

Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics

Estudo do Comportamento Antropofílico de Mosquitos Selvagens e Transgênicos Baseado em um Modelo de Reação-Difusão-Quimiotaxia.

Moisés Filgueira de Oliveira ¹

Programa de Pós-graduação em Modelagem Matemática e Computacional, Departamento de Física e Matemática, CEFET-MG, Belo Horizonte, MG.

Ana Paula P. Wyse

Antonio J. Boness dos Santos

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

José Luiz Acebal Fernandes

Departamento de Física e Matemática, CEFET-MG, Belo Horizonte, MG.

Resumo. Com avanço e a popularização das técnicas de edição genômica, os mosquitos geneticamente modificados uma alternativa viável para auxiliar no controle de doenças transmitidas por vetores. A inserção de mosquitos geneticamente modificados no ambiente apresenta uma nova possibilidade no controle vetorial e, conseqüentemente, auxiliando na redução dos números de infecções. Avaliações e estudos de novas medidas preventivas e de controle podem ser conduzidas antes ou durante as intervenções através de modelos matemáticos e simulações. Neste trabalho proposto um modelo matemático constituído por um sistema de equações diferenciais do tipo reação-difusão-quimiotaxia para descrever a dispersão de mosquitos e seu controle com uso da técnica introdução de mosquitos transgênicos. Em particular, a espécie de mosquito selecionada para o desenvolvimento do estudo foi *Aedes aegypti*, devido sua a diversas transmissão de arboviroses para humanos.

Palavras-chave. modelo matemático, mosquitos transgênicos, reação-difusão-quimiotaxia,

1 Introdução

Os mosquitos são os principais vetores responsáveis pelas transmissões de patógenos de uma pessoas ou animais infectados adiante. Tais patógenos são responsáveis por acometer diversas enfermidades nas populações [3]. A maioria desses tipos de doenças são mais comuns em áreas tropicais e locais onde o acesso à água potável e saneamento básico são defasados. Doenças transmitidas por vetores são responsáveis por mais de 17% de todas as doenças infecciosas, causando aproximadamente 700.000 de mortes anuais [7].

¹moisesfmat@gmail.com

As modificações ambientais por ações antrópicas; crescimento urbano desordenado, globalização do intercâmbio e mudança climática são alguns fatores que ajudam o surgimento e disseminação de doenças infecciosas [3].

Atualmente, mais da metade da população mundial vive em áreas em que o mosquito *Aedes aegypti* está presente, sendo este o principal vetor transmissor de arbovirose tais como: quatro subtipos de dengue, febre amarela, febre chikungunya e zika vírus [1]. Nos anos de 2016 a 2017, foram registrados no Brasil mais de 233 mil caso prováveis de zika vírus, aproximadamente 463 mil casos prováveis de febre chikungunya e 1,7 milhões de Dengue [2]. Sem uma vacina eficaz e tratamento específico no combate dessas doenças, são necessário a manutenção e integração de uma vigilância epidemiológica contínua, sendo de fundamental importância métodos de controle sobre a população do vetor.

Entre as modernas técnicas de controle sobre a população do *Aedes aegypti*, figura a manipulação genética e introdução de mosquitos transgênicos desenvolvidos para reduzir a capacidade de detecção de CO_2 [4]. Com o intuito de analisar apresentamos neste trabalho um modelo que descreve espalhamento e a interação entre os mosquitos selvagens e transgênicos cuja formulação ocorre entre os modelos da dinâmica populacional e estudos preliminares pode ser visto em [6]. O modelo constitui-se de um sistema de equações diferenciais parciais do tipo reação-difusão-quimiotaxia baseado em modelos anteriores que consideram a genética clássica mendeliana, assim como [8].

