

$u \equiv 0$ в области D^+ . В результате получили, что $u(x, y) \equiv 0$ в области D . Теорема доказана.

Литература

1. Тихонов А.Н., Самарский А.А. Уравнения математической физики. М., 1966.
2. Петровский В.Г. Лекции об уравнениях с частными производными. М., 1961.
3. Хачев М.М. Первая краевая задача для линейных уравнений смешанного типа. Нальчик, 1998.
4. Нахушев А.М. // Дифференц. уравнения. 1970. Т. 6. № 1. С. 190, 191.

Научно-исследовательский институт
прикладной математики и автоматизации
КБНЦ РАН, г. Нальчик

12 сентября 2006 г.

УДК 575.174:519.876.5

МОДЕЛИРОВАНИЕ СТРАТЕГИИ «ВЫСОКАЯ ДОЗА – УБЕЖИЩЕ» ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ГЕНЕТИЧЕСКИ МОДИФИЦИРОВАННОЙ КУКУРУЗЫ ДЛЯ ПОДАВЛЕНИЯ КУКУРУЗНОГО СТЕБЛЕВОГО МОТЫЛЬКА

© 2006 г. Е.А. Жадановская, Ю.В. Тютюнов, Р. Ардити

We have developed a reaction-diffusion model of the development of resistance to transgenic maize in the European corn borer population. Kostitzin's demo-genetic model describes local interactions between three competing pest genotypes based on a susceptible and a resistance alleles to transgenic plants, while the spatial spread of insects is modelled based on diffusion. We used this model to estimate the effects of spatial factors, including pest dispersal and the size and shape of the refuge, on the efficiency of the “high dose – refuge” strategy, which was designed to prevent or delay the development of resistance in populations of insect pests and notably in those of the European corn borer, *Ostrinia nubilalis* Hbn.

Генетические гибриды кукурузы, вырабатывающие Vt-токсин (*Bacillus thuringiensis*), были разработаны, чтобы защитить данную сельскохозяйственную культуру от группы вредителей, повреждающих внутренние ткани стебля кукурузы. В частности, Vt-кукуруза уже в течение 10 лет успешно применяется в США, Аргентине, Канаде и некоторых других странах против кукурузного мотылька (*Ostrinia nubilalis* Hbn.), являющегося одним из серьезных вредителей кукурузы. Высокая токсичность Vt-гибридов для личинок мотылька обеспечивает экономически выгодные низкие уровни заражения вредителем кукурузных полей. Однако эффективность данной биотехнологии может быть существенно снижена или полностью потеряна вследствие возможной быстрой генетической адаптации мотылька к Vt-токсину. Еще до начала коммерциализации генетически модифицированных культур результаты модельных исследований показали, что частота

Vt-устойчивого гена в популяции, подверженной регулярному воздействию Vt-токсина, может быть уменьшена благодаря интенсивному притоку Vt-восприимчивых генов из популяции, обитающей на участках немодифицированных растений, так называемых убежищ, расположенных на трансгенных полях или вблизи них [1, 2]. Такая стратегия сочетания посадки токсичных и обычных растений, получившая название «высокая доза – убежище», призвана обеспечивать задержку развития устойчивости вредителя к трансгенным культурам в течение экономически целесообразного периода времени.

Математическое моделирование представляется эффективным инструментом оптимизации стратегии, сочетающей разнообразные средства биологической защиты растительных культур от вредителей. Однако описание пространственно-временной динамики генетической структуры популяции кукурузного мотылька в пространственно-неоднородной среде, состоящей из генетически модифицированных и обычных кукурузных полей, классическими уравнениями математической генетики с формально добавленной в них диффузией (диффузионная модель Фишера–Холдена–Райта) приводит, по крайней мере, к двум проблемам. Первая связана с принципом Харди–Вайнберга, лежащим в основе классического подхода и постулирующим равновесное соотношение частот аллелей и генотипов, устанавливающееся в изолированной популяции после первой же генерации и сохраняющееся для всех последующих поколений. Использование данного принципа представляется необоснованным при изучении неравновесного переходного процесса эволюции Vt-устойчивости в популяции вредителя, в котором существенная роль принадлежит миграционному обмену между субпопуляциями мотылька, обитающими на трансгенном поле и в убежище. Второе неразрешимое в рамках классического подхода противоречие связано с областью применимости классической модели Фишера–Холдена–Райта, разработанной для видов с неперекрывающимися поколениями и с экологически самостоятельной гаплофазой [3]. Напомним, что все насекомые, и в частности кукурузный мотылек, представляют собой виды с перекрывающимися поколениями и с редуцированной гаплофазой, для которых диплофаза является основной и практически единственной формой жизнедеятельности. Следовательно, классические уравнения популяционной генетики, формально объединенные с диффузионными членами [4, 5], не в состоянии адекватно описать распространение Vt-устойчивого гена в пространственно-неоднородной популяции вредителя.

