

SARS-CoV-2 (Covid-19) i siffror

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

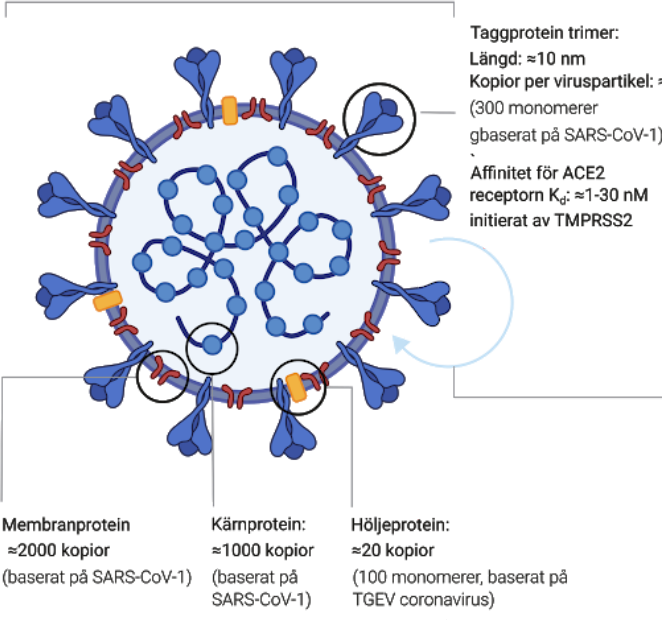
³California Institute of Technology, Pasadena, CA 91125, USA ⁴Chan Zuckerberg Biohub, San Francisco, CA 94158, USA

*korresponderande författare: ron.milo@weizmann.ac.il.

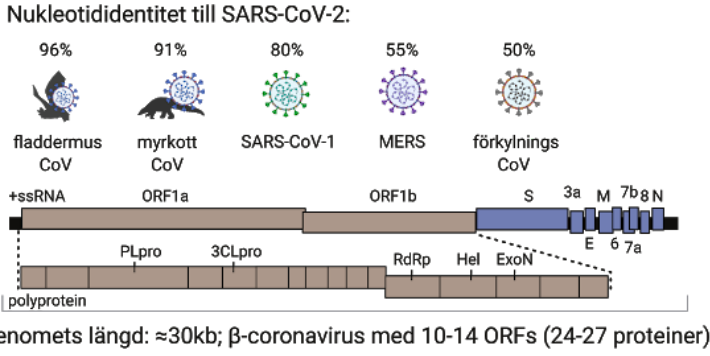
kommentarer är välkomna; den här artikeln uppdateras löpande: <https://bit.ly/2WOeN64>

Storlek & innehåll

Diameter: ≈ 100 nm
Volym: $\sim 10^6$ nm³ = 10^{-3} fL
Massa: $\sim 10^3$ MDa ≈ 1 fg



Genom



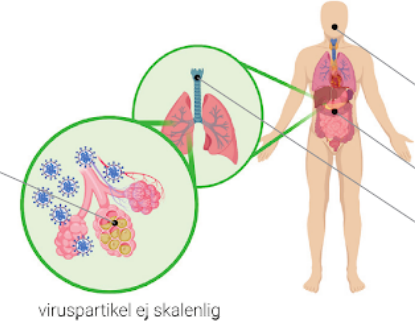
Evolutionshastighet: $\sim 10^{-3}$ nt⁻¹ år⁻¹ (baserat på SARS-CoV-1)
Mutationshastighet: $\sim 10^{-6}$ nt⁻¹ cykel⁻¹ (baserat på MHV coronavirus)

Replikationshastigheter

I cellkultur
Viruspartikelns inträde i cellen: ~ 10 min (baserat på SARS-CoV-1)
Eklipsperiod: ~ 10 timmar (tiden det tar att göra intracellulära viruspartiklar)
Bristningsstorlek: ~ 1000 viruspartiklar (baserat på MHV coronavirus)

Värdcell

(Tentativ lista; antal celler per individ)
Typ I och Typ II pneumocyter: $\sim 10^{11}$ celler
Alveolära makrofager: $\sim 10^{10}$ celler
Slemhinnan i näshåla: $\sim 10^9$ celler
Värdcellens volym: $\sim 10^3$ μ m³ = 10^3 fL



Koncentration

Maximalt observerade värden efter diagnos
(Woelfel et al. 2020; Kim et al. 2020; Pan et al. 2020)
Nässvalget: 10^6-10^9 RNA molekyler/svabb
Halsen: 10^4-10^8 RNA molekyler/svabb
Avföring: 10^4-10^8 RNA molekyler/gram
Sputum: 10^6-10^{11} RNA molekyler/ml
RNA-mängd kan överskatta smittsamma viruspartiklar.

