
 Легкие случаи: ≈2 недель
 Тяжелые случаи: ≈6 недель

Вариабельность между пациентами существенна и недостаточно описана. Оценки сделаны с использованием параметров, усредненных по данным, полученным для населения Китая, и не учитывают эту вариабельность (Li et al. 2020; He et al. 2020).

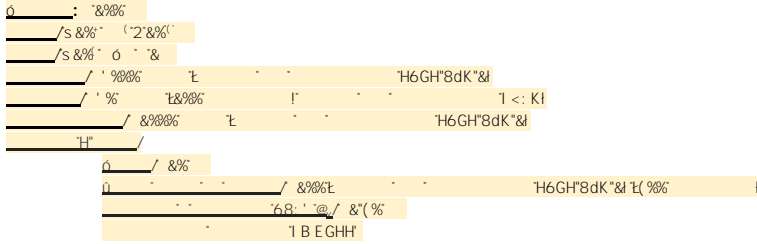
Via • |aã } Á ^ ÁE } aS [] aã æ

Size & Content

- Diameter:** ~100 nm
- Volume:** ~10⁶ nm³ = 10⁻³ fL
- Mass:** ~10³ MDa = 1fg
- Membrane:** ~2000 copies (measured for SARS-CoV-1)
- Envelope:** ~20 copies (100 monomers, measured for TGEV coronavirus)
- Nucleoprotein:** ~1000 copies (measured for SARS-CoV-1)
- Spike trimer:**
 - Length:** ~10 nm
 - Copies per virion:** ~100 (measured for SARS-CoV-1) (300 monomers)
 - Affinity to ACE2 receptor K_d:** ~1-30 nM primed by TMPRSS2

Á

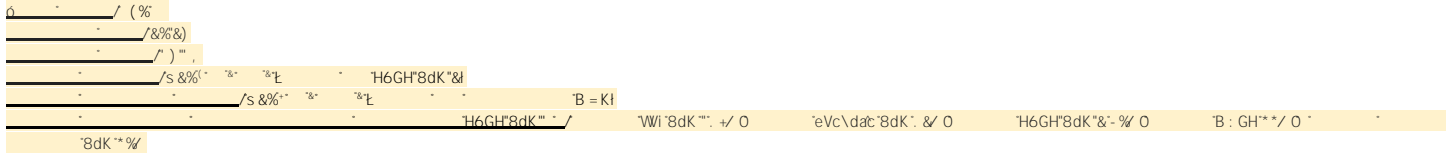
Характеристика вириона



Genome

- Genome length:** ~30 kb
- Number of genes:** 10-14
- Number of proteins:** 24-27
- Evolution rate:** ~10⁻³ nt⁻¹ yr⁻¹ (measured for SARS-CoV-1)
- Mutation rate:** ~10⁻⁶ nt⁻¹ cycle⁻¹ (measured for MHV coronavirus)
- Nucleotide identity to SARS-CoV-2:** bat CoV - 96%; pangolin CoV 91%; SARS-CoV-1 80%; MERS 55%; common cold CoV 50%

Геном



Replication Timescales

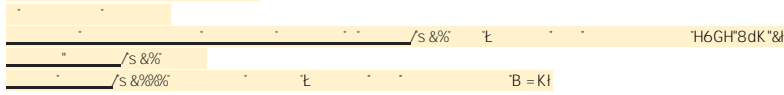
~1 h for Z⁺ and Z⁻

K⁺ and Z⁻ are ~10³ copies per cell

Z⁻ are ~10³ copies per cell

Z⁺ are ~10³ copies per cell

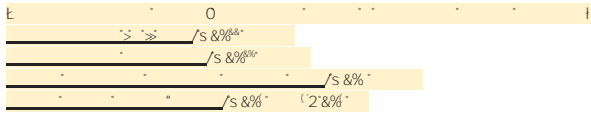
Жизненный цикл вируса



Host Cells

- (tentative list; number of cells per person)
- Type I and Type II pneumocyte:** ~10¹¹ cells
- Alveolar macrophage:** ~10¹⁰ cells
- Mucous cells in nasal cavity:** ~10⁹ cells
- Host cell volume:** ~10³ μm³ = 10⁻³ fL

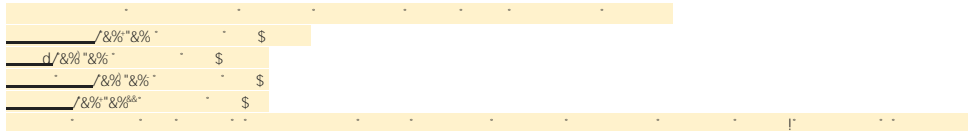
Клетки-хозяева



Concentration

- maximal observed values following diagnosis
- Nasopharynx:** 10⁶-10⁹ RNAs/swab
- Throat:** 10⁴-10⁸ RNAs/swab
- Stool:** 10⁴-10⁹ RNAs/g
- Sputum:** 10⁶-10¹¹ RNAs/mL
- RNA counts can markedly overestimate infectious virions

