

SARS-CoV-2 (COVID-19) by the numbers

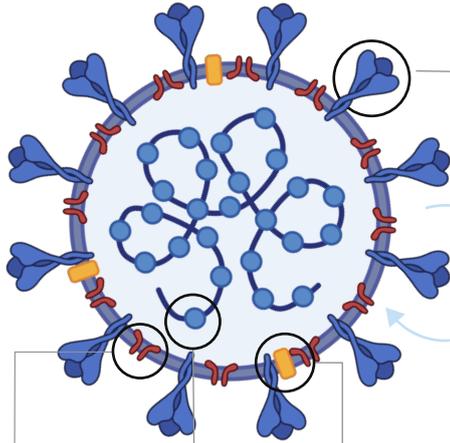
published in eLife, March 31st, 2020<https://elifesciences.org/articles/57309>Yinon M. Bar-On¹, Avi Flamholz², Rob Phillips^{3,4}, and Ron Milo^{1*}¹Weizmann Institute of Science, Rehovot 7610001, Israel ²University of California, Berkeley, CA 94720, USA³California Institute of Technology, Pasadena, CA 91125, USA ⁴Chan Zuckerberg Biohub, San Francisco, CA 94158, USA

*Corresponding author: ron.milo@weizmann.ac.il.

Comments are welcome; this article is being updated on an ongoing basis at: <https://bit.ly/2WOeN64>

الحجم والمحتوى

القطر: ≈ 100 نانومتر
الحجم: $\approx 10^6$ نانومتر مكعب = 10^{-3} فيمتولتر
الكتلة: $\approx 10^3$ ميغا دالتون ≈ 1 فيمتو غرام

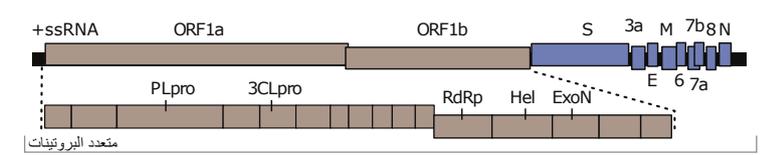
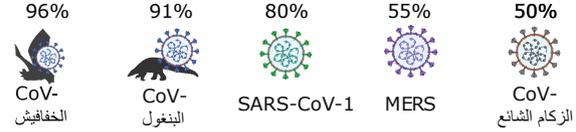


بروتين سبائك ثلاثي الوحدات
طول: ≈ 10 نانومتر
عدد نسخ البروتينات: ≈ 100 نسخة
(300 مونومر،
تم قياسه لـ SARS-CoV-1)
الإنجذاب لبروتين AEC2 المستقل:
1-30 نانومولار
تم تحفيزه بواسطة TMPRSS2

بروتين الغشاء
بروتين النوي
بروتين الغلاف
 ≈ 2000 نسخة (تم قياسه لـ SARS-CoV-1)
 ≈ 1000 نسخة (تم قياسه لـ SARS-CoV-1)
 ≈ 20 نسخة (تم قياسه لـ TGEV)
 ≈ 100 مونومر، تم قياسه لـ (تم قياسه لـ)
لكورونا فيروس (TGEV)

الجينوم

تطابق نوكلويدات SARS-CoV-2 مع

طول الجينوم: ≈ 30 كيلوبيس؛ كورونا فيروس من نوع بيتا وعدد جيناته 10-14 (24-27 بروتين)

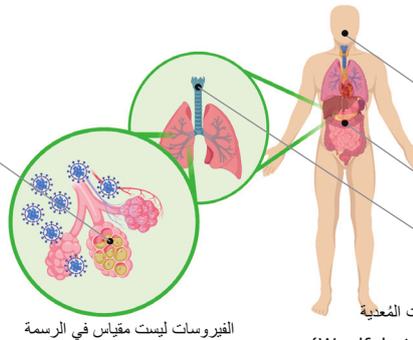
وتيرة التطور: $\approx 10^{-3}$ لكل نوكلويد في السنة (تم قياسه لـ SARS-CoV-1)
وتيرة حدوث الطفرات: $\approx 10^{-6}$ لكل نوكلويد في الدورة (تم قياسه لكورونا فيروس MHV)

المدة الزمنية للنسخ

في داخل الأنسجة
دخول الفيروس المغلف إلى الخلية: ≈ 10 دقائق (تم قياسه لـ SARS-CoV-1)
فترة التخفي: \approx عشر ساعات
القدرة الإنتاجية: 1000 فيروس (تم قياسه لكورونا فيروس MHV)

الخلايا المضيفة

(قائمة مبدئية؛ عدد الخلايا لكل شخص)
النوع الأول والثاني من الحويصلات الهوائية: $\approx 10^{11}$ خلايا
البلاعم السنخية: $\approx 10^{10}$ خلايا
الخلايا المخاطية في تجويف الأنف: $\approx 10^9$ خلايا
حجم الخلية المضيفة: $\approx 10^3$ ميكرومتر مكعب = 10^3 فيمتولتر



الفيروسات ليست مقياس في الرسم

التركيز

القيم القصوى الملاحظة بعد التشخيص
البلعوم الأنفي: 10^9 - 10^6 RNAs في العينة
الحلق: 10^8 - 10^4 RNAs في العينة
الفضلات: 10^8 - 10^4 RNAs لكل غرام
البلغم: 10^{11} - 10^6 RNAs في الملييلتر
عدد ال RNA يمكنه بشكل ملحوظ أن يكون تقدير مبالغ به للفيروسات المعدية
(Woelfel et al. 2020; Kim et al. 2020; Pan et al. 2020)

إستجابة الأجسام المضادة - تغيير المصل

تظهر الأجسام المضادة في الدم بعد: ≈ 10 -20 أيام
تبات الأجسام المضادة: ≈ 2 -3 سنوات
(تم قياسه لـ SARS-CoV-1)

الاستقرار البيئي للفيروس

العلاقة مع السلامة الشخصية غير واضحة

منتصف العمر الوقت حتى التضاؤل 1000 ضعف
الهباء الجوي: ≈ 1 ساعة
الأسطح: ≈ 7 -1 ساعات
مثل: البلاستيك،
الكرتون والمعادن

(van Doremalen et al. 2020)