Для описания пространственно-временной динамики кукурузного мотылька в пространственно-неоднородной среде в качестве альтернативы классическому подходу мы предлагаем демо-генетическую модель, основанную на системе уравнений в частных производных типа «реакция–диффузия», в которой локальная кинетика конкурирующих генотипов мо-

тылька задается модифицированной моделью Костицына [6, 7], а пространственные перемещения насекомых описываются диффузией:

$$\begin{aligned} \partial_t N_{ss} &= W_{ss} b (N_{ss} + N_{rs} / 2)^2 / N - \alpha N_{ss} N - \mu N_{ss} + \delta \Delta N_{ss}, \\ \partial_t N_{rs} &= W_{rs} 2b (N_{ss} + N_{rs} / 2) (N_{rs} / 2 + N_{rr}) / N - \alpha N_{rs} N - \mu N_{rs} + \delta \Delta N_{rs}, \\ \partial_t N_{rr} &= W_{rr} b (N_{rs} / 2 + N_{rr})^2 / N - \alpha N_{rr} N - \mu N_{rr} + \delta \Delta N_{rr}, \\ \nabla N_{ss} \cdot \mathbf{n} &= \nabla N_{rs} \cdot \mathbf{n} = \nabla N_{rr} \cdot \mathbf{n} = 0, \quad \mathbf{x} = (x, y) \in \partial\Omega, \quad \Omega = [0, L_x] \times [0, L_y], \end{aligned} \quad (1)$$

где $N_{ij} = N_{ij}(\mathbf{x}, t)$ – плотность генотипа ij в точке $\mathbf{x} \in \Omega$ в момент времени t ($i, j = r$ или s); $N = N_{ss} + N_{rs} + N_{rr}$ – общая плотность популяции; b – коэффициент плодовитости; μ – коэффициент смертности генотипов; α – коэффициент конкуренции между ними; $W_{ij} \in [0, 1]$ – коэффициент приспособленности генотипа ij к среде, определяющий степень его устойчивости к Вт-растениям; δ – коэффициент диффузии вредителя; \mathbf{n} – внешняя нормаль к границе $\partial\Omega$, размеры поля $L_x > 1$, $L_y > 1$. Коэффициенты приспособленности W_{ij} могут также интерпретироваться как выживаемость личинок генотипа ij в зависимости от их локализации в ареале (на участках с обычной или трансгенной Вт-кукурузой).

Модификации уравнений Костицына заключаются в том, что в качестве приспособленности генотипов мы рассматриваем не коэффициенты плодовитости генотипов, а коэффициенты их выживаемости, а также предполагаем, что все экологические характеристики вредителя (коэффициенты рождаемости, смертности и конкуренции) одинаковы для различных генотипов за исключением коэффициентов приспособленности к среде. Заметим, что в пространственно однородном случае, когда коэффициенты $W_{ij} = 1$, суммирование уравнений системы (1) приводит к простому логистическому уравнению роста всей популяции: $dN/dt = bN - \mu N - \alpha N^2$. Если $b > \mu$, тогда соотношение $K = (b - \mu) / \alpha$ определяет «ёмкость среды» в отношении популяции вредителя.

