

# संख्या द्वारा SARS-CoV-2 (COVID-19) का विवरण

Yinon M. Bar-On<sup>1</sup>, Avi Flamholz<sup>2</sup>, Rob Phillips<sup>3,4</sup>, and Ron Milo<sup>1\*</sup>

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

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

\*अनुरूपी लेखक: ron.milo@weizmann.ac.il.

टिप्पणियों का स्वागत है, इस लेख को निरंतर आधार पर अद्यतन किया जा रहा है: <https://bit.ly/2WOeN64>

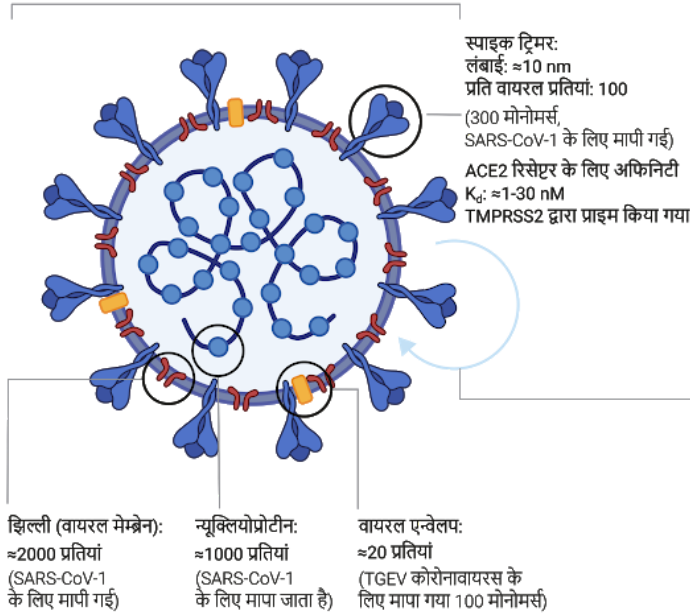
published in eLife, March 31<sup>st</sup>, 2020  
<https://elifesciences.org/articles/57309>

## आकार और सामग्री

व्यास:  $\approx 100$  nm

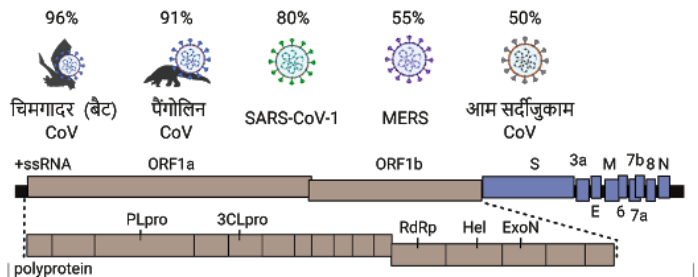
आयतन (वोल्यूम):  $\sim 10^6 \text{ nm}^3 = 10^{-3} \text{ fL}$

द्रव्यमान:  $\sim 10^3 \text{ MDa} \approx 1 \text{ fg}$



## जीनोम

SARS-CoV-2 की न्यूक्लियोटाइड पहचान:



बीटा-कोरोनावायरस के १०-१४ ओरएफ (२४-२७ प्रोटीन)

उद्भव (एवोलुशन) दर:  $\sim 10^{-3} \text{ nt}^{-1} \text{ yr}^{-1}$  (SARS-CoV-1 के लिए मापा जाता है)

उत्परिवर्तन (म्यूटेशन) दर:  $\sim 10^{-6} \text{ nt}^{-1}$  हर आवर्तन में

(MHV कोरोनावायरस के लिए मापा जाता है)

## प्रतिकृति का समय

ऊतक-संवर्धन (टिशू-कल्चर)

जीवकोष (सेल) में वायरस के प्रवेश की अवधि: 10 मिन (SARS-CoV-1 के लिए मापा जाता है)

ग्रहण (एक्लिप्स) की अवधि (प्रवेश के बाद और प्रस्फोट के पहले की अवधि):  $\sim 10$  घंटे

प्रस्फोट मात्रा (प्रस्फोट के बाद कितने वायरस रिहा होते हैं):  $\sim 1000$  विषाणु

(MHV कोरोनावायरस के लिए मापा जाता है)

## मेजबान (होस्ट) कोशिकाएं

(अस्थायी सूची, प्रति व्यक्ति में कोशिकाओं की संख्या)

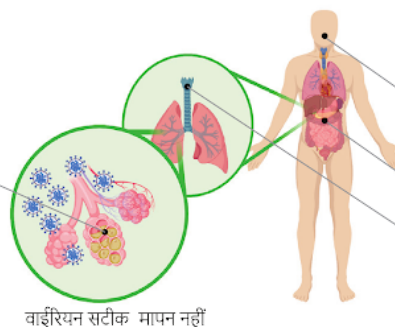
टाइप I और टाइप II न्यूमोसाइट ( $\sim 10^{11}$  कोशिकाएं)

एल्वोलर मैक्रोफेज ( $\sim 10^{10}$  कोशिकाएं)

नसिका में श्लेष्म (म्यूकस) कोशिकाएं

( $\sim 10^9$  कोशिकाएं)

होस्ट सेल आयतन (वोल्यूम):  $\sim 10^3 \mu\text{m}^3 = 10^{-3} \text{ fL}$



## द्रव्यमान (कॉन्सेंट्रेशन)

रोग अवधि के दौरान जो अधिकतम संख्याएँ देखी गयीं

(Woelfel et al. 2020; Kim et al. 2020; Pan et al. 2020)