Antikropprespons - Serokonversion

Antikroppar uppkommer i blodet efter: $\approx 10-20$ dagar
Upprätthållande av antikropprespons: $\approx 2-3$ år
(baserat på SARS-CoV-1)

"Typiskt" infektionsförlopp hos en patient

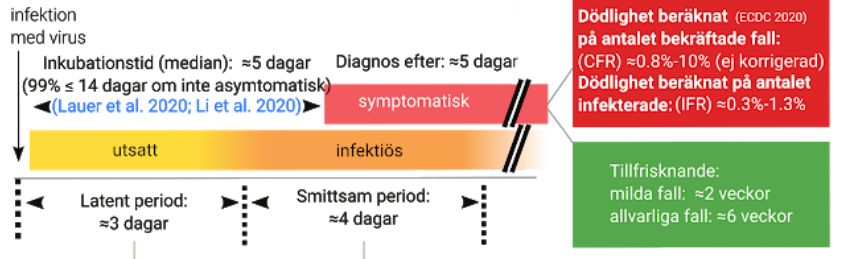
Grundläggande reproduktionstalet, R_0 : vanligtvis 2-4,
men kan variera beroende på omgivning och tid (Li et al. 2020; Park et al. 2020)
(antal nya fall som direkt kan härledas från ett specifikt fall)

Virusets stabilitet i miljön

Relevans till personlig säkerhet är oklart

	halveringstid	1000 gångers sönderfall
Aerosoler:	≈ 1 timme	$\approx 4-24$ timmar
Ytor: Tex. plast, kartong eller metall	$\approx 1-7$ timmar	$\approx 4-96$ timmar

(van Doremalen et al. 2020)



Baserat på kvantifiering av infektiösa viruspartiklar. Testat vid 21-23 °C och 40-65% relativ luftfuktighet. Värdena kommer att variera beroende på förhållanden och typ av yta. (Otter et al. 2016). Viralt RNA har observerats på ytor även efter några veckor. (Moriarty et al. 2020).

Variabilitet mellan individer är stor och inte väl karakteriserad. Uppskattningarna är parametervärden för befolkningsmedianen i Kina och beskriver inte denna variabilitet (Li et al. 2020; He et al. 2020).

Observera skillnaden i betydelse mellan symbolen \approx , som indikerar "ungefär" och innebär en noggrannhet i nom faktor 2, och symbolen \sim , som indikerar "storleksordning" eller en noggrannhet inom en faktor 10.

SARS-CoV-2 (Covid-19) i siffror

Translation by Cecilia Blikstad¹ and Disa Davidsson²

¹University of California, Berkeley, Berkeley CA 94702, USA ²Ordrum Regn, Berkeley CA 94702, USA

Sammanfattning

Den pågående SARS-CoV-2-pandemin (coronapandemin) är en tydlig påminnelse om att, oavsett om inuti en mänsklig värd eller som en infektionsväg över kontinenter, handlar ofta virusjukdomar i slutändan om siffror. Vårt mål med denna överblicksbild är att tillhandahålla en källa med de viktigaste siffrorna som hjälper oss att förstå det virus som i nuläget utgör vår globala kris. Diskussionen är centrerad kring två aspekter: 1) virusets biologi och 2) kännetecknen för infektionen i en mänsklig värd. I vår sammanfattning återfinns de viktigaste siffrorna för SARS-CoV-2, främst baserat på sakkunniggranskad litteratur. De siffror som rapporteras i sammanfattande format underbyggs av referenser i slutet av dokumentet. Läsaren ska ta i beaktning att det är mycket som är osäkert ännu och att kunskapen ständigt ökar om pandemin och dess virus. I avsnittet nedan tillhandahåller vi överslagsberäkningar och exemplifierar insikter som kan erhållas genom att känna till några nyckeltal samt använda sig av kvantitativ logik. Dessa beräkningar bidrar till att förbättra vår intuition genom "sanity-checks" men ersätter inte detaljerade epidemiologiska analyser.

