

Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics

Modelagem da Interação entre Mosquitos Selvagens e Transgênicos

Ana Paula P. Wyse¹

Departamento de Computação Científica – Centro de Informática, UFPB, João Pessoa, PB

Luiz Bevilacqua²

Instituto Alberto Luiz Coimbra de Pós-graduação e Pesquisa em Engenharia – COPPE,

UFRJ, Rio de Janeiro, RJ

Marat Rafikov³

Centro de Engenharia, Modelagem e Ciências Sociais Aplicadas, UFABC, Santo André, SP

Resumo. Apresentamos um modelo matemático simulando a interação entre mosquitos selvagens e transgênicos, que preserva as características biológicas da espécie e considera a zigosidade da população transgênica. Simulações numéricas ilustram diferentes cenários, conforme as condições iniciais, compatíveis com os resultados obtidos em laboratório e com o equilíbrio de Hardy–Weinberg.

Palavras-chave. modelo matemático, zigosidade, mosquitos transgênicos

1 Introdução

Doenças transmitidas por mosquitos, tais como malária, dengue e febre amarela, têm sido intensivamente estudadas devido ao número alarmante de casos que vem sendo reportados. Apesar dos resultados promissores obtidos pelos centros de pesquisa em relação a produção de vacinas, elas até agora não se mostraram suficientemente eficazes.

Em virtude dos recentes progressos na manipulação genética, uma alternativa promissora pode ser a obtenção de mosquitos geneticamente modificados refratários a doenças. A modificação genética de mosquitos transmissores da malária, por exemplo, tem sido desenvolvida com sucesso. Esses novos insetos devem acasalar com insetos selvagens e espalhar o gene que determina a interrupção no processo de transmissão.

O primeiro mosquito do gênero *Anopheles* refratário a malária foi produzido em 2001 usando uma técnica relatada em [1], onde cientistas desenvolveram dois tipos diferentes de transgênicos *Anopheles stephensi* usando o promotor CP (carboxypeptidase): um deles expressando um peptídeo sintético SM1 (salivary gland and midgut binding peptide 1)

¹anawyse@gmail.com, anawyse@ci.ufpb.br

²bevilacqua@coc.ufrj.br

³marat.rafikov@ufabc.edu.br

[2], [3] e outro expressando a enzima PLA2 (phospholipase A2) presente em veneno de abelha [6].

Um modelo matemático descrevendo a interação entre mosquitos selvagens e transgênicos refratários a doenças foi proposto em [4]. Naquele trabalho os transgênicos foram agrupados como uma única variedade, sem distinção de zigosidade, e sua interação com os mosquitos selvagens foi descrita por um sistema discreto de duas equações. O efeito da heterogeneidade na população de transgênicos foi levado em conta posteriormente em [5]. Em [8] foi apresentado um modelo matemático a tempo contínuo onde transgênicos homocigotos e heterocigotos foram agrupados em uma mesma variedade, seguindo uma dinâmica sazonal devido a pluviosidade, um problema de controle ótimo foi formulado e resolvido para este modelo, sendo possível encontrar estratégias de controle capazes de garantir a prevalência de mosquitos transgênicos sobre a população selvagem.

2 Propósito

De acordo com [7], estudos sobre expectativas vitais, fecundidade e fertilidade de fêmeas expressando o SM1 não mostraram diferenças significativas quando comparados com o mosquito selvagem; por outro lado, mosquitos expressando PLA2 tem perdas significativas, apresentando redução de fecundidade devido a ingestão insuficiente de sangue.

Neste trabalho nós propomos uma versão mais realística daquela apresentada em [8], incluindo transgênicos heterocigotos e homocigotos em diferentes classes, dada a importância de se considerar as variedades de transgênicos distribuídas nas respectivas proporções na população. O modelo será voltado ao experimento genético realizado com o SM1, que mantém as características da espécie e sua aptidão em sobreviver e se reproduzir. Para isso será construído um modelo matemático descrito por um sistema de equações diferenciais que representa a dinâmica da interação entre mosquitos selvagens e transgênicos assumindo mosquitos homocigotos e heterocigotos em diferentes variáveis.

