

Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics

Modelo de Reação-Difusão Aplicado à Dinâmica Populacional de Mosquitos Selvagens e Transgênicos

Josenildo Silva de Lima¹

Programa de Pós-Graduação em Modelagem Matemática e Computacional, CEFET-MG, Belo Horizonte, MG

Ana Paula Pintado Wyse²

Departamento de Informática, UFPB, João Pessoa, PB

Antonio José Boness dos Santos³

Departamento de Informática, UFPB, João Pessoa, PB

Rodrigo Tomás Nogueira Cardoso⁴

Departamento de Matemática, CEFET-MG, Belo Horizonte, MG

Resumo. Devido aos progressos recentes na manipulação genética, mosquitos transgênicos já podem ser uma alternativa viável para se controlar algumas doenças. Este trabalho apresenta um modelo de reação-difusão que descreve o comportamento de populações de mosquitos selvagens e transgênicos convivendo em uma mesma área geográfica, levando em conta a sua zigosidade. Condições de viabilidade são obtidas pela simulação e análise do modelo, resolvido numericamente combinando o método de Runge-Kutta implícito e o método dos elementos finitos, através da técnica de decomposição de operadores sequencial.

Palavras-chave. Modelo Matemático, Mosquitos Transgênicos, Sistemas de Reação-Difusão, Decomposição de Operadores.

1 Introdução

Doenças transmitidas por mosquitos sempre foram motivo de grande preocupação para as populações e autoridades governamentais de países de clima tropical, sobretudo aqueles com baixo índice de desenvolvimento humano. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, 91 países relataram, em 2016, um total de 216 milhões de casos de malária, resultando em 445 mil mortes no ano [7]. Recentes avanços na manipulação genética visam outras maneiras de controlar doenças transmitidas por vetores, juntamente com a profilaxia e vacinas.

Os mosquitos geneticamente modificados refratários à malária foram obtidos primeiramente em 2002, utilizando uma técnica desenvolvida por [1]. Os cientistas desenvolveram

¹nildo2802@gmail.com

²anawyse@ci.ufpb.br

³boness@ci.ufpb.br

⁴rodrigocardoso@cefetmg.br

dois tipos diferentes de transgênicos *Anopheles stephensi* usando o promotor CP (carboxypeptidase): um deles expressou o peptídeo sintético SM1 (*salivary gland and midgut binding peptide 1*) [4] e o outro expressou a enzima PLA2 (fosfolipase A2), presente em veneno de abelha [6]. Estes novos insetos devem interagir com mosquitos selvagens, acasalando-se e espalhando o gene que determina a interrupção do processo de transmissão.

A modelagem da dinâmica que rege a interação entre os mosquitos selvagens e transgênicos tem sido estudada desde então. Modelos matemáticos e computacionais podem ser encontrados na literatura, contemplando versões mais simplistas e modelos mais complexos, como os com a distinção de zigozidade nos transgênicos [2, 5, 8].

A proposta deste trabalho é investigar a propagação dos mosquitos transgênicos considerando sua interação com a espécie selvagem. Para isso, a seção seguinte apresenta um modelo matemático descrito por um sistema de equações diferenciais parciais do tipo de reação-difusão, com termos de reações não-lineares. A metodologia utilizada para a obtenção da solução numérica consiste na técnica de decomposição de operadores, onde o método de Runge-Kutta de quarta ordem é utilizado para o problema dinâmico e o método dos elementos finitos para o problema espacial.

2 Modelo Matemático

O modelo matemático apresentado é baseado na equação de Fisher-KPP, considerando três variedades de mosquitos: selvagens (u_1), transgênicos heterozigotos (u_2) e transgênicos homozigotos (u_3). Estas variedades interagem ao longo de uma região $\omega = [x_0, x_L]$, onde x_0 e x_L são as posições inicial e final, respectivamente. Esta dinâmica se dá em um intervalo de tempo $[t_0, t_f]$, onde t_0 é o tempo inicial e t_f o tempo final. O modelo matemático que avalia essa dinâmica espaço-temporal é dado por um sistema de equações diferenciais parciais com a difusão de acordo com a lei clássica de Fick e os termos de reação representando a interação entre as três variedades consideradas. A fim de obter os termos de reação, considera-se a dinâmica populacional de mosquitos regida pela equação logística com captura:

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

em que N é a população total de fêmeas adultas, $r = \epsilon - \delta_1$ é a taxa líquida de entrada dos mosquitos para a fase adulta, sendo ϵ a taxa de entrada e δ_1 a taxa de mortalidade associada a causas naturais. Além de δ_1 , há também uma taxa de mortalidade δ_2 , independente da densidade, introduzida com a finalidade de levar em consideração outros fatores indutores de mortalidade que mantém a população estabilizada a um nível abaixo da capacidade suporte k . Esta equação pode ser escrita na forma equivalente:

$$\frac{dN}{dt} = \epsilon N - \left(\frac{r}{k} \right) N^2 - (\delta_1 + \delta_2) N = \left(\frac{\epsilon}{N} - \frac{r}{k} \right) N^2 - \delta N, \quad (2)$$

onde $\delta = \delta_1 + \delta_2$.

Assumindo que a população total é composta por mosquitos selvagens, transgênicos heterozigotos e transgênicos homozigotos, tem-se que $N = u_1 + u_2 + u_3$. Logo:

$$\frac{d(\sum_{i=1}^3 u_i)}{dt} = \left(\frac{\varepsilon}{\sum_{i=1}^3 u_i} - \frac{r}{k} \right) \left(\sum_{i=1}^3 u_i \right)^2 - \delta \sum_{i=1}^3 u_i. \tag{3}$$

O termo quadrático representa o cruzamento entre as variedades dos mosquitos. Cada uma das três variedades consideradas também é favorecida pela fertilização cruzada, refletindo no termo que representa o recrutamento para a fase adulta, afetando diretamente o nascimento. A mortalidade dependente da densidade $\left(\frac{r}{k}N\right)$, causada pelo efeito competitivo da espécie, que também afeta as três variedades de mosquitos, de modo que todos competirão igualmente pelos mesmos recursos.

Os resultados obtidos do acasalamento entre as variedades ocorre segundo a genética clássica mendeliana. Os mosquitos selvagens (u_1) são gerados pelo acasalamento ($u_1 \times u_1$) na proporção $a_1 = 1$, ($u_1 \times u_2$) na proporção $a_2 = 1/2$ e ($u_2 \times u_2$) na proporção $a_3 = 1/4$; os mosquitos transgênicos heterozigotos (u_2) são gerados pelo acasalamento ($u_1 \times u_2$) na proporção $b_2 = 1/2$, ($u_2 \times u_2$) na proporção $b_3 = 1/2$, ($u_2 \times u_3$) na proporção $b_4 = 1/2$, ($u_1 \times u_3$) na proporção $b_5 = 1$; os mosquitos transgênicos heterozigotos (u_3) são gerados pelo o acasalamento ($u_2 \times u_2$) na proporção $c_3 = 1/4$, ($u_2 \times u_3$) na proporção $c_4 = 1/2$ e ($u_3 \times u_3$) na proporção $c_5 = 1$. Assim, a equação anterior pode ser escrita como

$$\begin{aligned} \frac{d(\sum_{i=1}^3 u_i)}{dt} = & \left(\frac{\varepsilon}{\sum_{i=1}^3 u_i} - \frac{r}{k} \right) (a_1 u_1^2 + 2(a_2 + b_2)u_1 u_2 + \dots \\ & (a_3 + b_3 + c_3)u_2^2 + 2(b_4 + c_4)u_2 u_3 + 2b_5 u_1 u_3 + c_5 u_3^2) - \delta(\sum_{i=1}^3 u_i) \end{aligned} \tag{4}$$

em que, neste trabalho, $a_1 = 1$, $a_2 + b_2 = 1$, $a_3 + b_3 + c_3 = 1$, $b_4 + c_4 = 1$, $b_5 = 1$, $c_5 = 1$.

Separando os termos que representam as três variedades distintas da população de mosquitos, pode-se transformar a equação acima em um sistema de três equações diferenciais ordinárias, em que cada subpopulação é regida por uma equação do tipo logística (1). Assim, tem-se o seguinte sistema:

$$\begin{cases} \frac{du_1}{dt} = \left(\frac{\varepsilon}{\sum_{i=1}^3 u_i} - \frac{r}{k} \right) ((a_1 u_1 + 2a_2 u_2) u_1 + a_3 u_2^2) - \delta u_1 \\ \frac{du_2}{dt} = \left(\frac{\varepsilon}{\sum_{i=1}^3 u_i} - \frac{r}{k} \right) ((2b_2 u_1 + b_3 u_2 + 2b_4 u_3) u_2 + 2b_5 u_1 u_3) - \delta u_2 \\ \frac{du_3}{dt} = \left(\frac{\varepsilon}{\sum_{i=1}^3 u_i} - \frac{r}{k} \right) (c_3 u_2^2 + (2c_4 u_2 + c_5 u_3) u_3) - \delta u_3. \end{cases} \tag{5}$$