2 Formulação do Modelo

Vamos supor que dinâmica da população de mosquitos *Ae. aegypti* seja descrita pela equação logística com termo de captura ou mortalidade:

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

onde N é o número total de mosquitos, $r = \epsilon - \delta_1$, sendo ϵ a taxa de emergência de mosquitos para a fase adulta e δ_1 a taxa de mortalidade por causas naturais; δ_2 é a taxa de mortalidade por predadores e inseticidas, independente da densidade, e k é capacidade de suporte. A inclusão do termo de captura visa tornar o modelo mais realístico, uma vez que a equação logística pura descreve uma população que se estabiliza no valor da sua capacidade de suporte k , o que não observado na natureza. De fato, observa-se que, embora haja espaço físico e alimentos em abundância, mesmo em períodos do ano em que as condições são mais favoráveis para a sua favoráveis à sua proliferação, a incidência de mosquitos se apresenta abaixo da capacidade máxima. Reescrevendo a Eq. 1

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

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

Supondo que a população total de mosquitos N é dividida, conforme as linhagens obtidas na Tabela 1, em seis subpopulações, isto é, $N = \sum_{i=1}^6 u_i$. Dessa forma a Eq. 2

pode ser escrita como:

$$\sum_{i=1}^6 \frac{du_i}{dt} = \left(\frac{\epsilon}{\sum_{i=1}^6 u_i} - \frac{r}{k} \right) \left(\sum_{i=1}^6 u_i^2 + 2 \sum_{i=1, j=1, i \neq j}^6 u_i u_j \right) - \delta \left(\sum_{i=1}^6 u_i \right). \quad (3)$$

Tabela 1: Linhagens obtidas a partir do cruzamento entre selvagens e transgênicos do *Aedes aegypti*, com sua respectiva simbologia e frequência genotípica

Linhagem	Genótipo	Subpopulações	Frequência genotípica
Selvagens	$Gr3^{+/+}$	u_1	a
Transgênicos heterozigotos	$Gr3^{ECFP/+}$	u_2	b
Transgênicos heterozigotos	$Gr3^{4/+}$	u_3	c
Transgênicos heteroalélicos	$Gr3^{ECFP/4}$	u_4	d
Transgênicos homozigotos	$Gr3^{ECFP/ECFP}$	u_5	e
Transgênicos homozigotos	$Gr3^{4/4}$	u_6	f

As linhagens obtidas pelos cruzamentos entre mosquitos selvagens $Gr3^{+/+}$, transgênicos homozigotos $Gr3^{4/4}$ e transgênicos homozigotos $Gr3^{ECFP/ECFP}$, listadas na tabela 1 e obtidos no trabalho de [4] estão de acordo com a genética clássica mendeliana. Para a construção do nosso modelo matemático, vamos considerar que a geração da população de mosquitos segue a lei de Hardy–Weinberg.

Tabela 2: Frequências genotípicas obtidas dos cruzamentos

u_1	u_2	u_3	u_4	u_5	u_6	\times
a_{11}	a_{12}, b_{12}	a_{13}, c_{13}	b_{14}, c_{14}	b_{15}	c_{16}	u_1
	a_{22}, b_{22}, e_{22}	$a_{23}, b_{23}, c_{23}, d_{23}$	$b_{24}, c_{24}, d_{24}, e_{24}$	b_{25}, e_{25}	c_{26}, d_{26}	u_2
		a_{33}, c_{33}, f_{33}	$b_{34}, c_{34}, d_{34}, f_{34}$	b_{35}, d_{35}	c_{36}, f_{36}	u_3
			d_{44}, e_{44}, f_{44}	d_{45}, e_{45}	d_{46}, f_{46}	u_4
				e_{55}	d_{56}	u_5
					f_{66}	u_6

Denotando a frequência genotípica de índice ij resultante do cruzamento $u_i \times u_j$, podemos resumir o conjunto de todas as frequências obtidas dos respectivos cruzamentos na tabela 2.