3 Métodos

Vamos considerar a dinâmica da população total de mosquitos governada pela equação logística

$$\frac{dN}{dt} = rN \left(1 - \frac{N}{k}\right) - \delta_2 N, \quad (1)$$

onde N é a população total de mosquitos, $r = \varepsilon - \delta_1$ é a taxa líquida de recrutamento de mosquitos para a fase adulta, sendo ε a taxa de recrutamento de mosquitos para a fase adulta e δ_1 a taxa de mortalidade associada a causas naturais. Além da taxa δ_1 existe também uma mortalidade δ_2 introduzida para levar em conta ações de predadores e inseticidas que garantem a estabilização da população em um nível abaixo da capacidade suporte k .

Assumindo a população total N dividida em três subpopulações: selvagens (W), transgênicos heterocigotos (T_1) e transgênicos homocigotos (T_2), isto é, $N = W + T_1 + T_2$ temos:

$$\frac{dN}{dt} = \frac{d(W + T)}{dt} + \frac{dT_1}{dt} + \frac{dT_2}{dt} = r(W + T_1 + T_2) \left(1 - \frac{W + T_1 + T_2}{k}\right) - \delta_2(W + T_1 + T_2), \quad (2)$$

que pode ser escrito como:

$$\frac{d(W + T_1 + T_2)}{dt} = r \left(\frac{W^2 + T_1^2 + T_2^2 + 2WT_1 + 2WT_2 + 2T_1T_2}{W + T_1 + T_2} \right) \left(1 - \frac{W + T_1 + T_2}{k}\right) - \delta_2(W + T_1 + T_2). \quad (3)$$

Mosquitos selvagens (W) são gerados do acasalamento ($W \times W$) na proporção de $a_1 = 1$, ($W \times T_1$) na proporção de $a_2 = 1/2$ e ($T_1 \times T_1$) na proporção de $a_3 = 1/4$; transgênicos heterozigotos (T_1) são gerados do acasalamento ($W \times T_1$) na proporção de $b_2 = 1/2$, ($T_1 \times T_1$) na proporção de $b_3 = 1/2$, ($T_1 \times T_2$) na proporção de $b_4 = 1/2$ e ($W \times T_2$) na proporção de $b_5 = 1$; transgênicos homozigotos (T_2) são gerados do acasalamento ($T_1 \times T_1$) na proporção de $c_3 = 1/4$ e ($T_1 \times T_2$) na proporção de $c_4 = 1/2$ e ($T_2 \times T_2$) na proporção de $c_5 = 1$. Assim, a equação anterior pode ser escrita como

$$\begin{aligned} \frac{dW}{dt} + \frac{dT_1}{dt} + \frac{dT_2}{dt} = & \frac{r}{W + T_1 + T_2} (a_1W^2 + 2(a_2 + b_2)WT_1 + (a_3 + b_3 + c_3)T_1^2 \\ & + 2(b_4 + c_4)T_1T_2 + 2b_5WT_2 + c_5T_2^2) \left(1 - \frac{W + T_1 + T_2}{k}\right) - \delta_2(W + T_1 + T_2) \end{aligned} \quad (4)$$

onde $a_1 = 1$, $a_2 + b_2 = 1$, $a_3 + b_3 + c_3 = 1$, $b_4 + c_4 = 1$, $b_5 = 1$, $c_5 = 1$.

