ESCOLA DE DOUTORAMENTO
INTERNACIONAL DA USC

Javier
López Pedrares

Tese de doutoramento

ANÁLISE E CONTENCIÓN DE EPIDEMIAS: ESTUDO DO EFECTO DA TOPOLOXÍA DA REDE E APLICACIÓN DA TEORÍA DE CONTROL ÓPTIMO AO SISTEMA

Santiago de Compostela, 2025

Programa de Doutoramento en Métodos Matemáticos e Simulación Numérica en Enxeñaría e Ciencias Aplicadas

ESCOLA DE DOUTORAMENTO
INTERNACIONAL DA USC

TESE DE DOUTORAMENTO

ANÁLISE E CONTENCIÓN DE EPIDEMIAS: ESTUDO DO EFECTO DA TOPOLOXÍA DA REDE E APLICACIÓN DA TEORÍA DE CONTROL ÓPTIMO AO SISTEMA

Autor

Javier López Pedrares

Directores: Alberto Pérez Muñuzuri e María Elena Vázquez Cendón

Titora: María Elena Vázquez Cendón

PROGRAMA DE DOUTORAMENTO EN MÉTODOS MATEMÁTICOS E SIMULACIÓN NUMÉRICA EN ENXEÑARÍA E CIENCIAS APLICADAS

SANTIAGO DE COMPOSTELA

A meus pais.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

"A amizade é o camiño da vitoria, e eu teño moitos amigos fortes!"

Ash Ketchum

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Agradecementos

A tese é, sen dúbida ningunha, un arduo camiño que require dun gran esforzo e dunha intensa paixón pola investigación. Ao mesmo tempo, a tese é amor pola ciencia e un proceso de aprendizaxe continua no que un mesmo se pon a proba e mellora as súas habilidades. Ao longo desta etapa, un enfróntase a diferentes retos e murallas que fomentan o crecemento persoal. Cando comecei este reto persoal, un compañeiro dixo: ≪A tese é un proceso de introspección≫. Co paso do tempo, descubrín o significado desta frase, pois a tese resultou ser un traballo autónomo e autodidacta no que te coñeces a ti mesmo e aprendes a xestionar as túas emocións.

Neste intre, no que se observan os froitos e se albisca a cume do traballo durante a escritura da tese, é cando debo botar a vista atrás e ver todos os chanzos que subín acompañado. Esta maratón, que semellaba imposible de rematar, non sería posible sen todas as persoas que me apoiaron, aconsellaron e viviron a experiencia comigo.

En primeiro lugar, quero expresar o meu sincero agradecemento aos meus directores de tese, Alberto Pérez Muñuzuri e María Elena Vázquez Cendón, polo seu apoio, a súa bondade e o tempo que me dedicaron ao longo destes anos. Sei que esta tese coincidiu con etapas especialmente esixentes para vós: Alberto, coa túa intensa labor de investigación, incluso nos Estados Unidos; e Elena, co reto de exercer como decana da Facultade. A pesar destas grandes responsabilidades, sempre atopastes un momento para guiarme e acompañarme neste proceso, algo polo que estarei eternamente agradecido. Soupechedes guiarme, acompañarme e coidarme, ofrecéndome consellos e retos que me fixeron crecer. Grazas por confiar en min dende o primeiro día e por ensinarme o importante que é a constancia e a paixón pola investigación. Sen a vosa orientación, este camiño tería sido moito máis complexo.

A miña paixón pola matemática aplicada e os retos que aborda aflorou nos últimos anos do grao, grazas a Óscar López Pouso e á magnífica dirección do traballo que me permitiu obter o título de graduado en Matemáticas. Sen os seus sabios consellos durante a pandemia, a miña cabeza non sería a mesma, esa cabeza curiosa que son hoxe.

Teño que cambiar de idioma e de país para continuar con estes agradecementos, por isto: Não me posso esquecer de ti, Cristiana, a minha guia e salvadora no estrangeiro. Fazes parte desta tese, tanto académica como espiritualmente. Muito obrigado por cuidar de mim e apoiar-me quando mais precisava. Foi um gosto trabalhar contigo e conhecer Aveiro.

Quero expresar tamén os meus agradecementos a todos os compañeiros do GFNL, aos que seguen nel, aos que se foron e aos que mesmo se atopan ao outro lado do charco. Grazas a todos vós por permitirme desfrutar da tese. A Vicente Pérez Muñuzuri, pola súa sabedoría, pola súa

USC

paciencia e por eses cafés tan animados que sempre alegran as mañás. A Carba, por acollerme dende un principio, ensinarme todo o que sabía e sempre estar ao meu lado. A Isma polos seus consellos dende un punto de vista máis realista. A Martín, por ser o máis aventureiro e por acompañarme fóra de Santiago. A Santi, por ser un ser de luz e tranquilidade. A Vanesa, sen dobre S, polos momentos de loucura e os plans de xubilados. A Mateo, por estafar ao meu lado, mentres adestra. A Martinho, por ser o ComicSans do grupo. A Raquel, por aportar elegancia e cordura. A Antonio, pola súa filosofía de vida. A Carolina, polas súas clases de inglés, o seu sorriso e pola súa valentía. A Jose e Adri. E a todos os demais que fixestes isto posible!

Belén, Alfredo, Sara e Marcos, que dicir de vós... Grazas por facer posible acadar este teito.

Belén, compañeira de viaxe e de vida, comezamos esta andaina practicamente xuntos e rematámola xuntos. Compartimos moitos momentos e vivencias inesquecibles: Segovia sempre no corazón. Incansable, intrépida, amante do folclore e da verbena... só falta que aprendamos a tocar a gaita! O que nos depare o futuro será, sen dúbida, mellor e de calidade. Espero seguir compartindo anécdotas e tolerías contigo. Compartimos momentos inesquecibles, viaxes, historias e milleiros de anécdotas. Levas un anaco do meu corazón e esta tese non sería o mesmo sen ti.

Alfredo, fai moitos anos que te coñezo, pero, sen lugar a dúbida, neste período fuches un piar fundamental. Grazas por aportar cordura e serenidade no piso e por ser a persoa co mellor corazón que existe. Viva a tortilla e viva ti! Levas a verbena e a festa no sangue; en algo nos tiñamos que parecer. Grazas por compartir un anaco de ti connosco.

Sara, asturiana e viaxeira, nunca sei onde te vou poder atopar, pero aló onde vaias, espero poder visitarte. Terei que levarche as cancións da Panorama para que non esquezas a terra e as verbenas galegas. Grazas pola confianza, grazas por ser unha xubilada coma min e grazas por todos os consellos e folgas que temos que montar. Eres lluz!

Marcos, o ventilador do grupo, sempre apoiándome e aguantando as miñas frustracións. Contribuíndo e facéndote matemático nesta tese, mil grazas por estar todos os días e facerme rir. Grazas por sacar a relucir o valor do compañeirismo e o importante que é ter onde apoiarte nos días máis tristes. Polas tardes de reflexión e polas conversas tendidas sobre o futuro próximo e todo o que queda por vivir.

Grazas aos meus amigos e amigas que me acompañan dende que eramos ananos. A Sergio, polas festas e pola vida, por ser sempre o meu apoio académico e científico. Moita forza, pequeno funcionario! A Manu, por ser o mangante e o cabra tola, grazas por saber sempre como axudar. Non me podo esquecer dos que coñecín no grao. Grazas, Manu, Alba, Iria, Juanma e Miguel, por poder coñecervos e compartir anos con vós. Tampouco me esquezo de todos os doutorandos da facultade; sodes persoas incribles. Nin, moito menos, da xente que día tras día animou as comidas e fixo máis solleiro este camiño. E, por suposto, a todas as persoas que me deu Santiago de Compostela, unha cidade fantástica, chea de xente fermosa e entrañable!

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Para pechar este libro, grazas á miña familia, comezando polos meus pais. Sodes a miña vida e quen me deu a vida. Grazas por ensinarme que podo con todo e que loite polos meus soños, sen importar o que digan os demais. A miña nai, por ensinarme a querer e a loitar; a meu pai, por aportar sempre graza á vida e pola súa pouca paciencia. A meus tíos e aos meus padriños, grazas pola vosa alegría e pola boa familia que nos une. A meus avós que onde esteades, sempre vos recordarei!

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Índice xeral

Agradecementos **5**

Resumo **11**

Resumen **13**

Abstract **15**

1 Introdución **17**
1.1 Motivación natural, obxectivo e alcance 18
1.2 Mecanismos básicos que dan orixe á vida 20
1.3 Enfermidades infecciosas 23
1.4 Redes complexas na diseminación de enfermidades 26

2 Metodoloxía **28**
2.1 Redes complexas 29
2.1.1 Formulación matemática 29
2.1.2 Parámetros e características 30
2.1.3 Modelo de Erdös-Rényi 32
2.1.4 Modelo de Barabási-Albert 32
2.1.5 Modelo de Watts-Strogatz 33
2.2 Estudo analítico de estabilidade linear de puntos de equilibrio 33
2.2.1 Sistemas autónomos. Puntos de equilibrio. 34
2.2.2 Estabilidade mediante linearización 35
2.3 Modelos matemáticos en epidemioloxía 36
2.3.1 Modelos de crecemento e competición entre especies 36
2.3.1.1 Modelo de Malthus 36
2.3.1.2 Modelo de Verhulst 36
2.3.1.3 Modelos de Lotka-Volterra 37
2.3.2 Modelos compartimentais 38
2.3.2.1 Modelo SI 39
2.3.2.2 Modelo SIS 40
2.3.2.3 Modelo SIR 40
2.3.2.4 Modelo SIRI 41
2.3.3 Modelos de contacto 43
2.3.3.1 Formulación matemática 43
2.3.3.2 Modelo SIR de contacto 44

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

2.3.3.3 Modelo SIRI de contacto 44

3 Resultados e discusión **45**
3.1 Efecto das redes na dispersión de enfermidades 47
3.1.1 Modelo nun único hóspede 47
3.1.1.1 Ecuacións do modelo 48
3.1.1.2 Resolución numérica e resultados 48
3.1.2 Modelo acoplado 52
3.1.2.1 Modelo sen reinfección 52
3.1.2.1.1 Ecuacións do modelo 54
3.1.2.1.2 Algoritmo empregado 54
3.1.2.1.3 Resolución numérica e resultados 57
3.1.2.2 Modelo con reinfección 58
3.1.2.2.1 Ecuacións do modelo 60
3.1.2.2.2 Algoritmo empregado 60
3.1.2.2.3 Resolución numérica e resultados 61
3.1.2.3 Discusión 72
3.1.3 Modelo de competición-mutación 73
3.1.3.1 Metodoloxía 73
3.1.3.2 Resultados 75
3.1.3.3 Discusión 79
3.2 Control óptimo aplicado á epidemioloxía 80
3.2.1 Modelo de competición-mutación libre de control 81
3.2.2 Modelo de competición-mutación con control 84
3.2.2.1 Problema de control óptimo viral 85
3.2.2.2 Estudo analítico do problema cun control constante 86
3.2.2.3 Simulacións numéricas para o problema de control óptimo (OCP) utilizando un método directo 89
3.2.2.4 Problema de control óptimo viral con restricións no estado e no control 91
3.2.2.5 Simulacións numéricas para o (OCP-WSC) utilizando un método directo 93
3.2.3 Discusión 93

4 Conclusións **95**
4.1 Conclusións xerais 95
4.2 Traballo futuro 97

A Non linearidade mínima para a inestabilidade de Turing nun modelo matemático autocatalítico **98**
A.1 Introdución 98
A.2 Inestabilidade de Turing 99
A.2.1 Formulación matemática 99
A.2.2 Proceso autocatalítico xeral 100
A.3 Resultados 101
A.3.1 Caso u^{α} $(\beta = 0)$ 102
A.3.2 Caso uv $(\beta = 1)$ 103

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

A.3.3 Caso uv^{β} ($\beta \geq 2$) 104
A.3.4 Efecto da difusión cruzada no grao de non linearidade 107
A.4 Resumo e conclusións 108

Abreviaturas **109**

Índice de figuras **110**

Índice de cadros **114**

Índice de publicacións **115**

Permisos de copyright **117**

Información sobre financiamento **121**

Bibliografía **122**

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Resumo

Nos sistemas biolóxicos, e máis concretamente no contexto das enfermidades infecciosas, existen unha serie de interaccións complexas entre os organismos que cohabitan nun mesmo individuo. Estes microorganismos, en concreto os virus, compiten polos mesmos recursos para a súa supervivencia e reprodución. A súa proliferación depende, maioritariamente, da súa capacidade para adaptarse ao medio e superar a competencia con outras especies ou cepas. Dentro deste marco os virus seguen unha dinámica evolutiva onde as mutacións e adaptacións desempeñan unha chave na súa supervivencia.

Os modelos matemáticos que se empregan neste estudo permiten analizar as interaccións dos virus, así como a súa evolución, dentro das regras que rexen a súa competición. Á hora de analizar estes modelos de dinámica viral examinamos como distintas cepas virais interactúan entre si ata acadar un dos principios básicos da bioloxía: o principio de exclusión competitiva. Este principio formula que unicamente unha das especies será capaz de dominar o nicho que habita ao longo do tempo. No caso dos virus, isto implica que, cando introducimos múltiples cepas, cabe esperar que unha delas prevaleza ao longo do tempo, debido aos mecanismos de adaptación e evasión das defensas do hóspede.

A dinámica de competición comentada non ocorre de maneira illada. En realidade, os organismos hóspedes, como poden ser os humanos ou os animais, non estamos illados, senón que formamos auténticas redes complexas de interacción. Estas redes entre os individuos afectan á forma na que as enfermidades infecciosas se propagan. A través das redes complexas, os virus poden diseminarse, seguindo un patrón que depende da estrutura considerada. Neste senso, as redes son clave para entender os procesos de contaxio, debido que unha lixeira modificación na estrutura das interaccións pode cambiar a velocidade da expansión dunha pandemia.

A través da análise destas redes, tratamos de entender o impacto que teñen as distintas topoloxías de rede sobre o desenvolvemento temporal dunha pandemia. Algúns tipos de redes, como as redes aleatorias, favorecen unha propagación máis rápida, mentres que outras, como as redes menos conectadas, poden retardar a expansión dos virus. Este tipo de análise é crucial cando se deseñan políticas públicas ou se adoptan medidas de control para mitigar os efectos dunha epidemia, xa que as intervencións deben adaptarse á estrutura da rede.

Esta tese céntrase no estudo da diseminación dos virus a través das redes de interacción. O obxectivo da tese é explorar os procesos e dinámicas subxacentes da interacción individuo-individuo, individuo-virus e virus-virus. Para isto, exploraremos o emprego de modelos matemáticos e simulación numérica co obxectivo de probar o efecto das redes de

interacción na diseminación das enfermidades.

A tese comeza cun capítulo introdutorio que motiva e marca os obxectivos do traballo. A continuación, neste primeiro capítulo introducimos os mecanismos que dan orixe á vida, as enfermidades infecciosas e as redes complexas. Nel facemos fincapé na relevancia histórica e a na evolución matemática dos conceptos anteriores. Ademais, amosamos a relevancia das matemáticas nas orixes da vida, dando lugar a un estudo subxacente da tese.

O segundo capítulo presenta a metodoloxía xeral da tese. Neste apartado describimos o estado da arte e os fundamentos matemáticos das redes complexas e dos modelos matemáticos de enfermidades infecciosas. Sen esquecer o estudo analítico dos puntos de equilibrio dos sistemas subxacentes. Aquí detallamos os tipos de modelos que empregamos ao longo da tese, como os modelos de Lotka-Volterra, os modelos SIR ou os modelos de contacto, que permiten examinar as dinámicas das enfermidades e a súa propagación segundo a estrutura da poboación.

No terceiro capítulo, amosamos os resultados e a discusión de tres estudos realizados durante o período da tese. Nun primeiro bloque, amosamos como as redes de interacción permiten modificar a evolución das pandemias e mesmo a dinámica de competición entre as diferentes cepas de virus, como víñamos anticipando. Ademais, clasificamos os organismos que dominan o sistema, en presenza e ausencia de mutacións. Na parte final deste capítulo, introducimos a teoría de control óptimo para controlar as mutacións virais. Amosamos os resultados que permiten minimizar o efecto da enfermidade nun único individuo co menor custo de medicamento posible.

Para pechar a tese, o último capítulo presenta as conclusións xerais e o traballo futuro que xorde como preguntas abertas á investigación. Novas liñas de investigación poderían explorar técnicas de control óptimo que melloren a dosificación de medicamentos nunha rede de individuos.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Resumen

En los sistemas biológicos, y más concretamente en el contexto de las enfermedades infecciosas, existen una serie de interacciones complejas entre los organismos que cohabitan en un mismo individuo. Estos microorganismos, en concreto los virus, compiten por los mismos recursos para su supervivencia y reproducción. Su proliferación depende, mayoritariamente, de su capacidad para adaptarse al medio y superar la competencia con otras especies o cepas. Dentro de este marco, los virus siguen una dinámica evolutiva donde las mutaciones y adaptaciones desempeñan un papel clave en su supervivencia.

Los modelos matemáticos que se emplean en este estudio permiten analizar las interacciones de los virus, así como su evolución, dentro de las reglas que rigen su competición. Al analizar estos modelos de dinámica viral examinamos cómo distintas cepas virales interactúan entre sí hasta alcanzar uno de los principios básicos de la biología: el principio de exclusión competitiva. Este principio formula que únicamente una de las especies será capaz de dominar el nicho que habita a lo largo del tiempo. En el caso de los virus, esto implica que, cuando introducimos múltiples cepas, cabe esperar que una de ellas prevalezca a lo largo del tiempo, debido a los mecanismos de adaptación y evasión de las defensas del huésped.

La dinámica de competición comentada no ocurre de manera aislada. En realidad, los organismos huéspedes, como pueden ser los humanos o los animales, no estamos aislados, sino que formamos auténticas redes complejas de interacción. Estas redes entre los individuos afectan la forma en que las enfermedades infecciosas se propagan. A través de las redes complejas, los virus pueden diseminarse, siguiendo un patrón que depende de la estructura considerada. En este sentido, las redes son clave para entender los procesos de contagio, debido a que una ligera modificación en la estructura de las interacciones puede cambiar la velocidad de expansión de una pandemia.

A través del análisis de estas redes, tratamos de entender el impacto que tienen las distintas topologías de red sobre el desarrollo temporal de una pandemia. Algunos tipos de redes, como las redes aleatorias, favorecen una propagación más rápida, mientras que otras, como las redes menos conectadas, pueden retardar la expansión de los virus. Este tipo de análisis es crucial cuando se diseñan políticas públicas o se adoptan medidas de control para mitigar los efectos de una epidemia, ya que las intervenciones deben adaptarse a la estructura de la red.

Esta tesis se centra en el estudio de la diseminación de los virus a través de las redes de interacción. El objetivo de la tesis es explorar los procesos y dinámicas subyacentes de la interacción individuo-individuo, individuo-virus y virus-virus. Para esto, exploraremos el empleo de modelos matemáticos y simulación numérica con el objetivo de probar el efecto de

las redes de interacción en la diseminación de las enfermedades.

La tesis comienza con un capítulo introductorio que motiva y marca los objetivos del trabajo. A continuación, en este primer capítulo, introducimos los mecanismos que dan origen a la vida, las enfermedades infecciosas y las redes complejas. En él hacemos hincapié en la relevancia histórica y la evolución matemática de los conceptos anteriores. Además, mostramos la relevancia de las matemáticas en los orígenes de la vida, dando lugar a un estudio subyacente de la tesis.

El segundo capítulo presenta la metodología general de la tesis. En este apartado describimos el estado del arte y los fundamentos matemáticos de las redes complejas y de los modelos matemáticos de enfermedades infecciosas. Sin olvidar el estudio analítico de los puntos de equilibrio de los sistemas subyacentes. Aquí detallamos los tipos de modelos que empleamos a lo largo de la tesis, como los modelos de Lotka-Volterra, los modelos SIR o los modelos de contacto, que permiten examinar las dinámicas de las enfermedades y su propagación según la estructura de la población.

En el tercer capítulo, mostramos los resultados y la discusión de tres estudios realizados durante el periodo de la tesis. En un primer bloque, mostramos cómo las redes de interacción permiten modificar la evolución de las pandemias pandemias y la dinámica de competición entre las diferentes cepas de virus, como veníamos anticipando. Además, clasificamos los organismos que dominan el sistema, en presencia y ausencia de mutaciones. En la parte final de este capítulo, introducimos la teoría de control óptimo para controlar las mutaciones virales. Mostramos los resultados que permiten minimizar el efecto de la enfermedad en un único individuo con el menor coste de medicamento posible.

Para cerrar la tesis, el último capítulo presenta las conclusiones generales y el trabajo futuro que surge como preguntas abiertas a la investigación. Nuevas líneas de investigación podrían explorar técnicas de control óptimo que mejoren la dosificación de medicamentos en una red de individuos.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Abstract

In biological systems, and more specifically in the context of infectious diseases, there are a series of complex interactions between organisms that coexist within the same individual. These microorganisms, particularly viruses, compete for the same resources for their survival and reproduction. Their proliferation depends primarily on their ability to adapt to the environment and overcome competition with other species or strains. Within this framework, viruses follow an evolutionary dynamic where mutations and adaptations play a key role in their survival.

The mathematical models used in this study, along with the rules that govern their competition, allow for the analysis of viral interactions as well as their evolution. When analyzing these models of viral dynamics, we examine how different viral strains interact until they reach one of the fundamental principles of biology: the competitive exclusion principle. This principle states that only one species will be able to dominate the niche it inhabits over time. In the case of viruses, this implies that when multiple strains are introduced, one of them is expected to prevail over time due to adaptation mechanisms and evasion of the host's defenses.

The competitive dynamics described do not occur in isolation. In reality, host organisms, such as humans or animals, are not isolated but rather form true complex interaction networks. These networks between individuals affect the way infectious diseases spread. Through complex networks, viruses can disseminate following a pattern that depends on the considered structure. In this sense, networks are key to understanding contagion processes, as a slight modification in the interaction structure can change the speed at which a pandemic spreads.

Through the analysis of these networks, we aim to understand the impact that different network topologies have on the temporal development of a pandemic. Some types of networks, such as random networks, favor faster propagation, while others, such as less connected networks, may slow down the spread of viruses. Since interventions must be adapted to the network structure, this type of analysis is crucial when designing public policies or adopting control measures to mitigate the effects of an epidemic.

This dissertation focuses on the study of viral dissemination through interaction networks. The objective of this work is to explore the underlying processes and dynamics of host-to-host, host-to-virus, and virus-to-virus interactions. To achieve this, we will explore the use of mathematical models and numerical simulations to examine the effect of interaction networks on the spread of diseases.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

The dissertation begins with an introductory chapter that outlines the motivation and

objectives of the study. In this first chapter, we introduce the mechanisms that give rise to life, infectious diseases, and complex networks. We emphasize their historical relevance and the mathematical evolution of these concepts; additionally, we highlight the significance of mathematics in the origins of life, providing a foundational study for this work.

The second chapter presents the general methodology of the dissertation. In this section, we describe the state of the art and the mathematical foundations of complex networks and infectious disease models, without overlooking the analytical study of equilibrium points in the underlying systems. Here, we detail the types of models used throughout the dissertation, such as the Lotka-Volterra models, SIR models, and contact models, which allow us to examine disease dynamics and their spread according to population structure.

In the third chapter, we present the results and discussion of three studies conducted during the dissertation period. In the first section, we show how interaction networks modify the evolution of pandemics and even the competitive dynamics between different viral strains, as previously anticipated. Furthermore, we classify the organisms that dominate the system in the presence and absence of mutations. In the final part of this chapter, we introduce optimal control theory as a method to regulate viral mutations. We present results that show case a minimization of the effect of the disease on an individual while incurring the lowest possible medication cost.

To conclude the dissertation, the final chapter presents the general conclusions and future work that emerge as open questions for further research. New research directions could explore optimal control techniques to improve drug dosing within a network of individuals.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Capítulo 1

Introdución

Parte do texto, dos cadros e das figuras deste capítulo foron reproducidas das seguintes publicacións:

(I) López-Pedrares, J.[1,2,3], Vázquez-Cendón, M. E.[1,3], & Muñuzuri, A. P.[1,2,4] (2023). Interactions between hosts affect virus competition mechanism within an infectious strain. Chaos, Solitons & Fractals, **170**, 113344. ISSN: 0960-0779. DOI: https://doi.org/10.1016/j.chaos.2023.113344.

(II) López-Pedrares, J.[1,2,3], Suárez-Vázquez, M.[1,2], Pérez-Mercader, J.[4,5], & Muñuzuri, A. P.[1,2,4] (2024). Minimum nonlinearity for pattern-forming Turing instability in a mathematical autocatalytic model. arXiv preprint arXiv:2412.13783. DOI: https://doi.org/10.48550/arXiv.2412.13783

(III) López-Pedrares, J.[1,2,3], Silva, C. J.[6,7], Vázquez-Cendón, M. E.[1,3], & Muñuzuri, A. P.[1,2,4] (2024). Optimal control applied to viral competition. arXiv preprint arXiv:2411.18998. DOI: https://doi.org/10.48550/arXiv.2411.18998

(IV) López-Pedrares, J.[1,2,3], Vázquez-Cendón, M. E.[1,3], & Muñuzuri, A. P.[1,2,4] (2025). Viral mutation spread controlled by inter-host network dynamics. arXiv preprint arXiv:2502.18472. DOI: https://doi.org/10.48550/arXiv.2502.18472

[1]Galician Center for Mathematical Research and Technology (CITMAga), 15782 Santiago de Compostela, Spain
[2]Group of Nonlinear Physics, Universidade de Santiago de Compostela, 15782 Santiago de Compostela, Spain
[3]Department of Applied Mathematics, Universidade de Santiago de Compostela, 15782 Santiago de Compostela, Spain
[4]Department of Earth and Planetary Sciences, Harvard University, Cambridge, MA 02138, USA
[5]Santa Fe Institute, Santa Fe, NM 87501, USA
[6]Department of Mathematics, ISTA, Iscte - Instituto Universitário de Lisboa, 1649-026 Lisbon, Portugal
[7]Center for Research and Development in Mathematics and Applications (CIDMA), Department of Mathematics, University of Aveiro, 3810-193 Aveiro, Portugal

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Neste capítulo introdutorio, discutimos a motivación, o obxectivo e o alcance desta tese, facendo fincapé no deseño e aplicación de modelos matemáticos de difusión de enfermidades infecciosas a través de poboacións. Polo tanto, é preciso establecer unha comprensión exhaustiva dos antecedentes históricos e matemáticos dos mecanismos que orixinan a vida, da viroloxía e da diseminación das enfermidades infecciosas.

1.1 Motivación natural, obxectivo e alcance

O campo de aplicación das matemáticas é un abano moi amplo e diverso. Como ben sabemos moitas das aplicacións destas son outras ciencias como poden ser a bioloxía, a física, a química ou a medicina. Neste senso, nos últimos séculos producíronse grandes avances en matemática aplicada.

Non obstante, o emprego das matemáticas para a resolución de problemas prácticos remóntase ás civilizacións antigas. Os babilonios empregaron pois técnicas alxébricas para predicir movementos planetarios e eclipses [Neugebauer, 1969]. Do mesmo xeito, os antigos gregos proporcionaron unha base teórica e aplicaron métodos matemáticos para resolver problemas da enxeñaría.

Ao longo dos séculos XVIII e XIX, a matemática aplicada experimentou unha gran expansión grazas ao electromagnetismo e á mecánica de fluídos. Por exemplo as ecuacións de Navier-Stokes son o piar no que asentan as súas bases os estudos de fluídos en enxeñaría e meteoroloxía [Landau and Lifshitz, 1987, Batchelor, 2000].

No que compete a esta tese é o desenvolvemento das matemáticas na medicina e na bioloxía o piar a desenvolver. Os primeiros intentos de comprender as dinámicas das epidemias foron a finais do século XVIII con Daniel Bernoulli, que analizou o impacto de inocular a poboación co obxectivo de prever as infeccións pola varíola [Bernoulli, 1766]. No século XIX, John Snow, considerado o pai da epidemioloxía moderna, empregou ferramentas estatísticas para demostrar que o brote de cólera na cidade de Londres fora producido por unha fonte de auga contaminada. Ao longo do século XX, os modelos compartimentais, propostos por Kermack e McKendrick en [Kermack and McKendrick, 1927], asentaron as bases matemáticas de como estudar as enfermidades que se propagan a través de poboacións. Os modelos de caixas, como o SIR, foron empregados e reformulados para incluír efectos como a vacinación ou as corentenas. Durante a pandemia da COVID-19, empregar ferramentas matemáticas foi clave para predicir curvas epidemiolóxicas ou para avaliar o impacto de políticas de saúde pública [Carballosa et al., 2021b, Carballosa et al., 2022].

Ademais, as matemáticas tamén contribuíron no desenvolvemento de tratamentos médicos que empregan ecuacións diferencias ordinarias para modelar o efecto de medicamentos no corpo humano [Murray, 2007]. Por outra banda, coa introdución de métodos de control óptimo é posible optimizar intervencións como campañas de vacinación ou tratamentos, así como analizar como controlar a evolución de mutacións virais [Lenhart and Workman, 2007].

En bioloxía, a introdución de modelos matemáticos permitiu analizar procesos extremadamente complexos como a dinámica poboacional nos ecosistemas e de novo a propagación de enfermidades. Un claro exemplo é o modelo de Lotka-Volterra, 1926, que describe as interaccións depredador-presa [Murray, 2007]. Este modelo foi amplamente estudado ao longo do século XX e fóronlle introducindo novas modificacións e alternativas que permiten modelar diferentes escenarios de dinámica poboacional.

Por outra banda, a integración das matemáticas coa computación permitiu explorar os fenómenos complexos expostos con anterioridade. Na era dixital actual, estes modelos foron adaptados e resoltos mediante a simulación numérica, acadando avances significativos en epidemioloxía e ecoloxía.

O traballo de Alan Turing [Turing, 1952] ofreceu unha nova perspectiva sobre como procesos bioquímicos simples poden xerar patróns nos seres vivos. A través do seu modelo de reacción-difusión, mostrou que a interacción entre reaccións químicas e difusión espacial pode dar lugar a estruturas organizadas a partir dun estado inicial homoxéneo. Esta teoría permite explicar a aparición de patróns como as franxas dunha cebra ou as manchas dos leopardos, mais tamén fornece un marco xeral para comprender procesos en múltiples dominios da ciencia.

A inestabilidade de Turing, base do seu modelo, describe como pequenas perturbacións nun sistema poden amplificarse e dar lugar a patróns complexos debido á interacción entre difusión e reaccións químicas. Estes modelos non só explican a morfoxénese, senón que tamén serviron para estudar a propagación de enfermidades infecciosas en contextos históricos. Durante a Idade Media, a evolución das epidemias podía describirse mediante sistemas difusivos, onde a enfermidade avanzaba a través de ondas epidémicas que se propagaban xeograficamente, seguindo unha dinámica similar aos modelos de reacción-difusión [Murray, 2003].

Porén, a propagación das enfermidades na sociedade actual non segue unha dinámica puramente difusiva. Coa globalización, as interaccións humanas dependen de estruturas de contacto moito máis complexas, onde os desprazamentos e as conexións a longa distancia xogan un papel fundamental. Aquí entran en xogo as redes complexas, que ofertan un marco axeitado para modelar a transmisión de enfermidades ao capturar a heteroxeneidade dos contactos entre individuos.

A través de modelos baseados en redes complexas, como os propostos en [Pastor-Satorras and Vespignani, 2001], é posible estudar a propagación de enfermidades en poboacións onde a conectividade non é uniforme, senón que segue distribucións de grao altamente heteroxéneas. Isto permite mellorar a comprensión da dinámica epidémica e deseñar estratexias de intervención máis efectivas, como campañas de vacinación ou corentenas.

En ecoloxía, os modelos baseados en redes complexas tamén demostraron ser fundamentais para estudar as interaccións entre especies. As redes ecolóxicas, que representan interaccións como as relacións depredador-presa, presentan patróns emerxentes que recordan a dinámica descrita por Turing. A combinación de interaccións locais dá lugar a estruturas globais, reflectindo a autoorganización característica dos sistemas complexos [Bascompte, 2009].

O obxectivo principal desta tese é pois, analizar e desenvolver modelos matemáticos que describan os procesos de difusión e propagación en sistemas biolóxicos e epidemiolóxicos, establecendo conexións entre conceptos clásicos e enfoques contemporáneos. En particular, busca integrar modelos matemáticos como o SIR, Lotka-Volterra e reacción-difusión co marco das redes complexas, ofrecendo un enfoque interdisciplinar que permita abordar problemas como a transmisión de enfermidades infecciosas e as dinámicas ecolóxicas. Este enfoque será aplicado a casos prácticos que inclúan epidemias, co obxectivo de comprender mellor os mecanismos subxacentes e deseñar ferramentas de predición útiles. Ademais, integrar a teoría de control óptimo permite modelar mutacións virais en escenarios nos que se poden mitigar cepas máis perigosas ou potencialmente resistentes a tratamentos. O desenvolvemento destas ferramentas é clave nun contexto global onde os brotes epidémicos son unha ameaza constante e onde as dinámicas biolóxicas son cada vez máis complexas.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

O alcance desta investigación abarca dende os fundamentos teóricos ata a implementación computacional de simulacións numéricas que permitan validar os modelos propostos. A tese explorará a evolución histórica dos modelos matemáticos aplicados ás ciencias biolóxicas, dende os primeiros intentos ata as contribucións modernas baseadas na computación e as redes complexas. Ademais, avaliarase a capacidade dos modelos para representar dinámicas locais e globais, como a transmisión epidémica entre poboacións.

Por último, a investigación busca contribuír ao avance da modelización interdisciplinar, establecendo pontes entre a bioloxía, a medicina e as matemáticas. Preténdese destacar o papel das redes complexas como un marco integrador capaz de unificar modelos clásicos e modernos, proporcionando solucións prácticas para desafíos contemporáneos como o control de epidemias e o estudo dos mecanismos de formación e difusión biolóxica.

1.2 Mecanismos básicos que dan orixe á vida

No último século, a ciencia tratou de explicar os procesos que emprega a natureza para construír e controlar as diferentes estruturas que dan orixe á vida, dende a nivel microscópico como a nivel macroscópico, como as que se amosan na Figura 1.1. Por exemplo, a pigmentación na pel de certos animais [Kondo and Asai, 1995], a formación de estruturas nas galaxias [Nozakura and Ikeuchi, 1984] ou a formación de patróns en diferentes ámbitos científicos [Walgraef, 2012].

Hai dous mecanismos fundamentais que determinan a evolución de estruturas e comportamentos na bioloxía. Por un lado, está a presenza de ondas en sistemas biolóxicos [Murray, 2007]. Estas ondas, coñecidas como autoondas, son substancialmente diferentes das ondas na mecánica clásica xa que non requiren un medio elástico para propagarse, senón que emerxen de procesos non lineais e dependen da interacción local entre os compoñentes do sistema. As autoondas presentan propiedades características, como a capacidade de propagación sen alteración da súa forma, a existencia de limiares de excitación e a posible formación de frentes de onda estacionarios. Exemplos de autoondas inclúen os impulsos nerviosos, as ondas químicas en reaccións do tipo Belousov-Zhabotinsky e os patróns dinámicos observados en poboacións biolóxicas, [Zhabotinsky and Zaikin, 1973]. Unha comparación das ondas clásicas e autoondas pódese ver no Cadro 1.1.

Característica	**Ondas Clásicas**	**Autoondas**
Conservación de enerxía	Si	Non
Conservación da amplitude e forma da onda	Non	Si
Existen en sistemas non lineais	Non	Si
Reflexión	Si	Non
Dependencia do medio físico	Si	Non
Poden propagarse sen altera a súa forma	Non	Si
Aniquilación	Non	Si
Interferencia	Si	Non
Difracción	Si	Si

Cadro 1.1: Comparación entre ondas clásicas e autoondas. Adaptada de [Krinsky, 2012].

Por outro lado, a inestabilidade de Turing permite describir o mecanismo polo cal un sistema inicialmente homoxéneo pode autoorganizarse de maneira espontánea, dando lugar a estruturas espaciais organizadas. Os modelos de reacción-difusión, baseados en ecuacións en derivadas parciais, explican como a interacción entre difusión e reacción química pode xerar patróns estacionarios con simetrías ben definidas [Turing, 1952]. Este mecanismo é fundamental para comprender a morfoxénese e a aparición de estruturas na natureza, como a pigmentación dos animais ou a organización de tecidos biolóxicos.

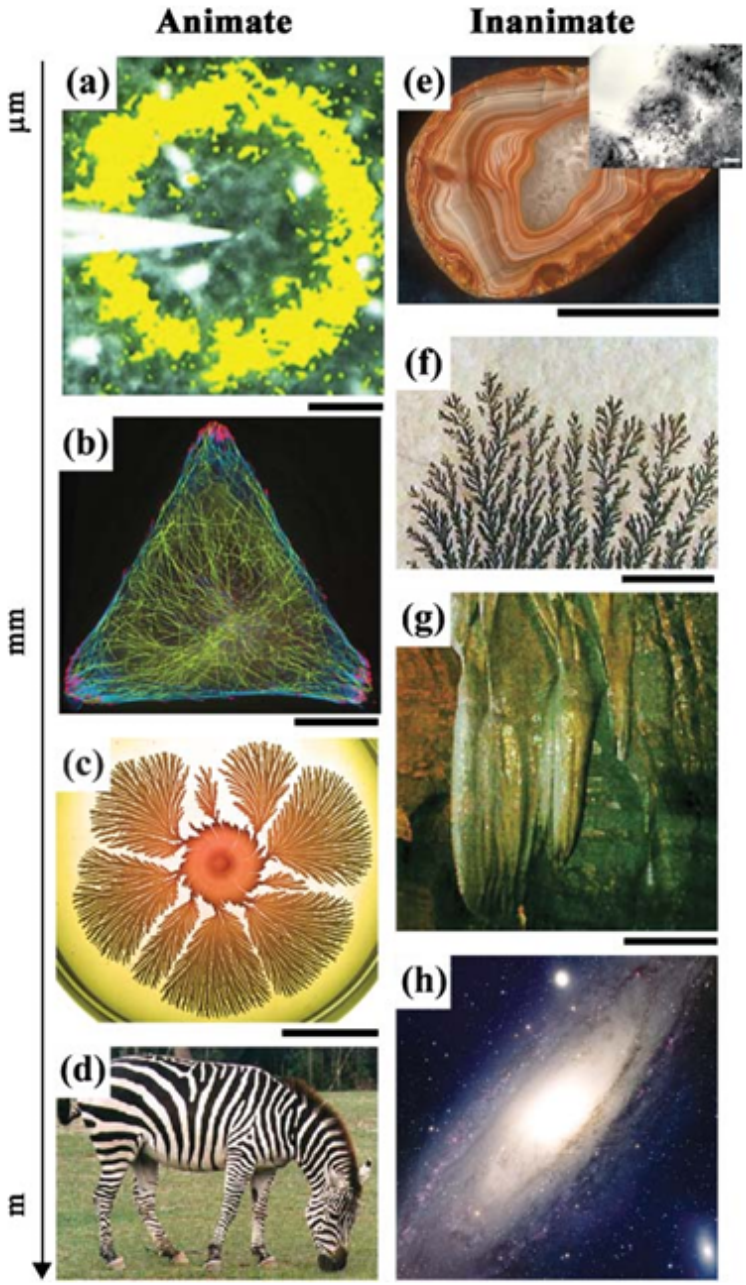


Figura 1.1: Exemplos de diversos patróns na natureza a diferentes escalas. Fonte: [Grzybowski et al., 2005].

Matematicamente, un sistema de reacción-difusión é un conxunto de ecuacións en derivadas parciais da forma:

$$\begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial t} &= f(u,v) + D_u \nabla^2 u, \\ \frac{\partial v}{\partial t} &= g(u,v) + D_v \nabla^2 v, \end{aligned} \tag{1.1}$$

onde $u(x,t)$ e $v(x,t)$ representan concentracións químicas que varían no espazo e no tempo, D_u e D_v son os coeficientes de difusión, e $f(u,v)$ e $g(u,v)$ describen as interaccións non lineais entre as diferentes especies. Estes sistemas permiten explicar a aparición de patróns, como as raias das cebras ou as manchas dos leopardos [Murray, 2007]. Tamén permiten explicar a propagación de sinais en nervios, as ondas no corazón e, incluso, a interacción entre diferentes individuos da mesma especie como a ameba *Dictyostelium discoideum* [Gerisch, 1971].

A teoría de bifurcacións non só explica a aparición de patróns, senón tamén a súa diversidade. Por exemplo, pequenas variacións nas condicións iniciais ou nos parámetros do sistema poden dar lugar a resultados completamente diferentes, o que reflicte a sensibilidade destes sistemas ás condicións iniciais [Kuznetsov et al., 1998].

O traballo de Turing amosou un paradoxo, a difusión en lugar de homoxeneizar o sistema, pode desequilibralo baixo certas condicións, dando lugar ás inestabilidades de Turing. Ditas condicións afirman que o sistema dispón dun punto fixo estable en ausencia de difusión e en presenza da difusión o punto vólvese inestable. Cando se cumpren estas dúas condicións, as pequenas perturbacións distribuídas espacialmente nun sistema estendido amplifican debido ao efecto de difusión e o sistema evoluciona cara unha estrutura non homoxénea estendida espacialmente cunha lonxitude de onda ben definida que está determinada pola non linearidade das ecuacións. Estas estruturas estacionarias estendidas espacialmente chámanse patróns de Turing.

Estas dúas condicións pódense expresar matematicamente do seguinte xeito. A primeira condición di que o sistema sen os termos de difusión ten un punto fixo estable (u_0, v_0). En termos de análise de estabilidade lineal, isto significa que a parte real dos dous valores propios da matriz xacobiana é negativa [Strogatz, 2018]. A matriz xacobiana, A, vén dada por:

$$A = \begin{pmatrix} f_u(u,v) & f_v(u,v) \\ g_u(u,v) & g_v(u,v) \end{pmatrix}. \tag{1.2}$$

Se (u_0, v_0) debe ser un punto fixo estable, deben cumprirse as dúas condicións seguintes:

- *Condición 1*: $\mathrm{tr}(A) = f_u(u_0,v_0) + g_v(u_0,v_0) < 0$,
- *Condición 2*: $\det(A) = f_u(u_0,v_0)\, g_v(u_0,v_0) - f_v(u_0,v_0)\, g_u(u_0,v_0) > 0$.

Para presentar unha inestabilidade de Turing, debe cumprirse outra condición cando se considere a difusión. O punto fixo (u_0, v_0) vólvese inestable para algúns valores dos coeficientes de difusión para polo menos unha lonxitude de onda na perturbación estendida inicial. Seguindo [Kapral and Showalter, 2012] isto tradúcese na seguinte condición matemática:

- *Condición 3*: $\Delta(m^2) = (f_u(u_0,v_0) - m^2 D_u)(g_v(u_0,v_0) - m^2 D_v) < 0$,

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

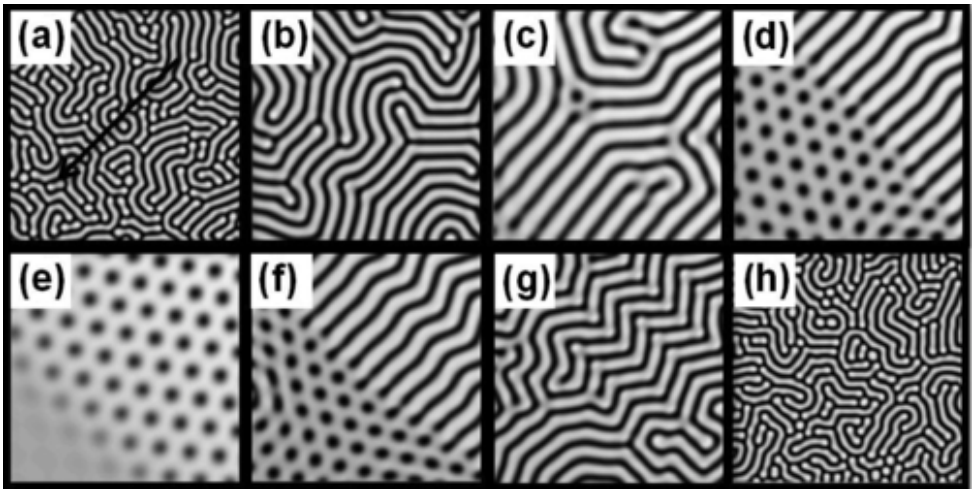


Figura 1.2: Patróns de Turing nunha reacción autocatalítica. Fonte: [Guiu-Souto and Muñuzuri, 2015].

onde m é calquera lonxitude de onda arbitraria que forma parte da perturbación inicial do sistema.

O traballo de Turing tivo implicacións máis aló da bioloxía. Os seus modelos de reacción-difusión utilizáronse para describir fenómenos que van desde a formación de patróns en cristais ata a propagación de enfermidades infecciosas en poboacións humanas. Neste último caso, os modelos matemáticos combinan termos de reacción-difusión con modelos compartimentais como o SIR para describir a propagación de epidemias nun ambiente espacialmente heteroxéneo [Murray, 2007]. Ademais, os patróns descritos por Turing tamén aparecen en redes complexas, que ofrecen un marco xeral para estudar a auto-organización e as interaccións en sistemas biolóxicos. Por exemplo, nas redes ecolóxicas, as relacións depredador-presa pódense representar como conexións locais que, cando se combinan, xeran patróns globais que lembran as estruturas emerxentes estudadas por Turing [Cross and Hohenberg, 1993]. Tipicamente nos sistemas considerados foron capaces de atopar vida cando a non linearidade é de grao maior ca tres [Muñuzuri and Pérez-Mercader, 2022]. Este resultado foi finalmente probado en [López-Pedrares et al., 2024b] como traballo subxacente a esta tese (Ver Anexo A). Un exemplo de patróns de Turing atopados para este tipo de sistemas é o que se amosa na Figura 1.2.

1.3 Enfermidades infecciosas

Ao longo da historia as enfermidades infecciosas foron sucedéndose deixando milleiros de mortes e asolando diferentes territorios [Huremović, 2019, Piret and Boivin, 2021]. Dende as primeiras civilizacións, a humanidade tivo que combater contra patóxenos que ameazaron a súa supervivencia. Co xurdimento da agricultura e o proceso de sedentarización as condicións para aparición de brotes infecciosos aumentaron [Burnet and White, 1972, Dobson and Carper, 1996]. Igualmente, a concentración de grandes masas de poboación e os animais domésticos facilitaron a transmisión de enfermidades [Lederberg, 2000]. Exemplos destas infeccións amósanse no Cadro 1.2. É de destacar que para comprender completamente estes procesos hai que ter en conta a distribución espacial das diferentes epidemias, é por isto,

que é fundamental introducir conceptos de redes complexas que describen a interacción entre as diferentes partes.

A meirande parte das enfermidades infecciosas son causadas por virus. A viroloxía é unha rama da bioloxía que se centra no estudo dos axentes víricos, a súa estrutura, os seus mecanismos de replicación e a interacción cos organismos hóspedes. O descubrimento destes microorganismos a finais do século XIX marcou un claro avance na comprensión das enfermidades infecciosas [Rivers, 1937]. O estudo dos virus tamén proporciona ferramentas para a bioloxía molecular e como terapia xénica [Baltimore, 1971]. Ademais, os virus son unha peza clave no ciclo do carbono e nos ecosistemas mariños [Suttle, 2007].

Un virus é material xenético envolto nunha capa de proteína que unicamente se pode reproducir no interior de células vivas. Os virus constan xeralmente de dúas ou tres partes como se amosa na Figura 1.3: o seu material xenético, o cal permite a súa reprodución; unha envoltura formada por proteínas que protexe o material xenético, chamada cápside. Nalgún caso tamén, posúen unha envoltura exterior extra denominada envoltura vírica, que é a que axuda aos virus a penetrar no hóspede. Cando un virus infecta unha célula, este replica o seu material xenético dentro da célula para poder reproducirse. Finalmente, rompe a célula para poder diseminar as súas copias polas demais células do organismo hóspede e continuar coa infección.

Por outra banda, a competición entre especies, tanto a nivel microscópico coma a nivel macroscópico, foi clave na evolución das enfermidades. A selección natural proposta por Darwin en [Darwin, 1859] favorece a proliferación de patóxenos que evaden as defensas dos hóspedes, mentres que estes últimos tratan de desenvolver novos mecanismos de defensa máis eficientes [Anderson and May, 1982].

Historicamente, a competición entre especies tamén se observou nas pandemias. A introdución de axentes infecciosos nun novo ecosistema sen inmunidade previa provocou desequilibrios importantes, como puido ser o sarampelo ou a varíola.

[1] Non se está seguro da súa procedencia.

Anos	Pandemias	Patóxenos	Vectores
541–543	Peste de Xustiniano	*Yersinia pestis*	Pulgas de roedores
1347–1351	Peste Negra	*Yersinia pestis*	Pulgas de roedores
1817–1824	Primeira pandemia de cólera	*Vibrio cholerae*	Auga contaminada
1827–1835	Segunda pandemia de cólera	*Vibrio cholerae*	Auga contaminada
1839–1856	Terceira pandemia de cólera	*Vibrio cholerae*	Auga contaminada
1863–1875	Cuarta pandemia de cólera	*Vibrio cholerae*	Auga contaminada
1881–1886	Quinta pandemia de cólera	*Vibrio cholerae*	Auga contaminada
1885–actualidade	Terceira praga	*Yersinia pestis*	Pulgas de roedores
1889–1893	Gripe rusa	*Gripe A/H3N8*[1]	Aviar[1]
1899–1923	Sexta pandemia de cólera	*Vibrio cholerae*	Auga contaminada
1918–1919	Gripe española	*Gripe A/H1N1*	Aviar
1957–1959	Gripe asiática	*Gripe A/H2N2*	Aviar
1961–en curso	Sétima pandemia de cólera	*Vibrio cholerae*	Auga contaminada
1968–1970	Gripe de Hong Kong	*Gripe A/H3N2*	Aviar
2002–2003	Síndrome respiratorio agudo grave (SARS)	SARS-CoV	Morcegos, civetas
2009–2010	Gripe porcina	*Gripe A/H1N1*	Porcos
2015–actualidade	Síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS)	MERS-CoV	Morcegos, dromedarios
2019–actualidade	COVID-19	SARS-CoV-2	Morcegos, pangolíns[1]

Cadro 1.2: Pandemias históricas, os seus patóxenos e vectores (axentes que transmiten a enfermidade). Obtida a partir de [Piret and Boivin, 2021].

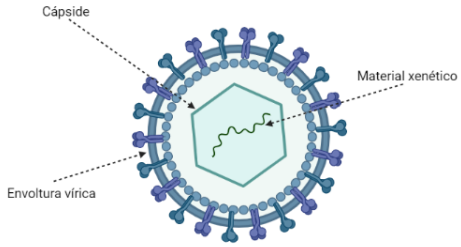


Figura 1.3: Bosquexo das partes dun virus.

Así pois, as pandemias representan un desafío para a saúde pública mundial. A aparición das pandemias está fortemente ligado á globalización e aos cambios demográficos. O contexto global actual acelerou a transmisión dos patóxenos debido ao alto volume de tráfico de persoas e animais. Por outra banda, o cambio climático está alterando o comportamento dos vectores virais, aumentando o risco de transmisión [Patz et al., 1998].

