

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

INSTITUTO DE FÍSICA

BACHARELADO EM FÍSICA

Velocidade Diferenciada como Mecanismo de Segregação Celular

Carine Priscila Beatrici

Monografia realizada sob a orientação do professor Leonardo Gregory Brunnet, apresentada ao Instituto de Física da UFRGS em preenchimento parcial dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Física.

Porto Alegre, 11 de julho de 2008

Trabalho financiado pelo CNPq (Conselho Nacional de Pesquisa).

Agradecimentos

Agradeço à todos que colaboraram para a realização deste trabalho:

Ao meu orientador Leonardo Brunnet por toda a ajuda e ensinamentos que foram fundamentais no desenvolvimento deste trabalho.

Ao professor Claudio Scherer pelas aulas de programação, sem elas esse trabalho não seria possível.

À minha amiga Bárbara Canto dos Santos pelo auxílio nesse semestre.

Aos meus amigos e amigas por todas as ajudas: André, Gaspar, Gabriel, Guilherme, Kamila, Lucas, Ramona e Rosana.

Ao meu irmão Emerson, pelas divertidas interrupções no trabalho.

À minha família paterna, por tudo o que fizeram.

Muito obrigada.

Sumário

1	Introdução	p. 4
1.1	Histórico do Problema Biológico	p. 4
1.2	Hipóteses	p. 5
1.3	Objetivos	p. 6
2	Metodologia	p. 7
2.1	O Modelo de Glazier Graner Hogeweg	p. 7
2.2	O Modelo de Animóides	p. 9
2.2.1	O modelo de Vicsek	p. 9
2.2.2	A adaptação de Grégoire	p. 10
2.2.3	Adaptação Utilizada neste Trabalho	p. 11
3	Medidas	p. 13
4	Resultados	p. 14
4.1	Resultados na Ausência de Movimento Coordenado	p. 14
4.2	Resultados com Movimento Coordenado	p. 16
5	Conclusões e Perspectivas	p. 19
	Referências Bibliográficas	p. 21

1 Introdução

Seres vivos complexos têm capacidade de regeneração limitada, restituindo apenas algumas partes do seu corpo. Em alguns seres vivos mais simples a regeneração é possível mesmo quando as células são separadas umas das outras e misturadas, ou seja, mesmo nesse estado eles retornam às estruturas originais.

A segregação celular é a primeira etapa deste processo, onde as células que foram retiradas das suas posições originais retornam a locais adequados e é nesta fase da regeneração que temos interesse.

Estudando a segregação em seres com apenas dois tipos de tecidos distintos (endoderme, internamente, e a ectoderme, externamente) podemos entender como as células se organizam, e principalmente, como se reorganizam durante o processo de regeneração.

Esse estudo explora um limiar importante na evolução das espécies: a transição evolutiva de seres unicelulares para seres pluricelulares. Além disso, conhecendo-se a segregação poderemos entender a regeneração em seres mais complexos, incluindo os seres humanos e com isso desenvolver técnicas para ampliar a sua capacidade regenerativa.

1.1 Histórico do Problema Biológico

A regeneração celular é um problema antigo, estudado desde 1740, quando Trembley cortou uma hidra ao meio e algumas horas depois havia duas hidras regeneradas a partir dos pedaços da original.

Um importante passo foi dado somente em 1886 quando Shiefferdecker conseguiu separar dois tecidos celulares vivos, colocando-os em um extrato pancreático. E finalmente em 1907 o pesquisador Wilson fez uma das primeiras experiências de segregação, ele misturou células de diferentes tecidos de uma esponja e depois de algum tempo ela se regenerou.

Do experimento de Wilson surgiram duas principais hipóteses para explicar a segregação

celular:

- **Transformação Citológica:** a célula recebe informação do ambiente ou das células ao redor e se necessário se transformam no tipo de tecido que deveria estar no local considerado, esse é o caso das células tronco.
- **Difusão:** as células, de algum modo, trocam de posição dentro do agregado de forma a separar os dois tecidos.

Holtfreter, em 1944, repetiu o experimento de Wilson, mas desta vez em células de anfíbios, como as células são pigmentadas de forma diferente, ele pode ver o movimento dos diferentes tecidos e mostrou que a difusão é o mecanismo responsável pela segregação celular.

