

SARS-CoV-2 (COVID-19) в цифри

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 за кореспонденция: ron.milo@weizmann.ac.il.

Коментарите са добре дошли, тази статия се обновява постоянно: <https://bit.ly/2WOeN64>

Размер & съдържание

Диаметър: ≈ 100 nm
 Обем: $\sim 10^6$ nm³ = 10^{-3} fL
 Маса: $\sim 10^3$ MDa ≈ 1 fg

Спайк (шип) тример (Spike):
 Дължина: ≈ 10 nm
 Брой копия в един вирион: ≈ 100
 (300 мономера, измерени за SARS-CoV-1)
 Афинитет към ACE2 рецептор K_d : $\approx 1-30$ nM при наличието на TMPRSS2

Мембранен белтък (Membrane):
 ≈ 2000 копия (измерен за SARS-CoV-1)

Нуклеопротеин (Nucleoprotein):
 ≈ 1000 копия (измерени за SARS-CoV-1)

Белтък на обвивката (Envelope):
 ≈ 20 копия (100 мономера, измерени за TGEV коронавирус)

Геном

Сходство на генома спрямо SARS-CoV-2:

96%	91%	80%	55%	50%
CoV	CoV	SARS-CoV-1	MERS	CoV

по прилепите по панголините

Полипротеин
 Дължина на генома ≈ 30 kb,
 β -коронавирус с 10-14 ORF (24-27 белтъка)
 Скорост на еволюция: $\sim 10^{-3}$ нуклеотида⁻¹ година⁻¹ (измерен за SARS-CoV-1)
 Честота на настъпване на мутации: $\sim 10^{-6}$ нуклеотида⁻¹ репликативен цикъл⁻¹ (измерен за MHV коронавирус)

Време за репликация

В тъканни култури
 Време за навлизане в клетката: ~ 10 минути (измерено за SARS-CoV-1)
 Период на затъмнение (eclipse period): ~ 10 часа
 Взривно число (burst size): ~ 1000 вириона (измерено за MHV коронавирус)

Клетка гостоприемник

(условен списък; брой клетки за индивид)
 Тип I и тип II пневмоцити: $\sim 10^{11}$ клетки
 Алвеоларни макрофаги: $\sim 10^{10}$ клетки
 Мукозни клетки в носната кухина: $\sim 10^9$ клетки
 Обем на клетката гостоприемник: $\sim 10^3$ μ m³ = 10^3 fL

Концентрация

Максимални измерени стойности след положителна диагноза (Woelfel et al. 2020; Kim et al. 2020)
 Носоглътка: 10^6-10^9 РНК/проба
 Гърло: 10^4-10^8 РНК/проба
 Екскременти: 10^4-10^8 РНК/грам
 Храчка: 10^6-10^{11} РНК/мл
 Броят детектирани РНК молекули може да е по-висок от броя инфекциозни вириони.

вирусите не са в реален мащаб

Образуване на антитела - сероконверсия

Антитела се появяват в кръвта след: $\approx 10-20$ дни
 Поддържане на имунния отговор: $\approx 2-3$ години (измерено за SARS-CoV-1)

Стабилност на вирусните частици във външна среда

Не е изяснена връзката между стабилността и безопасността за хората

Време на 1000-кратно разпадане	Време на полуживот
Аерозоли: ≈ 1 час	$\approx 4-24$ часа
Повърхности: $\approx 1-7$ часа	$\approx 4-96$ часа

например пластмаса, картон и метали (van Doremalen et al. 2020)

Данните се базират на анализ на количеството вирусни частици, способни да инфектират. Изследванията са проведени при температура 21-23°C и относителна влажност 40-65%. Цифрите могат да варират при различни условия и типове повърхности (Otter et al. 2016). Вирусна РНК е наблюдавана по повърхности дори след няколко седмици (Moriarty et al. 2020).

"Характеристична" прогресия на инфекцията при един пациент

Основно репродуктивно число, R_0 : обикновено 2-4, но варира във времето и пространството (Li et al. 2020; Park et al. 2020) (среден брой хора, които един вирусноносител заразява)

инфекция с вирус

Средна продължителност на инкубационния период ≈ 5 дни (99% ≤ 14 дни освен ако не е асимптоматичен) (Lauer et al. 2020; Li et al. 2020)

Диагноза след ≈ 5 дни

симптоматичен

изложен на вируса

инфекциозен

Латентен период: ≈ 3 дни

Инфекциозен период: ≈ 4 дни

Ниво на смъртност сред диагностицираните (CFR) $\approx 0.8\%-10\%$ (некоригирано) (ECDC 2020)
 Ниво на смъртност сред заразените (IFR) $\approx 0.3\%-1.3\%$

Възстановяване: леки случаи: ≈ 2 седмици
 тежки случаи: ≈ 6 седмици

Вариабилността между отделните хора е висока и не е добре изследвана. Оценките са на база на глобалните данни за епидемията в Китай и не отразяват тази вариабилност. (Li et al. 2020; He et al. 2020).

Отбележете разликата в изписването на символа \approx , който индикира „приблизително“ и изразява точност до фактор 2, и символа \sim , който индикира „в порядъка на“ с точност до фактор 10.