A aplicación de modelos matemáticos para comprender a transmisión e a dinámica das enfermidades infecciosas resulta obxecto clave de estudo. Os modelos orixinais remóntanse a finais do século XIX con Bernoulli e os seus estudos sobre a varíola [Dietz and Heesterbeek, 2002].

O enfoque máis empregado son os modelos de caixas ou modelos compartimentais. O modelo SIR, introducido por Kermack e McKendrick en [Kermack and McKendrick, 1927], divide a poboación en tres estadios da enfermidade: susceptibles (S), infectados (I) e recuperados (R). Co paso dos anos este modelo foi revisitado e ampliado para ter en conta dinámicas diversas, como pode ser o modelo SEIR, que inclúe un novo estadio, os expostos (E) [Hethcote, 2000]. Ademais dos modelos compartimentais, os modelos estocásticos e os modelos baseados en redes gañaron popularidade. Ditos modelos permiten explorar como a estrutura das redes de interacción social inflúen e modifican a propagación dunha enfermidade [Pastor-Satorras and Vespignani, 2001].

Nos últimos anos, os modelos epidemiolóxicos exerceron un rol fundamental na xestión das epidemias e das pandemias. Durante a pandemia da COVID-19, as matemáticas permitiron predicir as vagas, e deseñáronse estratexias de distanciamento social e de vacinación masiva [Ferguson et al., 2020].

As enfermidades infecciosas serán entón un desafío continuo para os seres vivos. Integrar os modelos matemáticos e a viroloxía constitúe a base para abordar dito desafío. Os modelos matemáticos non só nos permiten comprender a dinámica das infeccións, senón que tamén nos permiten obter estratexias de intervención. A simulación numérica destes modelos é fundamental para predicir a evolución dos brotes e planificar actuacións sanitarias.

A medida que a sociedade avanza enfrontámonos a novas pandemias, e é esencial promover a investigación que combine os coñecementos sociais, históricos, médicos, biolóxicos e matemáticos. A modelización matemática e a simulación numérica seguen sendo as ferramentas que nos permiten integrar ditos coñecementos e avanzar cara unha saúde global, minimizando o impacto social, económico e humano de futuras crises sanitarias.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

1.4 Redes complexas na diseminación de enfermidades

As redes exerceron un rol fundamental na comprensión de fenómenos complexos en diversas áreas, dende a bioloxía ata a socioloxía. A teoría de grafos é a base matemática das redes complexas. Esta teoría tivo a súa orixe no século XVIII co traballo de Euler sobre as pontes de Königsberg [Euler, 1741]. Non obstante, o emprego de redes complexas para modelar sistemas reais non comezou ata mediados do século XX.

Durante a década dos 50, Paul Erdös e Alfréd Rényi construíron o seu modelo de grafos *aleatorios*, que asentou a base matemática para o estudo de redes [Erdös and Rényi, 1959]. Dito modelo propón que os sistemas poden ser representados como un conxunto de nodos conectados aleatoriamente. Esta aproximación permitiu esbozar nun inicio as propiedades estruturais das redes.

A finais da década dos 90, Barabási e Albert propuxeron o modelo coñecido como *scale-free networks*. Este modelo amosa que moitos dos sistemas da vida real están formados por unha pequena cantidade de nodos altamente conectados e unha maioría de nodos con poucas conexións [Barabási and Albert, 1999].

En paralelo, Duncan Watts e Steven Strogatz desenvolveron o modelo coñecido como *small-world networks*, que amosaba como as redes da vida real combinan propiedades aleatorias e manteñen unha estrutura, atopando así alto tráfico de información entre os nodos [Watts and Strogatz, 1998].

As contribucións anteriormente mencionadas son as bases que se precisan para aplicar a teoría de redes complexas nunha ampla variedade de disciplinas, incluíndo a epidemioloxía e a diseminación de enfermidades infecciosas.

As redes no pasado, en xeral eran limitadas en tamaño e alcance. As interaccións humanas unicamente eran de carácter local e as enfermidades propagábanse seguindo a mobilidade reducida das persoas [McNeill, 2010]. As conexións eran limitadas e xeralmente rexionais, facilitadas por camiños ou rutas comerciais [Braudel, 1992a, Braudel, 1992b, Braudel, 1992c].

Coa Revolución Industrial, a chegada do ferrocarril e, finalmente, o avión, as redes pasan a ser globais [Barabási and Pósfai, 2016]. Un claro exemplo é o fácil que podemos viaxar dentro de España por autoestrada ou avión, como podemos ver na Figura 1.4.

Este aumento na conectividade, acadando o carácter global tivo un notable impacto na propagación de enfermidades infecciosas. A pandemia da gripe de 1918, tivo a súa orixe nas redes de transporte marítimo, mentres que a COVID-19 estendeuse grazas ao transporte aéreo [Brockmann and Helbing, 2013, Zhu et al., 2021].

En xeral, o estudo da transmisión das enfermidades foi complementado cos modelos matemáticos. Nos seus inicios, modelos como o SIR asumían poboacións homoxéneas e contactos aleatorios [Kermack and McKendrick, 1927]. Sen embargo, estes modelos tan simples ignoraban a verdadeira natureza das redes humanas e o heteroxéneas que son os enlaces nelas.

A introdución das redes complexas permitiu afinar estes modelos e incorporar contactos realistas, como poden ser os modelos de redes propostos en [Barabási and Albert, 1999, Watts and Strogatz, 1998]. En [Pastor-Satorras and Vespignani, 2001] amosan que en *scale-free networks* as enfermidades con transmisibilidade moi baixa poden perdurar ao longo do tempo grazas a alta conectividade duns poucos nodos.

Por outra parte, a interacción entre os virus dentro do mesmo infectado é clave na evolución das enfermidades. Estudos de principios do século XX amosan que dita competición entre

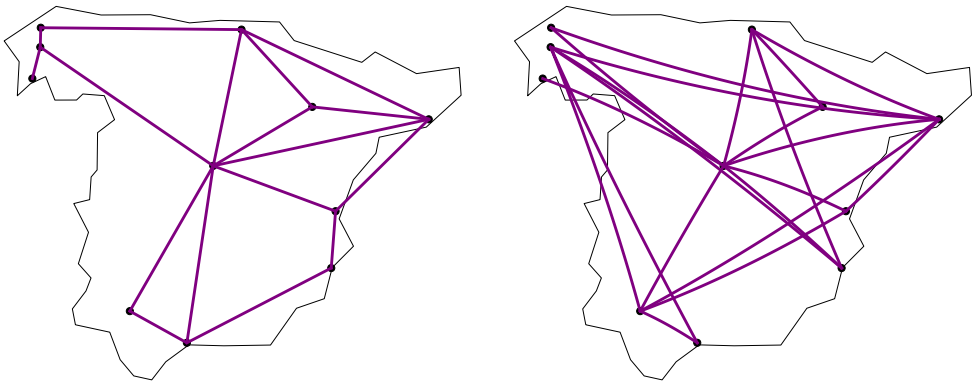


Figura 1.4: Á esquerda rede das principais autoestradas de España. Á dereita rede dos principais aeroportos de España, entendendo como principais aqueles que soportan maior volume de tráfico.

especies leva a aparición de novas variantes, para maximizar a propagación da infección [Nowak and May, 2000].

Estudar as redes complexas permite comprender as dinámicas emerxentes e fenómenos epidemiolóxicos que antigamente non podíamos explicar. Os modelos clásicos de redes homoxéneas e a chegada dos novos modelos, redes globais, permiten modelar as interaccións entres os hóspedes fundamentais para a propagación das infeccións.

A medida que a sociedade sigue crecendo e a conectividade global aumenta, será crucial comprender as propiedades das novas redes complexas para anticiparnos ás futuras pandemias e para deseñar estratexias de contención ou mitigación máis efectivas.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Capítulo 2

Metodoloxía

Parte do texto, dos cadros e das figuras deste capítulo foron reproducidas das seguintes publicacións:

(I) López-Pedrares, J.[1,2,3], Vázquez-Cendón, M. E.[1,3], & Muñuzuri, A. P.[1,2,4] (2023). Interactions between hosts affect virus competition mechanism within an infectious strain. Chaos, Solitons & Fractals, **170**, 113344. ISSN: 0960-0779. DOI: https://doi.org/10.1016/j.chaos.2023.113344.

(II) López-Pedrares, J.[1,2,3], Suárez-Vázquez, M.[1,2], Pérez-Mercader, J.[4,5], & Muñuzuri, A. P.[1,2,4] (2024). Minimum nonlinearity for pattern-forming Turing instability in a mathematical autocatalytic model. arXiv preprint arXiv:2412.13783. DOI: https://doi.org/10.48550/arXiv.2412.13783

(III) López-Pedrares, J.[1,2,3], Silva, C. J.[6,7], Vázquez-Cendón, M. E.[1,3], & Muñuzuri, A. P.[1,2,4] (2024). Optimal control applied to viral competition. arXiv preprint arXiv:2411.18998. DOI: https://doi.org/10.48550/arXiv.2411.18998

(IV) López-Pedrares, J.[1,2,3], Vázquez-Cendón, M. E.[1,3], & Muñuzuri, A. P.[1,2,4] (2025). Viral mutation spread controlled by inter-host network dynamics. arXiv preprint arXiv:2502.18472. DOI: https://doi.org/10.48550/arXiv.2502.18472

[1]Galician Center for Mathematical Research and Technology (CITMAga), 15782 Santiago de Compostela, Spain
[2]Group of Nonlinear Physics, Universidade de Santiago de Compostela, 15782 Santiago de Compostela, Spain
[3]Department of Applied Mathematics, Universidade de Santiago de Compostela, 15782 Santiago de Compostela, Spain
[4]Department of Earth and Planetary Sciences, Harvard University, Cambridge, MA 02138, USA
[5]Santa Fe Institute, Santa Fe, NM 87501, USA
[6]Department of Mathematics, ISTA, Iscte - Instituto Universitário de Lisboa, 1649-026 Lisbon, Portugal
[7]Center for Research and Development in Mathematics and Applications (CIDMA), Department of Mathematics, University of Aveiro, 3810-193 Aveiro, Portugal

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tras explorar o contexto e o obxectivo desta investigación, o primeiro capítulo proporcionou os antecedentes necesarios para comprender os conceptos e a terminoloxía empregados ao longo desta tese. Navegar por esta información é crucial para entender este capítulo, onde se explica a metodoloxía empregada para abordar esta tese. Isto inclúe a teoría de grafos que encerran as redes complexas, o estudo analítico da estabilidade de puntos de equilibrio e a identificación dos modelos básicos de epidemioloxía e crecemento poboacional. Algunhas das seccións deste capítulo combinan información sobre os modelos matemáticos implementados, outras seccións divídense en subseccións independentes para facilitar a súa comprensión.

Polo tanto, o obxectivo deste capítulo é presentar tódolos procesos metodolóxicos para os diferentes escenarios presentados. Esta información serve de base para a comprensión dos seguintes capítulos, nos que se describen os resultados, a discusión e as conclusións desta tese.

2.1 Redes complexas

As redes complexas son ferramentas clave para modelar sistemas en moitos ámbitos da realidade nos que os seus elementos interactúan entre si, como poden ser as redes sociais, a rede de autoestradas ou mesmo a cadea de traballo dunha empresa. Estas redes permiten capturar a estrutura de ditos sistemas, e ofrecen un marco teórico-matemático de como é a topoloxía dos sistemas a analizar.

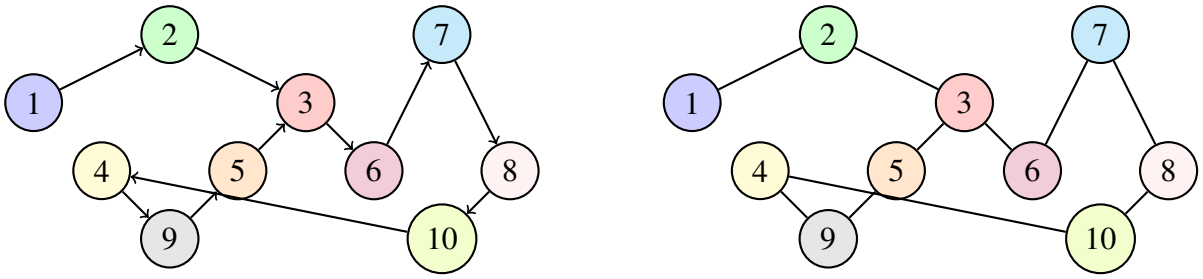
Neste apartado buscamos ofrecer pois un marco matemático das redes complexas e dos modelos de redes máis coñecidos que permiten estudar como as enfermidades se transmiten a través destas topoloxías [Fang et al., 2024, Liu et al., 2025].

2.1.1 Formulación matemática

Matematicamente a teoría de redes complexas é estudada dende a teoría de grafos. Esta última teoría nace co problema das pontes de Königsberg no século XVIII. Dados dous conxuntos $\mathscr{N} = \{n_1, \ldots, n_N\}$ e $\mathscr{E}$, o conxunto de nodos e o conxunto de enlaces, respectivamente; ao conxunto de todos os nodos e todos os enlaces denomínase rede complexa, $\mathscr{R} = (\mathscr{N}, \mathscr{E})$.

Dados dous nodos n_i, n_j, diremos que están enlazados se existe un enlace entre eles, $\varepsilon(n_i, n_j)$. Se se verifica que $\varepsilon(n_i, n_j) = \varepsilon(n_j, n_i)$ diremos que a conexión entre os nodos é non dirixida, e en caso de que teñamos $\varepsilon(n_i, n_j) \neq \varepsilon(n_j, n_i)$ diremos que a conexión entre os nodos é dirixida [Barabási and Pósfai, 2016, Boccaletti et al., 2006, Albert and Barabási, 2002]. Segundo as conexións da redes sexan dirixidas ou non dirixidas, teremos redes dirixidas e non dirixidas, respectivamente. No caso de que nunha rede existan os dous tipos de conexións diremos que é unha rede mixta. Na Figura 2.1 amosamos un esquema básico de rede dirixida (Fig 2.1a) e rede non dirixida (Fig 2.1b). Por outra banda, se os enlaces teñen pesos asociados que representan a intensidade das conexións ou a frecuencia coa que ocorre dita conexión as redes denomínanse redes pesadas.

Podemos observar diferentes situacións, así pois existen redes nas que atopamos nodos illados que unicamente están conectados entre si formando o que se coñece como illa ou



(a) Rede dirixida (b) Rede non dirixida

Figura 2.1: Comparación de redes complexas. (a) Rede dirixida e (b) rede non dirixida.

compoñente. Á illa máis grande, a que posúe maior número de nodos, denomínase compoñente conexa.

A maneira máis eficiente de describir e analizar unha rede é describir todos os seus enlaces, é por isto que a matriz de adxacencia será un dos elementos fundamentais para a análise das redes. No noso estudo, empregaremos a matriz de adxacencia da rede para acoplar os modelos de competición e epidemiolóxicos coa rede de hóspedes.

A matriz de adxacencia para unha rede de N nodos é unha matriz cadrada, $\mathscr{A} \in \mathscr{M}_{N\times N}$, cuxas entradas veñen dadas por:

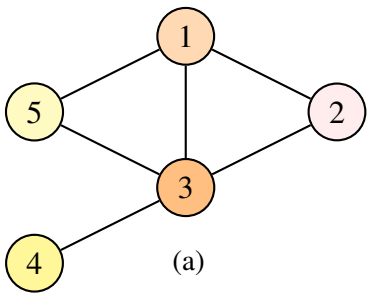
$$\mathscr{A}_{ij} = \begin{cases} 1, & \text{se os nodos } i \text{ e } j \text{ están conectados.} \\ 0, & \text{noutro caso.} \end{cases} \tag{2.1}$$

No caso de estar diante dunha rede ponderada a matriz de adxacencia, $\mathscr{A}$, toma valores numéricos que indican o peso do enlace. Na Figura 2.2 amosamos a construción da matriz de adxacencia para unha rede de xoguete.

2.1.2 Parámetros e características

As redes complexas teñen unha serie de propiedades moi interesantes. Certos parámetros xogan un papel chave para describir a súa estrutura e o seu comportamento:

1. **Grado do i-ésimo nodo**: Número de enlaces que ten o nodo i cos demais nodos. Denótase por k_i.



(a)

$$\mathscr{A} = \begin{pmatrix} 0 & 1 & 1 & 0 & 1 \\ 1 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & 1 & 0 & 1 & 1 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 1 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

(b)

Figura 2.2: Construción da matriz de adxacencia. (a) Rede modelo de xoguete e (b) matriz de adxacencia asociada.

(a) **Grao en redes non dirixidas**: Os enlaces non teñen dirección, entón o grao dun nodo i é o número total de conexións que ten o nodo cos demais nodos da rede. Vén dado por:

$$k_i = \sum_j \mathscr{A}_{ij}. \tag{2.2}$$

(b) **Grao en redes dirixidas**: Os enlaces entre os nodos teñen unha dirección definida, entón debemos distinguir:

i. **Grao de entrada**: Número de enlaces que entra no nodo i, que denotamos por k_i^{in} e vén dado por:

$$k_i^{\text{in}} = \sum_j \mathscr{A}_{ji}. \tag{2.3}$$

ii. **Grao de saída**: Número de enlaces que saen do nodo i, que denotamos por k_i^{out} e vén dado por:

$$k_i^{\text{out}} = \sum_j \mathscr{A}_{ij}. \tag{2.4}$$

O grao total vén dado entón por:

$$k_i = k_i^{\text{in}} + k_i^{\text{out}}. \tag{2.5}$$

2. **Grao promedio**: É o valor promedio do grao dos nodos da rede e vén dado por:

$$\langle k \rangle = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^{N} k_i, \tag{2.6}$$

onde k_i é o grado do nodo i e N e o número total de nodos da rede.

3. **Distribución de graos**: Diremos que unha rede posúe unha distribución de graos P_k se collido un nodo ao azar posúe grao k. Defínese como:

$$P_k = \frac{N_k}{N}, \tag{2.7}$$

onde N_k é o número de nodos con grao k e N é o número total de nodos da rede.

4. **Coeficiente de agrupamento**: O coeficiente de agrupamento C_i mide o grao de conexión dun nodo i cos seus veciños e vén dado por:

$$C_i = \frac{2L_i}{k_i(k_i - 1)}, \tag{2.8}$$

sendo L_i o número de conexións entre os veciños de i e k_i o grao de i.

5. **Camiño máis curto**: O camiño máis curto entre dous nodos i e j, denotado por d_{ij} é a lonxitude mínima de calquera secuencia de nodos que os conecta.

6. **Lonxitude promedia do camiño máis curto**: Nunha rede de N nodos e d_{ij} a lonxitude do camiño máis curto entre dous nodos, definimos a lonxitude promedia do camiño máis

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

curto como:

$$L = \frac{1}{N(N-1)} \sum_{i \neq j} d_{ij}. \tag{2.9}$$

2.1.3 Modelo de Erdös-Rényi

Na meirande parte das situacións realistas as redes complexas de interacción que aparecen non son regulares, como a que poderíamos observar na rede de carbonos dun diamante, senón que aparece a aleatoriedade. Así xorde a necesidade de introducir o concepto de redes aleatorias.

Paul Erdös e Alfréd Rényi introducen en [Erdös and Rényi, 1959] a definición de rede aleatoria como segue: Unha rede aleatoria son N nodos etiquetados conectados por L conexións aleatorias [Erdös et al., 1960]. Dende este momento este modelo de redes foi acuñado como modelo de Erdös-Rényi (ER) ou modelo de rede aleatoria.

O número de conexións nunha rede aleatoria vén determinado polo número de nodos da rede, N, e unha probabilidade, p, de xeito que cando p aumenta o número de conexións tamén o fai.

A distribución de graos, P_k, segue unha distribución binomial:

$$P_k = \binom{N-1}{k} p^k (1-p)^{N-k-1}, \tag{2.10}$$

que para un número de nodos, N, suficientemente grande pode aproximarse por unha distribución de Poisson.

As redes aleatorias grandes teñen un coeficiente de agrupamento baixo, polo que non se forman clústeres. Exemplos claros deste modelo poden ser as redes de comunicación, como as redes de radio [Erdös et al., 1960] ou as redes de interacción entre xenes [Albert and Barabási, 2002].

2.1.4 Modelo de Barabási-Albert

Os modelos "scale-free" tamén son útiles para modelar a realidade. Estes modelos foron estudados por múltiples persoas, pero foron Barabási e Albert, os cales acuñaron o modelo de rede coñecido como rede Barabási-Albert (BA) [Barabási and Albert, 1999].

Neste modelo as redes son construídas en etapas. Nunha etapa inicial dispoñemos de N nodos e en cada etapa temporal engadimos un nodo con m conexións que conectan o novo nodo con m nodos que xa pertencían á rede, sendo $m \leq N$.

O modelo proposto por Barabási e Albert segue unha lei de potencias da forma:

$$P_k = \frac{2m(m+1)}{k(k+1)(k+2)}, \tag{2.11}$$

que para k suficientemente grande pode aproximarse por k^{-3}. Isto implica unha alta presenza de clústeres. Neste caso, o coeficiente de agrupamento tamén decae a medida que crece o tamaño da rede. Exemplos deste modelo son a Internet [Barabási and Albert, 1999] ou as redes de aeroportos, nas que algúns actúan como conectores [Guimera et al., 2005].

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

2.1.5 Modelo de Watts-Strogatz

Os modelos "small-world" ou modelo Watts-Strogatz (WS), [Watts and Strogatz, 1998, Barabási and Pósfai, 2016], foron propostos por Watts e Strogatz e permiten describir a situación intermedia entre as redes regulares e as redes completamente aleatorias. Nas redes deste tipo conseguimos redes con alta agrupación e camiños máis curtos entre dous nodos.

Este modelo establece que inicialmente podemos ter unha rede regular en forma de anel cuxos nodos están conectados con $2k$ nodos veciños e cunha probabilidade p introducimos certo desorde na rede. Con esta probabilidade p desconectamos nodos que inicialmente estaban conectados e conectámolos con outros que non o estaban, de forma que obtemos camiños máis curtos entre nodos. O caso extremo sería tomar $p = 1$, obtendo unha rede completamente aleatoria.

O modelo WS cando $p > 0$ segue unha distribución de graos, P_k, que se aproxima a unha distribución de Poisson. Ademais, ao aumentar p, é dicir, ao aumentar a aleatoriedade a lonxitude dos camiños diminúe rapidamente. Na vida real as redes de colaboración científica, onde uns poucos traballan en grupo, pero existen conexións de longo alcance seguen o modelo de WS [Newman, 2001]. Outro exemplo de modelo WS son as redes de neuronas, onde aparecen atallos globais [Bassett and Bullmore, 2006].

No Cadro 2.1 preséntase unha comparativa entre os tres modelos de redes descritos e as súas propiedades fundamentais.

Propiedades	**Erdös-Rényi**	**Barabási-Albert**	**Watts-Strogatz**
P_k	Poisson	Lei de potencias	Poisson
Lonxitude dos camiños	Logarítmica	Moi pequena	Pequena
Agrupamento	Baixo	Moderado	Alto
Presenza de clústeres	Non	Si	Non

Cadro 2.1: Comparación dos modelos Erdös-Rényi, Barabási-Albert e Watts-Strogatz.

2.2 Estudo analítico de estabilidade linear de puntos de equilibrio

Neste apartado pretendemos ofrecer unha visión diferente ao estudo das ecuacións diferencias ordinarias (EDOs) e dos sistemas de EDOs. A interese destas orixinalmente radicaba en obter unha solución analítica para o problema, mais na meirande parte dos casos non podemos calcular ditas solucións ou basta con coñecer o comportamento das mesmas [Strogatz, 2018].

Esta idea maniféstase en problemas de ecoloxía ou epidemioloxía. Se consideramos dúas poboacións $x_1(t)$ e $x_2(t)$ que compiten entre si pola supervivencia ao longo do tempo xorde un sistema de EDOs cuxa solución non podemos calcular analiticamente. Sen embargo, moitas propiedades de tipo cualitativo, poden dar resposta ao noso problema sen calcular explicitamente a solución. Neste senso, xorden cuestións tales como se existen valores para os parámetros do sistema que permiten a coexistencia das especies ou, supoñendo que as especies coexisten en equilibrio, se podemos alterar esta dinámica.

USC DE SANTIAGO

Para dar resposta ás diferentes preguntas que xorden nesta tese relacionadas cos modelos de EDOs empregados non precisamos resolver os sistemas, senón que basta con coñecer o comportamento cualitativo do mesmo. Para isto, vamos introducir os principais conceptos matemáticos e a teoría que engloban.

2.2.1 Sistemas autónomos. Puntos de equilibrio.

Definición 2.2.1 *Sexa unha función $f : \mathbb{R}^n \to \mathbb{R}^n$ de clase $\mathscr{C}^1(\mathbb{R}^n)$. Chamamos* ***sistema autónomo*** *ao sistema de EDOs de primeira orde:*

$$\dot{\mathbf{x}}(t) = f(\mathbf{x}(t)), \tag{2.12}$$

onde $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n$ é o vector de estado.

O sistema denomínase autónomo pois a función f non depende explicitamente do tempo, é dicir, as dinámicas do sistema non cambian explicitamente co tempo, só dependen de como varía $\mathbf{x}$ [Perko, 2013].

Definición 2.2.2 *Unha* ***curva*** *$C = (x_1(t), \ldots, x_n(t))$ en $\mathbb{R}^n$ está definida pola $n-$tupla de funcións que son solución do sistema (2.12).*

Definición 2.2.3 *Ao conxunto de curvas C no plano de fases denomínase* ***traxectorias*** *ou* ***órbitas****.*

Definición 2.2.4 *Denotamos por $B_r(\mathbf{x_0})$ á bóla aberta de raio r centrada en $\mathbf{x_0}$, é dicir,*

$$B_r(\mathbf{x_0}) = \{\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n \mid \|\mathbf{x} - \mathbf{x_0}\| < r\}.$$

Definición 2.2.5 *Sexa un sistema autónomo da forma (2.12) e $\mathbf{x_0} \in Dom f$, de xeito que $f(\mathbf{x_0}) = \mathbf{0}$. Entón $\mathbf{x_0}$ denomínase* ***punto de equilibrio*** *ou* ***punto crítico*** *do sistema [Khalil, 2002, Wiggins, 2003].*

Definición 2.2.6

1. *Dicimos que o punto crítico $\mathbf{x_0}$ do sistema (2.12) é* ***estable*** *se,*

$$\mathbf{x}(t_0) \in B_r(\mathbf{x_0}) \Longrightarrow \mathbf{x}(t) \in B_R(\mathbf{x_0}) \quad \forall t \geq t_0.$$

2. *Dicimos que o punto crítico $\mathbf{x_0}$ do sistema (2.12) é* ***asintoticamente estable*** *se, $\mathbf{x}(t_0) \in B_{r_0}(\mathbf{x_0})$, entón*

$$\forall \varepsilon > 0,\ \exists T > 0 \text{ tal que } t \geq T \implies \mathbf{x}(t) \in B_\varepsilon(\mathbf{x_0}).$$

3. *Dicimos que o punto crítico $\mathbf{x_0}$ do sistema (2.12) é* ***inestable*** *se non é estable.*

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

2.2.2 Estabilidade mediante linearización

O obxectivo é analizar a estabilidade local do punto de equilibrio $\mathbf{x_0}$ mediante a linearización do sistema. Dado que a función f é diferenciable, podemos aproximala empregando o desenvolvemento de Taylor, [Taylor, 1715], ao redor do punto $\mathbf{x_0}$:

$$f(\mathbf{x}) = f(\mathbf{x_0}) + Df(\mathbf{x_0})(\mathbf{x}-\mathbf{x_0}) + \mathscr{O}\left(\|\mathbf{x}-\mathbf{x_0}\|^2\right).$$

Como $f(\mathbf{x_0}) = \mathbf{0}$ por ser punto de equilibrio, o sistema pode aproximarse por:

$$\dot{\mathbf{x}} \approx Df(\mathbf{x_0})(\mathbf{x}-\mathbf{x_0}),$$

onde $Df(\mathbf{x_0})$ é a matriz xacobiana de f avaliada en $\mathbf{x_0}$, definida como:

$$Df(\mathbf{x_0}) = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1}(\mathbf{x_0}) & \frac{\partial f_1}{\partial x_2}(\mathbf{x_0}) & \cdots & \frac{\partial f_1}{\partial x_n}(\mathbf{x_0}) \\ \frac{\partial f_2}{\partial x_1}(\mathbf{x_0}) & \frac{\partial f_2}{\partial x_2}(\mathbf{x_0}) & \cdots & \frac{\partial f_2}{\partial x_n}(\mathbf{x_0}) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_n}{\partial x_1}(\mathbf{x_0}) & \frac{\partial f_n}{\partial x_2}(\mathbf{x_0}) & \cdots & \frac{\partial f_n}{\partial x_n}(\mathbf{x_0}) \end{pmatrix}.$$

Polo tanto, o sistema linearizado é:

$$\dot{\mathbf{y}}(t) = A\mathbf{y}(t), \tag{2.13}$$

onde $A = Df(\mathbf{x_0})$ e $\mathbf{y} = \mathbf{x}-\mathbf{x_0}$.

A estabilidade do sistema non linear, (2.12), ao redor do punto de equilibrio $\mathbf{x_0}$ pode determinarse estudando a estabilidade do sistema linearizado, (2.13), [Hirsch et al., 2013].

Teorema 2.2.1 (Lyapunov-Poincaré) *[Lyapunov, 1992, LaSalle and Lefschetz, 1961] Sexa $\mathbf{x_0} \in \mathbb{R}^n$ un punto de equilibrio do sistema*

$$\dot{\mathbf{x}}(t) = f(\mathbf{x}(t)),$$

e sexa $Df(\mathbf{x_0})$ a matriz xacobiana de f avaliada en $\mathbf{x_0}$. Sexan $\lambda_1, \lambda_2, \ldots, \lambda_n$ os autovalores da matriz $Df(\mathbf{x_0})$. Entón:

1. *Se $Re(\lambda_i) < 0$ para todo i, entón o punto de equilibrio $\mathbf{x_0}$ é asintoticamente estable.*
2. *Se $Re(\lambda_i) > 0$ para algún i, entón o punto de equilibrio $\mathbf{x_0}$ é inestable.*

Se existe algún autovalor con parte real nula a análise do sistema linearizado non permite determinar a estabilidade do sistema non linear de partida. Nestes casos, debemos empregar outros métodos como poden ser as funcións de Lyapunov [Khalil, 2002, Lyapunov, 1992, Slotine and Li, 1991].

A estabilidade lineal tamén se pode estudar mediante o uso de factores de crecemento, permitindo analizar como se propagan as enfermidades en poboacións heteroxéneas dentro dos modelos epidemiolóxicos [Carballosa et al., 2021a].

2.3 Modelos matemáticos en epidemioloxía

Neste apartado pretendemos ofrecer unha visión básica dos modelos matemáticos aplicados á epidemioloxía e ao crecemento poboacional. A importancia destes modelos radica en que permiten analizar dinámicas complexas sen necesidade de resolver explicitamente as ecuacións que os describen, enfocándonos no comportamento cualitativo dos sistemas. Esta idea maniféstase en problemas de ecoloxía e epidemioloxía, onde o comportamento global dunha poboación ou a propagación dunha enfermidade pode ser comprendido estudando interaccións clave, como a competencia entre especies ou a transmisión de infeccións.

2.3.1 Modelos de crecemento e competición entre especies

Os modelos de crecemento e competición entre diversas especies son modelos moi estudados por persoeiros moi coñecidos como poden ser Pierre-François Verhulst, Thomas R. Malthus, Alfred J. Lotka ou Vito Volterra [Bacaër, 2011]. Os modelos propostos por estes marcan un punto de inicio na discusión matemática de como as especies crecen e compiten entre elas pola supervivencia cando cohabitan nun mesmo ecosistema.

2.3.1.1 Modelo de Malthus

O modelo de crecemento de Malthus é un dos modelos máis simples e sinxelo na teoría de crecemento poboacional. Este modelo foi proposto orixinalmente por Thomas Robert Malthus en 1798 na súa obra [Malthus, 1798], na cal argumentaba que as poboacións crecían exponencialmente, mentres que os recursos medraban linearmente.

O modelo inicial de Malthus é un modelo que supón que o crecemento é proporcional á poboación en cada instante de tempo t. Podemos describilo mediante a seguinte ecuación diferencial:

$$\frac{dP(t)}{dt} = rP(t), \tag{2.14}$$

onde $P(t)$ é a poboación en cada instante de tempo e r é a taxa de crecemento da poboación.

Este modelo ten solución analítica fácil de calcular. A solución de (2.14) vén dada pola seguinte expresión:

$$P(t) = P_0 e^{rt}, \tag{2.15}$$

onde P_0 é a poboación no instante de tempo inicial. Tendo en conta esta expresión é fácil ver que se $r > 0$ a poboación crece exponencialmente. En cambio, se $r < 0$ a poboación decae exponencialmente ata chegar a extinción. Se consideramos $r = 0$ a poboación manteríase constante no tempo.

Este modelo é un modelo moi simple e limitado. Non ten en conta que na realidade os recursos son limitados e que un ecosistema non pode albergar un número infinito de habitantes. Por isto, é preciso introducir novos modelos que teñan en conta estas limitacións ecolóxicas.

2.3.1.2 Modelo de Verhulst

Décadas despois de analizar as carencias do modelo malthusiano, o belga Pierre-François Verhulst introduciu o concepto de capacidade de carga como unha limitación ao crecemento exponencial. En 1838 Verhulst en [Verhulst, 1838] propón modelar o crecemento dunha

poboación que presenta un crecemento exponencial, mais a partires dun determinado instante de tempo este crecemento ralentízase. Este punto fai que permita modelar unha curva epidémica. A ecuación de Verhulst vén dada para unha poboación $P(t)$ no instante de tempo t pola seguinte ecuación diferencial:

$$\frac{dP(t)}{dt} = rP(t)\left(1 - \frac{P(t)}{K}\right), \tag{2.16}$$

onde r é a taxa de crecemento e K denota a capacidade de carga. A solución xeral da EDO (2.16) é unha función loxística que vén dada por:

$$P(t) = \frac{K}{1 + \left(\frac{K-P_0}{P_0}\right)e^{-rt}}, \tag{2.17}$$

onde P_0 é o tamaño da poboación no instante inicial de tempo e a poboación crece ata acadar o límite K.

En termos biolóxicos a capacidade de carga pode definirse como o número máximo de individuos que un ambiente pode manter indefinidamente, dados os recursos dispoñibles. O valor numérico da capacidade de carga non depende unicamente do ecosistema, senón que tamén depende das características da especie.

O modelo anterior axusta en moitos casos o crecemento poboacional, máis non sempre é o óptimo, así xurdiron múltiples modificacións que o axustaban á realidade como o modelo proposto en [Gilpin and Ayala, 1973]. Noutros casos, o modelo loxístico foi axustado para ser aplicado a diferentes campos, como pode ser o crecemento de bacterias [Fujikawa et al., 2003].

2.3.1.3 Modelos de Lotka-Volterra

Os modelos comentados consideran unicamente o crecemento dunha única poboación ou especie, pero na realidade nun mesmo ecosistema cohabitan máis especies. Por isto é de interese introducir modelos que teñan en conta o crecemento alomenos de dúas especies que adoitan competir polos mesmos recursos. O primeiro modelo de interacción entre dúas especies foi o proposto por Lotka e Volterra que desenvolveron os seus traballos paralelamente en [Lotka, 1925], aplicándoo a sistemas químicos e biolóxicos e en [Volterra, 1926b], empregando datos de pesca no Mar Adriático, respectivamente. Na literatura posterior xa aparecen os modelos completos desenvoltos por ambos autores [Waltman, 1983, Wangersky, 1978]. Os modelos propostos estudan diferentes situacións presentes na natureza, dende a competición depredador-presa, a coexistencia ou a simbiose.

O modelo orixinal, depredador-presa, implicaba unicamente dúas especies. Unha das especies, os depredadores, aliméntase da outra especie, as presas. Este modelo asumía certas hipóteses como en ausencia de depredadores, as presas seguen un crecemento malthusiano. Pola contra, en ausencia de presas, os depredadores tenden a extinción.

As ecuacións do modelo depredador-presa, [Lotka, 1920, Volterra, 1926a], son pois:

$$\begin{aligned} \frac{dx(t)}{dt} &= \alpha x(t) - \beta x(t)y(t), \\ \frac{dy(t)}{dt} &= -\gamma y(t) + \delta x(t)y(t), \end{aligned} \tag{2.18}$$

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO

onde $x(t)$ representa a presa e $y(t)$ o depredador e $\alpha, \beta, \gamma, \delta \in \mathbb{R}^+$ son os parámetros do sistema.

Este modelo foi reformulado para pode obter diferentes comportamentos na natureza. Partindo del imos describir os modelos de competición que xorden neste tese.

Se consideramos que dúas poboacións x_1 e x_2 teñen un crecemento loxístico e o crecemento dunha non afecta á outra podemos considerar o seguinte sistema de ecuacións diferenciais desacoplado:

$$\begin{aligned} \frac{dx_1(t)}{dt} &= r_1\left(1-\frac{x_1(t)}{K_1}\right)x_1(t), \\ \frac{dx_2(t)}{dt} &= r_2\left(1-\frac{x_2(t)}{K_2}\right)x_2(t), \end{aligned} \tag{2.19}$$

sendo r_1 e r_2 as taxas de crecemento de cada unha das poboacións, respectivamente e do mesmo xeito K_1 e K_2 as capacidades de carga.

O anterior non axusta correctamente a competición, pois non mide as interaccións entre as especies. Así o modelo competitivo proposto para dúas especies x_1 e x_2 vén dado por:

$$\begin{aligned} \frac{dx_1(t)}{dt} &= r_1\left[1-\left(\frac{x_1(t)+\alpha_{12}x_2(t)}{K_1}\right)\right]x_1(t), \\ \frac{dx_2(t)}{dt} &= r_2\left[1-\left(\frac{x_2(t)+\alpha_{21}x_1(t)}{K_2}\right)\right]x_2(t), \end{aligned} \tag{2.20}$$

onde $\alpha_{ii}=1$ e α_{ij}, con $i\neq j$, mide o efecto da poboación i sobre a j, para $i,j=1,2$ e onde r_1 e r_2 son as taxas de crecemento, respectivamente. Dependendo do signo de α_{ij} teremos distintos tipos de competición e de efectos sobre as poboacións.

O modelo (2.20) pode estenderse a N especies que compiten entre si e vén dado por:

$$\frac{dx_i(t)}{dt} = r_i\left(1-\frac{\sum_{j=1}^{N}\alpha_{ij}x_j(t)}{K_i}\right)x_i(t), \tag{2.21}$$

para $i=1,\ldots,N$ e onde x_i denota as poboacións, α_{ij} mide as interaccións entre as poboacións, K_i é a capacidade de carga de cada unha delas e r_i denota a taxa de crecemento de cada unha das especies.

O modelo baseado en ecuacións diferenciais proposto en (2.21) foi a base de moitos estudos en ecoloxía e vai ser a base do modelo que empregaremos para describir a dinámica de competición viral ao longo da tese.

2.3.2 Modelos compartimentais

Estudar modelos que sexan capaces de predicir enfermidades ou epidemias resulta de especial interese cando nos adentramos no campo da bioloxía e nas aplicacións médicas. Así pois, trataremos de presentar modelos clásicos que describan a transmisión dun patóxeno entre os organismos hóspedes [Hethcote, 2000, Britton and Britton, 2003].

Estes modelos teñen en conta múltiples parámetros, como poden ser o período de incubación, a inmunidade, a taxa de reprodución, entre outros, tendo en conta que todos os parámetros tratan de axustar da maneira máis realista as curvas de infección, os picos da epidemia, o número de mortos e a capacidade de expansión...

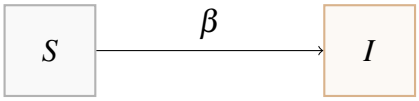


Figura 2.3: Diagrama do modelo SI.

A maneira máis usual de describir matematicamente estes procesos é a través de modelos baseados en EDOs. Xeralmente, a poboación pasa a estar dividida en compartimentos segundo o estadio de infección [Brauer, 2008, Blackwood and Childs, 2018]. Por isto, os modelos adoitan denominarse modelos compartimentais ou modelos en caixa. As caixas que se empregan habitualmente son: susceptibles (S), infectados (I) e recuperados (R). A medida que queremos afinar os nosos modelos podemos introducir novas caixas, como por exemplo os vacinados ou os hospitalizados e incluso considerar modelos nos que as dinámicas sexan máis complexas [Area et al., 2015, Area et al., 2017].

2.3.2.1 Modelo SI

Se consideramos que unha vez unha persoa está infectada e a infección é permanente, podemos describir o modelo SI, no cal a poboación unicamente se divide en susceptibles e infectados, [Britton and Britton, 2003]. O modelo SI vén dado polo seguinte sistema de ecuacións diferenciais ordinarias:

$$\begin{aligned} \frac{dS(t)}{dt} &= -\beta S(t)I(t), \\ \frac{dI(t)}{dt} &= \beta S(t)I(t), \end{aligned} \tag{2.22}$$

onde β é a taxa de transmisión da enfermidade. Na Figura 2.3 amosamos un diagrama do modelo e as súas conexións.

Tendo en conta que a poboación total, N, se mantén constante, pois non estamos considerando nin nacementos nin decesos, podemos expresar a poboación susceptible en función dos infectados e da poboación total, $S = N - I$, e así reescribir o sistema (2.22) como unha única ecuación diferencial de primeira orde:

$$\frac{dI(t)}{dt} = \beta I(t)\left(N - I(t)\right). \tag{2.23}$$

Empregando o método de separación de variables[1] en (2.23) podemos obter unha expresión analítica para a función $I(t)$:

$$I(t) = \frac{I_0 N}{I_0 + (N - I_0)\, e^{-\beta N t}}, \tag{2.24}$$

para unha poboación inicial de individuos infectados, $I(0) = I_0$.

[1] Ademais do método de separación de variables podemos resolver a EDO identificándoa co modelo de Verhulst, tomando $r = \beta N$, $K = N$ e $P_0 = I_0$.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

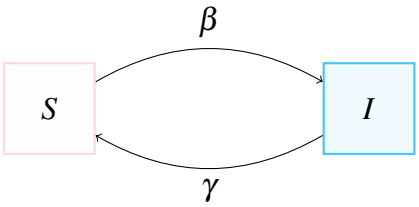


Figura 2.4: Diagrama do modelo SIS.

2.3.2.2 Modelo SIS

Certas doenzas non outorgan inmunidade ao individuo, polo que nada máis acabar a infección, estes volven a tomar o carácter de susceptibles. Este caso é a orixe do coñecido como modelo SIS, [Britton and Britton, 2003], que vén dado polo seguinte sistema de ecuacións diferenciais ordinarias no que se mide a variación temporal dos grupos poboacionais:

$$\begin{aligned} \frac{dS(t)}{dt} &= -\beta S(t)I(t) + \gamma I(t), \\ \frac{dI(t)}{dt} &= \beta S(t)I(t) - \gamma I(t), \end{aligned} \tag{2.25}$$

onde β é a taxa de transmisión e γ a taxa de recuperación. A taxa de transmisión é a probabilidade que ten cada individuo por instante de tempo de contraer a enfermidade e a taxa de recuperación mide a velocidade coa que se recuperan os individuos da doenza. Na Figura 2.4 amosamos un bosquexo do modelo.

Tendo en conta de novo que a poboación total, N, se mantén constante, podemos expresar a poboación susceptible en función dos infectados e da poboación total, $S = N - I$, e así reescribir o sistema (2.25) como unha única ecuación diferencial de primeira orde:

$$\frac{dI(t)}{dt} = \beta I(t)\left[\left(N - \frac{\gamma}{\beta}\right) - I(t)\right]. \tag{2.26}$$

Empregando de novo o método de separación de variables en (2.26) podemos obter unha expresión analítica para a función $I(t)$:

$$I(t) = \frac{\beta N - \gamma}{\beta + \left(\frac{\beta N - \gamma}{I_0} - \beta\right) e^{-(\beta N - \gamma)t}}, \tag{2.27}$$

para unha poboación inicial de individuos infectados, $I(0) = I_0$.

2.3.2.3 Modelo SIR

Os modelos epidemiolóxicos en xeral como os presentados anteriormente, son modelos compartimentais nos que a poboación se divide en grupos diferenciados, segundo o período de infección no que se atopen. Nos dous modelos anteriores, a poboación divídese en dous grupos ou compartimentos: susceptibles e infectados. O modelo máis simple que permite incluír enfermidades que lle outorgan ao individuo inmunidade é o modelo SIR proposto por Kermack e McKendrick [Kermack and McKendrick, 1927]. Neste modelo a poboación divídese en tres

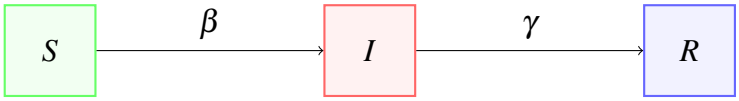


Figura 2.5: Diagrama do modelo SIR.

grupos: susceptibles, infectados e recuperados, denotados por S, I e R, respectivamente. O modelo vén dado polo seguinte sistema de ecuacións diferenciais ordinarias que mide o ratio de cambio temporal dos tres grupos poboacionais:

$$\begin{aligned} \frac{dS(t)}{dt} &= -\beta S(t)I(t), \\ \frac{dI(t)}{dt} &= \beta S(t)I(t) - \gamma I(t), \\ \frac{dR(t)}{dt} &= \gamma I(t), \end{aligned} \tag{2.28}$$

onde β é a taxa de transmisión e γ a taxa de recuperación. A razón $R_0 = \frac{\beta}{\gamma}$ é coñecida como o número reprodutivo básico, R_0, e segundo os valores que tome poderemos anticipar o comportamento da epidemia [Huppert and Katriel, 2013, Delamater et al., 2019, Dietz, 1993]. Seguindo a literatura se $R_0 > 1$ a enfermidade continuará propagándose, mentres que se $R_0 < 1$, a enfermidade tende a extinción. Na Figura 2.5 amosamos un bosquexo do modelo e as súas conexións.

Con diferencia ao modelo SIS, para este o modelo SIR non podemos obter unha expresión analítica para as funcións que describen a evolución temporal do estado epidemiolóxico dos individuos. A resolución numérica deste modelo empregando métodos numéricos, como o método de Euler ou de Runge-Kutta, permite obter os comportamentos aproximados das variables do sistema.

O modelo adáptase bastante á realidade, máis asume condicións que non son realistas, como por exemplo que todos os individuos teñen a mesma probabilidade de entrar en contacto cos outros, será preciso pois modificar o modelo se desexamos que acade unha maior fiabilidade.

Ao longo da tese, observamos que estes modelos básicos non dan xogo a un estudo exhaustivo da poboación viral. Por iso, resulta de interese describir outros modelos que inclúan alomenos a posibilidade de reinfección dos individuos [Pagliara et al., 2018, Gomes et al., 2004]. Ao engadir a posibilidade de reinfectarse nos modelos podemos estudar o comportamento de moitas outras enfermidades.

2.3.2.4 Modelo SIRI

Un individuo recuperado pode perder a inmunidade e entrar en contacto cun infectado, e así volver a reinfectarse. Esta é a base do modelo con reinfección, coñecido como modelo SIRI, estudado en [Pagliara et al., 2018], que vén dado polo seguinte sistema de ecuacións

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

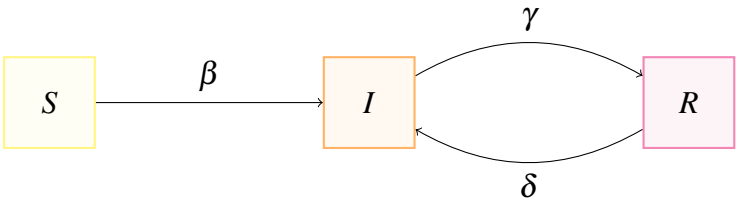


Figura 2.6: Diagrama do modelo SIRI.

diferenciais ordinarias:

$$\begin{aligned}\frac{dS(t)}{dt} &= -\beta S(t)I(t),\\ \frac{dI(t)}{dt} &= \beta S(t)I(t) + \delta R(t)I(t) - \gamma I(t),\\ \frac{dR(t)}{dt} &= -\delta R(t)I(t) + \gamma I(t),\end{aligned} \tag{2.29}$$

onde β é a taxa de transmisión, γ a taxa de recuperación e δ a taxa de reinfección. Este último parámetro mide a probabilidade que ten un individuo recuperado de contraer de novo a infección cando entra en contacto de novo cun infectado. Na Figura 2.6 amosamos o diagrama do modelo.

Este modelo xa é máis realista ao incluír a posibilidade de reinfección, mais seguimos asumindo que todos os individuos teñen a mesma probabilidade de entrar en contacto uns cos outros. Agora ben, é de destacar que podemos recuperar os modelos SI, SIS e SIR a partires do modelo con reinfección simplemente tomando $\gamma = 0$, $\beta = \delta$ e $\delta = 0$, respectivamente.

Analogamente ao modelo SIR, neste modelo con reinfección podemos definir un número reprodutivo básico que nos permita estudar o comportamento da epidemia. Se consideramos $R_0 = \frac{\beta}{\gamma}$ e $R_1 = \frac{\delta}{\gamma}$ e definimos:

$$\mathscr{R}(S(t),R(t)) = R_0 S(t) + R_1 R(t), \tag{2.30}$$

podemos estudar a evolución temporal de (2.29) segundo os valores de $\mathscr{R}$ [Pagliara et al., 2018].

Do modelo SIRI existen diferentes variantes. A outra variante usual é aquela na que os recuperados, tras perder a inmunidade, volven co paso do tempo ao estado susceptible. Este modelo vén dado polo seguinte sistema de ecuacións diferenciais ordinarias:

$$\begin{aligned}\frac{dS(t)}{dt} &= -\beta S(t)I(t) + \delta R(t)I(t),\\ \frac{dI(t)}{dt} &= \beta S(t)I(t) - \gamma I(t),\\ \frac{dR(t)}{dt} &= -\delta R(t)I(t) + \gamma I(t),\end{aligned} \tag{2.31}$$

onde os parámetros son os mesmos que os presentes en (2.29). Na Figura 2.7 amosamos o diagrama do modelo. Esta metodoloxía permite que numerosos modelos poidan ser adaptados ás particularidades de cada proceso infeccioso.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

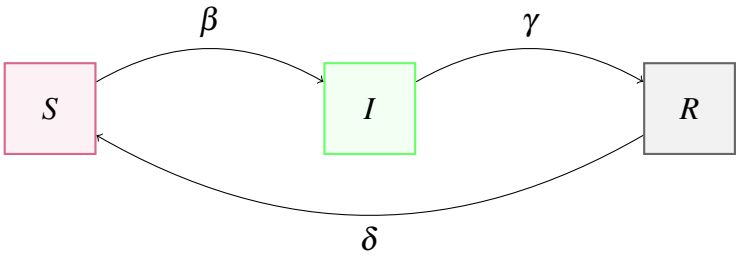


Figura 2.7: Diagrama da variante do modelo SIRI dada por (2.31).