Концентрация



Antibody Response - Seroconversion

6ci WY 7h Vee 2Vg* WldY VLIzq* FEE aã • Á

B.VciZcVcXZ'dlVciWYnqzhedchZ/1 GĤĤ^æ•ĀĶ^æ~!^āĀ!ĀŪŪŪŪ[XĒĀ

Иммунный ответ - Сероконверсия

_____/ &% %
_____/ ** (7 _____ H6GH8dK*&

Virus Environmental Stability

GZĀkVcXZ'Id'eZghdcVahV(Zin) cXĀVg
]Vā'a[Z'.....i b Z'Id'YZXVn'&%&%[da']
6Zgldhdh/'.....1 &]g'.....1 I ĒĀ A@Ā
Ū' : -æĀ • ĶĶĶĶ FĒ Ā @/ĶĶĶĶ I ĒĪ Ā @Ā
: A.#eā/hī·X!
XVg'WdVg'
6cY'b ZiVāh

7VhZY'dc'fj Vci {nĉ\`ĉ[ZXi'đj h'k'đdch#l ZhiZY'Vi" &" (.8
VcY')%+*/ 'gZā/i kZ'j] b 'Y'†n#C] b WZgh'1 'āikVgn'WZlI ZZc
XdcY'†dchVcY'hj gVXZ'ineZh'gZ'[]#
K'đ/āGC 6'dVhZgkZY'dc'hj gVXZh'ZkZc'V[iZgV'[Zl '1 ZZ' h'gZ'[]

Стабильность вирусных частиц в окружающей среде

0 _____ &9886
6Zgldhdh/ &' _____)'' :
Hj gVXZh/ &', _____)''. +'

_____ &" (.8
_____)%+*/ '# _____ H
_____ H#

"Characteristic" Infection Progression in a Single Patient

Basic reproductive number, R_0 : typically 2-4, but varies further across space and time (number of new cases directly generated from a single case)

Incubation period (median): \hat{A} 'XUng'f'i - i '⊗%' 'XUng'i b 'Ygg'Ugna dtrca UH'W'.

8]U' bcg]g'UZH'f'Ā' 'XUng''

Latent period: \hat{A} 'XUng''

Infectious period: \hat{A} ('XUng''

Recovery: mild cases: \hat{A} & k YY_g

severe cases: \hat{A} * k YY_g

Case Fatality Rate: \hat{A} \$', i !%'i 'fi bW'ffYYW'X'.

Infected Fatality Rate: \hat{A} \$" i !%' i '.

•hYf!]bXj]Xi U' j Uf]UV]j]m]g'gi VgHb]U'UbX'bc'hk Y''W UFUWf]jnYX''H Y'Yg]hja UH'g'UFY'dUFUa YH'f'Ūrg'Z'f'dcdi 'UH'cb'a YX]Ub]b'7\]bU'UbX'Xc'bc'hXYgW]VY'H]g'j Uf]UV]j]miff YZ'fYZ'".

Note the difference in notation between the symbol \approx , which indicates "approximately" and connotes accuracy to within a factor of 2, and the symbol \sim , which indicates "order of magnitude" or accuracy to within a factor of 10.

\hat{A}

Характерная клиническая картина

0 _____ I.G./ _____)'!
Ē _____ |' _____ |
0 _____ |' / ** Ē . / ' &)' _____ |
0 _____ / ** _____ |
= _____ / (' _____ |
0 _____ /)' _____ |
_____ / _____ / ** _____ |
_____ / +' _____ |
_____ / %#/ " &%/ Ē _____ |
_____ / %#/ " &#/ _____ |
_____ # _____ |
_____ |
_____ | _____ 's!
_____ #

