

3. State Statistical Committee of the Republic of Uzbekistan. <https://stat.uz>

4. State Statistical Committee of the Republic of Uzbekistan. Annual statistical collection. Tashkent:, 2017. 41 pages.

5. Karimov I.A. Uzbekistan is on the threshold of independence. Tashkent: "Uzbekistan" 2011. 57 p.

6. Andijan Regional Department of the Archives of the Presidential Administration of the Republic of Uzbekistan. 4141-savings, 1-list, 20-volumes, 69 sheets.

7. Andijan Regional Department of the archives of the Presidential Administration of the Republic of Uzbekistan. 4141- savings, 1-list, 25-volumes, 125 pages.

8. Ferghana region state archive. 1220-savings, 1-list, 59-volumes, 50 pages.

9. Ferghana region state archive. 1220-savings, 1-list, 59-volumes, 50 pages.

10. Andijan Regional Department of the archives of the Presidential Administration of the Republic of Uzbekistan. 4141- savings, 13-list, 43-volumes, 42 pages.

11. Fergana Regional Department of the archives of the Presidential Administration of the Republic of Uzbekistan. 2048- savings,18-list, 5-volumes, 25 pages.

12. Appeal from the President of the Republic of Uzbekistan Shavkat Mirziyoev to the Oliy Majlis. Tashkent – "Uzbekistan" - 2018. 9 pages.

13. Appeal from the President of the Republic of Uzbekistan Shavkat Mirziyoev to the Oliy Majlis. Tashkent – "Uzbekistan" - 2018. 66 pages.

G.M.Artykbaeva, PhD in biology, senior researcher, Institute of biophysics and biochemistry at the National University of Uzbekistan named after Mirzo Ulugbek, Uzbekistan

Problems of modeling of new generation vaccine against a flu virus

G.M.Artykbaeva, R.S.Salikhov, A.Mamadjanov, T.S.Saatov

Abstract: We have done comparison of hemagglutinin amino acid sequences of a flu virus type A. The conservative and unique fragments of hemagglutinin were revealed. Beside the fragments, it was found that they are inherent for flu virus only. The information can be used for synthesis peptides with expected functions. Probably, this will be useful for production a universal vaccine against a flu virus.

Keywords: vaccine, flu virus, hemagglutinin, conservative fragments.

Оболочечные вирусы входят в клетку благодаря процессу слияния оболочки вируса с мембраной клетки. Мутационные исследования вируса гриппа показывают, что включенная в мембрану часть белка геммагглютинаина играет критическую роль при слиянии. Но если эктодомен белка хорошо изучен, понимание внутримембранных механизмов, с помощью которых геммагглютинин способствует слиянию, расплывчато [1]. Наибольший интерес представляют участки оболочечных белков, являющиеся консервативными для большинства видов вируса. Такие участки могут быть ответственными за взаимодействие вируса с клеточными рецепторами и проникновение вируса внутрь клетки, и потому могут вызвать выработку вируснейтрализующих антител для различных генетических вариантов [2]. Таким образом, структурно-функциональная и антигенная характеристика высококонсервативных фрагментов оболочечных белков вирусов является актуальной задачей. Информация о функционально значимых и антигенно активных фрагментах оболочечных белков вирусов необходима для разработки иммуногенных конструкций, способных вызывать выработку вируснейтрализующих антител.

Целью данной работы явилось выявление в поверхностном белке вируса гриппа А геммагглютинаина уникальных и консервативных фрагментов, не подвергающихся изменениям, которые могут быть антигенными детерминантами, для создания вакцин нового поколения.

Материалы и методы. Было проведено сопоставление известных аминокислотных последовательностей гемагглютинаина для 72 известных в базе данных (Basic Local Alignment Search Tool (BLAST) подтипов и штаммов вируса гриппа А человека [National Center for Biotechnology Information (NCBI)]. В итоге были выявлены консервативные (повторяющиеся) и уникальные фрагменты белка. Уникальными считаются фрагменты, которые обнаруживаются лишь в одноименных гомологичных белках [3].