2.3.3 Modelos de contacto

No contexto da epidemioloxía matemática, os modelos de contacto convertéronse na chave que permite modelar a propagación de enfermidades infecciosas, tendo en conta as interaccións entre os individuos. Estes modelos capturan a estrutura das conexións entre os posibles organismos a infectar, de xeito que obtemos unha visión máis realista que a que ofertan os modelos clásicos como o SIR ou o SIRI [May, 1991, Pastor-Satorras and Vespignani, 2001].

A diferenza dos modelos clásicos, os modelos de contacto consideran os individuos como nodos dunha rede e as interaccións entre eles como enlaces entre os nodos [Mollison, 1977]. Desta maneira, a propagación da enfermidade é modelada por un proceso estocástico no cal as probabilidades de transmisión dependen da estrutura da rede e do estado de infección dos nodos [Newman, 2002, Barrat et al., 2008].

Este enfoque permítenos realizar unha análise exhaustiva de escenarios nos que a conectividade entre os individuos varía e na que non todos os nodos teñen a mesma probabilidade de entrar en contacto con outros, o que ten un impacto na velocidade de propagación das enfermidades. Ademais, estes modelos resultan de utilidade para estudar os efectos das campañas de vacinación ou para observar como modificando a estrutura da rede, modificamos a dinámica infecciosa.

2.3.3.1 Formulación matemática

Para modelar a propagación dunha enfermidade infecciosa nunha rede complexa de interaccións, podemos partir dos modelos epidemiolóxicos clásicos en caixas, como o modelo SIR. Nos modelos de contacto a propagación segue un proceso estocástico, e a taxa de infección vai depender da estrutura da rede considerada [Miller and Volz, 2013, Garibaldi et al., 2020, Clémençon et al., 2008].

Nunha rede $\mathscr{R} = (\mathscr{N}, \mathscr{E})$, onde $\mathscr{N}$ é o conxunto de individuos e $\mathscr{E}$ é o conxunto das interaccións, a probabilidade de que un nodo i susceptible contraía a enfermidade por interactuar cun nodo infectado j vén dada por:

$$P_{ij}(t) = 1 - e^{-\beta \mathscr{A}_{ij} I_j(t)}, \tag{2.32}$$

onde β é a taxa de transmisión, $\mathscr{A}_{ij}$ é a matriz de adxacencia da rede, e $I_j(t)$ é o estado do nodo j no instante de tempo t, é dicir, a fracción de persoas infectadas nese nodo.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

2.3.3.2 Modelo SIR de contacto

Seguindo a formulación descrita, podemos obter unha expresión para as ecuacións que rexen o modelo SIR en redes de contactos, é dicir, un sistema de ecuacións que mide as taxas de cambio das fraccións de poboación:

$$\begin{aligned}
\frac{dS_i(t)}{dt} &= -S_i \sum_j \mathscr{A}_{ij} \left(1 - e^{-\beta I_j(t)}\right), \\
\frac{dI_i(t)}{dt} &= S_i \sum_j \mathscr{A}_{ij} \left(1 - e^{-\beta I_j(t)}\right) - \gamma I_i(t), \\
\frac{dR_i(t)}{dt} &= \gamma I_i(t),
\end{aligned} \tag{2.33}$$

onde β é a taxa de transmisión, γ é a taxa de recuperación, é dicir, a probabilidade de que un individuo infectado se recupere; e $S_i(t)$, $I_i(t)$ e $R_i(t)$ denotan a fracción de individuos no nodo i que son susceptibles, infectados e recuperados, respectivamente.

2.3.3.3 Modelo SIRI de contacto

Como comentamos anteriormente, nalgúns casos, os individuos dunha poboación poden volver a infectarse despois de recuperarse da enfermidade. Para modelar esta situación, o modelo SIR podía ser estendido a un modelo SIRI, incorporando a taxa de reinfección, δ, que describe a probabilidade de que un individuo recuperado volva a infectarse.

As ecuacións que describen este modelo SIRI en redes complexas veñen dadas polo seguinte sistema:

$$\begin{aligned}
\frac{dS_i(t)}{dt} &= -S_i(t) \sum_j \mathscr{A}_{ij} \left(1 - e^{-\beta I_j(t)}\right) + \delta R_i(t) \sum_j \mathscr{A}_{ij} \left(1 - e^{-\beta I_j(t)}\right), \\
\frac{dI_i(t)}{dt} &= S_i(t) \sum_j \mathscr{A}_{ij} \left(1 - e^{-\beta I_j(t)}\right) - \gamma I_i(t), \\
\frac{dR_i(t)}{dt} &= -\delta R_i(t) \sum_j \mathscr{A}_{ij} \left(1 - e^{-\beta I_j(t)}\right) + \gamma I_i(t),
\end{aligned} \tag{2.34}$$

onde β é a taxa de transmisión, γ é a taxa de recuperación, δ é a taxa de reinfección; e $S_i(t)$, $I_i(t)$ e $R_i(t)$ denotan a fracción de individuos no nodo i que son susceptibles, infectados e recuperados, respectivamente.

O modelo SIRI en redes de contactos permite estudar a dinámica de enfermidades infecciosas nas cales os individuos poden contraer múltiples veces unha enfermidade, como pode ser a gripe, onde a inmunidade é de carácter temporal.

Os modelos de contacto ofertan entón novas ferramentas para estudar a dinámica das infeccións en poboacións con estruturas de todo tipo. Como se teñen en conta os diferentes escenarios entre os individuos, estes modelos permiten avaliar os efectos das vacinas, o impacto segundo grupos de idade ou as políticas de contención [Kiss et al., 2017, Pastor-Satorras et al., 2015, Ndaïrou et al., 2020].

Capítulo 3

Resultados e discusión

Parte do texto, dos cadros e das figuras deste capítulo foron reproducidas das seguintes publicacións:

(I) López-Pedrares, J.[1,2,3], Vázquez-Cendón, M. E.[1,3], & Muñuzuri, A. P.[1,2,4] (2023). Interactions between hosts affect virus competition mechanism within an infectious strain. Chaos, Solitons & Fractals, **170**, 113344. ISSN: 0960-0779. DOI: https://doi.org/10.1016/j.chaos.2023.113344.

(II) López-Pedrares, J.[1,2,3], Suárez-Vázquez, M.[1,2], Pérez-Mercader, J.[4,5], & Muñuzuri, A. P.[1,2,4] (2024). Minimum nonlinearity for pattern-forming Turing instability in a mathematical autocatalytic model. arXiv preprint arXiv:2412.13783. DOI: https://doi.org/10.48550/arXiv.2412.13783

(III) López-Pedrares, J.[1,2,3], Silva, C. J.[6,7], Vázquez-Cendón, M. E.[1,3], & Muñuzuri, A. P.[1,2,4] (2024). Optimal control applied to viral competition. arXiv preprint arXiv:2411.18998. DOI: https://doi.org/10.48550/arXiv.2411.18998

(IV) López-Pedrares, J.[1,2,3], Vázquez-Cendón, M. E.[1,3], & Muñuzuri, A. P.[1,2,4] (2025). Viral mutation spread controlled by inter-host network dynamics. arXiv preprint arXiv:2502.18472. DOI: https://doi.org/10.48550/arXiv.2502.18472

[1]Galician Center for Mathematical Research and Technology (CITMAga), 15782 Santiago de Compostela, Spain
[2]Group of Nonlinear Physics, Universidade de Santiago de Compostela, 15782 Santiago de Compostela, Spain
[3]Department of Applied Mathematics, Universidade de Santiago de Compostela, 15782 Santiago de Compostela, Spain
[4]Department of Earth and Planetary Sciences, Harvard University, Cambridge, MA 02138, USA
[5]Santa Fe Institute, Santa Fe, NM 87501, USA
[6]Department of Mathematics, ISTA, Iscte - Instituto Universitário de Lisboa, 1649-026 Lisbon, Portugal
[7]Center for Research and Development in Mathematics and Applications (CIDMA), Department of Mathematics, University of Aveiro, 3810-193 Aveiro, Portugal

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Partindo da motivación e do obxectivo esbozado nesta tese, este capítulo presenta os resultados de tres estudos realizados como parte desta investigación. De xeito similar á información metodolóxica proporcionada nos capítulos anteriores, este capítulo describe e discute os resultados. Este aumento de detalle nos modelos permítenos abordar os retos que presenta cada un dos problemas a resolver nesta tese.

Este capítulo comeza cun modelo de competición entre especies virais dentro dun único organismo que compiten polos mesmos recursos. O obxectivo principal deste modelo inicial é predicir que cepas virais prevalecen ao longo do tempo e acaban dominando o sistema, verificando, pois, o principio de exclusión competitiva, obtendo así unha visión de que tratamentos debemos deseñar para minimizar o impacto das enfermidades dentro dun individuo. Ademais, as simulacións realizadas permiten estimar os tempos de dominancia nun organismo segundo a agresividade das cepas.

A continuación, preséntanse os resultados de incluír o modelo anterior nunha rede de hóspedes, que require un modelo complexo que incorpore un modelo de competición e un modelo epidemiolóxico, que teña en conta, á súa vez, a estrutura da rede considerada e a transmisión das enfermidades. Consideráronse dous modelos de propagación da enfermidade que permitiron describir o comportamento viral en cada individuo da rede. As simulacións ofrecen resultados cualitativos e cuantitativos para a dinámica das enfermidades. En consecuencia, observouse que certos escenarios poden axudar a reducir os contaxios, mentres que outros favorecen unha propagación máis rápida da infección.

Finalmente, este capítulo examina a inclusión de medicamento nos modelos de competición. Para lograr isto, utilízase unha combinación do modelo de competición coa teoría de control óptimo. Os resultados desta análise revelan que incluír doses de medicamento modifican a dinámica competitiva, e os resultados numéricos permiten obter estratexias óptimas de medicación. A sección de discusión deste capítulo explora a robustez do modelo e o impacto de variables, como a agresividade do virus nos resultados da competición. Finalmente, esta sección suxire posibles vías de investigación futura, como perfeccionar o modelo incluíndo unha rede de individuos para estratexias óptimas de inmunización colectiva.

Cada estudo comeza cunha breve introdución, seguida dos resultados e da discusión. Esta estrutura permite unha presentación clara de como os modelos abordan cuestións específicas, culminando cun resumo e suxestións para futuras investigacións en cada área específica. A intención deste capítulo é destacar como estes modelos contribúen á comprensión da dinámica de propagación de enfermidades e potenciais aplicacións nas medidas personalizadas segundo as conexións dos individuos.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

3.1 Efecto das redes na dispersión de enfermidades

A propagación dunha enfermidade contaxiosa como xa foi anticipado nos capítulos anteriores é un fenómeno complexo que foi amplamente estudado nos últimos tempos [Huremović, 2019, Van Panhuis et al., 2013]. Moitos modelos matemáticos foron probados considerando escenarios complicados e a súa validez foi demostrada en situacións prácticas [Silva et al., 2021, Carballosa et al., 2021b]. O problema vólvese máis complexo se temos en conta os diferentes microorganismos que compiten polos mesmos recursos e infectan a diferentes hóspedes. Isto é especialmente relevante cando se consideran procesos a longo prazo.

O principio de exclusión competitiva [Hardin, 1960] afirma que dúas ou máis especies non poden coexistir se compiten polos mesmos recursos. Os diferentes virus que infectan un hóspede tamén compiten polos mesmos recursos. Como principio xeral, pódese considerar que, se o hóspede vive o tempo suficiente, os virus dentro dese organismo experimentarán este proceso de competencia, resultando na supervivencia do virus máis adaptado e na extinción de todos os demais.

Na realidade, a propagación dunha enfermidade é moito máis complicada do que se describe neste escenario, xa que os hóspedes potenciais interactúan entre si favorecendo a propagación da enfermidade e as súas defensas naturais loitan contra a enfermidade eliminando todos os microorganismos patóxenos. Así, podemos identificar polo menos tres mecanismos que actúan simultaneamente: a propagación dunha determinada cepa vírica, a competencia entre as diferentes cepas e as interaccións entre os hóspedes potenciais. Aínda que hai unha ampla literatura que modela a propagación das enfermidades [Hethcote, 2000, Grassly and Fraser, 2008] e algúns modelos tamén describen a competencia entre especies similares [Waltman, 1983, Murray, 2007], o papel das interaccións entre os hóspedes potenciais non foi completamente analizado [Zhang et al., 2022].

Nesta sección centrámonos no papel das interaccións dos hóspedes potenciais na evolución da enfermidade e a súa propagación. As redes complexas poden utilizarse para describir as interaccións entre hóspedes e poden desempeñar un papel clave na evolución viral. Estudamos os posibles escenarios que aparecen cando se modifica a topoloxía da rede. Historicamente, e considerando os humanos como hóspedes potenciais, as redes de interacción cambiaron dramaticamente [Strogatz, 2001, Barabási, 2009]. Hai séculos, os individuos estaban conectados só con outros próximos, e xurdiron epidemias como a da peste negra na Idade Media [LePan et al., 2020], pero hoxe estamos conectados con persoas de todo o planeta seguindo unha rede de conexións completamente diferente. Diferentes escenarios pódense modelar empregando diferentes topoloxías das redes complexas. Existen diferenzas entre cidades superpoboadas e aldeas remotas. As redes de conexión cambiaron drasticamente durante as últimas décadas e, en consecuencia, tamén se espera que a transmisión viral se comporte de maneira diferente.

3.1.1 Modelo nun único hóspede

Un microorganismo, en particular, un virus pode modelarse atendendo a trazos característicos do seu fenotipo. Se nos introducimos no fenotipo destes, podemos destacar certas taxas ou parámetros como a taxa de reprodución do virus, a taxa de letalidade, o tempo de incubación ou o tempo que pode durar a infección dentro do organismo hóspede.

As características anteriores poden ser decisivas na evolución e dinámica viral, pois os

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

virus tratarán de adaptar algúns dos parámetros anteriores para poder sobrevivir. É por isto, que os parámetros anteriores resultan útiles para describir un modelo matemático de competición evolutiva de virus.

Consideremos entón r e k, a taxa de reprodución e a taxa de competición, respectivamente dous parámetros característicos do fenotipo dos virus. O parámetro de competición, k, no noso caso englobará outras características como poden ser a letalidade do virus en cuestión. A partires destes dous, describiremos un modelo matemático que mida a competición evolutiva dos virus nun hóspede. É dicir, estes parámetros permitirán clasificar os virus e establecer cales sobreviven co paso do tempo.

3.1.1.1 Ecuacións do modelo

Consideremos n virus de distinta natureza que infectan a un único organismo hóspede. O modelo proposto mide a densidade de cada tipo de virus, $V_i(t)$, no instante de tempo t dentro do infectado mediante un sistema de ecuacións diferenciais ordinarias. Este modelo é semellante ao proposto para catro especies vexetais en [Fabre et al., 2012]. Se nos fixamos no modelo para organismos de [Fabre et al., 2012] estende as ecuacións de competición de Lotka-Volterra que aparecen normalmente no campo da ecoloxía, introducidas na Sección 2.3.1. Estas ecuacións xerais para N especies veñen dadas por:

$$\frac{dx_i(t)}{dt} = r_i \left(1 - \frac{\sum_{j=1}^{N} \alpha_{ij} x_j(t)}{K_i}\right) x_i(t), \tag{3.1}$$

para $i = 1,\ldots,N$ e onde x_i denota a poboación i-ésima que compite dentro do mesmo ecosistema, α_{ij} mide as interaccións entre as poboacións, K_i é a capacidade de carga de cada unha delas e r_i denota a taxa de crecemento de cada unha delas.

Da forma na que presentamos o noso modelo as súas solucións aseméllanse puramente á función loxística. Dito doutra forma, o noso modelo é similar á ecuación de Verhlust. Consideramos entón o seguinte modelo baseado nun sistema de n ecuacións diferenciais ordinarias:

$$\frac{dV_i(t)}{dt} = r_i \left(1 - \frac{\sum_{j=1}^{n} V_j(t)}{k_i}\right) V_i(t), \tag{3.2}$$

para $i = 1,\ldots,n$ e onde r_i é a taxa de reprodución do i-ésimo virus e k_i mide a competitividade do i-ésimo virus respecto aos demais. O parámetro k_i ademais de englobar a competición entre os distintos tipos de virus, tamén ten en conta a capacidade de carga, K_i, que aparece en (3.1). Neste caso estamos considerando a capacidade de carga do organismo hóspede infectado polos n virus. En bioloxía, máis concretamente en viroloxía a capacidade de carga é o máximo de poboación vírica que pode soportar o hóspede infectado nun determinado instante de tempo t. Este parámetro adoita ser de interese, pois evita un crecemento exponencial vírico. De forma que, tamén ten en conta a cantidade de recursos pola que todos compiten.

3.1.1.2 Resolución numérica e resultados

Ao entrar no marco da simulación numérica é interesante estudar o comportamento do modelo ao cabo de períodos de tempo longos. No noso problema, este estudo pode ser útil para analizar os efectos dunha crise sanitaria como pode ser unha pandemia. Co obxectivo de simular estes períodos de tempo implementamos o modelo en *Python*.

	Mínimo	Máximo
r	0.1	8
k	0.5	10

Cadro 3.1: Rango para a xeración dos parámetros do modelo.

O obxectivo da simulación é observar que virus, de entre todos os demais, sobrevive ou predomina ao longo do tempo dentro do noso organismo infectado. Nomeadamente, buscamos estimar estatisticamente un rango de posibles valores para os parámetros r e k dos virus que prevalecen no organismo infectado ao cabo da simulación.

Consideremos que o noso hóspede contén inicialmente $n = 500$ virus de distinta natureza que compiten polos mesmos recursos e aleatoriamente construímos dous vectores, $\mathbf{r}$ e $\mathbf{k}$, que en cada unha das súas compoñentes almacenen as taxas de reprodución e competición, respectivamente, de cada unha das especies de virus. As compoñentes destes vectores constrúense como segue:

$$r_i = r_{\text{mín}} + \alpha_i(r_{\text{máx}} - r_{\text{mín}}), \tag{3.3}$$

$$k_i = k_{\text{mín}} + \beta_i(k_{\text{máx}} - k_{\text{mín}}), \tag{3.4}$$

para $i = 1, \ldots, n$ e sendo α_i, β_i números aleatorios procedentes dunha distribución uniforme no intervalo $[0, 1)$. O rango de valores para os parámetros anteriores foi obtido empregando os valores do Cadro 3.1.

Para analizar o virus que predomina, ou noutras palabras, que parámetros r e k teñen os virus que adoitan predominar lanzamos o modelo múltiples veces e estudamos o comportamento e os resultados obtidos. Na saída gravamos o valor dos parámetros r, k e tamén a densidade do virus V_i que predomina. Esta última é de interese almacenala para observar que o modelo converxe correctamente.

Para levar a cabo a implementación do modelo (3.2) precisamos realizar unha discretización temporal do mesmo. Agás que se indique outro método, todas as discretizacións realízanse mediante o método de Euler explícito, [Press et al., 2007], descrito como segue:

$$\frac{V_i^{t+1} - V_i^t}{\Delta t} = r_i \left(1 - \frac{\sum_{j=1}^n V_j^t}{k_i}\right) V_i^t, \tag{3.5}$$

ou de forma equivalente,

$$V_i^{t+1} = V_i^t + \Delta t \left(1 - \frac{\sum_{j=1}^n V_j^t}{k_i}\right) r_i V_i^t, \tag{3.6}$$

sendo V_i^t a aproximación da función V_i no instante de tempo t.

O método de Euler é claramente consistente, pero será preciso definir o paso de discretización Δt, para acadar a estabilidade e consecuentemente a converxencia do método [Alexander, 1990, Butcher, 2016, Isaacson and Keller, 1994]. Se consideramos unha EDO lineal da forma:

$$\dot{y}(t) = \lambda y(t), \tag{3.7}$$

teremos que o método de Euler será estable se se verifica:

$$\Delta t < -\frac{2}{\lambda}, \tag{3.8}$$

sempre que consideremos $\lambda < 0$.

No noso caso, a EDO que define o modelo non é lineal, mais calcularemos o paso de discretización de xeito análogo. Consideremos pois:

$$\lambda_i^t = r_i \left(1 - \frac{\sum_{j=1}^n V_j^t}{k_i}\right), \tag{3.9}$$

para $i = 1, \ldots, n$. Se nos fixamos a expresión anterior depende da aproximación da densidade viral, V_j^t, polo que en cada paso temporal debemos calcular un novo λ_i^t. É dicir, os valores de λ_i^t serán calculados avaliando no tempo anterior.

En cada paso consideraremos pois:

$$\Delta t = -\frac{2}{\min\limits_{i=1,\ \ldots,\ n} \lambda_i^t}. \tag{3.10}$$

Así pois, para á hora da implementación é preciso considerar pasos de tempo variables. A tendencia obtida nas simulacións amósase na Figura 3.1. O rango de Δt obtido nas simulacións comeza na orde das dezmilésimas e estabilízase nas centésimas.

Na Figura 3.1 observamos unha banda a medida que o tempo avanza. Dita banda amosa que os Δt están oscilando entre dous valores. Este comportamento débese a que a medida que o tempo avanza a densidade viral é nula para case todas as cepas virais, agás unhas contadas. Se

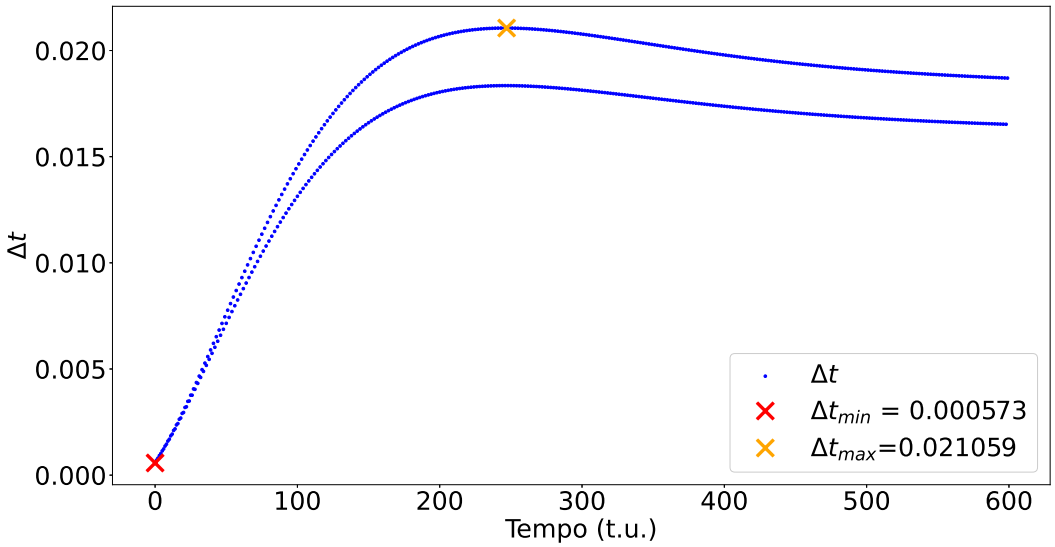


Figura 3.1: Evolución do paso de discretización para unha simulación do modelo.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

nos fixamos en (3.9) observamos que a densidade viral afecta ao cálculo dos λ_i^t, e a medida que pasa o tempo o sumatorio unicamente se ve afectado polas cepas dominantes.

Por outra banda, comprobamos que ocorre se fixamos o paso de discretización, Δt, ao principio de cada simulación e non o calculamos seguindo os pasos descritos con anterioridade. Se fixamos os parámetros e lanzamos a simulación fixando $\Delta t = 10^{-4}$, partindo de que para este paso o método converxe correctamente, o tempo de cómputo é de, aproximadamente, un minuto. Pola contra, se non temos en conta esta mellora o tempo de cómputo ascende a uns dez minutos. Isto supón unha mellora substancial do tempo de cómputo ao empregar os pasos óptimos, sempre suxeitos ao ruído producido pola aleatoriedade dos parámetros.

Tras comprobar a estabilidade mencionada con anterioridade lanzamos o modelo e observamos como se comporta este ao longo do tempo e a súa converxencia. Para o noso estudo consideramos o seguinte test de parada:

$$\max \mathbf{V}(t) \geq 0.95 \sum_{i=1}^{n} V_i(t), \tag{3.11}$$

sendo $\mathbf{V}(t)$ o vector que almacena en cada unha das súas compoñentes as densidades de virus, $V_i(t)$, en cada instante de tempo t. O primeiro instante de tempo t que verifica (3.11) corresponde co tempo final da simulación e procédese a seleccionar o virus dominante atendendo aos valores de r e k.

A outra opción máis empregada na meirande parte dos traballos de simulación sería considerar un tempo máximo por simulación e comprobar se se acadou a dominancia dun único virus. Agora ben, para acadar a converxencia requirida tomando este segundo test de parada precisamos tempos da orde 10^6 segundos. Debido a que isto fai moito máis lentas as simulacións, tomamos o test de parada dado por (3.11).

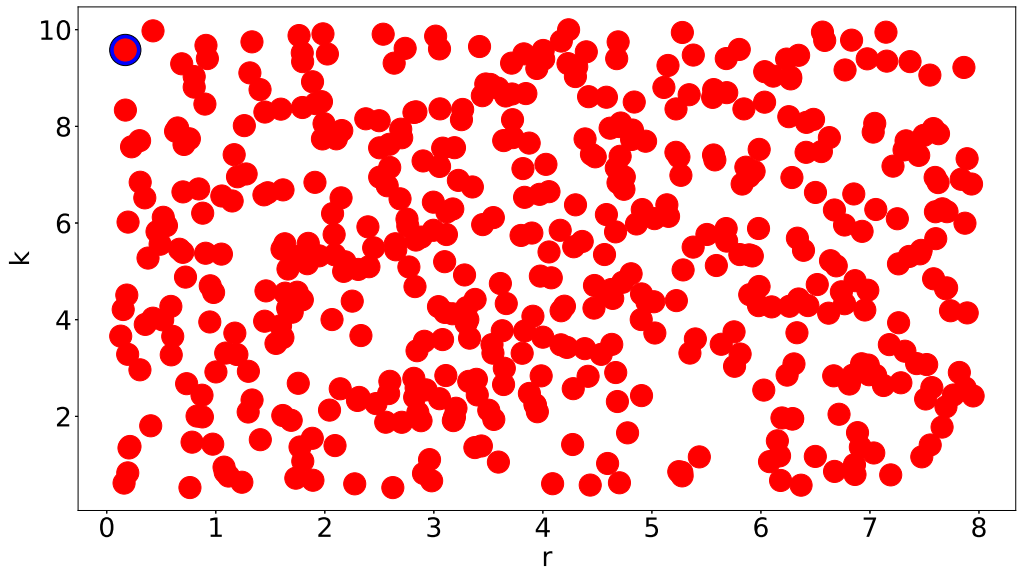


Figura 3.2: Parámetros (r,k) xerados aleatoriamente. Para esta simulación o virus que prevalece, resaltado en azul, posúe os parámetros $(r,k) = (0.17, 9.67)$.

Na Figura 3.2 representamos os parámetros do modelo obtidos aleatoriamente para cada un dos virus nunha das múltiples simulacións lanzadas, círculos vermellos e ademais resaltamos o virus que predomina ao final de dita simulación, circunferencia azul. Como podemos observar na Figura 3.3 a tendencia obtida nas simulacións é un parámetro k alto que tende sempre a $k_{\text{máx}}$, pero en cambio o parámetro r non evidencia un patrón nas nosas simulacións.

Para poder discutir os resultados obtidos, tras lanzar o modelo 2500 veces, calculamos a media e desviación típica estándar dos parámetros dos virus que prevalecen nas simulacións. Para a taxa de reprodución, r, obtemos os seguintes valores da súa media e desviación típica:

$$\mu_r = 4.34 \quad \textbf{e} \quad \sigma_r = 2.19. \tag{3.12}$$

Os correspondentes valores obtidos para a taxa de competición, k, son:

$$\mu_k = 9.98 \quad \textbf{e} \quad \sigma_k = 0.02. \tag{3.13}$$

Á vista dos resultados calculados podemos concluír que os virus que prevalecen ao longo do tempo son aqueles que presentan unha taxa de competición, k, elevada tendendo á fixada como máxima. Ademais, podemos afirmar que a taxa de reprodución, r, non é un parámetro significativo como se amosa nos histogramas da Figura 3.3 e atendendo ao valor da desviación típica.

3.1.2 Modelo acoplado

Como se comentaba na Subsección 3.1.1 os virus poden modelarse atendendo a trazos característicos do seu fenotipo. As características fenotípicas poden ser decisivas na evolución e dinámica viral, pois os virus tratarán de adaptar algúns dos parámetros para poder sobrevivir.

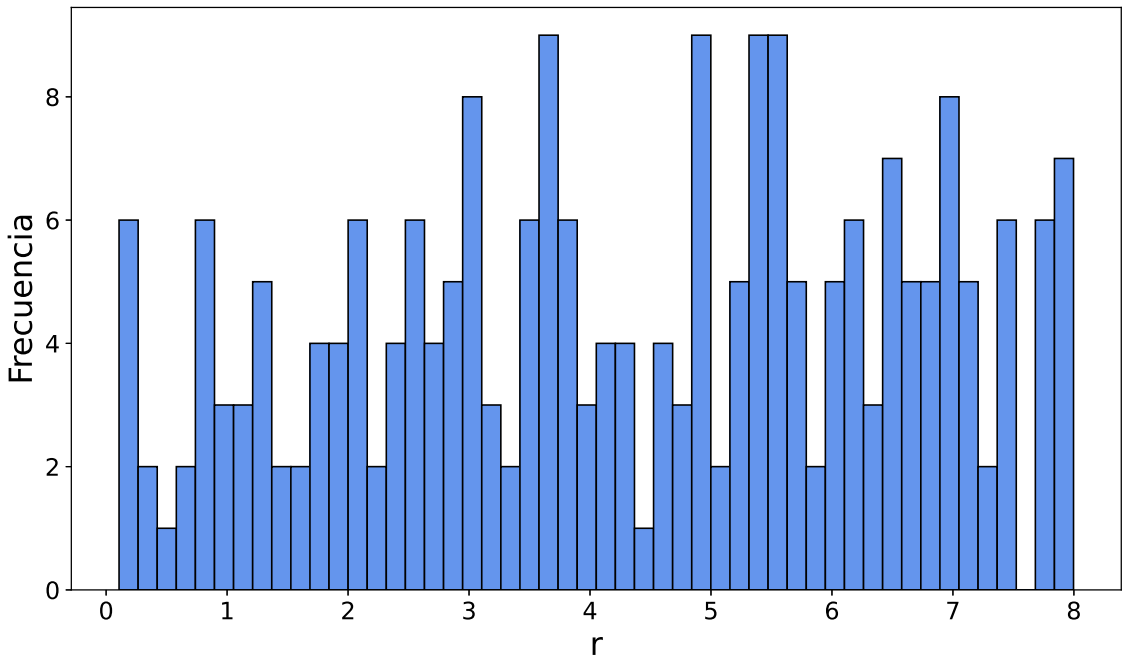
Agora ben, queremos estudar que ocorre cando existen varios hóspedes susceptibles de contraer unha infección. Os hóspedes interactúan entre si en diferentes ámbitos. Se nos centramos en persoas podemos convivir con outras nunha mesma vivenda, pero tamén interactuamos diariamente coa familia, veciños, as persoas coas que traballamos, nunha mesma localidade ou en diferentes lugares se o tipo de traballo implica constantes desprazamentos.

Será clave considerar as interaccións descritas anteriormente se queremos estudar a dinámica dunha epidemia dentro dunha poboación. As conexións entre individuos van ser descritas mediante redes complexas de interacción, e diremos que dous individuos i e j están conectados se a entrada $\mathscr{A}_{ij}$ da matriz de adxacencia da rede é non nula. Nótese que, neste caso a matriz de adxacencia é, naturalmente, simétrica posto que o contaxio é mutuo.

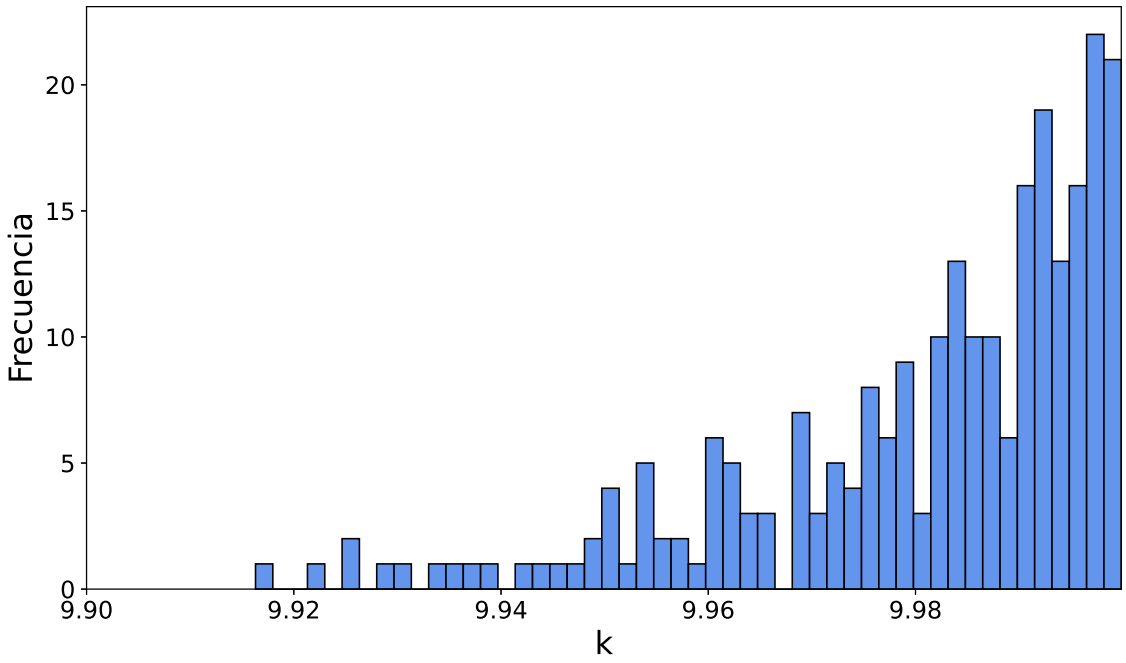
O punto chave deste apartado é acoplar o modelo de competición viral proposto para un único hóspede con diferentes modelos epidemiolóxicos, para así estudar a resposta do modelo acoplado e a dinámica viral obtida. O acoplamento será pois a través da rede complexa de interaccións entre os hóspedes. Segundo o modelo epidemiolóxico considerado será preciso describir os virus fenotipicamente de forma máis ou menos complexa e segundo a topoloxía da rede considerada estudase a dinámica resultante.

3.1.2.1 Modelo sen reinfección

Un clásico en epidemioloxía é o modelo SIR, descrito polo sistema (2.28), na Sección 2.3.2. Aínda que como se comentaba o modelo posúe a limitación de que os individuos acadan unha



(a) Histograma para r.



(b) Histograma para k.

Figura 3.3: Histogramas para os parámetros do modelo. Resultados para (a) r e (b) k.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

inmunidade total tras superar a enfermidade.

Para acoplar este modelo co modelo de competición será preciso introducir máis parámetros que describan fenotipicamente aos nosos patóxenos. Consideremos de novo r e k, a taxa de reprodución e a taxa de competición, respectivamente, dous parámetros característicos para cada fenotipo dos virus. Ademais consideraremos que os virus veñen descritos por outros dous parámetros: a probabilidade de infección, p_{inf} mide a probabilidade que ten o virus de infectar a un novo individuo e t_{sick}, mide o tempo que perdura a enfermidade producida polo virus. A partires destes catro parámetros, describiremos un modelo matemático acoplado que mida a competición evolutiva dos virus nunha rede de hóspedes.

3.1.2.1.1 Ecuacións do modelo

Sexan pois n virus de distinta natureza, e neste caso dispoñemos de N hóspedes que interactúan entre eles mediante unha rede complexa.

Consideramos que todos os hóspedes están ou poden ser infectados pola mesma cepa de virus, a mesma distribución de valores para os parámetros que describen o fenotipo. O modelo proposto medirá a densidade de cada tipo de virus, $V_i(t)$, no instante de tempo t en cada hóspede da rede.

O modelo de competición viral virá dado, como con anterioridade, polo seguinte sistema:

$$\frac{dV_i(t)}{dt} = r_i \left(1 - \frac{\sum_{j=1}^{n} V_j(t)}{k_i}\right) V_i(t), \tag{3.14}$$

para $i = 1, \ldots, n$ e onde r_i é a taxa de reprodución do i-ésimo virus e k_i mide a competitividade do i-ésimo virus respecto aos demais. Como foi anticipado, a ecuación anterior é discretizada seguindo o método de Euler descrito para o caso nun único hóspede en (3.6). En cada paso de tempo do modelo acoplado os virus competirán en cada hóspede.

Agora ben, acoplamos o modelo á rede de interacción entre os N hóspedes. Inicialmente consideramos que existe unha porcentaxe de individuos infectados e tódolos demais son susceptibles de contraer a enfermidade.

En primeiro lugar, lánzase o modelo de competición viral en cada un dos N individuos e posteriormente empregando os novos dous parámetros, p_{inf} e t_{sick}, e a matriz de adxacencia acoplámolo ao modelo SIR, seguindo a teoría de modelos de contacto.

As escalas de tempo de ambos modelos non coinciden, polo que para obter un comportamento axeitado será preciso que o modelo de competición actúe varias veces en cada paso do modelo epidemiolóxico. A dinámica evolutiva e reprodutiva dos virus é moito máis rápida que a escala temporal de evolución da pandemia. Así pois, para controlar tamén a cantidade de recuperados (ou falecidos) debemos definir unha función que controle estes individuos da forma:

$$P_{\text{morte}}(t)_i = 1 - e^{-\frac{1}{\min\limits_t t_{\text{sick}_i}}}, \tag{3.15}$$

e a probabilidade de infectar ao veciño virá dada por p_{inf} e pola matriz de adxacencia da rede.

3.1.2.1.2 Algoritmo empregado

Tendo en conta o descrito, deseñamos o seguinte algoritmo (véxase o esquema na Figura 3.4):

1. Inicialización dos parámetros: $N, n, \mathscr{A}$, o número inicial de susceptibles, infectados e recuperados e os valores mínimos e máximos detallados no Cadro 3.2, que permiten o cálculo dos demais parámetros do sistema.

2. Bucle temporal do modelo epidemiolóxico. Entra en xogo a escala temporal viral, sempre que haxa infectados ou o número de recuperados non sexa o total.

3. Cálculo de V_i^t, $i = 1, \ldots, N$, empregando a discretización mediante o método de Euler explícito proposta en (3.6) e o Δt que garante a estabilidade.

4. Resolución do modelo acoplado. Bucle en nodos:

   - Se o nodo i, $i = 1, \ldots, N$, está infectado, I:
     - Bucle en nodos veciños empregando a matriz de adxacencia, $\mathscr{A}$.
       Se a carga viral de $i > j$, entón $\mathbf{V}_i^t = \mathbf{V}_j^t$.
     - Opción de que o nodo i se recupere.
       Emprégase P_{morte} dada por (3.15) e xérase un número aleatorio, ξ:
       * Se $\xi < P_{\text{morte}}$, entón o nodo i pasa a recuperado.
       * Se $\xi > P_{\text{morte}}$, entón o nodo i permanece infectado
   - Se o nodo i, $i = 1, \ldots, N$, é susceptible, S:
     - Bucle en nodos veciños empregando a matriz de adxacencia, $\mathscr{A}$.
       Se o nodo j está infectado xérase un número aleatorio, ξ:
       * Se $\xi < \max_{k=1,\ldots,n} (V_j^t)_k (p_{\text{inf}})_k$, entón o nodo i pasa a infectado.
       * Se $\xi > \max_{k=1,\ldots,n} (V_j^t)_k (p_{\text{inf}})_k$, entón o nodo i permanece susceptible.

   Ao rematar esta etapa quedan actualizados os valores de $S(t)$, $I(t)$ e $R(t)$.

5. Test de parada:

   - Se $I = 0$ ou $R = N$, finalizamos.
   - Se non se verifica, volvemos ao paso 2.

	Mínimo	Máximo
r	0.1	8
k	0.5	10
p_{inf}	0.001	0.009
t_{sick}	10	20

Cadro 3.2: Rango para a xeración dos parámetros do modelo acoplado sen reinfección.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

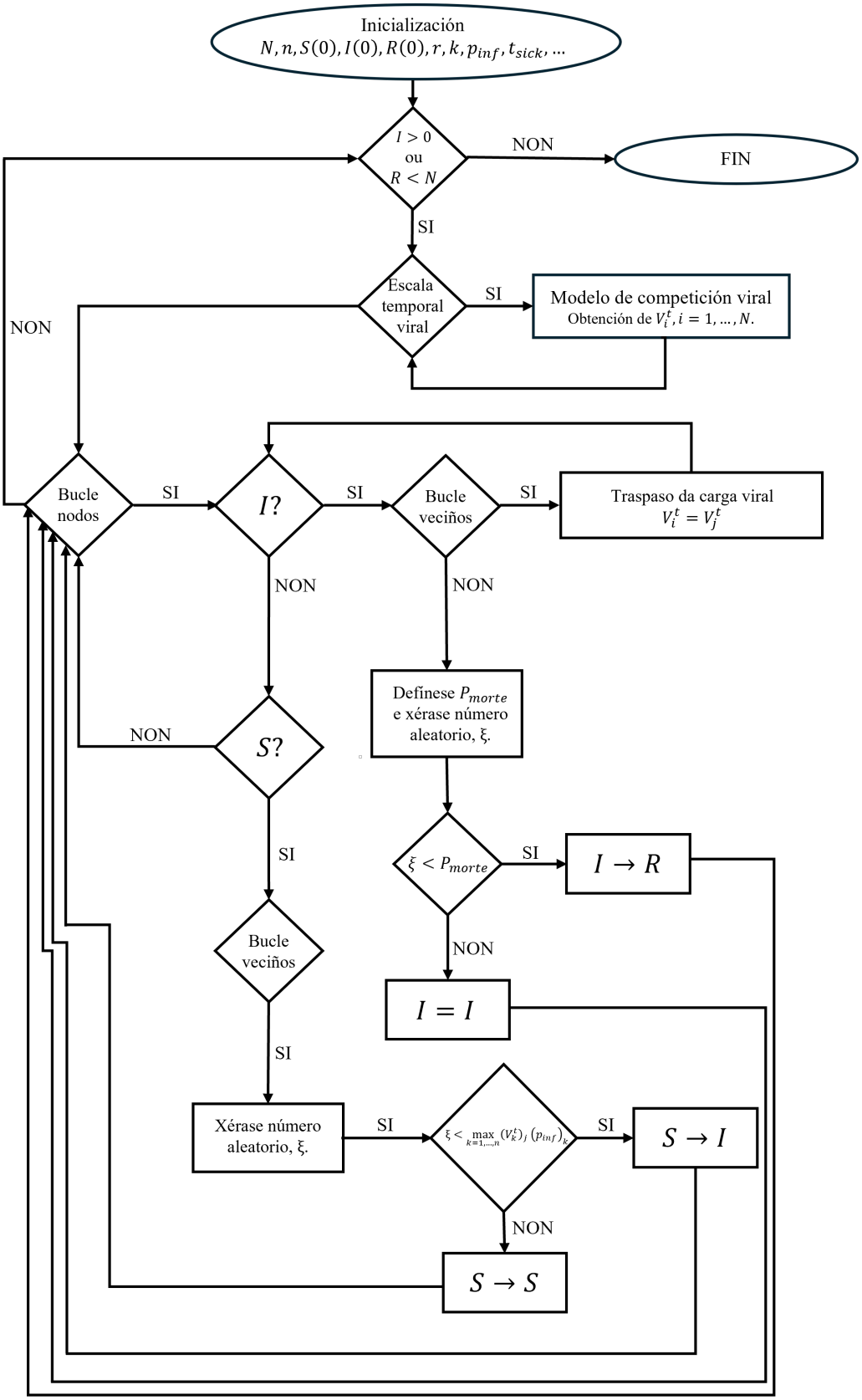


Figura 3.4: Algoritmo global do programa sen reinfección.

3.1.2.1.3 Resolución numérica e resultados

O obxectivo das simulacións é observar que virus, de entre todos os demais, sobrevive ou predomina ao longo do tempo dentro do noso organismo infectado. Dito doutra forma, buscamos estimar estatisticamente o rango de posibles valores para os parámetros r, k, p_{inf} e t_{sick} que caracterizan os virus que prevalecen no organismo infectado tras a simulación, considerando toda a poboación de hóspedes.

Consideremos que temos $N = 1000$ hóspedes e que conteñen inicialmente $n = 500$ virus de distinta natureza que compiten polos mesmos recursos e aleatoriamente construímos cinco vectores, $\mathbf{r}$, $\mathbf{k}$, $\mathbf{p}_{\text{inf}}$ e $\mathbf{t}_{\text{sick}}$, que en cada unha das súas compoñentes almacenen as taxas de reprodución, competición, a probabilidade de infección, e o tempo de enfermidade, respectivamente, de cada unha das especies de virus. As compoñentes destes vectores constrúense como segue:

$$r_i = r_{\text{mín}} + \alpha_i(r_{\text{máx}} - r_{\text{mín}}), \tag{3.16}$$

$$k_i = k_{\text{mín}} + \beta_i(k_{\text{máx}} - k_{\text{mín}}), \tag{3.17}$$

$$p_{inf_i} = p_{inf_{\text{mín}}} + \delta_i(p_{inf_{\text{máx}}} - p_{inf_{\text{mín}}}), \tag{3.18}$$

$$t_{sick_i} = t_{sick_{\text{mín}}} + \gamma_i(t_{sick_{\text{máx}}} - t_{sick_{\text{mín}}}), \tag{3.19}$$

para $i = 1, \ldots, n$ e sendo α_i, β_i, δ_i, γ_i números aleatorios procedentes dunha distribución uniforme no intervalo $[0,1)$. O rango de valores para os parámetros anteriores foi obtido empregando os valores do Cadro 3.2 [Lauer et al., 2020, He et al., 2020].

Para analizar o virus que predomina, ou noutras palabras, que parámetros r, k, p_{inf} e t_{sick} teñen os virus que adoitan predominar lanzamos o modelo 250 veces e estudamos o comportamento e os resultados obtidos.

Na saída gravamos o valor dos parámetros r, k, p_{inf}, t_{sick} e tamén a densidade do virus V_i que predomina. Esta última é de interese almacenala para observar que o modelo converxe correctamente.

No Cadro 3.3 tabulamos os resultados obtidos para os catro parámetros do modelo. Na Figura 3.5 representamos os parámetros do modelo en histogramas para poder observar as tendencias. Como podemos observar, considerando diferentes redes de interacción entre os hóspedes, obtemos un parámetro k alto que tende sempre a $k_{\text{máx}}$, pero en cambio os demais parámetros non evidencian un patrón. Así mesmo, se observamos o histograma para o parámetro r, este tende a valores baixos, máis a desviación típica amosa que non é significativo.

	Rede Erdös-Rényi		Rede Barabási-Albert		Rede Watts-Strogatz	
	Media	Desviación típica	Media	Desviación típica	Media	Desviación típica
r	2	2	3	2	2	2
k	10	1	10	1	9	2
p_{inf}	0.005	0.002	0.005	0.002	0.005	0.002
t_{sick}	15	3	15	3	15	3

Cadro 3.3: Medias e desviacións típicas para os parámetros do modelo acoplado sen reinfección.

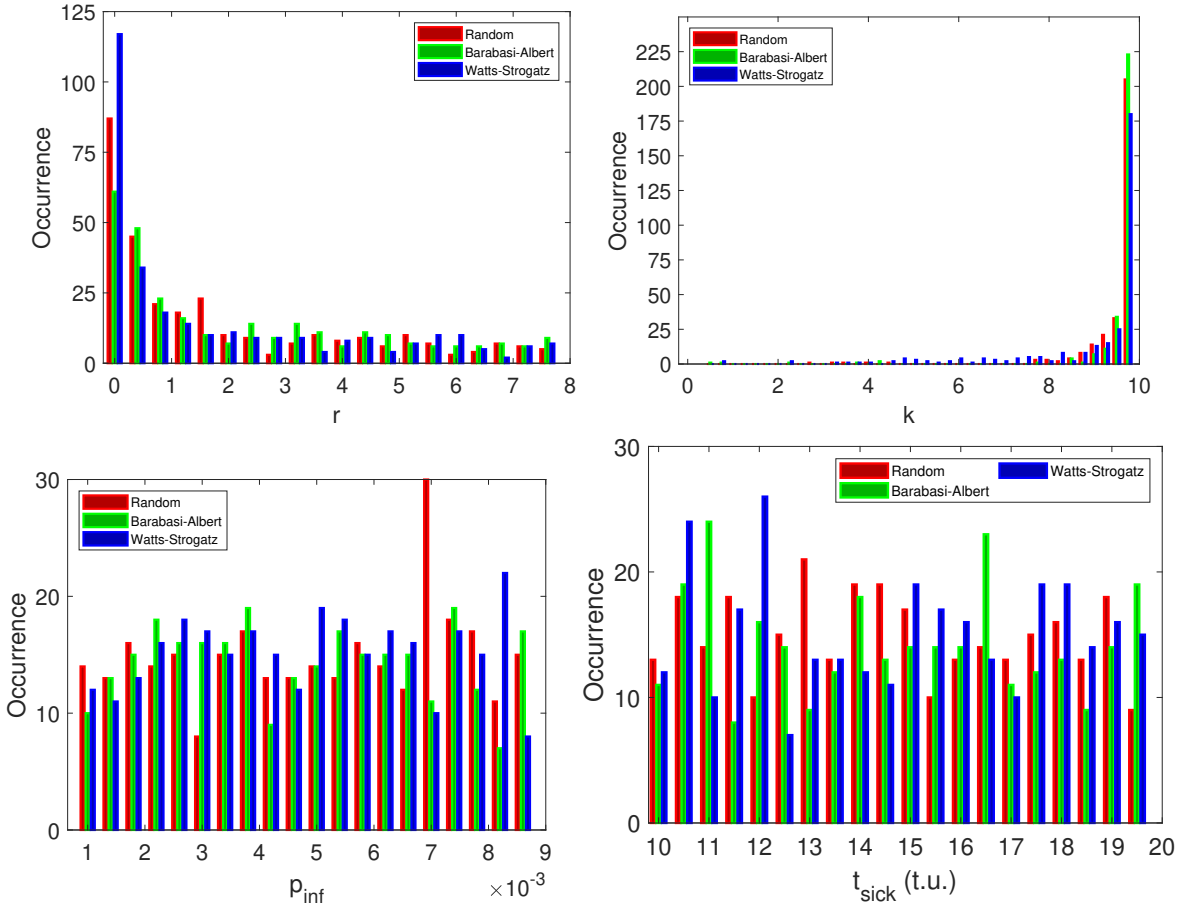


Figura 3.5: Histogramas para os parámetros do modelo sen reinfección $(r, k, p_{\text{inf}}, t_{\text{sick}})$ para as tres topoloxías estudadas. Reproducida de [López-Pedrares et al., 2023]

Por outra banda, ao analizar a saída das densidades virais observamos que nunha única vaga epidémica, propia do modelo SIR implementado, as cepas virais non teñen tempo suficiente a acadar a dominancia. Na meirande, parte das simulacións observamos a competición dos distintos virus, pero non podemos afirmar que nunha única curva de infección predomine un único virus como se ve na Figura 3.7. Así pois, os resultados indican que a topoloxía da rede de interacción considerada non ten un impacto significativo no modelo sen reinfección. Comentar asemade que a epidemia remata ao pasar todos os individuos a recuperados, ver Figura 3.6, e a competición vírica mantense nos individuos cuxa carga viral e desprezable, como se aprecia na Figura 3.7 no instante anterior ao test de parada da finalización da epidemia.