नासोफरीनक्स:  $10^6-10^9$  आरएनए / स्वाब

कंठ:  $10^4-10^8$  आरएनए / स्वाब

मल:  $10^4-10^8$  आरएनए / ग्राम

थूक:  $10^6-10^{11}$  आरएनए / मिलीलीटर

आरएनए संक्रामक संक्रमणों की मात्रा अत्यधिक बता सकता है

## एंटीबॉडी प्रतिक्रिया - सेरोकोनवर्सन

एंटीबॉडी रक्त में दिखाई देते हैं:  $\approx 10-20$  दिन बाद

एंटीबॉडी प्रतिक्रिया का रखरखाव:  $\approx 2-3$  वर्ष

(SARS-CoV-1 के लिए मापा जाता है)

## वायरस पर्यावरणीय स्थिरता

व्यक्तिगत सुरक्षा से सम्बन्धित अस्पष्ट है

आधा जीवन समय	1000 गुना क्षय करने के लिए
एरोसोल: $\approx 1$ घंटा (हाल्फ लाइफ)	$\approx 4-24$ घंटा
सतहों: $\approx 1-7$ घंटा	$\approx 4-96$ घंटा
जैसे प्लास्टिक, गत्ता और धातु	(van Doremalen et al. 2020)

संक्रामक विषाणुओं की मात्रा के आधार पर। 21-23 डिग्री सेल्सियस पर परीक्षण किया गया और 40-65% सापेक्ष आर्द्रता। संख्या अलग-अलग होगी शर्तों और सतह प्रकार (Otter et al. 2016)। वायरल आरएनए सतहों पर कुछ हफ्तों (Moriarty et al. 2020) के बाद भी देखा गया

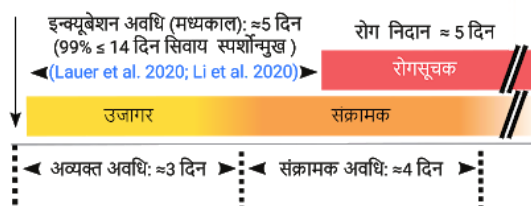
## "चरित्र" एकल रोगी में संक्रमण प्रगति

मूल प्रजनन संख्या,  $R_0$ : आमतौर पर 2-4,

लेकिन आगे जगह और समय में भिन्न होती है

(एक ही मामले से सीधे नए मामलों की संख्या) (Li et al. 2020; Park et al. 2020)

वायरस से संक्रमण



मामले की मृत्यु दर: (ECDC 2020)  
 $\approx 0.8\% - 10\%$  (असंशोधित)  
संक्रमित दर:  
 $\approx 0.3\% - 1.3\%$

रोग निवृत्ति:  
हल्के मामलों:  $\approx 2$  सप्ताह  
गंभीर मामलों:  $\approx 6$  सप्ताह

वैयक्तिक परिवर्तनशीलता देखि गई है और अच्छी तरह से अध्ययन नहीं किया गया है। यह आकलन चीन के जनसंख्या के मध्य के लिए पैरामीटर फिट किया गया है, और इस परिवर्तनशीलता (Li et al. 2020; He et al. 2020) का वर्णन नहीं करते हैं।

प्रतीक  $\approx$  जो 'लगभग' इंगित करता है और 2 के एक कारक के भीतर सटीकता को दर्शाता है, और प्रतीक  $\sim$ , जो 'परिमाण के आदेश' या 10 के कारक के भीतर सटीकता को इंगित करता है।

## सारांश

वर्तमान SARS-CoV-2 महामारी इस तथ्य का एक कठोर स्मरण पत्र है की चाहे एक मानव हो या संपूर्ण महाद्वीप, वायरस की गति संख्याओं पर ही निर्भर है। इस लेख का उद्देश्य उन प्रमुख संख्याओं के लिए एक-स्टॉप, विज्ञान द्वारा क्यूरेटेड, स्पष्ट चित्रात्मक (ग्राफिकल) स्रोत प्रदान करना है, जिसके माध्यम से वर्तमान वैश्विक संकट में हमें इस वायरस को समझने में सहायता मिलेगी। चर्चा को दो व्यापक विषयों के दृष्टिकोण से रखा गया है: 1) वायरस का जीव विज्ञान और, 2) एकाकी मानव मेजबान (होस्ट) में इसके संक्रमण के लक्षणों की उल्लेखना करना। हमारा एक पृष्ठ का सारांश, मुख्य रूप से, सहकर्म-समीक्षा साहित्य पर आधारित SARS-CoV-2 से संबंधित प्रमुख संख्याएँ प्रदान करता है। सारांश प्रारूप में बताई गई संख्याओं की पुष्टि नीचे दिए गए संदर्भों द्वारा की गई है। पाठकों से निवेदन है कि वे यह स्मृति में रखें की इस महामारी और इसे चलाने वाले वायरस का ज्ञान तेजी से विद्यमान हो रहा है और कई अनिश्चितताएँ विद्यमान हैं। नीचे दिए गए अनुच्छेद में इन्होंने कुछ प्रमुख संख्याओं पर आधारित गणना और उसके द्वारा प्राप्त मात्रात्मक तर्क का उपयोग करने से जो अंतर्दृष्टि उत्पन्न हुई है, उसका विवरण है। इन गणनाओं के माध्यम से हम अपनी सामान्य बुद्धि का उपयोग करते हुए अपने अंतर्ज्ञान को बेहतर बना सकते हैं, परन्तु विस्तृत महामारी विज्ञान विश्लेषण के बाद ही इस वायरस के बारे में हमारा ज्ञान संपूर्ण होगा।