بناءً على حساب الفيروسات القادرة على العدوى.
تم فحص بدرجة حرارة 21-23 (C°) و 40-65% رطوبة نسبية.
تختلف الأرقام بين الظروف والأسطح المختلفة (Otter et al. 2016).
تم ملاحظة RNA التابع للفيروس على الأسطح حتى بعد عدة أسابيع.
(Moriarty et al. 2020)

"مميزات" تطور العدوى في شخص واحد

قيمة التكاثر الأساسي، R_0 :
عادةً 2-4، ولكنه يختلف أكثر عبر الزمان والمكان
(عدد الحالات المباشرة التي تنتج عن حالة مصابة واحدة)
(Li et al. 2020; Park et al. 2020)

معدل الموت للمُشخصين (CFR) هو:
 $\approx 0.8\%$ -10% (غير مصحح)
معدل الموت للمرض (IFR) هو:
 $\approx 0.3\%$ -1.3% (ECDC 2020)

الشفاء
الحالات الحقيقية: ≈ 2 أسابيع
الحالات الصعبة: ≈ 6 أسابيع

الأصابة
بالفيروسيتم تشخيصه بعد: ≈ 5 أيامفترة الحضانة (متوسط): ≈ 5 أيام
(99% ≥ 14 أيام إلا إذا لم تكن أعراض)
(Lauer et al. 2020; Li et al. 2020)

التعرض

مصحوب بالأعراض

الإصابة

فترة الإصابة بالعدوى

 ≈ 4 أيامالفترة الكامنة ≈ 3 أيام

التباين بين الأفراد هو أمر جوهري وغير واضح المعالم. التقديرات هي متغيرات تتناسب مع متوسط السكان في الصين وهي لا تشرح هذا الاختلاف (Li et al. 2020; He et al. 2020).

لاحظ الاختلاف في الترميز بين الرمز \approx ، والذي يشير إلى "تقريبًا" ويعني الدقة ضمن عامل 2،
والرمز \sim ، الذي يشير إلى "مقدار أسّي" أو الدقة ضمن عامل 10.

SARS-CoV-2 (كوفيد-19) بالأرقام

ترجمة: ملينا شمشوم، معهد وايزمن للعلوم
تسليم برية، جامعة تل-أبيب
مراجعة: د. رأفت قباجة، معهد وايزمن للعلوم

لأي سؤال الرجاء التواصل مع ron.milo@weizmann.ac.il

الحجم والمحتوى

القطر: ≈ 100 نانومتر
الحجم: $\approx 10^6$ نانومتر مكعب = 10^{-3} فيمتولتر
الكتلة: $\approx 10^3$ ميغا دالتون ≈ 1 فيمتو غرام
بروتين الغشاء: ≈ 2000 نسخة (تم قياسه لـ SARS-CoV-1)
بروتين الغلاف: ≈ 20 نسخة (100 مونومر، تم قياسه لكورونا فيروس (TGEV)
بروتين النووي: ≈ 1000 نسخة (تم قياسه لـ SARS-CoV-1)
بروتين سبايك ثلاثي الوحدات:
طول: ≈ 10 نانومتر
عدد نسخ البريونات: ≈ 100 نسخة (300 مونومر، تم قياسه لـ SARS-CoV-1)
الإنحذاب لبروتين AEC2 المستقل: 1-30 نانومولار
تم تحفيزه بواسطة TMPRSS2

الجينوم

طول الجينوم: ≈ 30 كيلوبيس
عدد الجينات: 10-14
عدد البروتينات: 24-27
وتيرة التطور: $\approx 10^{-3}$ لكل نوكلويد في السنة (تم قياسه لـ SARS-CoV-1)
وتيرة حدوث الطفرات: $\approx 10^{-6}$ في كل نوكلويد في الدورة (تم قياسه لكورونا فيروس (MHV)
تأثير نيوكليوتيدات SARS-CoV-2 مع: CoV-الخفافيش 96%؛ CoV-بنغول 91%؛ SARS-CoV-1 بنسبة 80%؛ MERS بنسبة 55%؛ CoV-الزكام الشائع 50%

المدة الزمنية للنسخ

في داخل الأنسجة
دخول البريون المغلف إلى الخلية: ≈ 10 دقائق (تم قياسه لـ SARS-CoV-1)
فترة التخفي: \approx عشر ساعات
القدرة الإنتاجية: 1000 فريون (تم قياسه لكورونا فيروس (MHV)

الخلايا المضيفة

(قائمة مبدئية؛ عدد الخلايا لكل شخص)
النوع الأول والثاني من الحويصلات الهوائية: $\approx 10^{11}$ خلايا
البلاعم السنخية: $\approx 10^{10}$ خلايا
الخلايا المخاطية في تجويف الأنف: $\approx 10^9$ خلايا
حجم الخلية المضيفة: $\approx 10^3$ ميكرومتر مكعب = 10^3 فيمتولتر

التركيز

القيم القصوى الملاحظة بعد التشخيص
البلعوم الأنفي: 10^6 - 10^9 RNAs في العينة
الحنجرة: 10^4 - 10^8 RNAs في العينة
الفضلات: 10^4 - 10^8 RNAs لكل غرام
البلغم: 10^6 - 10^{11} RNAs في الملييلتر
عدد الـ RNA يمكنه بشكل ملحوظ أن يكون تقدير مبالغ به للفريونات المعدية

استجابة الأجسام المضادة - تغيير المصل

تظهر الأجسام المضادة في الدم بعد: ≈ 10 - 20 يوم
ثبات الأجسام المضادة: ≈ 2 - 3 سنوات (تم قياسه لـ SARS-CoV-1)

الاستقرار البيئي للفيروس

غير واضح العلاقة مع السلامة الشخصية
نصف العمر الوقت حتى التحلل
الهباء الجوي: ≈ 1 ساعة ≈ 4 - 24 ساعات
الأسطح: ≈ 1 - 7 ساعات ≈ 4 - 96 ساعات
مثل: البلاستيك، الكرتون والمعادن

بناءً على حساب الفيرينات القادرة على العدوى. تم فحص بدرجة حرارة 23-21 (C°) و40-65% رطوبة نسبية.
تختلف الأرقام بين الظروف والأسطح المختلفة.
تم ملاحظة الـ RNA التابع للفيروس على الأسطح حتى بعد عدة أسابيع