3.1.2.2 Modelo con reinfección

O modelo SIR axusta bastante ben, como se viu na Subsección 3.1.2.1, o comportamento dunha única curva epidémica, máis na realidade observamos como en xeral as enfermidades se suceden ao longo do tempo e os individuos poden reinfectarse pasado un certo tempo de inmunidade. Así pois, no capítulo anterior introduciuse teoricamente o modelo SIR con reinfección dado polo sistema (2.31).

Para acoplar este modelo co modelo de competición será preciso introducir máis parámetros que describan fenotipicamente aos nosos patóxenos. Así pois, ademais dos dous parámetros

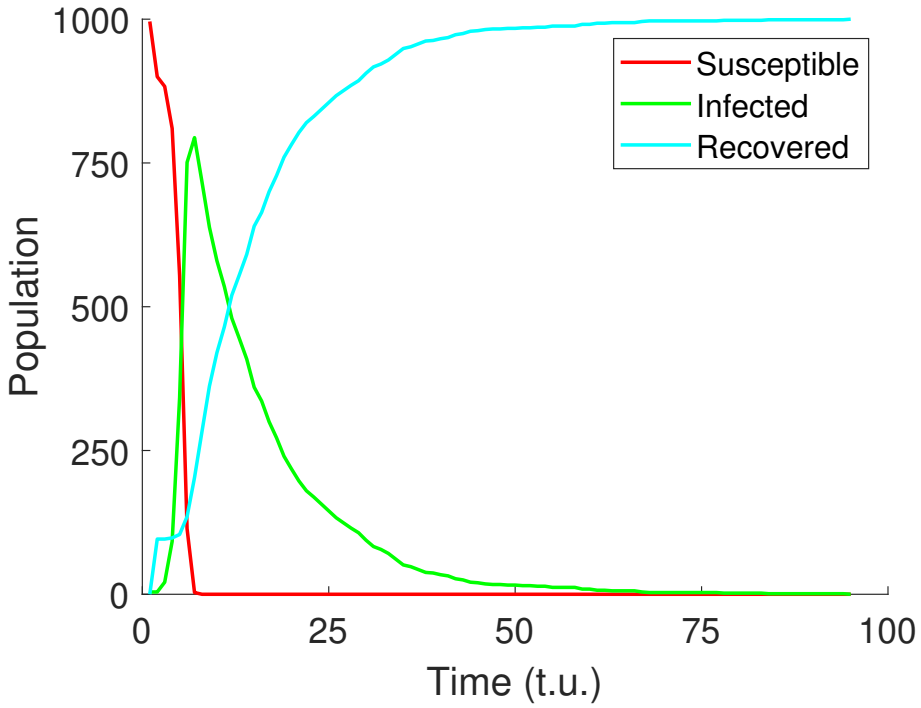


Figura 3.6: Curvas SIR para unha simulación considerando unha rede de tipo aleatorio. Reproducida de [López-Pedrares et al., 2023].

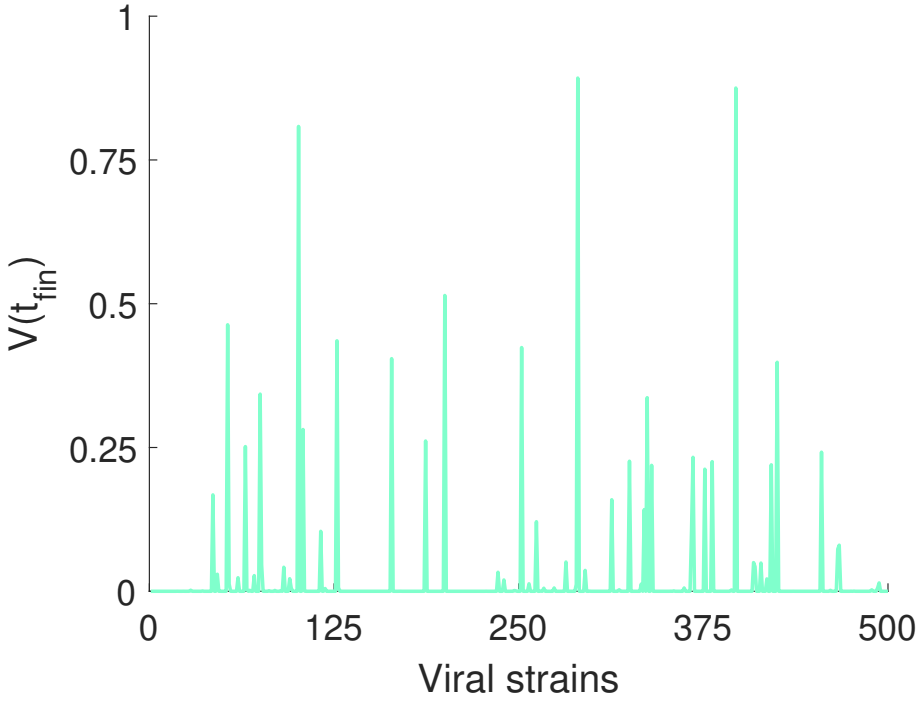


Figura 3.7: Distribución da densidade viral para a simulación da Figura 3.6 nun dos nodos da rede no instante de tempo anterior a que se verifique o test de parada. Reproducida de [López-Pedrares et al., 2023].

USC

introducidos para un modelo sen reinfección será imprescindible introducir un parámetro que mida o tempo no que un individuo se pode reinfectar, t_{reinf}.

Entón, cos cinco parámetros que describen fenotipicamente os virus: r, k, p_{inf}, t_{sick} e t_{reinf} debemos acoplar o modelo de competición e observar que sucede agora coa sucesión de ondas epidémicas ao longo do tempo.

3.1.2.2.1 Ecuacións do modelo

Consideraremos n virus de distinta natureza e N hóspedes que interactúan entre eles mediante unha rede complexa. O modelo proposto medirá a densidade de cada tipo de virus, $V_i(t)$, no instante de tempo t en cada organismo da rede e incluirá a posibilidade de que os hóspedes poidan reinfectarse.

O modelo de competición viral é o sistema de n EDOs dado por (3.14) para $i = 1, \ldots, n$ e onde r_i é a taxa de reprodución do i-ésimo virus e k_i mide a competitividade do i-ésimo virus respecto aos demais. A ecuación anterior é discretizada seguindo o método de Euler descrito para o caso nun único hóspede e no modelo sen reinfección. En cada paso do modelo acoplado os virus competirán en cada hóspede e tratarán de adaptarse pola supervivencia.

Neste caso acoplamos o modelo á rede de interacción entre os N hóspedes. Inicialmente, consideramos que existe unha porcentaxe de individuos infectados e tódolos demais son susceptibles de contraer a enfermidade.

Lánzase o modelo de competición viral en cada un dos N individuos e posteriormente empregando os novos tres parámetros, p_{inf}, t_{sick} e t_{reinf}, e a matriz de adxacencia acoplamos ao modelo SIR, pero considerando o modelo con reinfección. As escalas de tempo de ambos modelos non coinciden outra vez, polo que é preciso que o modelo de competición actúe varias veces en cada paso do modelo epidemiolóxico, o que corresponde coa situación real onde a escala reprodutiva dos virus é mais rápida que a escala temporal da pandemia. Así pois, para controlar tamén a cantidade de recuperados (ou falecidos) debemos definir outra vez a función que controle estes individuos da forma:

$$P_{\text{morte}}(t)_i = 1 - e^{\frac{t_{\text{cambio}}(t) - 1}{\min\limits_t t_{\text{sick}_i}}}, \tag{3.20}$$

e a probabilidade de infectar ao veciño virá dada por p_{inf} e pola matriz de adxacencia da rede. Ademais, definimos unha nova variable que marca o instante de tempo t no que un nodo cambia de estado, que denotaremos por t_{cambio}.

Neste caso será preciso tamén controlar a cantidade de poboación suxeita a reinfectarse, por iso é preciso definir a función:

$$P_{\text{reinfec}}(t)_i = 1 - e^{\frac{t_{\text{cambio}}(t) - 1}{\min\limits_t t_{\text{reinf}_i}}}. \tag{3.21}$$

O modelo así proposto xera epidemias nas que se suceden continuamente ondas con determinada frecuencia que será de interese estudar segundo o tipo de rede considerada.

3.1.2.2.2 Algoritmo empregado

Tendo en conta o descrito, deseñamos o seguinte algoritmo (véxase o esquema na Figura 3.8):

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

1. Inicialización dos parámetros: $N, n, \mathscr{A}$, $t_{\text{máx}}$, o número inicial de susceptibles, infectados e recuperados e os valores mínimos e máximos detallados no Cadro 3.4, que permiten o cálculo dos demais parámetros do sistema.

2. Bucle temporal do modelo epidemiolóxico. Entra en xogo a escala temporal viral, sempre que non academos $t_{\text{máx}}$.

3. Cálculo de V_i^t, $i = 1, \ldots, N$, empregando a discretización mediante o método de Euler explícito proposta en (3.6) e o Δt que garante a estabilidade.

4. Resolución do modelo acoplado. Bucle en nodos:

   - Se o nodo i, $i = 1, \ldots, N$, está infectado, I:
     - Bucle en nodos veciños empregando a matriz de adxacencia, $\mathscr{A}$.
       Se a carga viral de $i > j$, entón $\mathbf{V}_i^t = \mathbf{V}_j^t$.
     - Opción de que o nodo i se recupere.
       Emprégase P_{morte} dada por (3.15) e xérase un número aleatorio, ξ:
       * Se $\xi < P_{\text{morte}}$, entón o nodo i pasa a recuperado.
       * Se $\xi > P_{\text{morte}}$, entón o nodo i permanece infectado
   - Se o nodo i, $i = 1, \ldots, N$, é susceptible, S:
     - Bucle en nodos veciños empregando a matriz de adxacencia, $\mathscr{A}$.
       Se o nodo j está infectado xérase un número aleatorio, ξ:
       * Se $\xi < \max_{k=1,\ldots,n} (V_j^t)_k (p_{\text{inf}})_k$, entón o nodo i pasa a infectado.
       * Se $\xi > \max_{k=1,\ldots,n} (V_j^t)_k (p_{\text{inf}})_k$, entón o nodo i permanece susceptible.
   - Se o nodo i, $i = 1, \ldots, N$, está recuperado, R:
     Emprégase P_{reinfec} dada por (3.21) e xérase un número aleatorio, ξ:
     - Se $\xi < P_{\text{reinfec}}$, entón o nodo i pasa a susceptible.
     - Se $\xi > P_{\text{reinfec}}$, entón o nodo i permanece recuperado

     Ao rematar esta etapa quedan actualizados os valores de $S(t)$, $I(t)$ e $R(t)$.

5. Test de parada:

   - Se $t < t_{\text{máx}}$, finalizamos.
   - Se non se verifica, volvemos ao paso 2.

3.1.2.2.3 Resolución numérica e resultados

O obxectivo fundamental das simulacións será pois estudar como a posibilidade de reinfección modifica a dinámica viral, dito doutro xeito, se a reinfección posibilita que unha única cepa viral domine sobre todas as demais. Estatisticamente estudaremos un rango de valores para os parámetros do modelo r, k, p_{inf}, t_{sick} e t_{reinf} dos virus que prevalecen no organismo infectado ao cabo da simulación.

USC DE COMPOSTELA

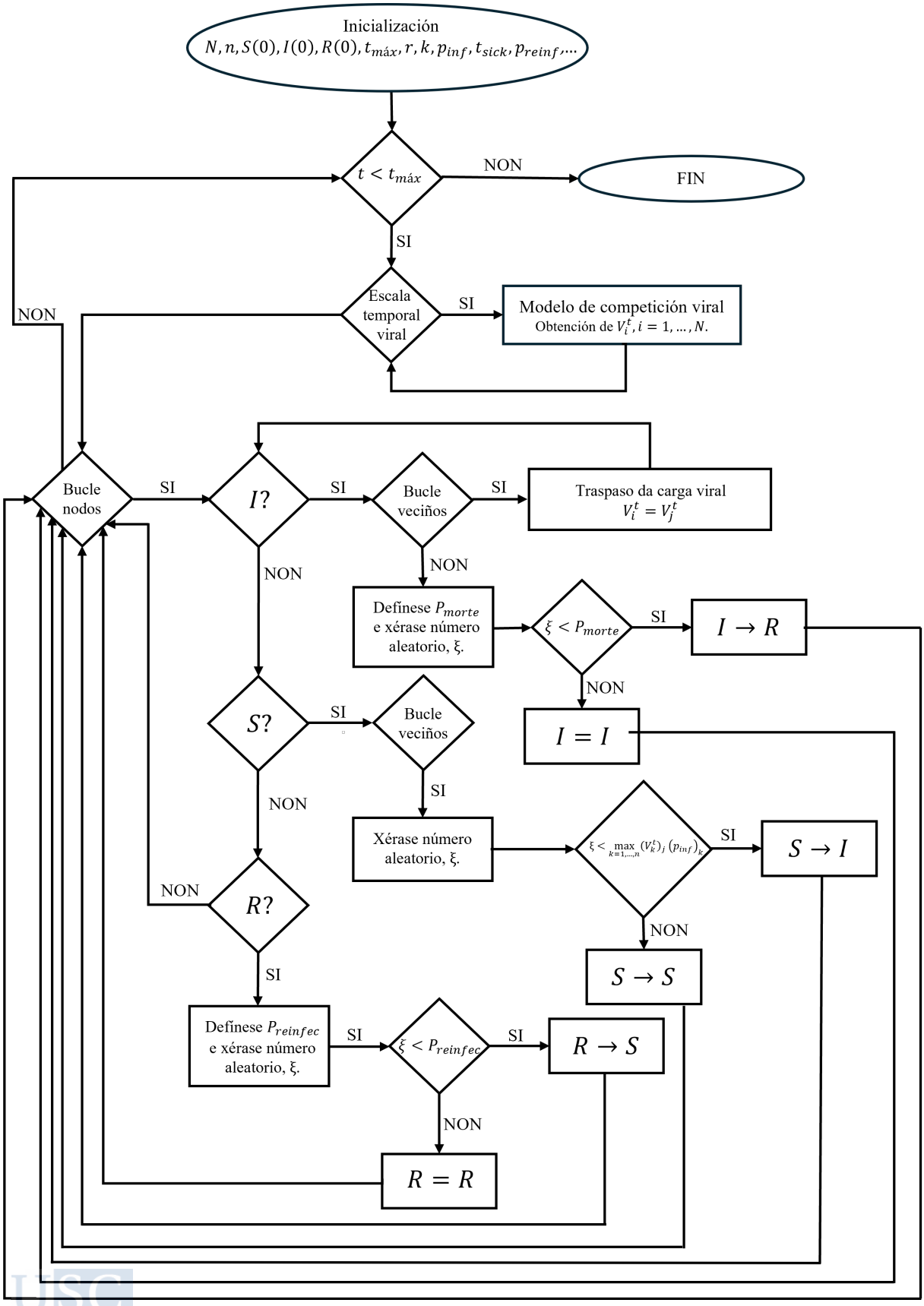


Figura 3.8: Algoritmo global do programa con reinfección.

Ademais, gravaremos o tempo no que unicamente quede unha cepa viral dominando e as frecuencias das ondas da epidemia, para así poder ver se existe relación coa topoloxía da rede considerada.

Consideremos que temos $N = 1000$ hóspedes e que conteñen inicialmente $n = 500$ virus de distinta natureza que compiten polos mesmos recursos e aleatoriamente construímos cinco vectores, $\mathbf{r}$, $\mathbf{k}$, $\mathbf{p}_{\text{inf}}$, $\mathbf{t}_{\text{sick}}$ e $\mathbf{t}_{\text{reinf}}$, que en cada unha das súas compoñentes almacenen as taxas de reprodución, competición, a probabilidade de infección, e o tempo de enfermidade e de reinfección, respectivamente, de cada unha das especies de virus. As compoñentes destes vectores constrúense como segue:

$$r_i = r_{\text{mín}} + \alpha_i(r_{\text{máx}} - r_{\text{mín}}), \tag{3.22}$$

$$k_i = k_{\text{mín}} + \beta_i(k_{\text{máx}} - k_{\text{mín}}), \tag{3.23}$$

$$p_{inf_i} = p_{inf_{\text{mín}}} + \delta_i(p_{inf_{\text{máx}}} - p_{inf_{\text{mín}}}), \tag{3.24}$$

$$t_{sick_i} = t_{sick_{\text{mín}}} + \gamma_i(t_{sick_{\text{máx}}} - t_{sick_{\text{mín}}}), \tag{3.25}$$

$$t_{reinf_i} = t_{reinf_{\text{mín}}} + \theta_i(t_{reinf_{\text{máx}}} - t_{reinf_{\text{mín}}}) \tag{3.26}$$

para $i = 1, \ldots, n$ e sendo α_i, β_i, δ_i, γ_i, θ_i números aleatorios procedentes dunha distribución uniforme no intervalo $[0,1)$. O rango de valores para os parámetros anteriores foi obtido empregando os valores do Cadro 3.4.

Para analizar que parámetros r, k, p_{inf}, t_{sick} e t_{reinf} teñen os virus que adoitan predominar lanzamos o modelo múltiples veces e estudamos o comportamento e resultados obtidos.

O test de parada considerado neste caso é fixar un tempo de simulación máximo, $t_{\text{máx}}$, para acabar a dominancia dunha única cepa viral. O tempo máximo foi estudado a partires das primeiras simulacións considerando distintas redes. Así pois, fixamos $t_{\text{máx}} = 10^4$ pasos temporais do modelo epidemiolóxico para poder observar a dominancia nos tres tipos de rede considerados.

Na saída gravamos o valor dos cinco parámetros r, k, p_{inf}, t_{sick}, t_{reinf} e tamén a densidade do virus V_i que predomina. Esta última é de interese almacenala para observar que o modelo converxe correctamente. No Cadro 3.5 tabulamos os resultados obtidos para os cinco parámetros do modelo.

Agora ben, as curvas obtidas nas simulacións para os hóspedes infectados, susceptibles e recuperados, como se verá máis abaixo, son sinais ruidosas (ver Figura 3.10), debido ao emprego de números aleatorios tanto na xeración de parámetros como no acoplamento do modelo. Empregando a transformada de Fourier podemos recuperar a frecuencia, e en consecuencia o período das tres sinais (ver Cadro 3.6).

	Mínimo	Máximo
r	0.1	8
k	0.5	10
p_{inf}	0.001	0.009
t_{sick}	10	20
t_{reinf}	400	500

Cadro 3.4: Rango para a xeración dos parámetros do modelo acoplado con reinfección.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

	Rede Erdös-Rényi		Rede Barabási-Albert		Rede Watts-Strogatz	
	Media	Desviación típica	Media	Desviación típica	Media	Desviación típica
r	5	2	5	2	5	2
k	9.98	0.02	9.98	0.02	9.98	0.02
p_{inf}	0.005	0.002	0.005	0.002	0.005	0.002
t_{sick}	15	3	15	3	16	3
t_{reinf}	451	30	448	29	449	28

Cadro 3.5: Medias e desviacións típicas para os parámetros do modelo acoplado con posibilidade de reinfección.

A tendencia obtida para este caso é que os virus que acaban predominando son aqueles que teñen taxas de competición, k, elevadas, tendendo de novo á taxa fixada como máxima. Os demais parámetros non amosan unha tendencia clara e as desviacións amosan unha forte variabilidade. Isto queda reflectido nos histogramas da Figura 3.9.

Ao introducir a posibilidade de reinfección o que obtivemos foron as sinais ruidosas que se corresponden coa sucesión de ondas ou vagas epidemiolóxicas. Agora ben como se amosa na Figura 3.10 coa sucesión destas ondas os virus conseguen seguir competindo ata acadar a supervivencia dunha única cepa.

Como introducimos na Sección 2, considéranse tres redes diferentes que corresponden con formas completamente distintas de interacción entre os hóspedes potenciais. Exemplos coas tres redes diferentes represéntanse na Figura 3.11. Cada columna da Figura 3.11 correspóndese cun exemplo típico dunha simulación con cada unha das tres redes consideradas. A primeira fila presenta a evolución das variables do modelo SIR nun período curto, mostrando só un par de ondas epidémicas. As imaxes debaixo de cada columna amosan a distribución espacial dos estados das variables SIR para tempos que corresponden cos máximos e mínimos da variable I. Como o modelo epidémico considera a reinfección como unha posibilidade para os nodos recuperados, todas as redes presentan ondas consecutivas que non cesan durante os intervalos simulados.

Nótese que as redes de tipo Erdös-Rényi e de Barabási-Albert (Figuras 3.12 e 3.13) non presentan unha estrutura espacial, mentres que a rede de Watts-Strogatz mostra algunhas ondas desprazándose a través da topoloxía, como se amosa na Figura 3.14. Isto está relacionado co

	Rede Erdös-Rényi		Rede Barabási-Albert		Rede Watts-Strogatz	
	Media	Desviación típica	Media	Desviación típica	Media	Desviación típica
f_{wave}	106	12	79	9	68	5
T_{wave}	24	3	32	3	37	3
t_{fin}	3556	1891	3894	2051	4507	2097

Cadro 3.6: Medias e desviacións típicas para os parámetros f_{wave} e T_{wave} propios das ondas e do tempo de estabilización, t_{fin}.

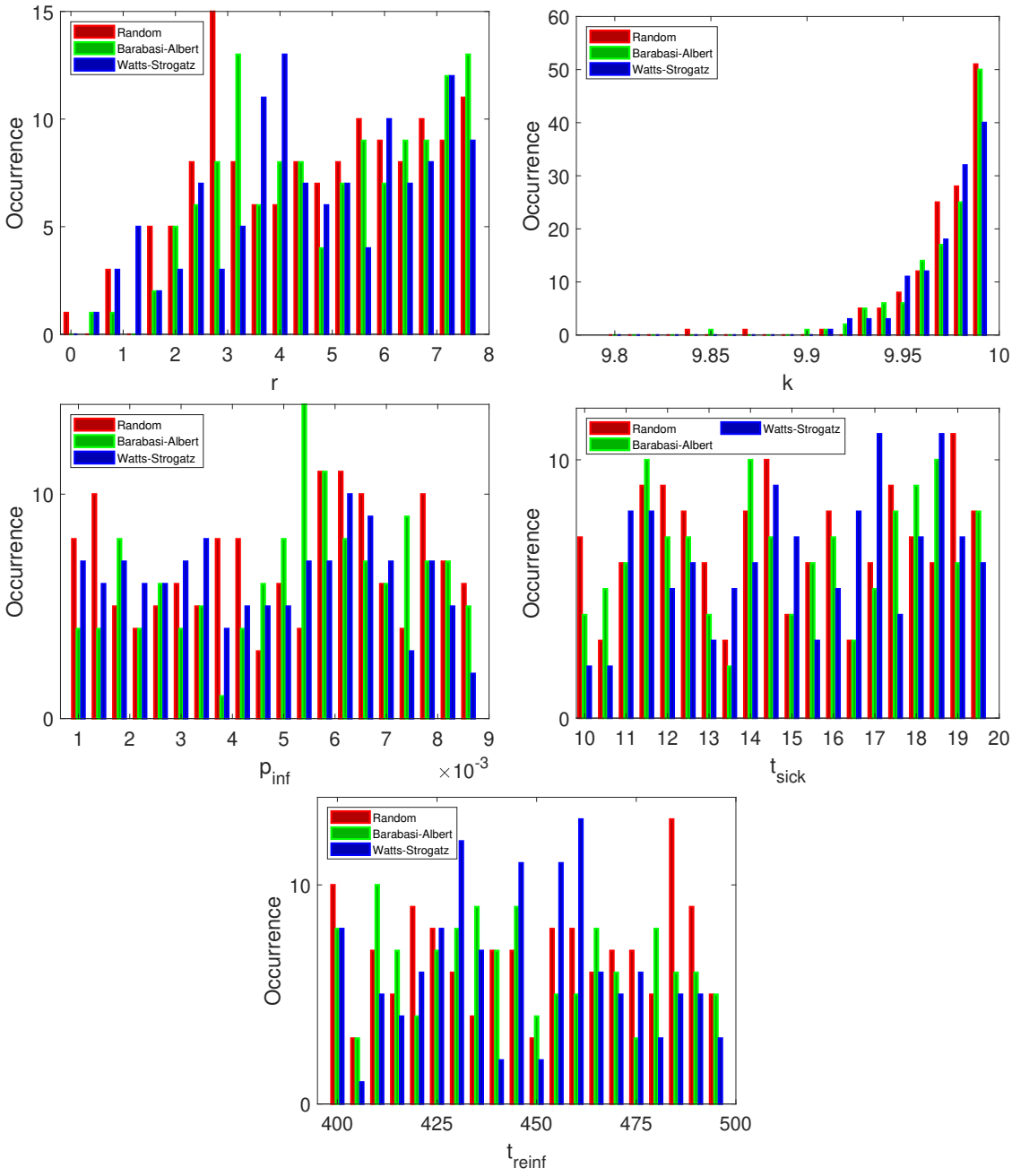


Figura 3.9: Histogramas para os parámetros do modelo con reinfección $(r, k, p_{\text{inf}}, t_{\text{sick}}, t_{\text{reinf}})$ para as tres topoloxías estudadas. Reproducida de [López-Pedrares et al., 2023].

feito de que esta última rede é a única que representa unha situación física onde a dimensión espacial é relevante. Nótese tamén que, no caso da rede de Watts-Strogatz, a onda epidémica é máis intensa que nos casos anteriores.[1][2]

Empregando os comandos implementados en MATLAB™ relativos á transformada de

[1] Podes acceder aos vídeos que amosan a evolución temporal a través da seguinte ligazón.

[2] Escaneando o seguinte código *QR*, tamén podemos acceder aos vídeos que amosan a evolución temporal da epidemia para os tres tipos de redes consideradas:

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

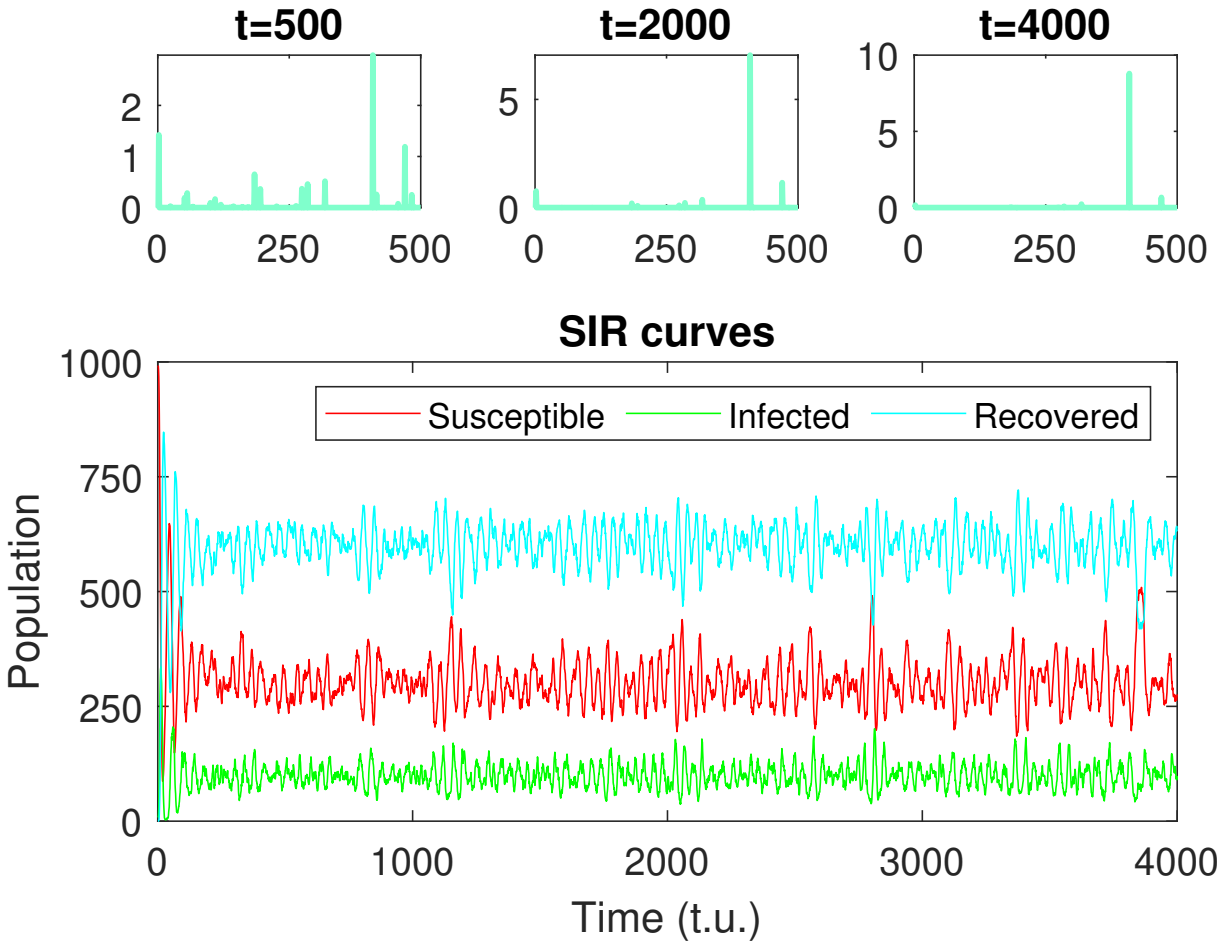


Figura 3.10: Resultados obtidos para unha rede de tipo Watts-Strogatz. Na parte superior observamos como co paso do tempo unicamente predomina unha única cepa viral. Na parte inferior preséntanse as curvas dos hóspedes susceptibles (S), infectados (I) e recuperados (R), sinais ruidosas, do modelo con reinfección. Reproducida de [López-Pedrares et al., 2023].

Fourier recuperamos as frecuencias e períodos dunha das sinais, f_{wave} e T_{wave}, respectivamente. Ademais gravamos o tempo no que se acada a dominancia dun único tipo de virus sobre os demais, que denotaremos por t_{fin}. Estes resultados amósanse no Cadro 3.6 para as distintas topoloxías.

Observamos unha tendencia clara para as frecuencias e os períodos. Se analizamos a parte esquerda da Figura 3.15, as redes aleatorias fan que as vagas epidémicas teñan un período maior e pola contra serán as redes de tipo Watts-Strogatz as que teñan períodos menores. Inversamente, se observamos a parte dereita da Figura 3.15 obsérvase a tendencia contraria, cando falamos de frecuencia das vagas da pandemia.

Analogamente, se observamos os tempos nos que se acada a dominancia dun único tipo de virus sobre os demais, t_{fin}, a topoloxía da rede afecta claramente. Así pois, para as

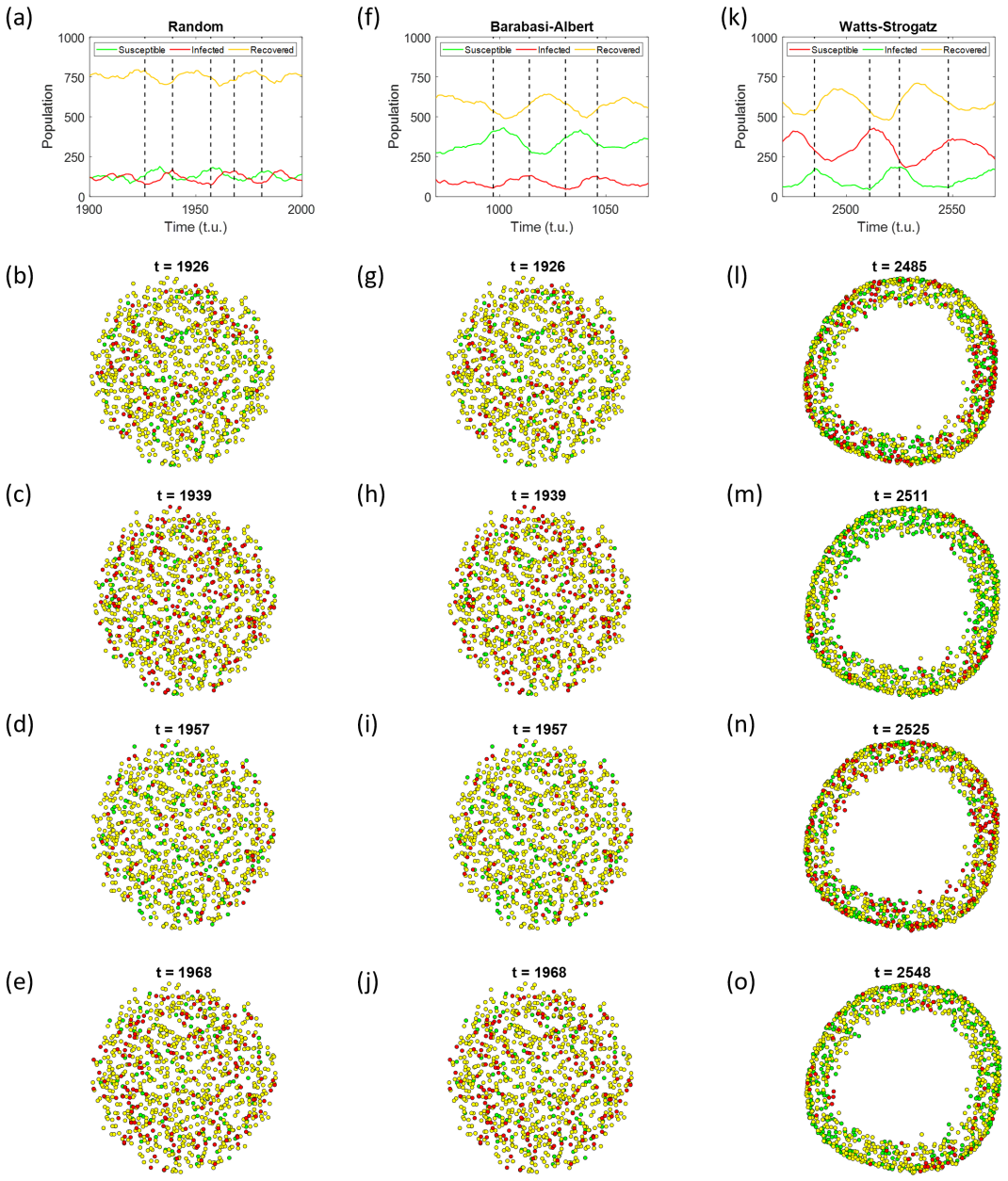


Figura 3.11: Diferentes topoloxías que afectan á propagación da enfermidade. (a) Evolución global da infección nun período curto e unha simulación típica considerando unha rede aleatoria. A distribución espacial dos casos infectados móstrase nas figuras consecutivas para os tempos: (b), (c), (d) e (e). As cores nos paneis indican o estado da infección: verde significa susceptible, vermello infectado e amarelo recuperado. (f) Evolución das variables do modelo SIR para unha rede de Barabási-Albert. A distribución espacial das variables represéntase en (g), (h), (i) e (j). (k) Evolución das variables do modelo SIR para unha rede de Watts-Strogatz ($p = 0.1$). A distribución espacial das variables represéntase en (l), (m), (n) e (o). As redes represéntanse empregando as ferramentas de gráficos de MATLAB (Versión R2021b) co esquema *UseGravity*, de xeito que os compoñentes están dispostos radialmente arredor da orixe, asignando máis espazo aos nodos con menor conectividade. Adaptada de [López-Pedrares et al., 2023].

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

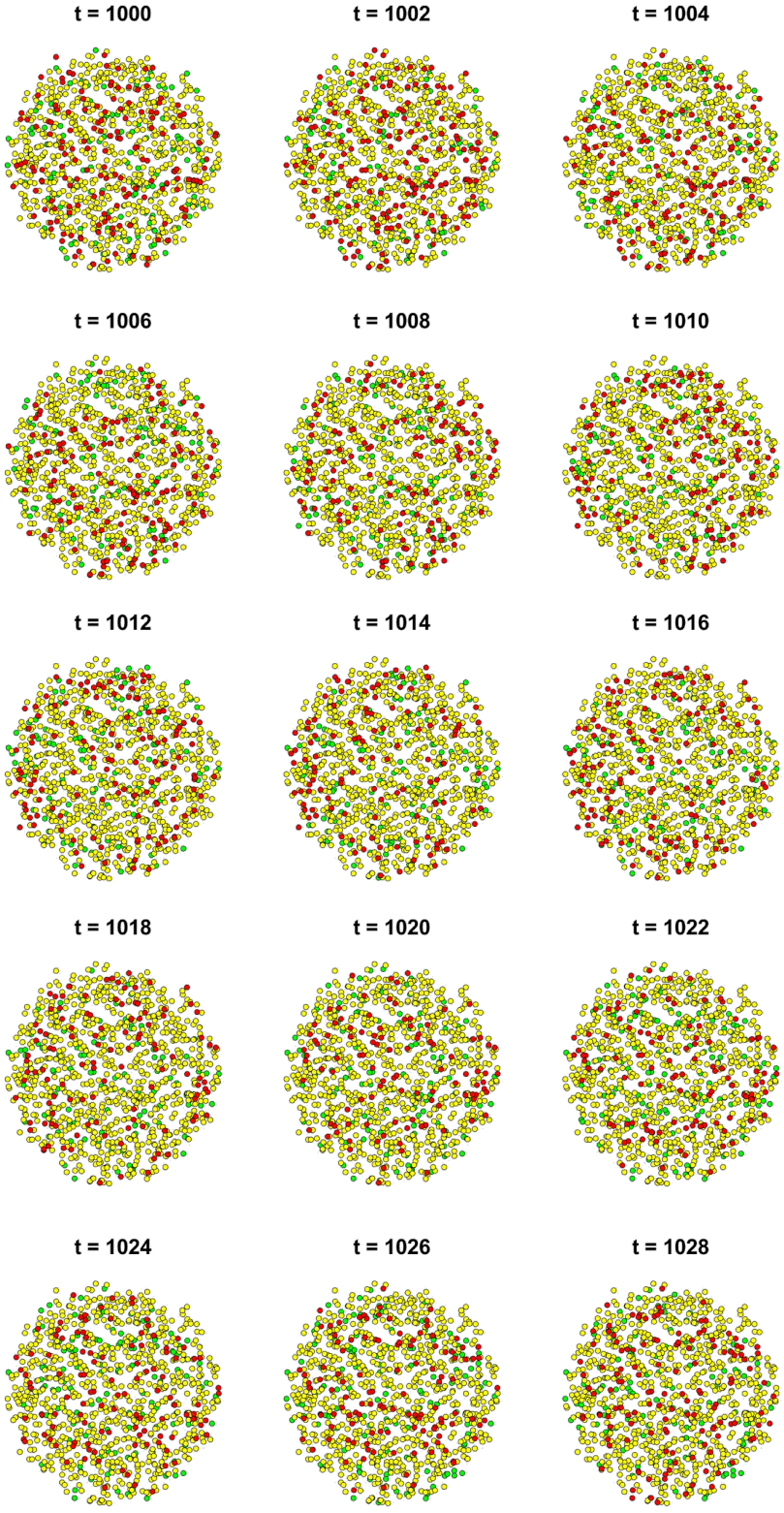


Figura 3.12: Secuencia de imaxes dunha rede aleatoria que amosa a distribución dos nodos infectados.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

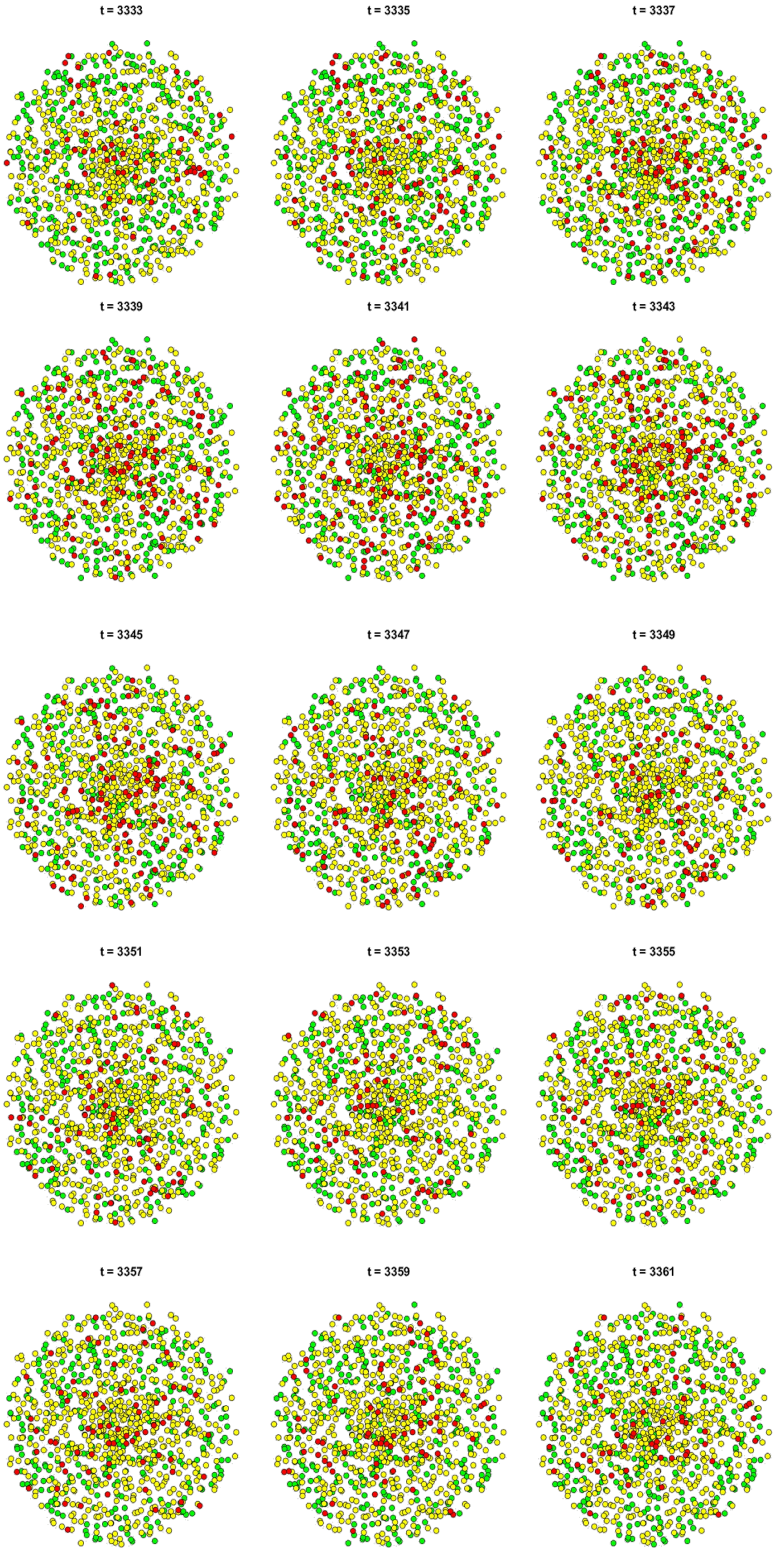


Figura 3.13: Secuencia de imaxes dunha rede Barabási-Albert que amosa a distribución dos nodos infectados.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

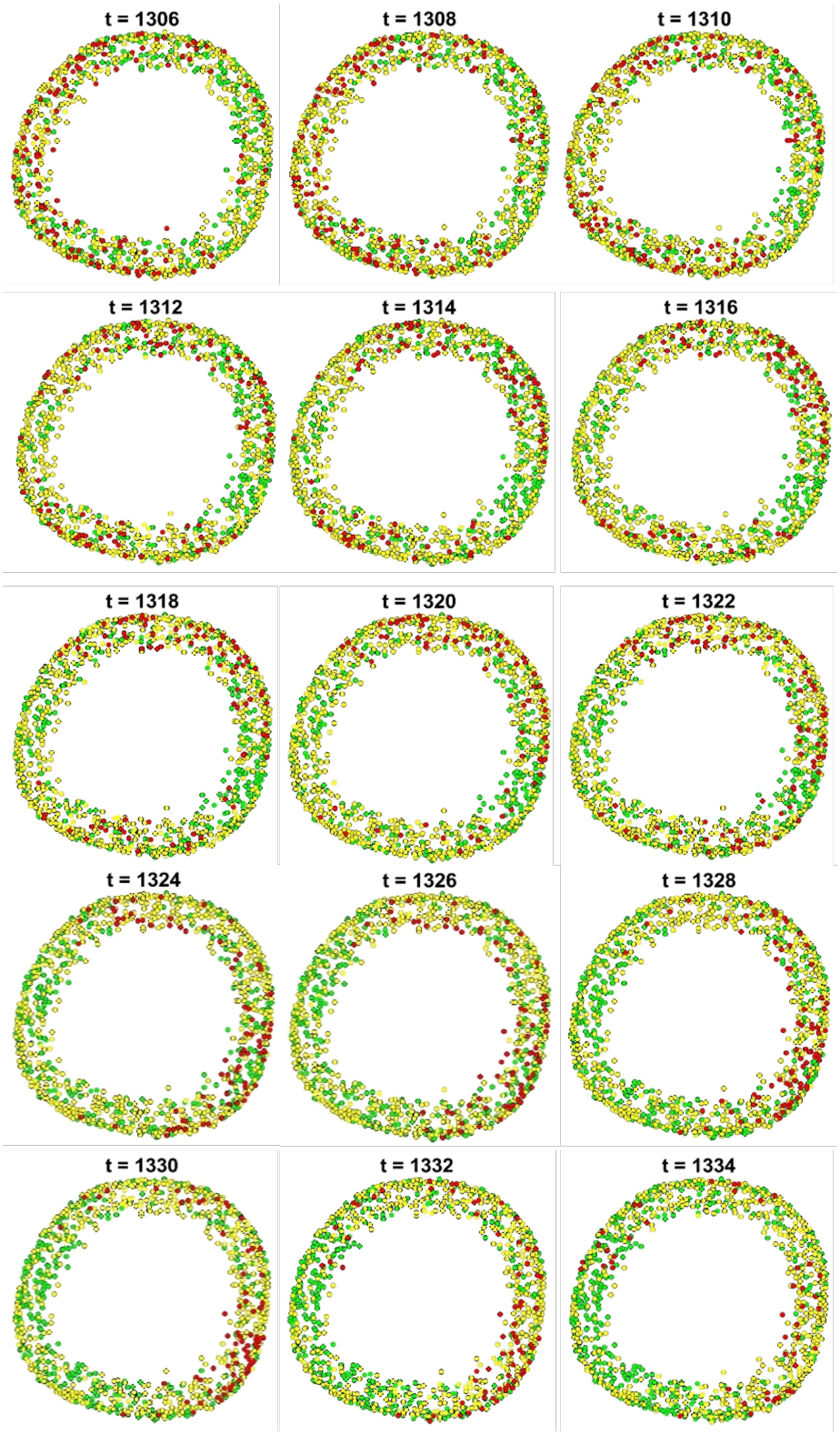


Figura 3.14: Secuencia de imaxes dunha rede Watts-Strogatz ($p = 0.1$) que amosa a distribución dos nodos infectados e como a infección percorre a rede. Reproducida de [López-Pedrares et al., 2023].

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

	Rede Erdös-Rényi		Rede Barabási-Albert		Rede Watts-Strogatz	
	Media	Desviación típica	Media	Desviación típica	Media	Desviación típica
f_{wave}	107	12	77	7	68	5
T_{wave}	24	3	32	3	37	3
t_{fin}	2665	22	2690	24	2693	26

Cadro 3.7: Media e desviacións típicas para os parámetros f_{wave} e T_{wave} propios das ondas e do tempo de estabilización, t_{fin}, cando as densidades de virus iniciais están fixadas.

redes aleatorias os tempos son máis pequenos e son superiores para as redes Watts-Strogatz superiores. Ademais, mantense a tendencia de que as desviacións típicas son maiores nas redes Watts-Strogatz, véxase a Figura 3.16.

Neste caso, o histograma non oferta unha visión clara da tendencia como ocorre coas frecuencias e cos períodos, non obstante, a tendencia de aumento tanto de tempo como de desviacións é clara cando pasamos de redes aleatorias a redes de tipo Watts-Strogatz.

Finalmente, decidimos estudar o caso no que o espectro de densidades viral inicial estivese fixado, e así comprobar se a tendencia obtida con anterioridade para as tres topoloxías se mantiña. Para este caso en trescentas simulacións obtívose que prevalecía a mesma cepa viral ao final da simulación. Esta cepa estaba caracterizada polos seguintes parámetros:

$$r = 4.35 \quad k = 9.97 \quad p_{\text{inf}} = 0.0014 \quad t_{\text{sick}} = 16.64 \quad t_{\text{reinf}} = 435.47.$$

Se nos fixamos agora nos tempos de estabilización, t_{fin}, e na frecuencia, f_{wave}, e período das ondas, T_{wave}, segundo o tipo de rede considerada obtemos os datos que se amosan no Cadro 3.7.

A tendencia obtida fixado o espectro de virus inicial corresponde coa tendencia para densidades iniciais non fixadas. O que destaca é o forte efecto que ten este espectro inicial sobre os tempos de estabilización. Máis o comportamento de aumento de pasos temporais mantense

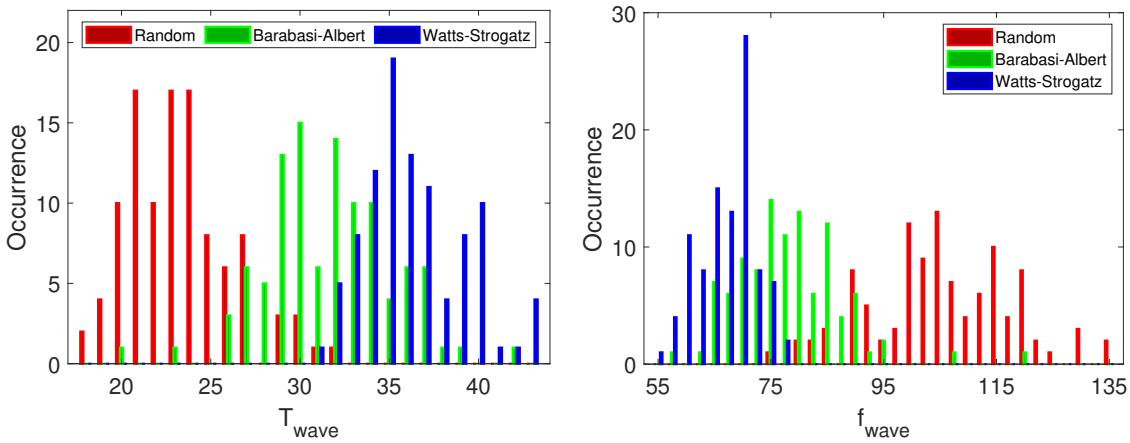


Figura 3.15: Á esquerda resultado do período das vagas da epidemia, T_{wave}, para as tres topoloxías estudadas. Á dereita resultado da frecuencia coa que se suceden as vagas da epidemia, f_{wave}, para as tres topoloxías. Reproducida de [López-Pedrares et al., 2023].