À

YVnh'd[´c[ZXi k4nXVazYi] Z´c[ZXi ´dj h'eZgdY#´i´h´b edgVci ´id] cYZGhiVcYi] Vi gredgZYkVq Zh[dgVani] ZhZ'eVg/b ZiZghVgZ'edej ai´dc VkZgV\Zh´c[ZgZgY´[gdb ZeYZb d`ad\XVab dYZah[´4´idXdj cihd[´c[ZXiZYihnb eidb Vi XlVcY`Yn´c\`eVi`Zcih# 7ZXVj hZiZhi´c`hVa Vnh´cXdb eaziZVcYb dYZaf[´i´c`h´b eZgZXi!VcY`YViV1 3a kvgnWZii ZZcY´f[ZgZci´adXvi´dch´i] ZgZ´h´hj WhiVci´Vaj cXZgV`cinVhhdXViZY1 ´f] gredgZYkVq Zh#B dgZdkZg´i] ZhZ´b ZYVc´dgvkZgV\Z WZhi´[´f´kvj ZhYd´cdi´YZhXgWZ eZghdc´id´eZghdc´kvGvi´d#c# dgZnVb eaz´k´g´aGC61 VhYZiZXiVWZ´´c`eVi`Zcih1 ´f] b dYZGhiZ´hnb eidb h[dg3´&i ZZ´V[iZgij] Z´dchiZi´d[´hnb eidb h!VcYb dgZ´i] Vc´I ZZ´h´c`eVi`Zcih1 ´f] hZkZgZ´hnb eidb h`**898´´%`%`#**´] dj´\] YZiZXiVWZ´´GC6´h´ cdi´i] Z´hVb Z´VhVxi´kZ´k´g´ h´i] h´Zk´YZcXZ´XVah[dgXVj´i´d´c´´c´j´ h´c´´j´ cXZgV´c! VkZgV\Z´eVg/b ZiZgh´id´YZhXgWZ´VeVcYzb´X#L´] n´VgZ´ci´YZiV´ZYY´higVY´i´dch´d[´i] ZhZ´eVg/b ZiZgh´VXgthh´eZdeaz´ej´Wah] Y4´9´gZXi´b ZVhj´gZb´Zci´d[´aiZci´VcY´ ´c[ZXi´dj´h'eZgdYhVi´i] Z´cY´k´Yj´Vaaz´k´a´h´Zni´gZ´Za´X] Vaaz´c´c´i´Vh´VXXj´g´i´Za´ YZci´fn´c´i] Z´egZ´XhZ´i´b Z´d[´c[ZXi´dc´´h´j´ h´j´Van´kZgnY´f[´X]´a´#

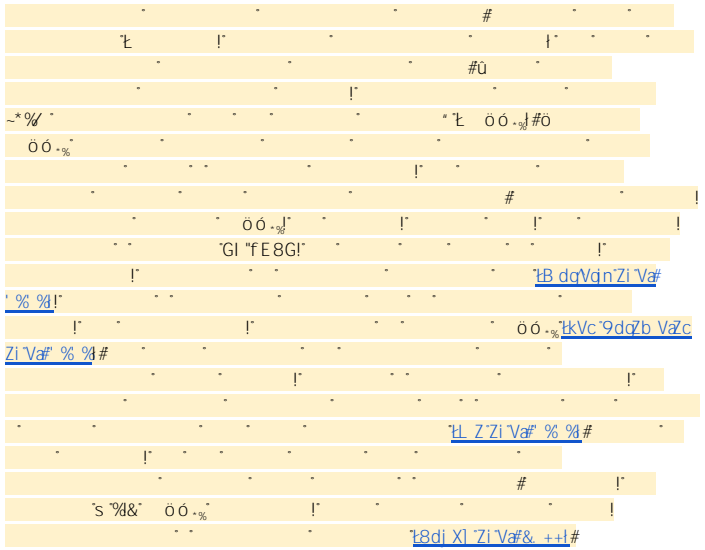
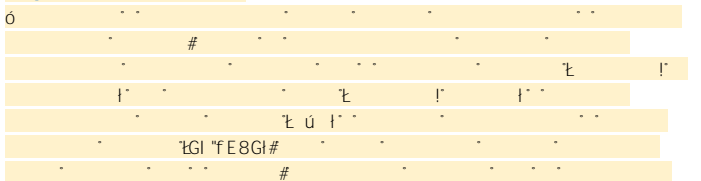
Подробнее об определениях и методах измерения Что такое R₀, «латентный период» и «инфекционный период»?



What is the difference between measurements of viral RNA and infectious viruses?