SARS-CoV-2 (COVID-19) в цифри

Yinon M. Bar-On¹, Avi Flamholz², Rob Phillips^{3,4}, and Ron Milo¹

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, 499 Illinois Street, SF CA 94158, USA

Абстракт

Текущата пандемия, дължаща се на SARS-CoV-2, ни припомня, че независимо дали става дума за един човек-гостоприемник или за инфекция, разпространяваща се на различни континенти, вирусната динамика е често въпрос на числа. В това кратко изложение целим да представим визуален източник на важни числа, които да ни помогнат да разберем вируса по време на тази глобална криза. Дискусията засяга две основни теми: 1) биологията на самия вирус и 2) характеристиките на инфекцията у един гостоприемник. Това резюме от една страница предоставя важни числа, които се отнасят за SARS-CoV-2, основани на рецензирана литература. Числата, изложени в този формат, са подкрепени от препратките по-долу. Подканваме читателите да не забравят, че все още има много неизвестни и знанията ни за текущата пандемия се обновяват постоянно. В следващите няколко раздела ще изложим „приблизителни“ изчисления, които илюстрират какво можем да разберем, позовавайки се на количествена логика. Тези изчисления ни служат да подобрим интуицията си на базата на конкретни данни, но не заместват подробните епидемиологични анализи.

1. Колко време отнема на един заразен човек да доведе до един милион заразени?

Ако продължаваме да се държим както обикновено, колко време би отнело на пандемията да се разпространи от един човек и да доведе до един милион заразени хора? Основното репродуктивно число R_0 предполага, че един инфектиран човек директно заразява между 2 и 4 други човека при липса на мерки като социално дистанциране. Периодът от момента на заразяване до момента, в който човек започва да разпространява вируса, се нарича латентен период. Най-доброто приближение на средния латентен период е ≈ 3 дни, следван от ≈ 4 дни на инфекциозност, близка до максималната (Li et al. 2020, He et al. 2020). Точната продължителност варира между отделните хора, а някои инфекции траят много по-дълго. Използвайки $R_0 \approx 4$, броят на случаите ще се умножава четирикратно на всеки ≈ 7 дена и удвоява на всеки ≈ 3 дена. 1000-кратен растеж (от 1 до 10^3 случая) изисква 10 удвоявания, тъй като $2^{10} \approx 10^3$; 3 дена по 10 удвоявания = 30 дена, или един месец. Това означава, че очакваме ≈ 1000 -кратен растеж за един месец, един милион (10^6) за два месеца, и един милиард (10^9) за три месеца. Макар тази сметка да е грубо закръглена и да не обръща внимание на т.нар. „супер-заразители“, стаден имунитет и непълното тестване, тя подчертава факта, че вирусът може да се размножава с невероятна скорост, ако не се вземат никакви мерки. Това илюстрира защо е изключително важно да се намали разпространението на вируса чрез социално дистанциране. Допълнителна дискусия относно значението на R_0 , латентен и инфекциозен период ще намерите в графата „Дефиниции“.

2. Какъв е ефектът на социалното дистанциране?

Един опростен количествен пример ще помогне да се разбере нуждата от социално дистанциране. Представете си, че през деня срещате 50 човека в рамките на работата си, пътуване, социални контакти и случайни срещи. За да закръглим числата, нека си представим, че имате 2% шанс да предадете вируса при някоя от тези срещи, т.е. вероятно ще заразявате по 1 нов човек всеки ден. Ако сте заразен в продължение на 4 дни, то ще заразите средно четирима човека, което се доближава до максималните прогнозираны стойности на R_0 за SARS-CoV-2 в отсъствие на социално дистанциране. Ако вместо това видите 5 човека през деня (или за предпочитане още по-малко) заради социалното дистанциране, тогава ще заразите 0.1 човека през деня или общо 0.4 докато се възстановите. Очакваният ефект на социалното дистанциране е да направи така че всяка инфекция да доведе до < 1 нови инфекции. Ефективно репродуктивно число R_e по-малко от 1 ще доведе до това, че броят на инфекциите в крайна сметка ще започне да намалява. Изключително важно е бързо да се постигне такова число $R_e < 1$, което е много по-лесно осъществимо от това да се намали R_0 до нула чрез мерки на здравната система.

3. Защо карантинният период е две седмици?

Периодът от заразяването до появата на симптомите се нарича инкубационен период. Средният инкубационен период за SARS-CoV-2 е около 5 дни (Lauer et al. 2020). Но има голяма вариация от човек до човек. Приблизително 99 % от тези, които имат симптоми, ще ги проявят преди да изминат 14-те дни, което обяснява карантинният период от две седмици. Важно е да се подчертае, че този анализ изключва тези, които никога не проявяват симптоми. Тъй като асимптоматичните случаи обикновено не са тествани, все още не е ясно колко такива случаи има и за колко дълъг период от време асимптоматичните индивиди са способни да предават инфекцията.

4. Как N95 маските блокират SARS-CoV-2?

N95 маските са предназначени да възпират повече от 95% от частиците, които са с диаметър по-голям 0.3 микрона (μm) (NIOSH 42 CFR Part 84). Измерването на филтриращата ефективност на N95 маските показва, че те могат да филтрират $\approx 99.8\%$ от частиците с диаметър от $\sim 0.1 \mu\text{m}$ (Regnasamy et