Такой подход позволяет явно моделировать эволюцию Вт-устойчивой аллели в популяции с перекрывающимися поколениями и редуцированной гаплофазой, обеспечивая адекватное описание процесса отбора по признаку устойчивости к трансгенным гибридам как вблизи, так и вдали от равновесия Харди–Вайнберга.

Подчеркнем, что в биологической системе, описываемой пространственной демо-генетической моделью (1), помимо диффузионного распространения аллельных частот в пространственно-неоднородной среде возникает адвективный поток аллельных частот, индуцируемый неоднородностью пространственного распределения общей плотности популяции N и аллельных частот p_r и p_s :

$$\begin{aligned} \partial_t p_r &= b p_r (W_r - W) + \delta \Delta p_r + 2 \delta \nabla p_r \cdot \nabla \ln N; \\ \partial_t N &= N (b W - (\mu + \alpha N)) + \delta \Delta N; \end{aligned} \quad (2)$$

$$\nabla p_r \cdot \mathbf{n} = \nabla N \cdot \mathbf{n} = 0, \quad \mathbf{x} \in \partial \Omega,$$

где $p_r = (N_{rr} + N_{rs}/2)/N$; $p_s + p_r = 1$; $W_r = W_{rs} p_s + W_{rr} p_r$ – средняя приспособленность устойчивой аллели. Величина W может быть интерпретирована как средняя приспособленность всей популяции: $W = W_{ss} p_s^2 + 2W_{rs} p_s p_r + W_{rr} p_r^2$.

Модель (2) отличается от классических уравнений популяционной генетики, формально объединенных с диффузией (пространственной модели Фишера–Холдена–Райта), только членом $2\delta \nabla p_r \cdot \nabla \ln N$, который влияет на пространственное распространение Вt-устойчивой аллели r и может быть интерпретирован как адвективный член, описывающий направленный поток аллельной частоты p_r со скоростью $-2\delta \nabla \ln N$. Такая адвекция возникает за счет неоднородности пространственного распределения N и p_r и исчезает, если одна из переменных N или p_r распределена однородно.

Эффективность основной стратегии «высокая доза – убежище», управляющей Вt-устойчивостью в популяциях вредителей на трансгенных полях, зависит от ряда факторов, в частности, от интенсивности миграций насекомых между полем Вt-растений и убежищем, от размера и конфигурации убежищ. Для анализа данной проблемы на примере популяции кукурузного мотылька мы полагаем простейший случай ареала, состоящего из двух непрерывных непересекающихся участков Вt-кукурузы и убежища. В качестве убежища рассмотрим часть поля, имеющую заданную ширину (рис. 1).



Рис. 1. Пространственная конфигурация поля, состоящего из двух непрерывных участков Вt-кукурузы и убежища. Стрелками показано направление диффузионных потоков плотностей генотипов

Для проведения численных экспериментов были зафиксированы параметры модели, соответствующие моделируемому виду вредителя: $b = 9,94 \text{ г}^{-1}$, $\mu = 6,84 \text{ г}^{-1}$, $K = 147,4 \cdot 10^6$ личинок/км². Также были заданы размеры ареала $L_x = L_y = 16$ км и коэффициенты выживаемости генотипов $W_{ss}^{ref} = 1$, $W_{ss}^{Bt} = 0$, $W_{rs}^{ref} = 1$, $W_{rs}^{Bt} = 0,05$, $W_{rr}^{ref} = W_{rr}^{Bt} = 1$ (здесь верхний индекс означает место локализации генотипа на поле – в убежище (ref) или на Вt-поле (Вt)). Коэффициент диффузии δ варьировался от 0 до ∞ . В начальный момент времени $N^0 = 2,948 \cdot 10^6$ особей/км², $p_r^0 = 0,0015$, а

особи однородно распределены по пространству. При исследовании воздействия убежища на развитие Vt-устойчивости в популяции кукурузного мотылька мы оценивали время T_{10} , в течение которого частота Vt-устойчивой аллели p_r оставалась ниже 10 %, при варьировании размера однополосного убежища (рис. 1) и диффузионного коэффициента (таблица).