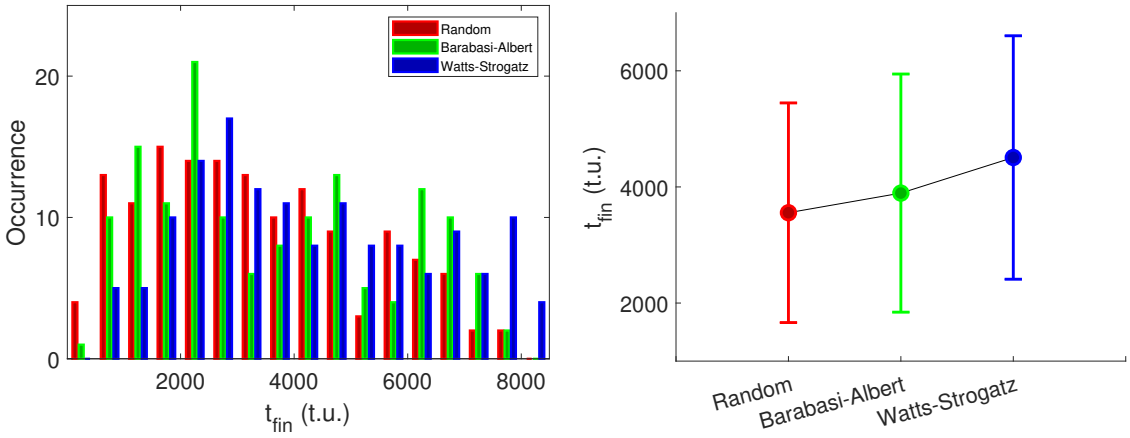


Figura 3.16: Á esquerda resultado dos tempos nos que se acada a predominancia dunha única cepa viral, t_{fin}, para as tres topoloxías estudadas. Á dereita gráfico que amosa a media máis menos a desviación típica dos tempos nos que se acada dita predominancia para as tres topoloxías.

respectando a orde de redes aleatorias, Barabási-Albert e Watts-Strogatz, ao igual que ocorría anteriormente.

Se observamos as tendencias obtidas para os modelos tanto de competición, como para os modelos acoplados podemos observar que se verifican certas tendencias para todos os casos. Incluso, cando se introducen as redes as tendencias obtidas volven de novo a seguir un fío común.

3.1.2.3 Discusión

Ao longo desta sección, construímos un modelo minimalista que pode describir a propagación dunha enfermidade entre un conxunto de hóspedes. Neste contexto, introducimos unha cepa de n virus como causa da infección e, ao mesmo tempo, seguimos o proceso de competición entre todos os virus da cepa, que desencadean ondas epidémicas na poboación de hóspedes potenciais considerada. Concentrámonos nas diferentes dinámicas de interacción entre os hóspedes e como isto pode usarse tanto como un control da propagación da epidemia, como tamén como un control da evolución do virus dentro da cepa.

O modelo sen reinfección non permite que os virus acaden o principio básico da bioloxía de que só un virus sobrevive cando compite con outros similares polos mesmos recursos. No noso caso, o virus cun maior índice de competencia domina, sen chegar a erradicar todos os demais. Pola outra banda, o modelo con reinfección permite recuperar o principio anterior, no que unicamente o virus mellor adaptado domina o sistema completamente.

O efecto da rede sobre o modelo proposto é dobre. En primeiro lugar, as ondas pandémicas están claramente afectadas pola topoloxía da rede de interaccións, sendo a rede aleatoria a que ten un maior índice de reinfección. É importante destacar que a propia evolución do virus tamén se ve afectada pola topoloxía da rede no sentido de que o tempo necesario para acadar a dominancia dun único virus (normalmente o que é máis compatible co ciclo vital do hóspede) se incrementa significativamente dependendo da rede de interacción.

En conclusión, a topoloxía da rede, ou a estrutura das conexións entre os hóspedes potenciais, cambia o comportamento da propagación da epidemia en ambos os dous niveis:

a evolución do virus en si e a propagación da infección.

3.1.3 Modelo de competición-mutación

Como comentabamos a dinámica espacial das enfermidades infecciosas foi estudada en profundidade nas últimas décadas [Pastor-Satorras and Vespignani, 2001, Min and San Miguel, 2018, Van Panhuis et al., 2013]. Os escenarios nos que estas enfermidades se desenvolven cambiaron drasticamente [Strogatz, 2001] e xurdiron diferentes modelos matemáticos que tratan de imitar este fenómeno complexo. Ademais, coa aparición de mutacións dentro do mesmo hóspede, a complexidade do problema aumentou e xorden novas preocupacións na investigación actual.

O principio de exclusión competitiva [Hardin, 1960] establecía que dúas especies non poden coexistir se compiten polos mesmos recursos. No contexto dunha infección viral, dúas cepas do virus —unha orixinal e outra mutante— compiten polos mesmos recursos dentro do hóspede. Esta competencia probablemente resultará na supervivencia da cepa máis adaptada, mentres que a menos apta será desprazada e finalmente extinta. O problema xorde cando a nova especie máis adaptada é tamén máis letal. Ademais, normalmente, para os virus xa establecidos existen terapias e vacinas eficaces que reducen significativamente o seu impacto na sociedade. Pola contra, as novas mutacións son máis difíciles de controlar coa medicina clásica, o que fai necesario desenvolver novas terapias, vacinas, etc., para combatelas. Por este motivo, é de suma importancia contar con estratexias que permitan atrasar no tempo a súa aparición e propagación.

Neste apartado, examinamos a competencia entre dúas cepas do virus, a orixinal e unha nova mutante máis agresiva, e a influencia das estruturas de rede de hóspedes na dinámica evolutiva desta competencia. Baseándonos no marco da rede potencial de hóspedes introducido en [López-Pedrares et al., 2023], este estudo amplía a análise para explorar como estas redes moldean a evolución viral. En particular, os virus a miúdo sofren mutacións para adaptarse aos seus ambientes, dando lugar periodicamente ao xurdimento de cepas máis virulentas. Os achados presentados aquí resaltan o papel crítico da topoloxía da rede no control da propagación dunha nova variante viral máis agresiva entre os hóspedes, co obxectivo de controlar a súa propagación e o tempo necesario para acadar a dominancia [López-Pedrares et al., 2025].

3.1.3.1 Metodoloxía

Co obxectivo de introducir o efecto da topoloxía da rede hóspede-hóspede nos modelos de enfermidade relacionados coa infección e a competencia, baseámonos no modelo xa estudado nas Subseccións 3.1.2.1 e 3.1.2.2 e proposto en [López-Pedrares et al., 2023]. O enfoque matemático proposto imita o escenario no que dúas liñaxes do mesmo virus conviven nun organismo e se propagan a través dunha rede de hóspedes.

A formulación e construción do modelo acoplado detállanse de maneira exhaustiva tamén nas seccións anteriores e en [López-Pedrares et al., 2023]. O marco teórico, xunto coa integración dos seus subsistemas constitutivos, descríbese sistematicamente para garantir unha representación precisa dos fenómenos acoplados. Concédese unha atención especial aos mecanismos de interacción entre os subsistemas e ás metodoloxías empregadas para lograr un acoplamento consistente.

O modelo epidemiolóxico considerado neste estudo baséase no modelo clásico compartimental SIR [Kermack and McKendrick, 1927, Diekmann and Heesterbeek, 2000,

USC DE COMPOSTELA

Hethcote, 1989]. Os hóspedes considerados poden expresar calquera dos tres estados seguintes, dependendo da fase da infección: susceptibles (S), infectados (I) e recuperados (R). No noso estudo, temos en conta que despois dun período de latencia, os recuperados poden volver ser infectados. Estes modelos foron previamente estudados na literatura [Ndaïrou et al., 2020, Gomes et al., 2004, Katriel, 2010] e son coñecidos como modelos de reinfección, e tamén foron empregados nos anteriores estudos desta tese.

O modelo de variantes mutantes empregado baséase no modelo clásico de competencia de Lotka-Volterra [Wangersky, 1978]. Un modelo de competencia entre a liñaxe orixinal, $V_A(t)$, e unha mutante máis agresiva, $V_B(t)$, representadas ambas polas densidades virais en cada instante de tempo t, pode describirse polo seguinte sistema de ecuacións diferenciais ordinarias [Fabre et al., 2012]:

$$\begin{aligned} \frac{dV_A(t)}{dt} &= r_A\left(1-\frac{V_A(t)+V_B(t)}{k_A}\right)V_A(t), \\ \frac{dV_B(t)}{dt} &= r_B\left(1-\frac{V_A(t)+V_B(t)}{k_B}\right)V_B(t), \end{aligned} \tag{3.27}$$

onde $r_A, r_B, k_A, k_B \in \mathbb{R}^+$, r_i representa a taxa de reprodución e k_i representa a taxa de competencia de liñaxe i, con $i = A, B$. Consideramos $k_A < k_B$ para asegurar que a segunda cepa sexa a mutante máis agresiva. Este mesmo modelo será a base do outro estudo no que controlamos a evolución das mutacións empregando teoría de control óptimo [López-Pedrares et al., 2024a] e que presentaremos na Sección 3.2.

Ao longo deste estudo propoñemos analizar o efecto das interaccións entre hóspedes portadores do virus e como a topoloxía destas interaccións pode utilizarse para controlar a evolución de ambos virus. As interaccións descritas anteriormente constitúen unha rede complexa cuxos nodos son os hóspedes e as conexións representan as relacións entre dous individuos que poden transmitir as infeccións. Matematicamente, esta rede descríbese facilmente mediante a matriz de adxacencia, $\mathscr{A}$. Como xa foi presentado no Capítulo 2 examinaremos tres topoloxías de rede, onde cada unha presenta unha forma distinta de interacción entre os organismos [Estrada, 2012, Mata, 2020, Van Steen, 2010].

Todos os compoñentes descritos anteriormente foron integrados nun único modelo que abarca a idea do modelo de contacto definido en [Bansal et al., 2010]. A rede de hóspedes inclúe as conexións entre individuos que poden ser infectados. Estes contaxios réxense polo modelo SIR con reinfección presentado en 2.31. Finalmente, o modelo de competencia entre variantes mutantes marca a evolución temporal dos dous virus que infectan a poboación.

A rede iníciase asignando un subconxunto de nodos como infectados (normalmente 0.3% dos nós), mentres que os nodos restantes (dun total de 1000) permanecen no estado susceptible. A cepa orixinal mantense fixada en $k_A = 10$ ao longo de todas as simulacións. Xustamente para a escolla de parámetros do estudo realizado en [López-Pedrares et al., 2023] esta resultada a cepa gañadora. A simulación procédese de forma iterativa como se describe na Subsección 3.1.2.2, só que neste caso o modelo de competición é o dado por (3.27). Do mesmo xeito, a probabilidade de recuperación de cada individuo infectado calcúlase ao final do paso de tempo. A dinámica de competencia entre mutantes, rexida por (3.27), intégrase numericamente en cada paso usando un método explíxito de Euler. Este proceso continúa ata que a poboación infectada é erradicada ou un único virus domina.

USC DE COMPOSTELA

3.1.3.2 Resultados

Realizamos un gran número de simulacións do modelo presentado anteriormente. En todas as simulacións, as redes consideradas teñen mil nodos. No noso caso de estudo, só temos dúas cepas, a orixinal e a mutante, polo que os tempos de computación son desprezables (1 minuto) en comparación con simulacións cun gran número de cepas, como se mostra en [López-Pedrares et al., 2023]. Como non pode ser doutro xeito, dado o principio de exclusión competitiva, ao final só sobrevive o virus máis adaptado, é dicir, a nova mutación. Por este motivo, o parámetro que parece máis relevante para medir é o tempo que tarda esta nova mutación en dominar o sistema. Durante as simulacións, rexístrase unha métrica clave: o tempo de estabilización dun único virus, t_{fin}. Este parámetro mide o tempo necesario para que o sistema verifique o principio de exclusión competitiva. Ademais, rastrexamos outro parámetro relevante, denominado t_{dom}, que representa o tempo no que a cepa dominante, mutante, está presente en todos os hóspedes infectados. Ata acadar o tempo t_{dom}, poden seguir existindo trazas da cepa máis feble no sistema, polo que o seu valor sempre será menor ou igual a t_{fin}, é dicir, $t_{\text{dom}} \leq t_{\text{fin}}$.

Como se introduciu na Subsección 3.1.3.1, empregáronse tres tipos diferentes de redes nas simulacións, que corresponden a tres formas completamente distintas de interacción entre hóspedes. Exemplos destas redes represéntanse na Figura 3.17 e na Figura 3.18. En ambas figuras, a primeira fila amosa a evolución temporal da distribución espacial dos hóspedes infectados para unha rede Barabási-Albert, a segunda fila corresponde a unha rede Watts-Strogatz (con $p = 0.9$) e a terceira fila presenta os resultados para unha rede Erdös-Rényi. Xusto debaixo de cada rede, representamos histogramas coa densidade viral das cepas orixinal e mutante. Unha primeira ollada a estas figuras demostra que a evolución dos virus depende fortemente da topoloxía da rede, como se demostrou na publicación [López-Pedrares et al., 2023], relativa á Sección 3.1.2 . A topoloxía Erdös-Rényi facilita a propagación da infección en todo o sistema, mentres que a topoloxía Watts-Strogatz axuda a contela. A análise dos histogramas de cada tipo de rede proporciona información sobre a competencia entre as dúas cepas. En ámbolos dous casos, en $t = 30t.u.$ o virus mutante domina e a outra cepa case desaparece. Porén, o proceso para acadar este punto depende da topoloxía da rede. Na rede Erdös-Rényi, a cepa orixinal segue activa ata o final da simulación, mentres que para as outras dúas topoloxías desaparece no tempo pouco a pouco e observamos que en $t = 20t.u.$ decae por debaixo da mutante.

Outro exemplo das tres redes introducidas na Sección 3.1.3.1 é a Figura 3.19. De novo a fila superior mostra a evolución temporal da distribución espacial dos hóspedes infectados para unha rede Barabási-Albert, a terceira fila amosa os resultados equivalentes para unha rede Watts-Strogatz (con $p = 0.02$), mentres que a quinta fila presenta os resultados para unha rede Erdös-Rényi. Xusto debaixo de cada rede, amosamos de novo os histogramas coa densidade viral das cepas orixinal e mutante. Podemos observar claramente que ao diminuír a capacidade da mutación ata $k_B = 15$, os tempos gravados t_{fin} e t_{dom} aumentan notablemente e a cepa inicial desaparece antes nas redes WS e ER. Nesta Figura observamos que precisamos representar ata $t = 1500t.u.$

Na Figura 3.20 compáranse dúas das redes mencionadas: Barabási-Albert (Fig 3.20a e Fig 3.20c) e Erdös-Rényi (Fig 3.20b e Fig 3.20d), considerando diferentes graos de agresividade do virus mutante, dado por k_B. Representamos diagramas de caixa que ilustran as medianas e os cuartilesdos tempos t_{fin} e t_{dom}. Para as redes Barabási-Albert, tanto t_{dom} como t_{fin} son claramente máis longos que para as redes Erdös-Rényi. Unha rede totalmente aleatoria, ER, non consegue

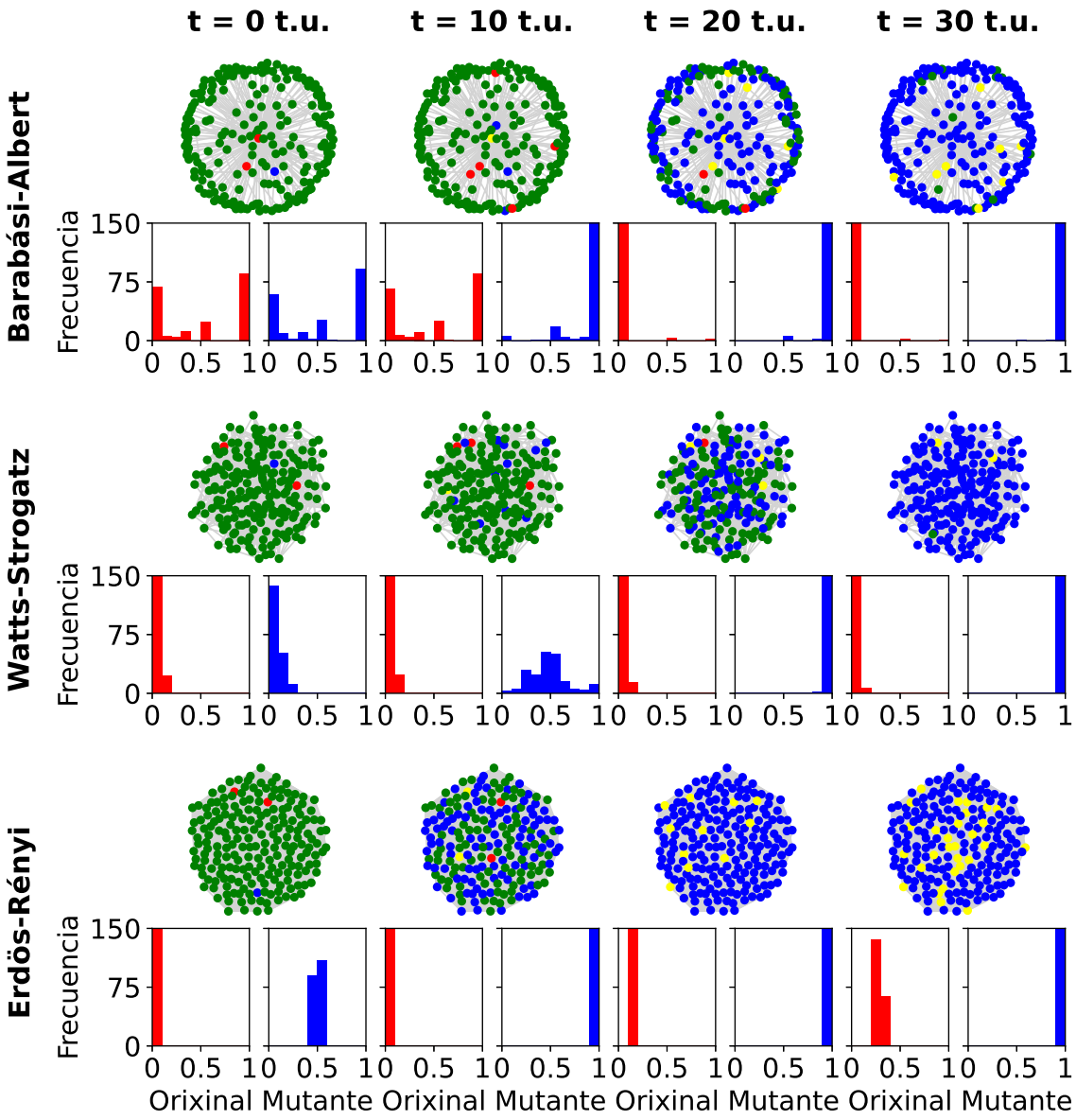


Figura 3.17: Evolución da epidemia para as tres redes consideradas: BA, WS ($p = 0.9$) e ER. Os nodos en verde corresponden a hóspedes non infectados, en vermello a hóspedes infectados coa cepa orixinal, en azul coa cepa mutante e en amarelo con ambas cepas. Só se representan unha quinta parte dos nodos totais para simplificar a visualización. As simulacións corresponden a $k_B = 50$.

conter a propagación dunha epidemia, como era de esperar. Ademais, obsérvase que os valores de t_{dom} seguen a mesma tendencia que os de t_{fin}, nos dous modelos de rede da Figura. Isto suxire que unha boa estratexia para controlar ou polo menos atrasar a proliferación dunha nova cepa mutante sería fomentar que os hóspedes interactúen a través dunha rede Barabási-Albert.

A Figura 3.21 amosa resultados equivalentes para unha rede Watts-Strogatz, considerando diferentes valores do parámetro de reconexión p, que describe a porcentaxe de ligazóns entre nodos non adxacentes. O parámetro p pode abarcar todos os tipos de redes, dende unha rede

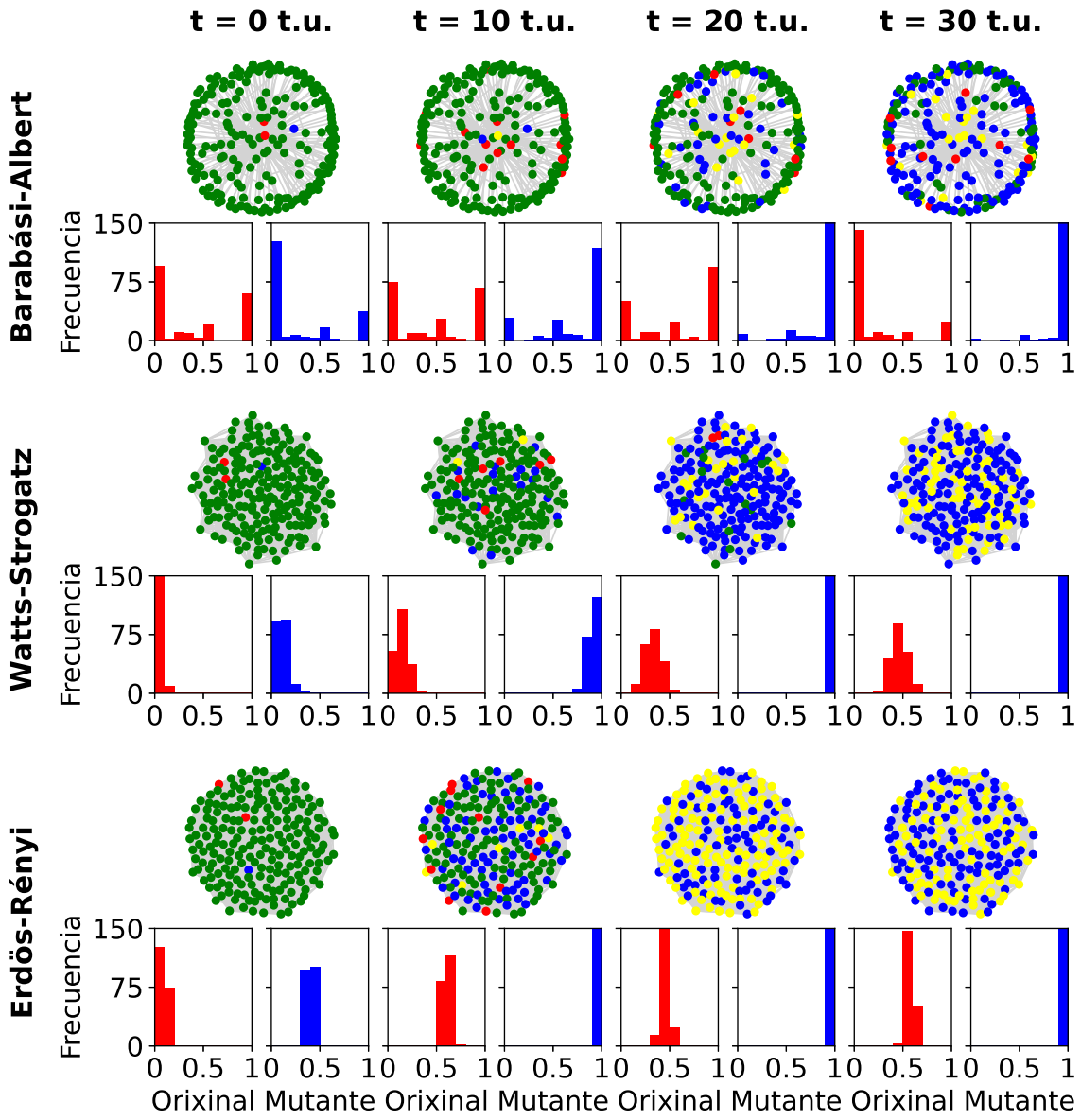


Figura 3.18: Evolución da epidemia para as tres redes consideradas: BA, WS ($p = 0.9$) e ER. Os nodos en verde corresponden a hóspedes non infectados, en vermello a hóspedes infectados coa cepa orixinal, en azul coa cepa mutante e en amarelo con ambas cepas. Só se representan unha quinta parte dos nodos totais para simplificar a visualización. As simulacións corresponden a $k_B = 40$.

regular ata unha completamente aleatoria.

A fila inferior da Figura 3.21 representa os valores de t_{fin} en función de p para tres valores diferentes de agresividade do mutante k_B. A fila superior mostra os resultados equivalentes para t_{dom}, que indica o tempo no que a cepa mutante está presente en calquera infección. Os resultados desta figura indican que o tempo de dominancia increméntase ao reducir p, é dicir, a cepa mutante tarda máis tempo en dominar o sistema.

Obsérvase que en todas as simulacións, independentemente do tipo de interacción entre

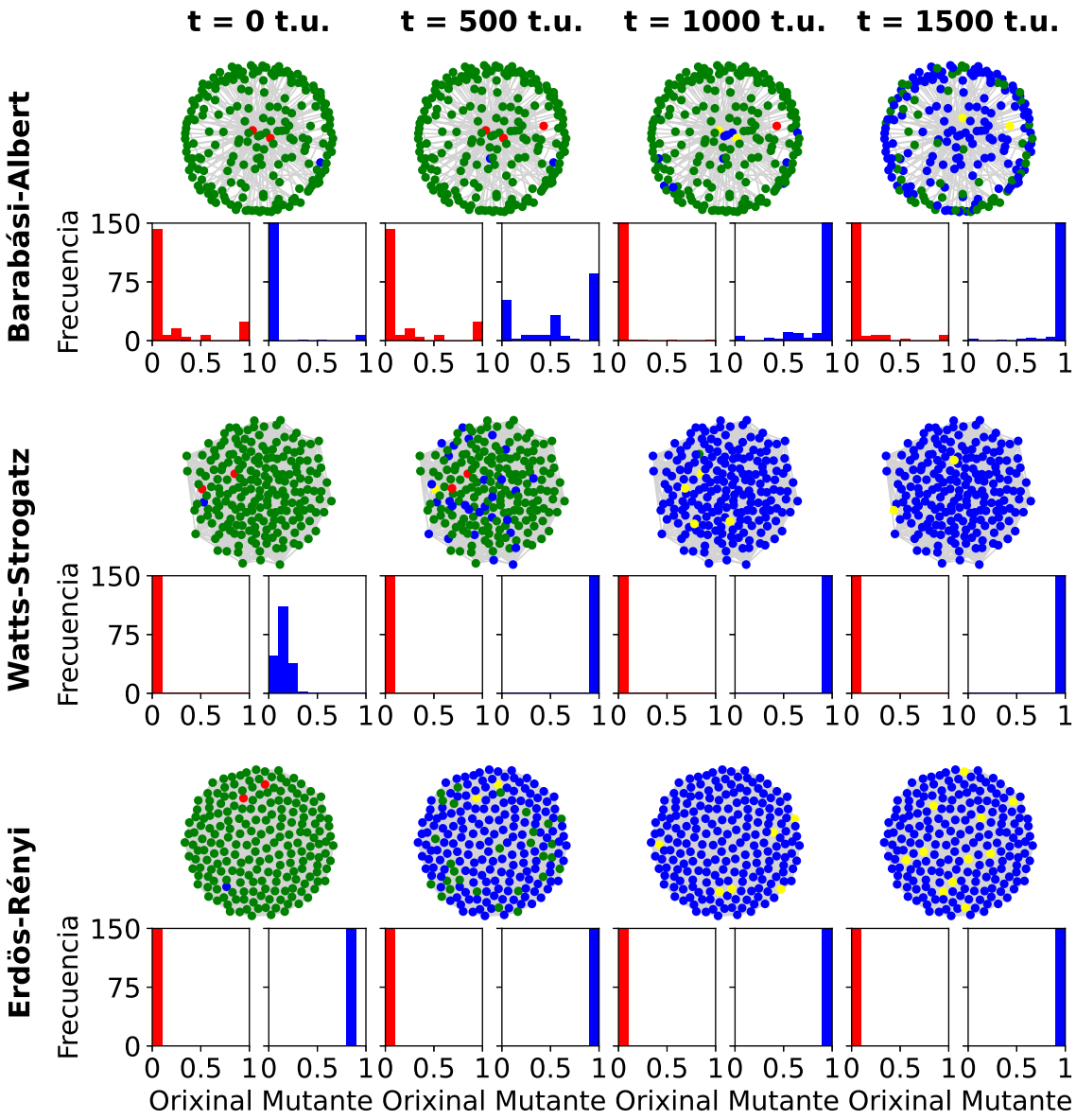


Figura 3.19: Evolución da epidemia para as tres redes consideradas: BA, WS ($p = 0.9$) e ER. Os nodos en verde corresponden a hóspedes non infectados, en vermello a hóspedes infectados coa cepa orixinal, en azul coa cepa mutante e en amarelo con ambas cepas. Só se representan unha quinta parte dos nodos totais para simplificar a visualización. As simulacións corresponden a $k_B = 15$.

hóspedes potenciais, o virus superviviente é sempre o mutante: as cepas mutantes, por elección, con maior valor de k tenden a dominar sobre a liñaxe orixinal. Ademais, a elección inicial dos hóspedes infectados resulta irrelevante. Isto tamén é independente do tipo de rede considerada, debido á agresividade das mutacións.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

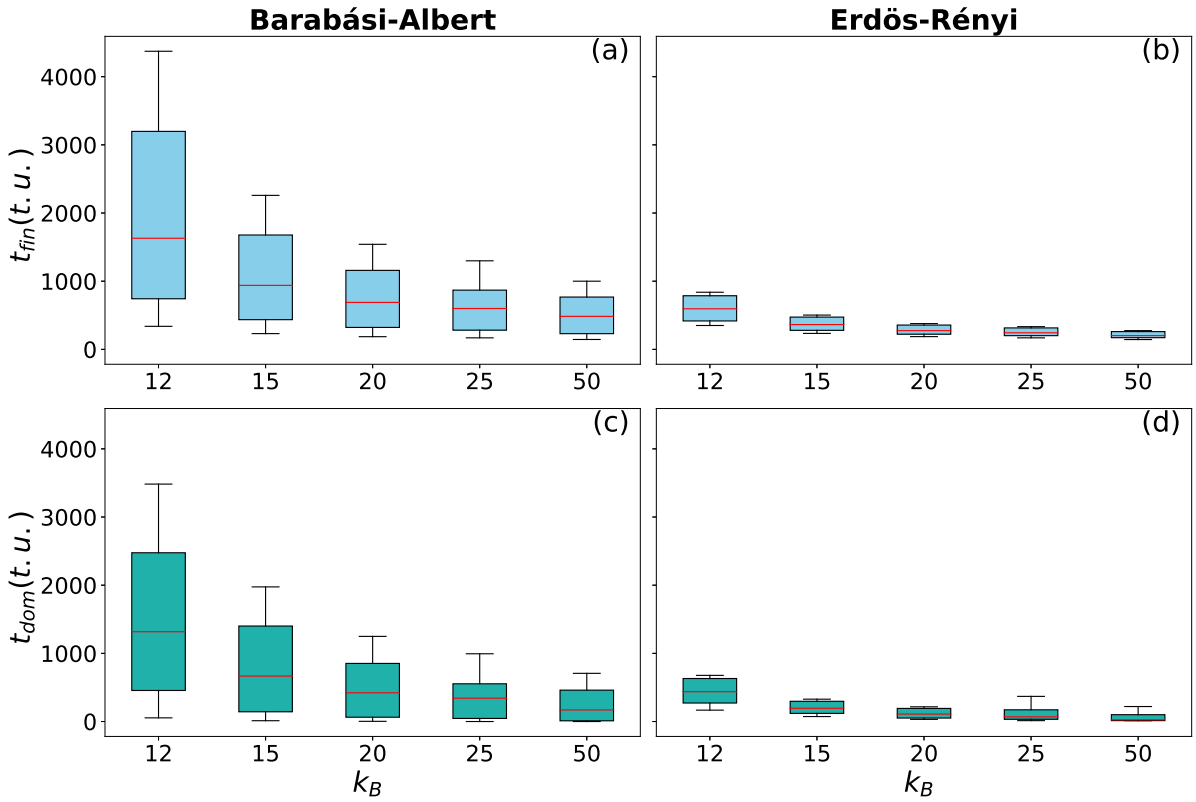


Figura 3.20: Comparación entre diferentes redes mediante diagramas de caixa que mostran a mediana do tempo de dominancia para distintos valores de mutación. Valores para (a) e (c) redes Barabási-Albert e (b) e (d) redes Erdös-Rényi. Reproducida de [López-Pedrares et al., 2025].

3.1.3.3 Discusión

Ao longo da Sección 3.1.3 presentouse un modelo que describe como unha cepa mutante máis agresiva se propaga a través dunha rede de hóspedes, competindo ao mesmo tempo cunha cepa previamente existente menos agresiva. Centrámonos na distribución espacial das infeccións nos hóspedes e en como a topoloxía da rede controla a propagación e evolución das cepas virais, así como a presenza efectiva da cepa mutante potencialmente máis perigosa na epidemia.

Como era de esperar, o modelo considerado recupera un dos principios fundamentais da bioloxía: o principio de exclusión competitiva, de xeito que só unha única cepa sobrevive ao competir polos mesmos recursos. Nas nosas simulacións, a cepa mutante, aquela cunha taxa k máis alta, sempre sobrevive.

O efecto da rede de interaccións no modelo é evidente. O tempo que leva alcanzar o estado estacionario, é dicir, a dominancia dunha soa cepa viral, depende da topoloxía da rede, onde as redes máis conectadas son as que acadan este estado primeiro. Obsérvase que o tempo de dominancia, t_{dom}, e o tempo de estabilización do sistema, t_{fin}, están fortemente influenciados pola estrutura da rede. As redes máis conectadas aceleran a substitución da cepa orixinal pola mutante, reducindo t_{dom} e t_{fin}, mentres que en redes menos conectadas este proceso é máis lento, permitindo unha convivencia transitoria máis longa entre ambas as dúas cepas. Isto significa que a proliferación da nova cepa mutante máis agresiva está controlada pola topoloxía das

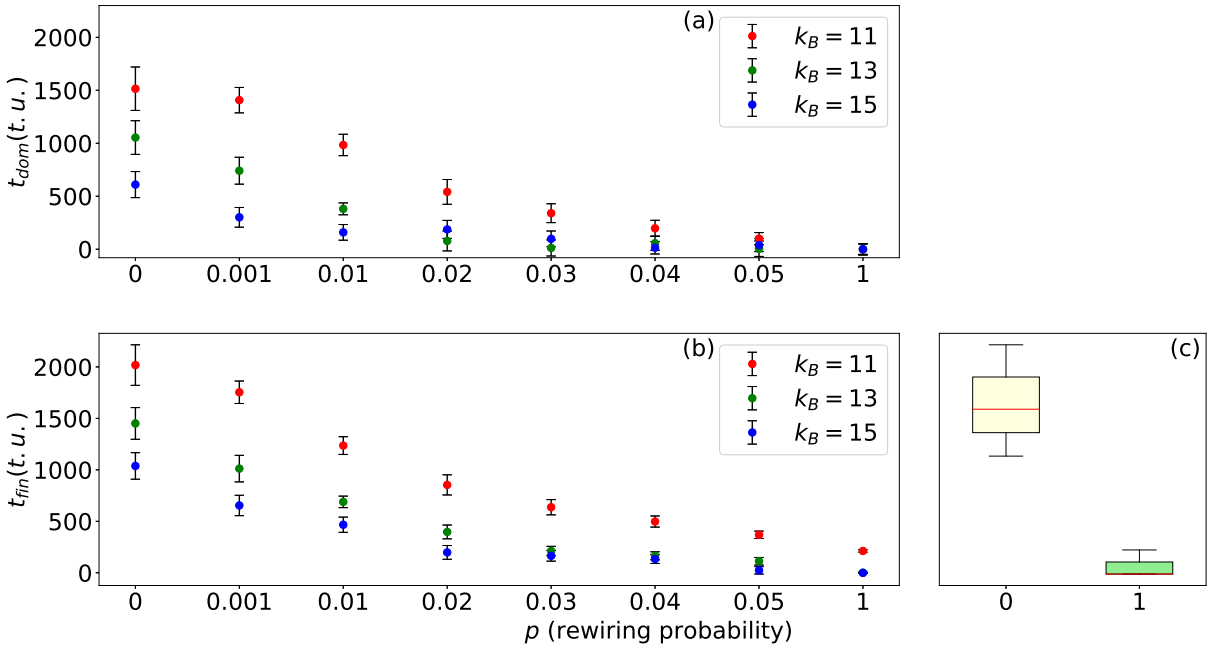


Figura 3.21: (a) Medias e desviacións estándar de t_{dom} e (b) de t_{fin} para redes de tipo Watts-Strogatz considerando diferentes agresividades da liñaxe mutante. (c) Diagramas de caixa que mostran a mediana do tempo de dominancia para diferentes probabilidades de reconexión con $k_B = 20$. Adaptada de [López-Pedrares et al., 2025].

interaccións dos hóspedes.

Por outra banda, tamén se analizou o efecto da agresividade da mutación. Un aumento na agresividade da cepa mutante, incrementando o valor de k, reducen tanto t_{dom} como t_{fin}, facendo que a nova cepa se propague e substitúa a anterior máis rapidamente.

En conclusión, a topoloxía da rede, a distribución espacial dos individuos e as súas interaccións cambian drasticamente o comportamento dunha epidemia, permitindo controlar a evolución temporal dunha nova cepa viral mutante e, potencialmente, axudando a atrasar a súa propagación na poboación. A elección da estrutura da rede de interaccións entre hóspedes pode utilizarse como unha estratexia eficaz para atrasar a proliferación e expansión da nova cepa, gañando tempo valioso para o desenvolvemento de tratamentos específicos e vacinas. Esta abordaxe podería mellorar a resposta ante novas variantes virais, reducindo o seu impacto na poboación e permitindo optimizar as medidas de control sanitario.

3.2 Control óptimo aplicado á epidemioloxía

Ao longo da historia, diversas enfermidades e pandemias tiveron lugar, pero nos últimos anos foron estudadas en profundidade [Lederberg, 2000, Van Panhuis et al., 2013]. Especialmente relevantes son os estudos realizados en relación coa pandemia de COVID-19, onde o desenvolvemento de estratexias para retardar a propagación da enfermidade foi crucial para salvar vidas [Ndaïrou et al., 2020, Khajanchi et al., 2021, Ndaïrou et al., 2021]. Os avances médicos e tecnolóxicos permitiron erradicar moitas enfermidades e atopar tratamentos para outras. Do mesmo xeito, os avances en matemáticas e a creación de

modelos matemáticos de enfermidades infecciosas fixeron posible considerar escenarios máis complexos [Hethcote, 2000, Grassly and Fraser, 2008] e desenvolver estratexias para afrontalos. Moitos destes modelos foron validados con datos empíricos, demostrando a súa fiabilidade [Carballosa et al., 2021b, Carballosa et al., 2021a].

A complexidade destes modelos aumentou debido á capacidade dos patóxenos para mutar e adaptarse ao longo do tempo. No caso dos virus, esta adaptación pode dar lugar á coexistencia de diferentes liñaxes dentro dun mesmo hóspede, competindo polos mesmos recursos. Segundo o principio de exclusión competitiva [Hardin, 1960, Levin, 1970], dúas liñaxes diferentes non poden coexistir a longo prazo, xa que a mellor adaptada acabará predominando sobre a outra, como foi analizado na Sección 3.1.3. Con todo, a dinámica da competencia viral é máis complexa do que suxire este principio, especialmente cando se introducen intervencións como antivirais ou vacinas.

A teoría do control óptimo permite incluír este tipo de intervencións nos modelos de competencia viral, modificando a súa dinámica e reducindo o impacto da enfermidade [Sharomi and Malik, 2017, Gaff and Schaefer, 2009]. Estudos previos xa abordaron a competencia entre especies [Waltman, 1983, Wangersky, 1978, Murray, 2007] e a propagación de enfermidades [Huppert and Katriel, 2013, Siettos and Russo, 2013, Kretzschmar and Wallinga, 2010], moitas veces a través de modelos depredador-presa [Sáez and González-Olivares, 1999, Bunin, 2017]. Este enfoque aplicouse en contextos como a ecoloxía, por exemplo, no estudo de poboacións de lince e lebre [Nedorezov, 2016], en especies mariñas [Olabanjo and Wusu, 2023] ou en enfermidades respiratorias [Mohankumar et al., 2023]. Nesta tese, demostrouse que a mobilidade dos hóspedes pode influír na evolución viral [López-Pedrares et al., 2023], pero quedan retos por afrontar no estudo da dispersión viral.

Neste apartado, presentamos os resultados obtidos ao introducir un control nos modelos clásicos de competencia entre variantes virais. Analizamos o efecto que un antiviral ou unha vacina pode ter na evolución dunha enfermidade, prestando especial atención á redución da dispersión viral no modelo de competencia libre. Primeiro, estudamos o comportamento do modelo sen control e realizamos simulacións para ilustralo. Posteriormente, formulamos un problema de control óptimo e mostramos como a súa inclusión modifica a dinámica do sistema. Finalmente, discutimos os resultados obtidos e as súas implicacións.

3.2.1 Modelo de competición-mutación libre de control

Un virus pode modelarse en función dos seus trazos fenotípicos. Algúns trazos fundamentais poden ser a taxa de reprodución, a letalidade, o tempo de incubación ou a súa competitividade [DeLong et al., 2022].

As mutacións exitosas nos virus modifican algúns destes mesmos parámetros para mellorar a súa eficiencia e garantir a súa supervivencia ao longo do tempo. Consideramos de novo os parámetros r e k como a taxa de reprodución e a taxa de competencia, respectivamente, que son dous parámetros característicos do fenotipo viral. En particular, o parámetro de competencia, k, tamén inclúe outras características como a letalidade. O esquema máis sinxelo para describir esta competencia entre especies baséase nas ecuacións de Lotka-Volterra [Bao et al., 2011].

No estudo previo [López-Pedrares et al., 2023], observamos o fenotipo viral que prevalece despois da competencia ao longo do tempo. Demostrouse que os virus tenden a adaptarse aumentando as súas taxas de competencia, mentres que a taxa de reprodución, r, non xoga un

papel significativo na evolución do sistema.

Un modelo de competencia viral entre dúas especies do mesmo virus, unha da liñaxe orixinal e outra da mutante, pode describirse co sistema de ecuacións diferenciais ordinarias (3.27).

Os puntos fixos do sistema calcúlanse como solucións destas ecuacións:

$$\begin{aligned} r_A\left(1-\frac{V_A(t)+V_B(t)}{k_A}\right)V_A(t)=0,\\ r_B\left(1-\frac{V_A(t)+V_B(t)}{k_B}\right)V_B(t)=0,\end{aligned} \tag{3.28}$$

dados por:

(I) $V_A^*=0, V_B^*=0.$

(II) $V_A^*=k_A, V_B^*=0.$

(III) $V_A^*=0, V_B^*=k_B.$

(IV) Se $k_B-k_A=0$, entón temos unha liña de puntos de equilibrio dada por $V_B^*=-V_A^*+k_A$, pero isto non ten sentido porque supoñemos dúas cepas competitivamente distintas, é dicir, $k_A\neq k_B$.

Para estudar a estabilidade, cómpre calcular a matriz xacobiana do sistema, [Strogatz, 2018, Kuznetsov et al., 1998], como se detalla no Capítulo 2:

$$J(V_A^*,V_B^*)=\begin{pmatrix} r_A\left(1-\frac{V_A^*+V_B^*}{k_A}\right)-\frac{r_A}{k_A}V_A^* & -\frac{r_A}{k_A}V_A^*\\ -\frac{r_B}{k_B}V_B^* & r_B\left(1-\frac{V_A^*+V_B^*}{k_B}\right)-\frac{r_B}{k_B}V_B^*\end{pmatrix}. \tag{3.29}$$

Se substituímos os puntos de equilibrio previamente calculados, obtemos:

(I) $J(0,0)=\begin{pmatrix} r_A & 0\\ 0 & r_B\end{pmatrix}$, cuxos autovalores son $\lambda_1=r_A>0$ e $\lambda_2=r_B>0$, ambos positivos, polo que o punto é inestable.

(II) $J(k_A,0)=\begin{pmatrix} -r_A & -r_A\\ 0 & r_B\left(1-\frac{k_A}{k_B}\right)\end{pmatrix}$, cuxos autovalores son $\lambda_1=-r_A<0$ e $\lambda_2=\frac{r_B(k_B-k_A)}{k_B}>0$ porque $k_A<k_B$. Polo tanto, o punto fixo é inestable.

(III) $J(0,k_B)=\begin{pmatrix} r_A\left(1-\frac{k_B}{k_A}\right) & 0\\ -r_B & -r_B\end{pmatrix}$, cuxos autovalores son $\lambda_1=-r_B<0$ e $\lambda_2=\frac{r_A(k_A-k_B)}{k_A}<0$, ambos negativos, porque $k_A<k_B$. Polo tanto, o punto fixo é estable.

Punto de equilibrio	Autovalores	Estabilidade
$(0,0)$	$\lambda_1 = r_A > 0$ $\lambda_2 = r_B > 0$	Inestable
$(k_A,0)$	$\lambda_1 = -r_A < 0$ $\lambda_2 = \frac{r_B(k_B-k_A)}{k_B} > 0$	Inestable
$(0,k_B)$	$\lambda_1 = -r_B < 0$ $\lambda_2 = \frac{r_A(k_A-k_B)}{k_A} < 0$	Estable

Cadro 3.8: Análise de estabilidade dos puntos de equilibrio do sistema (3.27). Reproducido de [López-Pedrares et al., 2024a].

A modo de resumo, os resultados obtidos anteriormente amósanse no Cadro 3.8.

Para ilustrar o comportamento do modelo anterior, realizáronse simulacións numéricas empregando un conxunto de parámetros r e k, que describen o fenotipo viral. Consideramos dúas cepas virais, sendo a segunda máis agresiva ou letal, é dicir, $k_A < k_B$.

O comportamento observado é o esperado, de xeito que a cepa menos agresiva desaparece e a mutante alcanza a capacidade de carga do sistema, como se pode ver na Figura 3.22. Nas Figuras 3.22a) e 3.22b) represéntase a evolución temporal das dúas cepas, $V_A(t)$ e $V_B(t)$. Obsérvase que, independentemente das condicións iniciais, a cepa menos agresiva, V_A, acaba desaparecendo, mentres que a mutante, V_B, alcanza a capacidade de carga do sistema. Na Figura 3.22c), móstrase a traxectoria da dinámica das dúas cepas no espazo de fases (V_A, V_B). Noutras palabras, alcánzase o punto de equilibrio estable do sistema, como se aprecia, con máis detalle, na Figura 3.23. Neste retrato de fases obsérvase claramente que, independentemente das condicións iniciais, todas as traxectorias converxen cara ao punto de equilibrio estable correspondente á cepa mutante máis agresiva, V_B. Este punto de equilibrio atópase en $(0,12)$, atendendo aos parámetros considerados na Figura 3.23, o que indica que a cepa menos agresiva, V_A, acaba desaparecendo, mentres que V_B domina completamente o sistema. Pola contra, o punto $(10,0)$, que correspondería á supervivencia da cepa menos agresiva, é un punto de equilibrio inestable, xa que todas as traxectorias se afastan del. Os retratos de fase e estudos analíticos detallados de sistemas máis xerais están presentados en [Bazykin, 1998]. Cómpre destacar que só nos interesan as solucións con valores positivos, xa que son as únicas con significado biolóxico.

Foron empregados diferentes métodos numéricos para integrar o sistema (3.27): o método do trapecio, Euler explícito e un método de Runge-Kutta de cuarta orde. Na Figura 3.22 amósanse os resultados para o modelo de Euler explícito. En todos os casos, o comportamento obtido é similar e as diferenzas nas traxectorias son desprezables. No Cadro 3.9 móstrase o erro absoluto entre os métodos do trapecio e Runge-Kutta de cuarta orde nas traxectorias de V_A e V_B, fronte ao método de Euler explícito. Porén, cómpre lembrar que os métodos

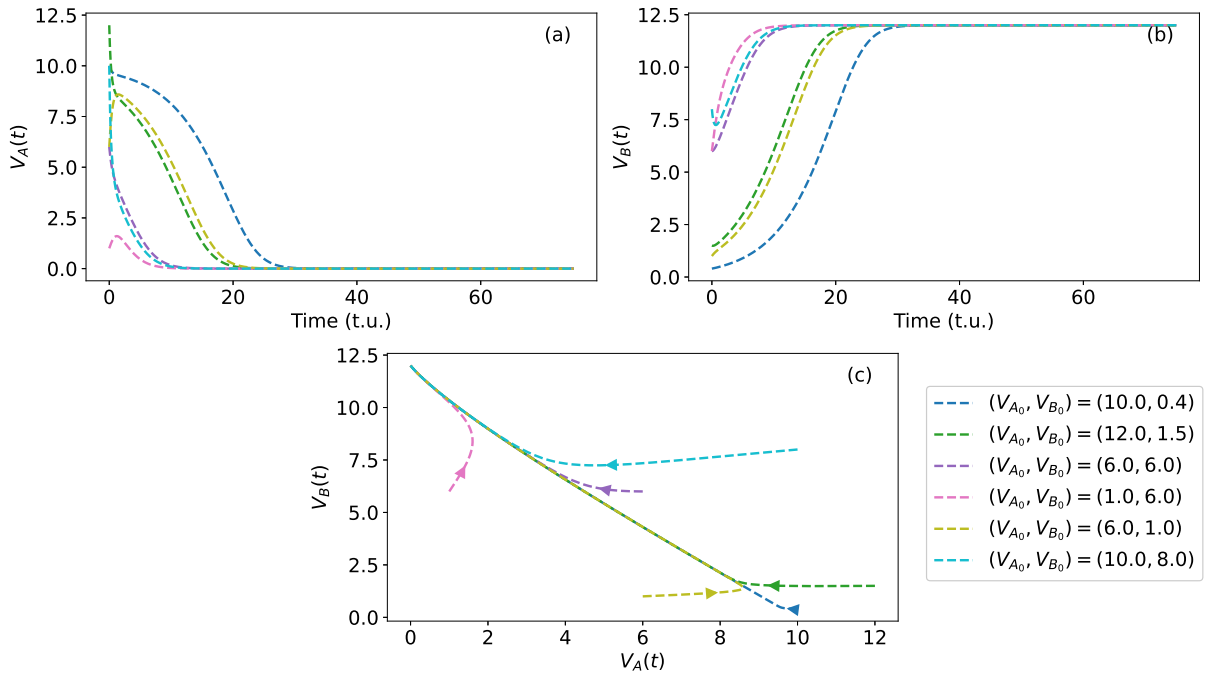


Figura 3.22: Resultados para os parámetros $r_A = 3$, $r_B = 1$, $k_A = 10$ e $k_B = 12$ con diferentes condicións iniciais. (a) Evolución temporal de $V_A(t)$, (b) evolución temporal de $V_B(t)$ e (c) $V_A(t)$ contra $V_B(t)$. Reproducida de [López-Pedrares et al., 2024a].

numéricos mencionados son converxentes baixo certas condicións. Así, durante as simulacións, foi necesario axustar o paso temporal, Δt, para evitar violar as condicións de estabilidade destes métodos [Alexander, 1990, Butcher, 2016, Isaacson and Keller, 1994]. Para garantir a converxencia do sistema, tamén se realizaron empregando un método de integración incondicionalmente estable, como Euler implícito. Á vista dos resultados do Cadro 3.9, todas as demais simulacións, agás que se indique o contrario, foron resoltas co método de Euler explícito, xa que os erros son desprezables e o tempo de cómputo é menor, da orde de segundos.