9V\cdhhVcY´fj Vci´fXvi´dc´d[´k´g´ hZhj´i´z´bzh´hZkZg/ay´f[ZgZci´b´Zi] dYdaa´\Zh#DcZ Xdb b dc´VeegVX´´h´id´f´j´ Vci´fn´i] Z´Vb´dj´ci´d[´k´g´aGC6´´c´Vc´Zck´g´cb´Zci´ValZ´A´#´ hj´gVXZi´d´gXac´XValZ´A´#´hej´ij´b´I´hVb´eaz´k´V´f´j´ Vci´fVi´kZ´gZ´kZghZ´i´g´chXgei´dc´ edanb´Zg´hZ´X] V´c´gZ´VXi´dc´´GI´´fE8Gf´#]´ h´b´Zi] dY´b´ZVhj´gZ´hi]´Z´cj´b´WZgd[´Xde´Zh´ d[´k´g´aGC6´´c´V´hVb´eaz´#]´] Z´egZ´hZcZ´d[´k´g´aGC6´´dZh´cdi´´cZ´XZhVgn´´b´ean´i] Z´ egZ´hZcXZ´d[´c[ZXi´dj´h´k´g´gdch#K´gdch´Xdj´a´r´WZ´YZ[XZi´kZ´tZ´A´#´Wh´b´j´i´Vi´d´ci´dgb´´^]´i]´ VkZ´WZc´YZVXi´kViZY´WnZck´g´cb´Zci´VaXdcY´´dch#´i´ d´VhhZhh´i] Z´XdcXZci´g´i´d´d[´´c[ZXi´dj´h´k´g´ hZhi´gZ´hZVgk] Zgh´tne´XVan´b´ZVhj´gZ´i]´Z´´%´´i´h´hj´Z´Xj´aj´gZ´´c[ZXi´dj´h´ YdhZ´´h´8-9´´#´B´ZVhj´gZ´c´\1´8-9´´ckdkZ´h´c´[ZXi´c´\´gZ´eaXViZ´Xj´aj´gZ´h´d[´h´hXe´i´WZ´ XZah´´f]´ Y´g´i´dch´d[´i]´Z´k´g´ h´VcY´cdi´´c´\´i]´Z´Y´g´i´d´c´Vi´1´]´X]´Vaf´i]´Z´gZ´eaXViZ´ Y´h´Zh´WZ´Xdb´Z´c´[ZXiZY´#K´g´aXdj´cih´gZ´edgZY´Wn1´8-9´´iZcy´id´WZ´´b´j´X]´ad´]´Zgi]´Vc´ GI´´fE8G´b´ZVhj´gZ´b´Zcih1´]´X]´Xdj´a´r´WZ´dcZ´gZ´Vhdc1´]´nhij´Y´Zh´gZ´a´c´\´dc´GC6´ b´ZVhj´gZ´b´Zcih1´]´X]´Z´eZgh´hiZcXZ´d[´k´g´aGC6´´dc´h´j´gVXZh´ [dg´b´j´X]´ad´c´Zgi´´b´Zh´i]´Vc´hij´Y´Zh´gZ´a´c´\´dc1´8-9´´**tkVc´9d´q´b´Vaz´c´Zi´Va#´´%`%`#**´i´h´b´ edgVci´id´´ZZe´i]´h´XVkvZi´´c´b´´c´Y1´]´Zc´´ci´ZgZ´gZ´i´c´\´YViV´Wwj´i´k´g´a´ad´VYh[´dg´ ZnVb´eaz´V´gZ´edg´b´ZVhj´gZ´c´´k´g´aGC6´´c`eVi`Zci´hiddahVb´eaz´h[dghZkZg/ayVnhV´iZg´ gZ´XdkZg´**h´L´Zi´Va#´´%`%`#**´CZkZg]´Zaz´hi!´[dg´b´Vcn´k´g´ hZ´hZkZc´V´hb´Vay´dhZ´d[´ k´g´gdch´XVc´az´VY´id´´c[ZXi´dc´#´dgi]´Z´Xdb´b´dc´Xda´!´[dgZnVb´eaz´i´s´%`%`g1´8-9´´VgZ´ hj´[[X´Zci´id´´c[ZXi´]´Vaf´d[´i]´Z´eZdeaz´Zne´dhZY´**h´Bdi´Xj´Zi´Va#´&´+´i´#**

В чем разница между оценкой количества РНК вируса и инфекционных частиц?



What is the difference between the case fatality rate and the infection fatality rate?