1. Hur lång tid tar det för en enskild smittad person att ge upphov till en miljon smittade människor?

Om alla fortsatte att leva som vanligt, hur lång tid skulle det ta för pandemin att sprida sig från en person till en miljon smittade människor? Det grundläggande reproduktionstalet, R_0 , antyder att varje infektion, i avsaknad av motåtgärder såsom social distans, genererar 2-4 infektioner. Efter att en person har smittats dröjer det en tid innan de kan överföra viruset, denna period kallas för den latenta perioden. Den bästa uppskattningen idag av medianen för den latenta perioden är ≈ 3 dygn. Denna period följs sedan av en 4 dagars smittoperiod ([Li et al. 2020](#), [He et al. 2020](#)). Den exakta tiden för hur länge man är smittsam varierar mellan människor, och vissa är smittsamma betydligt längre. Med ett $R_0 \approx 4$ kommer antal fall att fyrdubblas var ≈ 7 dag eller fördubblas var ≈ 3 dag. En 1000-faldig ökning (från ett fall till 10^3 fall) kräver 10 fördubblingar eftersom $2^{10} \approx 10^3$; 3 dagar \times 10 fördubblingar = 30 dagar, eller ungefär en månad. Vi förväntar oss alltså en $\approx 1000x$ ökning på en månad, en ökning på en miljon (10^6) på två månader, och en miljard (10^9) på tre månader. Även om denna beräkning är kraftigt förenklad och ignorerar effekten av "super-spridare" och ofullständig testning, betonar det faktumet att virus kan spridas i en häpnadsväckande takt om inga åtgärder sätts in. Det illustrerar varför det är avgörande att begränsa spridningen av viruset genom social distansering. I stycket Definitioner finns en mer detaljerad diskussion om betydelsen av R_0 , de latenta och smittsamma perioderna, samt förbehållningar.

2. Vilken betydelse har social distansering?

Ett mycket förenklat kvantitativt exempel kan visa betydelsen av social distansering. Anta att du är smittad och att du möter 50 personer under en dag när du arbetar, pendlar, umgås och utträtar ärenden. För att avrunda siffrorna, låt oss vidare anta att det är 2% risk att du överför viruset i vart och ett av dessa möten. Detta leder till att du troligtvis smittar 1 ny person varje dag. Om du är smittsam i 4 dagar kommer du då att i genomsnitt smitta 4 andra, vilket är i det övre intervallet av R_0 -värdet för SARS-CoV-2 i avsaknad av social distans. Om du istället träffar 5 personer per dag (helst färre) på grund av social distansering smittar du 0,1 personer per dag, och 0,4 personer innan du blir mindre smittsam. Den önskade effekten med social distansering är att få varje pågående infektion att producera < 1 nya infektioner. Ett effektivt reproduktionstal (R_e) mindre än 1 säkerställer att antalet smittade så småningom minskar. Det är ytterst viktigt att med hjälp av folkhälsoåtgärder snabbt uppnå $R_e < 1$, vilket är betydligt lättare att uppnå än att driva R_e till nästan noll.

3. Varför en karantänperiod på två veckor?

Tidsperioden från smitta till symtom benämns inkubationstiden. Medianvärdet för inkubationstiden för SARS-CoV-2 beräknas vara cirka 5 dagar ([Lauer et al. 2020](#)). Trots detta finns det en stor variation från person till person. Cirka 99% av de som har symtom uppvisar dem dock innan dag 14 vilket förklarar en två veckor lång karantänperiod. Viktigt att komma ihåg är att denna analys försummar smittade personer som aldrig visar några symptom. Eftersom asymtomatiska personer vanligtvis inte testas, är det fortfarande oklart hur många sådana fall det finns och under hur lång tid asymtomatiska personer är smittsamma.

4. Hur skyddar N95-ansiktsmasker mot SARS-CoV-2?

N95-ansiktsmasker är utformade för att ta bort mer än 95% av alla partiklar som har en diameter på minst 0,3 mikrometer (μm) ([NIOSH 42 CFR Part 84](#)). I själva verket visar mätningar av N95-maskers partikelfiltreringseffektivitet att de kan filtrera bort $\approx 99,8\%$ av alla partiklar med en diameter på 0,1 μm ([Regnasamy et al. 2017](#)). SARS-CoV-2 är ett höljevirus med en diameter på $\sim 0,1 \mu\text{m}$, och därmed är N95-masker kapabla att filtrera bort de flesta fria viruspartiklarna. Men de kan göra mer nytta än så. Virus överförs ofta genom droppsmitta av andningsdroppar som produceras när vi till exempel hostar eller nyser. Dessa droppar delas vanligtvis upp i två storlekar. Stora droppar ($> 5 \mu\text{m}$ i diameter) som snabbt faller till marken och överförs därför endast via korta avstånd, samt små droppar ($\leq 5 \mu\text{m}$ i diameter). Små droppar kan advunsta till "droppkärnor" som förblir kvar i luften under en längre tid och kan därför inhaleras. Vissa virus, såsom mässling, kan överföras med denna typen av droppkärnor. För närvarande finns det inga direkta bevis som visar att SARS-CoV-2 överförs med droppkärnor ([Tellier et al. 2019](#)). Snarare förmodas större droppar vara den viktigaste vektorn för överföring av SARS-CoV-2, vanligtvis genom

