

**COVID-19 ВИРУСИНИНГ МУТАЦИЯ ЖАРАЁНЛАРИНИ
МАТЕМАТИК МОДЕЛЛАШТИРИШ****Тошпулатов Турамурод,****Раматов Шохрух,****Кубаев Асалиддин****Илмий рахбар: Э.Х.Бозоров****Илмий–амалий кенгайтирилган мақола****Муқаддима**

2020 йилдан бошлаб дунё жамоатчилиги ҳаётига жиддий таъсир кўрсатган COVID-19 пандемияси глобал тизимларнинг заиф нуқталарини намоён этди. SARS-CoV-2 вируси юқумли РНК вируслар туркумига мансуб бўлиб, табиий равишда мутация суръати юқори ҳисобланади. Вируснинг мутация жараёнлари эпидемиологик динамикага, инфекциянинг тарқалиш тезлигига, клиник кўринишлар ўзгаришига ва иммун жавоб самарадорлигига бевосита таъсир қилади. Шу сабабли мутацияларни математик моделлаштириш мутахассислар учун стратегик аҳамиятга эга.

Ушбу мақолада SARS-CoV-2 вирусининг мутация механизмлари, уларнинг генетик ва эпидемиологик оқибатлари, математик моделлар ёрдамида мутация жараёнларини прогнозлаш ва таҳлил қилиш усуллари батафсил ёритилади.

1. Мутация жараёнларининг молекуляр–генетик асослари

SARS-CoV-2 вирусининг геноми тақрибан 29.9 kb ҳажмдаги бир занжирли РНКдан иборат. Вирус тез кўпайиш жараёнида репликацияда хатоликлар юз бериши табиий бўлиб, улар мутацияларни вужудга

келтиради. Энг кўп ўрганилган Спайк (S) белокдаги мутациялар соҳаларида учрайди. S-белок ACE2 рецептор билан боғланиш ва вируснинг ҳужайрага киришида асосий роль ўйнайди. D614G, N501Y, E484K, L452R каби мутациялар бу ерда юқумлилиқ ва иммун жавобдан қочиш қобилятини кучайтиради, шу каби мутациялардан яна бири

«Нонсенс-мутация» Бу турдаги мутациялар аминокислота таркибини ўзгартиради. Натижада белок структураси ва функциясига таъсир қилиш имкони пайдо бўлади.

«Делеция ва инсерциялар» мутациялари эса узбек тилидаги маъноси (Ўчириш ва қўшиш) Спектри кенг бўлиб, ДНК кетма-кетлигида нуклеотидларнинг йўқолиши ёки қўшилиши кузатилади (масалан, Omicron'да S1 соҳасидаги инсерциялар). Улар иммун эпитопларни маскаланиш орқали антитанани таниб олишини қийинлаштиради. Бу каби мутацияларнинг эпидемиологик аҳамияти қандай бўлади, масалан қуришимиз ёки статистик маълумотлардан билишимиз мумкин. COVID-19 тарқалиш жараёнида турли штаммлар пайдо бўлиб, эпидемиологик вазиятга жиддий таъсир қилди. Юқорида келтирилган мутацияларни юқумлилиқ даражасини қурамиз.

коэффициенти (β) ўзгаришини қуйидаги жадвалда қуришимиз мумкин. Штаммлар ўртасида β коэффициенти сезиларли фарқ қилади:

Штамм	Мутация коэффициенти (μ)	Юқумлилиқ (β)
Wuhan	0.45	0.30
Alpha	0.62	0.45
Delta	0.81	0.70
Omicron	1.15	0.95 – 1.10