Время T_{10} , г., за которое частота Vt-устойчивой аллели в популяции кукурузного мотылька достигает 10 % в демо-генетической модели (1) при разных размерах убежища и значениях коэффициента диффузии вредителя

Диффузия, δ , $\text{км}^2 \cdot \text{г}^{-1}$	Размер убежища, %					
	5	10	15	20	25	30
0	24	24	24	24	24	24
0,02	24 (8)*	24 (9)	24 (9)	25 (9)	25 (9)	25 (9)
0,04	24 (8)	25 (8)	485 (9)	720 (9)	979 (9)	1262 (9)
0,05	92 (8)	266 (8)	473 (9)	700 (9)	947 (9)	1213 (9)
0,1	67 (8)	205 (8)	382 (8)	574 (9)	776 (9)	988 (9)
0,5	20 (7)	69 (8)	140 (8)	229 (8)	329 (8)	435 (8)
1	13 (7)	37 (7)	78 (8)	130 (8)	192 (8)	261 (8)
5	8 (5)	12 (7)	20 (8)	32 (8)	48 (8)	66 (9)
∞	7	7	8	8	9	9

* – в скобках даны значения времени для модели Фишера–Холдена–Райта.

В демо-генетической модели (2) при низкой подвижности вредителя ($\delta \leq 0,02 \text{ км}^2 \cdot \text{г}^{-1}$) или панмиксии ($\delta = \infty$) увеличение размера убежища малоэффективно, так как фактически не задерживает развитие Vt-устойчивости в популяции мотылька (Vt-устойчивость развивается за 7–26 лет). Для промежуточных значений δ (0,02 to 5 $\text{км}^2 \cdot \text{г}^{-1}$) T_{10} резко возрастает с увеличением размера убежища в демо-генетической модели и может достигать нескольких сотен и даже тысяч лет, подтверждая гипотезу об эффективности стратегии «высокая доза – убежище» для борьбы с адаптацией мотылька на полях Vt-кукурузы.

В модели Фишера–Холдена–Райта при тех же значениях модельных параметров для всего диапазона значений диффузионного коэффициента (от 0 до ∞) T_{10} возрастает незначительно с увеличением размера убежища: время развития Vt-устойчивости в популяции мотылька не превышает 24 лет (таблица).

Мы исследовали также влияние пространственной конфигурации убежищ на эффективность стратегии «высокая доза – убежище» для фиксированных значений процента убежища и подвижности вредителя (рис. 2). Численные эксперименты с демо-генетической моделью показали, что для

размера всего ареала мотылька $16 \times 16 \text{ км}^2$ однополосный шаблон убежища (рис. 2а) является в целом наиболее эффективным из всех рассматриваемых шаблонов (рис. 2а–ж). Расположение единственной полосы убежища в центре всего поля (рис. 2б) приблизительно вполтину сокращает время T_{10} , вычисленное для шаблона на рис. 2а, способствуя значительному росту уровня заражения Вт-поля мотыльком. Разбивка одной полосы убежища на несколько полос также снижает эффективность убежища (рис. 2в–г).

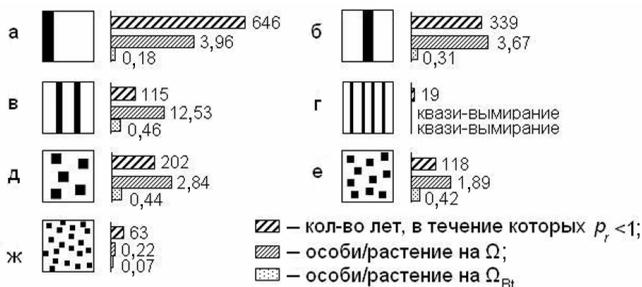


Рис. 2. Время T_{10} (годы), за которое частота Вт-устойчивой аллели достигает 10 % на всем поле Ω , и уровни заражения кукурузным мотыльком (особи/растение) на всем поле Ω и на Вт-поле $\Omega_{Вт}$, пока $p_r < 0,1$ (в течение T_{10}) в демо-генетической диффузионной модели.

Участки убежищ показаны черным цветом, Вт-участки – белым цветом.