### 1. एक संक्रमित व्यक्ति को एक लाख संक्रमित लोगों की उपज लेने में कितना समय लगता है?

यदि हर कोई हमेशा की तरह व्यवहार करता रहा, तो एक व्यक्ति से एक लाख संक्रमित पीढ़ियों में फैलने में महामारी कितनी देर लगेगी? मूल प्रजनन संख्या, R0, प्रत्येक संक्रमण को सीधे यह बताता है कि सामाजिक गड़बड़ी जैसे प्रतिवादों की अनुपस्थिति में 2-4 अधिक संक्रमण उत्पन्न करता है। एक बार जब कोई व्यक्ति संक्रमित होता है, तो इससे पहले कि यह वायरस प्रसारित करने में सक्षम हो, अव्यक्त अवधि के रूप में जाना जाता है। माध्य अव्यक्त समय का वर्तमान सबसे अच्छा अनुमान ≈3 दिन है और अधिकतम संक्रामकता (Li et al। 2020, He et al। 2020) के करीब ≈4 दिनों। सटीक अवधि लोगों के बीच भिन्न होती है, और कुछ बहुत लंबे समय तक संक्रामक होते हैं। R0≈4 का उपयोग करते हुए, मामलों की संख्या हर ≈7 दिनों में चौगुनी हो जाएगी या हर ≈3 दिनों में दोगुनी हो जाएगी। 1000-गुना वृद्धि (एक मामले से 10^3 पर जा रही है) को 2^10≈ 10^3 के बाद से 10 दहरीकरण की आवश्यकता होती है; 3 दिन × 10 दोगुना = 30 दिन, या लगभग एक महीना। इसलिए हम एक महीने में ≈1000x की वृद्धि, दो महीनों में मिलियन-गुना (10^6) और तीन महीने में एक बिलियन गुना (10^9) बढ़ने की उम्मीद करते हैं। भले ही यह गणना अत्यधिक सरल हो, "सुपर-स्प्रेडर्स", झुंड-प्रतिक्रिया और अपूर्ण परीक्षण के प्रभावों को अनदेखा करते हुए, यह इस तथ्य पर जोर देता है कि जब कोई काउंटरमेशर नहीं लिया जाता है तो वायरस एक भयावह गति से फैल सकता है। यह बताता है कि सामाजिक प्रसार के उपायों द्वारा वायरस के प्रसार को सीमित करना क्यों महत्वपूर्ण है। R0 के अर्थ की पूर्ण चर्चा के लिए, अव्यक्त और संक्रामक अवधि, साथ ही साथ विभिन्न चेतावनीया , "परिभाषाएँ" अनुभाग देखें।

### 2. सामाजिक भेद का क्या प्रभाव है?

अत्यधिक सरलीकृत मात्रात्मक उदाहरण सामाजिक भेद की आवश्यकता को स्पष्ट करने में मदद करता है। मान लीजिए कि आप संक्रमित हैं और आप काम करने, यात्रा करने, सामाजिक करण करने और काम करने के दिनों में 50 लोगों का सामना कर रहे हैं। आगे मान लें कि आपके पास इन प्रत्येक मुठभेड़ों में वायरस को प्रसारित करने का 2% मौका है, जिससे आपको प्रत्येक दिन 1 नए व्यक्ति को संक्रमित करने की संभावना है। यदि आप 4 दिनों के लिए संक्रामक हैं, तो आप औसतन 4 अन्य लोगों को संक्रमित करेंगे, जो कि सामाजिक गड़बड़ी के अभाव में SARS-CoV-2 के लिए R0 मान के उच्च अंत पर है। यदि आप सामाजिक गड़बड़ी के कारण प्रत्येक दिन 5 लोगों को देखते हैं (अधिमानत: कम), तो आप प्रति दिन 0.1 लोगों को संक्रमित करेंगे, या इससे पहले कि आप कम संक्रामक हो जाते हैं, 0.4 लोग। सामाजिक गड़बड़ी का वांछित प्रभाव प्रत्येक मौजूदा संक्रमण का उत्पादन करना है <1 नए संक्रमण। 1 से छोटा एक प्रभावी प्रजनन संख्या (Rे) संक्रमण की संख्या को अंततः कम कर देगा। आर <1 को जल्दी से हासिल करना महत्वपूर्ण है, जो सार्वजनिक स्वास्थ्य उपायों के माध्यम से री को शून्य के पास धकेलने की तुलना में काफी अधिक विश्वसनीय है।

### 3. क्वारंटाइन अवधि दो सप्ताह क्यों है?

संक्रमण से लक्षणों तक की अवधि को ऊष्मायन (इन्क्यूबेशन) अवधि कहा जाता है। मध्यम SARS-CoV-2 ऊष्मायन अवधि लगभग 5 दिन (Lauer et 2020) है। फिर भी व्यक्ति-दर -व्यक्ति भिन्नता है। लगभग 99% लोग लक्षण दिन 14 से पहले दिखाएंगे, जिसके आधार पर दो सप्ताह के कारावास या क्वारंटाइन की अवधि निर्धारित कि गयी है। महत्वपूर्ण रूप से, यह विश्लेषण उन संक्रमित लोगों की उपेक्षा करता है जो कभी लक्षण नहीं दिखाते हैं। चूंकि लक्षण नहीं दिखाने वाले लोगों का आमतौर पर परीक्षण नहीं किया जाता है, यह अस्पष्ट है कि ऐसे कितने मामलों में और कितने समय तक लक्षणमुख लोग संक्रमित रहते हैं।