"مميزات" تطور العدوى في شخص واحد

قيمة التكاثر الأساسي، R_0 : عادةً 2-4، ولكنه يختلف أكثر عبر الزمان والمكان (عدد الحالات المباشرة التي تنتج عن حالة مُصابة واحدة)

فترة الحضانة (متوسط): ≈ 5 أيام (99% ≥ 14 أيام إلا إذا لم تكن أعراض)

يتم تشخيصه بعد: ≈ 5 أيام

الفترة الكمية: ≈ 3 أيام

فترة العدوى: ≈ 3 أيام

الشفاء:

الحالات الخفيفة: ≈ 2 أسابيع

الحالات الصعبة: ≈ 6 أسابيع

معدل الموت للمُشخصين (CFR) هو: $\approx 0.8\% - 10\%$ (غير مُصحح)

معدل الموت للمرضى (IFR) هو: $\approx 0.3\% - 1.3\%$

التباين بين الأفراد هو أمر جوهري وغير واضح المعالم. التقديرات هي متغيرات تتناسب مع متوسط السكان في الصين وهي لا تشرح هذا الاختلاف.

لاحظ الاختلاف في الترميز بين الرمز \approx ، والذي يشير إلى "تقريباً" ويعني الدقة ضمن عامل 2، والرمز \sim ، الذي يشير إلى "مقدار أمي" أو الدقة ضمن عامل 10.

نبذة مختصرة

إن جائحة الـ SARS-CoV-2 الحالية هي تنكيز قاسي لحقيقة أن التغيرات الفيروسية غالباً ما تكون قصة عن الأعداد، سواء انحصرت في مُضيف بشري واحد أو عدد كبير من المصابين بالعدوى عبر القارات. هدفنا هنا، هو توفير مصدر تصويري واحد لأهم الأرقام التي يُمكن أن تساعدنا على فهم الفيروس على نسيب الكارثة الحالية. يتمحور النقاش حول موضوعين أساسيين: (1) بيولوجيا الفيروس نفسه و (2) مميزات الإصابة بالعدوى لشخص واحد. يُقدّم ملخصنا المكون من صفحة واحدة، الأرقام الأساسية المتعلقة بـ SARS-CoV-2، والتي غالباً ما تعتمد على أبحاث علمية التي تمت مراجعتها. الأرقام التي تم ذكرها في شكل ملخص تم تأكيدها في المراجع المشار إليها أدناه. نُذكر القراء أنه ما زال هناك الكثير من عدم اليقين في معرفة هذا الوباء والفيروس المُسبب لانتشار هذا الوباء بهذه السرعة. في الفقرات أدناه نقوم بتوفير حسابات مبسطة التي تُجسد الأفكار التي نحصل عليها من معرفة بعض الأرقام المهمة وبمساعدة حسابات منطقيّة. تساعدنا هذه الحسابات على التحسين من توقعاتنا وذلك من خلال فحوصات منطقيّة، لكنها لا تستبدل تفاصيل تحاليل علم الأوبئة.

1. كم من الوقت يلزم شخص مريض واحد لنقل العدوى إلى مليون شخص؟

إذا استمر الجميع بالتصرف بشكل طبيعي كالمعتاد، كم من الوقت سيستغرق انتشار هذا الوباء من شخص واحد لمليون ضحية مُصابة؟ قيمة التكاثر الأساسي، R_0 ، هو أن كل إصابة تؤدي لـ 2-4 إصابات إضافية مباشرة وهذا في غياب إجراءات وقائية مثل العزل الاجتماعي. في حال عدوى شخص واحد، سيستغرق فترة زمنية التي تُعرف بالفترة الكامنة قبل أن يكون باستطاعته نقل العدوى. أفضل تقدير حالي لمُتوسط الفترة الكامنة هو $3 \approx 4$ أيام ليها $4 \approx 10$ لفترات المُعدية (Li et al. 2020, He et al. 2020). تختلف الفترات المحددة بين الأشخاص، فيعضهم يُصاب بالعدوى لفترات أطول باستخدام $R_0 \approx 4$ ، سيضاعف عدد الحالات بأربع مرات كل $7 \approx 10$ أيام أو بضعفين كل $3 \approx 4$ أيام. النمو بـ 1000 مرة (الانتقال من حالة واحدة مصابة إلى 10^3 مصاب) يتطلب تضاعف 10 مرات لأن $2^{10} \approx 10^3$ ؛ 3 أيام \times 10 أضعاف ≈ 30 يوم، أو تقريباً شهر واحد. لذلك نحن نتوقع نمو بـ 1000 ضعف في شهر واحد، بمليون ضعف (10^6) في شهرين، ومليار ضعف خلال ثلاثة أشهر (10^9). على الرغم من أن هذا الحساب مُبسط جداً، ويتجاهل تأثيرات "طاقم العدوى الفائقين، الأشخاص المسببين للعدوى بدرجة كبيرة" أو "super-spreaders" والفحوصات الغير مكتملة، فإنه يؤكد على حقيقة أن الفيروسات يُمكنها الانتشار بوتيرة عالية عندما لا يتم إتخاذ أي إجراءات للحد من انتشارها. هذا يوضح لماذا من المهم جداً الحد من انتشار الفيروسات عن طريق العزل الاجتماعي. الحصول على معلومات أشمل لمعنى R_0 ، وللفترات الكامنة والعدوى، وكذلك التحذيرات المختلفة، انظر إلى قسم "التعريفات".

2. ما هو تأثير العزل الاجتماعي؟

عملية حسابية مُبسطة جداً بإمكانها أن توضح الحاجة للعزل الاجتماعي. فلنفرض أنك أصيبت بالعدوى وأنك تقابل 50 شخصاً على مدار يوم واحد من العمل، التنقل، التواصل مع الآخرين والقيام بمهام مختلفة. إذا قمنا بتقريب الأرقام، وفرضنا أن بإمكانك أن تنتقل الفيروس بنسبة 2% في كل من هذه الفئات، بحيث من المحتمل أن تُصيب شخصاً جديداً كل يوم. إذا كنت ناقلًا للعدوى لمدة 4 أيام فقط، فسوف تنتقل العدوى إلى 4 آخرين في المُعدل، وهو ما يعادل تقريباً قيمة R_0 لـ SARS-CoV-2 في حال عدم وجود عزل اجتماعي. في المقابل إذا قابلت خمس أشخاص كل يوم (يُفضل أن يكون أقل) بسبب وجود العزل الاجتماعي، فسوف تُصيب 0.1 شخصاً في اليوم أو 0.4 شخصاً قبل أن تتعافى. التأثير المطلوب للعزل الاجتماعي هو جعل كل شخص مصاب يتسبب في > 1 إصابة جديدة. إلى قيمة التضاعف الفعال (R_e) الأصغر من 1 سوف تضمن لنا تناقص عدد المصابين في النهاية. في غاية الأهمية الوصول بسرعة إلى (R_e) أصغر من 1، وهو أمر بالإمكان تحقيقه بشكل آني وأكبر بدل أن نقوم بتقريب قيمة (R_0) إلى الصفر من خلال التدابير الوقائية.

