



Universidade Federal da Paraíba
Centro de Informática
Programa de Pós-Graduação em Modelagem Matemática e Computacional

TRANSMISSÃO DE MALÁRIA BASEADA NA DINÂMICA DA INTERAÇÃO
ENTRE MOSQUITOS SELVAGENS E TRANSGÊNICOS USANDO A
GENÉTICA MENDELIANA E A TÉCNICA DE REAÇÃO EM CADEIA
MUTAGÊNICA

Aline Costa de Meneses

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Modelagem
Matemática e Computacional, UFPB, da
Universidade Federal da Paraíba, como parte
dos requisitos necessários à obtenção do título
de Mestre em Modelagem Matemática e
Computacional.

Orientadores: Ana Paula Pintado Wyse
Antônio José Boness dos Santos

João Pessoa
Dezembro de 2018

TRANSMISSÃO DE MALÁRIA BASEADA NA DINÂMICA DA INTERAÇÃO
ENTRE MOSQUITOS SELVAGENS E TRANSGÊNICOS USANDO A
GENÉTICA MENDELIANA E A TÉCNICA DE REAÇÃO EM CADEIA
MUTAGÊNICA

Aline Costa de Meneses

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO PROGRAMA DE
PÓS-GRADUAÇÃO EM MODELAGEM MATEMÁTICA E COMPUTACIONAL
(PPGMMC) DO CENTRO DE INFORMÁTICA DA UNIVERSIDADE FEDERAL
DA PARAÍBA COMO PARTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A
OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM CIÊNCIAS EM MODELAGEM
MATEMÁTICA E COMPUTACIONAL.

Examinada por:

Ana Paula Wyse

Prof. Ana Paula Pintado Wyse, D.Sc.

Antônio Boness

Prof. Antônio José Boness dos Santos, D.Sc

Juarez Azevedo

Prof. Juarez dos Santos Azevedo, D.Sc.

Sérgio de Carvalho Bezerra

Prof. Sérgio de Carvalho Bezerra, D.Sc

JOÃO PESSOA, PB – BRASIL

DEZEMBRO DE 2018

M21m

Meneses, Aline Costa de

Transmissão de Malária baseada na Dinâmica da Interação entre Mosquitos Selvagens e Transgênicos usando a Genética Mendeliana e a Técnica de Reação em Cadeia Mutagênica / Aline Costa de Meneses. – João Pessoa, 2018.

[76, f. il.;

Orientadores: Ana Paula Pintado Wyse, Antônio José Boness dos Santos

Dissertação (mestrado) – UFPB/CI/PPGMMC.

Referências Bibliográficas: p. **[55 – 57]**

1. Mosquitos Transgênicos. 2. MCR. 3. Genética Mendeliana.

UFPB/BC

CDU: 719.6(043)

*Tudo tem seu tempo determinado
e há tempo para todo propósito
debaixo do céu. Ec.3:1*

Agradecimentos

Gostaria de agradecer a Deus, aos meu familiares, ao meu marido Lipson, amigos (Marlos em especial), orientadores (Ana Wyse em especial) e a CAPES pelo suporte financeiro através do Edital CAPES/FAPESQ 03/2016 e a todos que contribuíram de alguma forma com a realização desta conquista me ajudando a chegar até aqui.

Resumo da Dissertação apresentada ao PPGMMC/CI/UFPB como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Mestre em Ciências (M.Sc.)

TRANSMISSÃO DE MALÁRIA BASEADA NA DINÂMICA DA INTERAÇÃO
ENTRE MOSQUITOS SELVAGENS E TRANSGÊNICOS USANDO A
GENÉTICA MENDELIANA E A TÉCNICA DE REAÇÃO EM CADEIA
MUTAGÊNICA

Aline Costa de Meneses

Dezembro/2018

Orientadores: Ana Paula Pintado Wyse
Antônio José Boness dos Santos

Programa: Modelagem Matemática e Computacional

Recentes avanços na manipulação genética viabilizaram a obtenção de mosquitos refratários a doenças, de forma que o transgene que bloqueia o ciclo do protozoário no mosquito se propague através dos seus descendentes. O estudo com os mosquitos transgênicos é uma alternativa promissora para a redução da malária, apesar disso, disseminar genes que controlem uma população de mosquitos selvagens tem sido um desafio até os dias de hoje. Experiências e avanços tecnológicos com a enzima CRISPR/Cas9 através da técnica de Reação em Cadeia Mutagênica (MCR) tem trazido mudanças para este cenário. Nesse contexto, a busca por modelos matemáticos que descrevam a dinâmica da interação entre populações de mosquitos que vivem em uma mesma área geográfica tem sido viabilizada gerando simulações e experimentos, verificando o comportamento das populações de mosquitos selvagens e transgênicos. Dessa forma, o objetivo deste trabalho é propor um modelo matemático do tipo θ -logístico para descrever a dinâmica de interação dos mosquitos, com base nas diferenças entre a genética clássica mendeliana e a técnica MCR, e considerando populações humanas na modelagem. Busca-se assim, resultados mais precisos da implementação do gene mutante, visando a melhor metodologia para diminuir os índices de malária com esta técnica. Neste modelo será utilizado o método Runge-Kutta de quarta ordem para a resolução numérica aproximada das equações diferenciais utilizadas no modelo adotado. Os cenários obtidos das simulações para

diferentes valores de θ e f ilustram a pertinência desse tipo de sistema para a modelagem proposta, fornecendo diretrizes sobre as diferenças entre o modelo genético mendeliano e a técnica MCR.

Abstract of Dissertation presented to PPGMMC/CI/UFPB as a partial fulfillment
of the requirements for the degree of Master of Science (M.Sc.)

TRANSMISSION OF MALARIA BASED ON THE DYNAMICS OF
INTERACTION BETWEEN WILD AND TRANSGENIC MOSQUITOES
USING MENDELIAN GENETICS AND A MUTAGENIC CHAIN REACTION
TECHNIQUE

Aline Costa de Meneses

December/2018

Advisors: Ana Paula Pintado Wyse
Antônio José Boness dos Santos

Program: Computational Mathematical Modelling

Recent advances in genetic manipulation have made it possible to obtain mosquitoes that are refractory to diseases, so that the transgene that blocks the cycle of the protozoan in the mosquito propagates through its descendants. The study of transgenic mosquitoes is a promising alternative for the reduction of malaria, yet disseminating genes that control a wild mosquito population has been a challenge to this day. Experiments and technological advances with the enzyme CRISPR / Cas9 through the Mutagenic Chain Reaction (MCR) technique have brought changes to this scenario. In this context, the search for mathematical models that describe the dynamics of the interaction between populations of mosquitoes living in the same geographic area has been made possible by generating simulations and experiments, verifying the behavior of populations of wild and transgenic mosquitoes. Thus, the objective of this work is to propose a mathematical model of the θ -logistic type to describe the interaction dynamics of mosquitoes, based on the differences between classic Mendelian genetics and the MCR technique, and considering human populations in the modeling. Thus, more precise results of the implementation of the mutant gene are sought, aiming at the best methodology to reduce malaria indices with this technique. In this model the fourth-order Runge-Kutta method will be used for the approximate numerical resolution of the differential equations used in the adopted model. The scenarios obtained from the simulations for different values of θ and f illustrate the pertinence of this type of system for the proposed modeling,

providing guidelines on the differences between the Mendelian genetic model and the MCR technique.

Sumário

| | |
|--|------|
| <u>Lista de Figuras</u> | xii |
| <u>Lista de Tabelas</u> | xiii |
| <u>Lista de Símbolos</u> | xiv |
| <u>Lista de Abreviaturas</u> | xvii |
| <u>1 Introdução</u> | 1 |
| <u>2 Equações Clássicas</u> | 4 |
| 2.1 Modelos Clássicos da Dinâmica Populacional | 4 |
| 2.1.1 Modelos de Malthus e Verhulst | 4 |
| 2.2 Modelo θ -Logístico | 8 |
| 2.2.1 Solução Geral do Modelo θ -Logístico | 9 |
| <u>3 Formulação do Modelo</u> | 12 |
| 3.1 Genética Clássica Mendeliana | 15 |
| 3.2 Modelo de Reação em Cadeia Mutagênica: MCR | 17 |
| 3.2.1 Tecnologia MCR para o <i>Anopheles stephensi</i> | 18 |
| 3.2.2 Modelo matemático para o caso MCR | 19 |
| 3.3 Existência de Soluções Positivas e Resultados de Estabilidade | 20 |
| 3.3.1 Teoremas | 21 |
| <u>4 Simulações Numéricas da Dinâmica de Mosquitos Selvagens e Transgênicos</u> | 25 |
| 4.1 Simulações para o modelo mendeliano: $f = 0$ | 26 |
| 4.2 Simulações para o modelo MCR com taxa de sucesso $f = 0, 2$ | 29 |
| 4.3 Simulações para o modelo MCR com taxa de sucesso $f = 0, 5$ | 32 |
| <u>5 Influência dos Transgênicos na Redução da Malária</u> | 37 |
| 5.1 Análise do Modelo | 39 |
| 5.1.1 Estudo do Número Reprodutivo Básico | 40 |

| | |
|--|-----------|
| 6 Simulações da Interação entre Populações Humanas e de Mosquitos | 47 |
| 7 Conclusão | 53 |
| Referências Bibliográficas | 55 |
| A Método de Runge-Kutta | 58 |
| A.1 Método de Runge-Kutta de Ordem 4 | 58 |

Listas de Figuras

| | |
|--|----|
| 2.1 População em função do tempo para diferentes taxas de crescimento relativo | 5 |
| 2.2 Solução do Modelo de Verhulst Contínuo | 7 |
| 4.1 Populações de mosquitos selvagens e transgênicos em função do tempo nas condições $\theta = 1$ e $f = 0$ | 27 |
| 4.2 Populações de mosquitos selvagens e transgênicos em função do tempo nas condições $\theta = 2$ e $f = 0$ | 28 |
| 4.3 Populações de mosquitos selvagens e transgênicos em função do tempo nas condições $\theta = 0,5$ e $f = 0$ | 29 |
| 4.4 Populações de mosquitos selvagens e transgênicos em função do tempo nas condições $\theta = 1$ e $f = 0,2$ | 30 |
| 4.5 Populações de mosquitos selvagens e transgênicos em função do tempo nas condições $\theta = 2$ e $f = 0,2$ | 31 |
| 4.6 Populações de mosquitos selvagens e transgênicos em função do tempo nas condições $\theta = 0,5$ e $f = 0,2$ | 32 |
| 4.7 Populações de mosquitos selvagens e transgênicos em função do tempo nas condições $\theta = 1$ e $f = 0,5$ | 33 |
| 4.8 Populações de mosquitos selvagens e transgênicos em função do tempo nas condições $\theta = 2$ e $f = 0,5$ | 34 |
| 4.9 Populações de mosquitos selvagens e transgênicos em função do tempo nas condições $\theta = 0,5$ e $f = 0,5$ | 35 |
| 5.1 Número Reprodutivo Básico para $R_0 > 1$ | 45 |
| 5.2 Número Reprodutivo Básico para $R_0 < 1$ | 46 |
| 6.1 População de Humanos e Mosquitos infectados, sem transgênicos, considerando $T = 25^\circ C$, $p_1 = 0,65$, $p_2 = 0,25$ e $p_3 = 0,1$ | 49 |
| 6.2 População de Humanos e Mosquitos infectados, sem transgênicos, considerando $T = 25^\circ C$, $p_1 = 1$, $p_2 = p_3 = 0$ | 50 |
| 6.3 População de Humanos e Mosquitos infectados, com transgênicos, considerando $T = 25^\circ C$, $p_1 = 0,65$, $p_2 = 0,25$ e $p_3 = 0,1$ | 51 |

Lista de Tabelas

| | |
|---|----|
| 3.1 Frequências de descendência genotípica obtidas de combinações esperadas de acasalamento entre mosquitos selvagens e transgênicos heterozigotos e transgênicos homozigotos | 14 |
| 3.2 Frequências de descendência genotípica obtidas de todas as combinações esperadas de acasalamento entre mosquitos selvagens e os transgênicos heterozigotos e homozigotos de acordo com a genética clássica mendeliana | 16 |
| 3.3 Frequências genotípicas considerando a herança Mendeliana e a técnica MCR | 20 |
| 4.1 Tempo Aproximado para Estabilização | 35 |
| 6.1 Coeficientes para o modelo da Dinâmica de Populações de Humanos e Mosquitos | 47 |

Lista de Símbolos

| | |
|--------------|--|
| N | População total de Mosquitos, p. 5 |
| r_1 | Taxa de Crescimento Relativa, p. 5 |
| t | Instante de Tempo, p. 5 |
| r_2 | Taxa de Crescimento Relativa, p. 5 |
| N_0 | População Inicial de Mosquitos, p. 6 |
| r | Taxa Intrínseca de Crescimento, p. 6 |
| K | Capacidade Suporte, p. 6 |
| B | Taxa de Predação Máxima, p. 8 |
| A | População de Transição ou Ativação, p. 8 |
| H | Captura a uma Taxa Constante, p. 8 |
| $\delta_2 N$ | Fator de Densidade (captura), p. 8 |
| θ | Constante Real, p. 9 |
| ϵ | Taxa de Emergência para a Fase Adulta, p. 10 |
| δ_1 | Taxa de Mortalidade Devido a Causas Naturais, p. 10 |
| R | Saldo entre a Taxa de Emergência à Fase Adulta e a Taxa Total de Mortandade, p. 11 |
| N^* | População de Equilíbrio para o Modelo θ -logístico com Captura, p. 11 |
| u_1 | População dos Mosquitos Selvagens, p. 12 |
| u_2 | População dos Mosquitos Transgênicos Heterozigotos, p. 12 |
| u_3 | População dos Mosquitos Transgênicos Homozigotos, p. 12 |

| | |
|----------|---|
| δ | Taxa de Mortalidade Total, p. 13 |
| aa | Genótipo Homozigoto Recessivo, p. 13 |
| Aa | Genótipo Heterozigoto, p. 13 |
| AA | Genótipo Homozigoto Dominante, p. 13 |
| a | Alelo Selvagem, p. 13 |
| A | Alelo Transgênico, p. 13 |
| p | Frequência do Alelo Selvagem a , p. 13 |
| q | Frequência do Alelo Transgênico A , p. 13 |
| a_{ij} | Génotipos obtidos dos Mosquitos Selvagens, p. 14 |
| b_{ij} | Génotipos obtidos dos Mosquitos Transgênicos Heterozigotos, p. 14 |
| c_{ij} | Génotipos obtidos dos Mosquitos Transgênicos Homozigotos, p. 14 |
| f | Taxa de Sucesso, p. 20 |
| H_s | Indivíduos Suscetíveis, p. 37 |
| H_e | Indivíduos Expostos, p. 37 |
| H_i | Indivíduos Infectados, p. 37 |
| U_{1s} | Mosquitos Selvagens Suscetíveis, p. 37 |
| U_{1e} | Mosquitos Selvagens Expostos, p. 37 |
| U_{1i} | Mosquitos Selvagens Infectados, p. 37 |
| U_2 | Mosquitos Transgênicos Heterozigotos, p. 37 |
| U_3 | Mosquitos Transgênicos Homozigotos, p. 37 |
| μ | Taxa de Nascimento como de Mortalidade para Humanos por unidade de tempo, p. 39 |
| a | Taxa de Picadas em Humanos por um Único Mosquito por unidade de tempo, p. 39 |

- b Número Relativo de Picadas Infecciosas em Humanos Suscetíveis que Produz uma Infecção Efetiva, p. 39
- c Número relativo de picadas de mosquitos suscetíveis em pessoas infectadas que produz uma infecção eficaz para o mosquito, p. 39
- η Taxa de Infecção de Humanos Expostos por Unidade de Tempo, p. 39
- α Taxas de Infecção de Mosquitos Expostos por Unidade de Tempo, p. 39
- p_j Proporção de Humanos Infectados Submetido ao Nível de Tratamento, p. 39
- ϕ Taxa de Recuperação para p_j por unidade de tempo, p. 39
- R_0 Número Reprodutivo Básico, p. 40
- R_0^* Número Reprodutivo Básico com a Presença de Mosquitos Transgênicos, p. 44

Lista de Abreviaturas

| | |
|-------------|--|
| SM1 | Salivary Gland and Midgut Binding Peptide 1, p. 1 |
| PLA2 | Phospholipase A2, p. 1 |
| CRISP | Repetições Palindrômicas Curtas Agrupadas e Regularmente Interespacadas , p. 1 |
| MCR | Reação em Cadeia Mutagênica, p. 1 |
| RNA | Ácido Ribonucleico, p. 18 |
| HDR | Reparo Dirigido por Homologia, p. 18 |
| DNA | Ácido Desoxirribonucleico, p. 18 |
| gRNA | Guia de RNA, p. 18 |
| <i>SEIS</i> | Suscetível-Exposto-Infectado-Suscetível, p. 37 |

Capítulo 1

Introdução

Os recentes avanços na manipulação genética estão tornando viável a obtenção de mosquitos refratários a doenças. A ideia é que estes mosquitos acasalem com os mosquitos selvagens, propagando o transgene que bloqueia o ciclo do protozoário no mosquito e fixando-o na população. O primeiro mosquito *Anopheles* refratário a malária foi desenvolvido em 2002 usando uma técnica desenvolvida por Catteruccia et al. [3] e a partir dessa técnica dois tipos de modificação genética foram testadas para mosquitos *Anopheles stephensi* usando o promotor CP (carboxypeptidase), um deles expresando um peptídeo sintético SM1 (salivary gland and midgut binding peptide 1) e o outro expressando a enzima PLA2 (phospholipase A2), presente em veneno de abelhas. A modificação genética com SM1 mostrou ser estável e não altera o *fitness* do *Anopheles stephensi* [16], ou seja, não altera o seu comportamento em relação ao sucesso de acasalamento.

Mais recentemente, em 2015, Gantz e Bier [9] desenvolveram um método baseado no CRISPR/Cas9 auto-propagativo. Trata-se de uma tecnologia de edição de genoma, que converte mutações heterozigotas em homozigotas. Este mecanismo de acionamento artificial, chamado de reação em cadeia mutagênica (MCR), foi testado para *Drosophila melanogaster* com 97% de eficiência [9].

Entretanto, não basta apenas liberar mosquitos transgênicos na natureza objetivando reduzir ou eliminar enfermidades, sem saber como será a interação desses indivíduos com os selvagens, ou qual a quantidade ideal de soltura, como será a dispersão e aumento populacional, entre muitos outros aspectos. Nesse contexto, modelos matemático-computacionais foram sendo desenvolvidos a fim de estudar os parâmetros inerentes ao contato entre essas populações de mosquitos, de modo a fornecer as melhores ações no tocante a liberação de transgênicos sem que isso acarrete danos a natureza ou aos seres vivos presentes nas proximidades.

Modelos matemáticos que descrevem a interação entre populações de mosquitos selvagens e transgênicos têm aparecido com mais frequência na literatura, desde modelos mais simples como proposto por Li em 2004 [12], até versões mais complexas,

como proposto por Wyse et al. [24], no qual o modelo preserva as características biológicas da espécie e considera a zigosidade da população transgênica (homozigotos e heterozigotos).

O modelo matemático apresentado neste trabalho baseia-se em estratégias destinadas aos mosquitos geneticamente modificados que são projetados para ter uma capacidade de transmissão reduzida de um determinado patógeno, férteis e capazes de propagar e perpetuar sua característica hereditária na população de mosquitos selvagens.

Em 2015, Unckless et al. [21] adotaram o modelo Wright-Fisher com acasalamento aleatório supondo uma população de tamanho infinito, para determinar a existência e a estabilidade do equilíbrio interno quando há um custo de adaptação para o alelo MCR [9], resultando em condições para a fixação e invasão de genes com sucesso. Em 2018, Noble et al. [18] propuseram um modelo baseado em Moran para avaliar a eficiência de disseminação da auto-propagação de populações transgênicas finitas considerando os alelos resistentes, sugerindo seu uso para suprimir populações selvagens de mosquitos transmissores da malária.

Estudos como esses permitem a realização de programas sustentáveis de controle genético, auxiliando as agências de saúde pública na tomada de decisões, indicando a quantidade de transgênicos necessários, qual composição genética é mais apropriada, o momento ideal e local para liberação, além das implicações de custo. Estudos mostraram uma redução na capacidade reprodutiva e de sobrevivência da versão transgênica do mosquito *A. stephensi* em relação ao selvagem quando foram utilizadas linhagens transgênicas homozigotas [4] e nenhum efeito significativo quando as linhas heterozigotas foram utilizadas. Um dos fatores conhecidos que pode resultar nessa redução de aptidão física é a depressão por endogamia associada à criação de mosquitos transgênicos homozigotos, que tendem a acasalar-se apenas entre si, não interagindo corretamente com os mosquitos selvagens, levando ao isolamento e consequente redução do número de indivíduos transgênicos.

Neste trabalho, propomos um modelo matemático que descreve a dinâmica de interação por meio do acasalamento entre mosquitos transgênicos e selvagens, com a disseminação do transgene que determina a interrupção de um processo epidemiológico. Para isso foi considerado a genética clássica mendeliana e a técnica MCR. Nesse modelo, os mosquitos transgênicos são diferenciados de acordo com sua zigosidade, sendo heterozigotos ou homozigotos. A interação entre mosquitos descreve um efeito de dependência de densidade para taxas vitais e impõe uma limitação populacional que ocorre de acordo com a capacidade suporte. Além disso, a formulação do modelo se dá sobre populações em números absolutos, preservando parâmetros que podem descrever futuramente efeitos regionais como sazonalidade, estocasticidade, entre outros. Adicionalmente, foi proposto um modelo que contempla a interação en-

tre mosquitos selvagens e transgênicos com populações humanas, abrangendo dessa forma, o ciclo completo de infecção mosquito-humano-mosquito.