### 4. N95 मास्क SARS-CoV-2 को कैसे रोकते हैं?

N95 मास्क उन सभी कणों के 95% से अधिक को हटाने के लिए डिज़ाइन किए गए हैं जो व्यास में किस्म 0.3 माइक्रोन (µm) हैं (NIOSH 42 CFR भाग 84)। वास्तव में, N95 मास्क की कण निस्पंदन दक्षता के मामले से पता चलता है कि वे ~ 0.1 माइक्रोन (Regnasan et al। 2017) के व्यास के साथ .899.8% कणों को छानने में सक्षम हैं। SARS-CoV-2 एक ढका हुआ वायरस ~ 0.1 माइक्रोन व्यास का होता है, इसलिए N95 मास्क सबसे मुक्त विषाणुओं को छानने में सक्षम होते हैं, लेकिन वे इससे अधिक करते हैं। ऐसा कैसे? वायरस अक्सर खांसी और छींकने से उत्पन्न श्वसन बूंदों के माध्यम से प्रेषित होते हैं। श्वसन बूंदों को आमतौर पर दो आकार के डिब्बे, बड़े बूंदों (> 5 माइक्रोन व्यास) में विभाजित किया जाता है जो तेजी से जमीन पर गिरते हैं और इस प्रकार केवल छोटी दूरी पर और छोटी बूंदों (≤ 5 माइक्रोन व्यास) में प्रेषित होते हैं। छोटी बूंदें "छोटी बूंद नाभिक" में वाष्पित हो सकती हैं, महत्वपूर्ण समय के लिए हवा में निलंबित रहती हैं और साँस ली जा सकती हैं। कुछ वायरस, जैसे कि खसरा, छोटी बूंद नाभिक (टेलियर एट अल। 2019) द्वारा प्रेषित किया जा सकता है। वर्तमान में कोई प्रत्यक्ष सबूत नहीं है जो एसएआरएस-सीओवी -2 को छोटी बूंद नाभिक द्वारा प्रसारित करता है। बल्कि, बड़ी बूंदों को SARS-CoV-2 ट्रांसमिशन का मुख्य वेक्टर माना जाता है, जो आमतौर पर आंखों और नाक और मुंह जैसी श्लेष्मिक झिल्लियों पर हाथों से छुआ और ले जाया जाता है (CDC 2020)। छींक से उत्पन्न बड़ी बूंदों की विशेषता व्यास ~ 100 माइक्रोन (हान जे। आर। सो। इंटरफ़ेस 2013) है, जबकि खांसी से उत्पन्न छोटी बूंद के नाभिक का व्यास ~ 1 माइक्रोन (यांग एट अल 2007) के आदेश पर है। इसलिए, N95 मास्क वायरल ट्रांसमिशन के कई तरीकों से बचाव करते हैं।

### 5. आम सर्दी और फ्लू के वायरस से SARS-CoV-2 कितना समान है?

SARS-CoV-2 एक बीटा-कोरोनावायरस है जिसका जीनोम केवल एक 30 केबी (kb ) स्टैंड का RNA है। फ्लू एक पूर्ण अलग परिवार के RNA वायरस से होता है जिसे इन्फ्लूएंजा वायरस कहा जाता है। फ्लू के वायरस में छोटे जीनोम (~ 14 kb ) होते हैं, जो 8 अलग-अलग RNA स्टैंड में एन्कोडेड होते हैं, और वे मानव कोशिकाओं को कोरोनावीरस से अलग तरीके से संक्रमित करते हैं। "कॉमन कोल्ड" कोरोनावीरस और राइनोवायरस सहित कई प्रकार के वायरस के कारण होता है। सर्दी पैदा करने वाले कोरोनावीरस (जैसे OC43 और 229E स्ट्रेन्स ) और SARS-CoV-2 के जीनोम की लंबाई में काफी

समानता है (10% के भीतर) और जीन सामग्री भी समान है। लेकिन SARS-CoV-2 में नुक्लेइक एसिड (nucleic acid) का क्रम अलग है (≈50% न्यूक्लियोटाइड पहचान) और संक्रमण की गंभीरता भी। कोरोनावीरस का एक दिलचस्प पहलू यह है कि इनका जीनोम सभी ज्ञात RNA वायरसों में सबसे बड़ा है (30 kb)। इन बड़े जीनोम के आधार पर शोधकर्ता यह निष्कर्ष लगा रहे हैं कि इन वायरस में एक "प्रूफरीडिंग (proof reading) तंत्र" उपस्थिति है जो म्यूटेशन दर को कम करने और जीनोम को स्थिर करने के लिए आवश्यक है। वास्तव में, कोरोनावीरस में एक्सोएन (ExoN) नामक एक प्रूफरीडिंग एक्सोन्यूक्लिज़ (exonuclease ) है, जिसके कारण कोरोनावीरस का उत्परिवर्तन दर (~ 10-6 प्रति साइट प्रति चक्र) इन्फ्लूएंजा से काफी कम है (≈3 × 10-5 प्रति साइट प्रति चक्र) (Sanjuan et al. 2010)।। यह अपेक्षाकृत कम उत्परिवर्तन दर वैज्ञानिक अध्ययनों का आधार है, जिसके चलते यह निर्धारित किया जा सकता है कि कैसे कोरोनावीरस हमारे टीकाकरण प्रयासों से भविष्य में स्वतः का बचाव करेगा।