3. لماذا فترة العزل الاجتماعي تمتد لأسابيع؟

الفترة الزمنية من الإصابة حتى ظهور الأعراض تُسمى فترة الحضانة. مُتوسط فترة الحضانة لـ SARS-CoV-2 بشكل تقريبي هو 5 أيام (Lauer et al. 2020). وهذه القيمة قد تختلف بين الأشخاص المختلفين. تقريباً 99% من هؤلاء الذين يُبدي عليهم أعراض المرض يظهرها قبل مرور 14 يوم منذ بداية الإصابة، ويوضح لنا هذا لماذا فترة العزل هي أسابيع. بشكل بالغ الأهمية، هذا التحليل لا يأخذ بالحسبان الأشخاص المصابين الذين لا يُظهرون أي أعراض. بما أن هؤلاء الأشخاص لا يتم فحصهم بنتائج، فمن غير الواضح ما هو العدد الدقيق للأشخاص المصابين أو كم من الوقت تستمر إصابة هؤلاء الذين لا يُبدون أي أعراض.

4. كيف تقوم أقمعة N95 بمنع SARS-CoV-2؟

تم تصميم أقمعة N95 لإزالة أكثر من 95% من جميع الجسيمات الموجودة والتي قُطرها أقل من 0.3 ميكرون (ميكرومتر) (NIOSH 42 CFR Part 84). في الواقع، تُظهر فحوصات قدرة تصفية الجسيمات بواسطة أقمعة N95، أنها قادرة على تصفية $\approx 99.8\%$ من الجسيمات بقطر ≈ 0.1 ميكرومتر (Reganamy et al. 2017). يُعتبر SARS-CoV-2 مُغلف قطره 0.1 (ميكرومتر)، لذلك فإن أقمعة N95 قادرة على تصفية معظم الفيروسات الخُرّة (virions) وفي الحقيقة هي تفعل أكثر من هذا. كيف ذلك؟ غالباً ما تنتقل الفيروسات عن طريق رذاذ الجهاز التنفسي الناتج عن السعال والعطس. ينقسم رذاذ الجهاز التنفسي عادةً إلى حجمين، قطرات كبيرة (قطرها > 5 ميكرون) والتي تقع في الحال على الأرض ولذلك تنتقل فقط إلى مسافات قريبة، وقطرات صغيرة (قطرها ≈ 5 ميكرون). بإمكان القطرات الصغيرة أن تتبخّر إلى "نويات قطرات"، والتي تبقى معلقة في الهواء لفترات زمنية طويلة ويمكن استنشاقها. يُمكن أن تنتقل بعض الفيروسات، مثل الحصبة، عن طريق "نويات قطرات" (Teller et al. 2019). في الوقت الحاضر، لا يوجد دليل مباشر يؤكد أن SARS-CoV-2 يمكنه الانتقال بواسطة نوى القطرات. عوضاً عن ذلك، يُعتقد أن القطرات الكبيرة هي الناقل الأساسي لـ SARS-CoV-2، وذلك عبر استقرارها على الأسطح التي يتم لمسها ونقلها بواسطة اليدين إلى الأغشية المخاطية مثل العينين، الأنف والفم (CDC 2020). يبلغ قطر القطرات الكبيرة الناتجة عن العطس ≈ 100 (ميكرومتر) (Han J. R. Soc. Interface 2013)، بينما يبلغ قطر نويات القطرات التي تنتج عن السعال حوالي ≈ 1 (ميكرون) (Yang et al 2007). لذلك من المحتمل أن نحصي أقمعة N95 ضد العديد من طرق انتقال الفيروسات.

5. ما هو مدى التشابه بين SARS-CoV-2 وبين الأنفلونزا والزكام الشائع؟

SARS-CoV-2 وهو فيروس كورونا من نوع بيتا يحتوي على جينوم من الحمض النووي الريبوزي أحادي السلسلة (RNA) بطول ≈ 30 (kb). بينما ينتمي الفيروس المُسبب للأنفلونزا لعائلة مختلفة تماماً والتي تسمى بـ فيروسات الأنفلونزا. تحتوي فيروسات الأنفلونزا على جينومات أصغر (kb) ≈ 14 مُشفرة في ثمانية سلاسل مختلفة من RNA، والتي تُصيب الخلايا البشرية بشكل مختلف عن فيروسات الكورونا. في حين أن "الزكام الشائع" يحصل بسبب أنواع مختلفة من الفيروسات ومنها فيروسات الكورونا (coronaviruses) والفيروسات الأنفية (rhinoviruses). تشابه فيروسات كورونا المسببة للزكام (مثل: سلالات OC43 و 229E) كثيراً مع SARS-CoV-2 بطول الجينوم (في حدود 10%) والجينات التي يحتويها، ولكنها تختلف عن SARS-CoV-2 في تسلسل الأحماض النووية ($\approx 50\%$) الجينومات منطقيّة) وشدة العدوى. أحد الجوانب المثيرة للإهتمام في فيروسات كورونا هو أنها تحتوي على أضخم الجينومات من بين جميع فيروسات RNA المعروفة على الإطلاق (≈ 30 kb). دفعت هذه الجينومات الضخمة الباحثين إلى الشك في وجود "آلية تدقيق" (proofreading mechanism) وتيرة حدوث الطفرات وثبات الجينوم. وبالفعل، فإن هذه الفيروسات تحتوي على آلية تدقيق من نوع exonuclease تسمى "ExoN"، مما قد يُفسر وتيرة الطفرات المنخفضة جداً ($\approx 10^{-6}$ لكل موقع في الدورة الواحدة) مقارنةً بالأنفلونزا ($\approx 3 \times 10^{-5}$ Sanjuan et al. 2020). هذه الوتيرة المنخفضة نسبياً من الطفرات، ستكون ذات أهمية للدراسات المستقبلية للتنبؤ بالسرعة التي تُمكن فيروسات كورونا التهرب من محالٍ لآليات المناعة.