Ambas as variedades de mosquitos foram admitidas com a mesma difusividade. Assim, o modelo matemático que descreve a dinâmica espaço-temporal dos mosquitos selvagens

4

e transgênicos é dado por:

$$\frac{\partial u_i}{\partial t} = D \frac{\partial^2 u_i}{\partial x^2} + R_i(u_1, u_2, u_3), \quad (6)$$

com condições de contorno de Dirichlet dadas por:

$$u_i(x_0, t) = \bar{u}_{i0}, \quad u_i(x_L, t) = \bar{u}_{iL}, \quad (7)$$

e condições iniciais

$$u_i(x, t_0) = g_i(x), \quad (8)$$

Os termos de reação $R_i(u_1, u_2, u_3)$ correspondem ao lado direito do sistema (5).

3 Procedimento Numérico

O sistema de equações diferenciais que descreve a dinâmica espaço-temporal das populações de mosquitos selvagens e transgênicos (5 - 6) é um processo de difusão-reação, cujo termo de reação é fortemente não-linear. Para encontrar uma aproximação numérica para este problema, utiliza-se uma técnica de decomposição de operadores, com o objetivo de dissociar este sistema em outro equivalente, formado por problemas acoplados de menor complexidade.

Primeiramente, denota-se por $\Omega \equiv (0, L)$ o domínio espacial e $I \equiv (0, T)$ o intervalo de tempo de interesse, sendo $T > 0$ o tempo final. Introduzindo a discretização temporal $I = [0, T] = \bigcup_{n=0}^N I_n$, com $I_n = [t_n, t_{n+1}]$ uma partição de I , $N = T/\Delta t$ o número de partições e $\Delta t = t_{n+1} - t_n$ um passo de tempo uniforme.

O algoritmo é, então, descrito pelos os seguintes passos:

Passo 1: Para o instante inicial, $t = t_0$, inicializar as variáveis $\hat{u}_i(x, t_0) = g_i(x)$, para cada $i = 1, 2, 3$.

Passo 2: Para cada n fixo, $n \geq 0$, conhecidas as condições iniciais $\tilde{u}_i(x, t_n)$, calcular $\tilde{u}_i(x, t)$ no instante t_{n+1} através do seguinte problema:

Problema A: Encontrar $\tilde{u}_i(x, t)$ ($i = 1, 2, 3$), definido em $x \in \Omega$ e $t \in I_n$, que satisfaça o subsistema:

$$\frac{\partial \tilde{u}_i(x, t)}{\partial t} = D \frac{\partial^2 \tilde{u}_i(x, t)}{\partial x^2}, \quad (9)$$

com condições de contorno

$$u_i(0, t) = \bar{u}_{i0}; \quad \tilde{u}_i(L, t) = \bar{u}_{iL}, \quad (10)$$

e condições iniciais dadas por

$$\tilde{u}_i(x, t_n) = \hat{u}_i(t_n). \quad (11)$$

Passo 3: No mesmo intervalo de tempo, calcular a solução do sistema de equações não-lineares acoplados associado ao termo de reação dado pelo seguinte problema:

Problema B: Dado $a_i, b_i, c_i, r, k, \varepsilon$, encontrar $\widehat{u}_i(t)$ ($i = 1, 2, 3$), com $t \in I_n$, que satisfaça o subsistema:

$$\frac{d\widehat{u}_i}{dt} = R_{u_i}(\widehat{u}_1, \widehat{u}_2, \widehat{u}_3), \tag{12}$$

com condições iniciais

$$\widehat{u}_i(t_n) = \widetilde{u}_i(x, t_{n+1}),$$

onde $\widetilde{u}_i(x, t_{n+1})$ são as soluções obtidas a partir do Problema A.

Passo 4: A solução do Problema B é a solução aproximada do modelo no instante $t_{n+1} \in I_n \subset I$. Se $t_{n+1} < T$, incrementa-se n , retorna-se ao passo 2 e repete-se o processo até que a igualdade ocorra.