<adWahiVi´hi´Xhi´dc´cZi´´c[ZXi´dch´VcY´[Vi´Val´Zh´VgZ´edj´g´c´\´´c´[gdb´´b´Vcn´Xdj´cigZ´hi´ egdk´Y´c´\´hdb´Zi´]´Vi´Y´f[ZgZci´k´Zi´´h´dc´i]´Z´hZkZgn´VcY´egV´gZ´h´h´dc´d[´i]´Z´ eVcYzb´´X´h6hZh´h´c´\´i]´Z´hZkZgn´d[´i]´Z´eVcYzb´´X´h´Xg´f´XVal´[dg´edaXn´b´V´´c´\´VcY´ i]´j´h´b´j´X]´Z´[[dg´]´Vh´WZc´´ej´i´´cid´´f´j´´Vci´´fXvi´dc´#]´]´Z´b´dhi´Xdb´b´dc´´b´ZVhj´gZ´[dg´i]´Z´hZkZgn´d[´V´Y´h´ZVhZ´´h´i]´Z´[Vi´Valn´g´i´Z´#DcZ´Xdb´b´dc´a´i´gZ´edgZY´b´ZVhj´gZ´´h´i]´Z´ XVhZ´[Vi´Valn´g´i´Z´B;´Gi1´]´X]´´h´i]´Z´egZ´edg´´dc´d[´[Vi´Val´Zh´i´d´j´id´[´idi´Val´V´\´cdhZY´ XVhZ´#]´]´Z´B;´G´g´edgZY´´c´Y´f[ZgZci´Xdj´cigZ´h´kVgZ´h´h´c´\´fX´Vci´an[´gdb´´%/´´id´ Wdij´i´%´%´´#HZkZg´a´´Zn´[VXi´dghV[´[ZXi´i]´]´Z´B;´G´#´;´g´hi´Yzb´d´g´e]´´X´eVg´b´ZiZgh´VcY´ eg´X´i´XZ´h´VhhdX´Vi´ZY1´´f]´´c´X´gZ´VhZY´dg´Y´Z´X´gZ´VhZY´g´h´´Y´f[Zg´gZ´Vian´VX´g´lhh´ hdX´Zi´Zh´#´dgZn´Vb´eaz´i]´Z´egZ´kVaz´cZ´d[´hb´d´´c´´e´\´i]´Z´VkvZ´gV\Z´V´Z´d[´i]´Z´ edej´ai´dc´i´VcY´i]´Z´XVeVX´t´n´d[´i]´Z´]´Z´Va]´XvgZ´´hnhizb´´#´c´YZZY´i]´Z´b´V´dgdn´d[´eZdeaz´ Yn´c´\´[gdb´´H6GH´8dK´´´]´VkZ´Ve´gZ´Zmhi´c´\´XdcY´t´dc´´h´j´X]´´Vh´Xvgr´´dkVhXj´a´gY´hZVhZ´ dghb´d´´c´\´**h´Bdi´Xj´Zi´Va#´´%`%`#**´i´h´b´Zi]´dY´b´dc´Xda´!´Zci´Ma[´dg´VWh´´c´Zhi´´b´Vi´´c´\´i]´]´Z´B;´G´#´ ;´dgZnVb´eaz´!´Vi´Zcy´ZcXn´id´´Y´Zci´fn´b´dgZ´hZkZg´´XVhZh´hZ´az´Xi´dc´WWhi´1´ai´Zcy´id´ dkZ´g´hi´´b´Vi´Zi´]´Z´B;´G´#´Dc´i]´Z´d[i]´Zg]´VcY´i]´Z´gZ´´h´j´Van´V´Y´Z´a´n´WZii´ZZc´i]´Z´dchZi´ d[´hnb´eidb´h´VcY´YZVi]´!´]´X]´XVc´az´VY´id´Vc´]´cY´Zg´hi´´b´Vi´Z´d[´i]´]´Z´B;´G´ZVgn´´c´i]´Z´ egV´gZ´h´h´dc´d[´Vc´Ze´Yzb´´X´#´kZc1´]´Zc´XdgZ´Xi´c´\´[dgi]´ZhZ´[VXi´dgh´i]´]´Z´B;´G´Y´dZ´h´ cdi´´\´kZ´V´Xdb´eaz´iZ´e´Xij´gZ´V´b´Vcn´XVhZ´h1´´f]´´b´´a´´d´g´cd´hnb´eidb´h´VgZ´´cdi´iZ´hiZY´ h´]´j´h´i]´]´Z´B;´G1´´ai´Zcy´id´dkZ´gZ´hi´´b´Vi´Zi´]´Z´g´i´Z´d[´[Vi´Val´Zh´eZ´g´c[ZXiZY´eZghdc!´ iZg´b´ZY´i]´Z´c´[ZXi´dc´[Vi´Valn´g´i´Z´]´B;´Gf´#´;´hi´´b´Vi´´c´\´i]´Z´idi´Vaci´b´WZgd[´´c[ZXiZY´ eZdeaz´´h´]´hj´Van´V´Xdb´eath´ZY´Wh´i´Zhi´c´\´V´g´j´cYdb´´hVb´eaz´[dgVci´´k´g´aVci´´WdY´Zh!´]´dhZ´egZ´hZcXZ´´cY´XViZ´hi]´Vi´i]´Z´eVi´´Zci´1´Vhe´gZ´k´dj´han´c´[ZXiZY´#6h´d[´1´g´f´c´\´ hj´X]´VhhVnh´VgZ´´cdi´1´´Y´Zan´Vkv´a´WZi´VcY´hd´gZ´hVgk]´Zgh´g´hdg´id´h´j´gZ´V´iZ´ YViVhZih´\´ZcZ´g´iZ´Y´WhiZhi´c´\´d[´[dgZ´´c´X´t´bZch´g´iZ´g´c´\´]´db´Z´[gdb´´c[ZXiZY´ Xdj´cigZ´h´**h´L´Zi´Va#´´%`%`#**´!´dgZe´Yzb´´d`ad\XVab´dYZah´Zhi´´b´Vi´´c´\´i]´]´Z´cj´b´WZgd[´ j´cYdXj´b´ZciZY´XVhZh´**h´A´Zi´Va#´´%`%`#**´]´ZhZ´b´Zi]´dYh´egk´Y´Z´V´[´ghi´´ab´ehZ´d[´i]´Z´ ig´Z´hZkZgn´d[´i]´ZY´hZVhZ´#

В чем разница между коэффициентом летальности и коэффициентом смертности от инфекции?



