

Sincronização Química em *Dictyostelium*
discoideum

Aluno: Ricardo Melo Ferreira - Matrícula: 00129442

Orientador: Leonardo Gregory Brunnet

Instituto de Física

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Sumário

1	Introdução	1
1.1	Visão Biológica	2
1.2	Osciladores	3
1.2.1	Modelo de Martiel-Goldbeter	5
1.2.2	Sincronização	6
2	Método	8
2.1	Modelo	8
2.2	Parâmetro de Sincronização	12

3 Resultados	15
4 Conclusões	19
5 Anexo	21

Capítulo 1

Introdução

Dictyostelium discoideum é uma ameba que em condições normais se apresenta na forma unicelular mas em condições adversas pode se organizar em um ser pluricelular. Essa agregação ocorre da seguinte maneira: na ausência de alimento, uma determinada ameba começa a liberar transmissores químicos que, ao ser percebido pelas amebas vizinhas, estas começam também a emitir o mesmo sinalizador químico em um processo típico de sincronização espaço-temporal. Uma vez estabelecido um campo químico oscilante, as amebas iniciam um processo de migração na direção de concentrações crescentes do mesmo formando um agregado que, após uma série de estágios, produz um pequeno organismo pluricelular que migra em busca de condições adequadas para a sobrevivência [1].

O objetivo desse trabalho é estudar o primeiro estágio desse processo, ou seja, da sincronização espaço-temporal do campo químico, sob o ponto

de vista de sistemas dinâmicos, bem como obter uma relação entre a sincronização da emissão com a densidade de amebas.

1.1 Visão Biológica

A ameba *Dictyostelium discoideum* é amplamente estudada por ser um modelo simples de morfogênese e formação de padrões. Inicialmente a ameba se comporta como um organismo unicelular [1], desenvolvendo-se e reproduzindo-se normalmente. Em situações de escassez de alimentos, aproximadamente 10^5 amebas formam um agregado multicelular que migra e no seu estágio final de desenvolvimento evolui para um corpo de frutificação (*fruiting body*) cujos esporos formam novas amebas[3].

No início do processo, uma das amebas libera um sinal de *Adenosina Monofosfatada Cíclica*, cAMP, que se propaga como uma onda [8]. Quando uma ameba vizinha entra em contato com o sinal, o cAMP se liga com uma proteína receptora CAR1. Através de várias etapas [5] um sinal interno ativa a enzima adenyl ciclase que estimula a produção de mais cAMP, que é secretado através da membrana celular como um novo sinal. Uma vez que o receptor tenha se ligado ao cAMP, passa por período inativo. Isso provoca um período refratário no ciclo de emissão química, durante o qual a ameba não responde a novos estímulos externos.

Esse comportamento de absorção-emissão estabelece um campo químico de ondas de cAMP [6, 7] onde podem ser percebidos dois padrões distin-

tos de propagação: i) o cAMP pode ser emitido por centros aleatórios, que agem como *marcapassos* formando padrões de alvo; ii) a uma densidade suficientemente alta formam-se espirais qualitativamente semelhantes às reações químicas como as de Belousov-Zhabotinski. Como a frequência de disparo de um centro é inferior a de rotação de uma espiral, as ondas espirais acabam por suprimir os centros, pois não há tempo da célula se recuperar do período refratário [7].

As amebas também apresentam *quimiotaxia*, um movimento na direção de maior intensidade do campo, formando então um agregado celular [2]. As células se diferenciam então em dois tipos primários de células, pré-haste (*prestalk*) e pré-esporos (*prespore*) [1]. No estágio inicial da morfogênese, as células pré-haste deslocam-se para o topo do agregado que se eleva e posteriormente tomba dando origem à uma *lesma migrante*. Essa lesma movimenta-se até encontrar um local iluminado onde se fixa. As células acabam por se diferenciar completamente em haste e esporos culminando no corpo de frutificação. As células esporo então se dispersam e, em condições propícias, dão origem à novas células.

1.2 Osciladores

Os sistemas oscilatórios que costumamos estudar na física tratam de osciladores ideais, como o pêndulo simples e o sistema massa-mola. Esses modelos são conservativos, o que se torna um problema quando tentamos descrever um sistema realista, pois não há sistema real macroscópico que não seja dissipa-

tivo. Outra propriedade observada em osciladores lineares conservativos é a dependência da amplitude com as condições iniciais. Se tentarmos descrever, por exemplo, o pêndulo de um relógio utilizando como modelo fundamental um pêndulo simples, precisamos acrescentar um termo de dissipação de energia na equação de movimento. Se observarmos o comportamento do sistema descrito por esta equação percebemos que ele mantém um comportamento oscilatório, porém a sua amplitude decresce até que a-tinja o repouso. Como essa não é a função desejada em um pêndulo de relógio, devemos injetar energia no sistema para manter o pêndulo em movimento. Caso a energia inserida no sistema seja excessiva, o pêndulo passa a oscilar com amplitudes cada vez maiores, podendo inclusive executar um movimento circular. Portanto, precisamos adicionar e dissipar energia buscando uma dada amplitude.