Separando a Eq. 3 a fim de preservar a dinâmica do modelo logístico com captura e considerando a genética que rege cada uma das seis variedades de mosquitos, obtemos um sistema de equação diferenciais que descreve a evolução temporal de cada uma das

seis espécies, representando os termos de reação do modelo. As descrições das variáveis do modelo são dadas por: $u_i(x, t)$ concentração de mosquitos selvagens e transgênicos em (x, t) , onde x é posição, t é tempo e i variando de 1 a 6 a fim de caracterizar cada uma das linhagens obtidas; χ_j é uma constante, onde j está variando de 1 a 6; D é o coeficiente de difusão de mosquitos; v é atrator químico, nesse caso o CO_2 emitido pelos humanos; D_v é o coeficiente de difusão do atrator v . Supondo que o processo de difusão se baseia no modelo quimiotático proposto por Keller–Segel, temos que a dinâmica e o espalhamento de cada população de mosquitos u_1, u_2, u_3, u_4, u_5 e u_6 é descrita pelo seguinte sistema de equações [5]:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial u_1}{\partial t} = D \frac{\partial^2 u_1}{\partial x^2} - \chi_1 \frac{\partial}{\partial x} \left(u_1 \frac{\partial v}{\partial x} \right) + g(\mathbf{u})(a_{11}u_1^2 + \sum_{j=2}^3 (a_{jj}u_j^2 + 2a_{1j}u_1u_j) + 2a_{23}u_2u_3) - \delta u_1 \\ \frac{\partial u_2}{\partial t} = D \frac{\partial^2 u_2}{\partial x^2} - \chi_2 \frac{\partial}{\partial x} \left(u_2 \frac{\partial v}{\partial x} \right) + g(\mathbf{u})(b_{22}u_2^2 + 2 \sum_{j=2, j \neq 3}^5 b_{1j}u_1u_j + 2 \sum_{j=3}^5 b_{2j}u_2u_j + 2 \sum_{j=4}^5 b_{2j}u_3u_j) - \delta u_2 \\ \frac{\partial u_3}{\partial t} = D \frac{\partial^2 u_3}{\partial x^2} - \chi_3 \frac{\partial}{\partial x} \left(u_3 \frac{\partial v}{\partial x} \right) + g(\mathbf{u})(c_{33}u_3^2 + 2 \sum_{j=3, j \neq 5}^6 c_{1j}u_1u_j + 2 \sum_{j=3, j \neq 5}^6 c_{2j}u_2u_j + 2 \sum_{j=4, j \neq 5}^6 c_{2j}u_3u_j) - \delta u_3 \\ \frac{\partial u_4}{\partial t} = D \frac{\partial^2 u_4}{\partial x^2} - \chi_4 \frac{\partial}{\partial x} \left(u_4 \frac{\partial v}{\partial x} \right) + g(\mathbf{u})(d_{44}u_4^2 + 2 \sum_{j=3, j \neq 5}^6 d_{2j}u_2u_j + 2 \sum_{j=4}^5 d_{3j}u_3u_j + 2 \sum_{j=5}^6 d_{4j}u_4u_j + 2d_{56}u_5u_6) - \delta u_4 \\ \frac{\partial u_5}{\partial t} = D \frac{\partial^2 u_5}{\partial x^2} - \chi_5 \frac{\partial}{\partial x} \left(u_5 \frac{\partial v}{\partial x} \right) + g(\mathbf{u})(\sum_{j=2, j \neq 3}^5 e_{jj}u_j^2 + 2 \sum_{j=4}^5 e_{2j}u_2u_j + 2e_{45}u_4u_5) - \delta u_5 \\ \frac{\partial u_6}{\partial t} = D \frac{\partial^2 u_6}{\partial x^2} - \chi_6 \frac{\partial}{\partial x} \left(u_6 \frac{\partial v}{\partial x} \right) + g(\mathbf{u})(\sum_{j=3, j \neq 5}^6 f_{jj}u_j^2 + 2 \sum_{j=4, j \neq 5}^6 f_{3j}u_3u_j + 2f_{46}u_4u_6) - \delta u_6 \\ \frac{\partial v}{\partial t} = D_v \frac{\partial^2 v}{\partial x^2}, \end{array} \right. \quad (4)$$