6. إلى أي مدى نعرف عن جينوم وبيروتينات الـ SARS-CoV-2؟

يحتوي SARS-CoV-2 على جينوم RNA أحادي الجانب موجب (single-stranded positive-sense) (RNA) والذي يُرمز لعشرة جينات تنتج في النهاية 26 بروتيناً وفقاً لموقع NCBI وترميزه (NC_045512). كيف

يُمكن أن تُرمز الـ 10 جينات لأكثر من 20 بروتيناً؟ يقوم أحد الجينات الطويلة، orf1ab، بتشفير مُتعدد البروتين (polyprotein) والذي ينقسم لينتج عن ذلك 16 بروتيناً، هذه العملية تتم بواسطة أنزيم البروتياز (proteases) الذي يقوم أيضاً جزء من مُتعدد البروتين. بالإضافة إلى البروتياز، يقوم مُتعدد البروتين بتشفير أنزيم بلمرة (polymerase) والعوامل المرتبطة به من أجل نسخ الجينوم، أنزيم تدقيق النوكلياز الخارجي (proofreading exonuclease)، وبيروتينات متنوعة أخرى غير هيكلية. الجينات المُتبقيّة تُرمز غالباً للمكونات الهيكلية للفيروس: (1) بروتين سبايك (spike) والذي يرتبط بمستقبلات خاصة الموجودة على الخلية البشرية أو الحيوانية؛ (2) بروتين نووي يقوم بتغليف الجينوم؛ و (3) بروتينان يرتبطان بالمشاء (membrane-bound proteins). على الرغم من أن الكثير من الأبحاث الحالية تتمحور حول فهم دور البروتينات "الإضافية" (accessory) في دورة حياة الفيروس، إلا أن بإمكاننا حالياً أن ننسب وظائف حيوية أو هيكلية لنصف البروتينات التي يُنتجها SARS-CoV-2 فقط.

7. ما الذي يُمكننا تعلمه عن وتيرة حدوث طفرات جينوم الفيروس؟

في دراسات علم تطور الفيروسات يستخدم الباحثون عادةً قيمتين لوصف وتيرة تغير الجينوم. الأول هو وتيرة التطور (evolutionary rate)، والذي يُعرف على أنه مُعدل عدد التغيرات التي تُصبح ثابتة في سلالات الفيروس خلال سنة واحدة، وتُعرف بوحدات الطفرات في كل موقع في السنة. والثاني هو معدل الطفرة (mutation rate)، وهو عدد التغيرات في كل موقع في كل دورة نسخ (replication cycle). كيف يُمكننا ربط هذه القيم؟ فلنأخذ في عين الاعتبار موضعاً واحداً في نهاية السنة. يُشير فحص واحد لفحوصات وتيرة الطفرات لفيروس كورونا من نوع β ، إلى تراكم $\approx 10^{-6}$ طفرات في هذا الموقع في كل جولة من النسخ. تستغرق كل دورة من النسخ حوالي ≈ 10 ساعات، وبالتالي هناك $\approx 10^3$ دورة في السنة. ناتج ضرب وتيرة الطفرات في عدد دورات النسخ، إذا قمنا بإهمال آثار الانتقاء التطوري والانحراف، نصل إلى $\approx 10^3$ طفرة لكل موقع سنوياً، بما يتوافق مع وتيرة التطور المُستنتجة من جينومات فيروس كورونا التي تم فحصها. بما أن تقديراتنا تتوافق مع الوتيرة التي تم قياسها بالفعل، فإننا نستنتج أن الفيروس يخضع لعملية نسخ شبه مستمرة في الحياة البرية، مما يُؤيد باستمرار طفرات جديدة تتراكم على مدار السنة. بمساعدة ما لدينا من معرفة وتيرة حدوث الطفرات، يُمكننا أيضاً استخلاص استنتاجات عن الإصابات الفردية بالمرض. على سبيل المثال، بما أن وتيرة الطفرات هي $\approx 10^{-6}$ طفرة لكل موقع في كل دورة، وقد يحتوي واحد مليتير من البلغم على ما قد يصل إلى $\approx 10^7$ من فيروسات الـ RNA، لذلك، نستنتج أن كل موقع قد يتغير أكثر من مرة في مثل هذه العينات.

8. ما مدى استقرار وفاعلية الفيروس الموجود على الأسطح المختلفة؟

تم الكشف عن RNA الخاص بـ SARS-CoV-2 على أسطح مختلفة بعد عدة أسابيع من لمسها لآخر مرة (Moriarty et al. 2020). في التعريفات نوضح الفرق بين الكشف عن RNA الفيروس والفيروس النشط. لم يتم حتى الآن توضيح إمكانية إصابة البشر من التعرض لهذه الأسطح، وهذا بسبب أن تنفيذ هذا النوع من التجارب يُشكل تحدياً. ومع ذلك يجب اتخاذ وسائل الحذر والوقاية. نُقدر أنه خلال فترة الإصابة بالعدوى يقوم المُصاب، الذي لم يتم تشخيصه، بلمس الأسطح عشرات المرات. هذه الأسطح سيتم لمسها بشكل متتالي بواسطة مئات الأشخاص الآخرين. بواسطة قيمة التكاثر الأساسي $R_0 \approx 2-4$ ، يُمكننا التوصل إلى أنه ليس كل من قام بلمس هذه الأسطح سوف يُصاب بالعدوى. علاقة أكثر تفصيلاً بين خطورة الإصابة بالعدوى ولمس الأسطح تحتاج دراسة بشكل سريع ومستعجل.

قائمة المصطلحات

التقييمات الطبية

فترة الحضانة: هو الوقت منذ التعرض للفيروس وحتى ظهور الأعراض.

تغيرات المصل: هو الوقت منذ التعرض للفيروس حتى ظهور الأجسام المضادة القابلة للكشف.