1.2 Hipóteses

Agora sabendo que o processo de segregação é devido à difusão celular, surgem hipóteses para explicar o problema, sendo estas as principais [2, 5, 6]:

- **Quimiotaxia:** Sugerida por Turing em 1952 essa hipótese defende que as células dos diferentes tecidos se reorganizam de acordo com sinais químicos emitidos do ambiente em torno ou por elas próprias;
- **Adesão Diferenciada:** Proposta por Steinberg em 1962, segundo ela os diferentes tecidos possuem graus diferentes de adesão entre si devido a alguma substância em suas membranas, as células mais adesivas formam um agregado central com as células do tecido menos adesivo em torno[3, 4];
- **Adesão Temporal:** proposta por Curtis em 1961, esta teoria defende que os padrões de reorganização se devem aos diferentes tempos que as células de tecidos diferentes levam para se aderirem. As células que se aderem mais rapidamente formam um agregado central enquanto as que levam mais tempo ficam na superfície desta.
- **Contração Superficial:** sugerida por Harris, essa teoria afirma que quanto menos contrativa é uma célula em relação à sua superfície exposta, mais internamente ela deve se posicionar dentro do agregado;
- **Velocidade Diferenciada:** esta hipótese foi defendida por Jones, Evans e Lee, publicada em 1989, atribuiu à reorganização celular à diferença das velocidades de difusão das

células, os tecidos que se difundem mais rapidamente ocupam a superfície da mistura enquanto os mais lentos ocupam o centro;

1.3 Objetivos

Os objetivos principais deste trabalho são:

- Mostrar que a velocidade diferenciada é um mecanismo físico verossímil na segregação celular de animais compostos de dois tipos de tecidos, no caso a *Hydra vulgaris* [1];
- Obter as relações de escala que descrevem a dependência da segregação com o tempo e com o número de células envolvidas no processo;

Concluídos os objetivos principais, buscamos também:

- Verificar se movimento coordenado altera a natureza da lei de escala temporal da segregação;
- Encontrar as condições necessárias para existir segregação celular. No nosso trabalho buscamos os intervalos de parâmetros para os quais a velocidade diferenciada proporciona segregação;

2 *Metodologia*

Podemos testar essas hipóteses usando modelos matemáticos encontrados na literatura especializada:

- O modelo GGH (Glazier Graner Hogeweg);
- O modelo de animóides;

Em ambos modelos já foram feitos estudos de segregação celular que testam a hipótese de adesão diferencial como mecanismo de segregação. Passamos a uma breve descrição do primeiro e posteriormente a uma descrição detalhada do segundo que é o que adotaremos neste trabalho.

2.1 **O Modelo de Glazier Graner Hogeweg**

Essa descrição é baseada no modelo de Ising e consiste numa rede fixa onde para cada ponto da rede temos uma variável de estado, um índice, associado que corresponde ao spin no modelo original. Esse índice indica a que célula esse ponto de rede pertence. Valores diferentes desse indicam células distintas.

A partir desses índices de estado define-se uma energia de interação entre sítios vizinhos. Índices iguais correspondem energia de interação nula, índices diferentes tem energia positiva. A dinâmica é de Monte Carlo, sorteia-se um sítio da rede ao acaso e calcula-se a variação de energia necessária para mudar seu índice para um outro qualquer. Se essa variação de energia for negativa o índice é mudado. Se for positiva a transição ainda é possível, mas agora é pesada por uma probabilidade que depende da variação de energia provocada pela mudança de índice e de uma temperatura efetiva atribuída ao sistema.

Explicitamente, para temperaturas não nulas a probabilidade do índice trocar é dada por:

$$P = \begin{cases} e^{-\frac{\Delta E}{k_B T}} & ; \Delta E > 0 \\ 1 & ; \Delta E \leq 0 \end{cases}$$

Para $T=0$.

$$P = \begin{cases} 0 & ; \Delta E > 0 \\ 1 & ; \Delta E < 0 \\ \frac{1}{2} & ; \Delta E = 0 \end{cases}$$

Além do índice de sítios, σ , associado a diferentes células também é atribuído um índice, τ , para diferenciar os tecidos celulares. Também é necessário limitar o volume celular, pois na biologia as células tem tamanho bem determinado e que não varia muito com o tempo. Assim temos que alterar a energia entre células iguais para um valor maior que zero no caso de haver conjuntos de pontos da rede com muitos pontos. A função energia proposta por Glazier e Graner é dada por:

$$H_{sort} = \sum_{(ij)(i'j')viz} J[\tau(\sigma(i,j)), \tau(\sigma(i',j'))][1 - \delta_{\sigma(i,j), \sigma(i',j')}] + \lambda \sum_{tipos\ de\ spin} [a(\sigma) - A_\tau(\sigma)]^2 \theta A_\tau(\sigma)$$

onde

- $\tau(\sigma)$ tipo associado com a célula σ ;
- $J(\tau, \tau')$ energia superficial entre o spin do tipo τ e τ' ;
- λ é o multiplicador de Lagrange associado à conservação de área;
- $a(\sigma)$ a área da célula σ ;
- A_τ a área ideal da célula do tipo σ
- θ é a função de Heaviside;

As limitações desse modelo aparecem quando tentamos atribuir velocidade às células, seja para explorar a hipótese de velocidade diferenciada, ou para modelar movimento coordenado. Devíamos modificar bastante o modelo GGH [9] para incluir essas situações.