al. 2017). SARS-CoV-2 е вирус с обвивка, чийто диаметър е $\sim 0.1 \mu\text{m}$, така че N95 маските могат да филтрират повечето от свободните вирусни частици, но освен това те имат и друг ефект. Какъв? Вирусите често се разпространяват чрез капчици, образувани при кашляне и кихане. Според размера си тези капчици се разделят на два типа – големи (с диаметър $> 5 \mu\text{m}$), които падат бързо на земята и се разнасят само на къси разстояния, и малки (с диаметър $< 5 \mu\text{m}$). Малките капчици се изпаряват до „капкови ядърца“, остават във въздуха за дълго време и могат да бъдат поглънати. Някои вируси, като вируса, причиняващ морбили, могат да се разпространяват чрез капкови ядърца (Teiller et al. 2019). До момента няма директни доказателства, показващи разпространение на SARS-CoV-2 чрез капкови ядърца. Счита се, че основният начин за разпространение на SARS-CoV-2 е посредством големите капчици, които попадат върху повърхности, които обикновено често се докосват, и с ръцете вирусните частици достигат до мукозните повърхности на очите, носа и устата (CDC 2020). Типичния диаметър на големите капчици, получени при кихане, е $\sim 100 \mu\text{m}$ (Han J. R. Soc. Interface 2013), а диаметърът на капковите ядърца, получени при кашляне, е в рамките на $\sim 1 \mu\text{m}$ (Yang et al. 2007). Следователно, N95 маските предпазват срещу няколко начина за разпространение на вируса.

5. Колко подобен е SARS-CoV-2 на вирусите, причиняващи настинка и грип?

SARS-CoV-2 е бетакоронавирус, чийто геном представлява една молекула РНК с размер ≈ 30 килобази. Грипът се причинява от напълно различно семейство РНК вируси, наречени инфлуенца вируси. Грипните вируси имат по-малки геноми ($\approx 14 \text{ kb}$), кодиращи 8 отделни РНК вериги, и те заразяват човешките клетки по различен начин от коронавируса. „Настинките“ се причиняват от различни вируси, включващи някои коронавируси и риновируси. Коронавирусите, причиняващи настинките (например OC43 и 229E щамове) са относително подобни на SARS-CoV-2 по размер на генома (в рамките на 10%) и съдържание на гените, но се различават от SARS-CoV-2 по секвенцията си (около 50% идентичност на нуклеотидната последователност) и сериозността на инфекцията. Интересен факт за коронавируса е, че те имат най-големите геноми сред известните ни РНК вируси (≈ 30 килобази). Размерът на геномите им кара учените да подозират наличието на механизъм за проверяване за грешки по време на репликацията им, който би довел до намаляване на скоростта на поява на мутации и стабилизиране на генома им. Наистина, коронавируса притежават екзонуклеазна функция (ExoN), което обяснява ниската честота на настъпване на мутации ($\sim 10^{-6}$ мутации на позиция за един репликационен цикъл) в сравнение с вируса на грипа ($\approx 3 \times 10^{-5}$ мутации на позиция за един репликационен цикъл) (Sanjuan et al. 2010). Тази относително ниска честота на настъпване на мутации е особено интересна за предвиждането на скоростта, с която коронавируса могат да „избягат“ от усилията ни за имунизация.

6. Какво знаем за генома и протеома на SARS-CoV-2?

SARS-CoV-2 притежава едноверижна РНК молекула с положителна поляриност, която кодира 10 гена и в крайна сметка произвежда 26 различни белтъка в клетките-гостоприемници според анотациите на NCBI (NC_045512). Как е възможно 10 гена да кодират > 20 белтъка? Един дълъг ген, *orf1ab*, кодира полипротеин, който под действието на протеази (които са част от този полипротеин) се разкъсва на 16 отделни белтъка. Освен протеазите, полипротеинът кодира РНК полимеразата, отговорна за репликацията на вирусния геном, и асоциирани с нея фактори, екзонуклеаза, и няколко неструктурни белтъка. Останалите гени кодират предимно структурните компоненти на вируса (1) „спайк“ белтъкът, който разпознава съответния рецептор върху човешката или животинска клетка; (2) нуклеопротеин, който опакова генома; и (3) два мембранно-свързани белтъка. Макар и голяма част от текущите усилия да са съсредоточени върху изследването на ролята на

„допълнителните“ белтъци във вирусния цикъл, за момента знаем конкретната функция на не повече от половината белтъци на SARS-CoV-2.

7. Какво можем да научим от честотата на настъпване на мутации при вируса?

Изучавайки вирусната еволюция, учените често използват два показателя, описващи скоростта на промяна на генетичната им информация. Първият е еволюционната честота, която се дефинира като средния брой нуклеотидни замени на година в един вирусен щам и се представя като броя мутации, настъпващи на определена позиция от генома на вируса за една година. Вторият е честотата на възникване на мутации, която се представя като броя на замените на определена позиция от генома, настъпили в рамките на един репликационен цикъл. Как можем да свържем тези два показателя? Представете си една единствена нуклеотидна позиция от генома на вируса в края на годината. Единственото измерване на честотата на настъпване на мутации при бетакоронавирусите предполага, че тази позиция ще натрупа $\sim 10^6$ мутации на всеки репликационен цикъл. Всеки репликационен цикъл отнема около 10 часа, т.е. 10^3 цикъла/година. Умножавайки честотата на настъпване на мутации по броя на циклите на репликация и пренебрегвайки потенциалните ефекти на еволюционния отбор и генетичния дрейф, достигаме до 10^3 мутации на позиция на година, което се припокрива с еволюционната честота, изчислена от секвенирането на геномите на коронавируса. След като нашето предположение се доближава до измерената скорост, можем да заключим, че вирусът се реплицира постоянно в дивата природа, генерирайки нови мутации, които се натрупват през годината. Използвайки информацията за честотата на настъпване на мутациите, можем също да правим предположения за отделни случаи на инфекция. Например, тъй като честотата на мутациите е $\sim 10^6$ мутации/на позиция/на цикъл, а 1 мл проба от хрчка може да съдържа над 10^7 вирусни РНКи, можем да кажем, че всяка позиция е мутирала повече от веднъж в такава проба.