att de sätter sig på ytor som berörs med händer och på så vis transporteras till slemhinor såsom ögon, näsa och mun ([CDC 2020](#)). Den karakteristiska diametern på stora droppar producerade av en nysning är $\sim 100 \mu\text{m}$ ([Han J. R. Soc. Interface 2013](#)), medan diametern på en droppkärna producerad av en hostning är i storleksordningen $\sim 1 \mu\text{m}$ ([Yang et al. 2007](#)). Därmed skyddar N95-masker troligtvis mot fler sätt av virusöverföring.

5. Hur lik är SARS-CoV-2 i jämförelse med förkylnings- och influensavirus?

SARS-CoV-2 är ett beta-coronavirus. Dess genom består av en enda sträng av ≈ 30 kb (kilobaspar) RNA. Influensan orsakas av en helt annan familj av RNA-virus som kallas influensavirus. Influensavirus har ett mindre genom (≈ 14 kb) som består av 8 separata strängar av RNA, och de infekterar mänskliga celler på ett annat sätt än coronavirus. En vanlig förkylning kan orsakas av en mängd olika virus, inklusive vissa coronavirus och rhinovirus. Coronavirus som orsakar förkylning (t.ex. OC43- och 229E-stammar) är relativt lika SARS-CoV-2 när det gäller längd på genomet och geninnehåll, men skiljer sig från SARS-CoV-2 i gensekvens ($\approx 50\%$ nukleotididentitet) och infektionens svårighetsgrad. En intressant aspekt av coronavirus är att de har det längsta genomet bland alla kända RNA-virus (≈ 30 kb). Dessa stora genom har fått forskare att misstänka en "korrekturläsningmekanism" för att minska mutationshastigheten och därmed stabilisera genomets sekvens. Mycket riktigt har coronavirus ett korrekturläsande exonukleas, kallat ExoN, som förklarar deras mycket låga mutationshastighet ($\sim 10^{-6}$ per position per cykel) i jämförelse med influensavirus ($\approx 3 \times 10^{-5}$ per position per cykel ([Sanjuan et al. 2010](#))). Den relativt låga mutationshastigheten kommer att vara av intresse för framtida studier som ämnar att uppskatta hur länge ett potentiellt vaccin kan verka.

6. Hur mycket vet vi om SARS-CoV-2s genom och proteom?

Enligt en NCBI-notation ([NC_045512](#)) så har SARS-CoV-2 ett enkelsträngat positive-sense RNA-genom som kodar för 10 gener som i slutändan producerar 26 olika proteiner. Hur kommer det sig att 10 gener kodar för > 20 proteiner? En lång gen, orf1ab, kodar för ett polyprotein som sedan klyvs itu till 16 proteiner med hjälp av ett proteas. Detta proteas är själv del av polyproteinet. Förutom proteaser kodar polyproteinet även för ett RNA-polymeras samt tillhörande faktorer som behövs för att kopiera genomet, ett korrekturläsningsexonukleas och flera andra icke-strukturella proteiner. De återstående generna kodar huvudsakligen för strukturella komponenter i viruset: (i) taggproteinet som binder till receptorn på en människo- eller djurcell; (ii) ett kärnprotein som paketerar proteiner i virushöljet; och (iii) två membranbundna proteiner. Trots att mycket av den pågående forskningen fokuserar på att förstå dessa proteiners roll i den virala livscykeln, uppskattar vi att det för närvarande endast är möjligt att tillskriva tydliga biokemiska och strukturella funktioner till cirka hälften av SARS-CoV-2-proteiner.

7. Vad kan vi lära oss av virusets mutationshastighet?

När forskare studerar viral evolution använder de vanligtvis två olika mått som beskriver graden av genomisk förändring. Den första är evolutionshastigheten, vilket definieras som det genomsnittliga antalet substitutioner som blir permanenta i virusstammarna per år, och anges i antal mutationer per position per år. Den andra är mutationshastigheten, som är antalet substitutioner per position per replikationscykel. Hur kan vi relatera till dessa värden? Tänk dig en specifik position i genomet i slutet av ett år. Den enda mätningen som finns av mutationshastigheten i ett beta-coronavirus föreslår att denna position ackumulerar $\sim 10^{-6}$ mutationer per replikationscykel. Varje sådan cykel tar ~ 10 timmar, det är alltså 10^3 cykler/år. Genom att multiplicera mutationshastigheten med antalet replikationer, och försumma potentiella effekter av evolutionär selektion och drift, landar vi på 10^{-3} mutationer per position per år. Det överensstämmer med evolutionshastigheten som härrör från sekvenserade coronavirusgenom. Eftersom vår uppskattning överensstämmer med den uppmätta hastigheten drar vi slutsatsen att viruset nästintill kontinuerligt replikerar sig i naturen, och ständigt genererar nya mutationer som ackumuleras under året. Om vi använder vår kunskap om mutationshastigheten kan vi också dra slutsatser angående specifika infektioner. Till exempel, eftersom mutationshastigheten är $\sim 10^{-6}$ mutationer/position/cykel och en milliliter av sputum