استدلالات علم الأوبئة

R_0 معدل عدد الإصابات التي يُسببها شخص واحد بشكل مباشر.

الفترة الكامنة: الوقت الواقع بين التعرض للفيروس حتى الإصابة بالعدوى.

فترة الإصابة بالعدوى: الوقت الذي يكون خلاله شخص مُصاب بالعدوى.

الفاصل الزمني لنصف الإصابات الأصبى: الوقت الفاصل الذي تكون خلاله احتمال نقل عدوى الفيروس أكبر من نصف ذروة عدد الإصابات. هذا الفاصل مشابه لفترة الإصابة بالعدوى، ولكنه ينطبق أيضاً على الحالات عندما يكون احتمال الإصابة بالعدوى غير ثابت مع الوقت.

أنواع الفيروسات

SARS-CoV-2: فيروس كورونا المرتبط بمتلازمة التنفس الحادة 2. فيروس كورونا المستجد من نوع β ، المُسبب في تفشي كوفيد19 الحالي.

SARS-CoV-1: فيروس كورونا من نوع β ، المُسبب في تفشي سارس في عام 2002 في الصين.

MERS: فيروس كورونا من نوع β ، المُسبب في تفشي متلازمة التنفس الشرق أوسطية عام 2012 بدايةً في الأردن.

MHV: فيروس القوارض المسبب للهربس، فيروس كورونا من نوع β ، الذي تم إجراء العديد من الأبحاث عليه.

TGEV: فيروس التهاب الجهاز الهضمي المُعد، فيروس كورونا من نوع α الذي يُصيب الخنازير.

OC43 و 229E: نوعين من فيروس الكورونا (α و β بشكلٍ متتابعي) التي تقوم بالتسبب بقسم من الزكام الشائع.

دورة حياة الفيروس

فترة الكسوف أو الخفي (Eclipse period): الوقت ما بين دخول الفيروس حتى تكوّن الفيروسات (virions) داخل الخلايا.

الفترة الكامنة (المرحلة الخلوية، Latent period): الوقت ما بين دخول الفيروس حتى ظهور الفيروسات خارج الخلية. لا ينبغي الخلط بينه وبين الفترة الكامنة المذكورة سابقاً في استدلالات علم الأوبئة.

القدرة الإنتاجية (Burst size): عدد الفيروسات الذي يتم إنتاجه من خلية مصابة واحدة. يمكن أيضاً تسميته "إنتاجية الفيروسات في خلية واحدة" وهذا صحيح بالنسبة للفيروسات التي لا تقوم بالتدمير (non-lytic) مثل SARS-CoV-2.

فريون (Virion): جسيم الفيروس.

مُتعدد البروتين (Polyprotein): هو بروتين طويل جداً الذي يتم قصه لتكوين بروتينات أقصر ومميزة. يجب تميزه عن البوليبيبتيدات، التي تكون سلسلة ممتدة من الحوامض الأمينية التي تكون البروتين.

علم الأحياء البشري

Alveolar Macrophage - البلاعم السخنية أو الخلايا الغبارية أو الخلايا الآكلة الحويصلية: وهي خلايا الدم البيضاء المتواجدة في الرئتين والتي تقوم بابتلاع مواد غريبة مثل غبار وميكروبات.

Pneumocytes - الخلايا الرئوية: وهي الخلايا الغير مناعية في الرئتين

ACE2 - **الإنزيم المحول للأحماض** **2**: المستقبل الموجود على سطح الخلية في الثدييات والذي يرتبط به ال SARS-CoV-2. **TMPrSS2** - **أزيم السيرين عابر الغشاء** **2**: غشاء الثدييات والذي يربط بروتياز السيرين الذي يقوم بتحليل بروتين الحسنة الفيروسيّة ثلاثية الوحدات من بعد ارتباطه بـ **ACE2** إلى بروتين منسحب باستطاعته المشاركة في دمج الأغشية التي تمكن لاحقاً من إدخال DNA فيروسي إلى سيتوبلازم الخلية المضيفة. **Nasopharynx** - **البالغون الأنفي**: هو القسم العلوي من البلعوم يقع خلف جوف الأنف وفوق مستوى الحنك الرخو وهو الذي يربط الأنف بالبلعوم.

الرموز

يرجى ملاحظة الفرق بين الرمز \approx الذي يشير إلى "تقريباً" أي يدل على الدقة ضمن العامل 2، أما الرمز \sim الذي يشير إلى "القيمة الأسية" أي يدل على الدقة ضمن العامل 10.

المزيد من التلحيقات وطرق القياس

ما هي معاني R_0 ، "الفترة الكامنة" و "فترة العدوى"؟

رقم التكاثر الأساسي R_0 يقدر بمعامل عدد الحالات المصابة الجديدة التي تنتج مباشرة من شخص مصاب واحد. يشير الرقم صفر في الأسفل إلى المراحل المبكرة من الوباء، عندما يكون الجميع في المنطقة معرضين للإصابة (أي لا توجد لهم مناعة) أو لم يتم اتخاذ أي تدابير ممانعة للإصابة. حيث تأثر الجغرافيا والثقافة على عدد الأشخاص الذين نلتقي بهم يومياً، على عدد المرات التي نلتقي بها ونالك معهم، تقديرات R_0 من الممكن أن تتغير من مكان إلى آخر. بالإضافة، بسبب تقييم R_0 في غياب الإجراءات الوقائية والمناعة الطبيعية، عادة ما نستطيع تقييم فقط R الفعال (R_e). في بداية الوباء، وقبل أي إجراءات وقائية، $R_e \approx R_0$. تمر عدة أيام قبل أن يصبح الشخص المصاب حديثاً مُعدياً للآخرين. هذه "الفترة الكامنة" يتبعها عادة عدة أيام من العدوى تسمى بالـ "فترة الإصابة بالعدوى". من المهم جداً أن نفهم بأن كل القيم المُعطاه لجميع المُتغيرات هي معدلات للسكان تم الحصول عليها من نماذج علم الأوبئة والتي تتناسب مع عدد المرضى المصابين بالأعراض والمرضى المتوفين. نظراً لأن الفحوصات غير مكتملة دائماً وأن تناسب النموذج غير تام، وستختلف البيانات بين المواقع المختلفة، فسيفسوك هناك دائماً عدم يقين كبير مُرتبط بالقيم المُتبلّغ عنها. علاوة على ذلك، لا نترجم قيم المتوسط أو معدل أفضل نموذج الاختلاف الموجود بين الأشخاص. على سبيل المثال، RNA الفيروسي كان قابل للكشف في مرضى يعانون من أعراض متوسطة لمدة < 1 أسبوع واحد بعد ظهور الأعراض وأكثر من أسبوعين في المرضى الذين كانت لديهم أعراض شديدة (**ECDC 2020**). على الرغم من أن RNA القابل للكشف يختلف عن الفيروس النشط، يستدعي هذا الدليل توخي الحذر في استخدام معدلات المُتغيرات الغير المؤكدة لوصف الجائحة. لماذا لا يتم نشر التوزيعات المُفصلة لهذه المُتغيرات للأشخاص؟ القياس المباشر للفترة الكامنة والمعدية على المستوى الفردي يُمكن تحديداً كبيراً، بما أن تحديد الوقت الدقيق للعدوى أمر صعب للغاية.

