

# SARS-CoV-2 (COVID-19) в числах

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

\* автор для корреспонденции: [ron.milo@weizmann.ac.il](mailto:ron.milo@weizmann.ac.il).

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

### Характеристика вириона

**Диаметр:** ≈100 нм  
**Объем:** ~10<sup>6</sup> нм<sup>3</sup> = 10<sup>-3</sup> фл  
**Масса:** ~10<sup>3</sup> мДа ≈ 1 фг

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

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

### Геном

**Сходство нуклеотидной последовательности коронавируса SARS-CoV-2 с:**

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

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

**Скорость эволюции:** ~10<sup>-3</sup> нк<sup>-1</sup> год<sup>-1</sup> (данные для SARS-CoV-1)  
**Скорость накопления мутаций:** ~10<sup>-6</sup> нк<sup>-1</sup> цикл<sup>-1</sup> (данные для коронавируса MHV)

### Жизненный цикл вируса

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

### Клетки-хозяева

(предварительный список; количество клеток в организме одного человека)

- Альвеолоциты 1 и 2 типа (~10<sup>11</sup> клеток)
- Альвеолярные макрофаги (~10<sup>10</sup> клеток)
- Клетки слизистой оболочки полости носа (~10<sup>9</sup> клеток)

**Общий объем клеток-хозяев:** ~10<sup>3</sup> мкм<sup>3</sup> = 10<sup>3</sup> фл

вирионы не в масштабе

### Концентрация

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

- Носоглотка: 10<sup>6</sup>-10<sup>9</sup> молекул РНК/мазок
- Горло: 10<sup>4</sup>-10<sup>8</sup> молекул РНК/мазок
- Проба кала: 10<sup>4</sup>-10<sup>8</sup> молекул РНК/г
- Мокрота: 10<sup>6</sup>-10<sup>11</sup> молекул РНК/мл

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

### Иммунный ответ - Сероконверсия

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

### Стабильность вирусных частиц в окружающей среде

Значимость для личной безопасности не установлена

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

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

### Характерная клиническая картина

Базовое репродуктивное число, R<sub>0</sub>: обычно 2-4, но может варьировать в пространстве и времени (среднее количество лиц, напрямую инфицированных больным в течение всего заразного периода) (Li et al. 2020; Park et al. 2020)

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

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

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

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

## SARS-CoV-2 (COVID-19) в числах

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, 499 Illinois Street, SF CA 94158, USA

### Резюме

Нынешняя пандемия SARS-CoV-2 наглядно показала, что вне зависимости от того, идет ли речь о единичном заражении или об эпидемии, охватившей целые континенты, описание динамики вирусной инфекции базируется на цифрах. Поэтому наша задача - создать единый обновляемый графический источник ключевых данных, который поможет нам лучше понять вирус, вызвавший сегодняшний глобальный кризис. Описание строится вокруг двух основных тем: 1) биология самого вируса 2) характеристики протекания инфекции при заражении человека. При описании ключевых свойств вируса SARS-CoV-2 мы старались ссылаться главным образом на публикации в рецензируемых журналах. Все данные, представленные в кратком описании, снабжены приведенными ниже ссылками на источники. Читателям также стоит помнить о том, что в обсуждаемой теме еще присутствует много неопределенности, и что новая информация об эпидемии и о вызвавшем ее вирусе быстро накапливается и обновляется. В последующих разделах мы показываем, как грубые расчеты, с использованием лишь некоторых ключевых характеристик вируса и количественной логики, помогают лучше оценить текущую ситуацию. Эти расчеты детализируют наши прогнозы относительно эпидемии, и верны с точки зрения здравого смысла, но не служат заменой подробного эпидемиологического анализа.