### 6. SARS-CoV-2 जीनोम और प्रोटीओम के बारे में कितना जाना जाता है?

SARS-CoV-2 में एक एकल -स्ट्रैंडेड पॉजिटिव-sense RNA जीनोम है, जो 10 जीनों को कोड करता है, जो अंततः NCBI एनोटेशन (NC\_045512) के अनुसार 26 प्रोटीन का उत्पादन करता है। > 20 प्रोटीन के लिए यह केवल 10 जीन कैसे कोड करते हैं ? एक लंबा जीन, orf1ab, एक पॉलीप्रोटीन को एन्कोड करता है जिसे प्रोटीएजएस (proteases) 16 प्रोटीनों में विभाजित करते हैं। इसके अलावा यह पॉलीप्रोटीन एक RNA पोलीमरेज़ (polymerase ) के लिए भी एनकोड करता है, और ऐसे काफी सारे अन्य संबंधित तत्व उत्पन्न करता है जो जीनोम की, प्रूफरीडिंग एक्सोन्यूक्लिज़ की और गैर-संरचनात्मक प्रोटीन की नकल करने में सक्षम होते हैं। शेष जीन मुख्य रूप से वायरस के संरचनात्मक पुर्जों के लिए कोड हैं, जैसे कि ; (i) स्पाइक प्रोटीन जो किसी मानव या पशु कोशिका के रिसेप्टर से वायरस को बांधता है; (ii) एक न्यूक्लियोप्रोटीन जो जीनोम को पैकेज करता है; और (iii) दो वायरस के झिल्ली-बद्ध (membrane bound ) प्रोटीन। वर्तमान शोधकार्य वायरल जीवन चक्र में "एक्सेसरी (accessory)" प्रोटीन की भूमिका को समझने पर केंद्रित हैं हालाँकि हमारा अनुमान है कि इस समय SARS-CoV-2 के केवल लगभग आधे जीन उत्पादों का स्पष्ट जैव रासायनिक या संरचनात्मक वर्णन उपलब्ध है।

### 7. वायरस के उत्परिवर्तन दर से हम क्या सीख सकते हैं?

वायरल विकास का अध्ययन करते हुए, शोधकर्ता आमतौर पर जीनोमिक परिवर्तन की दर का वर्णन करने के लिए दो उपायों का उपयोग करते हैं। पहला विकासवादी दर है, जिसे प्रति वर्ष प्रति साइट उत्परिवर्तन की इकाइयों में दिए गए, प्रति वर्ष बनने वाले प्रतिस्थापन की औसत संख्या के रूप में परिभाषित किया गया है। दूसरा उत्परिवर्तन दर है, जो प्रति चक्र प्रति साइट प्रतिस्थापन की संख्या है। हम इन दो मूल्यों को कैसे संबंधित कर सकते हैं? एक वर्ष के अंत में एक ही साइट पर विचार करें। Measurement-कोरोनावायरस में एक उत्परिवर्तन दर का एकमात्र माप बताता है कि यह साइट प्रतिकृति के प्रत्येक दौर में ~ 10-6 म्यूटेशन जमा करेगी। प्रतिकृति चक्र के प्रत्येक दौर में ~ 10 घंटे लगते हैं, और इसलिए 103 चक्र / वर्ष हैं। प्रतिकृति की संख्या से उत्परिवर्तन दर को गुणा करना, और विकासवादी चयन और बहाव के संभावित प्रभावों की उपेक्षा करना, हम प्रति वर्ष 10-3 उत्परिवर्तन प्रति साइट पर आते हैं, क्रमिक रूप से विकसित कोरोनावायरस मुहावरों से उत्पन्न विकास दर के अनुरूप है। जैसा कि हमारा अनुमान मापा दर के अनुरूप है, हम अनुमान लगाते हैं कि वायरस जंगली में निरंतर प्रतिकृति के निकट से गुजरता है, लगातार नए उत्परिवर्तन उत्पन्न करता है जो वर्ष के दौरान जमा होते हैं। उत्परिवर्तन दर के हमारे ज्ञान का उपयोग करते हुए, हम एकल संक्रमणों के बारे में अनुमान भी लगा सकते हैं। उदाहरण के लिए, चूंकि उत्परिवर्तन दर ~ 10-6 उत्परिवर्तन / साइट / चक्र है और बलगम का एक एमएल 107 वायरल आरएनए से उपर हो सकता है, हम अनुमान लगाते हैं कि प्रत्येक साइट ऐसे नमूनों में एक से अधिक बार उत्परिवर्तित होती है।

### 8. सतहों पर विचलन कितना स्थिर और संक्रामक है?

SARS-CoV-2 RNA को विभिन्न सतहों पर मानव द्वारा छुए जाने के कई हफ्तों के उपरांत भी पाया गया है (Moriarty et al. 2020)। यहाँ हम यह स्पष्ट करना चाहते हैं की वायरल आरएनए (RNA) के पता लगने में और संक्रिय वायरस के पता लगाने के बीच अंतर है। किस संपर्क से मानव संक्रमण की संभावना किस हद तक है इसका पूर्ण विवरण अभी तक उपलब्ध नहीं है क्योंकि यह निर्धारण करने के लिए आवश्यक वैज्ञानिक प्रयोग काफी चुनौतीपूर्ण हैं। फिर भी, सावधानी भरे और सुरक्षात्मक उपाय अपनाने जरूरी है। हम अनुमान लगाते हैं कि संक्रामक अवधि के दौरान एक अनजाने संक्रामक व्यक्ति दसियों बार सतहों को छूता है। इन सतहों को बाद में सैकड़ों अन्य लोगों द्वारा छुआ जाएगा। मूल प्रजनन संख्या R0 ≈2-4 से हम अनुमान लगा सकते हैं कि उन सतहों को छूने वाला हर कोई संक्रमित नहीं होगा। स्पर्श करने वाली सतहों से संक्रमण के खतरे पर विस्तृत अध्ययन फिलहाल जारी है।