ما هو الفرق بين قياس الـ RNA الفيروسي والفيروسات المُعدية؟

يستخدم تشخيص الفيروسات وتقديرها كمياً العديد من المناهج المختلفة. أحد الأساليب الشائعة هو تحديد كمية RNA الفيروسي في عينة بيئية (مثل الأسطح المختلفة) أو سريرية (مثل البلغم) عن طريق مقدار تفاعل البوليميراز المتسلسل للنسخ العكسي (RT-qPCR). تقيس هذه الطريقة عدد نسخ الـ RNA الفيروسي في العينة. وجود RNA الفيروسي لا يعني بالضرورة وجود فيروسات مُعدية. يمكن أن تكون الفيروسات غير فعالة (مثل: عن طريق حدوث الطفرة) أو قد يتم تعطيلها بسبب ظروف بيئية. لتقييم كثافة الفيروسات المعدية، يقيس الباحثون عادةً "جرعة الـ 50٪" (أي مُعدية للنسج) ($TCID_{50}$). يتضمن قياس $TCID_{50}$ إصابة أطباق مختلفة، تحتوي نفس الخلايا الحساسة، بتركيز مختلف من الفيروس، ومن ثم ملاحظة التركيز الذي تُصاب به نصف الأطباق بالمرض. تميل التعدادات الفيروسيّة التي تم الإبلاغ عنها بواسطة $TCID_{50}$ إلى أن تكون أقل بكثير من قياسات RT-qPCR، وقد يُفسر هذا إدعاء الدراسات التي تعتمد على قياسات RNA في العينات (**Moriarty et al. 2020**). عن استمرار بقاء RNA الفيروسي على الأسطح لفترات أطول بكثير من الدراسات التي تعتمد على طريقة $TCID_{50}$ للقياس (**van Doremalen et al. 2020**). من المهم وضع هذا التحذير في عين الاعتبار عند تفسير البيانات حول كميات الفيروسات، على سبيل المثال في التقرير الذي يقوم به بعباس RNA الفيروسي في عينات براز المريض لعدة أيام بعد الشفاء (**We et al. 2020**). ومع ذلك، بالنسبة للعديد من الفيروسات، حتى جرعة صغيرة من الفيروسات يمكن أن تؤدي إلى العدوى. بالنسبة للزكام الشائع، على سبيل المثال $TCID_{50} \sim 0.1$ هي كمية كافية لإصابة نصف الأشخاص الذين تعرضوا لهذه الكمية (**Couch et al. 1966**).

ما الفرق بين معدل الموت للمُتخضعين بالمرض ومعدل الموت للمرضى؟

تتدفق الإحصاءات العالمية حول الإصابات والوفيات الجديدة من العديد من البلدان، مما قد يوفر وجهات نظر مختلفة إلى حد ما بشأن شدة الوباء وتطوره. إن تقييم شدة الوباء أمر بالغ الأهمية لصناع القرار، وبالتالي تم بذل الكثير من الجهد في القياس الكمي. المقياس الأكثر شيوعاً لشدة المرض هو معدل الوفيات. أحد المقاييس الشائعة التي تم الإبلاغ عنها هو معدل الموت للمُتخضعين بالمرض (CFR; case fatality rate)، وهو نسبة الوفيات من إجمالي الحالات المُتشخصة. يختلف CFR المُبلغ عنه في البلدان المختلفة بشكل كبير وملاحظ، من 0.3٪ إلى حوالي 10٪. تؤثر العديد من العوامل الرئيسية على CFR. أولاً، تختلف المعايير والممارسات الديموغرافية المرتبطة بزيادة المخاطر أو انخفاضها اختلافاً كبيراً عبر المجتمعات. على سبيل المثال، انتشار التدخين، ومعدل عمر السكان، وقدرة نظام الرعاية الصحية. في الواقع، فإن غالبية الأشخاص الذين يموتون من SARS-CoV-2 لديهم وضع خاص مسبق مثل أمراض القلب والأوعية الدموية أو التدخين (**China CDC 2020**). هناك أيضاً احتمال للتخيز في تقدير CFR. على سبيل المثال، غالباً ما يتم تجاهل حالات الأكثر شدة (التخيز في الاختيار) وهذا يؤدي إلى المبالغة في تقدير CFR. من ناحية أخرى، عادة ما يكون هناك مهلة زمنية بين ظهور الأعراض والوفاة، مما قد يؤدي إلى التقليل من قيمة CFR في بداية تطور الوباء. حتى عند تصحيح هذه العوامل، لا يُعطي CFR صورة كاملة حيث لا يتم فحص العديد من الحالات ذات الأعراض الخفيفة أو حتى بدون أعراض. وبالتالي، فإن CFR يعطي إلى المبالغة في احتمال الموت لكل شخص مُصاب، ويسمى معدل الموت للمرضى (infection fatality rate). عادة ما يتم تقدير العدد الإجمالي للأشخاص المصابين عن طريق فحص عينة عشوائية للأجسام المضادة للفيروسات، والتي يُشير وجودها إلى أن المريض كان مصاباً سابقاً. حتى كتابة هذه السطور، لم تكن هذه القيم متاحة على نطاق واسع، لذلك يلجأ الباحثون إلى مجموعة بيانات بديلة التي تم إنشاؤها عن طريق اختبار المواطنين الأجانب العائدين إلى ديارهم من البلدان المصابة (**Verity et al. 2020**). أو عن طريق نماذج علم الأوبئة التي تُقدر عدد الحالات غير الموثقة (**Li et al. 2020**). وتقدم هذه الأساليب لمحة أولية عن شدة المرض الحقيقية.