### 1. Сколько времени понадобится одному зараженному человеку, чтобы заразить миллион людей?

Если бы все продолжали вести себя как обычно, как долго пришлось бы ждать пандемии, когда от одного инфицированного человека заразились бы миллионы людей? Базовое репродуктивное число,  $R_0$ , указывает на то, что при отсутствии специальных мер, таких как социальная дистанция, один инфицированный заражает 2-4 человека. С момента заражения до момента, когда человек может заражать других людей, проходит время, которое называется латентный период. На данный момент средняя продолжительность латентного периода оценивается как  $\approx 3$  дня, за латентным периодом сразу следует наиболее заразный период длиной  $\approx 4$  дня (Li et al. 2020, He et al. 2020). Точная продолжительность данного периода варьирует от человека к человеку, и в некоторых случаях длится гораздо дольше. Используя значение  $R_0 \approx 4$  можно рассчитать, что число случаев будет увеличиваться в четыре раза каждые  $\approx 7$  дней, или удваиваться каждые  $\approx 3$  дня. 1000-кратный рост (то есть двоясь от одного случая к  $10^3$ ) требует 10 удвоений, так как  $2^{10} \approx 10^3$ ; 3 дня  $\times$  10 удвоений = 30 дней, или один месяц. Таким образом, мы ожидаем  $\approx 1000$ -кратный рост в течение одного месяца и рост в миллион раз ( $10^6$ ) через два месяца, и в миллиард раз ( $10^9$ ) через три месяца. Даже если учесть, что эти расчеты сильно упрощены, и не принимают во внимания эффекты "супер-распространителей", коллективный иммунитет и недостаточно быстрые темпы тестирования, они ясно показывают, как быстро может распространиться вирусная инфекция при отсутствии контрмер. И почему крайне важно ограничить распространение вируса с помощью мер социальной дистанции. Для более подробного ознакомления с информацией о значениях  $R_0$ , латентном и инфекционном периодах, и для ознакомления с рядом предостережений, см. раздел «Подробнее об определениях и методах измерения».

### 2. Каков эффект социального дистанцирования?

Простой количественный пример поможет объяснить необходимость социальной дистанции. Предположим, что вы заражены, и за день работы, общения и выполнения поручений вы встретите 50 человек. Чтобы округлить числа, давайте предположим, что у вас есть 2% шанс на передачу вируса при каждой из этих встреч, так что вы, вероятно, заразите 1 нового человека в день. Если вы заразы в течение 4 дней, то вы заразите в среднем еще 4 человека, что является верхним пределом значений  $R_0$  для SARS-CoV-2 в отсутствие социальной дистанции. Если вместо этого благодаря социальной дистанции вы повстречаете 5 человек в день (лучше меньше), то заразите 0,1 человека в день или 0,4 человека, прежде чем стать менее заразным. Желаемый эффект социальной дистанции - заставить каждый текущий источник инфекции вызывать  $< 1$  новых инфекций. Эффективное число размножения ( $R_e$ ) ниже 1 обеспечит сокращение числа инфицированных. Чрезвычайно важно быстро достичь  $R_e < 1$ , и это является гораздо более легкой задачей по сравнению с доведением  $R_e$  до близкой к нулю с помощью мер общественного здравоохранения.

### 3. Почему срок карантина составляет две недели?

Отрезок времени от момента заражения до появления симптомов называется инкубационным периодом. Средний инкубационный период SARS-CoV-2 составляет примерно 5 дней (Lauer et al. 2020). Тем не менее, его длительность может варьироваться от человека к человеку. Примерно 99% из тех, у кого проявляются симптомы, показывают их до 14 дней, что объясняет двухнедельный период изоляции. Важно отметить, что в этом анализе не учитываются инфицированные люди, у которых симптомы не проявляются. Поскольку бессимптомных людей обычно не тестируют, все еще неясно, сколько существует таких случаев или как долго бессимптомные люди остаются заразными.

### 4. Как маски N95 задерживают SARS-CoV-2?

Маски N95 предназначены для задерживания более 95% различных частиц диаметром  $> 0,3$  мкм (NIOSH 42 CFR Part 84). На самом деле измерения