Результаты и обсуждение. Ранее нами было установлено, что в организме млекопитающих может происходить наработка антител как к вариабельным эпитопам (88% антител), так и к консервативным антигенным детерминантам (12% антител) (на примере фактора роста нервов NGF) [4]. С помощью программ для анализа первичной структуры белков была проведена компьютерная обработка информации об аминокислотных последовательностях различных NGF, что привело нас впоследствии к обнаружению вероятных общих

эпитопов в виде консервативных и уникальных фрагментов белков [5]. Как известно, сегодня биоинформатика бурно развивается и готова вместо нескольких сотен мишеней, на которые направлено действие лекарств, дать десятки тысяч новых мишеней, дешифровать последовательность белков и т.д.

На базе этих исследований была разработана высокочувствительная тест-система для определения NGF на основе антител, полученных оригинальным способом [5]. Получены и исследованы антитела к мышинному и бычьему фактору роста нервов. Проведенные эксперименты показали существование общих эпитопов (участков) в молекулах мышинного и бычьего NGF. Указанный способ иммуноаффинного фракционирования включает двойную аффинную хроматографию антисыворотки барана к мышинному NGF сначала на колонке с иммобилизованным NGF мыши, а затем на колонке с NGF быка. Было предложено, что в активном иммунодомантном центре NGF содержатся как минимум два эпитопа, один из которых является общим для NGF млекопитающих и слабо иммуногенным, а второй видоспецифичным и высокоиммуногенным (Рис 1).

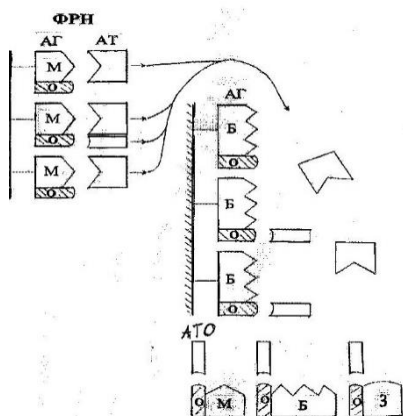


Рис.1. Схема проведения процедуры двойной иммуноаффинной очистки. АГ – антиген, АТ – антитело, М- NGF мыши, Б – NGF быка, З – NGF змеи, о – общая антигенная детерминанта, АТО – антитела к общим антигенным детерминантам.

Разработанная процедура иммуноаффинной очистки позволила нам впервые получить препарат поликлональных антител к общим антигенным детерминантам NGF с максимально возможной нейтрализующей активностью, по данным высокочувствительного биологического тестирования нейритного роста, проведенного с помощью NGF из разных таксономических групп.

Антитела двойной очистки специфичны к общим детерминантам мышинного и бычьего NGF. Аналогичный подход может быть применен и в случае выявления консервативных участков поверхностных белков вируса гриппа (возможных антигенных детерминант).

Наиболее эффективной мерой профилактики гриппа является предсезонная вакцинация населения субтипоспецифическими

препаратами. Однако политиповой состав вирусов гриппа и их частые антигенные модификации обуславливают необходимость ежегодного обновления антигенного состава вакцин и повторения вакцинации, что экономически затратно и затрудняет проведение иммунизации широких слоев населения. В случае появления новых пандемических вирусов гриппа потребуется длительное время для производства новой специфической противопандемической вакцины. Кроме того, существует широкий круг людей, которым вакцинация противопоказана. К таковым в популяции относятся люди с отсутствием иммунной реакции на вакцину, с ослабленным иммунитетом, с плохим состоянием здоровья, беременные женщины, а также лица с критической стадией заболевания. Для таких людей мерой профилактики гриппа целесообразно применение метода пассивного иммунитета посредством введения антител (сыворотки).