onde $\mathbf{u} = (u_1, \dots, u_6)$, $g(\mathbf{u}) = \frac{\epsilon}{\sum_{i=1}^6 u_i} - \frac{r}{k}$. As condições iniciais são dadas por:

$$\begin{aligned} u(x, 0) &= \bar{u}(x), & x \in \Omega \\ v(x, 0) &= \bar{v}(x), & x \in \Omega \end{aligned}$$

e condições de contorno do tipo Neumann.

O modelo matemático descrito em 4 descreve a interação e espalhamento de mosquitos selvagens e transgênicos, sendo formulado por um sistema de equações diferenciais parciais do tipo reação-difusão-convecção onde os termos de reação são baseados na formulação dinâmica proposta anteriormente [8]. O termo de difusão-convecção é baseado do modelo quimiotático de Keller-Segel [5], já que a quimiotaxia é um fenômeno convectivo. O modelo é composto por um sistema de seis equações não-lineares acopladas. Devido à complexidade do sistema, encontrar uma solução analítica geral para o problema é tarefa extremamente difícil. Nesse sentido, torna-se indispensável o desenvolvimento de técnicas numéricas para a obtenção da solução aproximada do problema.

3 Simulações Numéricas

Obtemos a solução numérica do modelo utilizando a técnica de decomposição de operadores sequencial, assim, o modelo matemático proposto foi subdividido em dois sistemas que foram resolvidos sequencialmente para cada intervalo de tempo. Foram utilizados os métodos de Runge-kutta de quarta ordem para o subsistema puramente reativo e o método de diferenças finitas para o subsistema difusivo-quimiotático. As simulações numéricas foram obtidas implementando os métodos numéricos e a técnica citada utilizando o software *Matlab*[®]. Logo abaixo, apresentamos algumas simulações do modelo 4.

Experimento 1. *Nesta simulação vamos considerar a dinâmica e o espalhamento de mosquitos selvagens na ausência de CO₂. Para isso, utilizamos as seguintes condições iniciais:*

$$u_1(x, 0) = \begin{cases} \text{sen} \left(\pi \left(\frac{x-9,5}{10,5-9,5} \right) \right) & \text{se } 9,5 \leq x \leq 10,5, \\ 0, & \text{se } 0 < x < 9,5 \text{ e } 10,5 < x < 20, \end{cases} \quad (5)$$

$$u_2(x, 0) = u_3(x, 0) = u_4(x, 0) = u_5(x, 0) = u_6(x, 0) = 0 \text{ e } v(x, 0) = 0. \quad (6)$$

Neste caso o modelo 4 se reduz a um problema de reação-difusão de uma única população (selvagens) e, como pode ser visto nas Figuras 1(a), seu comportamento mostra um espalhamento simétrico em torno da posição $x = 10$ com a dinâmica crescente característica do termo de reação, que permite um crescimento populacional até um patamar.

Experimento 2. *Neste experimento vamos simular a dinâmica e espalhamento da população de mosquitos selvagens e transgênicos na ausência de CO₂, Consideramos a uma distribuição inicial compostas de mesmas quantidades de mosquitos selvagens e transgênicos homocigotos sobre uma mesma região, as demais variedades de mosquitos foram consideradas inicialmente nulas. Para isso, tomamos as seguintes condições iniciais:*

$$u_1(x, 0) = \begin{cases} \text{sen} \left(\pi \left(\frac{x-9,5}{10,5-9,5} \right) \right) & \text{se } 9,5 \leq x \leq 10,5, \\ 0, & \text{se } 0 < x < 9,5 \text{ e } 10,5 < x < 20. \end{cases} \quad (7)$$