Existem outros modelos que são aprimoramentos deste, ambos possuem limitações semelhantes, por isso procuramos um modelo mais diretamente ajustável ao nosso objetivo, a velocidade diferenciada. É o que descrevemos a seguir.

2.2 O Modelo de Animóides

O modelo de animóides foi concebido em 1986 por Reynolds. Seu objetivo não era criar um modelo para descrever células, mas para descrever o movimento coletivo de aves ou peixes de forma realista.

No trabalho original de Reynolds, cada animóide se movimenta seguindo três regras (ver figura 2.1): manter uma certa separação dos vizinhos para evitar colisões, alinhar-se de acordo com o movimento dos vizinhos e aproximar-se dos demais caso se separe do bando.

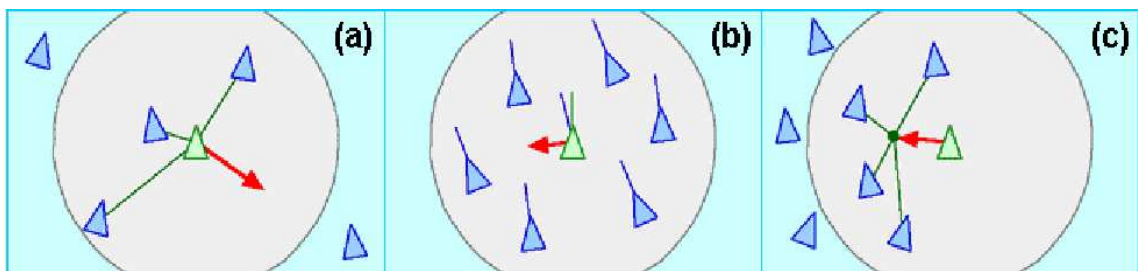


Figura 2.1: Regra de movimentação de animóides [2].

(a) Separação dos animóides; (b) alinhamento com vizinhos; (c) coesão com o bando;

Adequando essas regras de movimento para células obtemos um modelo que permite introduzir a diferenças de velocidade entre elas.

2.2.1 O modelo de Vicsek

Somente em 1995 o grupo liderado por T. Vicsek fez um estudo sistemático desse modelo. O objetivo era compreender com mais detalhes as condições necessárias para o surgimento do movimento coletivo sem líderes ou forças externas[7]. No modelo de Vicsek a posição de uma partícula i é dada por:

$$\vec{x}_i(t+1) = \vec{x}_i(t) + \vec{v}_i(t)\Delta t .$$

A velocidade tem módulo constante e direção, θ_i , dada por:

$$\theta_i(t+1) = \arg\left(\alpha \sum_{j \sim \langle i \rangle} \vec{v}_j(t) + \eta \vec{u}_i(t)\right)$$

Assim a cada passo de tempo a posição varia de uma quantidade fixa numa determinada direção definida pela configuração dos vizinhos. Esse modelo permite que se especifique a velocidade de cada partícula, o que nos será útil para os objetivos deste trabalho.

2.2.2 A adaptação de Grégoire

A adaptação de Grégoire, que é a base desse trabalho, incluiu um termo de força entre as células[8]. Essa força tem quatro componentes, logo a seguir detalharemos a forma dessa força. Com isso a direção de movimento será dada pela soma vetorial de três termos:

$$\theta_i(t+1) = \arg\left(\alpha \sum_{j \sim \langle i \rangle} \vec{v}_j(t) + \beta \sum_j \vec{f}_{ij}(t) + N\eta\vec{u}_i(t)\right)$$

- α é o fator responsável pelo movimento coordenado;
- \vec{v}_j é a velocidade dos vizinhos;
- β é a adesão entre as células;
- \vec{f}_{ij} é a força entre as células;
- \vec{u} é o ruído;
- η determina a contribuição relativa do ruído;
- N é o número de vizinhos;