kan innehålla uppåt 10^7 virala RNA molekyler drar vi slutsatsen att i ett sådant prov är varje position i genomet muterat mer än en gång.

8. Hur stabila och smittsamma är viruspartiklar på ytor?

SARS-CoV-2-RNA har detekterats på olika typer av ytor flera veckor efter att någon senast vidrört dem ([Moriarty et al. 2020](#)). I stycket Definitioner nedan klargör vi skillnaden mellan att detektera viralt RNA och aktivt virus. Sannolikheten för att en person ska bli infekterad från en sådan exponering är ännu inte fastställt eftersom sådana experiment är svåra att utföra. Icke desto mindre måste försiktighet och skyddsåtgärder vidtas. Vi uppskattar att under den smittsamma perioden kommer en odagnostiserad smittad person beröra olika ytor tiotals gånger. Dessa ytor kommer därefter att beröras av hundratals andra människor. Från det grundläggande reproduktionstalet $R_0 \approx 2-4$ kan vi då dra slutsatsen att inte alla som berör dessa ytor blir smittade. Det är brådskande att få fram studier och detaljerad information angående risken för smitta från beröring av ytor.

Ordlista

Kliniska måttenheter

Incubationstid: Tid mellan exponering och symtom.

Serokonversion: Tid mellan exponering för viruset och detekterbar antikropprespon.

Epidemiologiska termer

R_0 : Det genomsnittliga antalet fall direkt genererat av en individuell infektion.

Latent period: Tid mellan exponering och infektion.

Smittsam period: Tid för vilken en individ är smittsam.

Intervall för halv-maximum smittförmåga: Tidsintervallet under vilket sannolikheten för viral överföring är högre än hälften av maximala-smittsamheten. Detta intervall liknar definitionen av den smittsamma perioden, men gäller också i fall där sannolikheten för smitta inte är enhetlig i tid.

Virala arter

SARS-CoV-2: Allvarligt akut respiratoriskt syndrom coronavirus 2. Ett beta-coronavirus som orsakar det nuvarande COVID-19-utbrottet.

SARS-CoV-1: Beta-coronavirus som orsakade SARS-utbrottet 2002 i Kina.

MERS: Ett beta-coronavirus som orsakade utbrottet av Middle East Respiratory Syndrome (mellanöstern respiratoriska syndromet) som började i Jordan 2012.

MHV: Murin herpesvirus, ett beta-coronavirus på vilken mycket laboratorieforskning har genomförts.

TGEV: Överförbart gastroenteritvirus, en modell alpha-coronavirus som infekterar grisar.

229E och OC43: Två stammar av coronavirus (alph- respektive beta-) som orsakar en andel av vanlig förkylning.

Viral livscykel

Eklipsperiod: Tiden mellan att viruset har tagits upp och tills intracellulära viruspartiklar visar sig.

Latent period (cellnivå): Tiden mellan att viruset tagits upp och tills extracellulära viruspartiklar visar sig. Inte att förväxla med den epidemiologiska latent perioden som beskrivs nedan.

Bristningsstorlek: Antalet viruspartiklar producerade från infektion av en enda cell. Mer lämpligt kallat "virusutbyte per cell" för icke-lytiska virus som SARS-CoV-2.

Virion: En viruspartikel.

Polyprotein: Ett långt protein som klyvs proteolytiskt till ett antal distinkta proteiner. Skiljer sig från en polypeptid, som är den linjära kedjan av aminosyror som utgör ett protein.

Människans biologi

Alveolär makrofag: Immunceller som finns i lungan som uppslukar främmande material som damm och mikrober ("professionella fagocyter")

Pneumocyter: De icke-immuncellerna i lungan.

ACE2: Angiotensin-omvandlande enzym 2, däggdjurscell-receptorn som SARS-CoV-2 binder.

TMPRSS2: Transmembranproteas, serin 2, ett däggdjursmembranbundet serinproteas som spjälkar den virala taggtrimern efter att den bundit till ACE2. Detta avslöjar en fusionspeptid som är delaktig i membranfusionen och möjliggör efterföljande injektion av viralt DNA i värdens cytoplasma.