$$u_5(x, 0) = \begin{cases} \text{sen} \left(\pi \left(\frac{x-9,5}{10,5-9,5} \right) \right) & \text{se } 9,5 \leq x \leq 10,5, \\ 0, & \text{se } 0 < x < 9,5 \text{ e } 10,5 < x < 20. \end{cases} \quad (8)$$

$$u_6(x, 0) = \begin{cases} \text{sen} \left(\pi \left(\frac{x-9,5}{10,5-9,5} \right) \right) & \text{se } 9,5 \leq x \leq 10,5, \\ 0, & \text{se } 0 < x < 9,5 \text{ e } 10,5 < x < 20. \end{cases} \quad (9)$$

$$u_2(x, 0) = u_3(x, 0) = u_4(x, 0) = 0 \text{ e } v(x, 0) = 0 \quad (10)$$

A Figura 1(b) mostra a dinâmica e espalhamento da população de mosquitos selvagens, este espalhamento se dá pelo processo de difusão-reação já que não há efeito quimiotático do CO₂. Comparando a Figura 1(a) com a Figura 1(b) podemos perceber uma redução significativa da população de mosquitos selvagens, embora tenhamos acrescentado os mosquitos transgênicos ao invés de substituir parte da população inicial de mosquitos selvagens por estes modificados.

Experimento 3. Nesse experimento vamos simular o efeito do CO_2 no comportamento da dinâmica e espalhamento de mosquitos, considerando uma composição inicial de mosquitos selvagens e transgênicos. Assumimos para os mosquitos transgênicos homocigotos e heterocigotos uma redução de 50% da capacidade de detecção de CO_2 em relação aos selvagens e transgênicos heterocigotos, dessa forma assumimos $\chi_i = 1$ e $\chi_j = 0,5$, $i = 1, 2, 3$ e $j = 4, 5, 6$. considerar a distribuição inicial de CO_2 sobre a mesma região onde estão localizados os focos de mosquitos. Assim, tomamos a seguinte condições iniciais:

$$u_1(x, 0) = \begin{cases} \text{sen} \left(\pi \left(\frac{x-9,5}{10,5-9,5} \right) \right) & \text{se } 9,5 \leq x \leq 10,5, \\ 0, & \text{se } 0 < x < 9,5 \text{ e } 10,5 < x < 20, \end{cases} \quad (11)$$

$$u_5(x, 0) = \begin{cases} \text{sen} \left(\pi \left(\frac{x-9,5}{10,5-9,5} \right) \right) & \text{se } 9,5 \leq x \leq 10,5, \\ 0, & \text{se } 0 < x < 9,5 \text{ e } 10,5 < x < 20, \end{cases} \quad (12)$$

$$u_6(x, 0) = \begin{cases} \text{sen} \left(\pi \left(\frac{x-9,5}{10,5-9,5} \right) \right) & \text{se } 9,5 \leq x \leq 10,5, \\ 0, & \text{se } 0 < x < 9,5 \text{ e } 10,5 < x < 20, \end{cases} \quad (13)$$

$$v(x, 0) = \begin{cases} \text{sen} \left(\pi \left(\frac{x-9,5}{10,5-9,5} \right) \right) & \text{se } 9,5 \leq x \leq 10,5, \\ 0, & \text{se } 0 < x < 9,5 \text{ e } 10,5 < x < 20, \end{cases} \quad (14)$$