Neste sentido, o objetivo desta dissertação é propor uma versão mais abrangente do modelo apresentado por Wyse [24] para analisar os resultados e experimentos obtidos através de um sistema de equações diferenciais ordinárias.

A solução numérica obtida, a partir de diferentes condições iniciais, mostra alguns dos possíveis cenários a serem discutidos para investigar a disseminação de mosquitos transgênicos, em uma população selvagem, bem como sua influência na redução da incidência de malária.

Para isso, serão apresentados no *Capítulo 2* os modelos clássicos da dinâmica de populações relacionadas a proposta deste trabalho. No *Capítulo 3* será abordada a formulação do modelo matemático descrito por um sistema de equações diferenciais ordinárias não-lineares que descreve a relação entre populações selvagens e transgênicas ao longo do tempo e serão investigadas a existência de soluções positivas e resultados de estabilidade no modelo adotado para atestar a funcionalidade das equações que definem o modelo que estuda a dinâmica das populações de mosquitos. No *Capítulo 4* serão mostrados os simulações numéricas da dinâmica de mosquitos com a aplicação do modelo com base na genética mendeliana e no MCR. No *Capítulo 5* será abordado a dinâmica de interação entre populações humanas com mosquitos selvagens e transgênicos. O *Capítulo 6* refere-se as simulações inerentes à interação entre populações humanas e de mosquitos. Finalmente, no *Capítulo 7* será realizada uma breve discussão sobre os resultados e conclusões obtidas dos capítulos anteriores.

Capítulo 2

Equações Clássicas

2.1 Modelos Clássicos da Dinâmica Populacional

A dinâmica populacional consiste em analisar o crescimento das populações ao longo do tempo, destacando diversos fatores que contribuem ou não para o desenvolvimento das espécies de acordo com o nível de complexidade desejado para descrever a maneira confiável a evolução de determinada população. Assunto tratado na área de ciências humanas, em meados do século XVIII, Thomas Malthus, estatístico, desenvolveu uma teoria chamada de “Malthusianismo” que relacionava o aumento da quantidade de pessoas na população com o aumento na quantidade de alimentos fornecida, chegando a conclusão que, em um determinado tempo, existiriam mais pessoas e pouca ou nenhuma oferta de alimentos. Nesse contexto, a população cresce numa progressão geométrica e o aumento da quantidade de alimentos em progressão aritmética, o qual nos leva a acreditar em um futuro de fome e guerra. O estudo da modelagem matemática aplicada à dinâmica populacional ganhou destaque, surgindo novos modelos matemáticos mais condizentes com a realidade da dinâmica populacional, como o modelo de Verhulst, também conhecido como modelo logístico e sua forma mais geral, o modelo θ -logístico.

2.1.1 Modelos de Malthus e Verhulst

O modelo mais simples para a análise do crescimento de populações de organismos é o modelo proposto por Thomas Malthus, em 1798, [14]. Esse modelo pressupõe que a variação relativa da população é constante. Dessa forma, a população varia proporcionalmente a própria população em cada instante de tempo, sendo descrita pelo modelo contínuo de Malthus:

$$\frac{dN}{dt} = r_1 N(t), \quad (2.1)$$

onde, $N(t)$ representa a população de mosquitos no instante t e r_1 é a taxa de crescimento relativa, constante, definida como a diferença entre a taxa de natalidade e a taxa de mortalidade. Considerando a condição inicial $N(0) = N_0$, que é a população inicial de mosquitos, temos um Problema de Valor Inicial (PVI) cuja solução é:

$$N(t) = N_0 e^{r_1 t} \quad (2.2)$$

Analizando de maneira geral, temos uma solução no tempo contínuo para $r_1 > 0$, $r_1 = 0$ e $r_1 < 0$ para o modelo de Malthus de acordo com a figura abaixo.

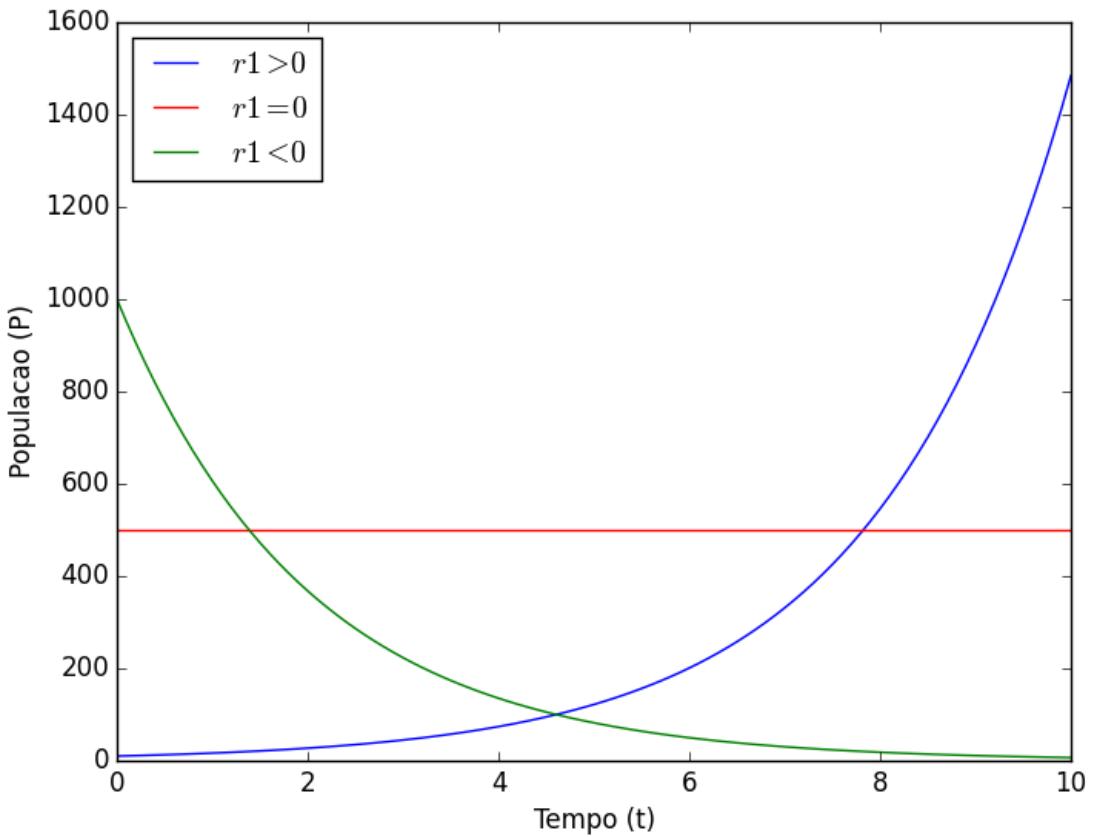


Figura 2.1: População em função do tempo para diferentes taxas de crescimento relativo

Perceba que denotando $N(t)$ o número de pessoas em uma determinada área geográfica, num instante de tempo t podemos escrever o modelo de Malthus num tempo discreto, verificando que o crescimento populacional de Malthus pode ser dado por:

$$N(t+1) = r_2 N(t) \quad (2.3)$$

onde a constante $r_2 > 0$ é a taxa de crescimento populacional. Colocando como condição inicial $N(0) = N_0$, obtemos a solução da forma discreta do modelo de Malthus dada por:

$$N(t) = r_2^t N_0 \quad (2.4)$$

Nota-se a relação entre as constantes r_1 e r_2 no caso contínuo e discreto nas equações (2.2) e (2.4) onde $r_1 = \ln(r_2)$.

Este modelo de crescimento exponencial não poderia se concretizar de forma perpétua para populações, devido à escassez de recursos e de super lotação, dessa forma, para abarcar essas limitações a taxa de crescimento relativo deve diminuir quando N se torna suficientemente grande. Isso significa que essa taxa depende de N .

Logo, $\frac{dN}{dt} = r(N)N$, assim $r(N)$ é um polinômio e ocorrem as seguintes situações:

- Se o grau é 0 temos o modelo proposto por Malthus;
- Se o grau é 1 temos o modelo proposto por Verhulst;
- Se o grau é maior que 1 ou entre 0 e 1 temos o modelo θ - logístico.

O modelo de Verhulst estabelece que a população irá se estabilizar ao atingir um patamar máximo chamado capacidade suporte (K), que é a capacidade máxima de indivíduos que o ambiente é capaz de suportar, geralmente representada por uma função que guarda uma dependência intrínseca com características específicas do meio a que ela está submetida e r é a taxa intrínseca de crescimento. Por exemplo, dependência do espaço que a população demanda, disponibilidade de recursos alimentares, oportunidade de acasalamento e outros. O termo $-rN^2/K$ na equação (2.5) indica uma competição intraespecífica ocorrendo em virtude dos limitados recursos necessários à sobrevivência da espécie.

Para populações maiores do que uma certa capacidade suporte K , a taxa de crescimento per capita torna-se negativa isto é a taxa de mortalidade é superior a de nascimento. Para o caso particular em que $r(N)$ é linear temos a equação (2.5) conhecida como equação de Verhulst:

$$\frac{dN}{dt} = rN \left(1 - \frac{N}{K}\right) \quad (2.5)$$

Foi definida por Pierre Verhulst em 1834 para estudos demográficos das populações da França e Bélgica, e redescoberto por Raymond Pearl e Lowell Reed para o estudo da população dos Estados Unidos, constitui um dos modelos mais importantes para descrever o crescimento populacional de várias espécies. A partir de

então esse modelo, conhecido como equação logística, ganhou maior destaque sendo citado, em muitos textos, como modelo de Verhulst Pearl.

A solução particular para o modelo contínuo pode ser facilmente obtida pelo método de separação de variáveis, resultando em:

$$N(t) = \frac{N_0 K}{(K - N_0)e^{-rt} + N_0} \quad (2.6)$$

onde $N_0 = N(0)$.

Para o modelo de Verhulst apresentamos abaixo uma solução gráfica para diferentes condições iniciais com $r > 0$ (vide Figura 2.2)

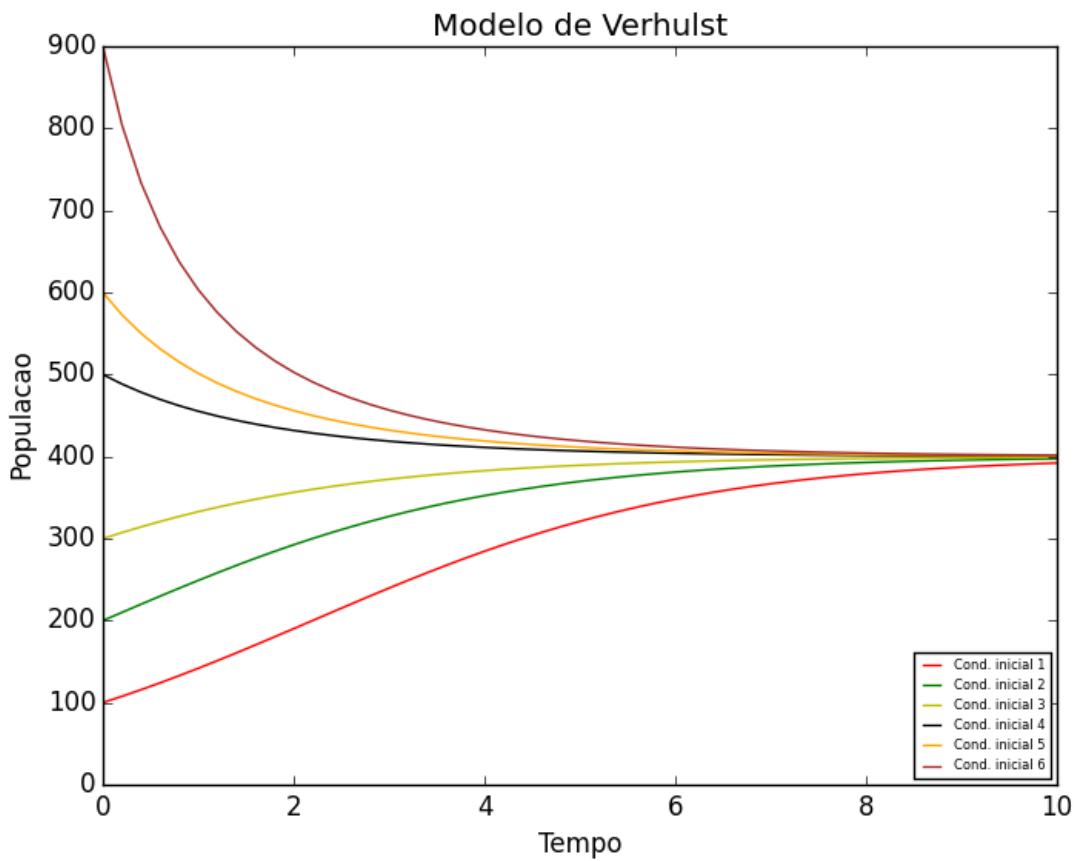


Figura 2.2: Solução do Modelo de Verhulst Contínuo

Fazendo uma análise do comportamento qualitativo do modelo de Verhulst verificamos que:

- Se $N_0 < K$ então $N_0 < N(t) < K$, logo $N(t)$ cresce tendendo para K e $\frac{dN}{dt} > 0$;
- Se $N_0 > K$ então $N(t)$ tende a K , decrescendo e conforme (2.5) teremos $\frac{dN}{dt} < 0$.

O modelo de Verhulst, assim como outros modelos, pode ser adaptado para descrever de maneira simplificada efeitos provocados por agentes externos (predadores, por exemplo) sem que, necessariamente, tenhamos que acrescentar equações para descrevê-los. Para isso é necessário que se tenha conhecimento das perdas quantitativas que estes efeitos causam na população. Nesse caso, obtemos o modelo com captura

$$\frac{dN}{dt} = rN \left(1 - \frac{N}{K}\right) - f(N), \quad (2.7)$$

onde $f(N)$ descreve a ação dos agentes externos na redução da população $N(t)$. Um exemplo é o modelo proposto por Ludwig (1978), para a dinâmica populacional de um tipo de lagartas levando em conta a predação por pássaros como cita [17].

$$\frac{dN}{dt} = rN \left(1 - \frac{N}{K}\right) - \frac{BN^2}{A^2 + B^2} \quad (2.8)$$

onde A é uma população de transição ou ativação e B é a taxa de predação máxima.

Outro exemplo interessante é o modelo de pesca, [19], dada pela equação:

$$\frac{dN}{dt} = rN \left(1 - \frac{N}{K}\right) - H \quad (2.9)$$

Na ausência de pesca, supõe-se que a população cresça logisticamente. Os efeitos da pesca são modelados pelo termo $-H$, que diz que os peixes são capturados ou "colhidos" a uma taxa constante $H > 0$ independente do tamanho de N . Isto supõe que os pescadores não estão preocupados em deixar de pescar quando a quantidade de peixes disponível é pequena. Simplesmente pegam o mesmo número de peixes todos os dias.

No caso de captura dependente da densidade temos a equação de Verhulst-Pearl com captura é dada por:

$$\frac{dN}{dt} = rN \left[1 - \left(\frac{N}{K}\right)\right] - \delta_2 N \quad (2.10)$$

Note que, na equação (2.10) temos um fator de densidade $\delta_2 N$ que representa a mortalidade produzida por agentes externos. Em termos de aplicação à pesca, o modelo (2.10) descreve uma captura de peixes proporcional a densidade disponível.

2.2 Modelo θ -Logístico

O modelo de Verhulst possui ponto de inflexão constante, em $N = \frac{K}{2}$. Visando outro ponto de inflexão, surge o modelo de Ayala [11], também conhecida como modelo θ -logístico, no qual afirma que a taxa de crescimento per capita diminui

de forma polinomial à medida que o tamanho da população aumenta, isto significa que a taxa de crescimento não está linearmente vinculada a densidade populacional. Dessa forma surge o modelo θ -logístico que é dado por

$$\frac{dN}{dt} = rN \left(1 - \left[\frac{N}{K} \right]^\theta \right). \quad (2.11)$$

Este modelo pode ser analisado de diversas maneiras, porém percebemos que ao introduzir o parâmetro $\theta \in \mathbb{R}$ na equação (2.5) removemos a suposição de linearidade, notando que se o valor de θ for 1 recaímos na equação de Verhulst. Resultados experimentais revelam que o modelo θ -logístico pode analisar com mais precisão a dinâmica das populações de *Drosophila melanogaster* [11]. O modelo θ -logístico fornece uma descrição consistentemente melhor do crescimento populacional desses insetos quando comparado ao modelo logístico.

Resultados apresentados em [11] indicam que com o modelo θ -logístico é mais favorável a competição intraespecífica, no qual pode-se obter uma melhor modelagem, uma vez que o parâmetro (θ) controla o grau de não-linearidade na regulação intraespecífica do crescimento. Este modelo representa uma extensão similar do modelo logístico de crescimento populacional.

Para crescimento logístico, a taxa de variação populacional é função quadrática do quantitativo populacional e possui raízes em 0 e K , com eixo de simetria em $N = \frac{K}{2}$. A adição do parâmetro θ no modelo (2.11) elimina a simetria, ou seja, a taxa máxima de crescimento pode ser obtida para valores de N maiores ou menores que $\frac{K}{2}$.

Um dos objetivo deste trabalho é analisar se a equação θ -logístico é mais eficiente para modelar a técnica MCR, pois supõe-se que nesse regime os mosquitos transgênicos apareçam com mais rapidez em populações de mosquitos do que se considerarmos apenas a genética mendeliana seguindo o modelo logístico de Verhulst.

Dessa forma um dos objetivo deste trabalho é analisar se a equação θ -logístico é mais eficiente para modelar tanto a técnica MCR bem como a genética mendeliana, em comparação ao modelo logístico de Verhulst.

2.2.1 Solução Geral do Modelo θ -Logístico

Considere o modelo θ -logístico, apresentado pela equação diferencial (2.11). Para $\theta \neq 0$, pode-se encontrar a solução analítica por meio do método de separação de variáveis:

$$\frac{dN}{dt} = rN \left[1 - \left(\frac{N}{K} \right)^\theta \right] \Rightarrow \frac{dN}{N \left[1 - \left(\frac{N}{K} \right)^\theta \right]} = rdt,$$

fazendo a integração em ambos os lados, obtemos:

$$\int_{N_0}^N \frac{K^\theta dN}{N(K^\theta - N^\theta)} = \int_0^t rdt$$

$$\int_{N_0}^N \overbrace{\left(\frac{N^\theta - K^\theta}{N^\theta} \right)}^{=1} \left(\frac{N^\theta}{N^\theta - K^\theta} \right) \frac{K^\theta}{N(K^\theta - N^\theta)} dN = rt.$$

Utilizando a técnica da substituição, fazendo $u = \frac{N^\theta}{N^\theta - K^\theta}$ e diferenciando em relação a N , obtemos:

$$\frac{du}{dN} = -\frac{\theta(N^{\theta-1}K^\theta)}{(N^\theta - K^\theta)^2}.$$

Logo,

$$-\int_{N_0}^N \left(\frac{N^\theta - K^\theta}{N^\theta} \right) \frac{(N^{\theta-1}K^\theta)}{(N^\theta - K^\theta)^2} dN = -\int_{u_0}^u \frac{1}{u} \frac{(-du)}{\theta} = \frac{1}{\theta} \ln \left| \left(\frac{N^\theta}{N^\theta - K^\theta} \right) \right| \Big|_{N_0}^N = rt$$

$$\frac{1}{\theta} \ln \left| \left(\frac{N^\theta}{N_0^\theta} \right) \left(\frac{N_0^\theta - K^\theta}{N^\theta - K^\theta} \right) \right| = rt \Rightarrow \left| \frac{N^\theta}{N_0^\theta} \left(\frac{N_0^\theta - K^\theta}{N^\theta - K^\theta} \right) \right| = e^{\theta rt}.$$

Com a análise da expressão modular e manipulações algébricas, obtemos a solução geral do modelo de θ -logístico na equação (2.12). Note que, para $\theta = 1$, temos a solução do modelo logístico de Verhuslt.

$$N(t) = \frac{N_0 K}{\left[N_0^\theta + (K^\theta - N_0^\theta) e^{-\theta rt} \right]^{\frac{1}{\theta}}} \quad \forall \theta \in \mathbb{R}^* \quad (2.12)$$

Consideremos agora a dinâmica de uma população total dada pela equação θ -logística com captura

$$\frac{dN}{dt} = rN \left[1 - \left(\frac{N}{K} \right)^\theta \right] - \delta_2 N, \quad (2.13)$$

onde $r = \epsilon - \delta_1$, ϵ constitui a taxa de natalidade e δ_1 é a taxa de mortalidade devido a causas naturais. Para garantir a estabilização da população abaixo da capacidade suporte K , consideremos um efeito de captura representado pela taxa de mortalidade

δ_2 , que descreve efeitos provocados por agentes externos (predadores, por exemplo), na redução da população. Definindo $R = \epsilon - (\delta_1 + \delta_2)$, como o saldo entre a taxa de natalidade e a taxa total de mortalidade, podemos encontrar a solução geral para esse modelo:

$$\frac{dN}{dt} = N \left[r - r \left(\frac{N}{K} \right)^\theta - \delta_2 \right] = N \left[R - r \left(\frac{N}{K} \right)^\theta \right] = RN \left(1 - \left[\frac{N}{\left(\frac{R}{r} \right)^{\frac{1}{\theta}} K} \right]^\theta \right).$$

Comparando a última equação acima com a equação diferencial que define o modelo θ -logístico sem captura, obtemos a solução geral do modelo θ -logístico com captura:

$$N(t) = \frac{N_0 K}{\left[\left(K^\theta - \frac{r N_0^\theta}{R} \right) e^{-\theta R t} + \left(\frac{r N_0^\theta}{R} \right) \right]^{\frac{1}{\theta}}} \quad \forall \theta \in \mathbb{R}^*. \quad (2.14)$$

Analizando a condição em que a taxa de variação da equação θ - logística com captura é nula, percebemos que esse modelo possui um novo ponto de equilíbrio N^* , obtido tomando $\frac{dN}{dt} = 0$. Vejamos:

$$\frac{dN}{dt} = r N^* \left(1 - \left(\frac{N^*}{K} \right)^\theta \right) - \delta_2 N^* = 0 \Rightarrow N^* \left(r - r \left(\frac{N^*}{K} \right)^\theta - \delta_2 \right) = 0, \quad (2.15)$$

que nos conduz à expressão:

$$N^* = \left(\frac{R}{r} \right)^{\frac{1}{\theta}} K. \quad (2.16)$$

Note que $R < r$, pois $R = r - \delta_2$, entretanto N^* será maior ou menor que K de acordo com o valor de θ . Se $\theta \geq 1$, então a população se estabilizará assintoticamente em $N = N^* > K$. Para $0 < \theta < 1$ a população também terá uma estabilização assintótica em $N = N^* > K$, porém o tempo para o equilíbrio é mais elevado.