8. Колко стабилен и инфекциозен е вирусът върху повърхности?

РНК молекулата на SARS-CoV-2 е била детектирана върху различни повърхности няколко седмици след като са били докосвани за последно (Moriarty et al. 2020). В определенията ще изясним разликата между детектиране на вирусна РНК и активен вирус. Възможността за човешка инфекция от излагане на такава повърхност още не е изследвана експериментално, което прави определянето й много трудно. Въпреки това, предпазливост и обезопасителни мерки трябва да се взимат. Предполагаме, че по време на инфекциозния период, недиагностициран инфекциозен индивид се допира до повърхности десетки пъти. Тези повърхности ще бъдат след това докоснати от стотици други хора. От основното репродуктивно число $R_0 \approx 2-4$ можем да предположим, че не всеки, който се докосва до тези повърхности ще се зарази. По-подробни данни за риска от заразяване в резултат на допир са необходими спешно.

Дефиниции

Клинични показатели

Инкубационен период: периодът между заразяването с вируса и появата на симптоми

Сероконверсия: периодът между заразяването с вируса и детектиране на антитела

Епидемиологични показатели

R_0 : среден брой хора, които един вирусносител заразява

Латентен период: времето между заразяването с вируса и момента, в който индивидът може да започне да заразява други хора

Инфекциозен период: времето, през което индивидът е инфекциозен

Интервал на полу-максимална инфекциозност: времеви интервал, през който вероятността за трансмисия е по-висока от 50% от максималната инфекциозност. Този интервал е подобен на инфекциозния период, но се прилага и за случаи, в които вероятността от инфекция не е постоянна с времето.

Видове вируси

SARS-CoV-2: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (коронавирус на остър респираторен синдром). β -коронавирус, причиняващ COVID-19.

SARS-CoV-1: β -коронавирус, който причини епидемията от остър респираторен синдром в Китай през 2002

MERS: β -коронавирус, който причини епидемията от Middle East Respiratory Syndrome (Близкоизточен респираторен синдром), започнала в Йордания през 2012.

MHV: миши хепатитен β -коронавирус, който е обстойно изследван в лабораторни условия.

TGEV: Transmissible gastroenteritis virus (гастроентеритен вирус), моделен α -коронавирус по прасетата.

229E and OC43: два щамове коронавируса (съответно α - и β -), които причиняват настинки.

Вирусен цикъл

Период на затъмнение (eclipse period): Периодът между навлизането на вируса в клетката и формирането на нови вирусни частици вътре в заразената клетка.

Латентен период (на клетъчно ниво): времето между навлизането в клетката-гостоприемник и появата на извънклетъчни вириони. Да не се бърка с епидемиологичния латентен период, описан по-долу.

Взривно число (burst size): среден брой нови вирусни частици, освободени от една заражена клетка. По-подходящо е да се нарича „количество вируси за клетка“ за не-литични вируси като SARS-CoV-2.

Вирион: вирусна частица.

Полипротеин: дълъг белтък, който протеолитично се разкъсва до много отделни белтъци. Да не се бърка с полипептид, който е линейна последователност на аминокиселини, съставляващи един белтък.

Биология на човека

Алвеоарен макрофаг: имунни клетки, намиращи се в белия дроб, които поглъщат чужди частици като прах и микроби („професионални фагоцити“)

Пневмоцити: неимунни клетки на белите дробове.

ACE2: ангиотензин-конвертиращ ензим 2, клетъчният рецептор, за който SARS-CoV-2 се свързва.

TMPRSS2: Трансмембранна серинова протеаза 2, мембранно-свързана серинова протеаза, която разкъсва спайк тримера на вируса след като се свърже с ACE2. Това разкрива т.нар. фузионен пептид, който участва в сливането на мембраната на вируса с тази на клетката-гостоприемник, което води до навлизането на вирусната РНК в цитоплазмата.

Носоглътка: пространството зад носа и над небцето, което свързва носа с устата.

Система на означаване

Отбележете разликата в означаването на символа \approx , който индикира „приблизително“ и обозначава точност с фактор 2, и символът \sim , който индикира „в порядъка на“ с точност до фактор 10.

More on definitions and measurement methods

Допълнителна информация за дефинициите и методите на измерване

Какво е значението на R_0 , „латентен период“ и „инфекциозен период“?

Основното репродуктивно число, R_0 , дава представа за средния брой нови инфекции, които се генерират от един инфекциозен индивид. Цифрата 0 обозначава, че това се отнася за ранните етапи на епидемията, когато всеки е податлив на инфекцията (т.е. няма имунитет) и не са предприети никакви мерки. Тъй като географските и културни различия влияят на това колко хора срещаме ежедневно, колко се докосваме до тях или споделяме храна с тях, стойностите за R_0 варират между различни региони. Освен това, тъй като R_0 е дефинирано в отсъствието на мерки и имунитет, обикновено можем само да отчетем ефективното R (R_e). В началото на епидемията, преди да се предприемат мерки, $R_e \approx R_0$. Преди един новоинфектиран индивид да стане инфекциозен минават няколко дни. Този „латентен период“ е обикновено последван от няколкодневен „инфекциозен период“. Важно е да се разбере, че представените данни за тези параметри са средни популационни числа, обобщени от епидемиологични модели, които отчитат инфектирани, симптоматични и умиращи пациенти. Тъй като тестването винаги е непълно, напасването на моделите е несъвършено, а данните, събрани от различни места, се различават, то съществува значителна несигурност, свързана с получените стойности. Нещо повече, медианните или средни стойности от най-добре пасващия модел не описват индивидуалните различия между хората. Например, вирусна РНК е детектирана у пациенти с по-леки симптоми < 1 седмица след появата на симптомите, и за повече от 2 седмици при пациенти с тежки симптоми (ECDC 2020). Тъй като детектирането на РНК не е същото като присъствието на активен вирус, доказателствата изискват да се внимава при използването на несигурни средни параметри при описването на пандемия. Защо няма детайлна информация за тези параметри сред публикуваните данни? Директни измервания на латентния и инфекциозния период на индивидуално ниво е изключително трудно, както и определянето на точния момент на заразяване.