Separando os termos que representam as três diferentes variedades da população, é possível dividir a equação acima em três equações acopladas. Nesse sistema cada subpopulação segue a dinâmica logística, a fim de manter dinâmica da espécie e evitar uma superpopulação, e a taxa de recrutamento de mosquitos para o estágio adulto depende do acasalamento entre variedades aptas a gerar o determinado tipo de mosquito que está sendo modelado pela respectiva equação. Temos assim o seguinte sistema:

$$\begin{cases} \frac{dW}{dt} = \left(\frac{(a_1rW + 2a_2rT_1)W + a_3rT_1^2}{W + T_1 + T_2} \right) \left(1 - \frac{W + T_1 + T_2}{k}\right) - \delta_2W \\ \frac{dT_1}{dt} = \left(\frac{(2b_2rW + b_3rT_1 + 2b_4rT_2)T_1 + 2b_5rWT_2}{W + T_1 + T_2} \right) \left(1 - \frac{W(t) + T_1(t) + T_2(t)}{k}\right) - \delta_2T_1 \\ \frac{dT_2}{dt} = \left(\frac{c_3rT_1^2 + (2c_4rT_1 + c_5rT_2)T_2}{W + T_1 + T_2} \right) \left(1 - \frac{W + T_1 + T_2}{k}\right) - \delta_2T_2 \end{cases} \quad (5)$$

Do ponto de vista matemático, a equação (5) implica (4), mas a recíproca não é única. Existem diversas formas de escrever equações do sistema (5) que resultam em (4). A escolha feita em (5) assume que cada variedade populacional deve ser descrita pela equação logística com captura e sua contribuição para cada subpopulação depende do cruzamento genético apropriado. Dessa forma, cada fração da população total segue o mesmo comportamento biológico que a soma das partes, dada pela população total. Essa hipótese é plausível e, como será visto posteriormente, seu resultado está de acordo com experimentos biológicos.

Para adimensionalizar o modelo descrito por (5) definimos novas variáveis $w = \frac{W}{N}$, $t_1 = \frac{T_1}{N}$ e $t_2 = \frac{T_2}{N}$, obtendo assim $w + t_1 + t_2 = 1$. Substituindo essas novas variáveis no sistema (5) e levado em conta que a população total de mosquitos se estabiliza no ponto de equilíbrio $N^* = K \left(1 - \frac{\delta_2}{r}\right)$, temos:

$$\begin{cases} \frac{dw}{dt} = ((a_1 w + 2a_2 t_1 - 1) w + a_3 t_1^2) \delta_2 \\ \frac{dt_1}{dt} = ((2b_2 w + b_3 t_1 + 2b_4 t_2 - 1) t_1 + 2b_5 w t_2) \delta_2 \\ \frac{dt_2}{dt} = (c_3 t_1^2 + (2c_4 t_1 + c_5 t_2 - 1) t_2) \delta_2 \end{cases} \quad (6)$$

cujos estados de equilíbrio são $(w^*, t_1^*, t_2^*) = (1 + t_2^* - 2\sqrt{t_2^*}, -2t_2^* + 2\sqrt{t_2^*}, t_2^*)$. Linearizando o sistema em torno do equilíbrio é possível verificar que este equilíbrio é instável.

Essa instabilidade é consistente com o princípio de Hardy–Weinberg, o qual afirma que ambos alelos e frequências genóticas em uma população permanecem constantes, isto é, elas estão em equilíbrio de geração a geração a menos que uma perturbação seja introduzida. Isso significa que o equilíbrio é instável, dado que uma perturbação transfere o sistema a um outro estado. Frequências estáticas em uma população ao longo de gerações devem assumir: acasalamento aleatório, nenhuma mutação nem migração, população infinitamente grande e nenhuma seleção contra ou a favor quaisquer traços genéticos.

Seja $f(tt) = p^2$, $f(Tt) = 2pq$ e $f(TT) = q^2$ as frequências genóticas, também chamadas frequências de Hardy-Weinberg, onde p e q são as frequências do alelo selvagem e transgênico, respectivamente. Assim, $p = w(0) + \frac{1}{2}t_1(0)$ e $q = t_2(0) + \frac{1}{2}t_1(0)$.