Definimos como vizinhas as células que estiverem dentro do raio de alcance da força (ver fig 2.2). A força (\vec{f}_{ij}) é composta de quatro partes: para distâncias menores que um raio r_c é infinita (de repulsão), caracterizando o volume do animóide; para a distâncias em torno de r_{eq} é do tipo linear restauradora (o animóide tende a permanecer numa posição de equilíbrio); para distâncias entre o r_{har} e o r_{alc} é atrativa e constante (o animóide procura não se distanciar do bando); para distâncias maiores que r_{alc} é nula. Explicitamente:

$$\vec{f}_{ij} = \vec{e}_{ij} \begin{cases} +\infty & ; r_{ij} \leq r_c \\ 1 - \frac{r_{ij}}{r_{eq}} & ; r_c < r_{ij} < r_{har} \\ 1 - \frac{r_{har}}{r_{eq}} & ; r_{har} \leq r_{ij} < r_{alc} \\ 0 & ; r_{ij} \geq r_{alc} \end{cases}$$

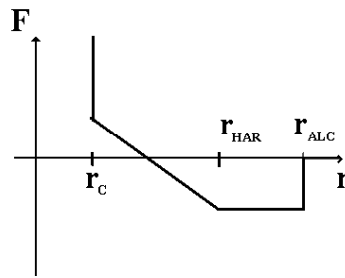


Figura 2.2: Dependência da força com a distância entre as partículas.

onde,

- \vec{e}_{ij} é o vetor unitário na direção da partícula i para j ;
- r_{ij} é a distância entre as células i e j ;
- r_{eq} é a distância de equilíbrio entre duas células;
- r_{alc} é a distância de alcance da força;
- r_c é a distância impenetrável da célula;
- r_{har} é a distância máxima onde a força ainda está no regime harmônico;

2.2.3 Adaptação Utilizada neste Trabalho

As principais diferenças entre o modelo que trabalhamos e a adaptação de Grégoire são:

A força foi adaptada a uma forma de acordo com a atração e repulsão celular passando a ter somente três termos, dessa forma, (\vec{f}_{ij}) tem um raio impenetrável, mantendo a característica geradora do volume celular, após a distância de alcance, a força é nula, e entre essas duas situações temos força harmônica, como mostrado abaixo:

$$\vec{f}_{ij} = \vec{e}_{ij} \begin{cases} 0 & ; r_{ij} \geq r_{alc} \\ 1 - \frac{r_{ij}}{r_{eq}} & ; r_c < r_{ij} < r_{alc} \\ +\infty & ; r_{ij} \leq r_c \end{cases}$$

Não temos mais o regime de força constante diferente de zero, assim se uma célula se afastar das vizinhas perde rapidamente a ligação com as demais.

Definimos um parâmetro de movimento coordenado normalizado, em relação à velocidade das células mais lentas, assim o que era o antigo α passa a ser $\alpha|\vec{v}_2|$, com essa definição temos um parâmetro α que não depende da velocidade.

Na formulação de θ o fator aleatório não depende mais do número de vizinhos. Assumindo a seguinte forma:

$$\theta_i(t+1) = \arg[\alpha \sum_{j \in \langle viz \rangle} \frac{\vec{v}_j(t)}{v_2} + \beta \sum_j \vec{f}_{ij}(t) + \eta \vec{u}_i(t)]$$

Nos trabalhos com bandos de animais é fácil perceber os motivos da dependência do fator aleatório com o número de vizinhos, pois para um individuo ler a posição dos demais podem ocorrer erros aleatórios que aumentam com o número de leituras a serem realizadas por passo de tempo.

Mas para células que estão em contato físico não existe tal erro, assim o termo estocástico está mais ligado as flutuações de membrana do que erros de leitura.

3 *Medidas*

Este estudo se caracteriza por analisar a velocidade diferenciada, assim temos velocidades de difusão dependentes da partícula. Um parâmetro importante para a compreensão dos resultados é a razão entre as velocidades dos diferentes tecidos. Definimos $\Delta v = \frac{v_1}{v_2}$, onde v_1 é a velocidade das células mais difusivas e v_2 a velocidade das células menos difusivas.

Definimos então uma função da segregação. É necessário que nela haja uma contagem dos vizinhos iguais em contraste com os diferentes então é feita a média e normalizamos em relação ao número total de vizinhos:

$$\gamma = \left\langle \frac{n_{\neq}}{n_{=} + n_{\neq}} \right\rangle$$

onde

- n_{\neq} é o número de vizinhos diferentes;
- $n_{=}$ é o número de vizinhos iguais;

Assim γ é um valor entre 0 e 1:

- $\gamma = 1$: todas as células estão espalhadas sem contato com nenhuma igual;
- $\gamma = 0$: todas as células de um tecido estão sem vizinhas diferentes;

Com esta definição gama é proporcional ao comprimento da interface entre as células dos diferentes tecidos, isto significa que se existir segregação gama em função do tempo terá inclinação negativa.