Каква е разликата между измерванията на вирусната РНК и инфекциозните вируси?

Диагностиката и количественият анализ на вирусите използват няколко различни методологии. Един общ подход е да се измери количеството вирусна РНК в околната среда (например на дадена повърхност) или клинична проба (например хрчка/гърлен секрет) чрез количествена полимеразна верижна реакция, свързана с обратна транскрипция (RT-qPCR). Този метод измерва броя копия вирусна РНК в пробата. Присъствието на вирусна РНК не означава непременно присъствие на инфекциозни вириони. Вирионите могат да бъдат дезактивирани при външни условия. За да се оцени концентрацията на инфекциозни вирусни частици, учените обикновено измерват „50% инфекциозна доза на тъканна култура“ ($TCID_{50}$). Измерването на $TCID_{50}$ изисква да се инфектират клетъчни култури, податливи на вируса, с различни разреждания на вируса и да се отчете разреждането, при което половината от

клетъчните култури са инфектирани. Броят вириони, отчетен чрез TCID₅₀, обикновено е по-малък от RT-qPCR измерванията, което може да бъде една от причините защо изследванията, разчитащи на РНК (Moriarty et al. 2020), отчитат устойчивост на вирусната РНК на повърхности за много по-дълъг период от време, отколкото изследванията отчитащи TCID₅₀ (van Doremalen et al. 2020). Важно е да се има предвид това несъответствие когато се интерпретират данните за количество вируси, например отчитане на вирусна РНК, в екскрементни проби няколко дена след възстановяване (We et al. 2020). Въпреки това, за много вируси дори малки дози могат да доведат до инфекция. При настинките например, ~0.1 TCID₅₀ е достатъчно количество да зарази половината от изложените на вируса хора (Couch et al. 1966).

Каква е разликата между смъртността, определена въз основа на броя диагностицирани пациенти (CFR) и тази спрямо общия брой заразени индивиди (IFR)?

Глобални статистики за броя на новозаразените хора и броя на смъртните случаи ваят от много държави, поднасяйки различни гледни точки за сериозността и прогресията на пандемията. Оценяването на сериозността на пандемията е изключително важно за политическите решения и много усилия се хвърлят в количествения ѝ анализ. Често отчитана стойност е смъртността сред диагностицираните хора (case fatality rate, CFR), отговаряща на пропорцията на смъртните случаи сред всички диагностицирани случаи. CFR стойностите, отчетени от различни държави, варират значително - от 0.3% до около 10%. Няколко ключови фактора влияят върху CFR. Първо, демографските параметри и високо- и нискорискови практики варират до голяма степен в различните общества. Такива фактори са например броят пушачи, средната възраст на населението, капацитетът на здравната система. Действително, голяма част от хората, умиращи от SARS-CoV-2, имат съпътстващи заболявания като сърдечно-съдови заболявания или са пушачи (China CDC 2020). Друга причина за систематично грешно отчитане на CFR е тенденцията да се идентифицират само по-сериозните случаи (систематична грешка, дължаща се на селекция), което изкуствено завишава CFR. От друга страна, обикновено има забавяне между появата на симптомите и смъртта, което може да доведе до подценяване на CFR в ранните етапи на прогресия на епидемията. Дори ако се коригират тези два фактора, CFR не илюстрира напълно колко случаи нямат симптоми или не са тествани. Затова CFR има тенденция да завишава нивото на смъртните случаи ако се направи сравнение с броя смъртни случаи, отнесени към общия брой инфектирани хора (infection fatality rate, IFR). Оценката на общия брой инфектирани хора обикновено се прави чрез тестване на случайна извадка от населението за наличие на антивирусни антитела, чието присъствие ще индикира, че пациентът е бил инфектиран. За момента такива тестове не са широко достъпни и учените се позовават на бази данни на тествани граждани, приборизиращи се въкщи от държави с известни случаи на инфекция (Verity et al. 2020) или епидемиологични модели, предвиждащи броя недиагностицирани случаи (Li et al. 2020). Тези методи предоставят предварителни данни за оценка на сериозността на пандемията.

Какво е „взривно число“ и репликационно време на вируса?