Nasofarynx: Utrymmet ovanför den mjuka gommen på näsans baksida som ansluter näsan till munnen.

OBS

Observera skillnaden i betydelse mellan symbolen \approx , som indikerar "ungefär" och innebär en noggrannhet inom faktor 2, och symbolen \sim , som indikerar "storleksordning" och noggrannhet till inom en faktor 10.

Mer information om definitioner och mätmetoder

Vad betyder R_0 , "latent period" och "smittsam period"?

Det grundläggande reproduktionstalet, R_0 , är en uppskattning av det genomsnittliga antalet nya infektioner som genereras direkt från en enda smittsam person. Den nedsänkta 0:an refererar till att detta avser det tidiga stadiet av en epidemi, när alla i regionen är mottagliga (dvs det finns inte någon immunitet) och inga åtgärder har vidtagits. Eftersom geografi och kultur påverkar hur många människor vi möter

dagligen och t.ex. hur mycket vi rör vid och delar mat med varandra, kan uppskattningar av R_0 variera mellan olika platser. Eftersom R_0 definieras i frårvår av åtgärder och immunitet, kan vi dessutom ofta bara bedöma den gällande (effective) R (R_e). I början av en epidemi, före eventuella motåtgärder, är $R_e \approx R_0$. Flera dagar passerar innan en nyinfekterad person blir smittsam. Denna "latenta period" följs vanligtvis av flera dagar med smittsamhet som kallas "smittsam period". Det är viktigt att förstå att rapporterade värden för alla dessa parametrar är ett populationsgenomsnitt som härleds från epidemiologiska modeller som korrelerar till antalet infekterade, symptomatiska och döende. Eftersom testning alltid är ofullständigt, modeller inte perfekta, och data varierar mellan olika platser, finns det en stor osäkerhet i samband med rapporterade värden. Dessutom beskriver dessa medianvärden eller medelvärden inte variation mellan personer. Exempelvis har viralt RNA påvisbart hos patienter med måttliga symtom > 1 vecka efter att symtomen uppkommit och mer än 2 veckor hos patienter med svåra symtom ([ECDC 2020](#)). Även om detekterbart RNA inte är detsamma som aktivt virus, kräver detta fynd att man tar det säkra före det osäkra när man använder sig av genomsnittliga parametrar för att beskriva en pandemi. Varför publiceras det inte detaljerad information om fördelningen av dessa parametrar mellan personer? Direkt mätning av latent och smittsamma perioder på individnivå är extremt svårt eftersom det är vanligtvis mycket svårt att identifiera den exakta tidpunkten för infektion.

Vad är skillnaden mellan mätningar av viralt RNA och infektiösa virus?

Flera metoder används för diagnos och kvantifiering av virus. Ett vanligt tillvägagångssätt är att kvantifiera mängden viralt RNA i ett omgivningsprov (t.ex. en yta) eller i ett kliniskt prov (t.ex. sputum) via kvantitativ polymeraskedjereaktion med omvänd transkription (RT-qPCR; reverse-transcription polymerase chain reaction). Denna metod mäter antalet kopior av viralt RNA i ett prov. Närvaron av viralt RNA innebär inte nödvändigtvis närvaro av infektiösa viruspartiklar. Viruspartiklarna kan vara defekta (t.ex. genom mutation) eller kan ha inaktiverats av miljöförhållanden. För att bedöma koncentrationen av infektiösa virus mäter forskare vanligtvis "50% infektionsdos för en vävnadskultur" ($TCID_{50}$). Mätning av $TCID_{50}$ går ut på att i replikat infektera kulturer av mottagliga celler med olika koncentrationer av viruset och notera vid vilken utspädning hälften av replikaten infekteras. Virusnivåer rapporterade av $TCID_{50}$ tenderar att vara mycket lägre än RT-qPCR-mätningar, vilket kan vara en av anledningarna till att studier som förlitar sig på RNA-mätningar ([Moriarty et al. 2020](#)), rapporterar att viralt RNA finns kvar på ytor under mycket längre tid än vad studier som förlitar sig på $TCID_{50}$ ([van Doremalen et al. 2020](#)) visar. Det är viktigt att ha detta i åtanke när man tolkar data om virusnivåer, till exempel har en rapport mätt viralt RNA i patienters avföringsprover i flera dagar efter tillfrisknande ([We et al. 2020](#)). För många virus kan dock en liten dos viruspartiklar leda till infektion. För en vanlig förkylning är till exempel $\sim 0,1$ $TCID_{50}$ tillräckligt för att infektera hälften av de exponerade personerna ([Couch et al. 1966](#)).