Um modelo bem conhecido que exhibe essas características é o oscilador de van der Pol [9], que modela o funcionamento de um circuito elétrico existente nos primeiros aparelhos de rádio. A equação de van der Pol

$$\frac{dx^2}{dt^2} + \mu(x^2 - 1)\frac{dx}{dt} + x = 0 \quad , \quad \mu > 0$$

consiste de um oscilador harmônico acrescido do termo $F(x) = \mu(x^2 - 1)\frac{dx}{dt}$ que depende não-linearmente de x . Para $|x| > 1$, temos $F(x) < 0$ forçando oscilações de maior amplitude a diminuírem, e para $|x| < 1$, $F(x) > 0$ forçando oscilações de pequena amplitude a crescerem. O sistema então se mantém nesse comportamento oscilatório, denominado de oscilações auto-sustentadas. Podemos também definir a trajetória percorrida pelo sistema no seu espaço de fases de ciclo-limite, uma vez que as trajetórias internas e externas acabam por serem levadas a esse ciclo pela ação de $F(x)$.

1.2.1 Modelo de Martiel-Goldbeter

Equações oscilatórias semelhantes às anteriores serão utilizadas para descrever o comportamento do cAMP. Para a ameba *Dictyostelium discoideum* utilizaremos as equações de Martiel-Goldbeter generalizadas[3].

$$\frac{d\gamma}{dt} = \frac{k_t}{h}\beta(\vec{x}, t) - k_e\gamma(\vec{x}, t) + D\nabla^2\gamma(\vec{x}, t) \quad (1.1)$$

$$\beta(\vec{x}, t) = \sum_{j=1}^N \beta_j(t) e^{\frac{4}{\sigma_0^2}(\vec{x} - \vec{x}_j)^2} \quad (1.2)$$

$$\frac{d\beta_j}{dt} = \phi(\rho_j, \gamma_j) - (k_i + k_t)\beta_j \quad (1.3)$$

$$\frac{d\rho_j}{dt} = f_2(\gamma_j)(1 - \rho_j) - f_1(\gamma_j)\rho_j \quad (1.4)$$

$$f_1(\gamma_j) = \frac{k_1 + k_2\gamma_j}{1 + \gamma_j} \quad (1.5)$$

$$f_2(\gamma_j) = \frac{k_{-1} + 10k_{-2}\gamma_j}{1 + 10\gamma_j} \quad (1.6)$$

$$\phi(\rho_j, \gamma_j) = 1800 \frac{0.0001 + Y_j^2}{0.2575 + Y_j^2} \quad (1.7)$$

$$Y_j = \frac{\rho_j\gamma_j}{1 + \gamma_j} \quad (1.8)$$

Descreveremos em detalhe essas equações na seção seguinte, mas queremos antes ressaltar que a equação, que descreve a variação do cAMP extracelular, γ , mostra um primeiro termo de fonte, $\beta(\vec{x}, t)$, um segundo termo dissipativo $\frac{d\gamma}{dt} = -k_e\gamma(\vec{x}, t)$ e um terceiro termo de difusão espacial. Esse sistema de equações, assim como o de van der Pol, produz oscilações auto-sustentadas com um ciclo-limite.