Capítulo 3

Formulação do Modelo

Neste capítulo apresentaremos um modelo matemático representado por um sistema de equações diferenciais ordinárias que descreve a interação entre os mosquitos selvagens e transgênicos.

Para isso teremos como embasamento os modelos clássicos descritos no capítulo anterior. Vamos estudar a dinâmica populacional resultante da introdução de mosquitos modificados geneticamente em um ambiente ocupado por uma população de mosquitos selvagens. O modelo matemático proposto tem por objetivo auxiliar na elaboração de estratégias para que o gene do mosquito transgênicos se espalhe e perpetue sua herança, com a propagação do transgene que determina a interrupção de um processo epidemiológico, afetando assim as características dos mosquitos selvagens. Para este trabalho foi considerado o mosquito transgênico, do gênero *Anopheles stephensi*, pois as técnicas de manipulação genética já foram testadas para este mosquito, que é um vetor causador da malária, doença grave no qual afeta grandes populações todos os anos, principalmente nos países subdesenvolvidos. O uso de mosquitos geneticamente modificados pode ser uma alternativa promissora para a redução dos casos de malária.

Consideremos a dinâmica da população total de mosquitos dada pela equação θ -logística com captura,

$$\frac{dN}{dt} = rN \left[1 - \left(\frac{N}{K} \right)^\theta \right] - \delta_2 N \quad (3.1)$$

Onde r é a taxa de crescimento relativa, K é a capacidade suporte e θ é uma constante. Vamos particionar a população total de mosquitos N em três subpopulações, onde u_1 representa os mosquitos selvagens, u_2 os mosquitos transgênicos heterozigotos e u_3 os mosquitos transgênicos homozigotos. Fazendo $N = \sum u_i = u_1 + u_2 + u_3$ na equação (3.1) temos

$$\frac{dN}{dt} = rN \left[1 - \left(\frac{N}{K} \right)^\theta \right] - \delta_2 N,$$

ou equivalente

$$\frac{dN}{dt} = rN - r \frac{N^{\theta+1}}{K^\theta} - \delta_2 N = (\epsilon - \delta_1)N - \left(\frac{r}{K^\theta} \right) N^{\theta+1} - \delta_2 N = \epsilon N - \left(\frac{r}{K^\theta} \right) N^{\theta+1} - (\delta_1 + \delta_2)N$$

que conduz à expressão,

$$N = \left(\frac{\epsilon}{N} - \frac{r}{K^\theta} N^{\theta-1} \right) N^2 - \delta N = \left(\frac{\epsilon}{\sum u_i} - \frac{r}{K^\theta} (\sum u_i)^{\theta-1} \right) (\sum u_i)^2 - \delta (\sum u_i).$$

Assim, obtemos a seguinte equação diferencial ordinária não-linear

$$\frac{dN}{dt} = \left(\frac{\epsilon}{\sum u_i} - \frac{r}{K^\theta} (\sum u_i)^{\theta-1} \right) \sum \sum d_{ij} u_i u_j - \delta (\sum u_i)$$

tal que

$$\frac{du_1}{dt} + \frac{du_2}{dt} + \frac{du_3}{dt} = \left(\frac{\epsilon}{\sum u_i} - \frac{r}{K^\theta} (\sum u_i)^{\theta-1} \right) \sum \sum d_{ij} u_i u_j - \delta (\sum u_i) \quad (3.2)$$

onde $\delta = \delta_1 + \delta_2$ é a taxa de mortalidade total e $\sum \sum d_{ij} u_i u_j = u_1^2 + u_2^2 + u_3^2 + 2(u_1 u_2 + u_1 u_3 + u_2 u_3)$. Sendo d_{ij} coeficientes reais que representarão a incorporação da influência das frequências alélicas.

As linhagens obtidas dos cruzamentos se baseiam na genética Mendeliana. Denotando o alelo transgênico por A e o selvagem por a , temos os seguintes possíveis genótipos: AA, Aa, aA, aa . O genótipo AA representa os mosquitos transgênicos homozigotos, Aa ou aA os mosquitos transgênicos heterozigotos e aa os mosquitos selvagens. Representando a frequência do alelo transgênico por q e do selvagem por p , temos $p + q = 1$. Para que um indivíduo tenha genótipo AA ele dever herdar um alelo A do pai e um alelo A da mãe, resultando na frequência q^2 . Da mesma maneira para que o indivíduo tenha genótipo aa , ele recebe um alelo a do pai e um alelo a da mãe resultando na frequência p^2 . Para que tenha genótipo Aa é preciso ele herdar um alelo A do pai e um alelo a da mãe resultando na frequência pq e, finalmente, para que o indivíduo seja aA é preciso ele herdar um alelo a do pai e um alelo A da mãe, resultando na frequência qa .

Para um melhor entendimento a frequência genotípica com as combinações esperadas do acasalamento entre os mosquitos estão dispostas na Tabela 3.1

Tabela 3.1: Frequências de descendência genotípica obtidas de combinações esperadas de acasalamento entre mosquitos selvagens e transgênicos heterozigotos e transgênicos homozigotos

| Geno. / cruz. | $u_1 \times u_1$ | $u_1 \times u_2$ | $u_1 \times u_3$ | $u_2 \times u_2$ | $u_2 \times u_3$ | $u_3 \times u_3$ |
|---------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| (a, a) | a_{11} | a_{12} | a_{13} | a_{22} | a_{23} | a_{33} |
| (A, a) | b_{11} | b_{12} | b_{13} | b_{22} | b_{23} | b_{33} |
| (A, A) | c_{11} | c_{12} | c_{13} | c_{22} | c_{23} | c_{33} |

As letras a , b e c se referem respectivamente a frequência genotípica dos mosquitos selvagens, transgênicos heterozigotos e transgênicos homozigotos, onde os índices 1, 2 e 3 se referem-se aos cruzamentos entre os mosquitos. Por exemplo, em se tratando de genética mendeliana, o cruzamento de mosquito selvagem u_1 com mosquito selvagem u_1 gera uma frequência genotípica de 100% de mosquitos selvagens a_{11} , o cruzamento de mosquitos transgênicos heterozigotos u_2 com os mosquitos transgênicos homozigotos u_3 geram uma frequência genotípica de 50% de mosquitos transgênicos homozigotos c_{23} e 50% de mosquitos transgênicos heterozigotos b_{23} .

As frequências genotípicas são dadas pelos coeficientes a_{ij} , b_{ij} , c_{ij} para a população de mosquitos u_1 , u_2 , u_3 respectivamente. Esses coeficientes têm que satisfazer a seguinte regra: a soma dos coeficientes de cada coluna da tabela acima tem que ser igual a um, ou seja:

$$a_{ij} + b_{ij} + c_{ij} = 1 \quad (3.3)$$

para os acasalamentos entre $u_i \times u_j$, $i, j = 1, 2, 3$.

Levando em conta os cruzamentos da Tabela 3.1 e a equação (3.2), bem como a relação (3.3), podemos escrever sem perda de generalidade que, considerando a genética que rege as três populações de mosquitos, a equação (3.2) pode ser decomposta no seguinte sistema de equações diferenciais ordinárias não lineares:

$$\begin{cases} \frac{du_1}{dt} = \left(\frac{\epsilon}{\sum u_i} - \frac{r}{K^\theta} (\sum u_i)^{\theta-1} \right) \sum \sum a_{ij} u_i u_j - \delta u_1 \\ \frac{du_2}{dt} = \left(\frac{\epsilon}{\sum u_i} - \frac{r}{K^\theta} (\sum u_i)^{\theta-1} \right) \sum \sum b_{ij} u_i u_j - \delta u_2 \\ \frac{du_3}{dt} = \left(\frac{\epsilon}{\sum u_i} - \frac{r}{K^\theta} (\sum u_i)^{\theta-1} \right) \sum \sum c_{ij} u_i u_j - \delta u_3 \end{cases} \quad (3.4)$$

Este modelo matemático descreve a dinâmica de interação entre os mosquitos selvagens e transgênicos e pode ser analisado tanto utilizando a genética clássica mendeliana quanto a técnica MCR.

3.1 Genética Clássica Mendeliana

Johann Gregor Mendel, nascido em 1822, chamado de o pai da genética, cientista, monge e professor de botânica, física e ciências da natureza no Mosteiro Agustiniano em Brunn, considerado lugar de centro cultural e intelectual, revolucionou a ciência, pois seus estudos sobre genética, o levaram a concluir duas leis importantes: lei da segregação e lei da segregação independente. Levam seu nome até hoje, conhecidas como "Leis de Mendel". [2].

A Lei de Segregação diz que quando um organismo produz gametas, cada gameta recebe apenas uma cópia de cada gene, que é selecionado aleatoriamente e a segunda lei afirma que características diferentes eram herdadas independentemente umas das outras [2]. Seus experimentos foram realizados inicialmente em ratos, mas ao decorrer do tempo iniciou seus trabalhos em plantas (ervilhas), pois verificou que seu ciclo era de curto desenvolvimento, e demonstrava facilidade nos cruzamentos, permitindo a análise dos avanços ao longo das gerações, [2].

Traços hereditários são determinados por fatores hereditários, denominados de genes. Os genes sempre vêm aos pares, isto é, eles estão presentes em duas cópias em um organismo. Os genes possuem diferentes versões chamados de alelos. Quando o organismo tem dois alelos diferentes de um gene, um alelo será dominante, inibindo a presença do outro, chamado de recessivo. Os genótipos são os grupos de alelos ou combinações de alelos e o fenótipo são as características observáveis. Os traços que são passados para a próxima geração através da herança genética constituem o genótipo de um organismo, enquanto que seu fenótipo depende do genótipo, do meio e influências externas [13].

O Quadro de Punnett, é uma ferramenta utilizada para definir genótipos da prole a partir de cruzamentos genéticos. Quando há duas cópias de alelos iguais nas células, gera um organismo homozigoto e quando o mesmo gene é representado por alelos diferentes o organismo é heterozigoto [13].

No contexto deste trabalho, a geração dos mosquitos, com base na genética clássica mendeliana, obedece a lei de Hardy-Weinberg, que diz: "Quando não há nenhum fator evolutivo atuando em uma população, a frequência dos alelos e dos genótipos permanece constante". [13].

Para que uma população obedeça a lei de equilíbrio de Hardy-Weinberg, ela deve satisfazer os seguintes requisitos:

- 1) A população é infinita;
- 2) Existe o mesmo número de indivíduos do sexo masculino e feminino;
- 3) Os casais devem ser igualmente férteis;
- 4) Os genes da população não sofrem mutação;
- 5) Os cruzamentos ocorrem aleatoriamente;

6) Todos os indivíduos devem ter a mesma faixa etária durante o cruzamento.

Com base no que foi definido na formulação do modelo e na genética mendeliana, podemos encontrar a frequência genotípica dos cruzamentos entre os mosquitos selvagens e transgênicos como mostrado na Tabela 3.2.

Tabela 3.2: Frequências de descendência genotípica obtidas de todas as combinações esperadas de acasalamento entre mosquitos selvagens e os transgênicos heterozigotos e homozigotos de acordo com a genética clássica mendeliana

| Geno. / cruz. | $u_1 \times u_1$ | $u_1 \times u_2$ | $u_1 \times u_3$ | $u_2 \times u_2$ | $u_2 \times u_3$ | $u_3 \times u_3$ |
|---------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| (a, a) | 1,0 | 0,5 | 0 | 0,25 | 0 | 0 |
| (A, a) | 0 | 0,5 | 1,0 | 0,5 | 0,5 | 0 |
| (A, A) | 0 | 0 | 0 | 0,25 | 0,5 | 1,0 |

De acordo com a tabela acima, temos que o cruzamento entre mosquitos selvagens $u_1 \times u_1$ gera uma proporção $a_{11} = 1 = 100\%$ de mosquitos selvagens. O cruzamento entre mosquitos selvagens com mosquitos transgênicos heterozigotos $u_1 \times u_2$ gera uma proporção de $a_{12} = 0,5$ de mosquitos selvagens e $b_{12} = 0,5$ de mosquitos transgênicos heterozigotos. O cruzamento entre mosquitos selvagens com mosquitos transgênicos homozigotos $u_1 \times u_3$ gera uma proporção de $b_{13} = 1$ de mosquitos transgênicos heterozigotos. O cruzamento entre mosquitos transgênicos heterozigotos $u_2 \times u_2$ gera uma proporção de $a_{22} = 0,25$ de mosquitos selvagens, $b_{22} = 0,5$ de transgênicos heterozigotos e $c_{22} = 0,25$ de mosquitos transgênicos homozigotos. O cruzamento entre mosquitos transgênicos heterozigotos com mosquitos transgênicos homozigotos $u_2 \times u_3$ gera uma proporção de $b_{23} = 0,5$ de transgênicos heterozigotos e $c_{23} = 0,5$ de mosquitos transgênicos homozigotos. O cruzamento entre mosquitos transgênicos homozigotos $u_3 \times u_3$ gera uma proporção de $c_{33} = 1$ de mosquitos transgênicos homozigotos. O valor 0 ocorre porque nenhuma variedade de mosquito pode ser obtida pelos cruzamentos na Tabela 3.2.

A partir da Tabela 3.2 e dos estudos de Lima [5], podemos redefinir o sistema (3.4) segundo a genética clássica mendeliana.

$$\begin{aligned}
 \frac{du_1}{dt} + \frac{du_2}{dt} + \frac{du_3}{dt} &= \left(\frac{\epsilon}{\sum u_i} - \frac{r}{K^\theta} (\sum u_i)^{\theta-1} \right) (u_1^2 + u_2^2 + u_3^2 + 2u_1u_2 + 2u_1u_3 \\
 &+ 2u_2u_3) - \delta \sum u_i = \left(\frac{\epsilon}{\sum u_i} - \frac{r}{K^\theta} (\sum u_i)^{\theta-1} \right) (a_{11}u_1^2 + (a_{22} + b_{22} + c_{22})u_2^2 \\
 &+ c_{33}u_3^2 + 2(a_{12} + b_{12})u_1u_2 + 2b_{13}u_1u_3 + 2(b_{23} + c_{23})u_2u_3) \\
 &- \delta \sum (u_1 + u_2 + u_3).
 \end{aligned} \tag{3.5}$$

Manipulando a equação (3.5) obtemos:

$$\begin{aligned}
& \frac{du_1}{dt} + \frac{du_2}{dt} + \frac{du_3}{dt} = \\
& \left(\frac{\epsilon}{\sum u_i} - \frac{r}{K^\theta} (\sum u_i)^{\theta-1} \right) (a_{11}u_1^2 + 2a_{12}u_1u_2 + a_{22}u_2^2) - \delta u_1 + \\
& + \left(\frac{\epsilon}{\sum u_i} - \frac{r}{K^\theta} (\sum u_i)^{\theta-1} \right) (2b_{12}u_2u_1 + b_{22}u_2^2 + 2b_{23}u_2u_3 + 2b_{13}u_1u_3) - \delta u_2 + \\
& + \left(\frac{\epsilon}{\sum u_i} - \frac{r}{K^\theta} (\sum u_i)^{\theta-1} \right) (c_{33}u_3^2 + 2c_{23}u_3u_2 + c_{22}u_2^2) - \delta u_3. \quad (3.6)
\end{aligned}$$

Separando a equação (3.6) de acordo com a dinâmica e genética que rege as três populações de mosquitos, chegamos ao seguinte sistema:

$$\left\{
\begin{aligned}
\frac{du_1}{dt} &= \left(\frac{\epsilon}{\sum u_i} - \frac{r}{K^\theta} (\sum u_i)^{\theta-1} \right) (a_{11}u_1^2 + 2a_{12}u_1u_2 + a_{22}u_2^2) - \delta u_1 \\
\frac{du_2}{dt} &= \left(\frac{\epsilon}{\sum u_i} - \frac{r}{K^\theta} (\sum u_i)^{\theta-1} \right) (2b_{12}u_2u_1 + b_{22}u_2^2 + 2b_{23}u_2u_3 + 2b_{13}u_1u_3) - \delta u_2 \\
\frac{du_3}{dt} &= \left(\frac{\epsilon}{\sum u_i} - \frac{r}{K^\theta} (\sum u_i)^{\theta-1} \right) (c_{33}u_3^2 + 2c_{23}u_3u_2 + c_{22}u_2^2) - \delta u_3.
\end{aligned}
\right. \quad (3.7)$$

Perceba que o sistema (3.7) obtido está de acordo com o que foi definido em (3.4) e portanto, o modelo que rege a dinâmica da interação entre mosquitos transgênicos e selvagens é descrito por três equações.

3.2 Modelo de Reação em Cadeia Mutagênica: MCR

Uma grande inovação tecnológica tem levado cientistas de grandes universidades a se aprofundarem em técnicas que solucionariam o controle de insetos causadores de doenças como a malária. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, essa doença causou em 2016 mais de 445 mil mortes em um levantamento realizado em 91 países pesquisados [23].

Neste contexto, uma técnica chamada de reação em cadeia mutagênica (MCR) têm trazido expectativas positivas quanto a diminuição ou até eliminação de doenças causados por vetores. Esse procedimento genético viabiliza o aparecimento de uma cópia do gene mutante de interesse, ou seja, é possível que ocorra uma edição de genoma do vetor. Este método foi desenvolvido através do sistema de edição de genoma CRISPR/Cas9 com o objetivo de gerar mutações homozigotas, assim genes antes recessivos em heterozigose passam a ser expressos em homozigose. Diversos

testes foram feitos e apresentados em [9] que o método MCR aplicado em *Drosophila melagonaster* foi eficiente, pois as mutações se espalham pelo cromossomo de origem para o cromossomo homólogo, transformando mutações heterozigotas em homozigotas. De acordo com Gantz e Bier [9] este processo tem uma eficácia de 97% para a *D. melagonaster*. Alguns passos são necessários para ocorrer a mutagênese, nos quais são: atuação do CRISPR/Cas9, uma guia de RNA (gRNA).

A edição de genoma é um tipo de engenharia genética no qual o DNA pode ser, substituído, sendo removido de um genoma utilizando enzimas modificadas. Este processo ocorre através do CRISPR que significa "repetições palindrômicas curtas agrupadas e regularmente interespacadas" com atuação da enzima Cas9 [10]. O Cas9 cliva ou "corta" o alvo genômico no local determinado pelo gRNA (ácido ribonucleico) que direciona a nuclease até a localização genômica alvo dentro de sua sequência de RNA abrindo espaço para inserção, se for o caso, do Cas9/gRNA via homologia (HDR) que é um Reparo Dirigido por Homologia que analisa o funcionamento nas células e repara lesões na fitas dupla de DNA (ácido desoxirribonucleico) que é um composto orgânico cujas moléculas contêm instruções genéticas que coordenam o desenvolvimento de todos os seres vivos. O Cas9 e o gRNA produzido a partir do alelo de inserção devem então clivar o alelo oposto. Todo este processo é denominado de reação em cadeia mutagênica.

3.2.1 Tecnologia MCR para o *Anopheles stephensi*

Esta tecnologia é recente e tem diversos meios em que pode ser utilizada e aplicada. Neste trabalho, iremos aplicar a técnica MCR para mosquitos *Anopheles stephensi* com o intuito de obtermos resultados mais eficazes e precisos no combate a erradicação da malária, no qual o mosquito transgênico, quando for liberado na ambiente, atue para reduzir ou eliminar um processo epidemiológico. No entanto, podemos aplicá-la para diversos sistemas de modelo como: aceleração genética, manipulações e engenharia de genoma, sistema de acionamento de genes para a entrada de transgenes em vetores de doença. Este método também pode trazer consequências ruins, pois é um método invasivo no qual se ocorrer falhas em seus processos podem liberar organismos MCR no ambiente ou genes mutantes. De acordo com [9] as medidas de biossegurança e políticas institucionais são tomadas para que este procedimento seja positivo, fazendo com que o risco com esta pesquisa seja cada vez menor.

O vetor da malária *Anopheles stephensi* adaptado ao MCR, produz com uma eficiência de 97% os mosquitos mutantes ao fazer o cruzamento entre fêmeas selvagens e machos transgênicos, no entanto se fizermos o acasalamento entre fêmeas transgênicas e machos selvagens essa eficiência decresce, resultando em frequências

quase mendelianas do transgene [10]. Assim, o sistema de acionamento funciona em linhagens germinativas masculinas e femininas de mosquitos derivados de machos transgênicos. Baseado nisso, podemos sustentar a hipótese de controle e até eliminação do vetor da malária.

O ideal é que esses mosquitos transgênicos sejam soltos no ambiente em uma quantidade significativa, ou seja, superior a quantidade de mosquitos selvagens presente no ambiente [10], com isso ocorrendo os cruzamentos entre os mosquitos teremos um aumento no quantitativo de mosquitos transgênicos, sendo suficiente para causar um impacto epidemiológico.

Por outro lado, com a técnica MCR em questão verifica-se que há uma transformação populacional mais rápida devido ao aumento dos mosquitos transgênicos com menos liberações destes e isso ampliaria as chances de redução ou eliminação no ambiente de soltura dos mosquitos a transmissão da malária.