эффективности фильтрации частиц у масок N95 показывают, что они способны задерживать  $\approx 99,8\%$  частиц диаметром  $\sim 0,1$  мкм (Regnansamy et al. 2017). SARS-CoV-2 представляет собой вирус с оболочкой диаметром  $\sim 0,1$  мкм, поэтому маски N95 способны фильтровать большинство свободных вирусных частиц, но они способны на большее. Как так? Вирусы часто передаются через мелкие капли, выделяемые из дыхательных путей при кашле и чихании. Эти капли делятся по размеру на: крупные капли ( $> 5$  мкм в диаметре), которые быстро падают на землю и, таким образом, могут передаваться только на короткие расстояния, и мелкие капли ( $\leq 5$  мкм в диаметре). Мелкие капли могут испаряться в «капельные ядра», оставаться во взвешенном состоянии в течение длительного времени и впоследствии вдыхаться. Некоторые вирусы, такие как корь, могут передаваться с помощью капельных ядер (Tellier et al. 2019). В настоящее время нет прямых доказательств, показывающих передачу SARS-CoV-2 с помощью капельных ядер. Предполагается, что основным способом передачи SARS-CoV-2 являются большие капли, которые оседая на поверхностях, переносятся руками на слизистые оболочки глаз, носа и рта при касании. (CDC 2020). Типичный диаметр крупных капель, образующихся при чихании, составляет  $\sim 100$  мкм (Han J. R. Soc. Interface 2013), в то время как диаметр капельных ядер, образующихся при кашле, составляет порядка  $\sim 1$  мкм (Yang et al. 2007). Исходя из этих данных маски N95 с большой вероятностью смогут защитить от вирусной инфекции передаваемой несколькими способами.

### 5. Насколько SARS-CoV-2 похож на вирусы простуды и гриппа?

SARS-CoV-2 - это бета-коронавирус, геном которого составляет одна нить РНК длиной  $\approx 30$  т.п.н. Грипп же вызывается совершенно другим семейством РНК-вирусов, называемых вирусами гриппа. Вирусы гриппа, у которых геном меньше ( $\approx 14$  т.п.н.) и представлен 8 различными фрагментами РНК, инфицируют клетки человека не так, как коронавирусы. «Простуда» может вызываться разными вирусами, включая некоторые коронавирусы и риновирусы. Вызывающие простуду коронавирусы (например, штаммы OC43 и 229E) очень похожи на SARS-CoV-2 по длине генома (в пределах 10%) и содержанию генов, но отличаются от SARS-CoV-2 своей РНК последовательностью ( $\approx 50\%$  идентичности нуклеотидной последовательности) и тяжестью инфекции. Одним интересным аспектом коронавирусов является то, что их геномы самые большие среди всех известных РНК-вирусов ( $\approx 30$  кб). Эти большие геномы заставили исследователей заподозрить наличие «корректирующего механизма», который бы позволил снизить частоту мутаций и стабилизировать геном. Действительно, у коронавирусов есть корректирующая экзонуклеаза под названием ExoN, что объясняет их очень низкие частоты мутаций ( $\sim 10^{-6}$  на сайт на цикл) по сравнению с вирусом гриппа ( $\approx 3 \times 10^{-5}$  на сайт на цикл (Sanjuan et al. 2010)). Эта относительно низкая частота мутаций будет интересна для будущих исследований, предсказывающих скорость, с которой коронавирусы могут уклоняться от наших усилий по иммунизации.

### 6. Что известно о геноме и протеоме SARS-CoV-2?

SARS-CoV-2 - это (+)РНК содержащий вирус, его геном содержит 10 генов, которые в конечном итоге производят 26 белков, согласно аннотации NCBI (NC\_045512). Как получается, что 10 генов кодируют более 20 белков? Один длинный ген *orf1ab* кодирует полипептид, который расщепляется на 16 белков протеазами, которые сами являются частью полипептида. Кроме протеаз этот полипептид кодирует вирусную РНК-полимеразу и связанные с ней факторы для копирования генома, экзонуклеазу с корректирующей активностью и некоторые другие неструктурные белки. Остальные гены преимущественно кодируют структурные компоненты вируса: (i) S-белок, который отвечает за связывание с рецепторами на поверхности клеток животных и человека; (ii) белок, который участвует в упаковке генома; и (iii) два белка, входящих в состав мембраны. И хотя большая часть текущих исследований сосредоточены на описании роли "вспомогательных" белков в жизненном цикле вируса, мы предполагаем, что четкие биохимические и структурные измерения получены лишь для половины продуктов генов SARS-CoV-2.