O estado de equilíbrio do nosso sistema adimensionalizado é equivalente ao equilíbrio de Hardy-Weinberg $(w^{HW}, t_1^{HW}, t_2^{HW}) = (p^2, 2pq, q^2)$. Seja $t_2^* = q^2$. Então,

$$t_2^* = \left(t_2(0) + \frac{1}{2}t_1(0)\right)^2. \quad (7)$$

Introduzindo a expressão w^* no ponto de equilíbrio, temos $w^* = 1 + q^2 - 2\sqrt{q^2} = 1 + (1 - p)^2 - 2(1 - p) = p^2$, que em termos das condições iniciais fica

$$w^* = \left(w(0) + \frac{1}{2}t_1(0)\right)^2. \quad (8)$$

Finalmente, para t_1^* temos $t_1^* = -2q^2 + 2\sqrt{q^2} = 2q(1 - q) = 2pq$, ou equivalentemente:

$$t_1^* = 2 \left(w(0) + \frac{1}{2}t_1(0)\right) \left(t_2(0) + \frac{1}{2}t_1(0)\right). \quad (9)$$

4 Resultados e Discussão

Os cenários obtidos nas simulações numéricas mostram a variação temporal da relação entre mosquitos selvagens e transgênicos (heterozigotos e homozigotos). Além dos coeficientes estimados na seção anterior, resultantes dos cruzamentos genéticos, vamos considerar aqueles estimados em [9], que são $\delta_1 = 4$ e $\delta_2 = 2,545$. Para caracterizar a variação sazonal

foi considerado $\varepsilon(t) = \frac{1}{\varepsilon + \varepsilon_0 \cos(\frac{\pi}{6}t)}$ e $k(t) = \frac{1}{k + k_0 \cos(\frac{\pi}{6}t)}$, onde $\varepsilon = 8,114^{-1}$, $\varepsilon_0 = 0,029$, $k = 262,2^{-1}$, $k_0 = 0,0013$.

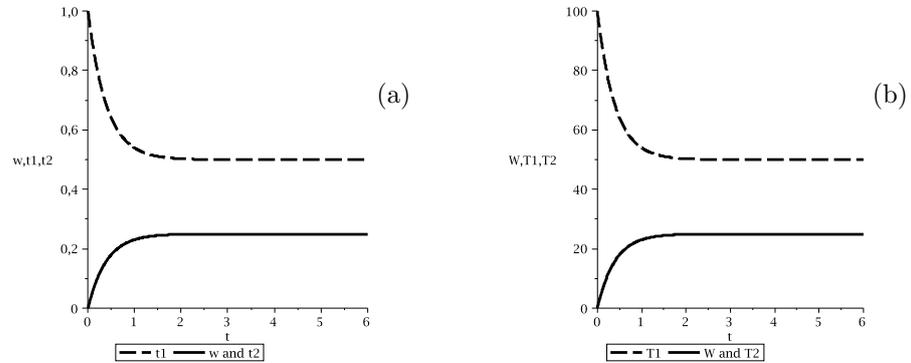


Figura 1: Evolução temporal das três variedades com condições iniciais: (a) $w(0) = 0$, $t_1(0) = 1$, $t_2(0) = 0$; (b) $W(0) = 0$, $T_1(0) = 100$, $T_2(0) = 0$

A Fig.1(a) mostra a dinâmica populacional descrita pelo sistema (6) e a Fig.1(b) mostra a dinâmica descrita pelo sistema (5). As condições iniciais das duas situações são equivalentes, bem como a sua evolução no tempo. O acasalamento entre transgênicos heterozigotos gerou as três variedades, atingindo um equilíbrio com 25% de selvagens, 50% de transgênicos heterozigotos e 25% de transgênicos homozigotos.