Esta tecnologia foi testada em um grupo de insetos: borboletas, moscas, abelhas, trazendo um conceito novo sobre os genomas dos insetos, verificando a eficiência do gene mutante para o *A. stephensi*. Os insetos são causadores de diversas doenças, que afetam humanos, plantas e animais. Uma das soluções utilizadas é o uso de inseticidas químicos no ambiente, entretanto esse método pode ser prejudicial tanto para as populações humanas que residam em áreas próximas quanto para o meio biótico. Além da própria modificação ambiental, neste contexto estas medidas não trazem um efeito desejável a prevenção de doenças, logo a substituição de mosquitos selvagens por mosquitos modificados pode ser uma solução eficaz para o controle de vetores; fazendo com que a cada geração de mosquitos, as frequências transgênicas aumentem cada vez mais. [22]

Caso o transgene tenha um custo de adaptação, ele desaparecerá rapidamente no caso da genética mendeliana. Uma das maneiras de ultrapassar esta diluição é introduzir machos transgênicos a uma frequência extremamente elevada (isto é, em números que excedam a população selvagem) e repetir continuamente o processo. Esta abordagem não pode ser realisticamente implementada para um mosquito tão abundante e difundido como o principal vetor da malária, *Anopheles gambiae*. [15]

3.2.2 Modelo matemático para o caso MCR

O modelo matemático a ser utilizado irá considerar que as fêmeas são capazes de se reproduzir, considerado locais de áreas urbanas, onde percebe-se que o índice de malária é maior. Experimentos realizados em [10] mostram que os mosquitos *A. stephensi* tem a mesma aptidão, isto é, tem sucessos reprodutivos iguais com a mesma capacidade de reproduzir e acasalar. Além disso os mosquitos transgênicos se adaptam ao ambiente dos mosquitos selvagens.

Sendo assim considerando a técnica MCR em estudo temos que a frequência genotípica de todos os acasalamentos esperados entre os mosquitos pode ser analisada de forma diferente da genética clássica mendeliana. Podemos perceber isso pela Tabela abaixo:

Tabela 3.3: Frequências genotípicas considerando a herança Mendeliana e a técnica MCR

| Frequência | a_{11} | a_{12} | a_{23} | a_{22} | a_{23} | a_{33} |
|-------------------|----------|------------|------------|---------------|--------------|----------|
| <i>Mendeliana</i> | 1, 0 | 0, 5 | 0, 0 | 0, 25 | 0, 0 | 0, 0 |
| <i>MCR</i> | 1, 0 | 0, 5 | 0, 0 | 0, 25 | 0, 0 | 0, 0 |
| Frequência | b_{11} | b_{12} | b_{13} | b_{22} | b_{23} | b_{33} |
| <i>Mendeliana</i> | 0, 0 | 0, 5 | 1, 0 | 0, 5 | 0, 5 | 0, 0 |
| <i>MCR</i> | 0, 0 | $0,5(1-f)$ | $1,0(1-f)$ | $0,5(1-f)$ | $0,5(1-f)$ | 0, 0 |
| Frequência | c_{11} | c_{12} | c_{13} | c_{22} | c_{23} | c_{33} |
| <i>Mendeliana</i> | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 25 | 0, 5 | 1, 0 |
| <i>MCR</i> | 0, 0 | $0,5f$ | $1,0f$ | $0,25 + 0,5f$ | $0,5 + 0,5f$ | 1, 0 |

Considerando a herança de MCR, os mosquitos transgênicos heterozigotos são convertidos em homozigotos a uma taxa de sucesso f , sendo $1-f$ a resistência a esta conversão. Isto se da pelo fato de que alguns mosquitos transgênicos heterozigotos não são convertidos em homozigotos, denominamos assim de resistência a técnica MCR. Para uma taxa de sucesso $f > 0$, será provado nos próximos capítulos, que o método MCR é estável e mais vantajoso comparado ao mendeliano. Na Tabela 3.3 acima estão as frequências genotípicas estudadas para o caso mendeliano e o MCR, com base na taxa f , para efeito comparativo.

Na Tabela 3.3 percebemos que a frequência genotípica para os mosquitos selvagens permanecem a mesma, quanto para o caso mendeliano quanto para o MCR. Há alterações na frequência para os mosquitos transgênicos heterozigotos no caso MCR, note que a frequência é multiplicada pela resistência a conversão e no caso do mosquito homozigoto a frequência é multiplicada pela taxa de sucesso, ou seja, os mosquitos que já são homozigotos tendem a aumentar de frequência, neste caso permanecem homozigotos.

3.3 Existência de Soluções Positivas e Resultados de Estabilidade

Para certificar que o modelo matemático é válido apresentaremos alguns resultados importantes, analisando-o em uma região $D \in \mathbb{R}^3$ para consolidar que o sistema

é eficiente e bem posto. Dessa forma, apresentaremos três teoremas. Lembrando que o modelo analisado baseia-se na equação θ -logística, no primeiro, segundo e terceiro teorema será provado para qualquer $\theta \in \mathbb{R}^*$. Para isso vamos considerar:

$$D = \left\{ (u_1, u_2, u_3) \in \mathbb{R}^3 / u_1 \geq 0, u_2 \geq 0, u_3 \geq 0, \sum u_i \leq N^* \right\}.$$

3.3.1 Teoremas

Teorema 3.3.1.1 *Dado o sistema (3.4) sem captura. Existe um único conjunto de soluções $u_1(t), u_2(t), u_3(t)$ do sistema (3.4) com condições iniciais não negativos no domínio viável D , que permanece não-negativo em D para todo $t \geq 0$.*

Demonstração:

As funções do lado direito do sistema são contínuas com derivadas contínuas em D , pois toda função que é derivável num ponto é continua também nesse ponto. Portanto existe uma única solução para todo o tempo $t \geq 0$. Vamos mostrar que D é *forward-invariant*. Note que,

- Se $u_1 = 0$ então $\frac{du_1}{dt} = \left(\frac{\epsilon}{u_2 + u_3} - \frac{r}{K^\theta} (\sum u_i)^{\theta-1} \right) \sum \sum a_{ij} u_i u_j \geq 0$
- Se $u_2 = 0$ então $\frac{du_2}{dt} = \left(\frac{\epsilon}{u_1 + u_3} - \frac{r}{K^\theta} (\sum u_i)^{\theta-1} \right) \sum \sum b_{ij} u_i u_j \geq 0$
- Se $u_3 = 0$ então $\frac{du_3}{dt} = \left(\frac{\epsilon}{u_1 + u_2} - \frac{r}{K^\theta} (\sum u_i)^{\theta-1} \right) \sum \sum c_{ij} u_i u_j \geq 0$

Assim, $r < \epsilon$ pois $r = \epsilon - \delta_1$. Além disso, $K > u_1 + u_2 + u_3$, no qual K é a capacidade suporte, o que implica que $K^\theta > (u_1 + u_2 + u_3)^\theta$. Desse modo $a_{ij} u_i u_j \geq 0$, $b_{ij} u_i u_j \geq 0$, $c_{ij} u_i u_j \geq 0$. Logo, todas as soluções do sistema estão contidas na região D . ■

A solução do sistema (3.4) estabiliza em um ponto fixo compatível com Equilíbrio de Hardy-Weinberg, que afirma que, quando não há fator evolutivo atuando em uma população, a frequência de alelos e genótipos permanece constante. O próximo teorema estabelece uma relação entre o ponto de equilíbrio obtido de um sistema percentual equivalente ao sistema (3.4) e o equilíbrio de Hardy-Weinberg.

Teorema 3.3.1.2 *A forma percentual do sistema (3.4), possui um estado de equilíbrio equivalente ao equilíbrio de Hardy-Weinberg $(p^2, 2pq, q^2)$ onde p e q são as frequências alélicas de a e A , respectivamente, quando a frequência genotípica segue o padrão da genética clássica mendeliana.*

Demonstração:

Definindo as porcentagens relativas do sistema como novas variáveis, ou seja, $\tilde{u}_i = \frac{u_i}{N}$, claramente temos que $\sum \tilde{u}_i = 1$. Substituindo essas novas variáveis na equação que representa o sistema (3.4) com $\theta \neq 0$ e levando em consideração que o total da população de mosquitos se estabilizou no ponto de equilíbrio, ou seja, tende para o valor limite $\sum u_i = N^* = K \left(\frac{R}{r} \right)^{\frac{1}{\theta}}$ de acordo com (2.16), temos:

$$\frac{du_i}{dt} = \left(\frac{\epsilon}{\sum u_i} - \frac{r (\sum u_i)^{\theta-1}}{K^\theta} \right) \sum \sum d_{ij} u_i u_j - \delta u_i,$$

ou seja,

$$\frac{d(\tilde{u}_i N^*)}{dt} = \left(\frac{\epsilon}{K} \left(\frac{r}{R} \right)^{1/\theta} - \frac{r K^{\theta-1}}{K^\theta} \left(\frac{R}{r} \right)^{(\theta-1)/\theta} \right) \sum \sum d_{ij} (N^*)^2 \tilde{u}_i \tilde{u}_j - \delta N^* \tilde{u}_i,$$

assim obtemos à seguinte expressão,

$$\frac{d(\tilde{u}_i N^*)}{dt} = \overbrace{\left(\frac{r^{1/\theta}}{K R^{1/\theta}} \right)}^{=(N^*)^{-1}} \overbrace{(\epsilon - R)}^{=\delta} \sum \sum d_{ij} (N^*)^2 \tilde{u}_i \tilde{u}_j - \delta N^* \tilde{u}_i.$$

Como N^* é o valor limite e constante para o equilíbrio da população total e sendo diferente de zero, obtemos a forma percentual da equação que representa o sistema (3.4) com $\theta \neq 0$:

$$\frac{d\tilde{u}_i}{dt} = \sum \sum d_{ij} \tilde{u}_i \tilde{u}_j - \tilde{u}_i. \quad (3.8)$$

Com base no sistema (3.4) na equação acima obtida, chegamos ao sistema (3.9), que modela a taxa de variação percentual individual de cada população na condição de equilíbrio:

$$\begin{cases} \frac{d\tilde{u}_1}{dt} = (a_{11}\tilde{u}_1 + 2a_{12}\tilde{u}_2 - 1)\tilde{u}_1 + a_{22}\tilde{u}_2^2 \\ \frac{d\tilde{u}_2}{dt} = (2b_{12}\tilde{u}_1 + b_{22}\tilde{u}_2 + b_{23}\tilde{u}_3 - 1)\tilde{u}_2 + 2b_{13}\tilde{u}_1\tilde{u}_3 \\ \frac{d\tilde{u}_3}{dt} = c_{22}\tilde{u}_2 + (2c_{23}\tilde{u}_2 + c_{33}\tilde{u}_3 - 1)\tilde{u}_3 \end{cases} \quad (3.9)$$

Considerando a forma percentual, esse modelo pode ser comparado ao obtido em [6], na hipótese de que a aptidão das três variedades de mosquitos permanece a mesma. Para obter os estados estacionários do sistema (3.9), lembrando que $\tilde{u}_1 + \tilde{u}_2 + \tilde{u}_3 = 1$, utilizando as frequências genotípicas encontradas na Tabela 3.2 da genética mendeliana, ($a_{11} = 1$; $a_{12} = 0,5$; $a_{22} = 0,25$; $b_{12} = 0,5$; $b_{13} = 1$; $b_{22} = 0,5$; $b_{23} = 0,5$; $c_{22} = 0,25$; $c_{23} = 0,5$; $c_{33} = 1$) e resolvendo o sistema para

$(d\tilde{u}_1)/dt = (d\tilde{u}_2)/dt = (d\tilde{u}_3)/dt = 0$, obtemos:

$$(\tilde{u}_1^*, \tilde{u}_2^*, \tilde{u}_3^*) = (1 + \tilde{u}_3^* - 2\sqrt{\tilde{u}_3^*}, -2\tilde{u}_3^* + 2\sqrt{\tilde{u}_3^*}, \tilde{u}_3^*) \quad (3.10)$$

Percebe-se então que o sistema converge para um equilíbrio específico, no qual para \tilde{u}_3^* obtido no estado estacionário, determinamos os valores de \tilde{u}_1^* e \tilde{u}_2^* . Vamos mostrar que esse resultado é consistente com o equilíbrio de Hardy-Weinberg, que afirma que tanto as frequências dos alelos quanto dos genótipos em uma população permanecem constantes, isto é, elas estão em equilíbrio de geração para geração sem influências perturbadoras específicas, ou seja, que os seguintes requisitos estão sendo cumpridos: acasalamento aleatório, nenhuma mutação, nenhuma migração ou emigração, tamanho populacional infinitamente grande e nenhuma pressão seletiva para quaisquer traços.

A lei de Hardy - Weinberg estabelece uma relação entre a frequência de genótipos e alelos, dada por $f(a; a) = p^2$, $f(a; A) = 2pq$ e $f(A; A) = q^2$, sendo $p + q = 1$ e $p^2 + 2pq + q^2 = 1$, onde $f(a; a)$, $f(a; A)$ e $f(A; A)$ são frequências genotípicas e p e q são frequências alélicas.

Sendo $\tilde{u}_1(0)$, $\tilde{u}_2(0)$ e $\tilde{u}_3(0)$ as porcentagens de mosquitos selvagens (aa), heterozigotos (aA ou Aa) e homozigotos (AA), respectivamente, na condição inicial, então $p = \tilde{u}_1(0) + \frac{1}{2}\tilde{u}_2(0)$ e $q = \tilde{u}_3(0) + \frac{1}{2}\tilde{u}_2(0)$.

Resta mostrar que o estado de equilíbrio (3.10) é equivalente ao equilíbrio de Hardy-Weinberg (H-W), ou seja, devemos mostrar que:

$$(\tilde{u}_1^{H-W}, \tilde{u}_2^{H-W}, \tilde{u}_3^{H-W}) = (p^2, 2pq, q^2) \quad (3.11)$$

Sendo $\tilde{u}_3^* = q^2$ e substituindo em (3.10) obtemos:

$$\tilde{u}_1^* = 1 + q^2 - 2\sqrt{q^2} = 1 + q^2 - 2q = (1 - q)^2 = p^2$$

$$\tilde{u}_2^* = -2q^2 + 2\sqrt{q^2} = 2q(1 - q) = 2pq$$

Dessa forma, obtemos:

$$(\tilde{u}_1^*, \tilde{u}_2^*, \tilde{u}_3^*) = (p^2, 2pq, q^2) = (\tilde{u}_1^{H-W}, \tilde{u}_2^{H-W}, \tilde{u}_3^{H-W}) \quad (3.12)$$

ou de forma equivalente:

$$\left\{ \begin{array}{l} \tilde{u}_3^* = \left(\tilde{u}_3(0) + \frac{\tilde{u}_2(0)}{2} \right)^2 = q^2 \\ \tilde{u}_1^* = \left(\tilde{u}_1(0) + \frac{\tilde{u}_2(0)}{2} \right)^2 = p^2 \\ \tilde{u}_2^* = 2 \left(\tilde{u}_1(0) + \frac{\tilde{u}_2(0)}{2} \right) \left(\tilde{u}_3(0) + \frac{\tilde{u}_2(0)}{2} \right) = 2pq \end{array} \right. \quad (3.13)$$

■

Finalmente, no próximo teorema, vamos investigar o comportamento da solução em torno do ponto de equilíbrio.

Teorema 3.3.1.3 *O ponto de equilíbrio (3.10) é degenerado e estável.*

Demonstração:

Considerando $\sum \tilde{u}_i = 1$ o sistema (3.9) pode ser reduzido a:

$$\frac{d\tilde{u}_1}{dt} = \frac{d\tilde{u}_3}{dt} = -\tilde{u}_3\tilde{u}_1 - \left(\frac{1 - \tilde{u}_1 - \tilde{u}_3}{2} \right)^2 \quad (3.14)$$

A linearização do sistema (3.14) ao redor do ponto de equilíbrio (3.10) fornece a matriz jacobiana

$$J = \begin{pmatrix} -\sqrt{\tilde{u}_3} & -\tilde{u}_1 - \sqrt{\tilde{u}_3} + \tilde{u}_3 \\ -\sqrt{\tilde{u}_3} & -\tilde{u}_1 - \sqrt{\tilde{u}_3} + \tilde{u}_1 \end{pmatrix}$$

cujos autovalores são $\lambda_1 = 0$ e $\lambda_2 = \tilde{u}_3 - \tilde{u}_1 - 2\sqrt{\tilde{u}_3}$. Como o sistema apresenta um autovalor nulo, consequentemente existe uma linha de pontos de equilíbrio, caracterizando um equilíbrio degenerado. Então, como o sinal de λ_2 é negativo, a solução tende para a linha do ponto de equilíbrio, caracterizando equilíbrio estável. ■

Capítulo 4

Simulações Numéricas da Dinâmica de Mosquitos Selvagens e Transgênicos

Neste capítulo serão abordados simulações numéricas inerentes ao modelo adotado neste trabalho, baseado na equação (3.4) que rege a dinâmica de interação entre os mosquitos selvagens e transgênicos, com base na genética clássica mendeliana e no método MCR por meio do modelo θ -logístico. Serão discutidas as influências de fatores θ e f sobre o comportamento da solução ao longo do tempo.

Para isso, as simulações foram realizadas na linguagem de programação Python, utilizando o método de Runge-Kutta de quarta ordem. Consideraremos 9 cenários numéricos, agrupados em grupos de 3 cenários, sendo os três primeiros relativos a modelagem mendeliana e os seis últimos de acordo com a técnica de Reação em Cadeia Mutagênica (MCR).

Para início da análise, nesses cenários, foi considerado o equivalente quantitativo inicial de mosquitos selvagens e transgênicos heterozigotos, conforme [4]. Os parâmetros que foram modificados para análise das diferenças entre a genética de Mendel e a MCR foram o expoente θ da equação θ -logística que influi diretamente na velocidade de estabilização do quantitativo populacional de mosquitos e a taxa f de sucesso que altera a frequência genotípica de mosquitos transgênicos homozigotos.

As análises realizadas a seguir, estabelecem vários cenários de liberação de mosquitos para estabelecer as estratégias de soltura mais eficazes.

Estimativas sobre a taxa finita de crescimento para *A. stephensi* foram obtidas por Suleman [20] por meio de resultados de laboratório, e mostraram que a população aumentou 1,19 vezes por dia. Dessa forma, obteve-se a taxa de crescimento intrínseca semanal $r = 1,2$ e a taxa de emergência ϵ para a fase adulta de 5,1 por semana, sendo a taxa de mortalidade $\delta_1 = 3,9$ por semana. É notável que, 1,2 é

um valor teórico que pode variar, pois na natureza a população está sujeita à predação e à ação humana induzindo uma mortalidade independente da densidade que assumiremos $\delta_2 = 0,5$ por semana. A capacidade suporte K foi escolhida em 500 mosquitos.

Para o caso mendeliano a taxa de sucesso f é sempre nula, pois nesse caso o princípio de Hardy-Weimberg é satisfeito e a frequência alélica e genotípica permanece constante, dessa forma foram realizados cenários para $\theta = 1$, $\theta = 2$ e $\theta = 0,5$, com o objetivo de estudar a influência de θ sobre a dinâmica de mosquitos. Para o caso MCR foram adotados dois valores de f sendo, $f = 0,2$ e $f = 0,5$ e para cada um desses foram utilizados os valores $\theta = 1$, $\theta = 2$ e $\theta = 0,5$. No caso do técnica MCR, por ser um processo mutagênico, o princípio de Hardy-Weimberg não é satisfeito, e nesse caso o objetivo dos cenários é obter a modelagem que mais se aproxima dessa técnica e compará-la ao processo mendeliano clássico.

4.1 Simulações para o modelo mendeliano: $f = 0$

Cenário 1: $\theta = 1$

Neste cenário foram utilizados os valores de $\theta = 1$ e $f = 0$, considerando na simulação numérica uma população inicial composta de 50 mosquitos selvagens, 50 mosquitos transgênicos heterozigotos e nenhum mosquito transgênico homozigoto, conforme equação (4.1).

$$\begin{cases} u_1(0) = 50, \\ u_2(0) = 50, \\ u_3(0) = 0 \end{cases} \quad (4.1)$$

Para essas condições iniciais, temos que os mosquitos selvagens e transgênicos se sobressaíram quantitativamente em relação aos mosquitos transgênicos homozigotos. Neste caso, em particular para o total de mosquitos houve uma rápida estabilização ($t \cong 7$) semanas, sendo a quantidade de equilíbrio de selvagens em torno de 165 mosquitos, de transgênicos heterozigotos por volta de 108 e transgênicos homozigotos próximo a 20. Nota-se que para este caso mendeliano, com $\theta = 1$ as três populações de mosquitos mantiveram-se bem abaixo da capacidade suporte K e os mosquitos selvagens apresentaram a maior taxa de crescimento.