## 7. Что мы можем узнать из частоты мутаций вируса?

Изучая эволюцию вируса, исследователи обычно используют два критерия, описывающие скорость изменения генома. Первый - это скорость эволюции, которая определяется как среднее количество замен на один сайт, которое постоянно в течение года у штамма вируса и измеряется в единицах мутаций на сайт за год. Второе - это частота мутаций, которая представляет собой количество замен на сайт за один раунд репликации. Как мы можем связать эти два значения? Рассмотрим один сайт в конце года. Измерение частоты мутаций в бета-коронавирусе предполагает, что в этом сайте будет накапливаться  $\sim 10^6$  мутаций за каждый цикл репликации. Один цикл репликации занимает  $\sim 10$  часов, а всего у вируса  $10^3$  цикла репликации в год. Умножив частоту мутаций на количество репликаций, если пренебречь потенциальным эффектом эволюционного отбора и дрейфа, мы получаем  $10^3$  мутации на сайт в год, что соответствует скорости эволюции, полученной из отсеквенированных геномов коронавируса. Поскольку наша оценка соответствует измеренной скорости, мы делаем вывод, что вирус подвергается почти непрерывной репликации в дикой природе, постоянно генерируя новые мутации, которые накапливаются в течение года. Используя наши знания о частоте мутаций, мы также можем сделать выводы об одиночных заражениях. Например, поскольку частота мутаций составляет  $\sim 10^6$  мутаций / сайт / цикл, а один миллилитр мокроты может содержать свыше  $10^7$  вирусных РНК, то мы можем сделать вывод, что в таких образцах каждый сайт мутировал более одного раза.

## 8. Насколько устойчив и заразен вирион на поверхностях?

РНК вируса SARS-CoV-2 была обнаружена на различных поверхностях спустя несколько недель после последнего к ним прикосновения ([Moriarty et al. 2020](#)). В части Определения мы разясняем разницу между обнаружением вирусной РНК и активным вирусом. Вероятность заражения человека от такого воздействия пока не охарактеризована, так как эксперименты по установлению этого факта являются очень сложными. Тем не менее, следует соблюдать осторожность и меры защиты. По нашим оценкам, в течение инфекционного периода недиагностированный инфицированный человек касается разных поверхностей десятки раз. До этих поверхностей впоследствии дотронутся сотни других людей. Из базового репродуктивного числа  $R_0 \approx 2-4$  можно сделать вывод, что не все, кто касается этих поверхностей, будут заражены. Более детальная оценка риска заражения от прикосновения к поверхностям требует немедленного изучения.

## Словарь

### Клинические термины

**Инкубационный период:** время между заражением и симптомами.

**Сероконверсия:** время между заражением и обнаружением в организме антител.

### Эпидемиологические термины

**$R_0$ :** среднее число случаев, вызванное одной инфекцией.

**Латентный период:** время между заражением и моментом, когда человек становится заразным.

**Инфекционный период:** время, в течение которого человек заразен.

**Интервал половинной заразности:** интервал времени, в течение которого вероятность передачи вируса выше чем половина пиковой заразности. Этот интервал аналогичен инфекционному периоду, но применяется также в тех случаях, когда вероятность заражения неодинакова во времени.

### Разновидности вирусов

**SARS-CoV-2:** бета-коронавирус, вызывающий настоящую вспышку COVID-19.

**SARS-CoV-1:** бета-коронавирус, вызвавший вспышку SARS в 2002 году в Китае.

**MERS:** бета-коронавирус, вызвавший вспышку респираторного синдрома на Ближнем Востоке, которая началась в Иордании в 2012 году.

**MHV:** вирус мышинного герпеса, модельный бета-коронавирус, на котором было проведено много лабораторных исследований.

**TGEV:** трансмиссивный вирус гастроэнтерита, модельный альфа-коронавирус, который заражает свиней.

**229E и OC43:** два штамма коронавируса (альфа- и бета- соответственно), которые вызывают часть простудных заболеваний.

## Жизненный цикл вируса

**Эклипс-период:** время между проникновением вируса и появлением внутриклеточных вирионов.

**Латентный период (клеточный уровень):** время между проникновением вируса и появлением внеклеточных вирионов. Не следует путать с эпидемиологическим латентным периодом, описанным ниже.

**Выход вируса:** количество вирионов, произведенное одной зараженной клеткой. Более целесообразно называть «урожай вируса на клетку» для нелинейных вирусов, таких как SARS-CoV-2.

**Вирион:** вирусная частица.

**Полипротеин:** длинный белок, который протеолитически расщепляется на ряд отдельных белков. Отличается от полипептида, представляющего собой линейную цепочку аминокислот, составляющих белок.