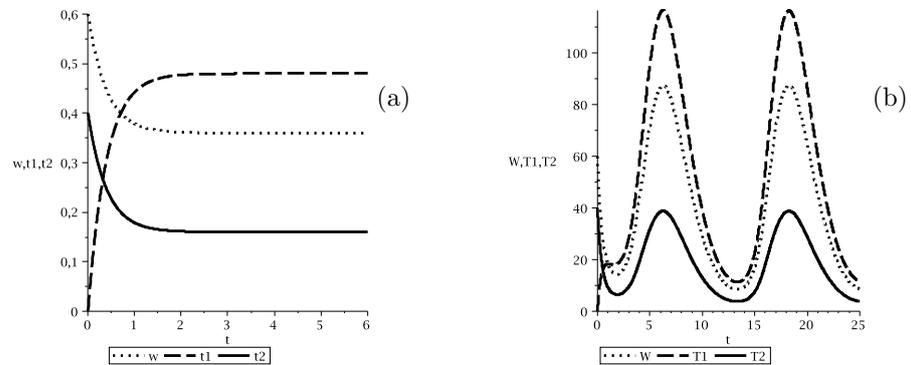


Figura 2: Evolução temporal das três variedades com condições iniciais: (a) $w(0) = 0,6$, $t_1(0) = 0$, $t_2(0) = 0,4$; (b) $W(0) = 60$, $T_1(0) = 0$, $T_2(0) = 40$

A Fig.2 mostra a evolução das três variedades para o caso onde inicialmente não há mosquitos transgênicos heterozigotos. Nesse caso, é assumida a prevalência de selvagens sobre a população transgênica homozigota representada pelas condições iniciais. Na ausência de sazonalidade, a população se estabiliza em $(0,36,0,48,0,16)$. Essa Fig.2(a) foi obtida do modelo (6) e a Fig.2(b) utilizando com coeficientes sazonais $\varepsilon(t)$ e $k(t)$ no modelo (6).

A Fig.3 é particularmente interessante porque ela mostra uma situação que foi testada em laboratório como relatado em [7]. O experimento iniciou com 250 mosquitos selvagens

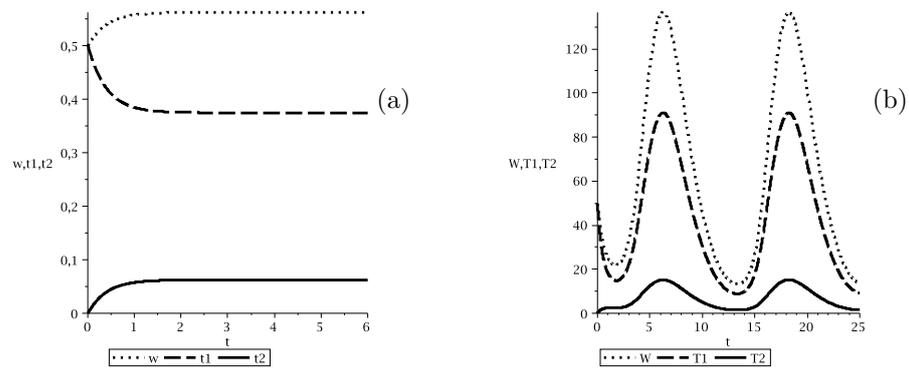


Figura 3: Evolução temporal das três variedades com condições iniciais: (a) $w(0) = 0,5$, $t_1(0) = 0,5$, $t_2(0) = 0$; (b) $W(0) = 50$, $T_1(0) = 50$, $T_2(0) = 0$

e 250 mosquitos transgênicos heterozigotos em uma caixa. Após algumas gerações a população total foi estabilizada em 56% de selvagens e 44% de transgênicos. A simulação numérica da Fig.3(a) para o sistema (6) considerando condições iniciais $w(0) = 0,5$, $t_1(0) = 0,5$ e $t_2(0) = 0$ foi consistente com os experimentos de laboratório, uma vez que as populações se estabilizaram em $(0,56, 0,38, 0,06)$. Como o modelo introduzido leva em conta a zigosidade, a fração de transgênicos obtida é 44%, conforme o experimento. A Fig.3(b) foi obtida simulando numericamente o modelo (5); nesse caso as populações estão oscilando em torno do equilíbrio de acordo com a sazonalidade anual.