$$u_2(x, 0) = u_3(x, 0) = u_4(x, 0) = 0. \quad (15)$$

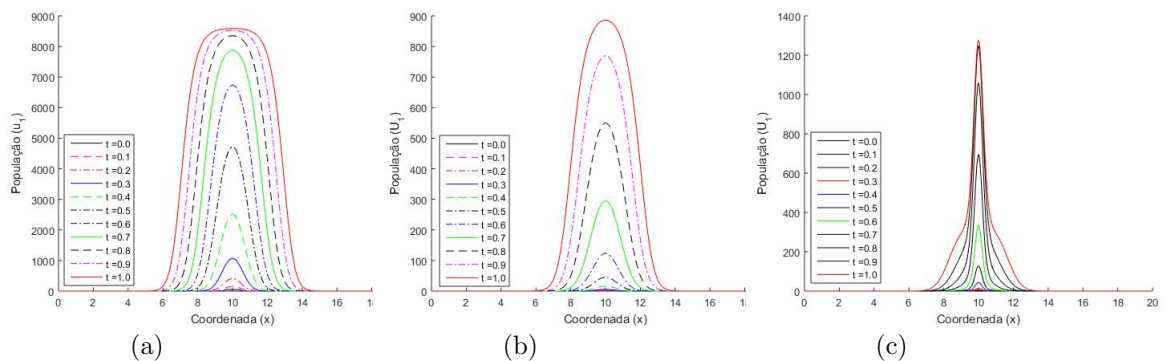


Figura 1: Dinâmica e espalhamento da população de mosquitos selvagens, com condições iniciais dos experimentos 1, 2 e 3

A Figura 1(c) a população de mosquitos selvagens se mantém mais concentradas, apresentando pouco espalhamento devido a sua forte atração pelo CO_2 , difunde-se mais lentamente do que os mosquitos já que apresenta coeficiente de difusão menor.

4 Conclusões

No modelo matemático proposto foram contemplados diferentes níveis de quimiotaxia, próprios a cada uma das populações, e representados pelo parâmetro χ_i ; nas simulações numéricas realizadas considero-se uma redução em 50% na capacidade de detecção de CO_2

para fêmeas transgênicas homozigotas e heteroalélicas e foi verificada uma atração ao fluxo de CO_2 menos intensa do que aquela observada nos selvagens e transgênicos heterozigotos. Esse comportamento obtido nas simulações está de acordo com as premissas adotadas na formulação do modelo matemático. Além disso, houve redução notável da população de mosquitos selvagens quando esta interagiu com populações transgênicas.

Agradecimentos

O primeiro autor agradece a Deus, CAPES, CEFET-MG, aos demais autores, familiares e amigos.

Referências

- [1] F. Anwar, and et al. Dengue virus epidemics: A recent report of 2017 from district Mardan, Khyber Pakhtunkhwa province, Pakistan, *International Journal of Mosquito Research*, 6(1):46-49, 2019. ISSN: 2348-5906.
- [2] Boletim Epidemiológico. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 7 de 2018, *Secretaria de Vigilância em Saúde— Ministério da Saúde*, volume 49, 2018. ISSN: 2358-9450.
- [3] T. N. L. Camara. Emerging arboviruses and public health challenges in Brazil, *Revista de Saúde Pública*, volume 50:36, 2016. ISSN: 1518-8787.
- [4] C. J. McMeniman, and et al. Multimodal Integration of Carbon Dioxide and Other Sensory Cues Drives Mosquito Attraction to Humans, *Cell*, 156(5):1060-1071, 2014. DOI: 10.1016/j.cell.2013.12.044.
- [5] J. D. Murray. *Mathematical Biology 1. An Introduction*. Springer, 2002.
- [6] M. F. Oliveira, and et al. A dinâmica de Mosquitos Selvagens e Transgênicos, XIX Encontro Nacional de Modelagem Computacional e VII Encontro de Ciência e Tecnologia de Materiais, 2016. (to appear).
- [7] V. Romeo-Aznar, and et al. Mosquito-borne transmission in urban landscapes: the missing link between vector abundance and human density, *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, volume 285: 20180826, 2018. DOI: 10.1098/rspb.2018.0826.
- [8] A. P. Wyse, and et al. Modelagem da Interação entre Mosquitos Selvagens e Transgênicos, Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics, volume 4, 2016. DOI: 10.5540/03.2016.004.01.0083.