Para a resolução do Problema A, utiliza-se uma aproximação pelo método dos elementos finitos. Para isso, considere $U = \{u_i(x, t) \in H^1(\Omega) \mid u_i(0, t) = \bar{u}_{i0}; u_i(L, t) = \bar{u}_{iL}\}$ e $V = H_0^1(\Omega)$, o espaço de Sobolev e o espaço de Hilbert, respectivamente. O domínio espacial é discretizado utilizando uma partição de elementos finitos uniforme que consiste em n_e elementos Ω_e , tal que $\bar{\Omega} = \bigcup_{n=1}^{n_e} \Omega_e$ e $\bigcap_{n=1}^{n_e} \Omega_e = \emptyset$. Nossa escolha é construir $U_h = \{u_h(x, t) \in C^0(\Omega) \mid u_h(0) = u_h(L) = 0, \forall u_h(\Omega_e) \in \hat{P}(\Omega_e)\} \subset U$ e $V_h \subset V$, onde $\hat{P}(\Omega_e)$ são os polinômios de Lagrange.

Considere o Problema(A_h): Seja $\widetilde{u}_i^h(x, t) \in U_h$, ($i = 1, 2, 3$), $t \in I_n$, tal que:

$$\int_0^L \frac{\partial \widetilde{u}_i^h}{\partial t} v_h dx + D \int_0^L \frac{\partial \widetilde{u}_i^h}{\partial x} \frac{\partial v_h}{\partial x} dx = 0, \quad \forall v_h \in V_h, \tag{13}$$

com condições iniciais dadas por

$$\widetilde{u}_i^h(x, t_n) = \widehat{u}_i(t_{n+1}). \tag{14}$$

Para resolver este problema, é necessário um algoritmo transiente para obter a solução numérica do problema semi-discreto. Para isso, basta tomar a aproximação em um instante t da seguinte forma: $\widetilde{u}_i^h(x, t) = \sum_{j=1}^{n_p} (\widetilde{u}_i)_j \varphi_j(x)$ e $v_h(x, t) = \sum_{j=1}^{n_p} \varphi_j(x)$ para construir as funções de interpolação em elementos finitos, respectivamente, onde n_p é o número total de graus de liberdade e $\varphi_j(x)$ são as funções de forma globais. Assim, o problema (A_h) conduz ao seguinte sistema de equações diferenciais ordinárias:

$$\sum_{j=1}^{n_p} \left[M_{ij} \frac{d\widetilde{u}_j}{dt} + K_{ij} \widetilde{u}_j \right] = 0, \quad t \in I; \quad 1 \leq i \leq n_p, \tag{15}$$

$$\widetilde{u}_i(0) = \widehat{u}_i(x),$$

em que

$$M_{ij} = \int_{\Omega_e} \varphi_i(x) \varphi_j(x) d\Omega_e, \tag{16}$$

$$K_{ij} = \int_{\Omega_e} D \varphi_i'(x) \varphi_j'(x) d\Omega_e, \tag{17}$$

que pode ser escrito na seguinte forma matricial como:

$$\begin{aligned} \mathbf{M}\dot{\mathbf{u}}(t) + \mathbf{K}\mathbf{u}(t) &= \mathbf{0}, \\ \tilde{\mathbf{u}}(t_n) &= \hat{\mathbf{u}}(t_{n+1}). \end{aligned} \tag{18}$$

Para resolver numericamente este sistema, basta utilizar o algoritmo transiente, baseado na família generalizada dos métodos trapezoidal [3]:

$$(\mathbf{M} + \alpha\Delta t\mathbf{K})\mathbf{u}_{n+1} = (\mathbf{M} - (1 - \alpha)\Delta t\mathbf{K})\mathbf{u}_n, \tag{19}$$

sendo que para $\alpha = 0$, $\alpha = 0,5$ ou $\alpha = 1$ temos, respectivamente, os métodos de Foward Euler, Crank-Nicolson ou Backward Euler.

Para resolver o Problema B, utiliza-se o método de Runge-Kutta de quarta ordem.

4 Simulações Numéricas

As simulações numéricas apresentadas nesta seção foram obtidas adotando-se o método de Crank-Nicolson ($\alpha = 0,5$ na Eq. (19)) e um passo de tempo $\Delta t = 0,05$. Utiliza-se os coeficientes estimados na seção 2, juntamente com aqueles estimados em [8] para *Anopheles darlingi*. Adotamos o coeficiente de difusão $D = 5 \times 10^{-3} km^2/mês$, nos baseando no fato de que o raio de voo dos mosquitos é pequeno. O espalhamento das populações se dará sobre um domínio $\Omega = [0, 10] km$.