5 Conclusões

O modelo apresentado foi descrito de modo que a inserção de mosquitos transgênicos não altere a densidade de mosquitos no ambiente, respeitando a sua capacidade suporte, acompanhando a variação sazonal em ambientes onde esse evento é verificado e preservando características relacionadas a sobrevivência e fecundidade da espécie; essa última devido ao uso do SM1 na obtenção da variedade transgênica.

A adimensionalização do modelo permitiu uma melhor comparação com o equilíbrio de Hardy–Weinberg; e o modelo obtido, seja adimensionalizado ou não, autônomo ou não, pode ser facilmente acoplado a um modelo epidemiológico compartimental.

Claramente, cada condição inicial leva a população a um equilíbrio em particular, entretanto é razoável esperar que a dominância de transgênicos seja maximizada dependendo da fração correspondente introduzida inicialmente no ambiente. O desejo de levar a trajetória para um ponto de equilíbrio em $(0,0,1)$, isto é, todos os mosquitos transgênicos homozigotos, é uma situação ideal mas praticamente impossível, uma vez que há possibilidades de mutação genética e outros fatores. Por isso, é necessário continuar as pesquisas a respeito das características biológicas e genéticas dos mosquitos transgênicos.

O modelo proposto está de acordo com experimentos de laboratório, podendo ser comparado ao experimento relatado em [7]. Assim, esse modelo é válido e pode ser usado para simular diversas situações envolvendo as três variedades populacionais e prever o resultado

final após estabilização. Este modelo pode ainda ser modificado para considerar diferentes características dos mosquitos transgênicos em relação a fatores ambientais, biológicos e genéticos.

Agradecimentos

O primeiro autor agradece a FAPERJ e ao CNPq.

Referências

- [1] F. Catteruccia, T. Nolan, T. G. Loukeris, C. Blass, C. Savakis, F. C. Kafatos and A. Crisanti, Stable germline transformation of the malaria mosquito *Anopheles stephensi*, *Nature*, vol. 405, 959–962, (2000).
- [2] A. K. Ghosh, P. E. Ribolla and M. Jacobs-Lorena, Targeting plasmodium ligands on mosquito salivary glands and midgut with a phage display peptide library, *Proc. natl. Acad. Sci. USA*, vol. 132, 78–81, (2001).
- [3] J. Ito, A. Ghosh, L. A. Moreira, E. A. Wimmer and M. Jacobs-Lorena, Transgenic anopheline mosquitoes impaired in transmission of a malaria parasite, *Nature*, vol. 417, 452–455, (2002).
- [4] J. Li, Simple mathematical models for interacting wild and transgenic mosquito population, *Mathematical Biosciences*, vol. 189, 39–59, (2004).
- [5] J. Li, Heterogeneity in modelling of mosquito populations with transgenic mosquitoes, *Journal of Difference Equations and Applications*, vol. 11(4–5), 443–457, (2005).
- [6] L. A. Moreira, J. Ito, A. Ghosh, M. Devenport, H. Zieles, E. G. Abraham, A. Crisanti, T. Nolan, F. Catteruccia and M. Jacobs-Lorena, Bee venom phospholipase inhibits malaria parasite development in transgenic mosquitoes, *The Journal of Biological Chemistry*, vol. 277(43), 40839–40843, (2002).
- [7] L. A. Moreira, J. Wang, F. H. Collins and M. Jacobs-Lorena, Fitness of anopheline mosquitoes expressing transgenes that inhibit plasmodium development, *Genetics*, vol. 166, 1337–1341, (2004).
- [8] M. Rafikov, L. Bevilacqua and A. Wyse, Optimal control strategy of malaria vector using genetically modified mosquitoes, *Journal of Theoretical Biology*, vol. 258, 418–425, (2009).
- [9] A. Wyse, L. Bevilacqua and M. Rafikov, Simulating malaria model for different treatment intensities in a variable environment, *Ecological Modelling*, vol. 206, 322–330, (2007).