O parâmetro γ é calculado somente para as partículas mais lentas, o cálculo para as demais é equivalente e não traz informação nova.

Outro fator importante na segregação é a forma como ocorre a evolução temporal, como veremos a seguir (figuras 4.1, 4.7 e 4.8), gama segue uma lei de potência, logo o expoente dessa lei, λ , é de grande utilidade. Medimos lambda através da inclinação da reta de ajuste no gráfico gama contra tempo, em escala logarítmica, tanto em gama quanto no tempo.

4 Resultados

4.1 Resultados na Ausência de Movimento Coordenado

Primeiro, trabalhamos com um caso específico do modelo de Grégoire: o caso sem movimento coordenado, ($\alpha = 0$). O conjunto de equações que descreve o modelo assume a seguinte forma:

$$x_i(t+1) = x_i(t) + v_{x_i} \cos \theta_i(t)$$

$$y_i(t+1) = y_i(t) + v_{y_i} \sin \theta_i(t)$$

com,

$$\theta_i(t+1) = \arg[\beta \sum_j \vec{f}_{ij}(t) + \eta \vec{u}_i(t)]$$

onde, a força foi descrita anteriormente.

Nas curvas descritas a seguir apresentamos γ contra t , a evolução temporal da segregação do sistema, γ é proporcional a interface entre células de tecidos diferentes, assim curvas com inclinações negativas indicam a existência de segregação.

Esperamos $\gamma = 0.75$ para $t = 0$ pois temos uma mistura aleatória. Com proporção de células bem definidas: três células mais rápidas para uma mais lenta.

Nesta curva (fig 4.1) podemos ver que de fato houve segregação celular e que o sistema atinge a saturação em tempos diferentes para tamanhos de agregados distintos. E o mais importante, a dependência de gama com o tempo segue uma lei de potência. Assim, temos uma equação da forma:

$$\gamma = c t^\lambda$$

onde c é uma constante e λ é o expoente da lei de potência.

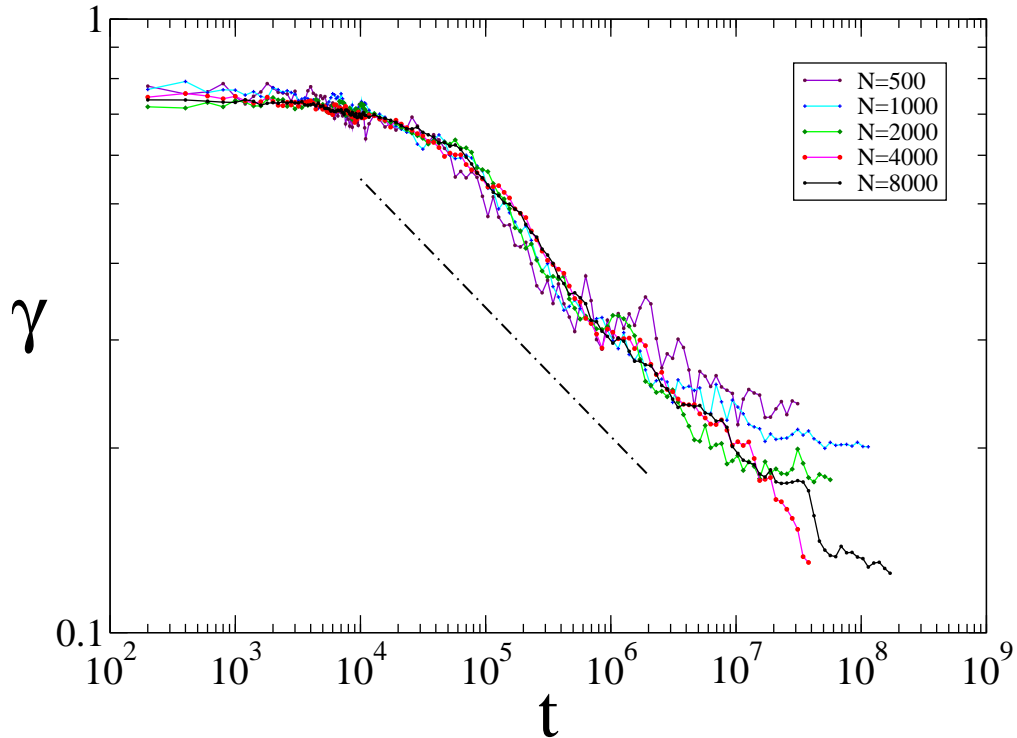


Figura 4.1: Neste gráfico temos γ contra t e a razão entre a velocidade das células mais velozes pela velocidade das mais lentas é quatro a reta tracejada indica lei de potência cujo expoente é $\lambda = -0.21$.