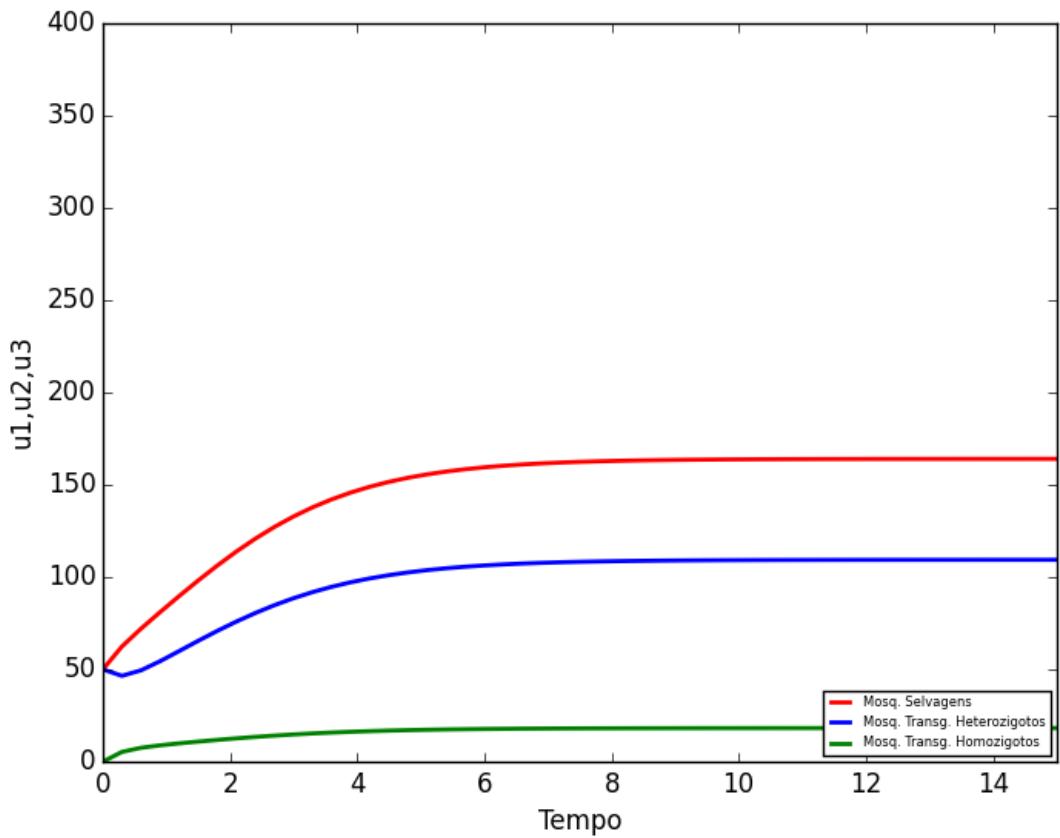


Figura 4.1: Populações de mosquitos selvagens e transgênicos em função do tempo nas condições $\theta = 1$ e $f = 0$.

Cenário 2: $\theta = 2$

No Cenário 2, consideraremos $\theta = 2$ e $f = 0$, mantendo as condições iniciais (4.1). A figura 4.2 mostra que os mosquitos selvagens novamente se sobressaíram quantitativamente em relação aos mosquitos transgênicos. Para as três populações de mosquitos houve uma estabilização mais rápida em relação à simulação apresentada na figura 4.1 ($\theta = 1$). Ao final das simulações obtivemos em torno de 210 mosquitos selvagens, 148 de transgênicos heterozigotos e 25 transgênicos homozigotos. Comparando o Cenário 1 com o Cenário 2, nota-se que esse gerou uma maior quantidade de mosquitos no equilíbrio, mantendo as proporções de Hardy-Weinberg, assim como no Cenário 1. Porém, o valor $\theta = 2$ implica em maior rapidez no alcance do equilíbrio. Essas diferenças são devidas ao aumento do expoente θ , que influencia diretamente na taxa de variação temporal da densidade populacional de mosquitos, permitindo para $\theta > 1$, uma elevada taxa de estabilização.

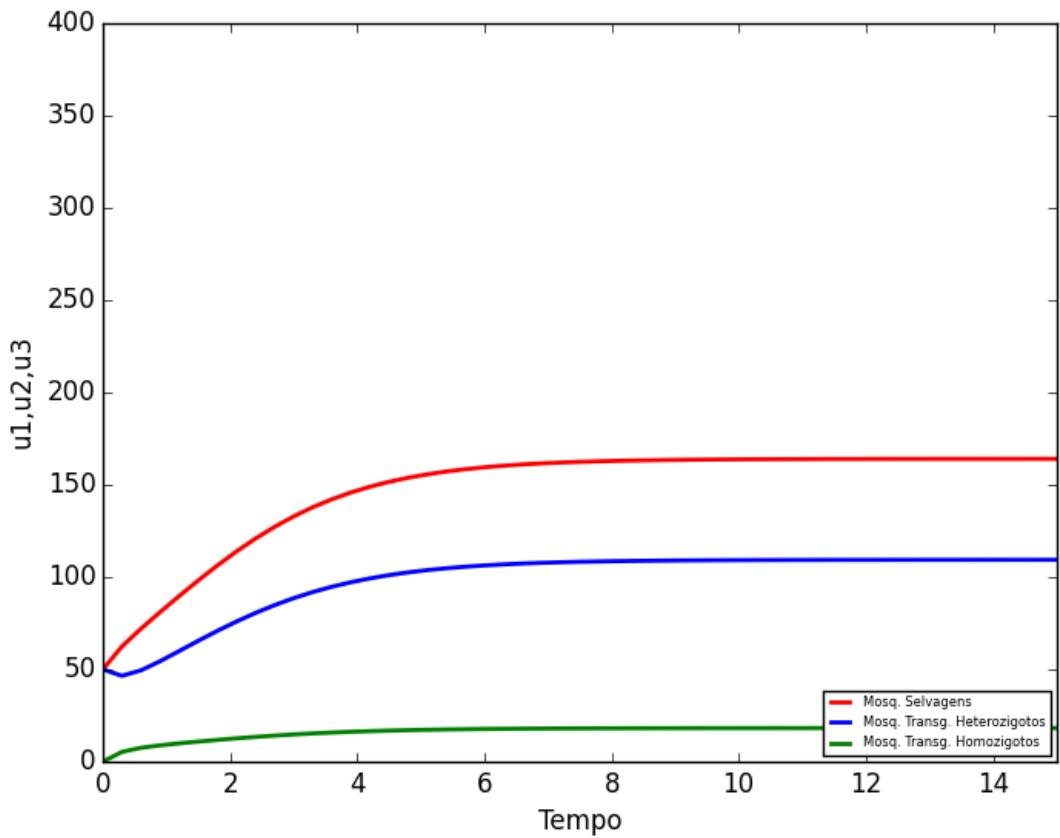


Figura 4.2: Populações de mosquitos selvagens e transgênicos em função do tempo nas condições $\theta = 2$ e $f = 0$.

Cenário 3: $\theta = 0,5$

No Cenário 3, adotamos $\theta = 0,5$ e $f = 0$, com condições iniciais (4.1). O quantitativo de mosquitos selvagens e transgênicos manteve as proporções da equação de Hardy-Weinberg, conforme esperado e como pode ser visto na Figura 4.3. Além disso, nota-se que a população de mosquitos transgênicos heterozigotos e homozigotos ficou próxima da extinção, e isso difere dos cenários 1 e 2, sabendo que esses três cenários seguem a genética clássica de Mendel. A quantidade de mosquitos selvagens se estabiliza em torno de 100 mosquitos selvagens. Nota-se que esse caso não possui funcionalidade para o objetivo de redução da malária, pois em poucas gerações de acasalamento os mosquitos transgênicos seriam quase extintos, e o transgene que bloqueia o ciclo do protozoário seria perdido, mantendo intacta a propagação da malária.

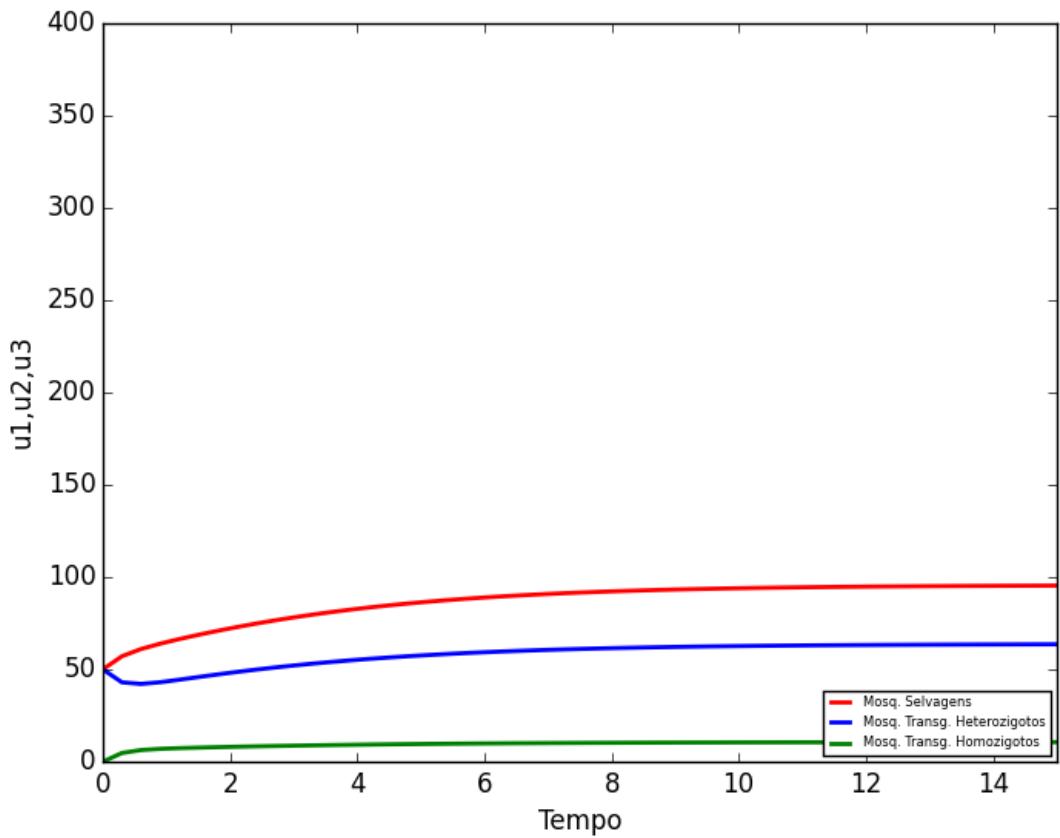


Figura 4.3: Populações de mosquitos selvagens e transgênicos em função do tempo nas condições $\theta = 0,5$ e $f = 0$.

4.2 Simulações para o modelo MCR com taxa de sucesso $f = 0,2$

Nesta seção serão analisados três cenários baseados na técnica MCR, utilizando condições iniciais equivalentes àquelas em (4.1). Para isso se considerarmos uma taxa de sucesso de 20% e sabendo que a conversão da heterozigose para homozigose se dá na fase imatura, teremos as seguintes condições iniciais:

$$\begin{cases} u_1(0) = 50, \\ u_2(0) = 50 - 50.0,2, \\ u_3(0) = 0 + 50.0,2 \end{cases} \quad (4.2)$$

Cenário 1a: $\theta = 1$

No Cenário 1a, onde $\theta = 1$ e $f = 0,2$, Figura 4.4, é notável que os mosquitos transgênicos homozigotos se sobressaíram quantitativamente em relação aos mosquitos selvagens e heterozigotos, que se estabilizaram próximo a extinção. Neste caso,

para o total de mosquitos houve uma estabilização em ($t \cong 8$) semanas, sendo a quantidade de equilíbrio de transgênicos homozigotos por volta de 280 mosquitos. Comparando o resultado obtido nesse cenário com o do cenário 1, é perceptível que a utilização da taxa f de sucesso igual a 0,2 foi primordial para que os mosquitos transgênicos homozigotos se sobressaíssem em relação aos selvagens, que praticamente desapareceram. Isso pode ser explicado devido ao fato de f incidir diretamente na frequência genotípica das variantes, implicando, a cada geração, num aumento da frequência transgênica homozigoto em detrimento das outras. Note ainda que o total de mosquitos manteve-se abaixo da capacidade suporte K , conforme descrevemos no modelo.

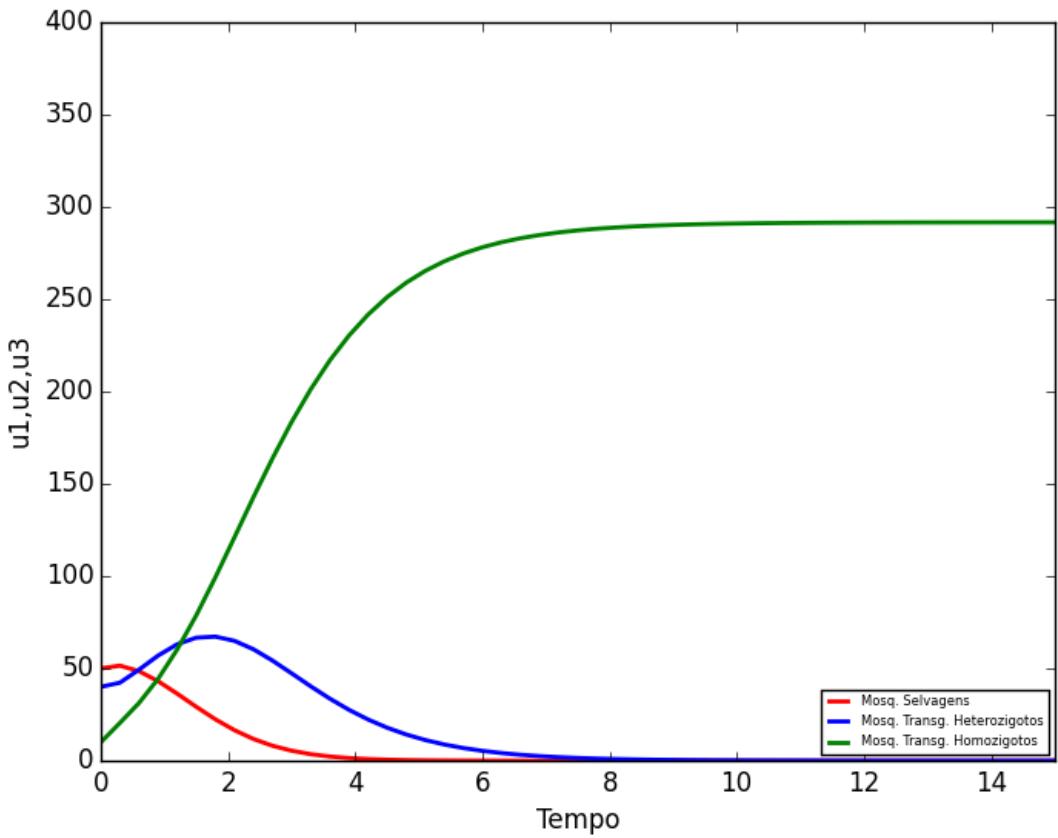


Figura 4.4: Populações de mosquitos selvagens e transgênicos em função do tempo nas condições $\theta = 1$ e $f = 0,2$.

Cenário 2b: $\theta = 2$

O Cenário 2b, onde $\theta = 2$ e $f = 0,2$, Figura 4.5, mostrou-se semelhante ao Cenário 1a, em que novamente os mosquitos transgênicos homozigotos se sobressaíram, enquanto selvagens e heterozigotos tenderam a extinção. Porém, há uma diferença que reside na estabilização de mosquitos transgênicos homozigotos em cerca de 380 espécimes, mostrando um aumento de 35,7% em relação ao Cenário 1a.

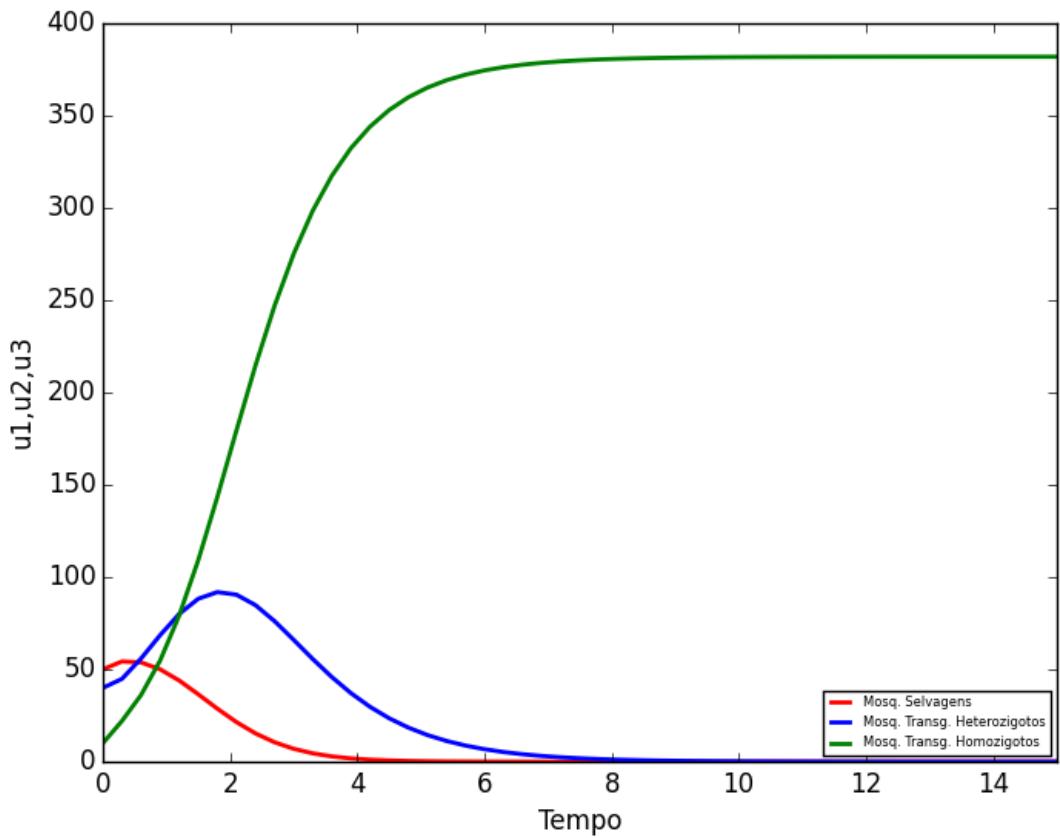


Figura 4.5: Populações de mosquitos selvagens e transgênicos em função do tempo nas condições $\theta = 2$ e $f = 0, 2$.

Cenário 3c: $\theta = 0, 5$

O Cenário 3c , onde $\theta = 0, 5$ e $f = 0, 2$, Figura 4.6, mostrou-se semelhante ao Cenário 1a e 2b, havendo preponderância dos transgênicos homozigotos e relativa extinção das outras populações. A maior diferença observada reside na diminuição da população de equilíbrio dos mosquitos homozigotos comparado aos outros cenários, estabilizando-se em cerca de 165 espécimes, num tempo ($t \cong 7$) semanas, que corresponde a uma redução de 56,6% em relação ao quantitativo máximo de mosquitos transgênicos homozigotos obtido (cenário 2b). Essa diminuição expressiva da população de equilíbrio de homozigotos transgênicos se deve à utilização de $\theta = 0, 5$, pois esse fator incide diretamente na capacidade suporte da população em estudo.

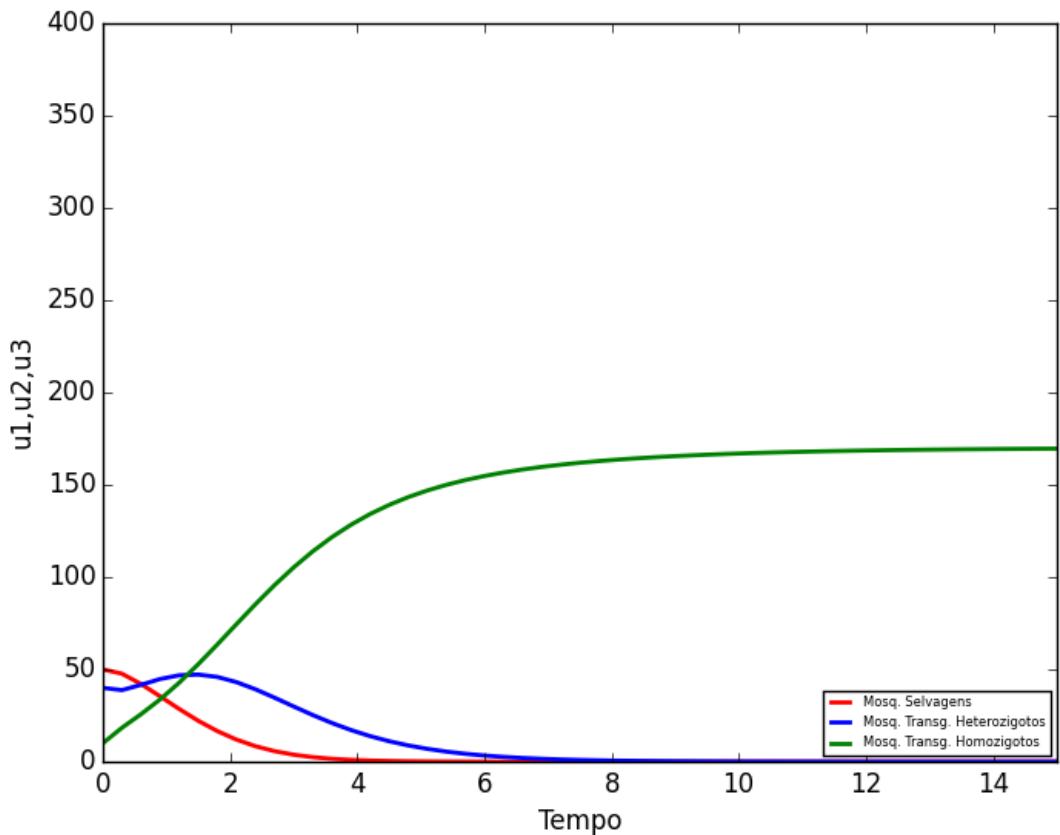


Figura 4.6: Populações de mosquitos selvagens e transgênicos em função do tempo nas condições $\theta = 0,5$ e $f = 0,2$.