Нами было проведено сопоставление известных аминокислотных последовательностей гемагглютинина для всех известных в базе данных подтипов и штаммов вируса гриппа А. В итоге были выявлены консервативные (выделены зеленым цветом, рис.2) и уникальные фрагменты поверхностного белка вируса гриппа гемагглютинина.

C-V-T-VT-C-L-C-LG-C-CYP-L-C-F-W-YP-N-WG-HHP-Y-P-WT-GN-C-C-P-
 G-P-C-Y-G-RN-RG-FGAIAGFIE-GW-GM
 DGWYG-N-G-G-AAD-STQ-A-K-I-K-N-EF-E-R-L-K-D-D-W-YNAELLV-EN-
 D-QL-N-GN-C-H-C-C-GTY-W-C-G-C-CI

Рис.2. Консервативные и уникальные фрагменты гемагглютинина

Исследование на уникальность данных фрагментов показало, что таких фрагментов всего 3 для гемагглютинина.

343 FGAIAGFIE 351

DGWYG 367

439 YNAELLV 445

В итоге, новый подход к созданию вакцин заключается в том, что, на основе синтеза уникальных консервативных фрагментов поверхностных белков вируса гриппа, которые могут быть антигенными детерминантами, можно разработать антитела для универсальных вакцин нового поколения. Причем моделировать можно не только с линейными эпитопами, но и конформационными антигенными детерминантами. Более того, при использовании данных уникальных консервативных фрагментов как матрицы для создания вакцины не возникнет проблема антигенного сходства пептида – вакцины с участком какого-либо эндогенного белка и данная вакцинация не станет причиной аутоиммунного заболевания.

References :

1. [Pabis A.](#), [Rawle R.J.](#), [Kasson P.M.](#) Influenza hemagglutinin drives viral entry via two sequential intramembrane mechanisms//[Proc Natl Acad Sci U S A](#). 2020 Mar 18. pii: 201914188. doi: 10.1073/pnas.1914188117. [Epub ahead of print]
2. Faravonova T.E., Olenina L.V., Kuzmina T.I., Sobolev B.N., Kuraeva T.E., Kolesanova E.F., Archakov A.I. Identification of glycosaminoglycan-binding sites within hepatitis C virus envelope glycoprotein E2//Journal of Viral Hepatitis. – 2005. – V. 12. №6. - P. 584-593.
3. Wang T., Palese P. Universal epitopes of influenza virus hemagglutinins// Nature structural & molecular biology. – 2009. – N2. – C.1-2.
4. Khamidov D.Kh., Lim A.V., Salikhov R.S. et al. Immunoaffinity fractionation of neutralizing antibodies against nerve growth factor// Chemistry of natural compounds. – 1991. – N6. – P.828-832 [in Russian].
5. Salikhov R.S. et al. Determination of unique peptide fragments in nerve growth factors// Molecular biology. – 1994. – Vol.28, N 1. – P. 201-203 [in Russian].

Navruzov Dilshod Primqulovich, PHD I year of study in the laboratory
"Mechanics of fluid and gas" Institute MISS them. Urazboeva AN zUz
,Tashkent ,Uzbekistan

APPLICATION OF FINITE DIFFERENCE METHODS FOR SOLVING THE TWO-DIMENSIONAL EQUATION OF HEAT CONDUCTIVITY.

Navruzov D

Abstract: A comparison is made of finite-difference schemes with the exact solution of a parabolic partial differential equation. A stability analysis has also been carried out. To solve the parabolic equation, one-step and two-step finite-difference methods are used.

Keywords: two-step method, nonlinear equations, implicit scheme, heat equation, finite difference scheme, parabolic.

Introduction: In this article, various finite-difference schemes have been studied in detail, with the help of which it is possible to solve the simplest model equations of heat conduction. We restrict ourselves to considering the diffusion equation. Difference schemes with a first order of accuracy are considered. For the numerical solution of the heat equation, the