Nas figuras (4.2, 4.3, 4.4 e 4.5) vemos a segregação celular em quatro etapas para um sistema de quatro mil células. A razão de velocidades é quatro, e a proporção se mantém em três células mais velozes para uma mais lenta.

No primeiro quadro (fig 4.2) temos a configuração aleatória inicial, após certo tempo surgem os primeiros agregados (fig 4.3), depois temos a formação de núcleos (fig 4.4) e finalmente os núcleos se unem encerrando a segregação (fig 4.5).

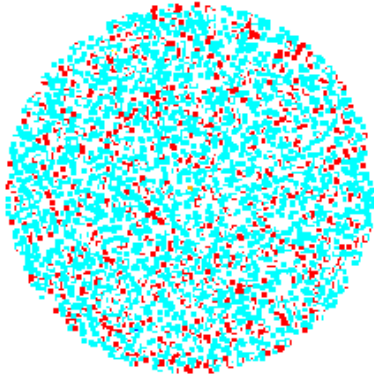


Figura 4.2: Estado inicial.

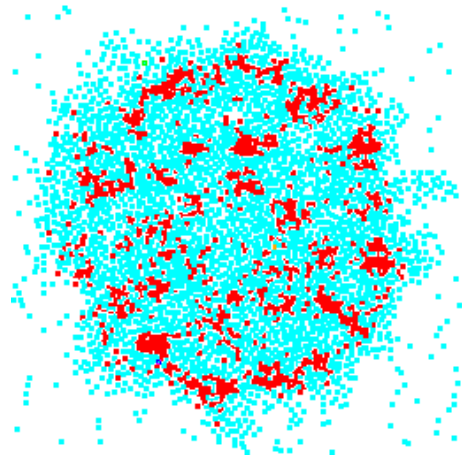


Figura 4.3: Início da segregação.

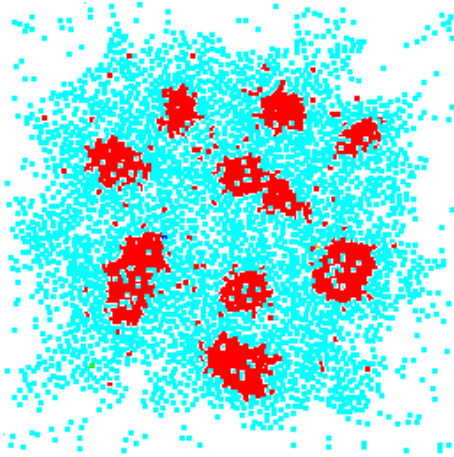


Figura 4.4: Formação dos núcleos.

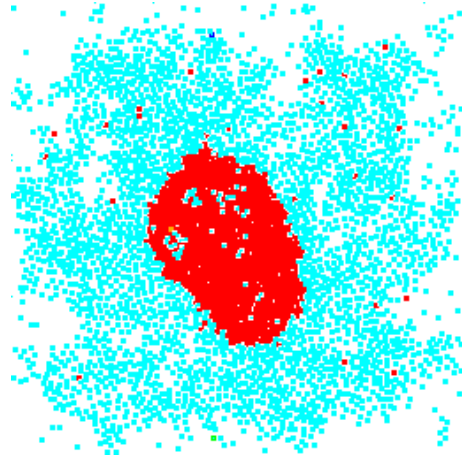


Figura 4.5: Estado final.

4.2 Resultados com Movimento Coordenado

Agora que obtivemos resultados positivos com segregação, consideraremos o caso $\alpha \neq 0$, assim temos movimento coordenado.

Por trabalhar com um sistema composto de partículas com duas velocidades distintas podemos encontrar três diferentes possibilidades quanto a dinâmica do agregado celular como um ser. Devemos então, diferenciar esses três regimes principais:

- caso sem movimento do centro de massa;
- caso movimento do centro de massa como um corpo inteiro;
- caso de movimento do centro de massa das partículas mais velozes é diferente do movimento do centro de massa das mais vagarosas;

Na figura a seguir (ver fig 4.6) vemos os três regimes citados acima: o CE (Coeso estático) indica ausência de movimento do centro de massa, o sistema como um todo, está imóvel, o CD (Coeso Dinâmico) indica que o centro de massa das células velozes se move tanto quanto o das mais lentas, o agregado celular se move como um corpo conexo, e o NC (Não Coeso) indica que o centro de massa das velozes se desloca independentemente das demais, o sistema se divide em pedaços de células mais difusivas e outro de células menos difusivas.