Vad är skillnaden mellan dödsfall per bekräftat smittade och dödsfall per faktiskt smittade?

Global statistik över nya infektioner och dödsfall strömmar in från många länder och förser oss med olika bilder av pandemins allvarlighetsgrad och utveckling. Att kunna bedöma allvarlighetsgrad är avgörande för beslutsfattande och man har därför lagt ner mycket resurser på kvantifiering. Det vanligaste måttet för allvarlighetsgrad av en sjukdom är antal dödsfall. Ett ofta använt mått är andelen dödsfall per bekräftat smittade (CFR; case fatality rate). Antalet CFR som rapporteras från olika länder varierar betydligt, från 0,3% till cirka 10%. Det finns flera viktiga faktorer som påverkar CFR. Till att börja med skiljer sig demografiska parametrar och kultur associerade med ökad eller minskad risk mycket mellan olika samhällen. Till exempel förekomst av rökning, befolkningens medelålder och sjukvårdssystemets kapacitet. Faktum är att majoriteten av människor som dör av SARS-CoV-2 har ett tidigare existerande tillstånd såsom hjärt-kärlsjukdom eller rökning ([China CDC 2020](#)). Utöver detta finns också en risk för bias när man uppskattar CFR. Till exempel en tendens att identifiera allvarligare fall (selektionsförskjutning) kommer att överskatta CFR. Å andra sidan finns det vanligtvis en fördrojning mellan symtom och dödsfall, vilket kan leda till en underskattning av CFR tidigt under utvecklingen av en epidemi. Även vid korrigering av dessa faktorer ger CFR inte en fullständig bild eftersom många fall med lindriga eller inga symtom aldrig testas. Således kommer CFR tendera att överskatta andelen dödsfall per infekterad person (IFR; infection fatality rate). För att uppskatta det totala antalet infekterade personer testas man vanligtvis slumpmässigt utvalda personer för antivirala antikroppar, vars påvisande indikerar att personen har varit infekterad. I skrivandets stund är sådana analyser inte allmänt tillgängliga. Forskare använder därför surrogatdatasätt genererade genom testning av personer som återvänder hem från infekterade länder ([Verity et al. 2020](#)), eller epidemiologiska modeller som uppskattar antalet icke-dokumenterade fall ([Li et al. 2020](#)). Dessa metoder ger en första glimt av hur allvarligt sjukdomsutbrottet är.

Vad har viruset för bristningsstorlek och replikationshastighet?

Två viktiga egenskaper i den virala livscykeln är den tid det tar för viruset att producera nya infektiösa avkommor, och antalet avkommor som varje infekterad cell producerar. Mängden av nya viruspartiklar per infekterad cell är lättare att definiera i lytiska virus, såsom de som infekterar bakterier (bakteriofager). Efter att dessa virus har replikerats i cellen brister (lyseras) cellen och frigör ett "skur" avkommor. Måttet på detta benämns vanligtvis "bristningsstorlek." SARS-CoV-2 sprider inte sina avkommor genom att lysera cellen utan genom kontinuerligt avknoppande ([Park et al. 2020](#)). Även om det inte finns någon "skur", kan vi

fortfarande uppskatta det genomsnittliga antalet viruspartiklar som produceras av en enda infekterad cell. Att mäta tiden för en replikationscykel eller skurstorlek i en levande cell är svårt. Därför mäter forskare vanligtvis dessa värden i vävnadskulturer. Det finns olika sätt att gå till väga på, men en vanlig och enkel metod är att använda "ett-steps"-tillväxtdynamik. Den viktigaste principen för denna metod är att säkerställa att endast en enda replikationscykel inträffar. Detta uppnås vanligtvis genom att infektera cellerna med ett stort antal viruspartiklar, så att varje cell infekteras, vilket således inte ger någon möjlighet till sekundära infektioner. Om vi antar att tiden det tar för viruset att komma in i cellen är snabbt (vi beräknar 10 minuter för SARS-CoV-2), tiden det tar att producera avkomor kan då uppskattas genom att mäta tiden mellan ympningen och uppkomsten av nya intracellulära viruspartiklar, även kallad "eklipsperioden". Eklipsperioden tar inte hänsyn till tiden för frisläppande av viruspartiklar från cellen. Tiden från att viruset tar sig in i cellen till uppkomsten av de första extracellulära virusen, kallas "latent period" (inte att förväxla med den epidemiologiska latent perioden, se ordlista), uppskattar hur lång tid hela replikationscykeln tar. Bristningsstorleken kan uppskattas genom att vänta tills virusproduktionen mätts och sedan dividera den totala virusmängden med antalet infekterade celler. Även om både tiden för en replikationscykel och bristningsstorleken kan variera avsevärt i en djurvård på grund av faktorer såsom typen av infekterad cell eller påverkan av immunsystemet, ger dessa siffror oss en ungefärlig kvantitativ bild av den virala livscykeln på cellnivå.