Размер убежища фиксирован: 20 % от общей площади поля Ω для всех шаблонов.

Коэффициент диффузии $\delta \leq 0,07 \text{ км}^2 \cdot \text{г}^{-1}$. Шаблоны убежищ для поля: $16 \times 16 \text{ км}^2$

Численные эксперименты с квадратными структурами убежищ также показали, что увеличение числа убежищ за счет уменьшения их размеров при сохранении общей площади, выделенной под убежища (20 %), сильно снижает эффективность стратегии «высокая доза – убежище» (рис. 2д–ж).

Таким образом, мы показали, что переход от плотностной формы записи к частотной в (1) позволяет выявить ключевое отличие между демо-генетическим и классическим подходами: помимо диффузионного распространения аллельных частот, в демо-генетической модели (1) присутствует направленный поток генов, индуцируемый пространственной неоднородностью распределения плотности популяции вредителя. Это означает, что модель Фишера–Холдена–Райта с формально добавленной в нее диффузией адекватно описывает пространственное распространение лишь в идеальном и маловероятном случае однородного распределения общей плотности популяции в пределах всего моделируемого поля.

Ответ на вопрос о том, насколько велико может быть влияние адвективного слагаемого $2\delta \nabla \ln N \cdot \nabla p_r$ в уравнении (2), даёт сравнение результатов вычислительных экспериментов с применением обеих моделей (таблица). Как видно из таблицы, при определённых сочетаниях размера убежища и подвижности вредителя стратегия «высокая доза – убежище», моделируемая уравнениями (1), способна задержать развитие устойчивости вредителя к Вт-токсину до нескольких сотен и даже тысяч лет – результат,

который не может быть получен с применением диффузионной модели Фишера–Холдена–Райта. Заметим, что полученные для нашей демо-генетической модели значения времени T_{10} вполне способны объяснить, почему, несмотря на продолжительное и интенсивное выращивание трансгенной кукурузы в США и других странах, Вт-устойчивые насекомые-вредители до сих пор не были выявлены. Таким образом, несмотря на то, что предложенная здесь демо-генетическая модель (1) является достаточно простой, она в отличие от модели Фишера–Холдена–Райта позволяет воспроизвести и объяснить механизм стратегии «высокая доза – убежище» для борьбы с адаптацией насекомых к трансгенным растениям.

Мы также показали, что не только размер убежищ, но и их пространственная конфигурация на трансгенных полях играет ключевую роль в эффективности «высокая доза – убежище».

Литература

1. *Comins H.N.* // J. Theor. Biol. 1977. Vol. 64. P. 177–197.
2. *Alstad D.N., Andow D.A.* // Science. 1995. Vol. 268. P. 1894–1896.
3. *Абросов Н.С., Боголюбов А.Г.* Экологические и генетические закономерности сосуществования и коэволюции видов. Новосибирск, 1988.
4. *Vacher C. et al.* // J. Evol. Biol. 2003. Vol. 16. P. 378–387.
5. *Cerda H., Wright D.J.* // Agriculture, Ecosystem and Environment. 2004. Vol. 102. P. 163–174.
6. *Kostitzin V.A.* Biologie Mathématique. Paris, 1937.
7. *Свирижев Ю.М., Пасеков В.П.* Основы математической генетики. М., 1982.

Ростовский государственный университет

6 октября 2006 г.

УДК 517.956

ОБ ОДНОЙ КРАЕВОЙ ЗАДАЧЕ ДЛЯ МОДЕЛЬНОГО НАГРУЖЕННОГО ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОГО УРАВНЕНИЯ В ЧАСТНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ

© 2006 г. А.А. Токова

The problem with non-local boundary condition of second kind for loaded differential equation averaged over one of independent variables is considered in this article. Theorem of existence and uniqueness of the solution is proved.

Одним из методов приближенного решения краевых задач для дифференциальных уравнений является предложенный А.М. Нахушевым метод редукции дифференциальных уравнений к нагруженным уравнениям [1, 2]. В связи с этим вызывают интерес постановка и исследование краевых задач для нагруженных уравнений.

В данной работе для модельного нагруженного дифференциального уравнения