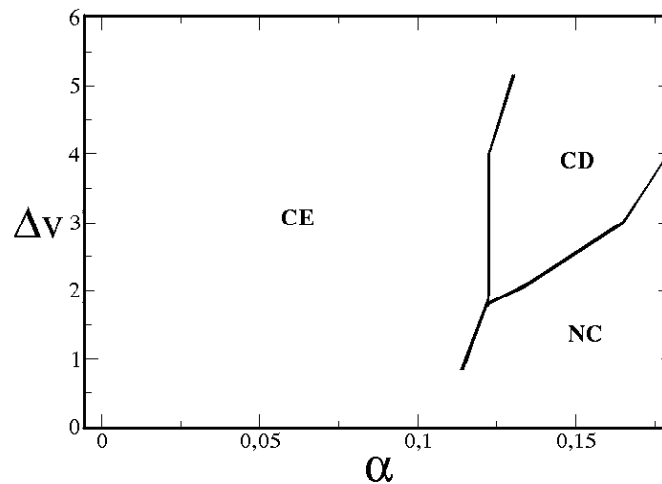


Figura 4.6: Razão de velocidade versus parâmetro de movimento coordenado. As curvas são aproximadas, uma média visual entre os últimos pontos de cada regime.

O nosso estudo não envolve as situações onde os centros de massa se movem independentemente pois a segregação que ocorre nestes casos não é relacionada à velocidade diferenciada. Assim nos gráficos temos as diferenças entre as dinâmicas envolvendo, ou não, o movimento coordenado, como veremos a seguir (figuras 4.7 e 4.8).

Neste gráfico (fig 4.7) podemos ver claramente a diferença, entre as situações com movimento coordenado e sem. O caso com α nulo não apresenta uma segregação nítida, já com alfa diferente de zero o sistema claramente segrega.

Mesmo para casos onde já exista segregação, o movimento coletivo altera a dinâmica do sistema, tornando mais veloz a separação dos tecidos, como podemos ver na figura (4.8). Neste caso quanto maior o parâmetro de movimento coordenado mais rápida é a segregação ($|\lambda|$ maior) e esta se inicia num tempo menor.

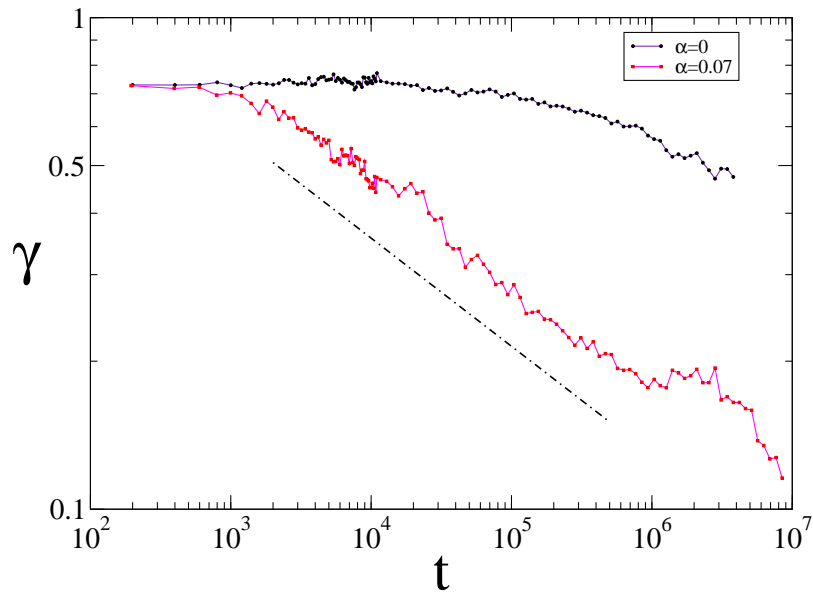


Figura 4.7: Gráfico γ contra t , a razão de velocidades é três e o sistema possui duas mil partículas em ambos os casos, a reta tracejada é a lei de potência com expoente $\lambda = -0.22$.