## शब्दकोष

### किलनिकल उपाय

**ऊष्मायन अवधि:** जोखिम और लक्षणों के बीच का समय।

**सेरोकोनवर्सन:** वायरस के संपर्क में आने और डिटेक्टबल एंटीबॉडी प्रतिक्रिया के बीच का समय।

### महामारी विज्ञान सम्मेलन

**R0:** व्यक्तिगत संक्रमण द्वारा उत्पन्न मामलों की औसत संख्या।

**अव्यक्त अवधि:** जोखिम और संक्रामक बनने के बीच का समय।

**संक्रामक अवधि:** वह समय जिसके लिए कोई व्यक्ति संक्रामक है।

**अर्ध-अधिकतम संक्रामकता का अंतराल:** समय अंतराल जिसके दौरान वायरल संचरण की संभावना शिखर संक्रामकता के आधे से अधिक है। यह अंतराल संक्रामक अवधि के समान है, लेकिन उन मामलों में भी लागू होता है जहां संक्रमण की संभावना समय में एक समान नहीं होती है।

## वायरल प्रजाति

**SARS-CoV-2**: गंभीर तीव्र श्वसन सिंड्रोम कोरोनावायरस 2. एक cor-कोरोनावायरस वर्तमान COVID-19 प्रकोप का कारण बनता है।

**SARS-CoV-1**:  $\beta$ -कोरोनावायरस जिसने चीन में 2002 SARS का प्रकोप किया।

**MERS**: एक ERS-कोरोनावायरस जिसने 2012 में जॉर्डन में मध्य पूर्व श्वसन सिंड्रोम का प्रकोप शुरू किया था।

**एमएचवी**: मरीन हर्पीज वायरस, एक मॉडल her-कोरोनावायरस, जिस पर बहुत प्रयोगशाला अनुसंधान आयोजित किए गए हैं।

**टीजीईवी**: ट्रांसएमिसेबल गैस्ट्रोएंटेराइटिस वायरस, एक मॉडल m-कोरोनावायरस जो सूअरों को संक्रमित करता है।

**229E और OC43**: कोरोनावायरस के दो उपभेदों (and- और and- क्रमशः) जो आम सर्दी का एक हिस्सा हैं।

## वायरल जीवन-चक्र

**ग्रहण** (एक्लिप्स) की अवधि: वायरल प्रवेश और इंट्रासेल्युलर विषाणुओं की उपस्थिति के बीच का समय।

**अव्यक्त अवधि (सेलुलर स्तर)**: वायरल प्रवेश और बाह्य कोशिकी की उपस्थिति के बीच का समय। नीचे वर्णित महामारी संबंधी अव्यक्त अवधि के साथ भ्रमित होने की नहीं।

**फट का आकार**: एकल कोशिका के संक्रमण से उत्पन्न विषाणुओं की संख्या। गैर-लिटिर वायरस जैसे SARS-CoV-2 के लिए अधिक उचित रूप से "प्रति-कोशिका वायरल उपज" कहा जाता है।

**वीरियन** : एक वायरल कण।

**पॉलीप्रोटीन**: एक लंबा प्रोटीन जो प्रोटियोलिटिक रूप से कई विशिष्ट प्रोटीनों में विभाजित होता है। एक पॉलीपेप्टाइड से विकृत, जो प्रोटीन बनाने वाले एमिनो एसिड की एक रैखिक श्रृंखला है।

## मनुष्य जीव विज्ञान

**एल्वोलर मैक्रोफेज**: फेफड़े में पाए जाने वाले प्रतिरक्षा कोशिकाएं जो धूल और रोगाणुओं ("पेशेवर फेगोसाइट्स") जैसी विदेशी सामग्री को ग्रहण करती हैं

**न्यूमोसाइट्स**: फेफड़ों में गैर-प्रतिरक्षा कोशिकाएं।

**ACE2**: एंजियोटेंसिन-परिवर्तित एंजाइम 2, स्तनधारी कोशिका की सतह रिसेप्टर जो कि SARS-CoV-2 बांधता है।

**TMPRSS2**: Transmembrane प्रोटीज, सेरीन 2, एक स्तनधारी झिल्ली-बाउंड सेरीन प्रोटीज जो ACE2 को बांधने के बाद वायरल स्पाइक ट्रिमर को क्लीवेज करता है, झिल्ली फ्यूजन में एक फ्यूजन पेप्टाइड को प्रकट करता है जो मेजबान साइटोप्लाज्म में वायरल डीएनए के बाद के इंजेक्शन को सक्षम बनाता है।

नासोफरीनक्स: नाक के पीछे नरम तालू के ऊपर का स्थान जो नाक को मुंह से जोड़ता है।

## नोटेशन

प्रतीक  $\sim$  के बीच संकेतन में अंतर पर ध्यान दें, जो "लगभग" इंगित करता है और कारक 2 के भीतर सटीकता को दर्शाता है, और प्रतीक  $\approx$ , जो "परिमाण के आदेश" या सटीकता को 10 के कारक के भीतर इंगित करता है।