3.2.2 Modelo de competición-mutación con control

O control, no contexto das infeccións por virus, foi tradicionalmente realizado polos humanos mediante fármacos e vacinas. Cando xorde unha nova variante mutante, os

(V_{A_0}, V_{B_0})	$\|V_{A_{Euler}} - V_{A_{RK4}}\|_2$	$\|V_{B_{Euler}} - V_{B_{RK4}}\|_2$	$\|V_{A_{Euler}} - V_{A_{Trap}}\|_2$	$\|V_{B_{Euler}} - V_{B_{Trap}}\|_2$
(10,0.4)	3.46629E-14	8.70415E-14	3.58187E-14	8.74815E-14
(12,1.5)	4.01744E-16	1.77636E-15	4.15268E-16	1.86736E-15
(6,6)	1.50162E-18	1.77636E-15	1.55509E-18	1.82563E-15
(1,6)	2.53674E-19	1.77636E-15	2.62841E-19	1.87636E-15
(6,1)	8.44814E-16	3.55271E-15	8.73219E-16	3.59701E-15
(10,8)	9.13766E-19	1.77636E-15	9.47733E-19	1.86062E-15

Cadro 3.9: Diferenzas nas traxectorias de V_A e V_B dos métodos do trapecio e Runge-Kutta de cuarta orde, fronte ao método de Euler explícito para diferentes condicións iniciais.

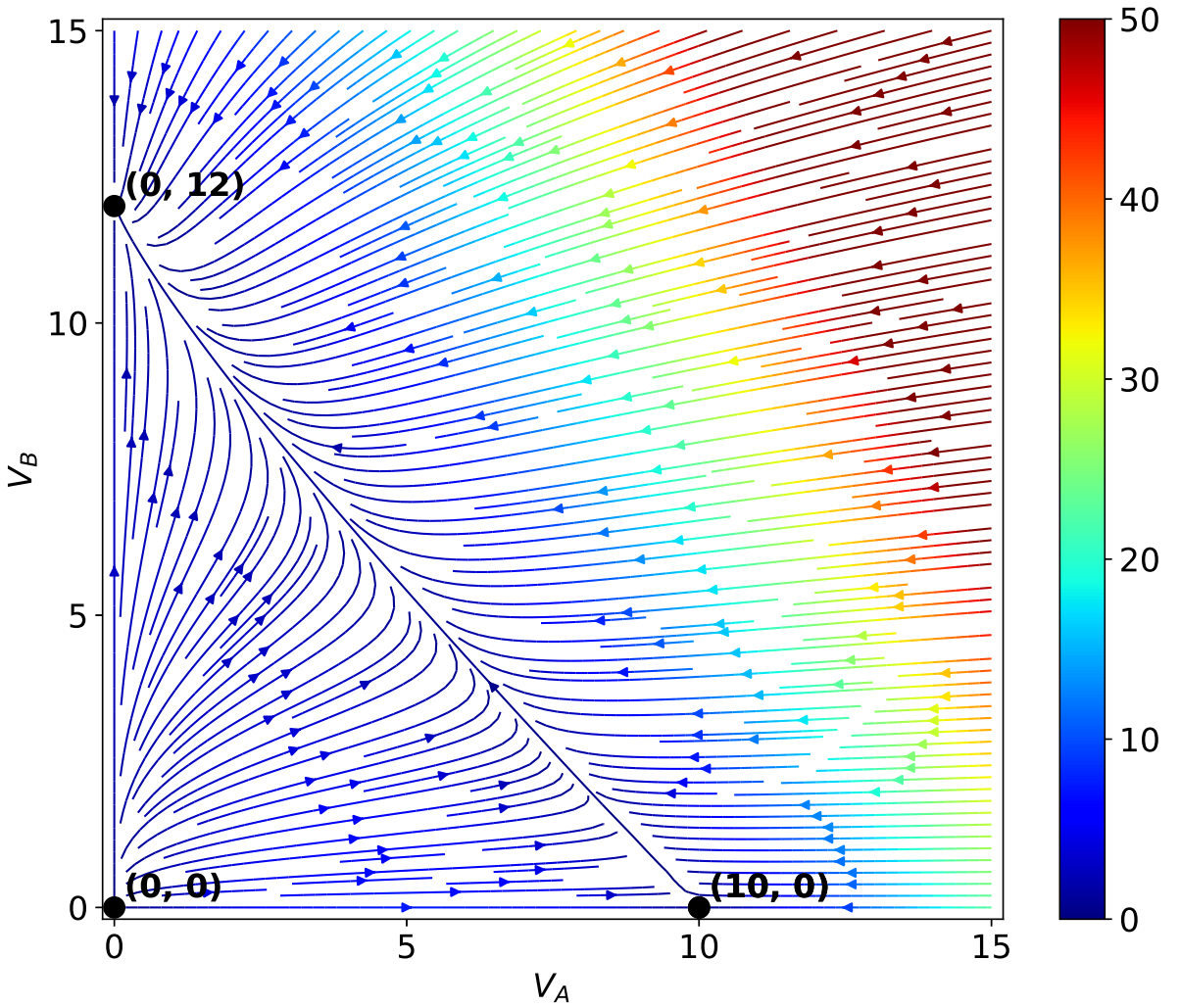


Figura 3.23: Retrato de fase para os parámetros $r_A = 3$, $r_B = 1$, $k_A = 10$ e $k_B = 12$. Reproducida de [López-Pedrares et al., 2024a].

tratamentos convencionais adoitan ser menos efectivos, e este é o caso que estamos a considerar. A continuación, desenvolvemos estratexias que permitan controlar a propagación do novo virus mutante empregando os fármacos e tratamentos xa existentes [Yapışkan et al., 2024].

No marco da viroloxía e a epidemioloxía, é moi útil aplicar a teoría do control óptimo para minimizar o impacto dunha enfermidade [Kamyad et al., 2014], así como para minimizar a extensión da intervención. O control pode modelarse neste caso como o tratamento administrado a unha persoa enferma [De Souza et al., 2000]. Sen aplicar control, obtemos o modelo orixinal, no que a enfermidade evoluciona sen ser tratada. Cando aplicamos control, estamos a proporcionar tratamento ao paciente para reducir a densidade viral presente no seu organismo.

3.2.2.1 Problema de control óptimo viral

Cómpre sinalar que, se temos dúas liñaxes dun virus e un único tratamento, este adoita ser máis efectivo para a variante orixinal e menos efectivo para a mutación que apareceu co tempo.

Por isto, debemos considerar dúas constantes que regulen a eficacia do antiviral. Sexan c_A e c_B dúas constantes que miden a eficacia contra as cepas virais A e B, respectivamente. Para ter en conta a agresividade da liñaxe, consideramos $c_A > c_B$, o que significa que o antiviral é máis efectivo contra a cepa orixinal que contra a cepa mutante.

Consideramos o sistema (3.27) e introducimos unha función de control $u(\cdot)$, que representa o tratamento antiviral. Entón, a dinámica do modelo de control vén dada por:

$$\begin{aligned} \frac{dV_A(t)}{dt} &= r_A\left(1-\frac{V_A(t)+V_B(t)}{k_A}\right)V_A(t) - c_A u(t) V_A(t), \\ \frac{dV_B(t)}{dt} &= r_B\left(1-\frac{V_A(t)+V_B(t)}{k_B}\right)V_B(t) - c_B u(t) V_B(t), \end{aligned} \tag{3.30}$$

onde $r_A, r_B, k_A, k_B \in \mathbb{R}^+$, $c_A, c_B \in [0,1]$, ademais $k_A < k_B$ e $c_A > c_B$ e a función de control $u(\cdot)$ cumpre a restrición $0 \leq u(\cdot) \leq u_{\max} \leq 1$.

O conxunto de funcións de control admisibles vén dado por:

$$\Omega = \left\{ u(\cdot) \in L^\infty(0,t_f) \mid 0 \leq u(t) \leq u_{\max} \leq 1\,, \quad \forall t \in [0,t_f] \right\}.$$

Cando $u(t) = 0$, non se aplica tratamento ao sistema, é dicir, recupérase o sistema orixinal proposto en (3.27). Pola contra, cando $u(t) \in (0,1]$, estamos a introducir antiviral no sistema, reducindo así a propagación da enfermidade. Ademais, consideramos condicións iniciais constantes $(V_A(0), V_B(0)) = (V_{A_0}, V_{B_0}) \in \mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}^+$.

O obxectivo principal é minimizar a cepa mutante $V_B(t)$ no intervalo de tempo $[0,t_f]$, é dicir, aproximar o punto fixo do sistema orixinal (3.27) co menor custo posible. Así pois, seguindo [Ibañez, 2017], consideramos a seguinte funcional de custo, J:

$$J(V_A(t), V_B(t), u(t)) = \int_0^{t_f} \left[(V_A(t) - k_A)^2 + (V_B(t) - 0)^2 + u^2(t) \right] dt. \tag{3.31}$$

Esta funcional defínese para aproximar a densidade viral V_A a k_A e V_B á súa extinción. Noutras palabras, tratamos de minimizar o custo de aproximar o punto inestable do sistema orixinal (3.27). A existencia de solucións para o problema de control óptimo (3.30)-(3.31) está garantida por condicións suficientes clásicas, véxase, por exemplo, [Trélat, 2005] e as referencias citadas alí.

3.2.2.2 Estudo analítico do problema cun control constante

Os puntos de equilibrio no plano V_A-V_B móstranse modificados unha vez se introduce o control. Nesta subsección estudamos o comportamento do sistema se aplicamos unha dose constante de antivirais ao longo do tempo, isto é, cando se considera un valor constante para o control, u. Estes puntos obtéñense de resolver o seguintes sistema non linear:

$$\begin{aligned} r_A\left(1-\frac{V_A(t)+V_B(t)}{k_A}\right)V_A(t) - c_A u V_A(t) = 0, \\ r_B\left(1-\frac{V_A(t)+V_B(t)}{k_B}\right)V_B(t) - c_B u V_B(t) = 0, \end{aligned} \tag{3.32}$$

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

o cal é equivalente a resolver o sistema linear:

$$\begin{aligned} r_A\left(1-\frac{V_A(t)+V_B(t)}{k_A}\right)-c_Au=0,\\ r_B\left(1-\frac{V_A(t)+V_B(t)}{k_B}\right)-c_Bu=0. \end{aligned} \tag{3.33}$$

Os puntos fixos son as solucións das anteriores ecuacións acopladas e veñen dados por:

(I) $V_A^*=0, V_B^*=0.$

(II) $V_A^*=-k_A\left(\frac{c_Au-r_A}{r_A}\right), V_B^*=0.$

(III) $V_A^*=0, V_B^*=-k_B\left(\frac{c_Bu-r_B}{r_B}\right).$

(IV) Se $k_B-\frac{k_Bc_B}{r_B}u-k_A+\frac{k_Ac_A}{r_A}u=0$, entón temos a liña de puntos de equilibrio $V_B^*=-V_A^*+k_A-\frac{k_Ac_A}{r_A}u.$

Para estudar a estabilidade, necesitamos calcular a matriz xacobiana para o sistema:

$$J(V_A^*,V_B^*)=\begin{pmatrix} r_A\left(1-\frac{V_A^*+V_B^*}{k_A}\right)-\frac{r_A}{k_A}V_A^*-c_Au & -\frac{r_A}{k_A}V_A^*\\ -\frac{r_B}{k_B}V_B^* & r_B\left(1-\frac{V_A^*+V_B^*}{k_B}\right)-\frac{r_B}{k_B}V_B^*-c_Bu \end{pmatrix}. \tag{3.34}$$

Se substituímos nos puntos de equilibrio obtemos:

(I) $J(0,0)=\begin{pmatrix} r_A-c_Au & 0\\ 0 & r_B-c_Bu \end{pmatrix}$, cuxos autovalores son $\lambda_1=r_A-c_Au$ e $\lambda_2=r_B-c_Bu$. Entón, será estable só se $\max\left\{\frac{r_A}{c_A},\frac{r_B}{c_B}\right\}<u$.

(II) $J\left(-k_A\left(\frac{c_Au-r_A}{r_A}\right),0\right) = \begin{pmatrix} c_Au-r_A & c_Au-r_A\\ 0 & r_B\left(1+\frac{k_A}{r_Ak_B}(c_Au-r_A)\right)-c_Bu \end{pmatrix}$, cuxos autovalores son $\lambda_1=c_Au-r_A$ e $\lambda_2=r_B\left(1+\frac{k_A}{r_Ak_B}(c_Au-r_A)\right)-c_Bu$. Entón, será estable só se $r_B\left(1-\frac{k_A}{k_B}\right)<\left(c_B-\frac{r_Bk_A}{r_Ak_B}c_A\right)u$ e $u<\frac{r_A}{c_A}$.

(III) $J\left(0,-k_B\left(\frac{c_Bu-r_B}{r_B}\right)\right) = \begin{pmatrix} r_A\left(1+\frac{k_B}{r_Bk_A}(c_Bu-r_B)\right)-c_Au & 0\\ c_Bu-r_B & c_Bu-r_B \end{pmatrix}$, cuxos

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Punto de equilibrio	Autovalores	Condicións de estabilidade
$(0,0)$	$\lambda_1 = r_A - c_A u$ $\lambda_2 = r_B - c_B u$	$\max\left\{\frac{r_A}{c_A}, \frac{r_B}{c_B}\right\} < u$
$\left(-k_A\left(\frac{c_A u - r_A}{r_A}\right), 0\right)$	$\lambda_1 = c_A u - r_A$ $\lambda_2 = r_B\left(1 + \frac{k_A}{r_A k_B}(c_A u - r_A)\right) - c_B u$	$r_B\left(1 - \frac{k_A}{k_B}\right) < \left(c_B - \frac{r_B k_A}{r_A k_B} c_A\right) u$ $u < \frac{r_A}{c_A}$
$\left(0, -k_B\left(\frac{c_B u - r_B}{r_B}\right)\right)$	$\lambda_1 = r_A\left(1 + \frac{k_B}{r_B k_A}(c_B u - r_B)\right) - c_A u$ $\lambda_2 = c_B u - r_B$	$r_A\left(1 - \frac{k_B}{k_A}\right) < \left(c_A - \frac{r_A k_B}{r_B k_A} c_B\right) u$ $u < \frac{r_B}{c_B}$
$V_B^* = -V_A^* + k_A - \frac{k_A c_A}{r_A} u$	$\lambda_1 = 0$ $\lambda_2 = \frac{r_A}{k_A} V_A^* + \frac{r_B}{k_B} V_B^* > 0$	Inestable

Cadro 3.10: Condicións de estabilidade para os puntos de equilibrio do sistema (3.32). Reproducido de [López-Pedrares et al., 2024a].

autovalores son $\lambda_1 = r_A\left(1 + \frac{k_B}{r_B k_A}(c_B u - r_B)\right) - c_A u$ e $\lambda_2 = c_B u - r_B$. Entón, será estable só se $r_A\left(1 - \frac{k_B}{k_A}\right) < \left(c_A - \frac{r_A k_B}{r_B k_A} c_B\right) u$ e $u < \frac{r_B}{c_B}$.

(IV) Se $k_B - \frac{k_B c_B}{r_B} u = k_A - \frac{k_A c_A}{r_A}$, entón temos a liña de puntos de equilibrio $V_B^* = -V_A^* + k_A - \frac{k_A c_A}{r_A} u$. Un dos valores propios asociados é nulo, polo que temos unha liña invariante de puntos de equilibrio. O outro autovalor é $\lambda = \frac{r_A}{k_A} V_A^* + \frac{r_B}{k_B} V_B^*$, que é positivo por construción. Así, temos unha liña invariante inestable.

No Cadro 3.10 amosamos a modo de resumo as condicións de estabilidade para cada un dos puntos do sistema segundo os valores que toman os parámetros. Este estudo analítico permite caracterizar os puntos de equilibrio do sistema con control constante. Ademais, establece unha relación entre os parámetros do sistema que nos permite saber cando a cepa mutante, V_B, se volve extinta. Cabe salientar que se se verifica a estabilidade para *ii*) non se verifica para *iii*), e viceversa.

Despois de calcular os puntos de equilibrio e estudar a súa estabilidade para o problema co control constante, realizáronse simulacións numéricas para observar o comportamento cun conxunto determinado de parámetros r, k, c e u. Como se fixo ao longo da tese, empregáronse diferentes métodos numéricos para integrar o sistema.

Como se pode ver na Figura 3.24 para a selección de parámetros axeitados, con control constante, conseguimos inverter a dinámica do sistema orixinal. Nas Figuras 3.24a) e 3.24b) represéntase a evolución temporal das dúas cepas, $V_A(t)$ e $V_B(t)$. Obsérvase que, independentemente das condicións iniciais, a cepa menos agresiva, V_A, acaba dominando, mentres que a mutante, V_B, decae. Na Figura 3.24c), móstrase a traxectoria da dinámica das dúas cepas no espazo de fases (V_A, V_B). É importante destacar que neste caso o sistema non acada o equilibrio nun tempo tan curto como no caso sen tratamento médico, é dicir, sen control. Agora, para acadar o estado de equilibrio debemos integrar o sistema nun intervalo temporal

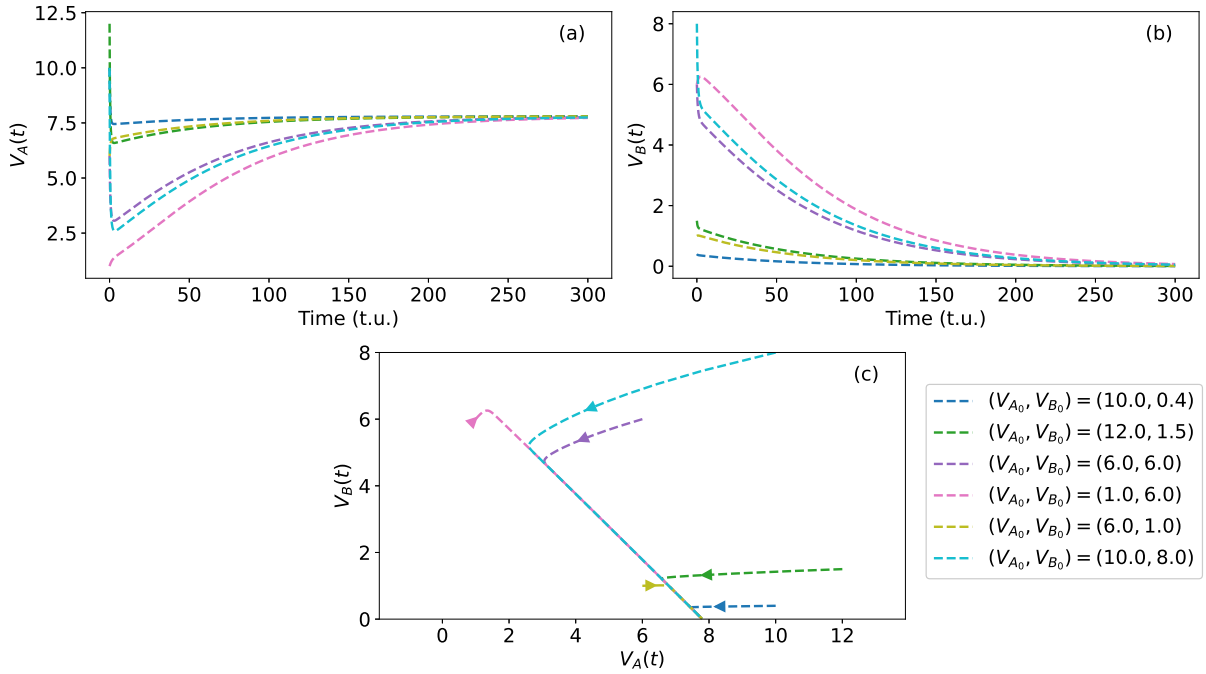


Figura 3.24: Resultados para o conxunto de parámetros $r_A = 3$, $r_B = 1$, $k_A = 10$, $k_B = 12$, $c_A = 0.9$, $c_B = 0.5$ e control constante $u = 0.733097$ para diferentes condicións iniciais. (a) Evolución temporal de $V_A(t)$, (b) evolución temporal de $V_B(t)$ e (c) $V_A(t)$ contra $V_B(t)$. Reproducida de [López-Pedrares et al., 2024a].

que mide catro veces máis que no caso sen tratamento. Neste caso, observamos que a cepa viral predominante no sistema ao final da simulación é a menos agresiva, V_A. En outras palabras, ao aplicar unha dose constante de medicamento, conseguimos alcanzar no novo modelo o punto de equilibrio equivalente ao inestable no modelo orixinal como se pode ver na Figura 3.25. É fácil verificar que o conxunto de parámetros elixido verifica as condicións de estabilidade. Neste retrato de fases obsérvase claramente que, independentemente das condicións iniciais, todas as traxectorias converxen cara ao punto de equilibrio estable correspondente á cepa orixinal, V_A. Este punto de equilibrio atópase arredor de $(7.8, 0)$, o que indica que a cepa menos agresiva V_B decae, mentres que V_A domina. Pola contra, o punto $(0, 7.6)$, que correspondería á supervivencia da cepa mutante, é un punto de equilibrio inestable, xa que todas as traxectorias se afastan del.

3.2.2.3 Simulacións numéricas para o problema de control óptimo (OCP) utilizando un método directo

Realizáronse simulacións numéricas utilizando a *OptimalControl toolbox* [Caillau et al.,] implementando os nosos modelos na linguaxe de programación *Julia*.

A implementación do problema en *Julia* pode ser complexa. Se tentamos escribir o problema de control como:

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

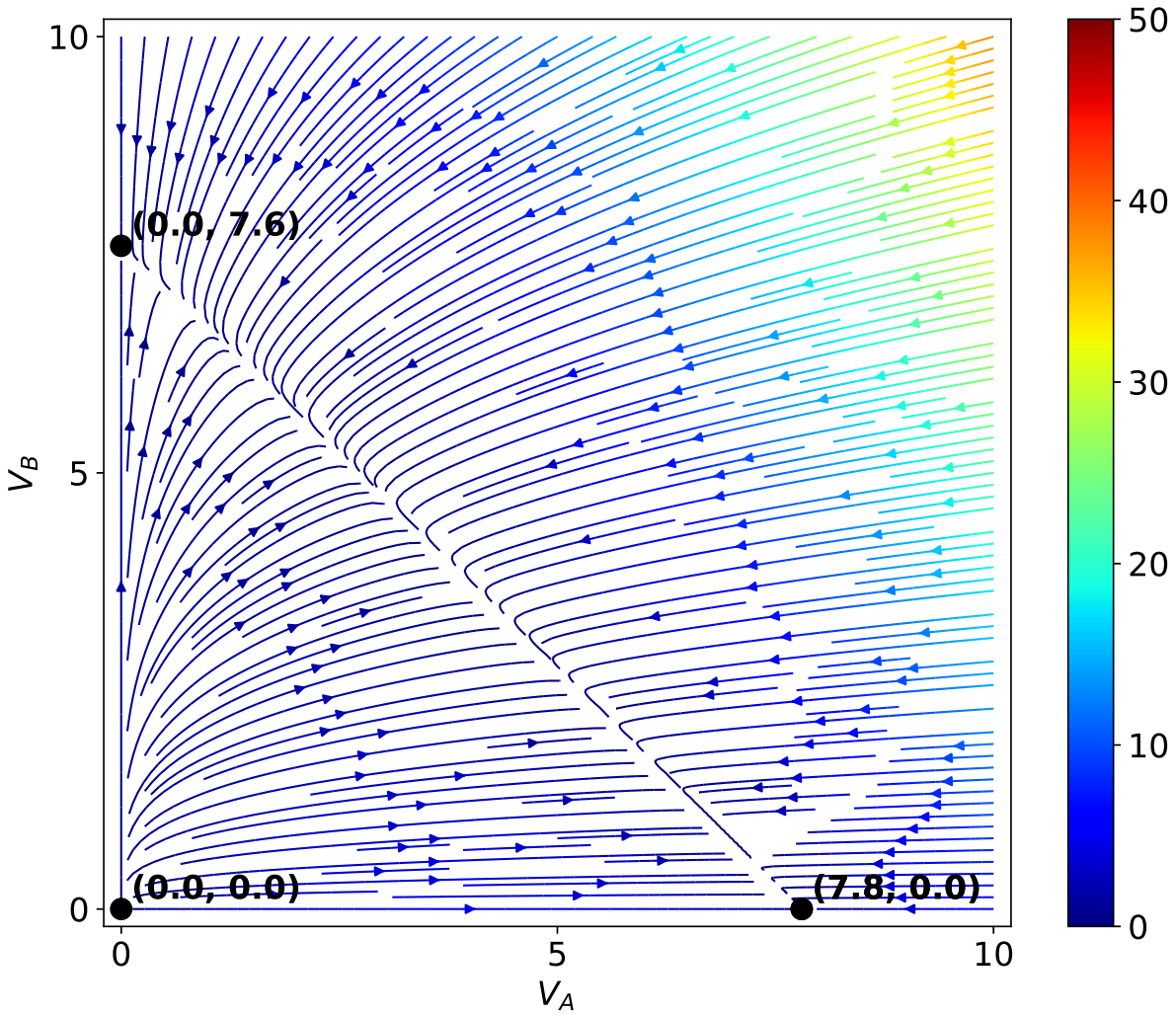


Figura 3.25: Retrato de fase para o conxunto de parámetros $r_A = 3$, $r_B = 1$, $k_A = 10$, $k_B = 12$, $c_A = 0.9$, $c_B = 0.5$ e control constante $u = 0.733097$ para diferentes condicións iniciais. Reproducida de [López-Pedrares et al., 2024a].

$$\begin{cases} V_C(t_f) \to \min \\ \dot{V}_A(t) = r_A \left(1 - \dfrac{V_A(t) + V_B(t)}{k_A}\right) V_A(t) - c_A u(t) V_A(t) \\ \dot{V}_B(t) = r_B \left(1 - \dfrac{V_A(t) + V_B(t)}{k_B}\right) V_B(t) - c_B u(t) V_B(t) \\ \dot{V}_C(t) = (V_A(t) - k_A)^2 + (V_B(t) - 0)^2 \\ u \in [0, u_{\max}],\ t \in [t_0, t_f] \text{ a.e.}, \\ V_A(0) = V_{A_0},\ V_B(0) = V_{B_0},\ V_C(0) = 0. \end{cases} \tag{3.35}$$

e o resolvemos coa *OptimalControl toolbox* obtemos un control, u, non suave, senón que oscila co paso do tempo como podemos ver na Figura 3.26. Por este motivo debemos reescribir o problema de control considerando outro funcional de custo, J, entón, convértese en:

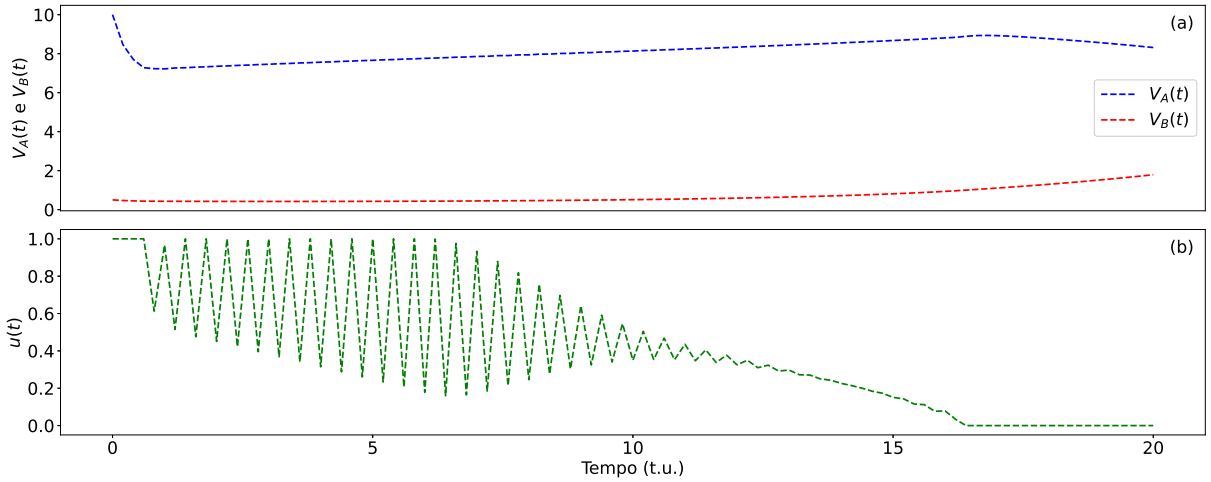


Figura 3.26: Resultados do problema (3.35) para o conxunto de parámetros $r_A = 3$, $r_B = 1$, $k_A = 10$, $k_B = 12$, $c_A = 0.9$, $c_B = 0.5$ e $(V_A(0), V_B(0)) = (10, 0.1)$. (a) Evolución temporal de $V_A(t)$ e $V_B(t)$ e (b) evolución temporal de $u(t)$.

$$
\begin{cases}
V_C(t_f) + \displaystyle\int_0^{t_f} u^2(t)\, dt \to \min \\
\dot{V}_A(t) = r_A \left(1 - \dfrac{V_A(t) + V_B(t)}{k_A}\right) V_A(t) - c_A u(t) V_A(t) \\
\dot{V}_B(t) = r_B \left(1 - \dfrac{V_A(t) + V_B(t)}{k_B}\right) V_B(t) - c_B u(t) V_B(t) \\
\dot{V}_C(t) = (V_A(t) - k_A)^2 + (V_B(t) - 0)^2 \\
u \in [0, u_{\max}],\ t \in [t_0, t_f] \text{ a.e.}, \\
V_A(0) = V_{A_0},\ V_B(0) = V_{B_0},\ V_C(0) = 0\,.
\end{cases}
\tag{OCP}
$$

Como se pode observar na Figura 3.27, $u(t)$ permite controlar a liñaxe mutante para que nunca supere a variante orixinal no tempo de simulación. Nas Figuras 3.27a) e 3.27b) represéntase a evolución temporal das dúas cepas, $V_A(t)$ e $V_B(t)$. Obsérvase que, independentemente das condicións iniciais, a cepa máis agresiva, V_B, consegue ser controlada para que nunca supere a cepa V_A ao longo do tempo de simulación. Na Figura 3.27c) represéntase a evolución temporal do control, $u(t)$. Obsérvase que, independentemente das condicións iniciais, este tamén decae co paso do tempo. Na Figura 3.27d), móstrase a traxectoria da dinámica das dúas cepas no espazo de fases (V_A, V_B).

Cómpre notar que, neste caso, o sistema tenta achegarse ao punto de equilibrio, $(k_A, 0)$, que inicialmente era inestable para o conxunto de parámetros elixido no sistema orixinal sen control (3.27). Sen embargo, este punto nunca se alcanza completamente e, unha vez que se retira o control, $V_B(t)$ crece exponencialmente (ver Figura 3.27 para tempos maiores que 60 unidades de tempo).

3.2.2.4 Problema de control óptimo viral con restricións no estado e no control

Como se describiu na subsección anterior, o problema tende finalmente a un crecemento exponencial da cepa mutante. O obxectivo inicial non era só asegurarse de que $V_A(t) \geq V_B(t)$

para todo $t \in [0, t_f]$, senón tamén que a cepa mutante, $V_B(t)$, non crecese e se mantivese o máis pequena posible. Para iso, inclúese unha nova restrición nunha das variables de estado do problema de control óptimo. Se queremos que a variante máis agresiva, $V_B(t)$, permaneza por debaixo dun limiar preto de cero, debemos considerar a seguinte restrición:

$$0 \leq V_B(t) \leq \xi \quad \forall t \in [0, t_f],$$

onde $\xi > 0$ e está preto de cero.

Consideramos, así, o seguinte problema de control óptimo con restricións no estado e no control:

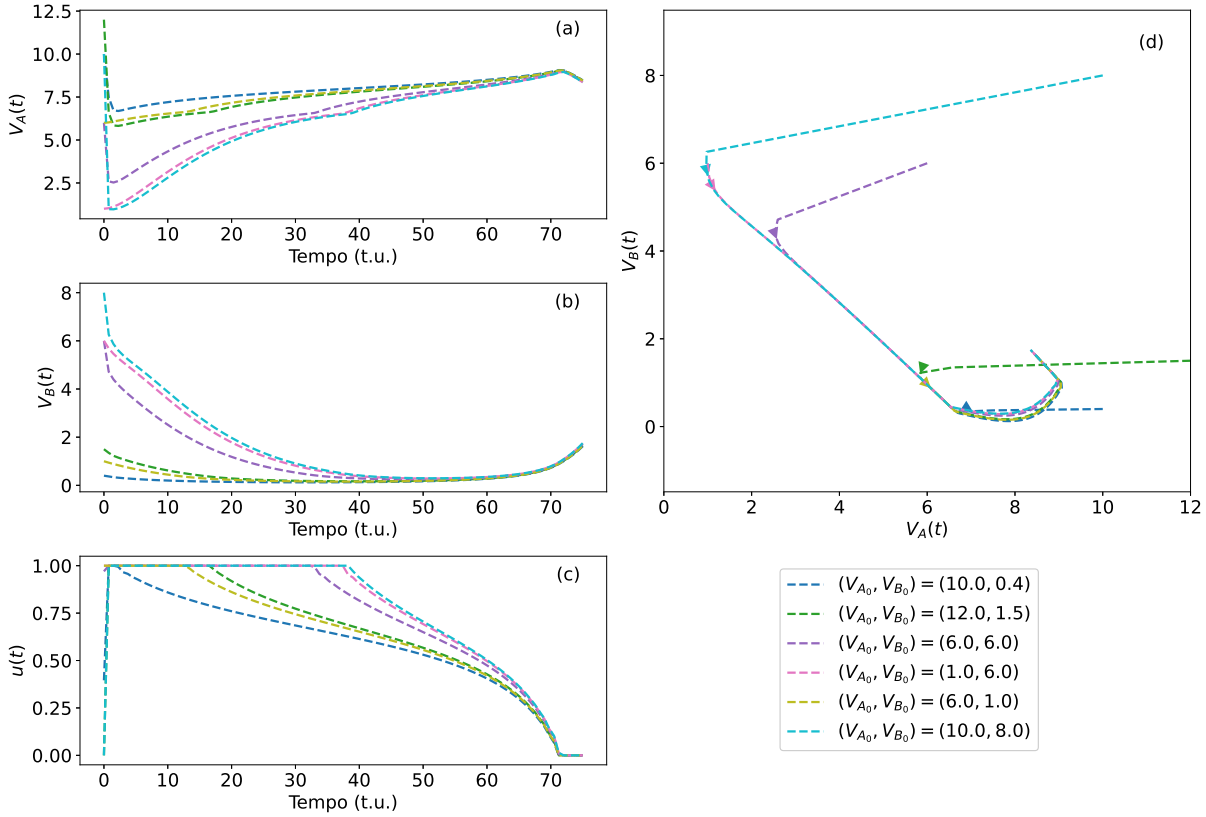


Figura 3.27: Resultados para o conxunto de parámetros $r_A = 3$, $r_B = 1$, $k_A = 10$, $k_B = 12$, $c_A = 0.9$ e $c_B = 0.5$ para diferentes condicións iniciais. (a) Evolución temporal de $V_A(t)$, (b) evolución temporal de $V_B(t)$, (c) evolución temporal de $u(t)$ e (d) $V_A(t)$ contra $V_B(t)$. Reproducida de [López-Pedrares et al., 2024a].

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

$$\begin{cases} V_C(t_f) + \displaystyle\int_0^{t_f} u^2(t)\, dt \to \min \\ \dot{V}_A(t) = r_A \left(1 - \dfrac{V_A(t)+V_B(t)}{k_A}\right) V_A(t) - c_A u(t) V_A(t) \\ \dot{V}_B(t) = r_B \left(1 - \dfrac{V_A(t)+V_B(t)}{k_B}\right) V_B(t) - c_B u(t) V_B(t) \\ \dot{V}_C(t) = (V_A(t) - k_A)^2 + (V_B(t) - 0)^2 \\ 0 \le V_B(t) \le \xi,\ u \in [0, u_{\max}],\ t \in [t_0, t_f] \text{ a.e.}, \\ V_A(0) = V_{A_0},\ V_B(0) = V_{B_0},\ V_C(0) = 0, \end{cases} \tag{OCP-WSC}$$

onde as variables e parámetros son os mesmos que nos modelos anteriores.

3.2.2.5 Simulacións numéricas para o (OCP-WSC) utilizando un método directo

Como antes, utilizando a *OptimalControl toolbox* implementada en *Julia*, podemos resolver o problema de control con restricións na variable de estado asociada á liña mutante. Semellante ao comportamento observado na Figura 3.27 para o problema (OCP) no que non tiñamos restricións no estado, observamos na Figura 3.28 o crecemento da variante orixinal fronte á variante mutante asociada co problema (OCP-WSC). Na Figura 3.28a) representamos a evolución temporal da liñaxe orixinal, $V_A(t)$. Se observamos o comportamento da cepa mutante, V_B, na Figura 3.28b), ao longo do tempo conseguimos mantela por debaixo dun limiar establecido preto de cero, ξ. Isto implica que, aínda que podemos xestionar a variante emerxente mediante o tratamento, o enfoque de control óptimo non logra a erradicación. Máis ben, identifica a estratexia de tratamento máis custo-efectiva para controlar as cepas e a súa distribución temporal anticipada para a administración da medicación. Na Figura 3.28c) presentamos a evolución do control, u, que permite manter a mutación por debaixo do limiar establecido. Na Figura 3.28d) representamos as traxectorias que seguen as dúas liñaxes no plano de fases (V_A, V_B).

3.2.3 Discusión

Ao longo das subseccións anteriores, desenvolveuse e implementouse un modelo sinxelo de competencia viral entre dúas variantes do mesmo virus, a cepa orixinal e a súa mutación. Neste contexto, introducimos simultaneamente un tratamento para a doenza utilizando a teoría de control óptimo. Centrámonos na dinámica e no estudo analítico previo do sistema sen control e con control, co fin de observar como a introdución do control nos permitiu modificar completamente a dinámica orixinal. Os modelos descritos verifican un dos principios básicos da bioloxía, o principio de exclusión competitiva, que establece que só sobrevive un virus cando hai varios que compiten polos mesmos recursos. No noso caso, escollemos que a liña mutante é a que sobrevive en ausencia de control e, co tratamento, conseguimos reverter o comportamento. O efecto do control, que neste contexto significa a administración de antivirais, inflúe nos modelos de dúas maneiras. En primeiro lugar, introducir un control axeitado permite que o sistema orixinal cambie de dinámica. En segundo lugar, elixir o control óptimo permite, co tratamento de menor custo, minimizar a propagación dunha liña máis agresiva. Tamén é importante destacar que o control introducido permite en todos os casos considerados atrasar a

USC DE COMPOSTELA

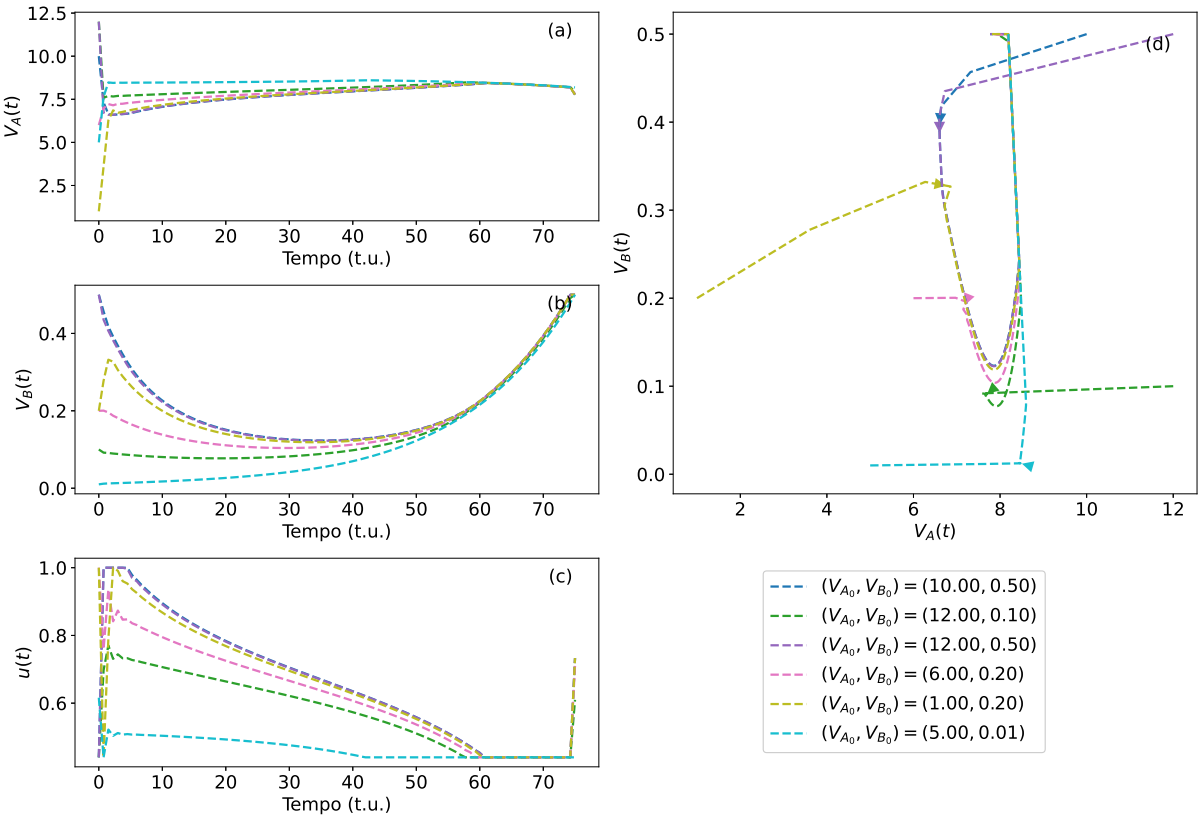


Figura 3.28: Resultados para o conxunto de parámetros $r_A = 3$, $r_B = 1$, $k_A = 10$ e $k_B = 12$ para diferentes condicións iniciais. (a) Evolución temporal de $V_A(t)$, (b) evolución temporal de $V_B(t)$, (c) evolución temporal de $u(t)$ e (d) $V_A(t)$ fronte a $V_B(t)$. Reproducida de [López-Pedrares et al., 2024a].

aparición da variante mutante e, así, atrasar os seus efectos prexudiciais sobre os hóspedes.

En conclusión, introducir unha variable de control, un tratamento, cambia os mecanismos de competencia viral e fai posible obter liñas menos prexudiciais para os potenciais individuos de enfermar.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Capítulo 4

Conclusións

Neste capítulo final, pechamos o traballo realizado nesta tese. Nel resumimos os resultados e achegas desta tese, facendo fincapé no impacto dos modelos matemáticos na dispersión de enfermidades infecciosas. A partir dos resultados expostos, proponse tamén o camiño aberto cara a liñas de investigación e melloras nos modelos, abordando os retos que aínda quedan na predición das mutacións e no control das enfermidades infecciosas.

4.1 Conclusións xerais

O obxectivo desta tese foi estudar o efecto das redes de interacción na diseminación de enfermidades infecciosas e analizar a dinámica dos virus que prevalecen ao longo do tempo. Para iso, desenvolvéronse modelos de competición viral e exploráronse diferentes topoloxías de rede. Inicialmente, analizouse un modelo centrado na dinámica viral dentro dun único individuo. Posteriormente, este modelo foi ampliado mediante redes complexas para estudar a propagación das enfermidades nunha poboación.

A conclusión principal desta tese é que a evolución dunha epidemia pode ser controlada modificando a estrutura das redes de interacción entre os hóspedes potenciais. Identificáronse as topoloxías de rede que minimizan o impacto dunha enfermidade, proporcionando unha estratexia eficaz para mitigar a súa propagación.

Ademais, empregáronse técnicas de control óptimo para demostrar que é posible optimizar o uso de recursos, como vacinas ou tratamentos, en situacións de novas epidemias. A aplicación deste enfoque permite reducir o impacto da enfermidade dentro dun individuo mediante a dosificación axeitada do medicamento dispoñible, facilitando así unha xestión máis eficiente das intervencións sanitarias a nivel poboacional.

Tendo en conta todo o mencionado anteriormente, as conclusións fundamentais deste estudo son as expostas a continuación:

(I) Os modelos presentados teñen un alto custo computacional. Non obstante, empregando as ferramentas numéricas que proporciona a estabilidade e calculando os pasos de discretización, Δt, en cada iteración do modelo o custo computacional diminúe.

(II) Para o modelo de competición no que unicamente temos un organismo hóspede, os virus que predominan ao longo do tempo son virus altamente competitivos, é dicir, observamos

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

que os virus que prevalecen son aqueles con taxas de competición, k, tendendo á máxima fixada.

(III) Acoplar o modelo de competición e dinámica viral a modelos epidemiolóxicos é complexo, pois as escalas temporais dos modelos non coinciden, polo que é preciso que en cada paso do modelo epidemiolóxico se deixe competir aos virus tres ordes de magnitude superiores. Esta solución corresponde coa realidade física na que a escala de competición entre as variedades de virus é moito máis rápida que a escala temporal de evolución da pandemia.

(IV) O modelo acoplado sen reinfección unicamente permite unha vaga epidémica e nesta os virus non son capaces a competir ata que unicamente predomine unha cepa.

(V) De novo para o modelo sen reinfección obtemos que os virus que prevalecen teñen taxas de competición, k, elevadas tendendo de novo á fixada como máxima. Os demais parámetros non amosan un comportamento significativo agás que a taxa de reprodución amosa valores pequenos, máis unha desviación considerable.

(VI) No modelo sen reinfección as curvas de infección e, polo tanto, os valores estatísticos non se ven modificados polo tipo de rede de interacción considerado.

(VII) Como o modelo SIR clásico unicamente conta con inmunidade total tras ser infectado e non é o máis realista, introducimos o modelo con posibilidade de reinfección para axustarnos á realidade vivida.

(VIII) O parámetro k volve a ser decisivo e serán os virus con alto valor de k os que prevalezan. Os demais parámetros presentan desviacións moi grandes como para ser significativos.

(IX) As redes de interacción modifican claramente a dinámica de evolución viral e da epidemia no caso dos modelos con reinfección:

- As redes modifican os tempos nos que se estabilizan os virus e unicamente predomina unha única cepa. Así pois serán as redes aleatorias aquelas nas que primeiro se acade a dominancia dunha única cepa, e as Watts-Strogatz as que precisen de períodos de tempo máis longos para a estabilización.

- As redes modifican a dinámica das epidemias. Así pois para as redes de tipo Watts-Strogatz as ondas teñen menor frecuencia, e as aleatorias presentan unha maior frecuencia.

(X) Ao fixar o espectro de densidades virais inicial observamos que acadamos sempre a dominancia dun único tipo de virus, que claramente ten unha taxa de competición, k, elevada acadando case a fixada como máxima. Ademais ao fixar este espectro observamos que se manteñen as tendencias cos períodos, frecuencias e tempos de estabilización.

(XI) Cando consideramos un modelo de competición-mutación recuperamos de novo o principio de exclusión competitiva, no que o virus mutante (o máis agresivo) domina o sistema.

(XII) O efecto da rede no modelo de competición-mutación é claro. As redes máis conectadas acadan o estado final antes.

(XIII) No modelo de competición-mutación o tempo que a cepa mutante domina sobre a orixinal mantén a mesma tendencia que o tempo de finalización.

(XIV) No modelo de competición-mutación amosamos que un aumento na agresividade da mutación reduce o tempo para que esta domine o sistema.

(XV) No modelo de mutación para un único hóspede introducimos un tratamento para tratar a enfermidade mediante a teoría de control óptimo. Este tratamento permite modificar completamente a dinámica orixinal e a estabilidade dos seus puntos de equilibrio.

(XVI) De novo o modelo de mutación con control recupera o principio de exclusión competitiva.

(XVII) En ausencia de control a liñaxe mutante sobrevive, pola contra introducindo o medicamento conseguimos que a orixinal sobreviva.

(XVIII) Introducir o control permite obter un sistema para o cal posuímos un medicamento máis efectivo e ademais minimiza a mutación co tratamento de menor custo.

(XIX) O control permitiu obter liñaxes menos daniñas no sistema co menor custo posible.

Como conclusión xeral podemos dicir que este traballo permite deseñar estratexias para mitigar o impacto de novas epidemias controlando a forma na que os hóspedes interactúan, de xeito que teñamos tempo para desenvolver novas terapias eficaces. Igualmente, a teoría de control óptimo permítenos establecer as pautas de medicación óptimas para distribuír os remedios atopados co mínimo custo.

4.2 Traballo futuro

O código de elaboración propia permitiu un estudo estatístico dos modelos propostos. Así pois, a medida que avanzou a tese os códigos foron depurados e optimizados.

A implementación de ferramentas numéricas permitiu conseguir tempos de cálculo máis manexables. Con isto un dos obxectivos fundamentais do traballo futuro é desenvolver códigos optimizados e que permitan obter unha resposta rápida. Asemade, implementar redes realistas para comparar estudos de epidemias xa pasadas, para poder desenvolver medidas de acción ante desastres futuros permitiría enriquecer máis os resultados obtidos.

Por outra banda, como estudamos, adoitan aparecer mutacións dos virus ao longo do tempo, xa sexa como mecanismo de adaptación ou como resposta a medidas de control, como as vacinas. A introdución de modelos que consideran as mutacións marcou un novo punto de estudo, aproximándonos máis á realidade epidemiolóxica.

Unha posible extensión deste traballo sería empregar técnicas de control óptimo en sistemas con distribución espacial, explorando como a estrutura da rede de interacción entre hóspedes pode influír na aparición e propagación de novas mutacións. Isto permitiría desenvolver estratexias máis precisas para conter mutacións perigosas e optimizar a resposta sanitaria ante epidemias dinámicas e en constante evolución.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Anexos A

Non linearidade mínima para a inestabilidade de Turing nun modelo matemático autocatalítico

A formación de patróns é ubicua na natureza e o mecanismo amplamente aceptado para explicala baséase na inestabilidade de Turing, predita por Alan Turing hai décadas. Este é un mecanismo non trivial que implica termos de interacción non lineais entre as diferentes especies involucradas e mecanismos de transporte. Presentamos aquí unha descrición analítica e numérica co obxectivo de explorar as restricións matemáticas que un modelo autocatalítico cun único termo debe cumprir para exhibir unha inestabilidade de Turing. A principal conclusión limita a existencia desta inestabilidade a graos de non linearidade maiores ou iguais a tres. Ademais, a inclusión de difusión cruzada reduce o grao de non linearidade requirido en un, facendo posible a inestabilidade a un orde de non linearidade máis baixo.

Palabras clave: Reacción autocatalítica; difusión cruzada; non linearidade; patrón; ecuacións de reacción-difusión; inestabilidade de Turing.