ما هو القدرة الإنتاجية ووقت النسخ للفيروس؟

هناك صفتان مهمتان لدورة الحياة الفيروسيّة وهما الوقت الذي يستغرقه لإنتاج سلالة مُعدية جديدة، وعدد السلالات الكلي التي تنتجها كل خلية مصابة. يتم تحديد إنتاج الفيروسات الجديدة لكل خلية مصابة بشكل أكثر وضوحاً في الفيروسات التحليلية (lytic)، مثل تلك التي تصيب البكتيريا (الفاجات)، حيث تتكاثر الفيروسات داخل الخلية ثم تنفجر الخلية لإطلاق الفيروسات الجديدة. يُطلق على هذا الإجراء عادةً "الفترة الإنتاجية". لا يُطلق الـ SARS-CoV-2 سلالاته عن طريق تحلل الخلية، بل عن طريق التبرع المستمر (**Park et al. 2020**). على الرغم من عدم وجود "فاجات"، لا يزال بإمكاننا تقدير مُعدل عدد الفيروسات التي تنتجها خلية مصابة واحدة. إن قياس الوقت لإكمال دورة النسخ أو القدرة الإنتاجية في الجسم الحي أمر صعب للغاية، وبالتالي يلجأ الباحثون عادةً لقياس هذه القيم عن طريق استخدام الأنسجة. هناك طرق مختلفة لتقدير هذه الكميات، ولكن الطريقة الشائعة والبسيطة تستخدم ديناميكا نمو "خطوة واحدة". المبدأ الأساسي لهذه الطريقة هو التأكد من حدوث دورة نسخ واحدة فقط. يتم تحقيق ذلك عادة عن طريق إصابة الخلايا بعدد كبير من الفيروسات، بحيث تصاب كل خلية بالعدوى، وبالتالي لا تترك أي فرصة للعدوى الثانوية. بافتراض أن دخول الفيروس إلى الخلايا سريع (تقدر 10 دقائق لـ SARS-CoV-2)، يمكن تقدير الوقت الذي يستغرقه إنتاج النسل من خلال قياس

الفجوة بين التلحيق وظهور الفيروسات الجديدة داخل الخلايا، والمعروفة أيضاً باسم "فترة التلخي". فترة التلخي لا تأخذ بالحسبان الوقت الذي يستغرق لإطلاق الفيروسات الجديدة من الخلية. الوقت منذ دخول الخلية حتى ظهور أول فيروس خارج الخلية، والمعروف باسم "الفترة الكامنة" (لا ينبغي الخلط بينها وبين الفترة الكامنة الوابئة، انظر إلى قائمة المصطلحات)، تقدر معاً مدة دورة النسخ الكاملة. يُمكن تقدير القدرة الإنتاجية من خلال الانتظار حتى يصل إنتاج الفيروسات إلى ذروتها، ثم قسمة إجمالي إنتاج الفيروس على عدد الخلايا المُصابة. في حين أن الوقت اللازم لإكمال دورة النسخ والقدرة الإنتاجية قد يختلفان بشكل كبير في المُضيف الحيواني بسبب عوامل تشمل نوع الخلية المُصابة أو عمل الجهاز المناعي، إن هذه الأرقام تزودنا برؤية كمية تقريبية لدورة حياة الفيروس على المستوى الخلوي.

مراجع ومقتطفات

لاحظ أن لحوالي 10 من 45 متغير، القيم المعروفة في الأبحاث السابقة هي لفيروسات كورونا أخرى. نحن ننتظر القياسات المقابلة لـ SARS-CoV-2.

الحجم والمحتوى

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 ≈ 1 nM for the binding domain in Table 1 using Biolayer interferometry with k_{on} of $\approx 1.5 \times 10^5$ M⁻¹ s⁻¹ and k_{off} of $\approx 1.6 \times 10^4$ 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 $\approx 1.9 \times 10^5$ M⁻¹ s⁻¹ and k_{off} of $\approx 2.8 \times 10^3$ s⁻¹ for the spike and k_{on} of $\approx 1.4 \times 10^5$ M⁻¹ s⁻¹ and k_{off} of $\approx 4.7 \times 10^3$ s⁻¹ 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 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, 2001b) to 1M:1N (Hogue and Brian, 1986; Liu and Inglis, 1991), giving 730-2200 N molecules per virion."

الجينوم والطفرات

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

أوجه تشابه المادة الوراثية

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

المدة الزمنية للنسخ وعلم الأوبئة

Virion entry into cell: (**Schneider et al. 2012**). "Previous experiments had revealed that virus is internalized within 15 min" and (**No 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 $6-7 \times 10^3$ plaque-forming units." This data is for MHV, more research is needed to verify these values for SARS-CoV-2.

الخلايا المُضيفة

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 (**Rocky et al. 2020**). "In SARS-CoV-2-infected macaques, virus was excreted from nose and throat in absence of clinical signs, and detected in type I and II pneumocytes in foci of diffuse alveolar damage and mucous glands of the nasal cavity...In the upper respiratory tract, there was focal 5 or locally extensive SARS-CoV-2 antigen expression in epithelial cells of mucous glands in the nasal cavity (septum or concha) of all four macaques, without any associated histological lesions (fig. 2I)." **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 $2,491 \mu\text{m}^3$ "

التركيز

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.

إستجابة الأجسام المضادة - تغير المصل

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 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."

الاستقرار البيئي للفيروس

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 ~ 10 TCID₅₀/L¹ air or mL⁻¹ medium, we use the first time titer reached detection limit in Figure 1A for surfaces. For aerosols, we use ten half-life values (1000-fold decrease from 10^4 to 10, meaning 10 halvings of concentration) from Supplementary Table 1. More studies are urgently needed to clarify the implications of virion stability on the probability of infection from aerosols or surfaces.

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)."

"مميزات" تطور العدوى في شخص واحد

Basic reproductive number R₀: (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 (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%)."

شُكر وتقدير:

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 Veytsman, 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.