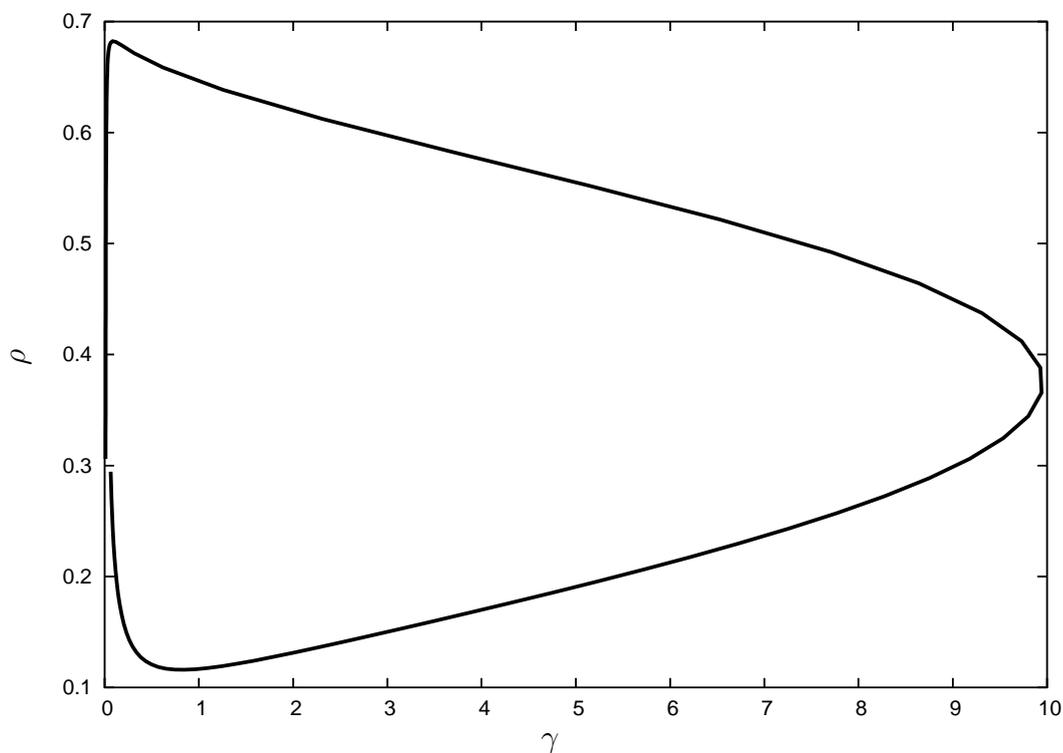


Figura 1.1: Espaço de fases do oscilador.

1.2.2 Sincronização

As primeiras observações de sincronização entre osciladores foram feitas por Christian Huygens no início do século dezessete [4]. Huygens percebeu que dois relógios de pêndulo, quando fixos em uma única viga de madeira, passavam a oscilar em sentidos opostos. Este fenômeno ocorre porque o movimento oscilatório dos pêndulos é transmitido à viga, que vibrava mesmo que imperceptivelmente, transmitindo a oscilação entre os pêndulos.

Podemos considerar o sistema descrito por Huygens como dois osciladores

acoplados. O acoplamento ocorre quando o comportamento de um oscilador causa uma perturbação no outro. Se considerarmos esta perturbação como uma força externa, sabemos que pode influenciar tanto a frequência quanto a fase dos osciladores [10]. Quando o acoplamento é suficiente, o sistema passa a oscilar em fase ou anti-fase, e então afirmamos que os osciladores estão sincronizados.

No modelo que estamos estudando, o grupo de amebas pode ser considerado como um conjunto de N osciladores idênticos acoplados através do cAMP extracelular. Em um conjunto de vários osciladores acoplados podem surgir comportamentos muito mais complexos do que em fase e anti-fase, inclusive com formação de grupos de osciladores oscilando independentemente. No caso da *Dictyostelium discoideum*, são observadas inclusive ondas que se propagam em forma de espirais ou como ondas circulares[7]. Restringiremos o nosso estudo ao caso de uma oscilação global, em que todas as células pulsam aproximadamente em fase com uma pequena defasagem.

Capítulo 2

Método

O estudo concentra-se na dinâmica de emissão de cAMP pela *Dictyostelium discoideum*. Em particular, estamos interessados em obter uma relação entre a sincronização dos ciclos individuais e a densidade de amebas, sem considerar a dinâmica de agregação, e mantendo as amebas imóveis. Nosso modelo resume-se, portanto, a um conjunto de osciladores acoplados.

2.1 Modelo

Para descrever a emissão de cAMP pela *Dictyostelium discoideum* utilizamos uma aproximação das equações de Martiel-Goldbeter-Nagano mostradas anteriormente. A fim de justificar as aproximações realizadas, passaremos a descrever as equações originalmente propostas:

$$\frac{d\gamma}{dt} = \frac{k_t}{h}\beta(\vec{x}, t) - k_e\gamma(\vec{x}, t) + D\nabla^2\gamma(\vec{x}, t) \quad (2.1)$$

$$\beta(\vec{x}, t) = \sum_{j=1}^N \beta_j(t) e^{\frac{4}{\sigma_0^2}(\vec{x}-\vec{x}_j)^2} \quad (2.2)$$

$$\frac{d\beta_j}{dt} = \phi(\rho_j, \gamma_j) - (k_i + k_t)\beta_j \quad (2.3)$$

$$\frac{d\rho_j}{dt} = f_2(\gamma_j)(1 - \rho_j) - f_1(\gamma_j)\rho_j \quad (2.4)$$

$$f_1(\gamma_j) = \frac{k_1 + k_2\gamma_j}{1 + \gamma_j} \quad (2.5)$$

$$f_2(\gamma_j) = \frac{k_{-1} + 10k_{-2}\gamma_j}{1 + 10\gamma_j} \quad (2.6)$$

$$\phi(\rho_j, \gamma_j) = 1800 \frac{0.0001 + Y_j^2}{0.2575 + Y_j^2} \quad (2.7)$$