A.1 Introdución

Desde o traballo de Alan Turing [Turing, 1952], fíxose evidente que o mecanismo de difusión pode xogar un papel crucial na comprensión da existencia de formación espontánea de patróns en sistemas activos, incluíndo moitos relevantes en bioloxía [Kapral and Showalter, 2012]. Estes pioneiros coñecementos demostraron que os sistemas de reacción-difusión podían dar lugar a estruturas autoorganizadas mediante un proceso agora amplamente coñecido como a inestabilidade de Turing [Kondo and Miura, 2010]. Este descubrimento proporcionou un marco teórico fundamental para explicar a emerxencia de patróns en diversos sistemas naturais, que van desde reaccións químicas ata desenvolvemento biolóxico [Koch and Meinhardt, 1994].

A verificación experimental deste achado teórico [Castets et al., 1990] e traballos posteriores [De Kepper et al., 1991, Dulos et al., 1996, Rudovics et al., 1999] demostraron a relevancia deste fenómeno e o papel crucial xogado na formación de patróns e morfoxénese [Murray, 2007]. De feito, a capacidade de tales mecanismos para xerar estruturas ordenadas espacialmente a partir de condicións inicialmente homoxéneas tivo un profundo impacto na comprensión da bioloxía do desenvolvemento, a organización dos tecidos e incluso procesos

ecolóxicos e químicos [Lengyel and Epstein, 1992].

O chamado mecanismo de Turing é un claro fenómeno non trivial non lineal que só pode ser explicado debido á alta non linearidade das ecuacións dinámicas subxacentes aos problemas descritos. A interacción entre a cinética local de reaccións e a inestabilidade impulsada pola difusión leva á emerxencia espontánea de patróns estables ou oscilatorios, que doutro xeito non serían posibles na ausencia destas interaccións.

Neste traballo, o noso obxectivo é entender as propiedades matemáticas que as ecuacións diferenciais deben exhibir para presentar unha inestabilidade de Turing. Centrámonos nun conxunto particular de ecuacións diferenciais parciais que describen un proceso autocatalítico [Murray, 2007]. Os procesos autocatalíticos son de crítica importancia en moitos procesos naturais e, en particular, en sistemas vivos, xa que describen a forma na que un sistema vivo produce máis das súas partes. Estes procesos autocatalíticos observáronse que xogan un papel importante en disciplinas tan diversas como a química, a socioloxía e a economía [Horváth et al., 1999, Muñuzuri et al., 1999, Mimar et al., 2019].

O artigo está organizado do seguinte xeito. Primeiro, revísanse os principais resultados matemáticos que describen unha inestabilidade de Turing nun sistema xenérico, así como as ecuacións para un proceso autocatalítico xenérico nun contexto de reacción-difusión. Na seguinte sección, estúdanse diferentes non linearidades e analízase a posibilidade de inestabilidade de Turing para cada unha. Ademais, estúdase o impacto dos termos de difusión cruzada nas ecuacións. Finalmente, preséntanse as conclusións e unha breve discusión.

A.2 Inestabilidade de Turing

A.2.1 Formulación matemática

Consideremos un sistema xenérico de reacción-difusión como o que aparece nas seguintes ecuacións:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = f(u,v) + D_u \nabla^2 u, \tag{A.1}$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} = g(u,v) + D_v \nabla^2 v, \tag{A.2}$$

onde $f(u,v)$ e $g(u,v)$ teñen en conta as interaccións non lineais entre as dúas especies, u e v, que describen completamente o problema e que supoñemos que son variables dependentes do espazo. D_u e D_v son os coeficientes de difusión responsables das interaccións entre as diferentes especies distribuídas espacialmente, describindo as interaccións aleatorias entre ambas as especies. Considerámolos como constantes.

A inestabilidade de Turing, tal como se describe en [Turing, 1952], establece que o sistema pode ter un punto fixo estable na ausencia de difusión que se volve inestable para algúns rangos de valores dos coeficientes de difusión. Cando estas dúas condicións se cumpren, pequenas perturbacións inhomoxéneas que conteñen unha lonxitude de onda específica e distribuídas espacialmente nun sistema estendido, son amplificadas debido ao efecto da difusión e o sistema evoluciona a unha estrutura non homoxénea espacialmente estendida cunha lonxitude de onda ben definida que está determinada pola non linearidade das ecuacións. Estas estruturas espacialmente estendidas chámanselle patróns de Turing.

USC DE COMPOSTELA

Estas dúas condicións pódense expresar matematicamente do seguinte xeito. A primeira condición di que o sistema sen os termos de difusión ten un punto fixo estable (u_0, v_0). En termos de análise de estabilidade lineal, isto significa que as partes reais dos dous valores propios da matriz de xacobiana son negativas [Strogatz, 2018]. A matriz de xacobiana, A, está dada por:

$$A = \begin{pmatrix} \frac{\partial}{\partial u} f(u,v) & \frac{\partial}{\partial v} f(u,v) \\ \frac{\partial}{\partial u} g(u,v) & \frac{\partial}{\partial v} g(u,v) \end{pmatrix} \equiv \begin{pmatrix} f_u(u,v) & f_v(u,v) \\ g_u(u,v) & g_v(u,v) \end{pmatrix}. \tag{A.3}$$

Se (u_0, v_0) ha de ser un punto fixo estable, entón deben cumprirse as seguintes dúas condicións:

- ***Condición 1***:

$$\mathrm{tr}(A) = f_u(u_0, v_0) + g_v(u_0, v_0) < 0,$$

- ***Condición 2***:

$$|A| = f_u(u_0, v_0) g_v(u_0, v_0) - f_v(u_0, v_0) g_u(u_0, v_0) > 0.$$

Para exhibir unha inestabilidade de Turing, debe cumprirse outra condición cando se considera a difusión. O punto fixo (u_0, v_0) vólvese inestable para algúns valores dos coeficientes de difusión para polo menos unha lonxitude de onda na perturbación inicial estendida. Seguindo [Kapral and Showalter, 2012], isto tradúcese na seguinte condición matemática:

- ***Condición 3***:

$$\Delta(m^2) = (f_u(u_0, v_0) - m^2 D_u)(g_v(u_0, v_0) - m^2 D_v) < 0,$$

onde m é calquera lonxitude de onda arbitraria que forme parte da perturbación inicial do sistema. Esta condición é unha función cadrática convexa en m^2 (note que $D_v; D_u > 0$). A *Condición 3* implica, polo tanto, que para exhibir unha inestabilidade de Turing, debe existir polo menos unha lonxitude de onda, m, tal que $\Delta(m^2) < 0$ ou, en outras palabras, que o mínimo desta expresión cadrática sexa negativo.

A.2.2 Proceso autocatalítico xeral

Os sistemas vivos, como unha célula, necesitan producir as súas propias partes a partir de compoñentes inertes máis básicos (alimentación) [Muñuzuri and Pérez-Mercader, 2022]. Isto pode ser representado como unha primeira aproximación por un proceso autocatalítico [Murray and Hunt, 1993].

Para capturar matematicamente estas dinámicas, é fácil construír un modelo que incorpore dúas substancias esenciais: o compoñente interno V, que representa o núcleo do sistema vivo, e o nutrinte externo U. Dentro deste marco, V sofre reaccións con U para producir novos compoñentes V, permitindo o crecemento do sistema, mentres que unha reacción de descomposición finalmente transforma V nunha substancia de residuo inerte C.

Un modelo cinético sinxelo que cumpre as condicións anteriores da maneira máis xeral é:

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

$$\begin{aligned} \text{Reservoir} &\xrightarrow{F} U \quad , \\ \alpha U + \beta V &\xrightarrow{\lambda} (\alpha-1)U + (\beta+1)\ V \quad , \\ V &\xrightarrow{k} C \quad . \end{aligned} \tag{A.4}$$

Este conxunto de reaccións pódese traducir, usando a Lei da Acción de Masa [Moore, 1972, Atkins, 1986], ao seguinte conxunto de ecuacións diferenciais parciais (EDPs) que teñen unha non linearidade de $\alpha+\beta$:

$$\begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial t} &= f(u,v) + D_u \nabla^2 u = \\ &= -\lambda u^\alpha v^\beta + F(1-u) + D_u \nabla^2 u, \qquad \text{(A.5)} \\ \frac{\partial v}{\partial t} &= g(u,v) + D_v \nabla^2 v = \\ &= \lambda u^\alpha v^\beta - (F+k)v + D_v \nabla^2 v\ . \qquad \text{(A.6)} \end{aligned}$$

Note que a primeira ecuación describe o proceso de alimentación onde a especie u é introducida no sistema desde o *revervoir* a unha taxa F. Con todo, as ecuacións diferenciais parciais nas ecuacións (A.5) e (A.6) actualmente non teñen en conta o fluxo de saída das especies u e v a esta taxa. No mecanismo de reacción, tanto u como v non só son producidas e transformadas senón tamén eliminadas do sistema a unha taxa F. Para reflectir isto correctamente, as EDPs deben incluír termos adicionais que representen o fluxo de saída de u e v, como $-Fu$ e $-Fv$, para capturar a perda destas especies do sistema.

Dado que as especies u e v están distribuídas espacialmente, supoñemos que o mecanismo de transporte é puramente difusivo, aínda que se poderían considerar mecanismos de transporte máis complexos.

A.3 Resultados

Nesta sección, partimos do conxunto xeral de ecuacións de reacción-difusión autocatalíticas introducidas anteriormente e analizamos a súa viabilidade para exhibir unha inestabilidade de Turing tal como se describe na sección anterior. Para iso, analizaremos as diferentes configuracións dos termos non lineais e a súa influencia na existencia da inestabilidade.

Sen perda de xeneralidade, estableceremos $\alpha = 1$ a partir de agora. O parámetro α describe o número de moléculas do tipo "alimento" necesarias para accionar a autocatálise. Note que para $\alpha > 1$ sempre podemos considerar que a reacción ten lugar cando un número β de partículas v interactúan cunha única partícula composta por α partículas u, polo que se fai equivalente ao caso $\alpha = 1$. A partir de agora, centrarémonos en termos non lineais como uv^β.

O sistema resultante pode presentar varios puntos fixos (denominados de forma xenérica (u_0, v_0)) dependendo dos valores dos parámetros. É fácil ver que hai un punto fixo simple que sempre está presente, independentemente da non linearidade considerada ou dos valores dos parámetros: $(u_0, v_0) = (1, 0)$. A estabilidade dun punto fixo (sen difusión) calcúlase a través da

matriz de xacobiana:

$$A \equiv \begin{pmatrix} f_u(u_0,v_0) & f_v(u_0,v_0) \\ g_u(u_0,v_0) & g_v(u_0,v_0) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\lambda v_0^{\beta} - F & -\lambda\beta u_0 v_0^{\beta-1} \\ \lambda v_0^{\beta} & \lambda\beta u_0 v_0^{\beta-1} - (F+k) \end{pmatrix}. \tag{A.7}$$

Note que as propiedades da matriz anterior dependen completamente do valor real do expoñente non lineal β ($\beta \in \mathbb{N}$). Así, estudaremos tres subcasos diferentes na análise que segue: $\beta = 0$, $\beta = 1$ e $\beta \geq 2$.

A.3.1 Caso u^{α} ($\beta = 0$)

Este é un caso non relevante xa que pode implicar a produción espontánea de compoñentes a partir de "alimento" sen autocatálise, pero, para completar, analízase aquí.

A primeira condición de Turing establece que o punto fixo (u_0, v_0) debe ser estable na ausencia dos termos de difusión. A estabilidade dun punto fixo pódese calcular a través da matriz de xacobiana, que neste caso se converte en:

$$A \equiv \begin{pmatrix} f_u(u_0,v_0) & f_v(u_0,v_0) \\ g_u(u_0,v_0) & g_v(u_0,v_0) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -2\lambda\alpha u_0^{\alpha-1} - F & 0 \\ 2\lambda\alpha u_0^{\alpha-1} & -(F+k) \end{pmatrix}. \tag{A.8}$$

As dúas condicións seguintes deben cumprirse:

- ***Condición 1***:

$$\mathrm{tr}(A) = f_u + g_v = -2\lambda\alpha u_0^{\alpha-1} - F - (F+k) < 0,$$

- ***Condición 2***:

$$|A| = f_u g_v - f_v g_u = (2\lambda\alpha u_0^{\alpha-1} + F)(F+k) > 0.$$

Ambas as condicións sempre se cumpren xa que todos os parámetros están definidos como positivos. A segunda condición de Turing establece que o punto fixo (u_0, v_0) debe volverse inestable cando os termos de difusión aparecen. Isto tradúcese para o caso presente como se describe na Sección A.2.1 na seguinte desigualdade:

- ***Condición 3***:

$$\Delta(m^2) = (f_u - m^2 D_u)(g_v - m^2 D_v) = f_u g_v - m^2(D_v f_u + D_u g_v) + D_v D_u m^4 < 0,$$

o que corresponde a unha función cadrática convexa en m^2, xa que $D_v D_u > 0$. Isto significa que a función ten un mínimo global no seu vértice, cuxo valor en y (V_y) debe ser negativo para cumprir a condición. Podemos calcular as coordenadas do vértice como segue:

$$\begin{aligned} V_x &= -\frac{-(D_v f_u + D_u g_v)}{2D_u D_v} < 0, \\ V_y &= f_u g_v - m^2(D_v f_u + D_u g_v) + +D_v D_u m^4 > 0, \end{aligned}$$

porque $D_v f_u + D_u g_v$ é sempre negativo. Isto significa que a parábola é sempre positiva, como se mostra na Figura A.1, polo que a Condición 3 nunca se cumpre, independentemente do punto fixo considerado e, polo tanto, a inestabilidade de Turing non está presente neste sistema.

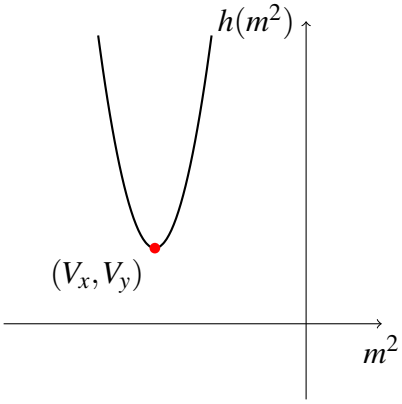


Figura A.1: Bosquexo da función cuadrática obtida da Condición 3.

A.3.2 Caso *uv* ($\beta = 1$)

Analizamos neste caso o proceso autocatalítico máis sinxelo cunha non linearidade cadrática. Os puntos fixos do sistema sen difusión poden calcularse facilmente igualando a parte reactiva da ecuación (A.6) a cero.

$$\begin{aligned} 0 &= -\lambda uv + F(1-u), \\ 0 &= \lambda uv - (F+k)v\,. \end{aligned} \tag{A.9}$$

As solucións para este conxunto de ecuacións acopladas son:

(i) $(u_0, v_0) = (1, 0)$.

(ii) $(u_0, v_0) = \left(\dfrac{F+k}{\lambda}, \dfrac{F}{\lambda}\dfrac{\lambda - F - k}{F+k}\right)$.

A matriz xacobiana para o sistema é:

$$A \equiv \begin{pmatrix} f_u(u_0,v_0) & f_v(u_0,v_0) \\ g_u(u_0,v_0) & g_v(u_0,v_0) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -2\lambda\alpha u_0^{\alpha-1} - F & 0 \\ 2\lambda\alpha u_0^{\alpha-1} & -(F+k) \end{pmatrix}. \tag{A.10}$$

Comprobemos as Condicións de Turing para os diferentes puntos de equilibrio:

(i) $(u_0, v_0) = (1, 0)$,

- ***Condición 1***:

$$\mathrm{tr}(A) = f_u + g_v = -F + \lambda - F - k < 0 \Rightarrow \lambda < 2F + k.$$

- ***Condición 2***:

$$|A| = f_u g_v - f_v g_u = f_u g_v > 0 \Rightarrow \lambda < F + k,$$

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

o que é máis restritivo que Condición 1, xa que os parámetros se definen como positivos.

- ***Condición 3***:

$$-\frac{(D_v f_u + D_u g_v)^2}{4D_u D_v} + f_u g_v - f_v g_u = -\frac{(-D_v F - D_u(-\lambda + F + k))^2}{4D_u D_v} - F(\lambda - F - k) < 0 \Rightarrow$$
$$\Rightarrow \lambda > F + k,$$

o que é oposto á Condición 2, polo tanto, a inestabilidade de Turing é imposible.

(ii) $(u_0, v_0) = \left(\frac{F+k}{\lambda}, \frac{F}{\lambda}\frac{\lambda - F - k}{F+k}\right)$,

- ***Condición 1***:

$$\mathrm{tr}(A) = f_u + g_v = -\frac{F\lambda}{F+k} < 0.$$

- ***Condición 2***:

$$|A| = f_u g_v - f_v g_u = -f_v g_u > 0 \Rightarrow f_v g_u < 0 \Rightarrow -(F+k)F\frac{\lambda - F - k}{F+k} \Rightarrow \lambda > F + k,$$

o que é a condición oposta á da outro punto fixo.

- ***Condición 3***:

$$-\frac{(D_v f_u + D_u g_v)^2}{4D_u D_v} + f_u g_v - f_v g_u = -\frac{\left(-D_v \frac{F\lambda}{F+k}\right)^2}{4D_u D_v} - F(\lambda - F - k) < 0 \Rightarrow \lambda < F + k,$$

o que é oposto á Condición 2 e, polo tanto, a inestabilidade de Turing tampouco é posible neste caso.

Para ambos os puntos fixos, as Condicións 2 e 3 son contraditorias, polo que non existe inestabilidade de Turing para este tipo de sistema non lineal. Ademais, para ambos os puntos fixos, realizouse unha integración numérica exhaustiva en 2D das ecuacións de reacción-difusión e nunca se observou inestabilidade de Turing. Concluímos que as estruturas de Turing non poden aparecer neste sistema.

A figura A.2 mostra un diagrama de bifurcación para o caso $\beta = 1$. Obsérvase que para valores máis altos de F e k, o único punto fixo é $(u_0, v_0) = (1, 0)$, polo que non se observa comportamento de Turing. Para valores máis baixos na rexión laranxa, onde $\lambda > F + k$, as Condicións de estabilidade cambian e aparecen dous puntos fixos no sistema, pero a terceira Condición de Turing aínda non se cumpre, polo que non se observa inestabilidade de Turing.

A.3.3 Caso uv^β ($\beta \geq 2$)

Este caso con $\alpha = 1$ e $\beta = 2$ semella o modelo de Gray-Scott [Doelman et al., 1997, McGough and Riley, 2004]. Os procesos autocatalíticos con este tipo de non linearidade sempre teñen un punto fixo en $(u_0, v_0) = (1, 0)$. Este punto non cumpre as Condicións de Turing, como podemos derivar facilmente a partir da súa matriz xacobiana:

$$A((1,0)) = \begin{pmatrix} -F & 0 \\ 0 & -(F+k) \end{pmatrix}. \tag{A.11}$$

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

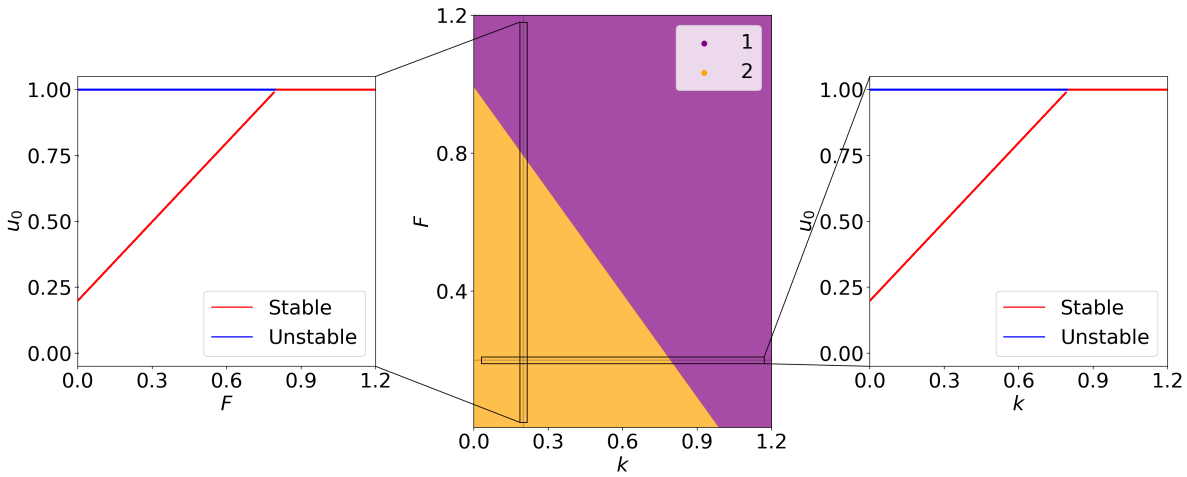


Figura A.2: Diagrama de bifurcación para $\beta = 1$. O gráfico central amosa o número de solucións reais do sistema para unha gama de valores de F e k ($\lambda = 1$). Os gráficos laterais representan a estabilidade dos puntos fixos para as rexións destacadas, variando F e k respectivamente.

Como se dixo antes, a inestabilidade de Turing require as seguintes inecuacións:

- ***Condición 1***:

$$\mathrm{tr}(A) = f_u + g_v = -F - (F+k) < 0.$$

- ***Condición 2***:

$$|A| = f_u g_v - f_v g_u = F(F+k) > 0.$$

- ***Condición 3***:

$$\Delta(m^2) = (f_u - m^2 D_u)(g_v - m^2 D_v) < 0,$$

o cal non se verifica.

Como se comentou antes, as Condicións 1 e 2 verifícanse só mirando os valores da matriz xacobiana na ecuación (A.11). A Condición 3, por outra banda, nunca se cumpre, xa que f_u e g_v son sempre negativos. Isto significa que a parábola en m^2 sempre é positiva, independentemente da lonxitude de onda, m, considerada. Así, este punto fixo non pode dar lugar a unha estrutura de Turing.

A continuación, analizaremos os puntos fixos restantes para os diferentes graos de non linearidade. A medida que β medra, o cálculo analítico dos puntos fixos adicionais volve máis non trivial. A Información Suplementaria amosa os cálculos analíticos dos puntos fixos para os casos con $\beta = 1, 2$.

Na Figura A.3 presentamos unha demostración numérica de que se cumpren as Condicións de Turing para valores de β desde $\beta = 2$ ata $\beta = 5$. Os paneis centrais presentan os retratos de fase F-k, marcando en vermello os rangos de parámetros nos que se cumpren as Condicións de Turing. Aquí, para cada non linearidade, os puntos fixos calcúlanse numericamente e as Condicións de Turing son probadas para cada valor no diagrama de fase F-k. As columnas laterais mostran evidencias numéricas das estruturas de Turing despois dunha integración

numérica directa do conxunto de ecuacións (A.6) para algúns valores específicos de F e k ($\lambda = 1$, $D_u = 1.0$ e $D_v = 0.5$). En todos os casos analizados, os resultados nos retratos de fase foron verificados numericamente. Note que só se amosa a distribución espacial dos valores de u nesta figura Os resultados con $\beta = 2$ son coincidentes cos de [Muñuzuri and Pérez-Mercader, 2022] así como cos de artigos previos [Hochberg et al., 2003, Hochberg et al., 2005], pero valores maiores de β aínda non foron explorados na literatura.

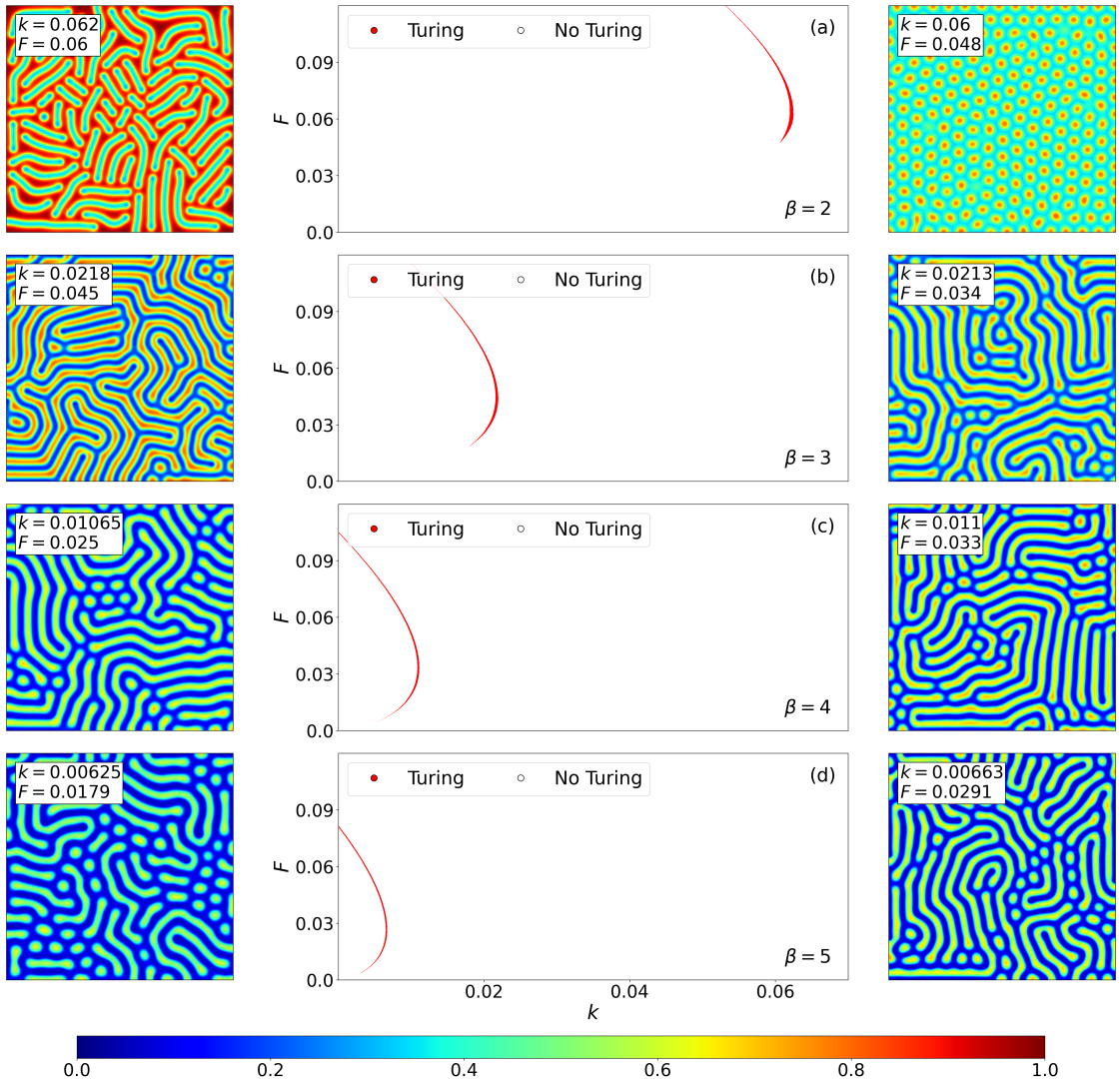


Figura A.3: Cálculo numérico das Condicións de Turing para (a) $\beta = 2$, (b) $\beta = 3$, (c) $\beta = 4$, (d) $\beta = 5$. Os paneis centrais presentan os diagramas de fase k-F marcando o rango de parámetros onde se cumpren as Condicións de Turing. Os paneis laterais presentan simulacións numéricas directas das ecuacións probando a existencia de patróns de Turing dentro das rexións previstas. Usamos o esquema de integración Dufort-Frankel completamente explícito de tres niveis nunha malla espacial de 500×500 e agardamos 10^6 iteracións temporais ata obterse a solución estacionaria ($\Delta t = 0.1$, $\Delta x = 1$, $\lambda = 1$, $D_u = 1.0$ e $D_v = 0.5$).

Os mesmos cálculos poden facerse para non linearidades de orde superior nas ecuacións (A.6) só considerando un valor maior para β e refacendo o enfoque numérico presentado aquí.

En todos os casos, as inestabilidade de Turing se cumpren e as estruturas de Turing poden ser observadas.

A.3.4 Efecto da difusión cruzada no grao de non linearidade

Neste apartado analizamos o efecto da co-difusión [Mimar et al., 2019, Vanag and Epstein, 2009, Wang et al., 2011, Xue, 2012, Ruiz-Baier and Tian, 2013, Vidal-Franco et al., 2017] na non linearidade efectiva do sistema considerado. A co-difusión xérase de forma natural cando o coeficiente de difusión depende do valor das variables do sistema [Vanag and Epstein, 2009]. Para iso, supoñamos un sistema xenérico de reacción-difusión non lineal de dúas variables dado por:

$$\begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial t} &= f(u,v) + \nabla^2 (D_u u), \\ \frac{\partial v}{\partial t} &= g(u,v) + \nabla^2 (D_v v). \end{aligned} \tag{A.12}$$

En xeral, os coeficientes de difusión tamén poden depender da concentración real das diferentes especies implicadas (u,v) [Vanag and Epstein, 2009]:

$$D_i = D_i(u,v) \simeq D_i^0 + D_{iu}^0 u + D_{iv}^0 v, \tag{A.13}$$

onde $D_i^0, D_{iu}^0, D_{iv}^0 \in \mathbb{R}$ son constantes, independentes de u e v, e con $i = u, v$. Así, o conxunto de ecuacións de reacción-difusión convértese en:

$$\begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial t} &= f(u,v) + \nabla^2 \left(\left(D_u^0 + D_{uu}^0 u + D_{uv}^0 v \right) u \right), \\ \frac{\partial v}{\partial t} &= g(u,v) + \nabla^2 \left(\left(D_v^0 + D_{vu}^0 u + D_{vv}^0 v \right) v \right), \end{aligned} \tag{A.14}$$

onde D_{ii}^0 son coñecidos como coeficientes de auto-difusión e reforzan a difusión normal. D_{ij}^0 con $i \neq j$ son denominados coeficientes de co-difusión e expresan a influencia na difusión dunha especie dada pola existencia de gradientes da outra especie implicada.

Estas ecuacións dinámicas utilízanse para obter os valores de (u,v) nun instante de tempo dado como función do instante de tempo anterior seguindo un esquema de integración como:

$$\begin{aligned} u(t+\Delta t, \quad x \quad ,y) &\simeq u(t,x,y) + \Delta t \left\{ f(u,v) + \right. \\ &+ \quad \left. \nabla^2 \left(\left(D_u^0 + D_{uu}^0 u + D_{uv}^0 v \right) u \right) \right\}, \\ v(t+\Delta t, \quad x \quad ,y) &\simeq v(t,x,y) + \Delta t \left\{ g(u,v) + \right. \\ &+ \quad \left. \nabla^2 \left(\left(D_v^0 + D_{vu}^0 u + D_{vv}^0 v \right) v \right) \right\} . \end{aligned} \tag{A.15}$$

A partir destas ecuacións, pódese observar que os valores de (u,v) son proporcionais ás funcións non lineais f e g. Así, os termos de co-difusión onde u e v aparecen explicitamente tamén inclúen esta non linearidade:

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

$$D^0_{uv}\, v\, u \propto g(u,v)\, u,$$
$$D^0_{vu}\, u\, v \propto f(u,v)\, v\ . \tag{A.16}$$

En ambos casos, a non linearidade efectiva aumenta un grao en ambas as ecuacións. O significado desta xustificación neste contexto é que unha non linearidade de segundo orde—é dicir, un sistema con cinética lineal, como se ve en [Vanag and Epstein, 2009]—nunha reacción autocatalítica pode exhibir inestabilidade de Turing se a co-difusión está presente.

A.4 Resumo e conclusións

Neste traballo, analizamos as restricións matemáticas mínimas que un proceso autocatalítico debe conferir para exhibir unha inestabilidade de Turing. Crese que esta inestabilidade está detrás de moitos mecanismos de formación de patróns na natureza e os nosos resultados confirman que unha non linearidade cúbica é o mínimo compatible coa emerxencia de patróns de Turing nestes sistemas.

Para sistemas con non linearidade de orde inferior, $\beta < 2$, atopamos que todas as Condicións de Turing non podían ser cumpridas simultaneamente, impedindo a formación de patróns de Turing no sistema. Pola outra banda, para sistemas con non linearidade de orde superior, $\beta \geq 2$, identificáronse comportamentos específicos dos parámetros nos que se cumpren as Condicións de Turing. As simulacións numéricas validaron as predicións teóricas, e emerxeron patróns de Turing distintos neses espazos de parámetros. Estes resultados confirman que o aumento da non linearidade mellora significativamente a capacidade do sistema para exhibir inestabilidade espacialmente estendida.

Tamén analizamos o papel da difusión cruzada para aumentar a non linearidade efectiva do sistema e o seu papel na facilitación da posibilidade de exhibir patróns de Turing. Demostramos que os coeficientes de difusión de orde superior aumentan a complexidade do sistema e, así, favorecen a aparición da inestabilidade de Turing.

A inestabilidade de Turing, polo tanto, resulta como conclusión dunha complexidade mínima que pode xurdir directamente a través das interaccións non lineais entre as diferentes especies implicadas, pero tamén a través dos coeficientes de difusión máis complexos (difusión cruzada).

Creemos que os nosos resultados desenvolvidos no contexto de procesos autocatalíticos tamén poderían aplicarse a diferentes modelos, aínda que debe realizarse investigación adicional para confirmalo.

Estes achados teñen implicacións significativas para comprender os mecanismos subxacentes á formación de patróns en sistemas biofísicos. Os resultados destacan a importancia da dinámica non lineal no impulso das estruturas espaciais complexas e ofrecen un marco predictivo para explorar as inestabilidades de Turing en procesos autocatalíticos.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Abreviaturas

Índice de abreviaturas.

Abreviaturas	Descrición
ER	Erdös–Rényi
BA	Barabási–Albert
WS	Watts–Strogatz
CESGA	Centro de Supercomputación de Galicia
SI	Suceptible-Infectado
SIS	Suceptible-Infectado-Susceptible
SIR	Suceptible-Infectado-Recuperado
SIRI	Suceptible-Infectado-Recuperado-Infectado
EDO	Ecuación Diferencial Ordinaria

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Índice de figuras

1.1 Exemplos de diversos patróns na natureza a diferentes escalas. Fonte: [Grzybowski et al., 2005]. 21
1.2 Patróns de Turing nunha reacción autocatalítica. Fonte: [Guiu-Souto and Muñuzuri, 2015]. 23
1.3 Bosquexo das partes dun virus. 25
1.4 Á esquerda rede das principais autoestradas de España. Á dereita rede dos principais aeroportos de España, entendendo como principais aqueles que soportan maior volume de tráfico. 27

2.1 Comparación de redes complexas. (a) Rede dirixida e (b) rede non dirixida. . . 30
2.2 Construción da matriz de adxacencia. (a) Rede modelo de xoguete e (b) matriz de adxacencia asociada. 30
2.3 Diagrama do modelo SI. 39
2.4 Diagrama do modelo SIS. 40
2.5 Diagrama do modelo SIR. 41
2.6 Diagrama do modelo SIRI. 42
2.7 Diagrama da variante do modelo SIRI dada por (2.31). 43

3.1 Evolución do paso de discretización para unha simulación do modelo. 50
3.2 Parámetros (r,k) xerados aleatoriamente. Para esta simulación o virus que prevalece, resaltado en azul, posúe os parámetros $(r,k) = (0.17, 9.67)$. 51
3.3 Histogramas para os parámetros do modelo. Resultados para (a) r e (b) k. . . . 53
3.4 Algoritmo global do programa sen reinfección. 56
3.5 Histogramas para os parámetros do modelo sen reinfección $(r,k,p_{\text{inf}},t_{\text{sick}})$ para as tres topoloxías estudadas. Reproducida de [López-Pedrares et al., 2023] . . . 58
3.6 Curvas SIR para unha simulación considerando unha rede de tipo aleatorio. Reproducida de [López-Pedrares et al., 2023]. 59
3.7 Distribución da densidade viral para a simulación da Figura 3.6 nun dos nodos da rede no instante de tempo anterior a que se verifique o test de parada. Reproducida de [López-Pedrares et al., 2023]. 59
3.8 Algoritmo global do programa con reinfección. 62
3.9 Histogramas para os parámetros do modelo con reinfección $(r,k,p_{\text{inf}},t_{\text{sick}},t_{\text{reinf}})$ para as tres topoloxías estudadas. Reproducida de [López-Pedrares et al., 2023]. 65

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

3.10 Resultados obtidos para unha rede de tipo Watts-Strogatz. Na parte superior observamos como co paso do tempo unicamente predomina unha única cepa viral. Na parte inferior preséntanse as curvas dos hóspedes susceptibles (S), infectados (I) e recuperados (R), sinais ruidosas, do modelo con reinfección. Reproducida de [López-Pedrares et al., 2023]. 66
3.11 Diferentes topoloxías que afectan á propagación da enfermidade. (a) Evolución global da infección nun período curto e unha simulación típica considerando unha rede aleatoria. A distribución espacial dos casos infectados móstrase nas figuras consecutivas para os tempos: (b), (c), (d) e (e). As cores nos paneis indican o estado da infección: verde significa susceptible, vermello infectado e amarelo recuperado. (f) Evolución das variables do modelo SIR para unha rede de Barabási-Albert. A distribución espacial das variables represéntase en (g), (h), (i) e (j). (k) Evolución das variables do modelo SIR para unha rede de Watts-Strogatz ($p = 0.1$). A distribución espacial das variables represéntase en (l), (m), (n) e (o). As redes represéntanse empregando as ferramentas de gráficos de MATLAB (Versión R2021b) co esquema *UseGravity*, de xeito que os compoñentes están dispostos radialmente arredor da orixe, asignando máis espazo aos nodos con menor conectividade. Adaptada de [López-Pedrares et al., 2023]. 67
3.12 Secuencia de imaxes dunha rede aleatoria que amosa a distribución dos nodos infectados. 68
3.13 Secuencia de imaxes dunha rede Barabási-Albert que amosa a distribución dos nodos infectados. 69
3.14 Secuencia de imaxes dunha rede Watts-Strogatz ($p = 0.1$) que amosa a distribución dos nodos infectados e como a infección percorre a rede. Reproducida de [López-Pedrares et al., 2023]. 70
3.15 Á esquerda resultado do período das vagas da epidemia, T_{wave}, para as tres topoloxías estudadas. Á dereita resultado da frecuencia coa que se suceden as vagas da epidemia, f_{wave}, para as tres topoloxías. Reproducida de [López-Pedrares et al., 2023]. 71
3.16 Á esquerda resultado dos tempos nos que se acada a predominancia dunha única cepa viral, t_{fin}, para as tres topoloxías estudadas. Á dereita gráfico que amosa a media máis menos a desviación típica dos tempos nos que se acada dita predominancia para as tres topoloxías. 72
3.17 Evolución da epidemia para as tres redes consideradas: BA, WS ($p = 0.9$) e ER. Os nodos en verde corresponden a hóspedes non infectados, en vermello a hóspedes infectados coa cepa orixinal, en azul coa cepa mutante e en amarelo con ambas cepas. Só se representan unha quinta parte dos nodos totais para simplificar a visualización. As simulacións corresponden a $k_B = 50$. 76
3.18 Evolución da epidemia para as tres redes consideradas: BA, WS ($p = 0.9$) e ER. Os nodos en verde corresponden a hóspedes non infectados, en vermello a hóspedes infectados coa cepa orixinal, en azul coa cepa mutante e en amarelo con ambas cepas. Só se representan unha quinta parte dos nodos totais para simplificar a visualización. As simulacións corresponden a $k_B = 40$. 77

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

3.19 Evolución da epidemia para as tres redes consideradas: BA, WS ($p = 0.9$) e ER. Os nodos en verde corresponden a hóspedes non infectados, en vermello a hóspedes infectados coa cepa orixinal, en azul coa cepa mutante e en amarelo con ambas cepas. Só se representan unha quinta parte dos nodos totais para simplificar a visualización. As simulacións corresponden a $k_B = 15$. 78
3.20 Comparación entre diferentes redes mediante diagramas de caixa que mostran a mediana do tempo de dominancia para distintos valores de mutación. Valores para (a) e (c) redes Barabási-Albert e (b) e (d) redes Erdös-Rényi. Reproducida de [López-Pedrares et al., 2025]. 79
3.21 (a) Medias e desviacións estándar de t_{dom} e (b) de t_{fin} para redes de tipo Watts-Strogatz considerando diferentes agresividades da liñaxe mutante. (c) Diagramas de caixa que mostran a mediana do tempo de dominancia para diferentes probabilidades de reconexión con $k_B = 20$. Adaptada de [López-Pedrares et al., 2025]. 80
3.22 Resultados para os parámetros $r_A = 3$, $r_B = 1$, $k_A = 10$ e $k_B = 12$ con diferentes condicións iniciais. (a) Evolución temporal de $V_A(t)$, (b) evolución temporal de $V_B(t)$ e (c) $V_A(t)$ contra $V_B(t)$. Reproducida de [López-Pedrares et al., 2024a]. . 84
3.23 Retrato de fase para os parámetros $r_A = 3$, $r_B = 1$, $k_A = 10$ e $k_B = 12$. Reproducida de [López-Pedrares et al., 2024a]. 85
3.24 Resultados para o conxunto de parámetros $r_A = 3$, $r_B = 1$, $k_A = 10$, $k_B = 12$, $c_A = 0.9$, $c_B = 0.5$ e control constante $u = 0.733097$ para diferentes condicións iniciais. (a) Evolución temporal de $V_A(t)$, (b) evolución temporal de $V_B(t)$ e (c) $V_A(t)$ contra $V_B(t)$. Reproducida de [López-Pedrares et al., 2024a]. 89
3.25 Retrato de fase para o conxunto de parámetros $r_A = 3$, $r_B = 1$, $k_A = 10$, $k_B = 12$, $c_A = 0.9$, $c_B = 0.5$ e control constante $u = 0.733097$ para diferentes condicións iniciais. Reproducida de [López-Pedrares et al., 2024a]. 90
3.26 Resultados do problema (3.35) para o conxunto de parámetros $r_A = 3$, $r_B = 1$, $k_A = 10$, $k_B = 12$, $c_A = 0.9$, $c_B = 0.5$ e $(V_A(0), V_B(0)) = (10, 0.1)$. (a) Evolución temporal de $V_A(t)$ e $V_B(t)$ e (b) evolución temporal de $u(t)$. 91
3.27 Resultados para o conxunto de parámetros $r_A = 3$, $r_B = 1$, $k_A = 10$, $k_B = 12$, $c_A = 0.9$ e $c_B = 0.5$ para diferentes condicións iniciais. (a) Evolución temporal de $V_A(t)$, (b) evolución temporal de $V_B(t)$, (c) evolución temporal de $u(t)$ e (d) $V_A(t)$ contra $V_B(t)$. Reproducida de [López-Pedrares et al., 2024a]. 92
3.28 Resultados para o conxunto de parámetros $r_A = 3$, $r_B = 1$, $k_A = 10$ e $k_B = 12$ para diferentes condicións iniciais. (a) Evolución temporal de $V_A(t)$, (b) evolución temporal de $V_B(t)$, (c) evolución temporal de $u(t)$ e (d) $V_A(t)$ fronte a $V_B(t)$. Reproducida de [López-Pedrares et al., 2024a]. 94

A.1 Bosquexo da función cuadrática obtida da Condición 3. 103
A.2 Diagrama de bifurcación para $\beta = 1$. O gráfico central amosa o número de solucións reais do sistema para unha gama de valores de F e k ($\lambda = 1$). Os gráficos laterais representan a estabilidade dos puntos fixos para as rexións destacadas, variando F e k respectivamente. 105

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

A.3 Cálculo numérico das Condicións de Turing para (a) $\beta = 2$, (b) $\beta = 3$, (c) $\beta = 4$, (d) $\beta = 5$. Os paneis centrais presentan os diagramas de fase k-F marcando o rango de parámetros onde se cumpren as Condicións de Turing. Os paneis laterais presentan simulacións numéricas directas das ecuacións probando a existencia de patróns de Turing dentro das rexións previstas. Usamos o esquema de integración Dufort-Frankel completamente explícito de tres niveis nunha malla espacial de 500×500 e agardamos 10^6 iteracións temporais ata obterse a solución estacionaria ($\Delta t = 0.1$, $\Delta x = 1$, $\lambda = 1$, $D_u = 1.0$ e $D_v = 0.5$). 106

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Índice de cadros

1.1 Comparación entre ondas clásicas e autoondas. Adaptada de [Krinsky, 2012]. . 20
1.2 Pandemias históricas, os seus patóxenos e vectores (axentes que transmiten a enfermidade). Obtida a partir de [Piret and Boivin, 2021]. 24

2.1 Comparación dos modelos Erdös-Rényi, Barabási-Albert e Watts-Strogatz. . . 33

3.1 Rango para a xeración dos parámetros do modelo. 49
3.2 Rango para a xeración dos parámetros do modelo acoplado sen reinfección. . . 55
3.3 Medias e desviacións típicas para os parámetros do modelo acoplado sen reinfección. 57
3.4 Rango para a xeración dos parámetros do modelo acoplado con reinfección. . . 63
3.5 Medias e desviacións típicas para os parámetros do modelo acoplado con posibilidade de reinfección. 64
3.6 Medias e desviacións típicas para os parámetros f_{wave} e T_{wave} propios das ondas e do tempo de estabilización, t_{fin}. 64
3.7 Media e desviacións típicas para os parámetros f_{wave} e T_{wave} propios das ondas e do tempo de estabilización, t_{fin}, cando as densidades de virus iniciais están fixadas. 71
3.8 Análise de estabilidade dos puntos de equilibrio do sistema (3.27). Reproducido de [López-Pedrares et al., 2024a]. 83
3.9 Diferenzas nas traxectorias de V_A e V_B dos métodos do trapecio e Runge-Kutta de cuarta orde, fronte ao método de Euler explícito para diferentes condicións iniciais. 84
3.10 Condicións de estabilidade para os puntos de equilibrio do sistema (3.32). Reproducido de [López-Pedrares et al., 2024a]. 88

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Índice de publicacións

(I) López-Pedrares, J., Vázquez-Cendón, M. E., & Muñuzuri, A. P. (2023). Interactions between hosts affect virus competition mechanism within an infectious strain. Chaos, Solitons & Fractals, **170**, 113344. ISSN: 0960-0779. DOI: https://doi.org/10.1016/j.chaos.2023.113344.

Contribución específica na publicación:

Deseño dos modelos, realización das simulacións, análise dos resultados, creación das figuras e redacción do manuscrito orixinal.

Índices de calidade 2023:

Impact factor: 5.3
CiteScore: 13.2
Quartile: Q1 (1/60 en PHYSICS, MATHEMATICAL)

(II) López-Pedrares, J., Suárez-Vázquez, M., Pérez-Mercader, J., & Muñuzuri, A. P. (2024). Minimum nonlinearity for pattern-forming Turing instability in a mathematical autocatalytic model. Under review in *Physical Review E* (2024). ISSN: 2470-0053.

Contribución específica na publicación:

Deseño dos modelos, análise dos resultados, creación das figuras e redacción do manuscrito orixinal.

Índices de calidade 2023:

Impact factor: 2.2
CiteScore: 4.5
Quartile: Q1 (14/60 en PHYSICS, MATHEMATICAL)

(III) López-Pedrares, J., Silva, C. J., Vázquez-Cendón, M. E., & Muñuzuri, A. P. (2024). Optimal control applied to viral competition. Under review in *Mathematics and Computers in Simulation* (2024). ISSN: 0378-4754.

Contribución específica na publicación:

Deseño dos modelos, realización das simulacións, análise dos resultados, creación das figuras e redacción do manuscrito orixinal.

Índices de calidade 2023:

Impact factor: 4.4
CiteScore: 8.9

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Quartile: Q1 (16/332 en MATHEMATICS, APPLIED)

(IV) López-Pedrares, J., Vázquez-Cendón, M. E., & Muñuzuri, A. P. (2024). Viral mutation spread controlled by inter-host network dynamics. Under review in *Physical Review E* (2025). ISSN: 2470-0053.

Contribución específica na publicación:

Deseño dos modelos, realización das simulacións, análise dos resultados, creación das figuras e redacción do manuscrito orixinal.

Índices de calidade 2023:

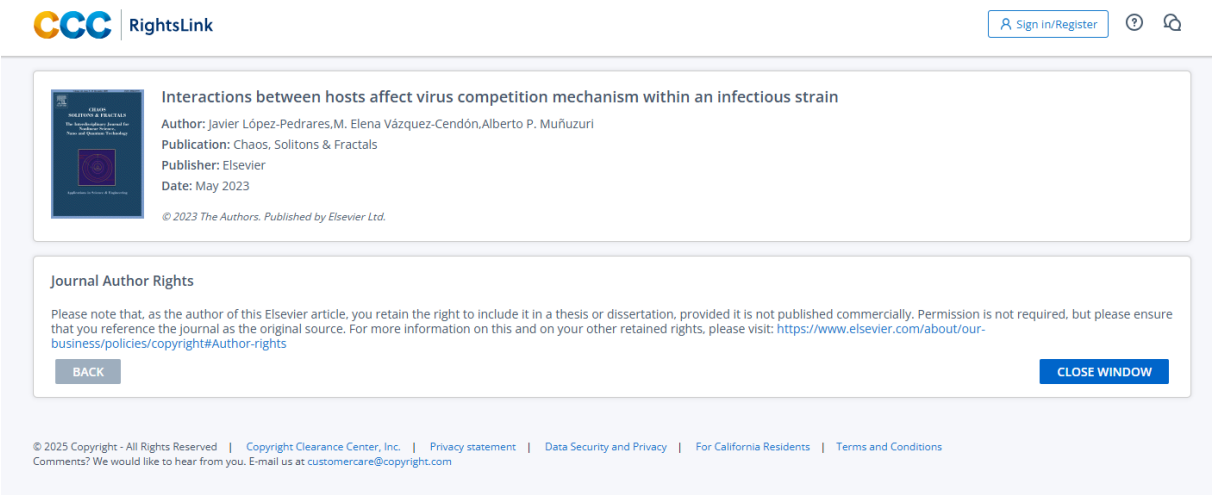
Impact factor: 2.2
CiteScore: 4.5
Quartile: Q1 (14/60 en PHYSICS, MATHEMATICAL)

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Permisos de copyright

Artigo 1. López-Pedrares, J., Vázquez-Cendón, M. E., & Muñuzuri, A. P. (2023). Interactions between hosts affect virus competition mechanism within an infectious strain. Chaos, Solitons & Fractals, **170**, 113344. ISSN: 0960-0779. DOI: https://doi.org/10.1016/j.chaos.2023.113344.

Este artigo foi publicado por Elsevier baixo Creative Commons Attribution 4.0 license (www.creativecommons.org/licenses/by/4.0) en Chaos, Solitons & Fractals. Non se require, polo tanto, ningún permiso. Para máis información, consulte https://www.sciencedirect.com/journal/chaos-solitons-and-fractals/publish/open-access-options.



Artigo 2. López-Pedrares, J., Suárez-Vázquez, M., Pérez-Mercader, J., & Muñuzuri, A. P. (2024). Minimum nonlinearity for pattern-forming Turing instability in a mathematical autocatalytic model. Under review in *Physical Review E* (2024). ISSN: 2470-0053.

Este artigo está en revisión baixo a licenza Creative Commons Attribution 4.0 (www.creativecommons.org/licenses/by/4.0) na revista Physical Review E. Polo tanto, non se require permiso. Para máis información, consulte https://journals.aps.org/open_access.html.