## More on definitions and measurement methods

### परिभाषाओं और माप विधियों पर अधिक

### What are the meanings of $R_0$ , "latent period" and "infectious period"?

The basic reproduction number,  $R_0$ , estimates the average number of new infections directly generated by a single infectious person. The 0 subscript connotes that this refers to early stages of an epidemic, when everyone in the region is susceptible (i.e. there is no immunity) and no counter-measures have been taken. As geography and culture affect how many people we encounter daily, how much we touch them and share food with them, estimates of  $R_0$  can vary between locales. Moreover, because  $R_0$  is defined in the absence of countermeasures and immunity, we are usually only able to assess the effective  $R$  ( $R_e$ ). At the beginning of an epidemic, before any countermeasures,  $R_e \approx R_0$ . Several days pass before a newly-infected person becomes infectious themselves. This "latent period" is typically followed by several days of infectivity called the "infectious period." It is important to understand that reported values for all these parameters are population averages inferred from epidemiological models fit to counts of infected, symptomatic, and dying patients. Because testing is always incomplete and model fitting is imperfect, and data will vary between different locations, there is substantial uncertainty associated with reported values. Moreover, these median or average best-fit values do not describe person-to-person variation. For example, viral RNA was detectable in patients with moderate symptoms for > 1 week after the onset of symptoms, and more than 2 weeks in patients with severe symptoms ([ECDC 2020](#)). Though detectable RNA is not the same as active virus, this evidence calls for caution in using uncertain, average parameters to describe a pandemic. Why aren't detailed distributions of these parameters across people published? Direct measurement of latent and infectious periods at the individual level is extremely challenging, as accurately identifying the precise time of infection is usually very difficult.

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

Diagnosis and quantification of viruses utilizes several different methodologies. One common approach is to quantify the amount of viral RNA in an environmental (e.g. surface) or clinical (e.g. sputum) sample via quantitative reverse-transcription polymerase chain reaction (RT-qPCR). This method measures the number of copies of viral RNA in a sample. The presence of viral RNA does not necessarily imply the

presence of infectious virions. Virions could be defective (e.g. by mutation) or might have been deactivated by environmental conditions. To assess the concentration of infectious viruses, researchers typically measure the "50% tissue-culture infectious dose" ( $TCID_{50}$ ). Measuring  $TCID_{50}$  involves infecting replicate cultures of susceptible cells with dilutions of the virus and noting the dilution at which half the replicate dishes become infected. Viral counts reported by  $TCID_{50}$  tend to be much lower than RT-qPCR measurements, which could be one reason why studies relying on RNA measurements ([Moriarty et al. 2020](#)), report the persistence of viral RNA on surfaces for much longer times than studies relying on  $TCID_{50}$  ([van Doremalen et al. 2020](#)). It is important to keep this caveat in mind when interpreting data about viral loads, for example a report measuring viral RNA in patient stool samples for several days after recovery ([We et al. 2020](#)). Nevertheless, for many viruses even a small dose of virions can lead to infection. For the common cold, for example,  $\sim 0.1$   $TCID_{50}$  are sufficient to infect half of the people exposed ([Couch et al. 1966](#)).

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

Global statistics on new infections and fatalities are pouring in from many countries, providing somewhat different views on the severity and progression of the pandemic. Assessing the severity of the pandemic is critical for policy making and thus much effort has been put into quantification. The most common measure for the severity of a disease is the fatality rate. One commonly reported measure is the case fatality rate (CFR), which is the proportion of fatalities out of total diagnosed cases. The CFR reported in different countries varies significantly, from 0.3% to about 10%. Several key factors affect the CFR. First, demographic parameters and practices associated with increased or decreased risk differ greatly across societies. For example, the prevalence of smoking, the average age of the population, and the capacity of the healthcare system. Indeed, the majority of people dying from SARS-CoV-2 have a preexisting condition such as cardiovascular disease or smoking ([China CDC 2020](#)). There is also potential for bias in estimating the CFR. For example, a tendency to identify more severe cases (selection bias) will tend to overestimate the CFR. On the other hand, there is usually a delay between the onset of symptoms and death, which can lead to an underestimate of the CFR early in the progression of an epidemic. Even when correcting for these factors, the CFR does not give a complete picture as many cases with mild or no symptoms are not tested. Thus, the CFR will tend to overestimate the rate of fatalities per infected person, termed the infection fatality rate (IFR). Estimating the total number of infected people is usually accomplished by testing a random sample for anti-viral antibodies, whose presence indicates that the patient was previously infected. As of writing, such assays are not widely available, and so researchers resort to surrogate datasets generated bytesting of foreign citizens returning home from infected countries ([Verity et al. 2020](#)), or epidemiological models estimating the number of undocumented cases ([Li et al. 2020](#)). These methods provide a first glimpse of the true severity of the disease.