Ä

l neZ>secZi b dXniZkdä b Z /f- Zl g c W X l Zl V a f 8 - - 1 - - B d g e] d b Z i g n g k Z v a Z Y I] V i V a] d j \] e i Z g e Y k Y j V a k V g M d c Y f Z i d h d b Z d Z Y Z b V i d j h h l Z a e \ 1 V n e g h z c i !] Z X Z a h 1 Z g e V c d g b V a h o z g c \ z V h e Y X V i Z Y V n V c Z h i b V i Z Y b Z V c k d ä b Z d [; + (. :) " b (ä k Z d ä g b V X g t e l V \ Z k d ä b Z /f B d V e d Z l V a f 8 - - 1 - - ä k Z d ä g b V X g t e l \ V Z h 1 Z g e [d j c Y i d V Z i] Z ä t g h z i X Z a e i] Z e d e j ä n d c h h i j Y Z Y !] V k e \ V b Z V c k d ä b Z d [") . & " b (

Concentration

C V h d e l V g n c m 1 l g d V i l H i d d ä V c Y H e j i j b /H d Z ä Z a Z l V a f % % % " : Ä j g z " # V c Y f e a b Z l V a f % % % " : Ä j g z & V c Y f V c Z l V a f % % % " : Ä j g z # L Z i d d i] Z b V m b V a k g a a d V Y [d g Z V X] e V i Z c i c e c V h d e j V g n c Z V a h l V W h i] g d V i h l V W h i h i d d ä d g c h e j i j b #

Antibody Response - Seroconversion

H Z g X d c k Z g h d c i b Z h i b Z e z g d Y j c i ä V h e X 1 X V c i W i Y n W X d b Z h Y Z i Z X i V W e c i] Z W i d Y l / H Q l V d Z l V a f % % % " : I J Z h z g X d c k Z g h d c h Z f j Z e i V a n V e e Z V g Y [d g 6 W A B V c Y I] Z c ä < ! I 1] V b Z Y V c T b Z d [& & ' # V c Y &) Y V n h i g z h e X i k Z a n V c Y H d Z l V a f % % % " : ; d g 8 + e V i Z c i h 1 1] h Z g b h v b e a Z h V k V A W Z &) Y V n h d g a i c V g V i Z g h n b e i d b d c h Z i g M i Z h d [h z g l e d h k n 1 Z g e .) / [d g V c i C E ä < ä c 2 & * ! ! - / [d g V c i C E ä B ä c 2 &) ! 8 8 % [d g V c i G 7 9 ä < ä c 2 & ! ! V c Y .) / [d g V c i G 7 9 ä B ä c 2 & * ! B V c i Z c V c X Z d [V c i W i Y n g h e d c h Z i d k k i h /H i Z l V a f % % % ! " : 6 b d c \ & + e V i Z c i h 1] d] W Y] V Y h Z k Z g e V ä j i Z g z h e g M d g n h n c Y g b Z H 6 G H ! H 6 G H e X f X V c i W i Y Z h 1 Z g e b V c i V e Z Y [d g V c V k Z g A Z d [" : n Z V g h V c Y h c f X V c i g e Y] X i d c d [b b] c d a d V Y a c < e d h t k Z e Z g Z c i V A Z V c Y i Z g h d X X j g g Y c i] Z i] g y n Z V g #

Virus Environmental Stability

= V ä f a Z d c h j g V X Z b /k V c 9 d g z b V ä c Z l V a f % % % " : d g] V ä " a k Z h 1 Z j h Z H j e e ä b Z c i V g n 1 W W e & # : d g i b Z i d Y Z X V n [g b ' s 8 8 1 d ' s & 6 i 8 9 - , s A * V g d g b A * b Z Y f b ! I Z j h Z i] Z [g h i b Z i ä Z g g e V X] Z Y Z i X i d c b a c 1 c e : Ä j g e & 6 [d g h j g V X Z h e d g V Z g h d a h 1] Z j h Z i Z c] V ä f a Z k V ä Z h e ä % % [d a Y Z g V h Z] g b ' 8 8 1 d ' 8 8 1 b Z V c e \ & 8] V ä c e \ h d [X d c X Z c i g i d c i [g b ' H j e e ä b Z c i V g n 1 W W e & # b d g e h i j Y Z h V g z] g Z c i a n c Z Z Y Z Y i d X ä g [n i] Z ' b e a X V i d c h d [k g d c h i V W a i n d c i] Z e g i W W a i n d [c [X i d c [g b V Z g h d a h d g h j g V X Z h # C C 6 h i W W a i n d c h i g V X Z b /f B d V g n Z l V a f % % % " : H 6 G H 8 d K " C C 6 1 V h Y Z c i f Z y d c V k V g Z i n d [h j g V X Z h e X W W e h d [W i l] h n b e i d b V i X V c Y V h n b e i d b V i X c e [Z X i Z Y e V h h Z c \ Z g h] e i d & , Y V n h V i Z g X V W e h 1 Z g e X X V i Z Y d c i] Z 9 M b d c Y E g e X Z h V h i] V Z [d g e Y h e c [X i d c e g X Z Y] g h] V Y V Z c X d c Y] X i Z Y H V j n V M b V h j) C V i d c V ä c h i 1 j i Z d [e [X i d j h 9 h Z V h Z h e Z g d c V ä X d b b j c X V i d c i ' % % % #