$$Y_j = \frac{\rho_j\gamma_j}{1 + \gamma_j} \quad (2.8)$$

Nessas equações, β_j representa a amplitude do cAMP intracelular produzido pelas amebas, γ é o cAMP extracelular, e ρ_j é a fração de receptor ativo na ameba. A taxa de variação do cAMP extracelular depende de um termo ($\frac{k_t}{h}\beta(\vec{x}, t)$) de secreção das células, e da degradação ($-k_e\gamma(\vec{x}, t)$) através da *fosfodiesterase*. A difusão ($D\nabla^2\gamma(\vec{x}, t)$) é a forma de comunicação entre duas amebas. A segunda equação descreve a concentração de cAMP intracelular representando cada uma das amebas através de uma gaussiana. A taxa de emissão de cada ameba na terceira equação é dada por uma função ϕ que representa a síntese de cAMP no interior das células, e um termo ($(k_i + k_t)\beta_j$) que representa a secreção de cAMP e a degradação intracelular. A variação na fração de receptores ativos é dada por duas funções $f_1(\gamma_j)$ e $f_2(\gamma_j)$ que descrevem a dessensibilização e ressensibilização dos receptores, onde $\gamma_j = \gamma(\vec{x}_j, t)$ é a concentração de cAMP calculada em \vec{x}_j , a posição da j -ésima ameba.

Na aproximação que utilizamos, substituímos o termo de difusão por uma onda circular, o que simplifica a simulação numérica por dois motivos: i) para integrar o termo de difusão, precisaríamos discretizar o espaço em uma rede muito pequena, dado que o diâmetro de uma ameba é da ordem de $10\mu m$; ii) a segunda vantagem é que, como estamos interessados apenas na interação entre as células, podemos calcular a concentração do campo apenas nas posições ocupadas pelas amebas, sem necessidade de calcular no restante do espaço.

Para explicar a equação utilizada, vamos considerar apenas uma ameba i e um ponto qualquer do espaço \vec{x} . Dado o coeficiente de difusão do cAMP, podemos calcular o tempo τ que o sinal leva para propagar-se até o ponto \vec{x} , que é dado por

$$\tau = \frac{\|\vec{x} - \vec{x}_i\|^2}{D} \quad (2.9)$$

portanto, o campo a ser considerado foi emitido pela ameba num tempo τ anterior. Uma vez que supomos a propagação como uma onda circular, a concentração de cAMP deve cair com o quadrado da distância. Devemos ainda considerar o decaimento exponencial devido à *fosfodiesterase*, presente na equação de Martiel-Goldbeter. Com isso, encontramos o termo que será utilizado para representar a intensidade do sinal de cAMP a uma distância $\|\vec{x} - \vec{x}_i\|$ de uma fonte localizada em \vec{x}_i ,

$$\frac{\gamma(\vec{x}, t - \tau)}{\|\vec{x} - \vec{x}_i\|^2} e^{-k_e \tau} .$$

Como o interesse do estudo reside na comunicação de cAMP entre as amebas, dadas duas amebas i e j , o vetor genérico \vec{x} deve ser substituído pelo vetor correspondente à i -ésima ameba \vec{x}_j . Uma vez que a célula responde ao

sinal de toda a vizinhança, devemos ainda somar sobre todas as amebas i , para i diferente de j , logo o termo de interação a ser considerado torna-se,

$$\sum_{i=1, i \neq j}^N \frac{\gamma(\vec{x}_j, t - \tau_{i,j})}{\|\vec{x}_i - \vec{x}_j\|^2} e^{-k_e \tau_{i,j}} .$$

Como estamos interessados apenas no problema de sincronização, consideraremos as amebas sem movimento e sem superposição. Assim, podemos considerá-las como fontes pontuais de cAMP, desprezando a segunda equação que descreve a concentração de cAMP intracelular. Obviamente, como consideramos uma interação de inverso quadrado devemos evitar que duas amebas estejam em uma distância menor que um, e reescalar as constantes pelo raio da ameba.

Portanto, as equações que utilizamos para modelar o sistema são

$$\frac{d\gamma}{dt} = \frac{k_t}{h} \beta(\vec{x}, t) - k_e \gamma(\vec{x}, t) + \sum_{i=1, i \neq j}^N \frac{\gamma(\vec{x}_i, t - \tau_{i,j})}{\|\vec{x}_i - \vec{x}_j\|^2} e^{-k_e \tau_{i,j}} \quad (2.10)$$

$$\tau = \frac{\|\vec{x} - \vec{x}_i\|^2}{D} \quad (2.11)$$

$$\frac{d\beta}{dt} = \phi(\rho_j, \gamma_j) - (k_i + k_t) \beta_j \quad (2.12)$$

$$\frac{d\rho_j}{dt} = f_2(\gamma_j)(1 - \rho_j) - f_1(\gamma_j)\rho_j \quad (2.13)$$

$$f_1(\gamma_j) = \frac{k_1 + k_2 \gamma_j}{1 + \gamma_j} \quad (2.14)$$

$$f_2(\gamma_j) = \frac{k_{-1} + 10k_{-2} \gamma_j}{1 + 10\gamma_j} \quad (2.15)$$

$$\phi(\rho_j, \gamma_j) = 1800 \frac{0.0001 + Y_j^2}{0.2575 + Y_j^2} \quad (2.16)$$

$$Y_j = \frac{\rho_j \gamma_j}{1 + \gamma_j} \quad (2.17)$$

$$(2.18)$$

onde as constantes utilizadas estão no anexo (cap. 7).