## Биология человека

**Альвеолярные макрофаги:** иммунные клетки лёгких, которые поглощают инородные вещества, такие как пыль и микробы («профессиональные фагоциты»).

**Пневмоциты:** неиммунные клетки лёгких.

**ACE2:** ангиотензинпревращающий фермент 2; рецептор на поверхности клеток млекопитающих, который связывает SARS-CoV-2.

**TMPRSS2:** трансмембранная протеаза, серин 2; сериновая протеаза связанная с мембраной клеток млекопитающих расщепляет триммер вирусного S-белка после его связывания с ACE2, высвобождая пептид слипания, который участвует в слипании мембран, что делает возможным последующее впрыскивание вирусной ДНК в цитоплазму хозяина.

**Носоглотка:** пространство над мягким нёбом в задней части носа, которое соединяет нос с ртом.

## Notation

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

## Примечание

Обратите внимание на разницу в обозначениях между символом  $\approx$ , который означает «приблизительно» с точностью в пределах двукратной величины, и символом  $\sim$ , который указывает на «порядок величины» с точностью в пределах одного порядка.

## Подробнее об определениях и методах измерения

### Что такое $R_0$ , «латентный период» и «инфекционный период»?

Базовое репродуктивное число,  $R_0$  оценивает среднее число новых инфекций, непосредственно вызванных одним инфицированным человеком. Индекс 0 означает, что  $R_0$  применим к ранним стадиям эпидемии, когда все люди в исследуемом регионе чувствительны к вирусу (то есть коллективный иммунитет не сформирован), и еще не приняты контрмеры. Поскольку география и культура конкретного района влияют на количество людей, с которыми мы сталкиваемся ежедневно: насколько близко мы контактируем с ними при встрече, как устроен совместный прием еды, – оценки  $R_0$  могут варьироваться в зависимости от региона. Более того, поскольку  $R_0$  определяется в отсутствие контрмер и иммунитета, мы обычно можем оценить только эффективный  $R$  ( $R_e$ ). В начале эпидемии, до принятия каких-либо контрмер,  $R_e \approx R_0$ . Проходит несколько дней, прежде чем вновь зараженный человек становится заразным. За этим «латентным периодом» обычно следует несколько дней, когда человек может передавать вирус другим людям, этот период называется «инфекционным периодом». Важно понимать, что сообщаемые значения для всех этих параметров представляют собой средние для популяции оценки, выведенные из эпидемиологических моделей, подходящих для подсчета инфицированных, симптоматических и умирающих пациентов. Поскольку тестирование всегда является неполным, подгонка модели несовершенна, а данные варьируют от региона к региону, сообщаемые значения могут быть неточными. Кроме того, эти расчетные значения не описывают индивидуальных вариаций. Например, вирусная РНК выявлялась у пациентов с умеренными симптомами в течение одной недели после появления симптомов, и более двух недель у пациентов с тяжелыми симптомами (ECDC 2020). Хотя количество определяемой РНК не соответствует количеству активных вирусов, эти данные указывают на то, что нужно с осторожностью использовать для средние параметры для описания пандемии. Почему не опубликовано подробное распределение этих параметров с учетом индивидуальных вариаций? Прямое измерение латентного и инфекционного периодов каждого человека является чрезвычайно сложной задачей, так как обычно трудно безошибочно определить точное время заражения.

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

Диагностика и количественная оценка вирусов осуществляется с помощью нескольких методик. Одним из распространенных подходов является определение количества вирусной РНК в природных образцах (например, на поверхности) или клинической пробе (например, мокроте) с помощью

полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией в режиме реального времени (RT-qPCR). Этот метод позволяет оценить количество копий вирусной РНК в образце. Присутствие вирусной РНК не обязательно подразумевает присутствие инфекционных вирионов. Вирионы могут быть дефектными (например, вследствие произошедшей мутации) или могут быть инактивированы воздействием окружающей среды. Чтобы оценить концентрацию инфекционных вирусов, исследователи обычно измеряют «50% инфекционную дозу для тканевой культуры» (ТКИД<sub>50</sub>). Измерение ТКИД<sub>50</sub> включает заражение растущей культуры чувствительных клеток разведением вируса и выявление разведения, при котором половина растущей культуры клеток становится инфицированной. Количество вирусов, определенное методом ТКИД<sub>50</sub>, как правило, намного ниже, чем измерения, полученные с помощью RT-qPCR, что может быть одной из причин, почему исследования, основанные на измерении количества РНК (Moriarty et al. 2020), сообщают о сохранении вирусной РНК на поверхностях гораздо дольше, чем исследования, проведенные по методике ТКИД<sub>50</sub> (van Doremalen et al. 2020). Это важно учитывать при интерпретации данных о количественной оценке вирусов, например в недавнем исследовании, где проводилось измерение количества вирусной РНК в образцах стула пациента в течение нескольких дней после выздоровления (We et al. 2020). Однако не стоит забывать, что для многих вирусов даже небольшая доза жизнеспособных вирионов может привести к заражению. Например, для простуды ~ 0,1 ТКИД<sub>50</sub> достаточно, чтобы заразить половину людей, контактировавших с зараженным человеком (Couch et al. 1966).

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

Суммарные статистические данные о новых случаях заражения и смертельных исходах поступают из множества стран, и эти данные существенно разнятся в оценках тяжести и скорости протекания пандемии. Оценка степени тяжести пандемии имеет важное значение для принятия политических решений, поэтому на проведение количественного анализа затрачивается много усилий. Наиболее распространенным показателем тяжести заболевания является уровень смертности. Одним из наиболее часто сообщаемых показателей является коэффициент летальности (КЛ), который представляет собой долю смертельных исходов от общего числа диагностированных случаев. В разных странах оценки КЛ SARS-CoV-2 варьируют от 0,3% до 10%. Несколько ключевых факторов оказывают влияние на КЛ. Во-первых, демографические параметры и стиль жизни, которые могут повышать или понижать риск заражения, значительно варьируют в зависимости от региона. К таким параметрам относятся, например, распространенность курения, средний возраст населения и качество системы здравоохранения. Действительно, большинство людей, умирающих от SARS-CoV-2, имеют существовавшие ранее проблемы со здоровьем, такие как сердечно-сосудистые заболевания или курение (China CDC 2020). Существует также возможность необъективной оценки КЛ. Например, тенденция к выявлению более серьезных случаев (необъективность в отборе рассматриваемых случаев) будет приводить к завышению оценки КЛ. Или же наоборот, заниженная оценка КЛ в начале эпидемии может быть следствием естественного промежутка времени между появлением первых симптомов и смертью. Даже после корректировки этих факторов КЛ не дает стопроцентно правильной оценки, так как во многих случаях болезнь протекает легко или бессимптомно, и такие случаи не диагностируются и не попадают в статистику. Таким образом, КЛ будет склонен переоценивать долю смертельных случаев на общее число инфицированных людей, показатель, который получил название коэффициент смертности от инфекции (КСИ). Оценка общего числа инфицированных людей обычно осуществляется путем тестирования случайной выборки людей на наличие в образцах крови антивирусных антител, присутствие которых указывает на то, что пациент был ранее инфицирован данным вирусом. На момент написания этой статьи такие анализы не были широко доступны, и поэтому такие оценки проводились либо на основании наборов данных, полученных в результате тестирования граждан, возвращающихся домой из стран с высоким процентом заражения (Verity et al. 2020), или эпидемиологических моделей, оценивающих количество незарегистрированных случаев (Li et al. 2020). Эти методы дают первое представление об истинной тяжести эпидемии.

### Что такое выход вируса и время репликации?

Двумя важными характеристиками жизненного цикла вируса являются время, которое требуется для выработки нового инфекционного потомства, и количество потомства, которое производит каждая инфицированная клетка. Выход новых вирионов из инфицированной клетки легче определить для литических вирусов, таких как бактериофаги (вирусы, заражающие бактерии), поскольку после репликации вирусы лизируют (разрушают) клетку, высвобождая множество вирусных частиц одновременно наподобие "взрыва". Термин, количественно описывающий это событие, звучит как "выход вируса". Зрелые вирусные частицы SARS-CoV-2 не лизируют клетку хозяина, но отделяются от клетки путем отпочковывания, при этом не разрушая ее (Park et al. 2020). Несмотря на отсутствие «взрыва», мы все же можем оценить среднее количество вирионов, продуцируемых одной зараженной клеткой. Измерение времени репликации или выхода вируса *in*