"Characteristic" Infection Progression in a Single Patient

Z V h X g e g Y i X i k Z c i b W d G c /f A 7 l V a f % % % " : D j g b Z Y V c Z h i b V i Z d [i] Z [[X i k Z g e g Y] X i k Z c j b V Z g C Z Z f j k V ä z c i d i] Z W h X g e g Y] X i k Z c j b V Z g t G % V i] Z V Z \ c c e \ d [i] Z Z e Y Z b X h # - E - / ' 8 - > #) # , i V c Y f e V g Z l V a f % % % " : D j g Z h i b V i Z Y G [g b i] Z e d d ä Y Y h i g W i d c] V h V b Z Y V c d [" # E - / ' 8 - > #) # 1 # A V i Z c i e Z g d Y H g h b c [Z X i d c i d V e c \ W W i d i g /c h b 4 /f A 7 l V a f % % % " : e V Y Y t d c i] Z b Z Y V c Z h i b V i Z h [d g i] Z ä V i Z c i V c Y c e [X i d j h e Z g d Y h V g V e e g i m b V i Z a n (# . V c Y (# - Y V n h i g h e X i k Z a n # V c Y i W ä z & V c Y i = Z 7 l V a f % % % " : L Z j h Z i] Z i b Z i t V i Z h i] Z c e [X i d j h c Z h h i d g e V X] j V ä f h e Z V i] X j] V e e Z c h i i d Y V n h V Z [d g e h n b e i d b d c h Z i V h Z Y d c : Ä j g e & W # 6 h h n b e i d b h Y g h Z V [i Z g e Y V n h t h Z Z c X j W i d c e Z g d Y i h i] h b Z V c h i] Z ä V i Z c i e Z g d Y h V W d j i (Y V n h # e X i W i d c e Z g d Y H g h b c [Z X i d c i d h n b e i d b h i /f A V i Z g Z l V a f % % % " : I J Z b Z Y V c e X j W i d c e Z g d Y i V h Z h i b V i Z Y i d V e * & Y V n h E - / ' 8 - > # i d * # Y V n h i V c Y : , # / d [i] d h Z 1] d Y Z k Z a l e h n b e i d b h 1 ä V d h d 1 1] c e & # Y V n h E 8 - > # i d & * # Y V n h i d [c [X i d c i #] Z h Z h i b V i Z h b e a n i] V i j c Y Z g X d c h Z g M k Z V h i j b e i d c h i 8 & % d j i d [Z k Z g n 8 8 % 8 8 % X V h Z h E . i j e Z g Z c i ä i] - ' i 1 ä V Z k Z a l e h n b e i d b h V i Z g &) Y V n h d [V ä i k Z b d c i d g e \ d g f] V g c i e Z # V c Y f A 7 l V a f % % % " : I J Z b Z V c e X j W i d c e Z g d Y i V h * # Y V n h E - / X d c [Y Z c X Z c i Z g V a f B - R) & i d , # 1 i 1] j] Z : * i j e Z g Z c i ä d [i] Z Y h i g W i d c i V & # Y V n h # e [Z X i d j h e Z g d Y i e V g V a n d k Z g V e h ä V i Z c i e Z g d Y l /f A 7 l V a f % % % " : e V Y Y t d c i] Z b Z Y V c Z h i b V i Z h [d g i] Z ä V i Z c i V c Y c e [X i d j h e Z g d Y h V g V e e g i m b V i Z a n (# . V c Y (# - Y V n h i g h e X i k Z a n # V c Y i W ä z & V c Y i = Z 7 l V a f % % % " : L Z f j V c i f n i] Z c i Z g k V a V e i i Z z c] V ä i] Z b V m b V a c e [X i d j h c Z h h i [g b i] Z c e [X i d j h c Z h h e g i [ä c e : Ä j g e & W # 9 h Z V h Z Y l d i d c /H = D 1 % % % " : J h e \ V k V A W Z e g ä b e V g n Y M V i] Z b Z Y V c T b Z [g b d c h Z i d X ä c X V ä g X d k Z g n [d g b ä X V h Z h h V e e g i m b V i Z a n 1 Z Z h V c Y h (+ 1 Z Z h [d g e V i Z c i h 1 1] h Z k Z g e d g X g f X V a Y h Z V h Z i b Z j c i ä Y V A c d h h /f M Z l V a f % % % " : L Z j h Z Y V i V d c X V h Z h 1 1] c d l c h n b e i d b d c h Z i V c Y X V h Z d c i [g b V i d c Y V i Z h V c Y X V ä g ä i Z Y i] Z b Z Y V c T b Z Y Z a n V e i i Z z c i] Z h Z i i d Y V i Z h # 8 V h Z : V i V a l n G V i Z /f e 8 9 8 ä Z d V d e l X Y h i d W i i d c d [X V h Z h i g h b - 8 8 % S % % % " : L Z j h Z Y V i V [g b V a i X d j c i g Z h 1 1] b d g e i] V c * # Y Z V i] X V h Z h V c Y X V ä g ä i Z Y i] Z j c X d g z X i Z Y g h i ' 8 V h Z : V i V a l n G V i Z [d g Z V X] X d j c i g n #] Z g c e Z g e g h Z c i h i] Z a i l Z h i V c Y] Ä] Z h i g i Z h d V W Z g k Z Y # e [Z X i Z Y : V i V a l n G V i Z /f k Z g i n Z l V a f % % % " : L Z d V W V e V c d k Z g /ä z G Z h i b V i Z [d g 8] e V d [% # + / B e / / & # (/ 1 V c Y] Z g l h d c Z l V a f % % % " : I J Z > G Z h i b V i Z h [g b K Z g i n Z i V a z : j V k Z V Z c V V j h i Z Y i d V X X d j c i [d g V c d c] c [d g b V i V X g i Z \ k e \ V c d k Z g /ä z G d [% # / E - / X g e Y W ä e i Z g k V a % / / & # / 1 #