Artigo 3. López-Pedrares, J., Silva, C. J., Vázquez-Cendón, M. E., & Muñuzuri, A. P. (2024). Optimal control applied to viral competition. Under review in *Mathematics and Computers in Simulation* (2024). ISSN: 0378-4754.

Este artigo está en revisión baixo a licenza Creative Commons Attribution 4.0 (www.creativecommons.org/licenses/by/4.0) na revista Mathematics and Computers in Simulation.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Polo tanto, non se require permiso. Para máis información, consulte https://www.sciencedirect.com/journal/mathematics-and-computers-in-simulation/publish/open-access-options.

Artigo 4. López-Pedrares, J., Vázquez-Cendón, M. E., & Muñuzuri, A. P. (2025). Viral mutation spread controlled by inter-host network dynamics. Under review in *Physical Review E* (2025). ISSN: 2470-0053.

Este artigo está en revisión baixo a licenza Creative Commons Attribution 4.0 (www.creativecommons.org/licenses/by/4.0) na revista Physical Review E. Polo tanto, non se require permiso. Para máis información, consulte https://journals.aps.org/open_access.html.

Cadro 1.1. Os datos para este cadro foron adaptados de [Krinsky, 2012] coa seguinte licenza:

CCC Marketplace

This is a License Agreement between Javier López Pedrares ("User") and Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC") on behalf of the Rightsholder identified in the order details below. The license consists of the order details, the Marketplace Permissions General Terms and Conditions below, and any Rightsholder Terms and Conditions which are included below.

All payments must be made in full to CCC in accordance with the Marketplace Permissions General Terms and Conditions below.

Order Date	01-Apr-2025	Type of Use	Republish in a thesis/dissertation
Order License ID	1594664-1	Publisher	SPRINGER-VERLAG NEW YORK INC
ISBN-13	9780387150802	Portion	Chart/graph/table/figure

LICENSED CONTENT

Publication Title	Self-organization : autowaves and structures far from equilibrium : proceedings of an international symposium, Pushchino, USSR, July 18-23, 1983	Country	Germany
		Rightsholder	Springer Nature BV
		Publication Type	Book
Author / Editor	Krinskiĭ, V. I.		
Date	01/01/1984		
Language	English		

REQUEST DETAILS

Portion Type	Chart/graph/table/figure	Distribution	Worldwide
Number of Charts / Graphs / Tables / Figures Requested	1	Translation	Original language plus one translation
		Copies for the Disabled?	No
Format (select all that apply)	Electronic	Minor Editing Privileges?	Yes
Who Will Republish the Content?	Author of requested content	Incidental Promotional Use?	Yes
Duration of Use	Life of current edition	Currency	EUR
Lifetime Unit Quantity	Up to 499		
Rights Requested	Main product		

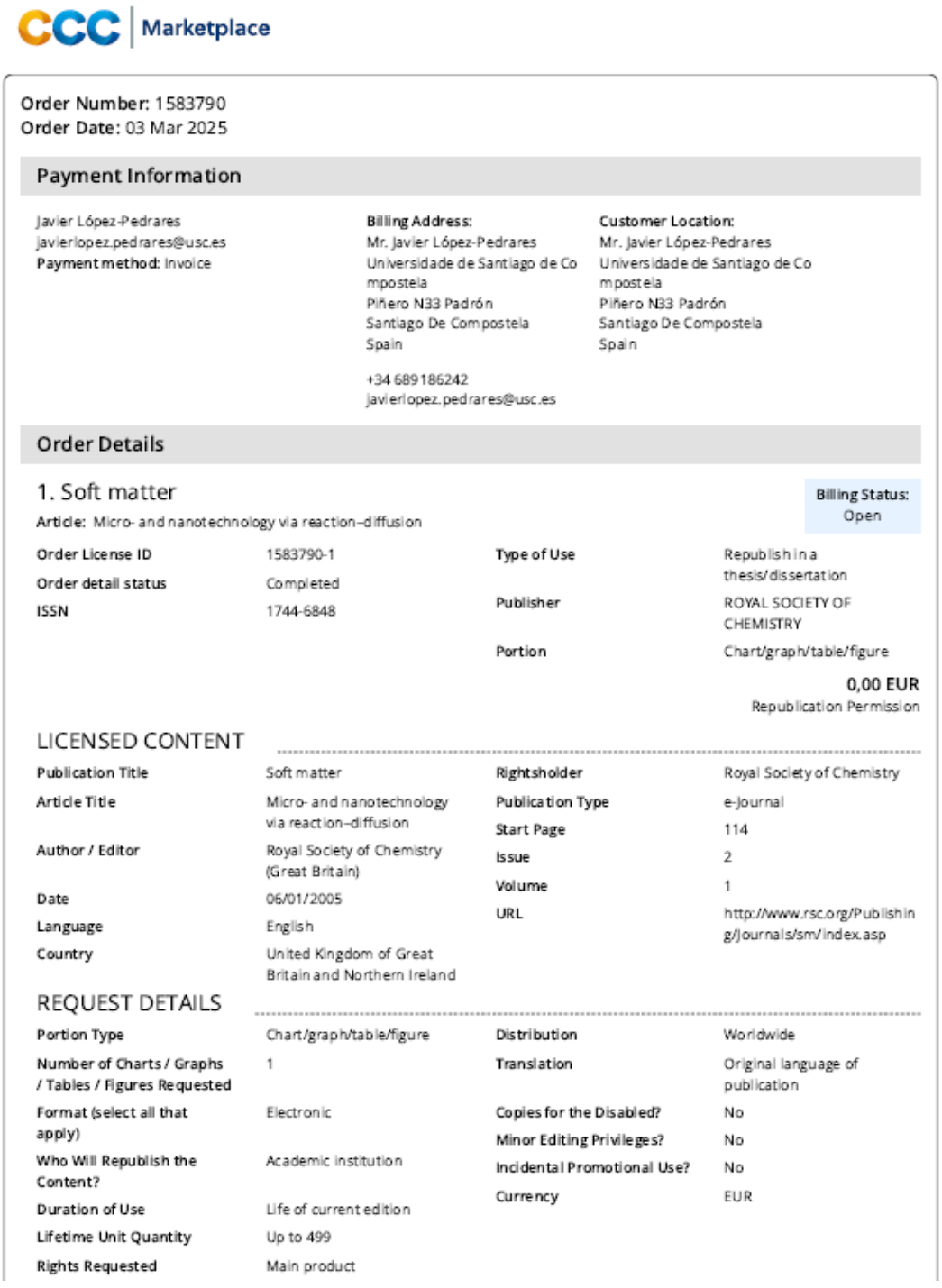
NEW WORK DETAILS

Title	ANÁLISE E CONTENCIÓN DE EPIDEMIAS: ESTUDO DO EFECTO DA TOPOLOXÍA DA REDE E APLICACIÓN DA TEORÍA DE CONTROL ÓPTIMO AO SISTEMA	Institution Name	Universidade de Santiago de Compostela
		Expected Presentation Date	2025-05-30
Instructor Name	Alberto Pérez Muñuzuri		

ADDITIONAL DETAILS

The Requesting Person / Organization to Appear on the License	Javier López Pedrares

Figura 1.1. A figura foi tomada de [Grzybowski et al., 2005] coa seguinte licenza:



CCC Marketplace

Order Number: 1583790
Order Date: 03 Mar 2025

Payment Information

Javier López-Pedrares
javierlopez.pedrares@usc.es
Payment method: Invoice

Billing Address:
Mr. Javier López-Pedrares
Universidade de Santiago de Compostela
Piñero N33 Padrón
Santiago De Compostela
Spain

+34 689186242
javierlopez.pedrares@usc.es

Customer Location:
Mr. Javier López-Pedrares
Universidade de Santiago de Compostela
Piñero N33 Padrón
Santiago De Compostela
Spain

Order Details

1. Soft matter

Billing Status: Open

Article: Micro- and nanotechnology via reaction–diffusion

Order License ID	1583790-1	Type of Use	Republish in a thesis/dissertation
Order detail status	Completed	Publisher	ROYAL SOCIETY OF CHEMISTRY
ISSN	1744-6848	Portion	Chart/graph/table/figure

0,00 EUR
Republication Permission

LICENSED CONTENT

Publication Title	Soft matter	Rightsholder	Royal Society of Chemistry
Article Title	Micro- and nanotechnology via reaction–diffusion	Publication Type	e-Journal
Author / Editor	Royal Society of Chemistry (Great Britain)	Start Page	114
Date	06/01/2005	Issue	2
Language	English	Volume	1
Country	United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland	URL	http://www.rsc.org/Publishing/Journals/sm/index.asp

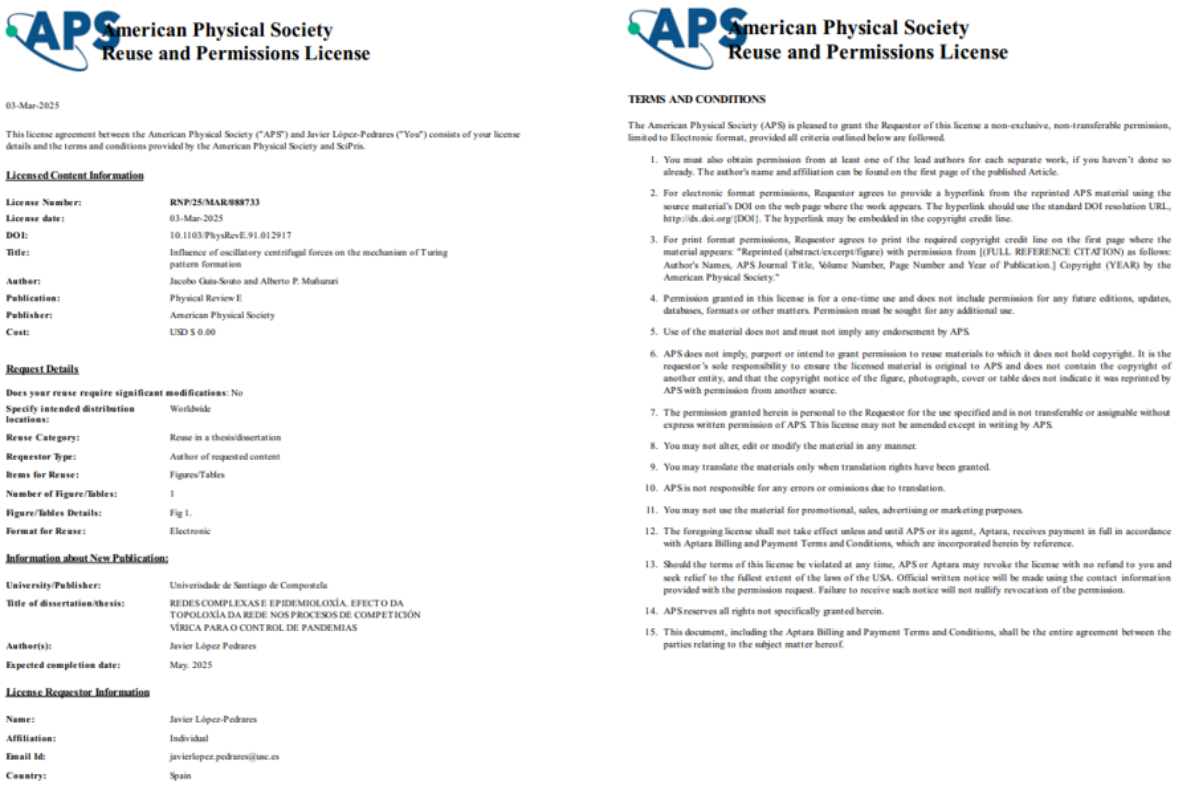
REQUEST DETAILS

Portion Type	Chart/graph/table/figure	Distribution	Worldwide
Number of Charts / Graphs / Tables / Figures Requested	1	Translation	Original language of publication
Format (select all that apply)	Electronic	Copies for the Disabled?	No
		Minor Editing Privileges?	No
Who Will Republish the Content?	Academic institution	Incidental Promotional Use?	No
		Currency	EUR
Duration of Use	Life of current edition		
Lifetime Unit Quantity	Up to 499		
Rights Requested	Main product		

Cadro 1.2. Este cadro foi parcialmente tomado de [Piret and Boivin, 2021] publicado baixo a licenza Creative Commons Attribution 4.0 (www.creativecommons.org/licenses/by/4.0).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Figura 1.2. A figura foi tomada de [Guiu-Souto and Muñuzuri, 2015] coa seguinte licenza:



American Physical Society
Reuse and Permissions License

03-Mar-2025

This license agreement between the American Physical Society ("APS") and Javier López-Pedrares ("You") consists of your license details and the terms and conditions provided by the American Physical Society and SciPris.

Licensed Content Information

License Number:	**RNP/25/MAR/088733**
License date:	03-Mar-2025
DOI:	10.1103/PhysRevE.91.012917
Title:	Influence of oscillatory centrifugal forces on the mechanism of Turing pattern formation
Author:	Jacobo Guiu-Souto and Alberto P. Muñuzuri
Publication:	Physical Review E
Publisher:	American Physical Society
Cost:	USD $ 0.00

Request Details

Does your reuse require significant modifications: No

Specify intended distribution locations:	Worldwide
Reuse Category:	Reuse in a thesis/dissertation
Requestor Type:	Author of requested content
Items for Reuse:	Figures/Tables
Number of Figure/Tables:	1
Figure/Tables Details:	Fig 1.
Format for Reuse:	Electronic

Information about New Publication:

University/Publisher:	Universidade de Santiago de Compostela
Title of dissertation/thesis:	REDES COMPLEXAS E EPIDEMIOLOXÍA. EFECTO DA TOPOLOXÍA DA REDE NOS PROCESOS DE COMPETICIÓN VÍRICA PARA O CONTROL DE PANDEMIAS
Author(s):	Javier López Pedrares
Expected completion date:	May. 2025

License Requestor Information

Name:	Javier López-Pedrares
Affiliation:	Individual
Email Id:	javierlopez.pedrares@usc.es
Country:	Spain

American Physical Society
Reuse and Permissions License

TERMS AND CONDITIONS

The American Physical Society (APS) is pleased to grant the Requestor of this license a non-exclusive, non-transferable permission, limited to Electronic format, provided all criteria outlined below are followed.

1. You must also obtain permission from at least one of the lead authors for each separate work, if you haven't done so already. The author's name and affiliation can be found on the first page of the published Article.
2. For electronic format permissions, Requestor agrees to provide a hyperlink from the reprinted APS material using the source material's DOI on the web page where the work appears. The hyperlink should use the standard DOI resolution URL, http://dx.doi.org/{DOI}. The hyperlink may be embedded in the copyright credit line.
3. For print format permissions, Requestor agrees to print the required copyright credit line on the first page where the material appears: "Reprinted (abstract/excerpt/figure) with permission from [{FULL REFERENCE CITATION) as follows: Author's Names, APS Journal Title, Volume Number, Page Number and Year of Publication.] Copyright (YEAR) by the American Physical Society."
4. Permission granted in this license is for a one-time use and does not include permission for any future editions, updates, databases, formats or other matters. Permission must be sought for any additional use.
5. Use of the material does not and must not imply any endorsement by APS.
6. APS does not imply, purport or intend to grant permission to reuse materials to which it does not hold copyright. It is the requestor's sole responsibility to ensure the licensed material is original to APS and does not contain the copyright of another entity, and that the copyright notice of the figure, photograph, cover or table does not indicate it was reprinted by APS with permission from another source.
7. The permission granted herein is personal to the Requestor for the use specified and is not transferable or assignable without express written permission of APS. This license may not be amended except in writing by APS.
8. You may not alter, edit or modify the material in any manner.
9. You may translate the materials only when translation rights have been granted.
10. APS is not responsible for any errors or omissions due to translation.
11. You may not use the material for promotional, sales, advertising or marketing purposes.
12. The foregoing license shall not take effect unless and until APS or its agent, Aptara, receives payment in full in accordance with Aptara Billing and Payment Terms and Conditions, which are incorporated herein by reference.
13. Should the terms of this license be violated at any time, APS or Aptara may revoke the license with no refund to you and seek relief to the fullest extent of the laws of the USA. Official written notice will be made using the contact information provided with the permission request. Failure to receive such notice will not nullify revocation of the permission.
14. APS reserves all rights not specifically granted herein.
15. This document, including the Aptara Billing and Payment Terms and Conditions, shall be the entire agreement between the parties relating to the subject matter hereof.

Figura 1.3. Os elementos desta figura foron tomados de BioRender (www.biorender.com) e despois adaptados para crear a versión final da figura. A licenza de BioRender permite o seu uso para teses doutorais en repositorios que non se consideran publicacións comerciais ou con ánimo de lucro. Para máis información, consultar www.biorender.com/basic-license.

Declaro que o resto das figuras e cadros mostradas nesta tese foron elaboradas por min ou reproducidas das publicacións mencionadas anteriormente.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Información sobre financiamento

Este traballo recibiu apoio financeiro da Xunta de Galicia a través dos proxectos 2021 GRC GI-1563-ED431C 2021/15 e 2021-PG036.

Así mesmo, foi financiado polo Ministerio de Ciencia e Innovación de España e pola Axencia Estatal de Investigación mediante os proxectos PID2021-122625OB-I00 e PID2022-138322OB-100, contando tamén co cofinanciamento do Fondo Europeo de Desenvolvemento Rexional (FEDER).

Ademais, foi financiado no marco do programa de investigación en Humanidades Dixitais da Axenda Científica M4 "Sociedade Dixital" (CITMAga-PC10-2022: MATHS 4 AXENDA / AXENDA CIENTÍFICA M4, anos 2022-2023), dentro do Programa Investigo, financiado pola Unión Europea a través de Next Generation EU.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Bibliografía

[Albert and Barabási, 2002] Albert, R. and Barabási, A.-L. (2002). Statistical mechanics of complex networks. *Reviews of Modern Physics*, 74(1):47.

[Alexander, 1990] Alexander, R. (1990). Solving ordinary differential equations I: Nonstiff problems (E. Hairer, S.P. Norsett, and G. Wanner). *SIAM Review*, 32(3):485.

[Anderson and May, 1982] Anderson, R. M. and May, R. M. (1982). Coevolution of hosts and parasites. *Parasitology*, 85(2):411–426.

[Area et al., 2015] Area, I., Batarfi, H., Losada, J., Nieto, J. J., Shammakh, W., and Torres, Á. (2015). On a fractional order ebola epidemic model. *Advances in Difference Equations*, 2015:1–12.

[Area et al., 2017] Area, I., Losada, J., Ndaïrou, F., Nieto, J. J., and Tcheutia, D. D. (2017). Mathematical modeling of 2014 ebola outbreak. *Mathematical Methods in the Applied Sciences*, 40(17):6114–6122.

[Atkins, 1986] Atkins, P. (1986). *Physical Chemistry*. Oxford University Press.

[Bacaër, 2011] Bacaër, N. (2011). Verhulst and the logistic equation (1838). In *A short history of mathematical population dynamics*, pages 35–39. Springer.

[Baltimore, 1971] Baltimore, D. (1971). Expression of animal virus genomes. *Bacteriological Reviews*, 35(3):235–241.

[Bansal et al., 2010] Bansal, S., Read, J., Pourbohloul, B., and Meyers, L. A. (2010). The dynamic nature of contact networks in infectious disease epidemiology. *Journal of Biological Dynamics*, 4(5):478–489.

[Bao et al., 2011] Bao, J., Mao, X., Yin, G., and Yuan, C. (2011). Competitive Lotka–Volterra population dynamics with jumps. *Nonlinear Analysis: Theory, Methods & Applications*, 74(17):6601–6616.

[Barabási, 2009] Barabási, A.-L. (2009). Scale-free networks: a decade and beyond. *Science*, 325(5939):412–413.

[Barabási and Albert, 1999] Barabási, A.-L. and Albert, R. (1999). Emergence of scaling in random networks. *Science*, 286(5439):509–512.

[Barabási and Pósfai, 2016] Barabási, A.-L. and Pósfai, M. (2016). *Network science*. Cambridge University Press, Cambridge.

[Barrat et al., 2008] Barrat, A., Barthelemy, M., and Vespignani, A. (2008). *Dynamical processes on complex networks*. Cambridge University Press.

[Bascompte, 2009] Bascompte, J. (2009). Disentangling the web of life. *Science*, 325(5939):416–419.

[Bassett and Bullmore, 2006] Bassett, D. S. and Bullmore, E. (2006). Small-world brain networks. *The Neuroscientist*, 12(6):512–523.

[Batchelor, 2000] Batchelor, G. K. (2000). *An introduction to fluid dynamics*. Cambridge University Press.

[Bazykin, 1998] Bazykin, A. D. (1998). *Nonlinear dynamics of interacting populations*. World Scientific.

[Bernoulli, 1766] Bernoulli, D. (1766). An attempt at a new analysis of the mortality caused by smallpox and of the advantages of inoculation to prevent it. *Histoire de l'Académie Royale des Sciences*, pages 1–45.

[Blackwood and Childs, 2018] Blackwood, J. C. and Childs, L. M. (2018). An introduction to compartmental modeling for the budding infectious disease modeler. *Letters in Biomathematics*, 5(1):195–221.

[Boccaletti et al., 2006] Boccaletti, S., Latora, V., Moreno, Y., Chavez, M., and Hwang, D.-U. (2006). Complex networks: Structure and dynamics. *Physics Reports*, 424(4-5):175–308.

[Braudel, 1992a] Braudel, F. (1992a). *Civilization and capitalism, 15th-18th Century, Vol. I: The structure of everyday life*, volume 1. Univ of California Press.

[Braudel, 1992b] Braudel, F. (1992b). *Civilization and capitalism, 15th-18th century, vol. II: The wheels of commerce*, volume 2. Univ of California Press.

[Braudel, 1992c] Braudel, F. (1992c). *Civilization and capitalism, 15th-18th century, vol. III: The perspective of the world*, volume 3. Univ of California Press.

[Brauer, 2008] Brauer, F. (2008). Compartmental models in epidemiology. *Mathematical Epidemiology*, pages 19–79.

[Britton and Britton, 2003] Britton, N. F. and Britton, N. (2003). *Essential mathematical biology*, volume 453. Springer.

[Brockmann and Helbing, 2013] Brockmann, D. and Helbing, D. (2013). The hidden geometry of complex, network-driven contagion phenomena. *Science*, 342(6164):1337–1342.

[Bunin, 2017] Bunin, G. (2017). Ecological communities with Lotka-Volterra dynamics. *Physical Review E*, 95(4):042414.

[Burnet and White, 1972] Burnet, M. and White, D. O. (1972). *Natural history of infectious disease*. Cambridge University Press.

[Butcher, 2016] Butcher, J. C. (2016). *Numerical methods for ordinary differential equations*. John Wiley & Sons.

USC DE COMPOSTELA

[Caillau et al.,] Caillau, J.-B., Cots, O., Gergaud, J., Martinon, P., and Sed, S. OptimalControl.jl: a Julia package to model and solve optimal control problems with ODE's.

[Carballosa et al., 2022] Carballosa, A., Balsa-Barreiro, J., Boullosa, P., Garea, A., Mira, J., Miramontes, Á., and Muñuzuri, A. P. (2022). Assessing the risk of pandemic outbreaks across municipalities with mathematical descriptors based on age and mobility restrictions. *Chaos, Solitons & Fractals*, 160:112156.

[Carballosa et al., 2021a] Carballosa, A., Balsa-Barreiro, J., Garea, A., García-Selfa, D., Miramontes, Á., and Muñuzuri, A. P. (2021a). Risk evaluation at municipality level of a COVID-19 outbreak incorporating relevant geographic data: the study case of Galicia. *Scientific Reports*, 11(1):1–16.

[Carballosa et al., 2021b] Carballosa, A., Mussa-Juane, M., and Muñuzuri, A. P. (2021b). Incorporating social opinion in the evolution of an epidemic spread. *Scientific Reports*, 11(1):1–12.

[Castets et al., 1990] Castets, V., Dulos, E., Boissonade, J., and De Kepper, P. (1990). Experimental evidence of a sustained standing Turing-type nonequilibrium chemical pattern. *Physical Review Letters*, 64(24):2953.

[Clémençon et al., 2008] Clémençon, S., Chi Tran, V., and De Arazoza, H. (2008). A stochastic SIR model with contact-tracing: large population limits and statistical inference. *Journal of Biological Dynamics*, 2(4):392–414.

[Cross and Hohenberg, 1993] Cross, M. C. and Hohenberg, P. C. (1993). Pattern formation outside of equilibrium. *Reviews of Modern Physics*, 65(3):851.

[Darwin, 1859] Darwin, C. (1859). *On the origin of species by means of natural selection*, volume 167. John Murray, London.

[De Kepper et al., 1991] De Kepper, P., Castets, V., Dulos, E., and Boissonade, J. (1991). Turing-type chemical patterns in the chlorite-iodide-malonic acid reaction. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 49(1-2):161–169.

[De Souza et al., 2000] De Souza, J. F., Caetano, M. A. L., and Yoneyama, T. (2000). Optimal control theory applied to the anti-viral treatment of aids. In *Proceedings of the 39th IEEE Conference on Decision and Control (Cat. No. 00CH37187)*, volume 5, pages 4839–4844. IEEE.

[Delamater et al., 2019] Delamater, P. L., Street, E. J., Leslie, T. F., Yang, Y. T., and Jacobsen, K. H. (2019). Complexity of the basic reproduction number (R_0). *Emerging Infectious Diseases*, 25(1):1.

[DeLong et al., 2022] DeLong, J. P., Al-Sammak, M. A., Al-Ameeli, Z. T., Dunigan, D. D., Edwards, K. F., Fuhrmann, J. J., Gleghorn, J. P., Li, H., Haramoto, K., Harrison, A. O., et al. (2022). Towards an integrative view of virus phenotypes. *Nature Reviews Microbiology*, 20(2):83–94.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

[Diekmann and Heesterbeek, 2000] Diekmann, O. and Heesterbeek, J. A. P. (2000). *Mathematical epidemiology of infectious diseases: model building, analysis and interpretation*, volume 5. John Wiley & Sons.

[Dietz, 1993] Dietz, K. (1993). The estimation of the basic reproduction number for infectious diseases. *Statistical Methods in Medical Research*, 2(1):23–41.

[Dietz and Heesterbeek, 2002] Dietz, K. and Heesterbeek, J. (2002). Daniel Bernoulli's epidemiological model revisited. *Mathematical Biosciences*, 180(1-2):1–21.

[Dobson and Carper, 1996] Dobson, A. P. and Carper, E. R. (1996). Infectious diseases and human population history. *Bioscience*, 46(2):115–126.

[Doelman et al., 1997] Doelman, A., Kaper, T. J., and Zegeling, P. A. (1997). Pattern formation in the one-dimensional Gray-Scott model. *Nonlinearity*, 10(2):523.

[Dulos et al., 1996] Dulos, E., Boissonade, J., Perraud, J., Rudovics, B., and De Kepper, P. (1996). Chemical morphogenesis: Turing patterns in an experimental chemical system. *Acta Biotheoretica*, 44(3-4):249–261.

[Erdös and Rényi, 1959] Erdös, P. and Rényi, A. (1959). On random graphs I. *Publ. Math. Debrecen*, 6(290-297):18.

[Erdös et al., 1960] Erdös, P., Rényi, A., et al. (1960). On the evolution of random graphs. *Publ. Math. Inst. Hung. Acad. Sci*, 5(1):17–60.

[Estrada, 2012] Estrada, E. (2012). *The structure of complex networks: theory and applications*. American Chemical Society.

[Euler, 1741] Euler, L. (1741). Solutio problematis ad geometriam situs pertinentis. *Commentarii academiae scientiarum Petropolitanae*, pages 128–140.

[Fabre et al., 2012] Fabre, F., Montarry, J., Coville, J., Senoussi, R., Simon, V., and Moury, B. (2012). Modelling the evolutionary dynamics of viruses within their hosts: a case study using high-throughput sequencing. *PLoS Pathogens*, 8(4):e1002654.

[Fang et al., 2024] Fang, F., Ma, J., Ma, Y.-J., and Boccaletti, S. (2024). Social contagion on higher-order networks: The effect of relationship strengths. *Chaos, Solitons & Fractals*, 186:115149.

[Ferguson et al., 2020] Ferguson, N. M., Laydon, D., Nedjati-Gilani, G., Imai, N., Ainslie, K., Baguelin, M., Bhatia, S., Boonyasiri, A., Cucunubá, Z., Cuomo-Dannenburg, G., et al. (2020). *Report 9: Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand*, volume 16. Imperial College London London.

[Fujikawa et al., 2003] Fujikawa, H., Kai, A., and Morozumi, S. (2003). A new logistic model for bacterial growth. *Shokuhin eiseigaku zasshi. Journal of the Food Hygienic Society of Japan*, 44(3):155–160.

[Gaff and Schaefer, 2009] Gaff, H. and Schaefer, E. (2009). Optimal control applied to vaccination and treatmentstrategies for various epidemiological models. *Mathematical Biosciences & Engineering*, 6(3):469–492.

UCC UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

[Garibaldi et al., 2020] Garibaldi, P., Moen, E. R., Pissarides, C. A., et al. (2020). Modelling contacts and transitions in the SIR epidemic model. *COVID Economics*, 5:1–21.

[Gerisch, 1971] Gerisch, G. (1971). Periodische Signale steuern die Musterbildung in Zellverbänden. *Naturwissenschaften*, 58:430–438.

[Gilpin and Ayala, 1973] Gilpin, M. E. and Ayala, F. J. (1973). Global models of growth and competition. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 70(12):3590–3593.

[Gomes et al., 2004] Gomes, M. G. M., White, L. J., and Medley, G. F. (2004). Infection, reinfection, and vaccination under suboptimal immune protection: epidemiological perspectives. *Journal of Theoretical Biology*, 228(4):539–549.

[Grassly and Fraser, 2008] Grassly, N. C. and Fraser, C. (2008). Mathematical models of infectious disease transmission. *Nature Reviews Microbiology*, 6(6):477–487.

[Grzybowski et al., 2005] Grzybowski, B. A., Bishop, K. J., Campbell, C. J., Fialkowski, M., and Smoukov, S. K. (2005). Micro-and nanotechnology via reaction–diffusion. *Soft Matter*, 1(2):114–128.

[Guimera et al., 2005] Guimera, R., Mossa, S., Turtschi, A., and Amaral, L. N. (2005). The worldwide air transportation network: Anomalous centrality, community structure, and cities' global roles. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(22):7794–7799.

[Guiu-Souto and Muñuzuri, 2015] Guiu-Souto, J. and Muñuzuri, A. P. (2015). Influence of oscillatory centrifugal forces on the mechanism of turing pattern formation. *Physical Review E*, 91(1):012917.

[Hardin, 1960] Hardin, G. (1960). The competitive exclusion principle: an idea that took a century to be born has implications in ecology, economics, and genetics. *Science*, 131(3409):1292–1297.

[He et al., 2020] He, X., Lau, E. H., Wu, P., Deng, X., Wang, J., Hao, X., Lau, Y. C., Wong, J. Y., Guan, Y., Tan, X., et al. (2020). Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature Medicine*, 26(5):672–675.

[Hethcote, 1989] Hethcote, H. W. (1989). Three basic epidemiological models. In *Applied Mathematical Ecology*, pages 119–144. Springer.

[Hethcote, 2000] Hethcote, H. W. (2000). The mathematics of infectious diseases. *SIAM Review*, 42(4):599–653.

[Hirsch et al., 2013] Hirsch, M. W., Smale, S., and Devaney, R. L. (2013). *Differential equations, dynamical systems, and an introduction to chaos*. Academic Press.

[Hochberg et al., 2003] Hochberg, D., Lesmes, F., Morán, F., and Pérez-Mercader, J. (2003). Large-scale emergent properties of an autocatalytic reaction-diffusion model subject to noise. *Physical Review E*, 68(6):066114.

[Hochberg et al., 2005] Hochberg, D., Zorzano, M.-P., and Morán, F. (2005). Spatiotemporal patterns driven by autocatalytic internal reaction noise. *The Journal of chemical physics*, 122(21).

[Horváth et al., 1999] Horváth, A. K., Dolnik, M., Muñuzuri, A. P., Zhabotinsky, A. M., and Epstein, I. R. (1999). Control of Turing structures by periodic illumination. *Physical Review Letters*, 83(15):2950.

[Huppert and Katriel, 2013] Huppert, A. and Katriel, G. (2013). Mathematical modelling and prediction in infectious disease epidemiology. *Clinical Microbiology and Infection*, 19(11):999–1005.

[Huremović, 2019] Huremović, D. (2019). Brief history of pandemics (pandemics throughout history). *Psychiatry of pandemics: a mental health response to infection outbreak*, pages 7–35.

[Ibañez, 2017] Ibañez, A. (2017). Optimal control of the Lotka–Volterra system: turnpike property and numerical simulations. *Journal of Biological Dynamics*, 11(1):25–41.

[Isaacson and Keller, 1994] Isaacson, E. and Keller, H. B. (1994). *Analysis of numerical methods*. Courier Corporation.

[Kamyad et al., 2014] Kamyad, A. V., Akbari, R., Heydari, A. A., and Heydari, A. (2014). Mathematical modeling of transmission dynamics and optimal control of vaccination and treatment for hepatitis B virus. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2014(1):475451.

[Kapral and Showalter, 2012] Kapral, R. and Showalter, K. (2012). *Chemical waves and patterns*, volume 10. Springer Science & Business Media.

[Katriel, 2010] Katriel, G. (2010). Epidemics with partial immunity to reinfection. *Mathematical Biosciences*, 228(2):153–159.

[Kermack and McKendrick, 1927] Kermack, W. O. and McKendrick, A. G. (1927). A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Containing papers of a mathematical and physical character*, 115(772):700–721.

[Khajanchi et al., 2021] Khajanchi, S., Sarkar, K., Mondal, J., Nisar, K. S., and Abdelwahab, S. F. (2021). Mathematical modeling of the COVID-19 pandemic with intervention strategies. *Results in Physics*, 25:104285.

[Khalil, 2002] Khalil, H. K. (2002). *Nonlinear Systems*. Prentice Hall, Upper Saddle River, NJ, 3rd edition.

[Kiss et al., 2017] Kiss, I. Z., Miller, J. C., Simon, P. L., et al. (2017). Mathematics of epidemics on networks. *Cham: Springer*, 598(2017):31.

[Koch and Meinhardt, 1994] Koch, A.-J. and Meinhardt, H. (1994). Biological pattern formation: from basic mechanisms to complex structures. *Reviews of Modern Physics*, 66(4):1481.

[Kondo and Asai, 1995] Kondo, S. and Asai, R. (1995). A reaction–diffusion wave on the skin of the marine angelfish pomacanthus. *Nature*, 376(6543):765–768.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

[Kondo and Miura, 2010] Kondo, S. and Miura, T. (2010). Reaction-diffusion model as a framework for understanding biological pattern formation. *Science*, 329(5999):1616–1620.

[Kretzschmar and Wallinga, 2010] Kretzschmar, M. and Wallinga, J. (2010). Mathematical models in infectious disease epidemiology. *Modern infectious disease epidemiology: Concepts, methods, mathematical models, and public health*, pages 209–221.

[Krinsky, 2012] Krinsky, V. I. (2012). *Self-organization: autowaves and structures far from equilibrium*, volume 28. Springer Science & Business Media.

[Kuznetsov et al., 1998] Kuznetsov, Y. A., Kuznetsov, I. A., and Kuznetsov, Y. (1998). *Elements of applied bifurcation theory*, volume 112. Springer.

[Landau and Lifshitz, 1987] Landau, L. D. and Lifshitz, E. M. (1987). *Fluid Mechanics*, volume 6. Elsevier.

[LaSalle and Lefschetz, 1961] LaSalle, J. and Lefschetz, S. (1961). *Stability by Lyapunov's Direct Method with Applications*. Academic Press, New York, NY.

[Lauer et al., 2020] Lauer, S. A., Grantz, K. H., Bi, Q., Jones, F. K., Zheng, Q., Meredith, H. R., Azman, A. S., Reich, N. G., and Lessler, J. (2020). The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Annals of Internal Medicine*, 172(9):577–582.

[Lederberg, 2000] Lederberg, J. (2000). Infectious history. *Science*, 288(5464):287–293.

[Lengyel and Epstein, 1992] Lengyel, I. and Epstein, I. R. (1992). A chemical approach to designing Turing patterns in reaction-diffusion systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 89(9):3977–3979.

[Lenhart and Workman, 2007] Lenhart, S. and Workman, J. T. (2007). *Optimal control applied to biological models*. Chapman and Hall/CRC.

[LePan et al., 2020] LePan, N. et al. (2020). Visualizing the history of pandemics. *Visual Capitalist*, 14:00060–20.

[Levin, 1970] Levin, S. A. (1970). Community equilibria and stability, and an extension of the competitive exclusion principle. *The American Naturalist*, 104(939):413–423.

[Liu et al., 2025] Liu, F., Xue, D., Yu, X., Zhao, Z., Lin, S., Zhuang, S., del Genio, C. I., Boccaletti, S., and Gao, H. (2025). Flexible mitigation of epidemics by transport management. *Chaos, Solitons & Fractals*, 194:116211.

[López-Pedrares et al., 2024a] López-Pedrares, J., Silva, C. J., Vázquez-Cendón, M. E., and Muñuzuri, A. P. (2024a). Optimal control applied to viral competition. *arXiv preprint arXiv:2411.18998*.

[López-Pedrares et al., 2024b] López-Pedrares, J., Suárez-Vázquez, M., Pérez-Mercader, J., and Muñuzuri, A. P. (2024b). Minimum nonlinearity for pattern-forming turing instability in a mathematical autocatalytic model. *arXiv preprint arXiv:2412.13783*.

USC DE COMPOSTELA

[López-Pedrares et al., 2023] López-Pedrares, J., Vázquez-Cendón, M. E., and Muñuzuri, A. P. (2023). Interactions between hosts affect virus competition mechanism within an infectious strain. *Chaos, Solitons & Fractals*, 170:113344.

[López-Pedrares et al., 2025] López-Pedrares, J., Vázquez-Cendón, M. E., and Muñuzuri, A. P. (2025). Viral mutation spread controlled by inter-host network dynamics. *arXiv preprint arXiv:2502.18472*.

[Lotka, 1925] Lotka, A. (1925). Elements of physical biology. *Williams and Wilkins*.

[Lotka, 1920] Lotka, A. J. (1920). Analytical note on certain rhythmic relations in organic systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 6(7):410–415.

[Lyapunov, 1992] Lyapunov, A. M. (1992). The general problem of the stability of motion. *International Journal of Control*, 55(3):531–534.

[Malthus, 1798] Malthus, T. R. (1798). *An Essay on the Principle of Population*. J. Johnson, London.

[Mata, 2020] Mata, A. S. d. (2020). Complex networks: a mini-review. *Brazilian Journal of Physics*, 50:658–672.

[May, 1991] May, R. M. (1991). *Infectious diseases of humans: dynamics and control*. Oxford University Press.

[McGough and Riley, 2004] McGough, J. S. and Riley, K. (2004). Pattern formation in the Gray-Scott model. *Nonlinear analysis: real world applications*, 5(1):105–121.

[McNeill, 2010] McNeill, W. (2010). *Plagues and peoples*. Anchor.

[Miller and Volz, 2013] Miller, J. C. and Volz, E. M. (2013). Incorporating disease and population structure into models of SIR disease in contact networks. *PloS One*, 8(8):e69162.

[Mimar et al., 2019] Mimar, S., Juane, M. M., Park, J., Munuzuri, A. P., and Ghoshal, G. (2019). Turing patterns mediated by network topology in homogeneous active systems. *Physical Review E*, 99(6):062303.

[Min and San Miguel, 2018] Min, B. and San Miguel, M. (2018). Competing contagion processes: Complex contagion triggered by simple contagion. *Scientific Reports*, 8(1):10422.

[Mohankumar et al., 2023] Mohankumar, N., Rajagopal, L., and Nieto, J. J. (2023). Optimal control for co-infection with covid-19-associated pulmonary aspergillosis in icu patients with environmental contamination. *Math. Biosci. Eng*, 20(6):9861–9875.

[Mollison, 1977] Mollison, D. (1977). Spatial contact models for ecological and epidemic spread. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, 39(3):283–313.

[Moore, 1972] Moore, W. J. (1972). *Physical chemistry*. Orient Blackswan.

[Muñuzuri et al., 1999] Muñuzuri, A. P., Dolnik, M., Zhabotinsky, A. M., and Epstein, I. R. (1999). Control of the chlorine dioxide-iodine-malonic acid oscillating reaction by illumination. *Journal of the American Chemical Society*, 121(35):8065–8069.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

[Muñuzuri and Pérez-Mercader, 2022] Muñuzuri, A. P. and Pérez-Mercader, J. (2022). Unified representation of life's basic properties by a 3-species stochastic cubic autocatalytic reaction-diffusion system of equations. *Physics of Life Reviews*, 41:64–83.

[Murray and Hunt, 1993] Murray, A. W. and Hunt, T. (1993). *The cell cycle: an introduction*, volume 3. Oxford University Press New York.

[Murray, 2003] Murray, J. D. (2003). *Mathematical Biology II: Spatial Models and Biomedical Applications*, volume 18 of *Interdisciplinary Applied Mathematics*. Springer, third edition.

[Murray, 2007] Murray, J. D. (2007). *Mathematical Biology I: An Introduction*, volume 17 of *Interdisciplinary Applied Mathematics*. Springer, third edition.

[Ndaïrou et al., 2021] Ndaïrou, F., Area, I., Nieto, J. J., Silva, C. J., and Torres, D. F. (2021). Fractional model of COVID-19 applied to Galicia, Spain and Portugal. *Chaos, Solitons & Fractals*, 144:110652.

[Ndaïrou et al., 2020] Ndaïrou, F., Area, I., Nieto, J. J., and Torres, D. F. (2020). Mathematical modeling of COVID-19 transmission dynamics with a case study of wuhan. *Chaos, Solitons & Fractals*, 135:109846.

[Nedorezov, 2016] Nedorezov, L. (2016). The dynamics of the lynx–hare system: an application of the Lotka–Volterra model. *Biophysics*, 61(1):149–154.

[Neugebauer, 1969] Neugebauer, O. (1969). *The exact sciences in antiquity*. Dover.

[Newman, 2001] Newman, M. E. (2001). Scientific collaboration networks. II. shortest paths, weighted networks, and centrality. *Physical Review E*, 64(1):016132.

[Newman, 2002] Newman, M. E. (2002). Spread of epidemic disease on networks. *Physical Review E*, 66(1):016128.

[Nowak and May, 2000] Nowak, M. and May, R. M. (2000). *Virus dynamics: mathematical principles of immunology and virology: mathematical principles of immunology and virology*. Oxford University Press, UK.

[Nozakura and Ikeuchi, 1984] Nozakura, T. and Ikeuchi, S. (1984). Formation of dissipative structures in galaxies. *Astrophysical Journal*, 279:40–52.

[Olabanjo and Wusu, 2023] Olabanjo, O. and Wusu, A. (2023). Dynamics of sustainable fisheries: a mathematical approach using Lotka-Volterra equations. *Annals of Mathematics and Computer Science*, 19:59–67.

[Pagliara et al., 2018] Pagliara, R., Dey, B., and Leonard, N. E. (2018). Bistability and resurgent epidemics in reinfection models. *IEEE Control Systems Letters*, 2(2):290–295.

[Pastor-Satorras et al., 2015] Pastor-Satorras, R., Castellano, C., Van Mieghem, P., and Vespignani, A. (2015). Epidemic processes in complex networks. *Reviews of Modern Physics*, 87(3):925–979.

[Pastor-Satorras and Vespignani, 2001] Pastor-Satorras, R. and Vespignani, A. (2001). Epidemic spreading in scale-free networks. *Physical Review Letters*, 86(14):3200.

[Patz et al., 1998] Patz, J. A., Martens, W., Focks, D. A., and Jetten, T. H. (1998). Dengue fever epidemic potential as projected by general circulation models of global climate change. *Environmental Health Perspectives*, 106(3):147–153.

[Perko, 2013] Perko, L. (2013). *Differential equations and dynamical systems*, volume 7. Springer Science & Business Media.

[Piret and Boivin, 2021] Piret, J. and Boivin, G. (2021). Pandemics throughout history. *Frontiers in Microbiology*, 11:631736.

[Press et al., 2007] Press, W. H., Teukolsky, S. A., Vetterling, W. T., and Flannery, B. P. (2007). *Numerical recipes 3rd edition: The art of scientific computing*. Cambridge University Press.

[Rivers, 1937] Rivers, T. M. (1937). Viruses and Koch's postulates. *Journal of Bacteriology*, 33(1):1–12.

[Rudovics et al., 1999] Rudovics, B., Barillot, E., Davies, P., Dulos, E., Boissonade, J., and De Kepper, P. (1999). Experimental studies and quantitative modeling of Turing patterns in the (chlorine dioxide, iodine, malonic acid) reaction. *The Journal of Physical Chemistry A*, 103(12):1790–1800.

[Ruiz-Baier and Tian, 2013] Ruiz-Baier, R. and Tian, C. (2013). Mathematical analysis and numerical simulation of pattern formation under cross-diffusion. *Nonlinear Analysis: Real World Applications*, 14(1):601–612.

[Sáez and González-Olivares, 1999] Sáez, E. and González-Olivares, E. (1999). Dynamics of a predator-prey model. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 59(5):1867–1878.

[Sharomi and Malik, 2017] Sharomi, O. and Malik, T. (2017). Optimal control in epidemiology. *Annals of Operations Research*, 251:55–71.

[Siettos and Russo, 2013] Siettos, C. I. and Russo, L. (2013). Mathematical modeling of infectious disease dynamics. *Virulence*, 4(4):295–306.

[Silva et al., 2021] Silva, C. J., Cruz, C., Torres, D. F., Muñuzuri, A. P., Carballosa, A., Area, I., Nieto, J. J., Fonseca-Pinto, R., Passadouro, R., Santos, E. S. d., et al. (2021). Optimal control of the COVID-19 pandemic: controlled sanitary deconfinement in Portugal. *Scientific Reports*, 11(1):1–15.

[Slotine and Li, 1991] Slotine, J.-J. E. and Li, W. (1991). *Applied Nonlinear Control*, volume 199. Prentice Hall, Englewood Cliffs, NJ.

[Strogatz, 2001] Strogatz, S. H. (2001). Exploring complex networks. *Nature*, 410(6825):268–276.

[Strogatz, 2018] Strogatz, S. H. (2018). *Nonlinear dynamics and chaos: with applications to physics, biology, chemistry, and engineering*. CRC Press.

[Suttle, 2007] Suttle, C. A. (2007). Marine viruses—major players in the global ecosystem. *Nature Reviews Microbiology*, 5(10):801–812.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

[Taylor, 1715] Taylor, B. (1715). *Methodus Incrementorum Directa et Inversa*. G. Strahan, London, UK.

[Trélat, 2005] Trélat, E. (2005). *Contrôle optimal: théorie & applications*, volume 36. Vuibert Paris.

[Turing, 1952] Turing, A. (1952). The chemical basis of morphogenesis. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 237:37–72.

[Van Panhuis et al., 2013] Van Panhuis, W. G., Grefenstette, J., Jung, S. Y., Chok, N. S., Cross, A., Eng, H., Lee, B. Y., Zadorozhny, V., Brown, S., Cummings, D., et al. (2013). Contagious diseases in the United States from 1888 to the present.

[Van Steen, 2010] Van Steen, M. (2010). Graph theory and complex networks. *An Introduction*, 144(1).

[Vanag and Epstein, 2009] Vanag, V. K. and Epstein, I. R. (2009). Cross-diffusion and pattern formation in reaction–diffusion systems. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 11(6):897–912.

[Verhulst, 1838] Verhulst, P.-F. (1838). Notice sur la loi que la population poursuit dans son accroissement. *Correspondance Mathématique et Physique*, 10:113–121.

[Vidal-Franco et al., 2017] Vidal-Franco, I., Guiu-Souto, J., and Muñuzuri, A. P. (2017). Social media enhances languages differentiation: a mathematical description. *Royal Society Open Science*, 4(5):170094.

[Volterra, 1926a] Volterra, V. (1926a). Fluctuations in the abundance of a species considered mathematically. *Nature*, 118(2972):558–560.

[Volterra, 1926b] Volterra, V. (1926b). Variazioni e fluttuazioni del numero d'individui in specie animali conviventi. *Memoria della Reale Accademia Nazionale dei Lincei*, 2:31–113.

[Walgraef, 2012] Walgraef, D. (2012). *Spatio-temporal pattern formation: with examples from physics, chemistry, and materials science*. Springer Science & Business Media.

[Waltman, 1983] Waltman, P. (1983). *Competition models in population biology*. SIAM.

[Wang et al., 2011] Wang, W., Lin, Y., Zhang, L., Rao, F., and Tan, Y. (2011). Complex patterns in a predator-prey model with self and cross-diffusion. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, 16(4):2006–2015.

[Wangersky, 1978] Wangersky, P. J. (1978). Lotka-Volterra population models. *Annual Review of Ecology and Systematics*, 9:189–218.

[Watts and Strogatz, 1998] Watts, D. J. and Strogatz, S. H. (1998). Collective dynamics of 'small-world'networks. *Nature*, 393(6684):440–442.

[Wiggins, 2003] Wiggins, S. (2003). *Introduction to Applied Nonlinear Dynamical Systems and Chaos*, volume 2 of *Texts in Applied Mathematics*. Springer, New York, NY, 2nd edition.

USC DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

[Xue, 2012] Xue, L. (2012). Pattern formation in a predator-prey model with spatial effect. *Physica A: Statistical mechanics and its applications*, 391(23):5987–5996.

[Yapışkan et al., 2024] Yapışkan, D., Silva, C. J., and Torres, D. F. (2024). Optimal control of microcephaly under vertical transmission of Zika. *Axioms*, 13(11):772.

[Zhabotinsky and Zaikin, 1973] Zhabotinsky, A. and Zaikin, A. (1973). Autowave processes in a distributed chemical system. *Journal of Theoretical Biology*, 40(1):45–61.

[Zhang et al., 2022] Zhang, X., Ruan, Z., Zheng, M., Zhou, J., Boccaletti, S., and Barzel, B. (2022). Epidemic spreading under mutually independent intra-and inter-host pathogen evolution. *Nature Communications*, 13(1):6218.

[Zhu et al., 2021] Zhu, S., Kou, M., Lai, F., Feng, Q., and Du, G. (2021). The connectedness of the coronavirus disease pandemic in the world: A study based on complex network analysis. *Frontiers in Physics*, 8:602075.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

“Dixen, caso pechado.”

Dr. Ana María Polo

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

A epidemioloxía e a evolución viral poden estudarse dende unha perspectiva matemática, permitindo unha análise detallada dos factores que interveñen na propagación de enfermidades infecciosas. A combinación de modelos matemáticos con redes complexas xoga un papel fundamental no desenvolvemento de estratexias de prevención e control fronte a posibles crises sanitarias.

Nesta tese preséntase un estudo sobre como as distintas topoloxías das redes de interacción afectan á propagación e á competencia viral pola supervivencia nos hóspedes. Para iso, empréganse modelos matemáticos de competencia viral acoplados a modelos compartimentais do tipo SIR. Tamén se analiza o impacto da aparición de novas mutacións e, mediante a teoría de control óptimo, buscase minimizar os efectos negativos destas mutacións na propagación viral.