Две важни характеристики на вирусния цикъл са времето, което се изисква да се образуват нови инфекциозни единици, и количеството на нови вируси, които една инфектирана клетка продуцира. Количеството нови вириони, продуцирани от една клетка, е по-ясно дефинирано при литичен цикъл, където имат например вирусите по бактериите (бактериофаги), тъй като вирусите се реплицират в клетката и след това я „взривяват“, освобождавайки нови вирусни частици в средата. Затова това количество се нарича „взривно число“ (burst size). SARS-CoV-2 не освобождава новополучените вируси чрез разрушаване (лизис) на клетката-гостоприемник, а чрез продължителното ѝ напускане (budding) (Park et al. 2020). Дори да няма „взрив“, все пак можем да направим приближение на средния брой вириони, получени от една инфектирана клетка. Измерването на времето необходимо да се завърши един репликационен цикъл или „взривното число“ *in vivo* е много трудно и учените обикновено прибягват до тяхното измерване в тъканни култури. Има различни начини да се оценят тези параметри, но най-често това се прави посредством т.нар анализ на еднофазен растеж ("one-step" growth). Ключовият принцип на този метод е да се осигурят такива експериментални условия, така че да протече само един репликационен цикъл. Това обикновено се постига чрез инфектиране на клетки с голямо количество вириони, така че всяка клетка да се зарази и да не се остави възможност за вторична инфекция. Ако се предположи, че влизането на вируса в клетката е бързо (за SARS-CoV-2 се смята, че е около 10 мин), времето за продуциране на нови вируси може да бъде измерено чрез изчисляване на разликата във времето между инокулацията и появяването на вътреклетъчни вириони, още наречено „период на затъмнение“ (eclipse period). Този период на затъмнение не отчита времето, което се изисква за освобождаване на нови вируси от клетката. Времето от влизането в клетката до появяването на първите извънклетъчни вируси, наречено „латентен период“ (да не се бърка с епидемиологичния латентен период, виж терминологичния речник), отчита продължителността на целия репликационен цикъл. „Взривното число“ може да бъде измерено като се изчака производството на нови вируси да достигне фаза на насищане и след това да се раздели общото количество новообразувани вириони на броя инфектирани клетки. Макар и времето за един репликационен цикъл и броят вируси от една клетка да варират значително между различните

гостоприемници поради различия в типа инфектирани клетки и действието на имунната система, тези числа ни представят приблизителни количествени характеристики на вирусния цикъл на клетъчно ниво.

Препратки и извадки

Отбележете, че за 10 от 45 параметъра литературните данни се базират на други коронавируси. Очакват се съответните измервания за SARS-CoV-2.

Размер и съдържание

Диаметър: (Zhu et al. 2020) - "Electron micrographs of negative-stained 2019-nCoV particles were generally spherical with some pleomorphism (Figure 3). Diameter varied from about 60 to 140 nm."

Размер & съдържание

Обем: Използва се диаметъра и се счита, че вирусът е сферичен
Маса: Използва се обемът и плътността се приема за ~ 1 g per mL
Брой на спайк тримери: (Neuman et al. 2011) - "Our model predicts ~90 spikes per particle."
Дължина на спайк тримерите: (Zhu et al. 2020) - "Virus particles had quite distinctive spikes, about 9 to 12 nm, and gave virions the appearance of a solar corona."
Афинитет към рецептора (K_d): (Walls et al. 2020) - (Walls et al. 2020) - Walls et al. reports K_d of ≈1 nM for the binding domain in Table 1 using Biolayer interferometry with K_{on} of ≈1.5×10⁵ M⁻¹ s⁻¹ and K_{off} of ≈1.6×10⁻⁴ s⁻¹. (Wrapp et al. 2020) - Wrapp et al. reports K_d of ≈15 nM for the spike (Fig.3) and ≈35 nM for the binding domain (Fig.4) using surface plasmon resonance with K_{on} of ≈1.9×10⁵ M⁻¹ s⁻¹ and K_{off} of ≈2.8×10⁻³ s⁻¹ for the spike and K_{on} of ≈1.4×10⁵ M⁻¹ s⁻¹ and K_{off} of ≈4.7×10⁻³ s⁻¹ for the binding domain. The main disagreement between the studies seems to be on the K_{off}.
Мембранен белтък (M-222 aa): (Neuman et al. 2011) - "Using the M spacing data for each virus (Fig.6C), this would give ~1100 M2 molecules per average SARS-CoV, MHV and FCoV particle"
Белтък на обвивката (E-75 aa): (Godet et al. 1992) - "Based on the estimated molar ratio and assuming that coronavirions bear 100 (Roseto et al., 1982) to 200 spikes, each composed of 3 S molecules (Delmas and Laude, 1990) it can be inferred that approximately 15-30 copies of ORF4 protein are incorporated into TGEV virions (Purdue strain)."
Нуклеопротеин (364 aa): (Neuman et al. 2011) - "Estimated ratios of M to N protein in purified coronaviruses range from about 3M:1N (Cavanagh 1983, Escors et al. 2001b) to 1M:1N (Hogue and Brian 1986, Liu and Inglis 1991), giving 730-2200 N molecules per virion."