4.3 Simulações para o modelo MCR com taxa de sucesso $f = 0,5$

Nesta seção serão analisados três experimentos baseados na técnica MCR, utilizando condições iniciais equivalentes àquelas em (4.1). Para isso se considerarmos uma taxa de sucesso de 50% e sabendo que a conversão da heterozigose para homozigose se dá na fase imatura, teremos as seguintes condições iniciais:

$$\begin{cases} u_1(0) = 50, \\ u_2(0) = 50 - 50.0,5, \\ u_3(0) = 0 + 50.0,5 \end{cases} \quad (4.3)$$

Cenário 1i: $\theta = 1$

O Cenário 1i, onde $\theta = 1$ e $f = 0,5$, Figura 4.7, teve um comportamento semelhante aos dos Cenários 1a e 2b, onde novamente os mosquitos transgênicos homozigotos se sobressaíram, enquanto os selvagens e heterozigotos se aproximaram da

extinção. Entretanto, esse experimento mostrou-se mais eficaz no desaparecimento dos mosquitos selvagens ($t \cong 7$) semanas em comparação ao cenário 1a ($t \cong 7$) semanas, além da taxa de estabilização de mosquitos homozigotos ter sido mais elevada, com a quantidade de equilíbrio próxima de 280 mosquitos, a mesma do Cenário 1a, sendo uma redução de 26,3% em relação ao maior quantitativo observado (Cenário 2b) e um aumento de 69,7% em relação ao Cenário 3c. A explicação dessa taxa de variação mais elevada foi devida a utilização de $f = 0,5$, o que proporcionou uma melhor conversão de mosquitos heterozigotos em homozigotos e desaparecimento de selvagens. Outro ponto importante é que diferentemente do Cenário 1a, nesse cenário a quantidade de mosquitos selvagens e heterozigotos esteve, praticamente, sempre abaixo da quantidade inicial de mosquitos postos em contato para acasalar, o que mostra outra vantagem das condições desse caso.

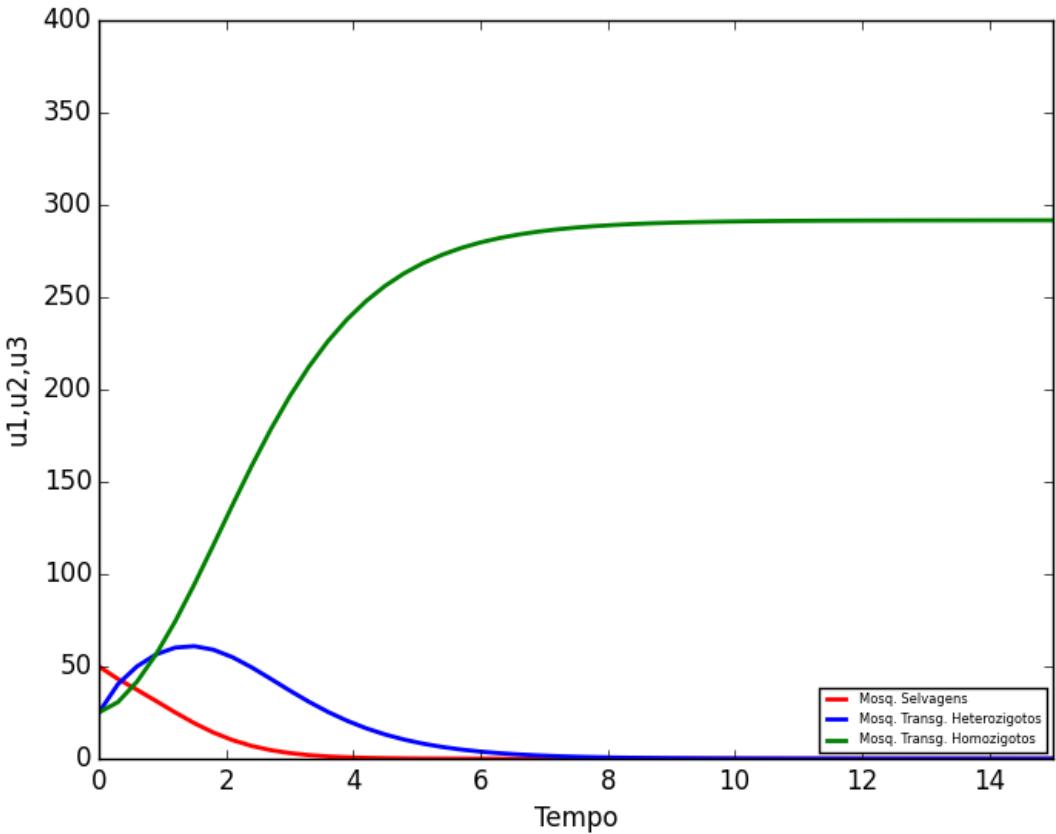


Figura 4.7: Populações de mosquitos selvagens e transgênicos em função do tempo nas condições $\theta = 1$ e $f = 0,5$.

Cenário 2i: $\theta = 2$

O Cenário 2i, onde $\theta = 2$ e $f = 0,5$, Figura 4.8, mostrou-se ainda mais eficaz em relação aos cenários anteriores, com estabilização da população de transgênicos homozigotos em cerca de 380, como no Cenário 2b, mas possuiu uma taxa mais

elevada de surgimento desses, além da relativa extinção dos selvagens e heterozigotos em ($t \cong 3$) semanas, mais eficiente que no Cenário 1*i*.

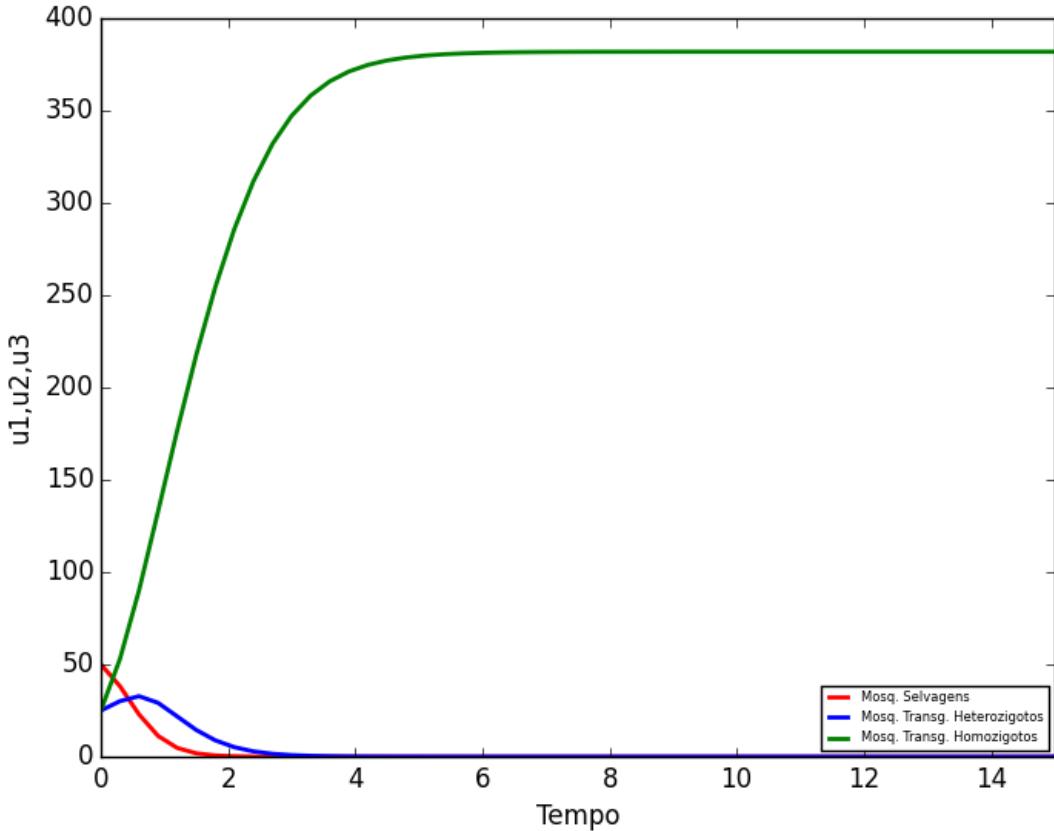


Figura 4.8: Populações de mosquitos selvagens e transgênicos em função do tempo nas condições $\theta = 2$ e $f = 0,5$.

Cenário 3*i*: $\theta = 0,5$

O Cenário 3*i*, onde $\theta = 0,5$ e $f = 0,5$, Figura (4.9), mostrou-se semelhante ao Cenário 3*c*, em relação a preponderância dos transgênicos homozigotos e relativa extinção das outras populações. A diferença para o cenário citado está na taxa de estabilização observada, pois em ($t \cong 6$) semanas é perceptível que as populações de selvagens e heterozigotos já estão praticamente nulas, e a taxa de produção de homozigotos transgênicos também é mais elevada.

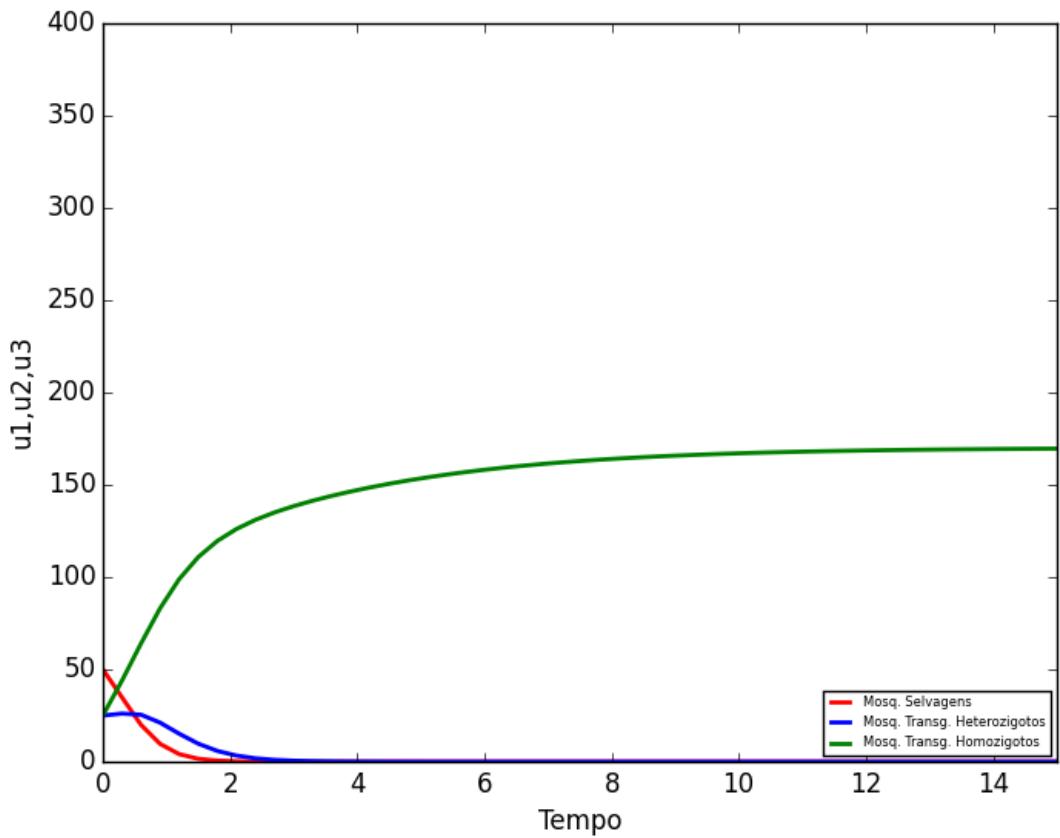


Figura 4.9: Populações de mosquitos selvagens e transgênicos em função do tempo nas condições $\theta = 0,5$ e $f = 0,5$.

Dessa forma, foi verificado que os cenários com maior eficácia na produção de mosquitos transgênicos homozigotos, bem como na extinção de mosquitos selvagens foram o $2i$ e o $2b$, ficando clara a influência dos parâmetros θ e f na modelagem e na dinâmica de interação das populações.

Segue a Tabela 4.1 geral com o tempo $T \in [0, 15]$ aproximado em semanas para estabilização de mosquitos dos selvagens, transgênicos homozigotos e heterozigotos com base nos 9 Cenários associados ao parâmetros θ e f :

Tabela 4.1: Tempo Aproximado para Estabilização

| T | $f = 0$ | $f = 0,2$ | $f = 0,5$ |
|----------------|---------|-----------|-----------|
| $\theta = 1$ | 7 | 8 | 7 |
| $\theta = 2$ | 4 | 8 | 3 |
| $\theta = 0,5$ | 12 | 7 | 6 |

Podemos observar da Tabela 4.1 que para $f = 0,5$ e $\theta = 2$ obtivemos um menor prazo para a estabilização enquanto que a pior situação foi obtida para $f = 0$ e

$\theta = 0, 5.$

Capítulo 5

Influência dos Transgênicos na Redução da Malária

Neste capítulo será proposto um modelo matemático descrito pelo sistema mendeliano, vinculado ao modelo matemático para transmissão da malária que apresente o incremento da interação da população de indivíduos humanos. Considerando diferentes intensidades de tratamento, em um ambiente não sazonal. Para essa modelagem, considere as seguintes suposições:

- A população humana é composta por indivíduos suscetíveis (H_s), expostos (H_e) e infectados (H_i);
- A dinâmica para humanos é do tipo suscetível-exposto-infectado-suscetível, (SEIS) em que indivíduos recuperados retornam imediatamente à categoria suscetível;
- Todos os humanos nascem suscetíveis, não há transmissão vertical da malária;
- Uma geração de humanos correspondem a muitas gerações de mosquitos e por isso a população humana é constante enquanto a de mosquitos variável;
- A população de mosquitos é composta por selvagens (U_1) e transgênicos heterozigotos (U_2) e transgênicos homozigotos (U_3);
- A população de mosquitos selvagens é composta por suscetíveis (U_{1s}), expostos (U_{1e}) e infectados (U_{1i});
- Os mosquitos transgênicos têm um grau de infectosidade reduzido em comparação com os selvagens, por simplificação será considerado grau de infectosidade nulo para transgênicos;
- O alelo transgênico é dominante sobre o selvagem, definindo o fenótipo de mosquitos heterozigotos como refratários à malária;

- A malária não confere imunidade, a malária não reduz a fecundidade e a malária não induz mortalidade;
- Todos os mosquitos picam com a mesma frequência;
- O período latente extrínseco (no mosquito) varia em função da temperatura.

Apesar dos mosquitos transgênicos também se alimentarem de sangue humano, estamos considerando a hipótese de que apenas os mosquitos selvagens podem ser infectados pelo protozoário. Isso significa que apenas a primeira equação inerente ao mosquitos selvagens deve ser particionada em 3 equações para descrever mosquitos suscetíveis, expostos e infecciosos. Reescrevendo a primeira equação do sistema (3.4) temos:

$$\frac{dU_1}{dt} = \frac{\epsilon \sum \sum a_{ij} U_i U_j}{\sum U_i} - \frac{r}{K^\theta} (\sum U_i)^{\theta-1} \sum \sum a_{ij} U_i U_j - \delta U_1 \quad (5.1)$$

onde o primeiro fator $\frac{\epsilon \sum \sum a_{ij} U_i U_j}{\sum U_i}$ é a taxa de recrutamento de mosquitos selvagens para a fase adulta; o segundo $\frac{r}{K^\theta} (\sum U_i)^{\theta-1} \sum \sum \frac{a_{ij} U_i U_j}{U_1} U_1$ refere-se à mortalidade dependente da densidade, causada por limitação de recursos; o terceiro (δU_1) é mortalidade independente da densidade. Como todos os indivíduos são nascidos suscetíveis, o primeiro fator pertence totalmente à equação de mosquitos selvagens suscetíveis. Assumindo que competição por recursos afeta igualmente todos os mosquitos, o segundo fator deve ser igualmente fracionado pelas três subpopulações de mosquitos selvagens (U_{1s}, U_{1e}, U_{1i}). O terceiro é obtido naturalmente tomando $U = U_1 + U_2 + U_3$. Com os pressupostos acima, a transmissão da malária sob influência de mosquitos transgênicos é dada pelo seguinte sistema

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dH_s}{dt} = \mu H - abU_{1i} \frac{H_s}{H} - \mu H_s + \sum_{j=1}^n (\phi_j p_j) H_i \\ \frac{dH_e}{dt} = abU_{1i} \frac{H_s}{H} - \mu H_e - \eta H_e \\ \frac{dH_i}{dt} = \eta H_e - \mu H_i - \sum_{j=1}^n (\phi_j p_j) H_i \\ \frac{dU_{1s}}{dt} = \frac{\epsilon \sum \sum a_{ij} U_i U_j}{\sum U_i} - \frac{r}{K^\theta} (\sum U_i)^{\theta-1} \sum \sum \frac{a_{ij} U_i U_j}{U_1} U_{1s} - \delta U_{1s} - acU_{1s} \frac{H_i}{H} \\ \frac{dU_{1e}}{dt} = acU_{1s} \frac{H_i}{H} - \frac{r}{K^\theta} (\sum U_i)^{\theta-1} \sum \sum \frac{a_{ij} U_i U_j}{U_1} U_{1e} - \delta U_{1e} - \alpha(T) U_{1e} \\ \frac{dU_{1i}}{dt} = \alpha(T) U_{1e} - \frac{r}{K^\theta} (\sum U_i)^{\theta-1} \sum \sum \frac{a_{ij} U_i U_j}{U_1} U_{1i} - \delta U_{1i} \\ \frac{dU_2}{dt} = \frac{\epsilon \sum \sum a_{ij} U_i U_j}{\sum U_i} - \frac{r}{K^\theta} (\sum U_i)^{\theta-1} \sum \sum a_{ij} U_i U_j - \delta U_2 \\ \frac{dU_3}{dt} = \frac{\epsilon \sum \sum a_{ij} U_i U_j}{\sum U_i} - \frac{r}{K^\theta} (\sum U_i)^{\theta-1} \sum \sum a_{ij} U_i U_j - \delta U_3, \end{array} \right. \quad (5.2)$$

onde μ é tanto a taxa de nascimento como de mortalidade para humanos por unidade de tempo, uma vez que o tamanho da população humana é considerado constante e a taxa de migração não é uma variável importante neste escopo; a é a taxa de picadas em humanos por um único mosquito por unidade de tempo; b é o número relativo de picadas infecciosas em humanos suscetíveis que produz uma infecção efetiva; c é o número relativo de picadas de mosquitos suscetíveis em pessoas infectadas que produz uma infecção eficaz para o mosquito; η e $\alpha(T)$ estão ligados a períodos latentes intrínsecos e extrínsecos, sendo respectivamente as taxas de infecção de humanos e mosquitos expostos por unidade de tempo, onde T é a temperatura ambiente; $p_j \in [0, 1]$ é a proporção de humanos infectados submetido ao nível de tratamento j , onde é necessário que $\sum_{j=1}^n p_j = 1$; ϕ_j é a taxa de recuperação para p_j por unidade de tempo.

5.1 Análise do Modelo

Para analisar qualitativamente a dinâmica da malária, o sistema (5.2) pode ser adimensionalizado, com novas variáveis definidas da seguinte forma:

- $h_s = \frac{H_s}{H}$, $h_e = \frac{H_e}{H}$, $h_i = \frac{H_i}{H}$;
- $u_{1s} = \frac{U_{1s}}{U}$, $u_{1e} = \frac{U_{1e}}{U}$, $u_{1i} = \frac{U_{1i}}{U}$;
- $u_2 = \frac{U_2}{U}$, $u_3 = \frac{U_3}{U}$.

Claramente as novas variáveis são $h_s + h_e + h_i = 1$ e $u_{1s} + u_{1e} + u_{1i} + u_2 + u_3 = 1$ substituindo essas novas variáveis no sistema (5.2) e tendo em conta que a população total de mosquitos se estabiliza rapidamente no ponto de equilíbrio $U^* = \frac{K}{r}(r - \delta_2)$ quando $\theta = 1$, temos:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dh_s}{dt} = \mu - abu_{1i}h_s \frac{U}{H} - \mu h_s + \sum_{j=1}^n (\phi_j p_j) h_i \\ \frac{dh_e}{dt} = abu_{1i}h_s \frac{U}{H} - \mu h_e - \eta h_e \\ \frac{dh_i}{dt} = \eta h_e - \mu h_i - \sum_{j=1}^n (\phi_j p_j) h_i \\ \frac{du_{1s}}{dt} = (\epsilon u_1 - (\epsilon - \delta)u_{1s}) \left(a_{11}u_1 + 2a_{12}u_2 + a_{22}\frac{u_2^2}{u_1} \right) - \delta u_{1s} - acu_{1s}h_i \quad (5.3) \\ \frac{du_{1e}}{dt} = acu_{1s}h_i - (\epsilon - \delta)u_{1e} \left(a_{11}u_1 + 2a_{12}u_2 + a_{22}\frac{u_2^2}{u_1} \right) - \delta u_{1e} - \alpha u_{1e} \\ \frac{du_{1i}}{dt} = \alpha u_{1e} - (\epsilon - \delta)u_{1i} \left(a_{11}u_1 + 2a_{12}u_2 + a_{22}\frac{u_2^2}{u_1} \right) - \delta u_{1i} \\ \frac{du_2}{dt} = ((2b_{12}u_1 + b_{22}u_2 + 2b_{23}u_3 - 1) u_2 + 2b_{13}u_1u_3) \delta \\ \frac{du_3}{dt} = (2c_{12}u_1u_2 + c_{22}u_2^2 + (2c_{13}u_1 + 2c_{23}u_2 + c_{33}u_3 - 1) u_3) \delta \end{array} \right.$$

onde h_s , h_e , h_i são, respectivamente, as frações de seres humanos suscetíveis, expostos e infecciosos para a população total humana e u_1 , u_2 , u_3 são, respectivamente, as frações de selvagens, heterozigotos e mosquitos transgênicos homozigotos em relação à população total do mosquito, sendo $u_1 = u_{1s} + u_{1e} + u_{1i}$.

5.1.1 Estudo do Número Reprodutivo Básico

O modelo mais clássico que descreve a dinâmica de humanos em uma população N é o modelo de Ross McDonald [\[1\]](#), descrito por um sistema de equações diferenciais ordinárias, que caracteriza um ciclo mosquito-humano-mosquito em duas equações.