2.2 Parâmetro de Sincronização

Se considerarmos a situação de oscilação global em que as amebas pulsam aproximadamente simultaneamente, com uma pequena defasagem, perceberemos que em um dado instante de tempo elas devem estar em uma pequena região sobre o ciclo limite descrito pela dinâmica do sistema em seu espaço de fases. Precisamos então de um parâmetro que seja capaz de determinar se o sistema está em regime de sincronização, ou se os osciladores encontram-se distribuídos ao longo do ciclo.

Definimos então o parâmetro ϕ [11] como

$$\phi = \frac{1}{N} \left| \sum_{j=1}^N e^{i\theta_j} \right|. \quad (2.19)$$

Dada uma distribuição ao longo do ciclo limite podemos definir um centro no interior do ciclo e a partir deste um ângulo θ_j associado a cada oscilador j . Somamos então um vetor unitário na direção θ_j para cada ameba e normalizamos.

Se considerarmos um caso extremo, onde todos os osciladores estão perfeitamente em fase, o parâmetro ϕ resultará igual a um, e, caso os osciladores estejam exatamente em anti-fase, de forma à soma dos vetores se compensar, o parâmetro cairá a zero. Podemos observar nas figuras abaixo duas situações intermediárias

Na primeira figura observamos que mesmo que os vetores não estejam perfeitamente em anti-fase, a norma do vetor resultante deverá ser muito

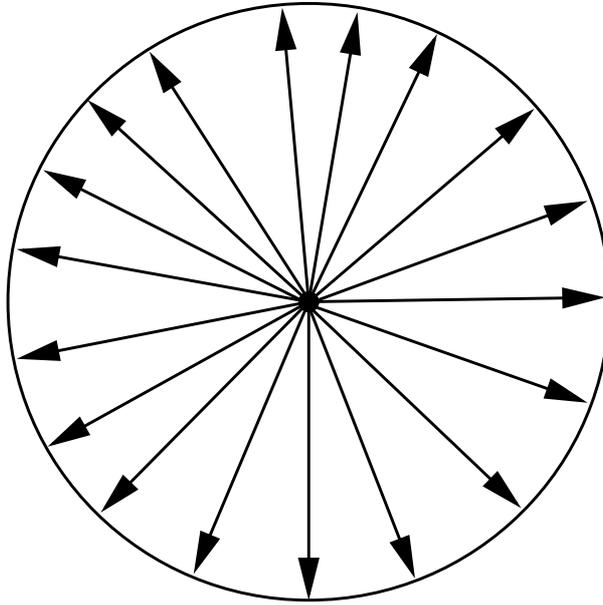


Figura 2.1: Distribuição aproximadamente uniforme.

pequena, e nesse caso afirmaríamos que o sistema não está sincronizado. Já na segunda figura a maioria dos pontos encontra-se agrupada em um pequeno intervalo do ciclo, o que corresponde, no nosso modelo, a dizer que estão sincronizados, e, mesmo que alguns pontos estejam fora de fase, a soma deve se aproximar de um. Portanto podemos utilizar ϕ como parâmetro de sincronização. Podemos também perceber que, caso o sistema possua uma velocidade angular não uniforme ao longo do ciclo, os pontos tendem a se acumular no intervalo de menor velocidade, fazendo com que o parâmetro ϕ assumira um valor maior do que o esperado no caso de velocidade angular uniforme.

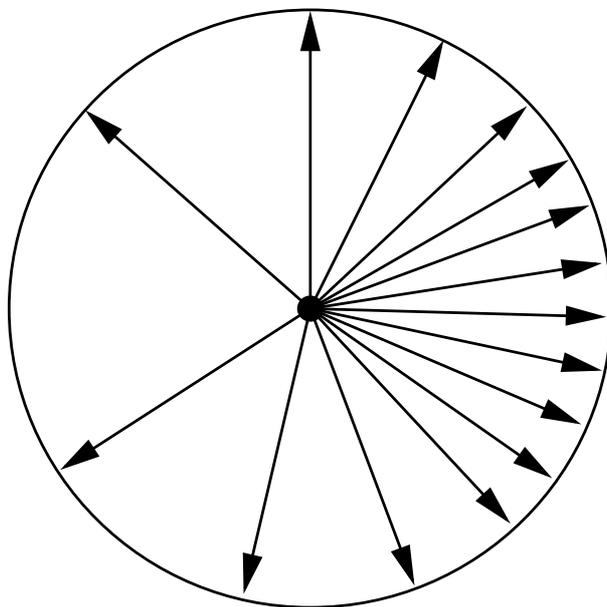


Figura 2.2: Distribuição concentrada em um intervalo de ângulos.