Геном

Тип: (ViralZone) +ssRNA "Monopartite, linear ssRNA(+) genome"
Дължина на генома: (Wu et al. 2020) - Figure 2
Брой гени: (Wu et al. 2020) - "SARS-CoV-2 genome has 10 open reading frames (Fig. 2A)." or (Wu et al. 2020) - "The 2019-nCoV genome was annotated to possess 14 ORFs encoding 27 proteins".
Брой белтъци: (Wu et al. 2020) - "By aligning with the amino acid sequence of SARS PP1ab and analyzing the characteristics of restriction cleavage sites recognized by 3CLpro and PLpro, we speculated 14 specific proteolytic sites of 3CLpro and PLpro in SARS-CoV-2 PP1ab (Fig. 2B). PLpro cleaves three sites at 181-182, 818-819, and 2763-2764 at the N-terminus and 3CLpro cuts at the other 11 sites at the C-terminus, and forming 15 non-structural proteins."
Скорост на еволюция: (Koyama et al. 2020) - "Mutation rates estimated for SARS, MERS, and OC43 show a large range, covering a span of 0.27 to 2.38 substitutions ×10⁻³ / site / year (10-16)." Recent unpublished evidence also suggest this rate is of the same order of magnitude in SARS-CoV-2.
Честота на възникване на мутации: (Sanjuan et al. 2010) - "Murine hepatitis virus ... Therefore, the corrected estimate of the mutation rate is μ_{site} = 1.9×10⁻⁶ / 0.55 = 3.5 × 10⁻⁶."
Сходство на генома спрямо други вируси: For all species except pangolin: (Wu et al. 2020) - "After phylogenetic analysis and sequence alignment of 23 coronaviruses from various species. We found three coronaviruses from bat (96%, 88% and 88% for Bat-Cov RaTG13, bat-SL-CoVZXC12 and bat-SL-CoVZC45, respectively) have the highest genome sequence identity to SARS-CoV-2 (Fig. 1A). Moreover, as shown in Fig. 1B, Bat-Cov RaTG13 exhibited the closest linkage with SARS-CoV-2. These phylogenetic evidences suggest that SARS-CoV-2 may be evolved from bat CoVs, especially RaTG13. Among all coronaviruses from human, SARS-CoV (80%) exhibited the highest genome sequence identity to SARS-CoV-2. And MERS/isolate NL13845 also has 50% identity with SARS-CoV-2." For pangolin: (Zhang et al. 2020) - Figure 3

Време за репликация

Време за навлизане в клетката: (Schneider et al. 2012) - "Previous experiments had revealed that virus is internalized within 15 min" and (Ng et al. 2003) - "Within the first 10 min, some virus particles were internalised into vacuoles (arrow) that were just below the plasma membrane surface (Fig. 2, arrows). ... The observation at 15 min postinfection (p.i.), did not differ much from 10 min p.i. (Fig. 4a)"
Период на затъмнение: (Schneider et al. 2012) - "SARS-CoV replication cycle from adsorption to release of infectious progeny takes about 7 to 8 h (data not shown)." and (Harcourt et al. 2020) - Figure 4 shows virions are released after 12-36 hrs but because this is multi-step growth this represents an upper bound for the replication cycle.
Взривно число: (Hirano et al. 1976) - "The average per-cell yield of active virus was estimated to be about 6-7 × 10² plaque-forming units." This data is for MHV, more research is needed to verify these values for SARS-CoV-2.

Клетка гостоприемник

Тип: (Shieh et al. 2005) - "Immunohistochemical and *in situ* hybridization assays demonstrated evidence of SARS-associated coronavirus (SARS-CoV) infection in various respiratory epithelial cells, predominantly type II pneumocytes, and in alveolar macrophages in the lung." and (Walls et al. 2020) - "SARS-CoV-2 uses ACE2 to enter target cells" and (Rocky et al. 2020) - "In SARS-CoV-2-infected macaques, virus was excreted from nose and throat in absence of clinical signs, and detected in type I and II pneumocytes in foci of diffuse alveolar damage and mucous glands of the nasal cavity....In the upper respiratory tract, there was focal 5 or locally extensive SARS-CoV-2 antigen expression in epithelial cells of mucous glands in the nasal cavity (septum or concha) of all four macaques, without any associated histological lesions (fig. 2I)."
Брой тип I и тип II пневмоцити и алвеоларни макрофаги: (Crapo et al. 1982) - Table 4 and (Stone et al. 1992) - Table 5
Епителни клетки в мукозните жлези, брой и обем: (ICRP 1975) - surface area of nasal cavity, (Tos & Mogensen 1976) and (Tos & Mogensen 1977) - mucous gland density, (Widdicombe 2019) - mucous gland volume, (Ordoñez et al. 2001) and (Mercer et al. 1994) - mucous cell volume. We divide the mucous gland volume by the mucous cell volume to arrive at the total number of mucous cells in a mucous gland. We multiply the surface density of mucous glands by the surface area of the nasal cavity to arrive at the total number of mucous glands, and then multiply the total number of mucous glands by the number of mucous cells per mucous gland.
Обем на тип II пневмоцитите: (Fehrenbach et al. 1995) - "Morphometry revealed that although inter-individual variation due to some oedematous swelling was present, the cells were in a normal size range as indicated by an estimated mean volume of 763 ± 64 μm³"

Обем на алвеоларните макрофаги: (Crapo et al. 1982) - "Alveolar macrophages were found to be the largest cell in the populations studied, having a mean volume of $2,491 \mu\text{m}^3$ "

Концентрация

Носоглътка, гърло, екскременти и хръчка: (Woelfel et al. 2020) - Figure 2. and (Kim et al. 2020) - Figure 1 and (Pan et al. 2020) - Figure. We took the maximal viral load for each patient in nasopharyngeal swabs, throat swabs, stool or in sputum.

Образуване на антитела - сероконверсия

Време за сероконверсия (период до появяване на специфични антитела в кръвта: (Zhao et al. 2020) - "The seroconversion sequentially appeared for Ab, IgM and then IgG, with a median time of 11, 12 and 14 days, respectively" and (To et al. 2020) - "For 16 patients with serum samples available 14 days or longer after symptom onset, rates of seropositivity were 94% for anti-NP IgG (n=15), 88% for anti-NP IgM (n=14), 100% for anti-RBD IgG (n=16), and 94% for anti-RBD IgM (n=15)"
Поддръжане на имунния отговор към вируса: (Wu et al. 2007) - "Among 176 patients who had had severe acute respiratory syndrome (SARS), SARS-specific antibodies were maintained for an average of 2 years, and significant reduction of immunoglobulin G-positive percentage and titers occurred in the third year."