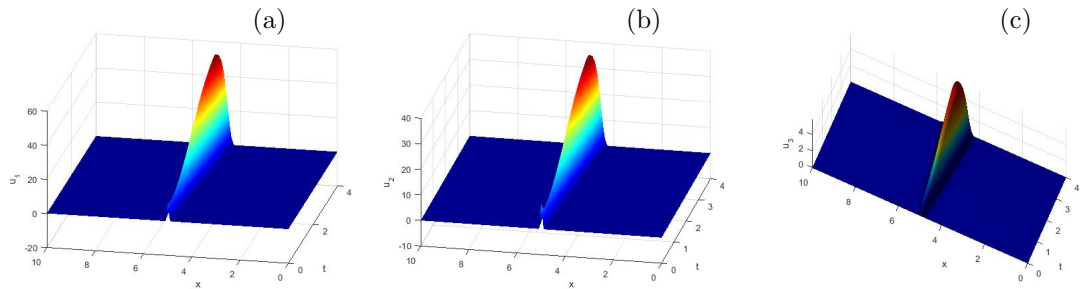


Figura 1: População de mosquitos selvagens (a), transgênicos heterozigotos (b) e homozigotos (c), com condições de contorno nulas e condições iniciais (20) e (21).

Foi considerada uma população inicial de mosquitos selvagens e transgênicos heterozigotos de mesmo tamanho, concentrada no centro do intervalo de integração com condições de contorno nulas e condições iniciais (20) e (21). Conforme a Figura 1, ao final de 4 meses de simulação a população já adquire características de estabilidade em suas proporções, atingindo $u_1(4) = 44,27$, $u_2(4) = 29,50$ e $u_3(4) = 4,90$, que correspondem a 56,25% de mosquitos selvagens e 43,75% de mosquitos transgênicos (heterozigotos e homozigotos). Estes valores são consistentes com o equilíbrio de Hardy-Weinberg.

$$u_1(x, 0) = u_2(x, 0) = \begin{cases} 10 \left(\text{sen} \left(\pi \left(\frac{x-4,5}{5,5-4,5} \right) \right) \right)^{100} & \text{se } 4,5 \leq x \leq 5,5, \\ 0 & \text{caso contrário.} \end{cases} \tag{20}$$

$$u_3(x, 0) = 0. \tag{21}$$

5 Conclusões

As técnicas de decomposição de operadores sequenciais foram utilizadas com sucesso neste trabalho, permitindo uma modelagem eficaz, no sentido de preservar as não-linearidades que são características de modelos de dinâmica populacional. Este modelo, embora unidimensional, pode fornecer diretrizes sobre qual a forma mais efetiva de se liberar mosquitos transgênicos em uma região, buscando aumentar a proporção de transgênicos em relação ao total de mosquitos e, assim, controlar a doença. Outras condições iniciais e de contorno podem ser facilmente experimentadas.

Agradecimentos

O primeiro autor agradece a Deus, aos outros autores e ao CEFET-MG.

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*, 405:959-962, 2000. DOI: 10.1038/35016096.
- [2] H. Diaz,, et al, A model for the control of malaria using genetically modified vectors, *Journal of theoretical biology*, 276:56-66, 2011. DOI:10.1016/j.jtbi.2011.01.053.
- [3] T. J. R. Hughes. The finite element method: linear static and dynamic finite element analysis. Courier Corporation, 2012.
- [4] 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*, 417:452-455, 2002. DOI: 10.1038/417452a.
- [5] J. Li, Differential equations models for interacting wild and transgenic mosquito populations, *Journal of biological dynamics*, 2:241-258, 2008. DOI: 10.1080/17513750701779633.
- [6] L. A. Moreira, J. Ito, A. Ghosh, M. Devenport, H. Zieler, 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*, 277(43):40839-40843, 2002. DOI: 10.1074/jbc.M206647200.
- [7] WHO, "World Malaria Report" 2017. ISBN 978-92-4-156552-3.
- [8] A. P. P. Wyse, L. Bevilacqua, and M. Rafikov. Simulating malaria model for different treatment intensities in a variable environment. *Ecological Modelling*, 206(3-4):322-330, 2007. DOI: 10.1016/j.ecolmodel.2007.03.038.