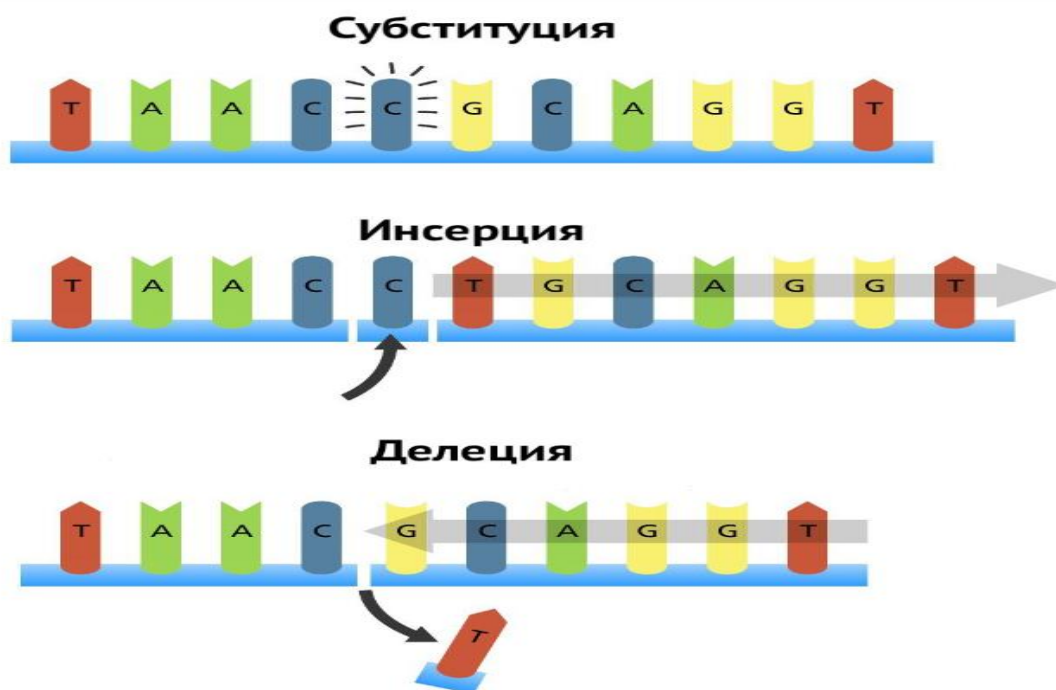
Клиник оғирликка қандай таъсир қилади. Delta штампи юқори вирус юкламаси билан кечганини куришимиз мумкин omicron эса юқумлилиги юқори, аммо оғирлиги нисбатан пастроқ.

Мутация жараёнларини математик моделлаштириш

Мутация — стохастик жараён булиб унинг ривожланишини тасвирлаш учун бир нечта моделлар ишлатилади. Маколада ушбу моделларнинг тузилиши ва ахамиятларини куриб чикамиз.

1. Wright–Fisher модели- Популяциядаги вариантлар динамикасини тасвирлашда қўлланади.

Асосий хусусиятлари: Хар бир авлоддан иккинчи авлодга ўтиш дискрет, мутация ва селекция омиллари ҳисобга олинади ва вариантлар улуши вақт ўтган сари қандай ўзгариши моделлаштирилади.



2. Марков занжирлари асосида моделлаштириш -

Мутацияларнинг эҳтимолийлиги:

$$P(X_{t+1} = j / X_t = i) = p_{ij}$$

Бу ерда p_{ij} — i — вариантдан j — вариантга ўтиш эҳтимоли.



3. Филогенетик моделлар

Nextstrain, GISAID маълумотлари асосида:

- шохланиш дарахтлари курилади;
- мутацияларнинг тарқалиш йўналишлари ўрганилади;
- вариантлар эволюцияси визуал таҳлил қилинади.

SIR+M модели: мутация билан бойитилган эпидемиологик модел

Анъанавий SIR модели вируснинг бир хил вариантда тарқалишига мос келади. Аммо SARS-CoV-2нинг бир вақтда бир неча вариантлари мавжудлиги “SIR+M” моделини қўллашга олиб келди.

Модел тузилишининг категориялари:

S — ҳимоясизлар

I₁ — биринчи вариант билан касалланганлар

I₂ — мутацияланган вариант билан касалланганлар

R — тузалганлар

Тенгламалар

$$\frac{dS}{dt} = -\beta_1 SI - \beta_2 SI_2$$

$$\frac{dI_1}{dt} = \beta_1 SI_1 - \gamma I_1 - \mu I_1$$

$$\frac{dI_2}{dt} = \beta_2 SI_2 - \gamma I_1 - \gamma I_2$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma(I_1 + I_2)$$

Бу ерда

β_1, β_2 — бирламчи ва мутацияланган вариантлар юқумлилиги, γ — тузалиш коэффиценти, μ — мутация рўй бериш тезлиги

Моделнинг асосий хусусиятларига келадиган булсак,
вариантлар ўртасида рақобат мавжуд.