Capítulo 3

Resultados

O sistema de osciladores descrito pelo modelo proposto apresenta dois comportamentos distintos, correspondendo aos regimes de sincronização e não-sincronização, como podemos observar nas figuras abaixo ambas com distribuição inicial uniforme.

Como podemos observar na figura 5.1, quando a densidade do sistema torna-se muito baixa, o sistema não sincroniza, mantendo uma distribuição uniforme, enquanto na figura 5.2 vemos que as amebas podem sincronizar em um pequeno intervalo do espaço de fases.

Se observarmos o valor médio no tempo do parâmetro de sincronização ϕ na figura 5.3, vemos que decai com L , onde L é o comprimento da aresta do quadrado no qual as amebas foram distribuídas aleatoriamente, medido em

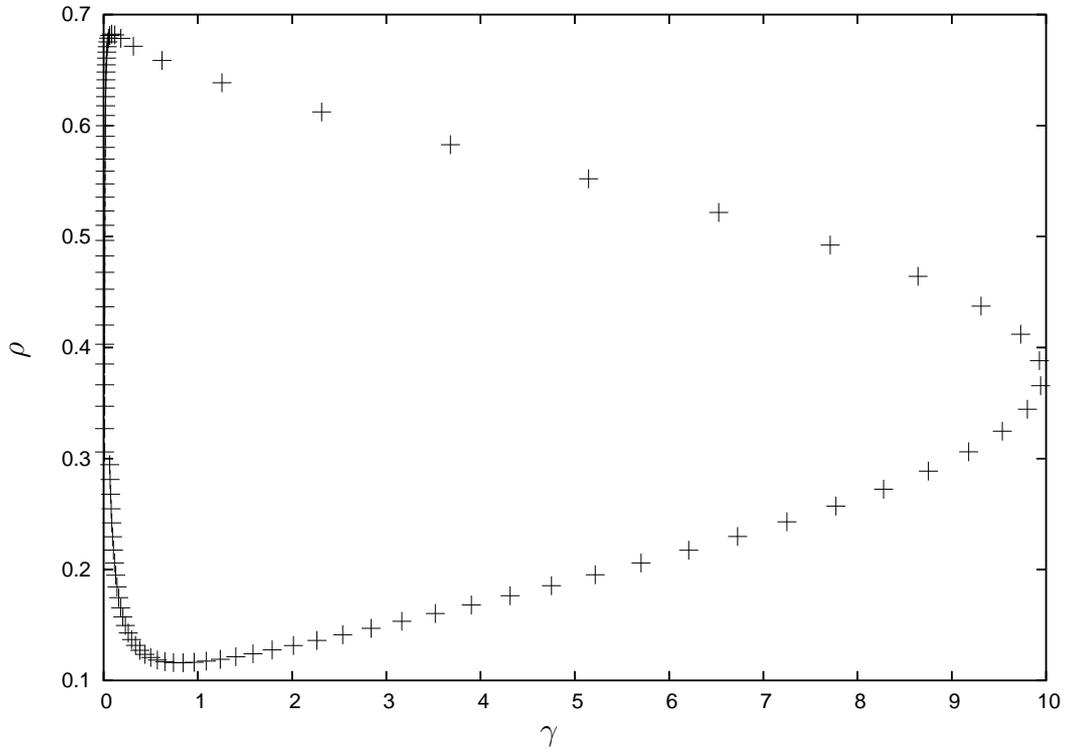


Figura 3.1: Configuração do sistema em um estado não sincronizado.

raios de amebas. Esse comportamento era esperado uma vez que o aumento do sistema implica na diminuição da densidade de amebas.

Como podemos observar, o parâmetro não cai à zero como esperaríamos caso as amebas estivessem absolutamente fora de fase, e isto pode ser atribuído a dois motivos: i) as amebas levam tempos diferentes para percorrer intervalos diferentes do ciclo. Isto é, como discutido anteriormente, uma vez que a velocidade angular não é constante ao longo de todo ciclo, as amebas tendem a se acumular no intervalo de menor velocidade; ii) número finito de osciladores. Somente podemos garantir que ϕ tenderia para zero caso o número de osciladores fosse muito grande e uniformemente distribuído ao longo do