*vivo* является очень сложной задачей, и поэтому исследователи обычно оценивают эти параметры в культуре ткани (*in vitro*). Существуют различные способы оценки этих величин, но наиболее распространенным и простым является использование кривой одноступенчатого цикла роста вируса. Ключевой принцип этого метода заключается в том, чтобы обеспечить протекание только одного цикла репликации вируса. Обычно это достигается путем заражения клеток культуры большим количеством вируса, так чтобы каждая клетка в популяции была инфицирована одновременно, не оставляя возможности для вторичной инфекции. При условии, что проникновение вируса в клетку происходит быстро (по нашим оценкам, это занимает 10 мин для SARS-CoV-2), время, необходимое для производства потомства, можно оценить путем количественного определения задержки между инокуляцией и появлением новых внутриклеточных вирионов, также известных как «эклипс-период». Этот эклипс-период не учитывает время, необходимое для выхода новых вирионов из клетки. Время от проникновения в клетку до появления первых внеклеточных вирусов, известное как «латентный период» (не следует путать с эпидемиологическим латентным периодом, см. Словарь), является мерой продолжительности полного цикла репликации. Выход вируса обычно оценивается по завершении продукции новых вирионов, а затем деления общего числа вышедших вирусов на количество инфицированных клеток. Принимая во внимание, что время завершения цикла репликации и выход вируса могут значительно варьировать в организме животного-хозяина в зависимости от типа зараженной клетки или действия иммунной системы, нужно помнить, что эти цифры дают нам приблизительное количественное представление о жизненном цикле вируса на клеточном уровне.

### Ссылки и цитаты

Обратите внимание, что для приблизительно 10 из 45 количественных оценок приводятся данные, полученные ранее для других коронавирусов. Мы ожидаем появления соответствующих оценок для 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<sub>d</sub>):** (Walls et al. 2020) - Walls et al. reports K<sub>d</sub> of ≈1 nM for the binding domain in Table 1 using Biolayer interferometry with K<sub>on</sub> of ≈1.5×10<sup>5</sup> M<sup>-1</sup> s<sup>-1</sup> and K<sub>off</sub> of ≈1.6×10<sup>-4</sup> s<sup>-1</sup>. (Wrapp et al. 2020) - Wrapp et al. reports K<sub>d</sub> of ≈15 nM for the spike (Fig.3) and ≈35 nM for the binding domain (Fig.4) using surface plasmon resonance with K<sub>on</sub> of ≈1.9×10<sup>5</sup> M<sup>-1</sup> s<sup>-1</sup> and K<sub>off</sub> of ≈2.8×10<sup>-3</sup> s<sup>-1</sup> for the spike and K<sub>on</sub> of ≈1.4×10<sup>5</sup> M<sup>-1</sup> s<sup>-1</sup> and K<sub>off</sub> of ≈4.7×10<sup>-3</sup> s<sup>-1</sup> for the binding domain. The main disagreement between the studies seems to be on the K<sub>off</sub>.  
**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 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)."  
**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 (Hoque and Brian, 1986; Liu and Inlalis, 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:** (Kovama 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<sup>-3</sup> / 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 μ<sub>h/m/c</sub> = 1.9×10<sup>-6</sup> / 0.55 = 3.5 × 10<sup>-6</sup>."  
**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 NL 13845 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:** (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.

## 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 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)"

**Maintenance of antibody response to virus:** (Wu et al. 2007) - "Among 176 patients who 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<sub>0</sub>:** (Li et al. 2020) - "Our median estimate of the effective reproductive number, R<sub>e</sub>—equivalent to the basic reproductive number (R<sub>0</sub>) at the beginning of the epidemic—is 2.38 (95% CI: 2.04–2.77)" and (Park et al. 2020) - "Our estimated R<sub>0</sub> 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%)."

## Acknowledgements

We thank 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 Veysman, Aryeh Wides, Tali Wiesel, Anat Yarden, Yossi Yovel, Dudi Zeevi, Mushon Zer Aviv, and Alexander Zlokapa for productive feedback on this manuscript. Figure created using Biorender.