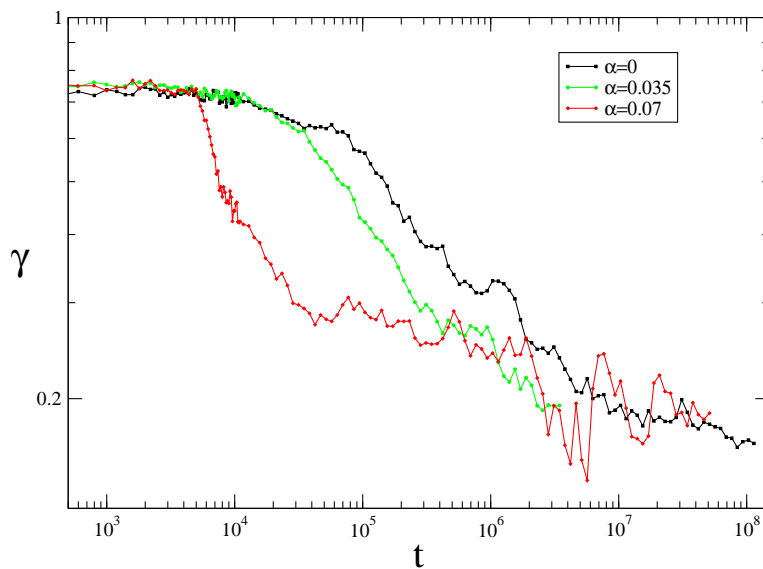


Figura 4.8: Comparação da evolução temporal da segregação para diferentes intensidades do movimento coordenado. A razão de velocidades é quatro, para garantir a existência de segregação no caso $\alpha = 0$, ambos sistemas são formados por duas mil partículas.

5 *Conclusões e Perspectivas*

Estudamos os efeitos que a diferença de velocidades entre células pertencentes a tecidos distintos gera na segregação celular. Exploramos numericamente um sistema dinâmico que é uma adaptação do modelo de animóides [8]. Este sistema permite que se avalie separadamente diferentes contribuições físicas, tais como, adesão celular, movimento coordenado, flutuação de membrana e velocidade celular.

Com os resultados obtidos podemos concluir que:

- A velocidade diferenciada é um mecanismo físico possível para a segregação celular.
- O valor encontrado para o expoente da lei de potência, no caso alfa nulo, confirma os resultados obtidos com a hipótese de adesão diferencial, onde foi encontrado um expoente $\lambda \sim -0.2$.
- Para quaisquer valores de intensidade do movimento coordenado temos dependência temporal da segregação na forma de lei de potência. Esse resultado não foi encontrado nos modelos anteriores.
- O movimento coordenado auxilia a segregação celular aumentando a velocidade de segregação e reduzindo significativamente a diferença de velocidades necessária para que haja segregação.
- Provavelmente esse mecanismo deve coexistir com outras hipóteses, mas para provar é necessário fazer experimentos e medir isoladamente as velocidades das células.
- A segregação só ocorre quando as células mais lentas estão na fase sólida-amorfa.

Uma série de possibilidades se descortinam a partir desse trabalho:

- Aumentar a amostragem das curvas de segregação celular pelo tempo;
- Completar o "diagrama de fases" para o sistema, ou seja, encontrar o conjunto de velocidades e parâmetros de movimento coordenado onde haja segregação;

- Elaborar simulações em três dimensões;
- Verificar experimentalmente a hipótese de velocidades diferenciadas, ou seja, isolar as células da endoderme e ectoderme e sua difusão característica.

Referências Bibliográficas

- [1] Verônica Grienisen, "Estudo do estabelecimento de configurações em estruturas celulares", dissertação apresentada em 09/11/2004 no IF-UFRGS. Orientação: Rita M. C. de Almeida.
- [2] Júlio Belmonte, "Aplicação do modelo de animódes à segregação celular", dissertação apresentada 25/06/2007 no IF-UFRGS. Orientação: Gilberto L Thomas.
- [3] J Belmonte, L G Brunnet, G L Thomas, Rita Almeida, H Chaté, "Influence of coordinated motion on the typical scales of cell sorting", em impressão na Phys. Rev. Lett., (2008).
- [4] J Belmonte, L G Brunnet, G L Thomas e Rita Almeida, "Diffusion of a single boid in a boid system", in preparation.
- [5] M.S. Steinberg, Science **141** 401 (1963).
- [6] J.P. Rieu, C. Barentin, S. Sawai, Y. Maeda e Y. Sawada, Cell movements and mechanical force distribution during migration of Dictyostelium Slugs", J Biological Physics **30** (2004) 345.
- [7] T. Vicsek, A. Czirók, E. Ben-Jacob, I. Cohen and O. Shochet, Phys. Rev. Lett. **75**, 1226 (1995).
- [8] G. Grégoire, H. Chaté and Y. Tu, Physica D **181**,157 (2003).
- [9] F. Graner and J. Glazier, Phys. Rev. Lett. **69** 13 (1992).