Acknowledgements

L Z i] V c ' J g f 6 ä d c i c k ' 6 c i d c d k h n i 9 V k Y 7 V ä b d g e l G V X] Z ä 7 V c h i 6 g g z c 7 V g : k Z c i C W b b V 7 V g V i B d a n 7 V h h Z i i Z i B Z c V ä 7 Z g] d d c i 7 V c V 7 Z g h] i Z c i E V b Z ä / 7 d g b V c i 8 Z X ä V 7 a n h i V Y ! ?] a V 7 d g e Z c i 7 ä i 7] g] d ä Z g < g [i c 8] j g e l A ä V c 8 d] c i 7 Z g e V Y Z i V 9 V Y d c V i Z i : b b e 9 Z 1 1! G d c 9 h c e i 6 c V 9 j V g Z i l V ä : e V k i 6 k \ Y d g : ä V g : ä b W Z i] : h X] Z g l ä V b c Z ä W g i 6 ä d c e ä d c i 7 g i t e ä j h e c ä Z g H] b j Z a < ä b z g 9 V c ä c X j ! H d X] ä = g d i V i V i < g e \ = j W e g 8] g h i e V = j Z h X] Z c i 6 b 1 = j e e Z g l H] V ä k ' ä o d k i o l B V g e ? d c ^ V h i A Z Z V i @ Z g c i < ä b d g e Z h] Z i i B V g k @ g h X] c Z g i G d n @ h] d c n i 6 b n @ h i ä g A V Y A Z k i H Z g Z ä B V h a i k i 6 Y ä B ä b V c i 6 b g B ä d i : ä Y C d d g < V a D [g 6 ä c e Z Z g ä d c i H i Z k Z f j V Z i ä V G V k Z] i 6 c Y g l i G Z c c Z V b e i l d b G d h Z X] e \ Z g 9 V c Z a G d] h v g 6 ä z i M g W e h i Z n c i < V W g Z a h V ä b d c i B V n V H X] j ä c e Z g : g i c Z a V ä G d c H z c Y z g 6 ä z i M h V ä B V n V H] V b g 6 g H] V b h i B ä Z H e g e \ Z g 6 Y H i Z g e i C d V b H i Z g c < e d h h V g ä j W e g H i g n Z g 9 V c i V i [1 ! 7 d g h K Z n i h b V c i 6 g n Z] L Y Z h i l V a l Z h Z ä 6 c V i V N g r Z c i N d h h N d k Z a 9 j Y ä O Z Z k ä B j h] d c O Z g 6 k k i V c Y 6 ä z i V c Y Z g c ä V e V [d g e g d j X i k Z [Z Z Y W X ' d c i] h b V c j h X g e i # Ä j g e X g e V i Z Y j h e \ 7 d g e c Y Z g f