As equações que descrevem a dinâmica dos modelos epidemiológicos para malária apresentados na seção anterior, envolvem duas populações interagindo homogeneous, humanos e mosquitos. Estes modelos podem ser difíceis de serem validados devido à complexidade e dimensão dos sistemas de equações que descrevem, limitando-se a uma análise qualitativa do comportamento das soluções.

A malária é uma doença transmitida por microparasita, neste caso um protozoário. Um dos parâmetros mais importantes em qualquer processo epidemiológico é o número reprodutivo básico, denotado por R_0 , que determina a ocorrência ou não de uma epidemia. Mais precisamente definido como o número médio de infecções secundárias, quando um indivíduo infectado é introduzido em uma população hospedeira onde todos são suscetíveis, R_0 é calculado no final do período de infecciosidade do indivíduo.

Assim, podemos verificar através do valor de R_0 as seguintes situações:

- Se $R_0 < 1$ então a doença desaparece ao longo do tempo;

- Se $R_0 = 1$ então a população se estabiliza com infecção e ocorre um estado de equilíbrio;
- Se $R_0 > 1$ então a doença se espalhará ocorrendo uma epidemia.

O número reprodutivo básico é geralmente derivado algebricamente pela análise das propriedades de estabilidade do sistema, sendo matematicamente definido como o autovalor dominante de um operador linear positivo. Uma derivação mais direta pode, no entanto, ser obtida por uma análise de fase - plano geométrico da dinâmica.

Do sistema discutido na seção anterior serão obtidas as isóclinas tanto de humanos quanto de mosquitos, para por meio da análise do ponto de equilíbrio das isóclinas obter o valor de R_0 .

Aqui, vamos obter a expressão para a taxa reprodutiva básica, analisando as isóclinas de seres humanos e mosquitos infecciosos. A interseção das duas isóclinas representa o estado de equilíbrio, dois pontos de convergência (h_i^*, u_{1i}^*) e $(0, 0)$ de pelo menos um subconjunto de trajetórias. Comparações entre as expressões para R_0 obtidas por inserção ou não de mosquitos transgênicos nos darão a magnitude da evolução da disseminação da doença.

Para desenhar as isóclinas, cada ponto no plano corresponde a um par particular de valores $(h_i; u_{1i})$. O eixo horizontal corresponde à variável dinâmica h_i (humanos infectados), a proporção de pessoas infectadas, e o eixo vertical para variável dinâmica u_{1i} (mosquitos selvagens infectados), a proporção de mosquitos infectados. Assim, populações de humanos e mosquitos interagem homogeneousmente.

Vamos fazer a análise segundo Ross [1] no sistema de equações (5.3) em dois casos para obtermos o valor de R_0 .

Isóclina da População de Humanos:

Obteremos esta isóclina a partir das três primeiras equações do sistema (5.3). Fazendo $\frac{dh_s}{dt} = \frac{dh_e}{dt} = \frac{dh_i}{dt} = 0$, obtemos um sistema algébrico.

$$\left\{ \begin{array}{lcl} \mu - abu_{1i}h_s \frac{U}{H} - \mu h_s + \sum_{j=1}^n (\phi_j p_j) h_i & = & 0 \\ abu_{1i}h_s - \mu h_e - \eta h_e & = & 0 \\ \eta h_e - \mu h_i - \sum_{j=1}^n (\phi_j p_j) h_i & = & 0 \end{array} \right. \quad (5.4)$$

A partir da primeira equação do sistema (5.4), obtemos para os humanos suscetíveis:

$$h_s = \frac{\mu + \sum_{j=1}^n (\phi_j p_j) h_i}{\mu + abu_{1i} \frac{U}{H}}. \quad (5.5)$$

E para os humanos expostos vêm:

$$h_e = \frac{\left(\mu + \sum_{j=1}^n \phi_j p_j \right) h_i}{\eta}. \quad (5.6)$$

Logo, combinando as equações (5.5) e (5.6) na segunda equação do sistema (5.4) chegamos a seguinte isóclina de humanos:

$$u_{1i} = \frac{\left(\mu^2 + (\mu + \eta) \sum_{j=1}^n \phi_j p_j + \mu\eta \right) H h_i}{\left(\eta - \left(\mu + \eta + \sum_{j=1}^n \phi_j p_j \right) h_i \right) abU}. \quad (5.7)$$

Derivando essa isóclina encontramos:

$$u'_{1i} = \frac{\left(\mu^2 + (\mu + \eta) \sum_{j=1}^n \phi_j p_j + \mu\eta \right) H \eta}{\left(\eta - \left(\mu + \eta + \sum_{j=1}^n \phi_j p_j \right) h_i \right)^2 abU}. \quad (5.8)$$

Fazendo $h_i = 0$ obtemos:

$$S_h = \frac{\left(\mu^2 + (\mu + \eta) \sum_{j=1}^n \phi_j p_j + \mu\eta \right) H}{ab\eta U}. \quad (5.9)$$

Isóclina Para a População de Mosquitos Baseado na genética clássica Mendeliana

Fazendo $\frac{du_{1s}}{dt} = \frac{du_{1e}}{dt} = \frac{du_{1i}}{dt} = \frac{du_2}{dt} = \frac{du_3}{dt} = 0$ temos:

$$\left\{ \begin{array}{lcl} (\epsilon u_1 - (\epsilon - \delta)u_{1s}) \left(a_{11}u_1 + 2a_{12}u_2 + a_{22}\frac{u_2^2}{u_1} \right) - \delta u_{1s} - acu_{1s}h_i & = & 0 \\ acu_{1s}h_i - (\epsilon - \delta)u_{1e} \left(a_{11}u_1 + 2a_{12}u_2 + a_{22}\frac{u_2^2}{u_1} \right) - \delta u_{1e} - \alpha u_{1e} & = & 0 \\ \alpha u_{1e} - (\epsilon - \delta)u_{1i} \left(a_{11}u_1 + 2a_{12}u_2 + a_{22}\frac{u_2^2}{u_1} \right) - \delta u_{1i} & = & 0 \\ ((2b_{12}u_1 + b_{22}u_2 + 2b_{23}u_3 - 1)u_2 + 2b_{13}u_1u_3)\delta & = & 0 \\ (c_{22}u_2^2 + (2c_{23}u_2 + c_{33}u_3 - 1)u_3)\delta & = & 0 \end{array} \right. \quad (5.10)$$

Substituindo os valores da Tabela 3.2 no sistema (5.10), teremos a isóclina de mosquitos na presença de mosquitos transgênicos, dessa forma, nem toda população de mosquitos é suscetível. por outro lado, assumindo $a_{11} = 1$ e demais coeficientes nulas na Tabela 3.2 teremos a isóclina na ausência de mosquitos transgênicos. Vejamos estas duas situações:

Problema A: Ausência de Mosquitos Transgênicos

Fazendo $u_1 = u_{1s} + u_{1e} + u_{1i}$, $u_2 = u_3 = 0$ e $u_1 = 1$. Temos:

$$\left\{ \begin{array}{lcl} (\epsilon u_1 - (\epsilon - \delta)u_{1s}) a_{11}u_1 - \delta u_{1s} - acu_{1s}h_i & = & 0 \\ acu_{1s}h_i - (\epsilon - \delta)u_{1e}a_{11}u_1 - \delta u_{1e} - \alpha u_{1e} & = & 0 \\ \alpha u_{1e} - (\epsilon - \delta)u_{1i}a_{11}u_1 - \delta u_{1i} & = & 0 \end{array} \right. \quad (5.11)$$

Logo, a Isóclina para os mosquitos é dada por:

$$u_{1i}^* = \frac{ach_i\alpha}{ach_i\alpha + ach_i\epsilon + \epsilon\alpha + \epsilon^2}. \quad (5.12)$$

Derivando essa isóclina acima encontramos:

$$(u_{1i}^*)' = \frac{a\alpha\epsilon(\epsilon + \alpha)}{(ach_i\alpha + ach_i\epsilon + \epsilon(\epsilon + \alpha))^2}. \quad (5.13)$$

Para $h_i = 0$ encontramos a declividade da isóclina (5.13) na origem

$$S_{u_1} = \frac{a\alpha}{\epsilon(\epsilon + \alpha)}. \quad (5.14)$$

Se $S_{u_1} > S_h$ na ausência de transgênicos temos:

$$\frac{a^2bc\alpha\eta U}{(\epsilon + \alpha) \left(\mu^2 + (\mu + \eta) \sum_{j=1}^n \phi_j p_j + \eta\mu \right) \epsilon H} > 1. \quad (5.15)$$

Encontrando assim o resultado de R_0 na ausência de mosquitos transgênicos:

$$R_0 = \frac{a^2 b c \alpha \eta U}{(\epsilon + \alpha) \left(\mu^2 + (\mu + \eta) \sum_{j=1}^n \phi_j p_j + \eta \mu \right) \epsilon H}. \quad (5.16)$$

Problema B: Presença de Mosquitos Transgênicos

Utilizando os sistema (5.10) para $u_2 \neq 0$ e $u_3 \neq 0$ encontramos:

$$\left\{ \begin{array}{lcl} (\epsilon u_1 - (\epsilon - \delta) u_{1s}) \left(u_1 + u_2 + \frac{1}{4} \frac{u_2^2}{u_1} \right) - \delta u_{1s} - a c u_{1s} h_i & = & 0 \\ a c u_{1s} h_i - (\epsilon - \delta) u_{1e} \left(u_1 + u_2 + \frac{1}{4} \frac{u_2^2}{u_1} \right) - \delta u_{1e} - \alpha u_{1e} & = & 0 \\ \alpha u_{1e} - (\epsilon - \delta) u_{1i} \left(u_1 + u_2 + \frac{1}{4} \frac{u_2^2}{u_1} \right) - \delta u_{1i} & = & 0 \\ \left(\left(u_1 + \frac{1}{2} u_2 + u_3 - 1 \right) u_2 + 2 u_1 u_3 \right) & = & 0 \\ \frac{1}{4} u_2^2 + (u_2 + u_3 - 1) u_3 & = & 0 \end{array} \right. \quad (5.17)$$

Assim, do sistema (5.17) concluímos que:

$$\left\{ \begin{array}{l} \epsilon u_1 = u_{1s} (\epsilon + a c h_i) \\ a c h_i u_{1s} = u_{1e} (\epsilon + \alpha) \\ \alpha u_{1e} = \epsilon u_{1i} \\ \frac{u_2^2}{2} = 2 u_1 u_3. \end{array} \right. \quad (5.18)$$

Logo a isóclina de mosquitos na presença de mosquitos transgênicos é:

$$u_{1i}^* = \frac{\alpha a c h_i u_{1s}}{\epsilon (\epsilon + \alpha)}. \quad (5.19)$$

Derivando a equação acima e fazendo $h_i = 0$ obtemos:

$$(u_{1i}^*)' = \frac{a c \alpha u_{1s}}{\epsilon (\epsilon + \alpha)} = S_{u_1}^*. \quad (5.20)$$

Analogamente para $S_{u_1}^* > S_h$ com a presença de mosquitos transgênicos temos que R_0^* é dado por:

$$R_0^* = \frac{a^2 b c \alpha \eta U u_{1s}}{(\epsilon + \alpha) \left(\mu^2 + (\mu + \eta) \sum_{j=1}^n \phi_j p_j + \eta \mu \right) \epsilon H}. \quad (5.21)$$

A interseção das duas isóclinas representa o estado de equilíbrio do sistema e dois pontos de equilíbrio são identificados: o equilíbrio livre da doença e o equilíbrio

endêmico.

Para que as duas isóclinas se encontrem em valores positivos de u_{1i} e u_{1i}^* é necessário que o coeficiente angular da isóclina u_{1i}^* seja maior que o coeficiente angular da isóclina u_{1i} . A concavidade de u_{1i} é para cima enquanto a concavidade da isóclina u_{1i}^* é para baixo. Verifique na Figura abaixo o número reproduutivo básico para $R_0 > 1$ no qual se encontram em um ponto não nulo que caracteriza um equilíbrio endêmico.

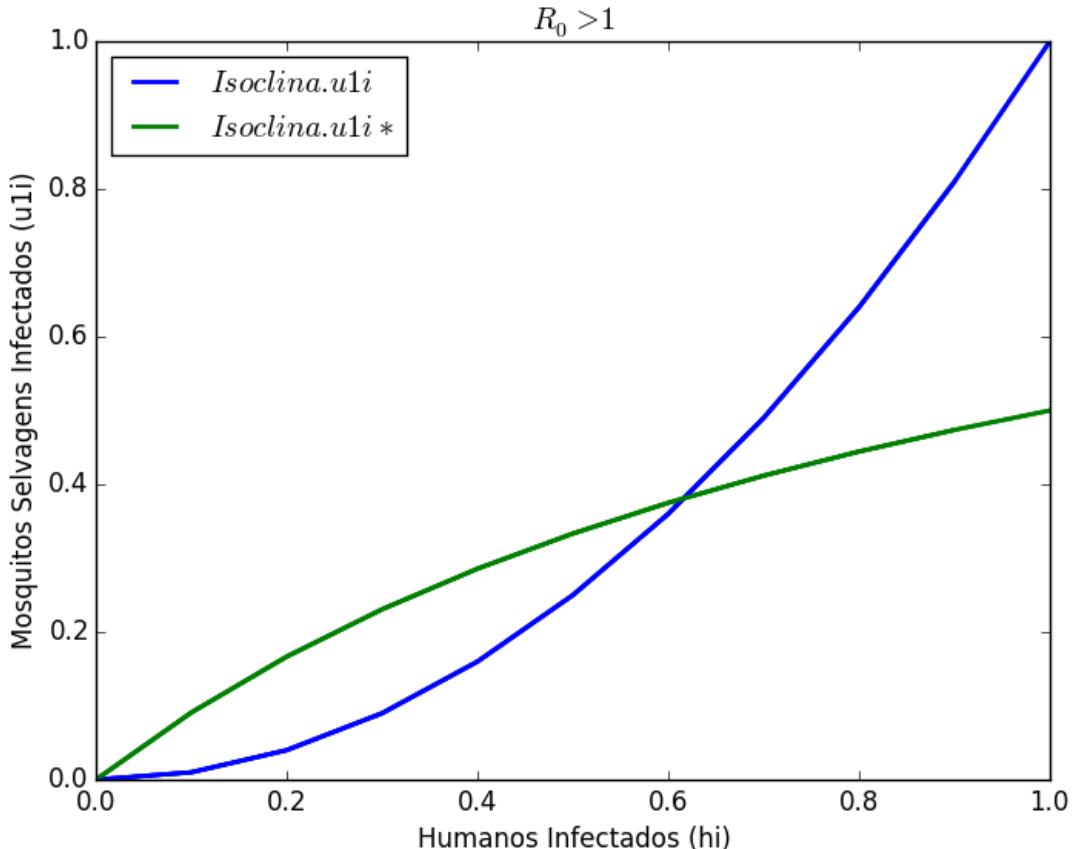


Figura 5.1: Número Reprodutivo Básico para $R_0 > 1$

Quando o número reproduutivo básico é menor do que um a doença desaparece ao longo do tempo. Logo, sendo $R_0 < 1$ as isóclinas se interceptam apenas no equilíbrio livre da doença.

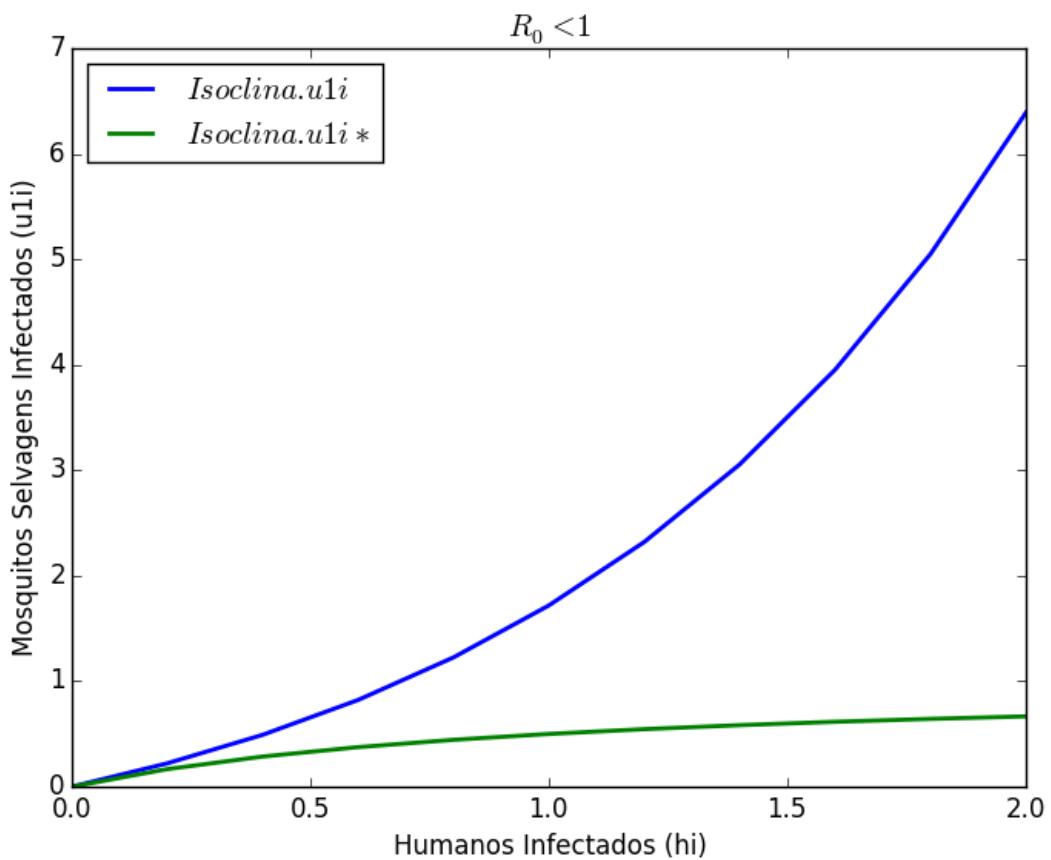


Figura 5.2: Número Reprodutivo Básico para $R_0 < 1$

A relação $R_0^* = R_0$, significa que a introdução de mosquitos transgênicos no sistema para reduzir a incidência da doença atua reduzindo o número reprodutivo básico, de modo que $u_{1s}(t) \in [0, 1]$ temos $R_0^* \leq R_0$. Isto ocorre porque os mosquitos transgênicos são a porção não suscetível na população de vetores, enquanto a população humana é considerada totalmente suscetível.

Capítulo 6

Simulações da Interação entre Populações Humanas e de Mosquitos

Nesse capítulo serão analisados as simulações na linguagem de programação Maple, para o modelo descrito no Capítulo 5. Para a correta compilação dos resultados foram utilizados os dados presentes na Tabela 6.1, conforme [25], obtidos a partir de estudos epidemiológicos inerentes à malária e que foram abordados nas equações do modelo descrito no Capítulo anterior.

Tabela 6.1: Coeficientes para o modelo da Dinâmica de Populações de Humanos e Mosquitos

| Coeficientes | Valores |
|--------------|--|
| ϵ | 8,3484/mês |
| δ | 4/mês |
| μ | 0,0014 |
| a | 5,974/mês |
| b | 0,3/mês |
| c | 0,3/mês |
| η | 3/mês |
| α | $\frac{T-15}{2} = \frac{25-15}{2} = 5$ |
| m | 11,57 |
| ϕ_1 | 1,5 |
| ϕ_2 | 0,0832 |
| ϕ_3 | 0,0 |

A expectativa média de vida da população humana é de 60 anos. Assim, $\mu = \frac{1}{720\text{meses}} = 0,0014$. O número de picadas em humanos por cada mosquito por unidade de tempo é dado por $a = \frac{0,458}{2,3\text{dias}} = 5,974$ por mês. O período latente

intrínseco para humanos é de $\eta = \frac{1}{0,33\text{meses}} = 3$ por mês.

O período de infecciosidade vai desde o término do período latente até a total eliminação da doença. Corresponde ao tempo que vai desde o início do tratamento até a cura, somado ao tempo necessário para que o indivíduo procure o tratamento ao manifestar os sintomas. Assim quando o tratamento for completo e eficaz, incompleto e inexistente temos respectivamente $\phi_1 = \frac{1}{15+5\text{dias}}30 = 1,5$, $\phi_2 = \frac{1}{12\text{meses}} = 0,0832$ por mês, $\phi_3 = 0$. Sabendo que $p_j \in [0, 1]$ é a proporção de humanos infectados submetido ao nível de tratamento j , onde $\sum_{j=1}^n p_j = 1$ e ϕ_j a taxa de recuperação para p_j por unidade de tempo, ou seja, p_1 é a proporção de pessoas que recebem o tratamento 1, p_2 é a proporção de pessoas que recebem o tratamento 2, p_3 é a proporção de pessoas que recebem o tratamento 3.

Nos cenários deste Capítulo será analisada a influência do parâmetro p_j na obtenção do fator R_0 , considerando outros fatores intervenientes constantes, bem como a presença e ausência de mosquitos transgênicos regidos pela dinâmica mendeliana. Dessa forma, serão analisados três cenários possíveis para o modelo de transmissão da malária.

CENÁRIO 1: Ausência de mosquitos transgênicos com $p_1 = 0,65$, $p_2 = 0,25$ e $p_3 = 0,1$

Para esse caso, foram utilizados as seguintes condições iniciais:

$$\left\{ \begin{array}{lcl} H_s(0) & = & 5,5 \\ H_e(0) & = & 0,0 \\ H_i(0) & = & 0,3 \\ U_{1s}(0) & = & 6,0 \\ U_{1e}(0) & = & 0,0 \\ U_{1i}(0) & = & 0,0 \\ U_2(0) & = & 0,0 \\ U_3(0) & = & 0,0 \end{array} \right. \quad (6.1)$$

Os dados desta Tabela 6.1 e das condições (6.1), foi obtida os gráficos da evolução da quantidade absoluta de humanos infectados h_i , bem como de mosquitos selvagens infectados u_{1i} com o passar do tempo, Figura 6.1. Utilizando a equação (5.16), para $p_1 = 0,65$, $p_2 = 0,25$ e $p_3 = 0,1$, na condição de temperatura $T = 25^\circ\text{C}$, obtém-se $R_0 = 1,671 > 1$, constituindo assim condição de epidemia. Para esse caso temos uma estabilização mais perceptível em torno do tempo $t = 25$.