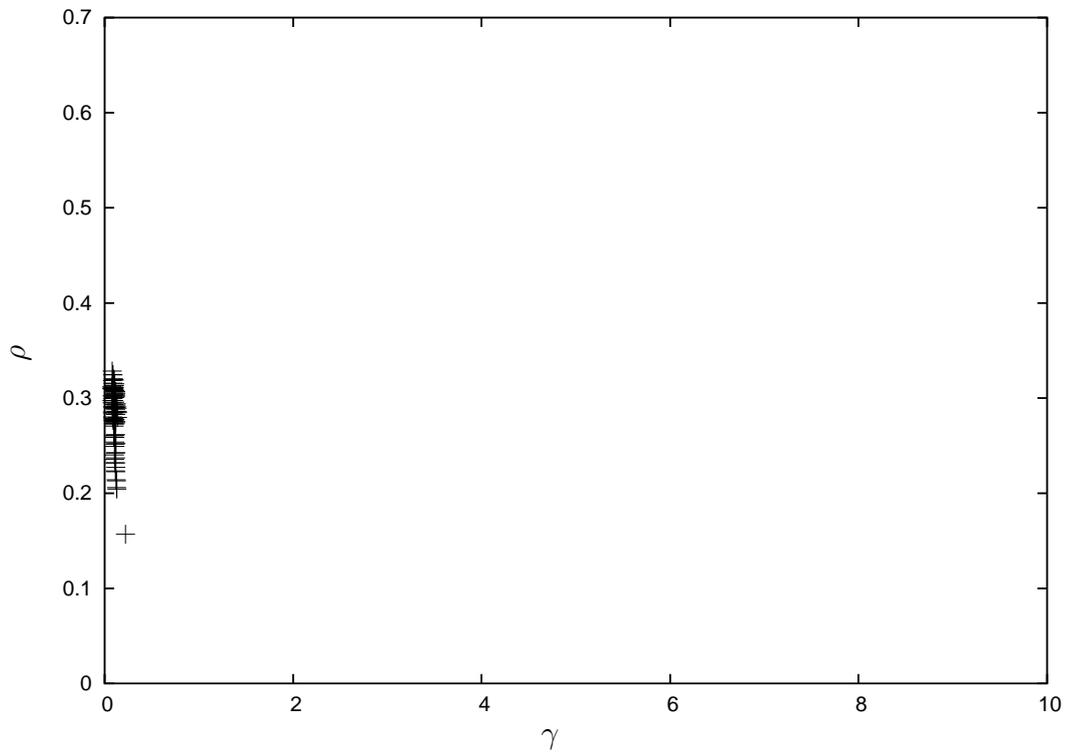


Figura 3.2: Configuração do sistema em um estado completamente sincronizado.

ciclo.

Uma vez que o parâmetro ϕ distingue entre casos em que todos os osciladores estão agrupados em um mesmo intervalo do espaço de fases e quando estão completamente distribuídos, somente podemos utilizá-lo para detectar oscilações globais do sistema, isto é, quando as amebas emitem o cAMP quase simultaneamente. Caso o sistema apresente uma onda se propagando ao longo de uma das arestas, por exemplo, poderíamos chegar em um comprimento de onda da ordem de $L/2$, e teríamos tantas amebas emitindo quanto no período refratário, e a medida de sincronização cairia.