Стабилност на вирусните частици във външна среда

Полуживот върху повърхности: (van Doremalen et al. 2020) - For half-lives we use Supplementary Table 1. For time to decay from $\sim 10^4$ to ~ 10 TCID₅₀/L⁻¹ air or mL⁻¹ medium, we use the first time titer reached detection limit in Figure 1A for surfaces. For aerosols, we use ten half-life values (1000-fold decrease from 10^4 to 10, meaning 10 halvings of concentration) from Supplementary Table 1. More studies are urgently needed to clarify the implications of virion stability on the probability of infection from aerosols or surfaces.

РНК стабилност върху повърхности: (Moriarty et al. 2020) - "SARS-CoV-2 RNA was identified on a variety of surfaces in cabins of both symptomatic and asymptomatic infected passengers up to 17 days after cabins were vacated on the Diamond Princess but before disinfection procedures had been conducted (Takuya Yamagishi, National Institute of Infectious Diseases, personal communication, 2020)."

"Характеристична" прогресия на инфекцията при един пациент

R_e: (Li et al. 2020) - "Our median estimate of the effective reproductive number, R_e —equivalent to the basic reproductive number (R_0) at the beginning of the epidemic—is 2.38 (95% CI: 2.04–2.77)" and (Park et al. 2020) - "Our estimated R_0 from the pooled distribution has a median of 2.9 (95% CI: 2.1–4.5)."

Латентен период: (Li et al. 2020) - "In addition, the median estimates for the latent and infectious periods are approximately 3.69 and 3.48 days, respectively," and Table 1 and (He et al. 2020) - We use the time it takes the infectiousness to reach half its peak, which happens two days before symptom onset based on Figure 1b. As symptoms arise after 5 days (see incubation period), this means the latent period is about 3 days.

Инкубационен период: (Lauer et al. 2020) - "The median incubation period was estimated to be 5.1 days (95% CI, 4.5 to 5.8 days), and 97.5% of those who develop symptoms will do so within 11.5 days (CI, 8.2 to 15.6 days) of infection. These estimates imply that, under conservative assumptions, 101 out of every 10 000 cases (99th percentile, 482) will develop symptoms after 14 days of active monitoring or quarantine." and (Li et al. 2020) - "The mean incubation period was 5.2 days (95% confidence interval [CI], 4.1 to 7.0), with the 95th percentile of the distribution at 12.5 days."

Инфекциозен период: (Li et al. 2020) - "In addition, the median estimates for the latent and infectious periods are approximately 3.69 and 3.48 days, respectively," and Table 1 and (He et al. 2020) - We quantify the interval between half the maximal infectiousness from the infectiousness profile in Figure 1b.

Продължителност на болестта: (WHO 2020) - "Using available preliminary data, the median time from onset to clinical recovery for mild cases is approximately 2 weeks and is 3–6 weeks for patients with severe or critical disease"

Време до диагностиране: (Xu et al. 2020) - We used data on cases with known symptom onset and case confirmation dates and calculated the median time delay between these two dates.

Case Fatality Rate: (ECDC geographic distribution of cases from 29/03/2020) - We use data from all countries with more than 50 death cases and calculate the uncorrected raw Case Fatality Rate for each country. The range represents the lowest and highest rates observed.

Infected Fatality Rate: (Verity et al. 2020) - "We obtain an overall IFR estimate for China of 0.66% (0.39%, 1.33%)" and (Ferguson et al. 2020) - "The IFR estimates from Verity et al. 12 have been adjusted to account for a non-uniform attack rate giving an overall IFR of 0.9% (95% credible interval 0.4%–1.4%)."

Благодарности

Благодарим на Uri Alon, Niv Antonovsky, David Baltimore, Rachel Banks, Arren Bar Even, Naama Barkai, Molly Bassette, Menalu Berihoon, Biana Bernshtein, Pamela Bjorkman, Cecilia Blikstad, Julia Borden, Bill Burkholder, Griffin Chure, Lillian Cohn, Bernadeta Dadonaite, Emmie De wit, Ron Diskin, Ana Duarte, Tal Einav, Avigdor Eldar, Elizabeth Fischer, William Gelbart, Alon Gildoni, Britt Glausinger, Shmuel Gleizer, Dani Gluck, Soichi Hirokawa, Greg Huber, Christina Hueschen, Amit Huppert, Shalev Itzkovitz, Martin Jonikas, Leeat Keren, Gilmor Keshet, Marc Kirschner, Roy Kishony, Amy Kistler, Liad Levi, Sergei Maslov, Adi Millman, Amir Milo, Elad Noor, Gal Ofir, Alan Perelson, Steve Quake, Itai Raveh, Andrew Rennekamp, Tom Roeschinger, Daniel Rokhsar, Alex Rubinsteyn, Gabriel Salmon, Maya Schuldiner, Eran Segal, Ron Sender, Alex Sigal, Maya Shamir, Arik Shams, Mike Springer, Adi Stern, Noam Stern-Ginossar, Lubert Stryer, Dan Tawfik, Boris Veytsman, Aryeh Wides, Tali Wiesel, Anat Yarden, Yossi Yovel, Dudi Zeevi, Mushon Zer Aviv, и Alexander Zlokapa за продуктивните коментари. Фигурите са създадени с Biorender.