Агар μ - мутация рўй бериш тезлиги катта бўлса, I_1 тезлик билан I_2 га ўтади ва шу уринда симуляция орқали “устун вариант” прогноз қилиниши мумкин бўлади.

Симуляцион ва ҳисоблаш усуллари

А) Monte Carlo симуляцияси

Стохастик мутациялар тасодифий сонлар генератори ёрдамида синтез қилинади. Яъни ҳар бир репликация актида μ эҳтимоллик билан мутация рўй беради.

Б) Агент–асосидаги моделлар

Ҳар бир инсон алоҳида “агент” сифатида моделлаштирилади. Уларда:

- инфекция эҳтимоли,
- иммун жавоб кучлиги,
- мутацияга дуч келиш эҳтимоли бўлади.

С) Генетик алгоритмлар

Мутация, кроссовер ва селекциядан иборат эволюцион жараёнлар вирус биологиясига жуда мос келади. Улар орқали:

1. оптимал тарқалиш моделлари;
2. мутация сценарийлари;
3. эпидемик ҳажмини баҳолаш мумкин.

Хулоса ва амалий тавсиялар

COVID-19 вирусининг мутация жараёнлари қанчалик тез ва кўп қиррали бўлмасин, математик моделлаштириш ушбу жараёнлар моҳиятини тушуниш ва прогноз қилишда беқиёс аҳамият касб этади.

Асосий хулосалар:

1. SARS-CoV-2 юқори мутация қобилятига эга РНК вирусидир.

2. Спайк-белокдаги мутациялар инфекциянинг эпидемиологик хусусиятларини тубдан ўзгартиради.

3. Математик моделлар (Wright–Fisher, Марков занжирлари, SIR+M) мутация динамикасини реалистик моделлаштириш имконини беради.

4. Симуляция усуллари мутацияланган вариантларнинг тарқалиш ўртасидаги рақобатни аниқ таҳлил қилади.

Тавсиялар:

- Вариантларни мунтазам равишда секвенирлаш.
- Эпидемиологик моделларни доимий равишда янгилаб бориш.
- Вакцина стратегияларини мутация динамикаси асосида қайта кўриб чиқиш.
- Математик моделларни соғлиқни сақлаш тизимига *интеграция* қилиш.

ФОЙДАЛАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР

1. COVID-19 : реабилитация и питание : руководство для врачей / В.А. Тутельян, Д.Б. Никитюк, А.В. Погожева [и др.]. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 256 с. – ISBN 978-5-9704-6339-0. – Текст : электронный // Консультант студента : [сайт]. – URL : <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970463390.html>.
2. Диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции: Организация работы в условиях многопрофильного стационара / под ред. В.И. Вечорко. – Москва : Практика, 2020. – 400 с. – ISBN 9785898161804. – Текст : электронный // ЭБС "Букап" : [сайт]. – URL : <https://www.books-up.ru/ru/book/diagnostika-ilechenie-novoj-koronavirusnoj-infekcii-11030034/>.

3. Кустова Т.В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): что должен знать педиатр? : учебно-методическое пособие / Т.В. Кустова, Т.Е. Таранушенко, О.А. Ярусова. – Красноярск : КрасГМУ, 2020. – 98 с. – Текст : электронный // ЭБС "Букап" : [сайт]. – URL : <https://www.booksup.ru/ru/book/novaya-koronavirusnaya-infekciya-covid-19-chto-dolzhen-znatpediatr-11643427/>.

4. Медико-социальная реабилитация после инфекционных заболеваний / В.А. Епифанов, Н.Д. Ющук, А.В. Епифанов [и др.]. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 560 с. – ISBN 978-5-9704-5915-7. – Текст : электронный // Консультант студента : [сайт]. – URL : <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970459157.html>.

MANBA SIFATIDA KELTIRILGAN MAQOLALAR

1. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nat Microbiol. 2020 Apr;5(4):536-44.Полный текст Аннотация
2. World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants. 2022 [internet publication].Полный текст
3. UK Health Security Agency. Investigation of SARS-CoV-2 variants: technical briefing documents on novel SARS-CoV-2 variants. 2022 [internet publication].Полный текст
4. Centers for Disease Control and Prevention. SARS-CoV-2 variant classifications and definitions. 2022 [internet publication].Полный текст