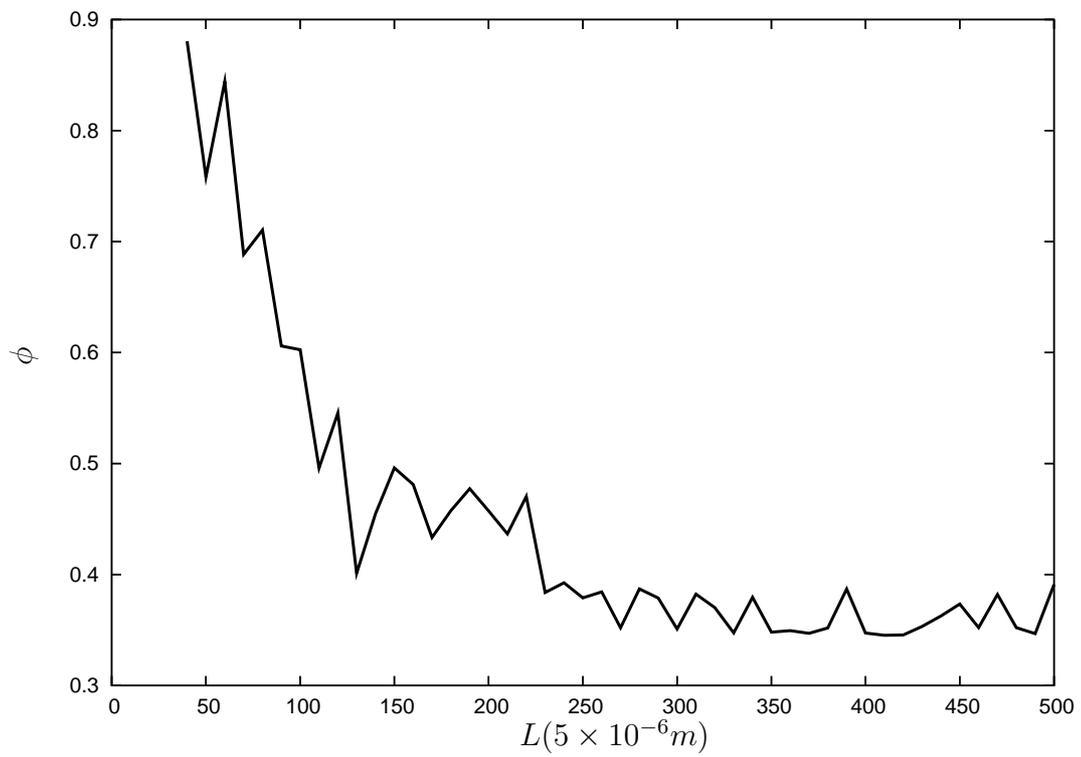


Figura 3.3: Parâmetro de sincronização contra comprimento característico do sistema.

Capítulo 4

Conclusões

No presente trabalho estudamos a relação entre a sincronização e a densidade de amebas, considerando cada ameba imóvel em um quadrado de lado L . Para modelar a emissão de cAMP pelas amebas utilizamos uma aproximação do modelo de Martiel-Goldbeter-Nagano, desprezando a concentração de cAMP intracelular e substituindo o termo de difusão por uma propagação de uma onda circular com velocidade finita. Dado o valor finito dessa propagação e à degradação catalisada pela *fosfodiesterase*, esperávamos que, a partir de uma distância característica houvesse dessincronização das fases associadas a cada ameba, o que efetivamente verificamos.

A fim de detectar a dessincronização do sistema, utilizamos um parâmetro de ordem associado à fase que cada oscilador possui dentro do ciclo limite característico da sua dinâmica. Observamos que o sistema apresenta uma queda no parâmetro de sincronização com o comprimento L do sistema, in-

dicando a dessincronização do conjunto a medida que sua extensão aumenta. De fato, essa medida satura antes de atingir o zero, o que pode ser entendido seja pelas diferenças de velocidade da fase ao longo do ciclo limite, seja pelo número finito de osciladores presentes.

Como a medida de sincronização utilizada só detecta oscilações globais, uma perspectiva a ser explorada é a detecção da propagação de ondas, a fim de determinar o comportamento do sistema em outros regimes de sincronização, bem como aumentar a escala do sistema, a fim de diminuir os efeitos do pequeno número de amebas. Outra extensão possível desta aproximação é a inclusão da quimiotaxia das amebas, uma vez que os gradientes de campo são facilmente obtidos dentro desta aproximação.

Capítulo 5

Anexo

Constantes utilizadas no modelo:

$$\sigma_0 = 10\mu m \quad (5.1)$$

$$k_e = 5.4min^{-1} \quad (5.2)$$

$$k_i = 1.7min^{-1} \quad (5.3)$$

$$k_t = 0.9^{-1} \quad (5.4)$$

$$k_1 = 0.036min^{-1} \quad (5.5)$$

$$k_{-1} = 0.36min^{-1} \quad (5.6)$$

$$k_2 = 0.666min^{-1} \quad (5.7)$$

$$k_{-1} = 0.00333min^{-1} \quad (5.8)$$

$$h = 4.104 \quad (5.9)$$

$$D = 4.0 \times 10^{-4} \text{ cm}^2/\text{s} \quad (5.10)$$

Referências Bibliográficas

- [1] R. A. Firtel, R. Meili Curr. Opin. Genet. Dev. **10**, 421 (2000).
- [2] S. F. Gilbert, *Developmental Biology*, 5^a edition, Ed. Sinauer Associates Inc.
- [3] S. Nagano, Physical Review Letters, **80**, 4826, (1998).
- [4] A. Pikovsky, M. Rosenblum, J. Kurths, *Synchronization, A universal concept in nonlinear Sciences*, (Cambridge University Press, 2001).
- [5] S. Saram, M. E. Meima, E. Alvarez-Curto, K. E. Weening, D. E. Rozen, P. Schaap, Journal of Muscle Research and Cell Motility **23**, 793,(2002).
- [6] M. Falke, H. Levine, Physical Review Letters, **80**, 3875, (1998).
- [7] K. J. Lee, E. C. Cox, R. E, Goldstein, Physical Review Letters, **76**, 1174, (1996).
- [8] E. Ben-Jacob, I. Cohen, H. Levine, Advances in Physics, **49**, 395, (2000).
- [9] L. H. A. Monteiro, Sistemas Dinâmicos, 2 ed. Editora Livraria da Física, 2006.

- [10] S. T. Thornton, J. B. Marion, *Classical Dynamics of Particles and Systems*, 5 ed.
- [11] T. Vicsek, A. Czirok, E. Ben-Jacob, I. Cohen, O. Shochet, *Phys. Rev. Lett.* 75 (1995) 1226.