Referenser och utdrag

Notera att för cirka 10 av 45 parametrar är litteraturvärden hämtade från andra coronavirus. Vi väntar på motsvarande mätningar från SARS-CoV-2.

Storlek & innehåll

Diameter: (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." Volym: Using diameter and assuming the virus is a sphere
Massa: Using the volume and a density of ~ 1 g per mL
Antal taggprotein trimer: (Neuman et al. 2011) - "Our model predicts ~90 spikes per particle." **Längd på taggprotein trimer:** (Zhu et al. 2020) - "Virus particles had quite distinctive spikes, about 9 to 12 nm, and gave virions the appearance of a solar corona."
Bindningsaffinitet för receptor (K_d): (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}.
Membranprotein (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"
Höjprotein (E; 75 aa): (Godet et al. 1992) - "Based on the estimated molar ratio and assuming that coronaviruses 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)."
Kärnprotein (364 aa): (Neuman et al. 2011) - "Estimated ratios of M to N protein in purified coronaviruses range from about 3M:1N (Cavanaugh, 1983; Escors et al., 2001b) to 1M:1N (Hogue and Brian, 1986; Liu and Inlids, 1991), giving 730-2200 N molecules per virion."

Genom

Typ: (ViralZone) +ssRNA "Monopartite, linear ssRNA(+) genome"
Genomets längd: (Wu et al. 2020) - Figure 2
Antal proteiner: (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".
Antal proteiner: (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."
Evolutionshastighet: (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.
Mutationshastighet: (Sanjuan et al. 2010) - "Murine hepatitis virus ... Therefore, the corrected estimate of the mutation rate is μ_{m/c} = 1.9×10⁻⁶ / 0.55 = 3.5 × 10⁻⁶."
Genomidentitet: 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

Replikationshastigheter

Viruspartikelns inträde i cellen: (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)"
Eklipsperiod: (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.
Bristningsstorlek: (Hirano et al. 1976) - "The average per-cell yield of active virus was estimated to be about 6-7 × 10³ plaque-forming units." This data is for MHV, more research is needed to verify these values for SARS-CoV-2.

Värdcell

Typ: (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 (Rockx 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 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)."
Antal Typ I och Typ II pneumocyter och alveolära makrofager: (Crapo et al. 1982) - Table 4 and (Stone et al. 1992) - Table 5
Antal och volym av epitelceller i slemkörtlar: (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 volume of mucous cells per mucous gland.
Typ II pneumocyter volym: (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"
Alveolära makrofager volym: (Crapo et al. 1982) - "Alveolar macrophages were found to be the largest cell in the populations studied, having a mean volume of 2,491 μm³"

Koncentration

Nässvalget, halsen avföring och sputum: (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.

Antikropprespons - Serokonversion

Serokonversionstid (tidsperiod tills en specifik antikropp blir detekterbar i blodet): (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)"
Upprätthållande av antikroppresponstid till viruset: (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."

Virusets stabilitet i miljön

Halveringstid på ytor: (van Doremalen et al. 2020) - For half-lives we use Supplementary Table 1. For time to decay from ~10⁴ to ~10 TCID₅₀/L¹ air or mL⁻¹ medium, we use the first time iter reached detection limit in Figure 1A for surfaces. For aerosols, we use ten half-life values (1000-fold decrease from 10⁴ 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.
Stabilitet av stabilitet på ytor: (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)."

"Typiskt" infektionsförlopp hos en patient

Grundläggande reproduktionstalet R_e: (Li et al. 2020) - "Our median estimate of the effective reproductive number, R_e—equivalent to the basic reproductive number (R₀) at the beginning of the epidemic—is 2.38 (95% CI: 2.04–2.77)" and (Park et al. 2020) - "Our estimated R₀ from the pooled distribution has a median of 2.9 (95% CI: 2.1–4.5)."
Latent period (från infektion till smittsam): (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.
Inkubationstid (från infektion till symptom): (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."
Smittsam period (delvis överlappande med latent period): (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.
Stukdomstid: (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"
Tid tills diagnos: (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.
Dödighet beräknat på antalet bekräftade fall: (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.
Dödighet beräknat på antalet infekterade: (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%)."

Tack till

Vi tackar 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, and Alexander Zlokapa för konstruktiv återkoppling på denna artikel. Bilder skapade med Biorender.