### What is the burst size and the replication time of the virus?

Two important characteristics of the viral life cycle are the time it takes them to produce new infectious progeny, and the number of progeny each infected cell produces. The yield of new virions per infected cell is more clearly defined in lytic viruses, such as those infecting bacteria (bacteriophages), as viruses replicate within the cell and subsequently lyse the cell to release a "burst" of progeny. This measure is usually termed "burst size." SARS-CoV-2 does not release its progeny by lysing the cell, but rather by continuous budding ([Park et al. 2020](#)). Even though there is no "burst", we can still estimate the average number of virions produced by a single infected cell. Measuring the time to complete a replication cycle or the burst size *in vivo* is very challenging, and thus researchers usually resort to measuring these values in tissue-culture. There are various ways to estimate these quantities, but a common and simple one is using "one-step" growth dynamics. The key principle of this method is to ensure that only a single replication cycle occurs. This is typically achieved by infecting the cells with a large number of virions, such that every cell gets infected, thus leaving no opportunity for secondary infections. Assuming entry of the virus to the cells is rapid (we estimate 10 minutes for SARS-CoV-2), the time it takes to produce progeny can be estimated by quantifying the lag between inoculation and the appearance of new intracellular virions, also known as the "eclipse period". This eclipse period does not account for the time it takes to release new virions from the cell. The time from cell entry until the appearance of the first extracellular viruses, known as the "latent period" (not to be confused with the epidemiological latent period, see Glossary), estimates the duration of the full replication cycle. The burst size can be estimated by waiting until virion production saturates, and then dividing the total virion yield by the number of cells infected. While both the time to complete a replication cycle and the burst size may vary significantly in an animal host due to factors including the type of cell infected or the action of the immune system, these numbers provide us with an approximate quantitative view of the viral life-cycle at the cellular level.

## References and excerpts

Note that for about 10 out of 45 parameters, the literature values are from other coronaviruses. We await corresponding measurements for SARS-CoV-2.

### Size & Content

**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."



Volume- Using diameter and assuming the virus is a sphere

**Mass:** Using the volume and a density of ~ 1 g per mL

**Number of surface spikes trimers:** ([Neuman et al. 2011](#)) - "Our model predicts ~90 spikes per particle."

**Length of surface spikes trimers:** ([Zhu et al. 2020](#)) - "Virus particles had quite distinctive spikes, about 9 to 12 nm, and gave virions the appearance of a solar corona."

**Receptor binding affinity ( $K_d$ ):** ([Walls et al. 2020](#)) - Walls et al. reports  $K_d$  of  $\approx 1$  nM for the binding domain in Table 1 using Biolayer interferometry with  $k_{on}$  of  $\approx 1.5 \times 10^5$  M<sup>-1</sup> s<sup>-1</sup> and  $k_{off}$  of  $\approx 1.6 \times 10^{-4}$  s<sup>-1</sup>. ([Wrapp et al. 2020](#)) - Wrapp et al. reports  $K_d$  of  $\approx 15$  nM for the spike (Fig.3) and  $\approx 35$  nM for the binding domain (Fig.4) using surface plasmon resonance with  $k_{on}$  of  $\approx 1.9 \times 10^5$  M<sup>-1</sup> s<sup>-1</sup> and  $k_{off}$  of  $\approx 2.8 \times 10^{-3}$  s<sup>-1</sup> for the spike and  $k_{on}$  of  $\approx 1.4 \times 10^5$  M<sup>-1</sup> s<sup>-1</sup> and  $k_{off}$  of  $\approx 4.7 \times 10^{-3}$  s<sup>-1</sup> for the binding domain. The main disagreement between the studies seems to be on the  $k_{off}$ .

**Membrane (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"

**Envelope (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)."

**Nucleoprotein (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."

## Genome

**Type:** ([ViralZone](#)) +ssRNA "Monopartite, linear [ssRNA\(+\) genome](#)"

**Genome length:** ([Wu et al. 2020](#)) - Figure 2

**Number of genes:** ([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".

**Number of proteins:** ([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."

**Evolution rate:** ([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  $\times 10^{-3}$  / site / year (10-16)." Recent unpublished [evidence](#) also suggest this rate is of the same order of magnitude in SARS-CoV-2.

**Mutation rate:** ([Sanjuan et al. 2010](#)) - "Murine hepatitis virus ... Therefore, the corrected estimate of the mutation rate is  $\mu_{s/m/c} = 1.9 \times 10^{-6} / 0.55 = 3.5 \times 10^{-6}$ ."

**Genome similarity:** 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

## Replication Timescales

**Virion entry into cell:** ([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)"

**Eclipse period:** ([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.

**Burst size:** ([Hirano et al. 1976](#)) - "The average per-cell yield of active virus was estimated to be about  $6-7 \times 10^2$  plaque-forming units." This data is for MHV, more research is needed to verify these values for SARS-CoV-2.

## Host Cells

**Type:** ([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 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)."

**Type I and Type II pneumocyte and alveolar macrophage cell number:** ([Crapo et al. 1982](#)) - Table 4 and ([Stone et al. 1992](#)) - Table 5

**Epithelial cells in mucous gland cell number and volume:** ([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.

**Type II pneumocyte volume:** ([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  $763 \pm 64 \mu\text{m}^3$ "

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

## Concentration

**Nasopharynx, Throat, Stool, and Sputum:** ([Wölfel 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.

## Antibody Response - Seroconversion

**Seroconversion time (time period until a specific antibody becomes detectable in the blood):**

([Zhao et al. 2020](#)) - "The seroconversion sequentially appeared for Ab, IgM and then IgG, with a median tim

e 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)" **Maintenance of antibody response to virus:** ([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."

## Virus Environmental Stability

**Half life on surfaces:** ([van Doremalen et al. 2020](#)) - For half-lives we use Supplementary Table 1.

For time to decay from  $\sim 10^4$  to  $\sim 10$  TCID<sub>50</sub>/L<sup>-1</sup> air or mL<sup>-1</sup> 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.

**RNA stability on surfaces:** ([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)."

## "Characteristic" Infection Progression in a Single Patient

**Basic reproductive number  $R_0$ :** ([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)."

**Latent period (from infection to being able to transmit):** ([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.

**Incubation period (from infection to symptoms):** ([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."

**Infectious period (partially overlaps 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.

**Disease duration:** ([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"

**Time until diagnosis:** ([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%)."