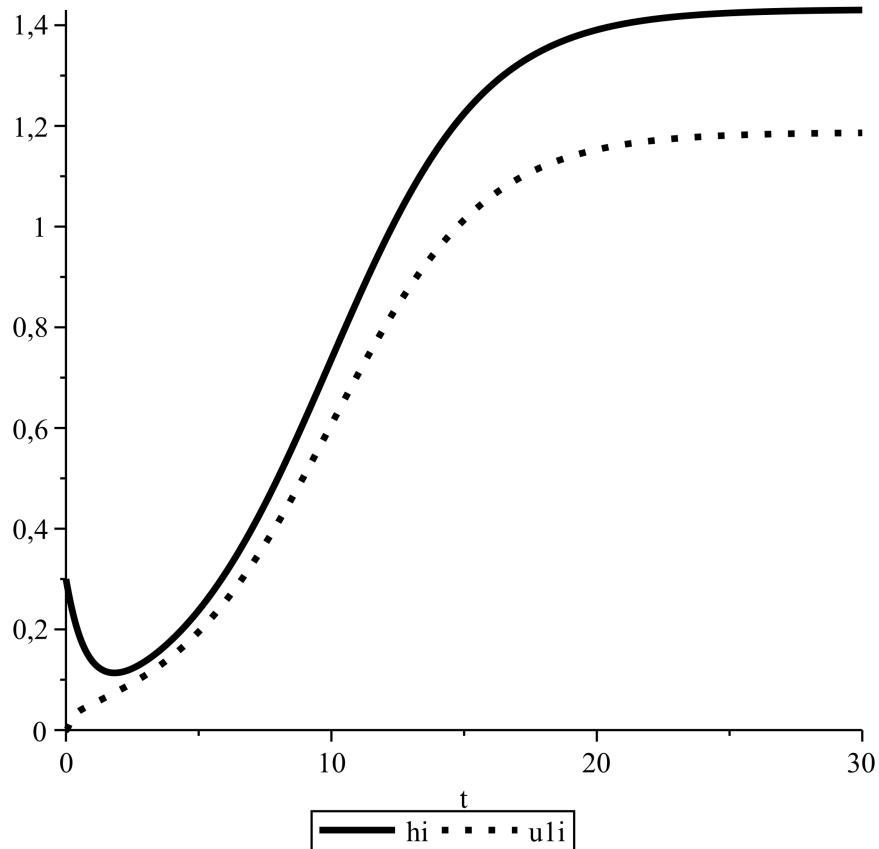


Figura 6.1: População de Humanos e Mosquitos infectados, sem transgênicos, considerando $T = 25^{\circ}C$, $p_1 = 0,65$, $p_2 = 0,25$ e $p_3 = 0,1$.

CENÁRIO 2: Ausência de mosquitos transgênicos com $p_1 = 1, p_2 = p_3 = 0$

Com a resolução do sistema (5.3), utilizando os dados da Tabela (6.1) e das condições 6.1, foi obtida a propagação do quantitativo absoluto de humanos infectados H_i , bem como de mosquitos selvagens infectados U_{1i} com o passar do tempo, Figura 6.1. Utilizando a equação (5.16), para $p_1 = 1, p_2 = p_3 = 0$, na condição de temperatura $T = 25^{\circ}C$, obtém-se $R_0 = 1,11 > 1$, constituindo assim condição de epidemia, apesar de toda a população infectada receber o melhor tratamento proposto no modelo, cuja cura se dá em 15 dias. Esse valor de R_0 obtido constitui o menor valor possível para o número reprodutivo básico nestas condições, variando-se apenas os valores de p_j e utilizando os dados da Tabela (6.1), constituindo a melhor condição possível sem mosquitos transgênicos, mas que ainda assim leva inevitavelmente à epidemia nas populações.

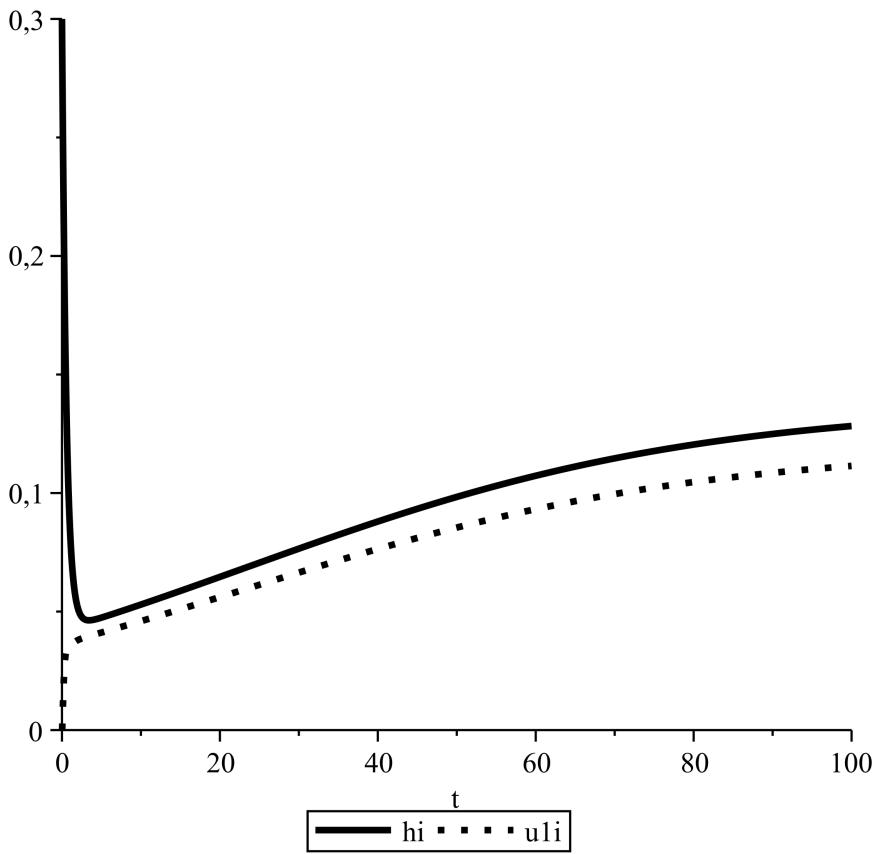


Figura 6.2: População de Humanos e Mosquitos infectados, sem transgênicos, considerando $T = 25^\circ C$, $p_1 = 1$, $p_2 = p_3 = 0$.

A partir da análise do gráfico da Figura 6.2 percebe-se uma queda inicial na curva de humanos infectados, com posterior taxa de variação positiva, enquanto que a curva de mosquitos infectados apresenta apenas aumento, produzindo ao final do experimento epidemia para as populações.

CENÁRIO 3: Presença de mosquitos transgênicos com $p_1 = 0,65$, $p_2 = 0,25$ e $p_3 = 0,1$

Nesse último cenário as condições iniciais, em relação ao quantitativo de mosquitos foram alteradas em relação aos cenários anteriores, sendo definidas por:

$$\left\{ \begin{array}{l} H_s(0) = 5,5 \\ H_e(0) = 0,0 \\ H_i(0) = 0,3 \\ U_{1s}(0) = 3,0 \\ U_{1e}(0) = 0,0 \\ U_{1i}(0) = 0,0 \\ U_2(0) = 3,0 \\ U_3(0) = 0,0 \end{array} \right. \quad (6.2)$$

Para esse cenário, resolvendo o sistema (5.3) e utilizando os dados da Tabela 6.1 e das condições 6.2, foram obtidos os gráficos da quantidade absoluta de humanos infectados H_i e dos mosquitos selvagens infectados U_{1i} , Figura 6.3. Da equação (5.21), para $p_1 = 0,65$, $p_2 = 0,25$ e $p_3 = 0,1$, na condição de temperatura $T = 25^\circ C$, e sendo $u_{1s}(0) = 0,5$, obtém-se $R_0 = 0,835 < 1$, constituindo assim condição de desaparecimento para a malária.

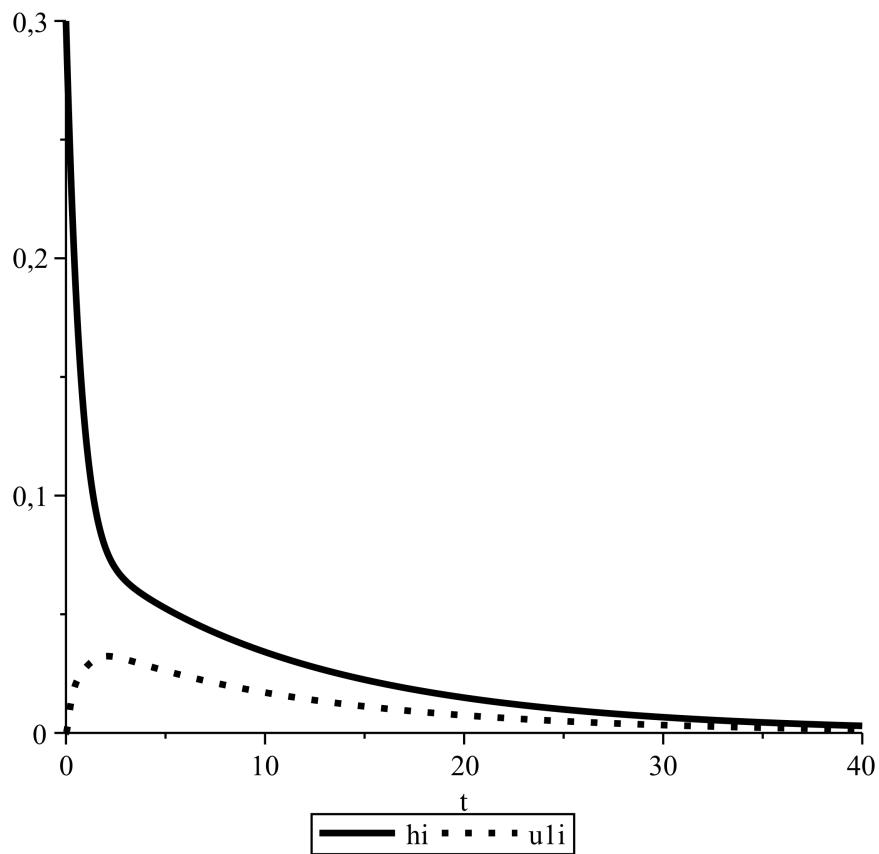


Figura 6.3: População de Humanos e Mosquitos infectados, com transgênicos, considerando $T = 25^\circ C$, $p_1 = 0,65$, $p_2 = 0,25$ e $p_3 = 0,1$.

Encontrado os valores do número reprodutivo básico para os três cenários temos:

$R_0 = 1,67$ para o cenário 1, $R_0 = 1,11$ para o cenário 2 e $R_0 = 0,83$ para o cenário 3. Percebemos que humanos infectados no cenário 1 é de aproximadamente 24,14%, humanos infectados no cenário 2 é de aproximadamente 2,58% e no cenário 3 o número de humanos infectados vai para zero.

Percebe-se nesse caso, o grande diferencial advindo da inclusão dos mosquitos transgênicos na modelagem de interação das populações, proporcionando diminuição expressiva tanto no quantitativo dos mosquitos infectados, pois os transgênicos propagaram com sucesso o transgene que bloqueia o ciclo de expansão da malária, bem como no quantitativo de humanos infectados, por consequência direta. Essa influência é percebida diretamente na observação do gráfico da Figura 6.3, com a queda de ambos os gráficos inerentes as populações infectadas. Nota-se ainda uma pequena elevação do quantitativo de mosquitos infectados ($0 < t < 5$), que pode ser explicada pela resistência inicial na interação de mosquitos selvagens e transgênicos, bem como no tempo de expansão do transgene.

Capítulo 7

Conclusão

Neste trabalho apresentamos um modelo matemático que descreve a dinâmica de mosquitos selvagens e transgênicos adotando duas situações: na primeira obtivemos as frequências genotípicas a partir da genética clássica mendeliana; na segunda consideramos a técnica MCR, que converte indivíduos heterozigotos em homozigotos durante a fase imatura, e obtivemos frequências genotípicas em função da taxa de sucesso da conversão.

O modelo adotado como ponto de partida foi o modelo theta-logístico com captação, e analisamos três valores para θ : $\theta = 0,5$; $\theta = 1$ (Equação de Verhulst) e $\theta = 2$. Os resultados obtidos das comparações realizadas ao variar θ e a frequência genotípica indicaram que valores maiores de θ induzem a uma maior velocidade do sistema em atingir o equilíbrio. Além disso, ficou evidente que a utilização do método MCR é mais eficaz do que a genética clássica mendeliana, mesmo com uma taxa de sucesso pequena. Isso acontece porque, na genética mendeliana, é impossível a eliminação de mosquitos selvagens, o que é facilmente obtido na técnica MCR, bastando simplesmente que a taxa de sucesso seja maior do que zero.

Na dinâmica de populações de mosquitos foi introduzida a dinâmica epidemiológica da malária, gerando um modelo de transmissão indireta do tipo SEIS-SEI. Este estudo evidenciou a importância da utilização de mosquitos transgênicos refratários a malária, adotando esta medida como complementar ao diagnóstico precoce e tratamento médico rápido e adequado, a fim de reduzir o tamanho do período infeccioso dos humanos. Observou-se que mesmo considerando a genética clássica mendeliana e $\theta = 1$, houve sucesso na eliminação da malária. Esse fato pode ser observado tanto nas simulações numéricas quanto no valor estimado para o número reprodutivo básico, R_0 .

Este estudo permite futuras investigações acerca de maneiras eficazes e economicamente viáveis de evitar a transmissão da malária, por uma combinação de ações que limitem o processo epidemiológico, através de um espalhamento adequado de mosquitos geneticamente modificados e intensificação de medidas esclarecedoras da

população a respeito da importância do diagnóstico precoce e adoção de medidas de tratamento com fármacos disponíveis nas redes de saúde.

Referências Bibliográficas

- [1] ANDERSON, R. M., MAY, R. M., 1992, *Infectious diseases of humans: dynamics and control*. Oxford university press.
- [2] ASSUNÇÃO, W., “Melhoramento Genético de Plantas no Século XXI”, *colhendo as safras do conhecimento*, p. 93.
- [3] CATTERUCCIA, F., NOLAN, T., LOUKERIS, T. G., et al., 2000, “Stable germline transformation of the malaria mosquito *Anopheles stephensi*”, *Nature*, v. 405, n. 6789, pp. 959.
- [4] CATTERUCCIA, F., GODFRAY, H. C. J., CRISANTI, A., 2003, “Impact of genetic manipulation on the fitness of *Anopheles stephensi* mosquitoes”, *Science*, v. 299, n. 5610, pp. 1225–1227.
- [5] DE LIMA, J. S., 2016, *Modelagem da interação entre mosquitos selvagens e transgênicos*. Dissertação de mestrado, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Paraíba, Brasil.
- [6] DIAZ, H., RAMIREZ, A., OLARTE, A., et al., 2011, “A model for the control of malaria using genetically modified vectors”, *Journal of theoretical biology*, v. 276, n. 1, pp. 57–66.
- [7] FILHO, F. F. C., 2007, *Algoritmos Numéricos*. 2 ed. Belo Horizonte, LTC.
- [8] FRANCO, N. B., 2006. “Cálculo Numérico”.
- [9] GANTZ, V. M., BIER, E., 2015, “The mutagenic chain reaction: a method for converting heterozygous to homozygous mutations”, *Science*, p. aaa5945.
- [10] GANTZ, V. M., JASINSKIENE, N., TATARENKOVA, O., et al., 2015, “Highly efficient Cas9-mediated gene drive for population modification of the malaria vector mosquito *Anopheles stephensi*”, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 112, n. 49, pp. E6736–E6743.

- [11] GILPIN, M. E., AYALA, F. J., 1973, “Global models of growth and competition”, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 70, n. 12, pp. 3590–3593.
- [12] LI, J., 2004, “Simple mathematical models for interacting wild and transgenic mosquito populations”, *Mathematical biosciences*, v. 189, n. 1, pp. 39–59.
- [13] LOPES, S. G. B. C., 1997, *Bio: volume único*. Saraiva.
- [14] MALTHUS, T., 1798, *An Essay on the Principle of Population*. 2 ed. London, ESP.
- [15] MCLEAN, K. J., JACOBS-LORENA, M., 2016, “Genetic control of malaria mosquitoes”, *Trends in parasitology*, v. 32, n. 3, pp. 174–176.
- [16] MOREIRA, L. A., GHOSH, A. K., ABRAHAM, E. G., et al., 2002. “Genetic transformation of mosquitoes: a quest for malaria control”..
- [17] MURRAY, J., 2002, *Mathematical Biology I: An introduction*. 17 ed. New York, Springer.
- [18] NOBLE, C., ADLAM, B., CHURCH, G. M., et al., 2018, “Current CRISPR gene drive systems are likely to be highly invasive in wild populations”, *eLife*, v. 7, pp. e33423.
- [19] STROGATZ, S. H., 1994, *Nonlinear Dynamics and Chaos: with applications to physics, biology, chemistry, and engineering*. 2 ed. Massachusetts, advanced.
- [20] SULEMAN, M., 1990, “Intraspecific variation in the reproductive capacity of *Anopheles stephensi* (Diptera: Culicidae)”, *Journal of medical entomology*, v. 27, n. 5, pp. 819–828.
- [21] UNCKLESS, R. L., MESSER, P. W., CONNALLON, T., et al., 2015, “Modeling the manipulation of natural populations by the mutagenic chain reaction”, *Genetics*, pp. genetics–115.
- [22] VALENTINO, M. G., OMAR, S. A., 2018, “Gene Editing Technologies and Applications for Insects”, *Current Opinion in Insect Science*.
- [23] WHO, 2017. “World malaria report 2017”..
- [24] WYSE, A. P., BEVILACQUA, L., RAFIKOV, M., 2016, “Modelagem da interação entre mosquitos selvagens e transgênicos”, *Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics*, v. 4, n. 1.

- [25] WYSE, A. P. P., BEVILACQUA, L., RAFIKOV, M., 2007, "Simulating malaria model for different treatment intensities in a variable environment", *ecological modelling*, v. 206, n. 3-4, pp. 322–330.

Apêndice A

Método de Runge-Kutta

Problemas de valores iniciais não podem ser resolvidos facilmente, assim temos alguns métodos numéricos de solução, que consistem em obter uma solução aproximada. Como exemplo, temos alguns métodos clássicos como o método de Euler, método de Taylor e o método de Runge-Kutta, [7]. Em função da facilidade de implementação associada à alta performance, o método de Runge-Kutta de quarta ordem foi escolhido para aproximar as soluções do modelo θ -logístico.

A.1 Método de Runge-Kutta de Ordem 4

O diferencial do Método de Runge-Kutta é aumentar a ordem da aproximação sem precisar utilizar o recurso de calcular as derivadas de ordem superior. Para isso, temos uma regra de atualização geral, definida para N estágios, dada por:

$$y_{n+1} - y_n = hf(x_n, y_n, h) \quad (\text{A.1})$$

onde,

$$f(x, y, h) = \sum_{n=1}^N \alpha_n k_n \quad (\text{A.2})$$

$$k_1 = f(x, y) \quad (\text{A.3})$$

$$k_n = f(x + a_n h, y + h \sum_{s=1}^{n-1} \beta_{ns} k_s); n = 2, 3, \dots, N \quad (\text{A.4})$$

$$a_n = \sum_{s=1}^{n-1} \beta_{ns}; n = 2, 3, \dots, N \quad (\text{A.5})$$

Com isso, para obtermos o método de Runge-Kutta devemos descobrir quais são as constantes $(\alpha_n, a_r, \beta_{ns})$. Determinamos essas constantes a partir da expansão em

série de Taylor da função $f(x, y, h)$, definida por (A.2). Onde, h é o comprimento do passo e f é a função incremento, conforme [7] e [8].

A utilização deste método visa uma possível melhoria na precisão dos resultados, sem diminuir o valor de h , de modo que malhas com maior número de pontos tendem a aumentar o erro acumulado. Além disso esse método é vantajoso, pois são auto-iniciáveis, ou seja, não dependem de outros métodos [8], é fácil fazer a alteração do passo h , e seu valor pode ser aumentado reduzindo o esforço computacional. Duas desvantagens significantes do método de Runge-Kutta é que o número de vezes que a função $f(x, y)$ necessita ser avaliada, por passo, é elevada e para limitar o erro de discretização é necessário escolher um valor pequeno para h , que pode ocasionar um erro de arredondamento.

Considerando o método de Runge-Kutta de quarta ordem em quatro estágios, obtemos a seguinte regra de atualização:

$$y_{n+1} - y_n = \frac{h}{6} [k_1 + 2(k_2 + k_3) + k_4] \quad (\text{A.6})$$

onde

$$k_1 = f(x_n, y_n); \quad (\text{A.7})$$

$$k_2 = f(x_n + \frac{1}{2}h, y_n + \frac{1}{2}hk_1); \quad (\text{A.8})$$

$$k_3 = f(x_n + \frac{1}{2}h, y_n + \frac{1}{2}hk_2); \quad (\text{A.9})$$

$$k_4 = f(x_n + h, y_n + hk_3); \quad (\text{A.10})$$

O método é incondicionalmente estável, tem erro de aproximação da ordem quadrática, sendo amplamente utilizado na obtenção de soluções numéricas de equações diferenciais ordinárias.