

細胞の極性形成と細胞群の運動に関する数理的アプローチ

A Mathematical Approach on Cell Polarity and Collective Cell Migrations. An approaching

秋山正和 (Masakazu Akiyama) *

須志田隆道 (Takamichi Sushida)†

平成 29 年 10 月 4 日

1 Abstract

細胞は内的あるいは外的要因によって、前後方向の極性を形成し、方向性をもった移動を可能にしている。細胞群の運動は、生物種や組織を超えて共通する部分がある。例えば、細胞性粘菌、MDCK 細胞では、直進運動などの単純な運動だけでなく、回転などの運動も存在する。この回転運動は様々な器官や組織で観察されるが、ここから細胞・細胞群の移動と形態形成の過程の間には、生物種を超えた何らかの普遍性があるのではないかと推測できる。本論文では、細胞群の様々な運動モードがどのように三次元および二次元の形態形成のプロセスに効いているかを見出すために、幾つかの生物種の特徴的な運動モードを例として示した後、数理モデルを用いてこれらの運動モードが再現できることを示す。さらに再現された運動モードはある種の堅牢性 (robustness) を持つことを示す。

keywords

細胞運動, 細胞極性, 数理モデル, 数値計算, 形態形成.

2 はじめに

動物は発生過程において、器官や組織などの形をつくる。器官や組織の形はその機能と密接に関わっており、古くから非常に重要な研究テーマとなっている。器官や組織は細胞から出来ており、細胞の動態を正しく理解し制御することが、形態形成の研究上で最も重要な課題となっている。

細胞は器官や組織の中で、分裂・成長し、細胞の位置関係を複雑に変化させながら形態形成を行うが、細胞がどのようなメカニズムにより運動し、そして器官や組織の中で、どのようにそれぞれの位置に応じた適切な振る舞いを行っているのかという点に関して記述するこ

*博 (理) 北海道大学 電子科学研究所 (〒 060-0812 札幌市北区北 12 条西 7 丁目, E-mail: masakazu.akiyam@gmail.com)

†博 (理) 北海道大学 電子科学研究所 (〒 060-0812 札幌市北区北 12 条西 7 丁目, E-mail: takamichi.sushida@gmail.com)

とができれば、細胞の動態を正しく理解することができるはずである。このような経緯から細胞動態を記述し、かつできるだけ簡単なモデルの構築は重要な課題となっている。

細胞の動態を記述するために、そもそも細胞をどのように表現するか、そしてその細胞がどのようなメカニズムによって運動しているかという2つの問題をクリアする必要がある。まず、細胞をどのように表現するかについてであるが、自己駆動粒子を用いた方法、Vertex Dynamics Model 法、Phase Field を応用した細胞表現法などが考えられる。本論文では、それぞれの方法の長所・短所などを吟味した結果、凝集や解離を伴う多数の細胞群を扱うことから細胞表現に自己駆動粒子を用いた。

次に細胞の運動のメカニズムに関して考察する。細胞は運動を行う際、Actin・Myosinなどを細胞内に合成・分解し運動に利用していることが知られている [1][2]。この合成には細胞極性が大きく関わっており、Jilkine 等 [3] によれば、生物種や細胞種によらず、多くの細胞において細胞極性は存在するとある。また細胞は運動を行う際に、細胞内に極性を作るが、それを利用することで、特定の方向への移動を行っていることが知られている。したがって、細胞の運動を考える上で、細胞極性は無視できない要因である。そこで、本モデルはこの細胞極性による効果を取り入れることとした。

細胞極性とその運動に関して構築された先行研究として論文 [4] が挙げられる。本論文では、走化性と接着阻害効果を主軸に、細胞集団の形成メカニズムに焦点をおいて研究を行っている。数理モデルでは、細胞極性に関する方程式には、ノイズによる影響・走化性・接着阻害として反発力などが導入されている。走化性には、反応拡散方程式を使用し、その定常解を計算に用いている。主結果として、走化性の効果が強く働く場合に、細胞群が回転運動を行うことが示唆されているが、後述するように、これは我々の結果と矛盾しない。しかしながら、この回転運動の堅牢性 (Robustness) に関しては調査がない。

以降では、はじめに様々な生物種・組織において観察される幾つかの細胞運動の例を紹介する。そしてこれらの運動にも回転運動が含まれることを示す。次に、細胞運動に関する数理モデルを紹介する。また観察される幾つかの運動モードを数理モデルにより再現し、それらには Robustness が存在することを計算により示す。このような取り組みを通して、現実の現象の本質を探索する。

3 観察例

3.1 細胞性粘菌

細胞性粘菌は飢餓状態になると自ら cyclic AMP を放出し、その走化性によってマウンドと呼ばれる細胞集団を形成する。マウンド内の細胞群は回転運動を行うことが知られており [13]、回転中心から離れるほど、その速度が遅くなると報告されている。このことから、細胞性粘菌は少なくとも、非剛体的な回転運動の様式をもつようである。また子実体を構築する際に組織伸長を三次元的に行うが、この時も細胞群の回転運動が観察される [5][6][7]。

3.2 MDCK 細胞

コラーゲンゼル上を運動する MDCK 細胞の集団運動では、細胞群の回転運動 [8] や直進性の高い運動 [9] が観察される。また [8] によれば、回転中心の距離に関係なく、その回転速度が一定である運動をすると報告されている。したがって、この場合は剛体的な回転運動様式を持つと考えられる。また、同じ MDCK 細胞で、3 次元的な Tulip hat-like 構造の細胞塊を形作る際に細胞の回転が認められる [10]。

3.3 食道がん細胞

食道がん細胞では、ある程度方向性を揃えながら、細胞群全体が回転運動を行う様子を観察することができる。

他にも、ゼブラフィッシュの体節伸長などの形態形成のプロセスにおいて、細胞群の回転運動が確認されている。細胞群の様々な運動は、生物種や組織を超えて普遍的に観察されるが、その運動様式がどのようなメカニズムにより選択されているのかは不明である。特に回転運動は多くの生物種や組織で観察されるが、それがどのように形態形成の過程に活用されているかを明らかにすることが本研究の最終的なゴールとなっている。

4 数理モデル

細胞を表現する粒子は直径 R_A の円とし、 N 個の細胞を考える。時刻 $t \geq 0$ における i 番目の細胞の中心の位置ベクトルを $\mathbf{r}_i = \mathbf{r}_i(t)$ とし、細胞極性の方向を $\theta_i = \theta_i(t)$ とする。 i 番目の細胞にかかる力を $\mathbf{F}_i$ とし、 $\mathbf{F}_i$ は細胞の中心の位置 $\mathbf{r}_i$ にのみかかるものとする。また、細胞のスケールでは慣性力および重力は無視してよい。細胞にかかる力 $\mathbf{F}_i$ と速度 $\dot{\mathbf{r}}_i$ から生じる力は、細胞と基質面との摩擦の関係から反対の方向に働く。

本論文では、細胞にかかる力の大きさ $|\mathbf{F}_i|$ と細胞移動の速さ $|\dot{\mathbf{r}}_i|$ の関係は非線形な関数 f によって記述されると仮定し、以下の方程式を考える。これは実際の細胞運動を観察した結果に基づく、妥当性のある仮定である。

$$\dot{\mathbf{r}}_i = f(|\mathbf{F}_i|)\mathbf{F}_i, \quad f(|\mathbf{F}_i|) := \frac{v_{\max}}{|\mathbf{F}_i|} \frac{|\mathbf{F}_i|^2}{|\mathbf{F}_i|^2 + \rho^2}.$$

ここで、 $\rho > 0$ であり、 $v_{\max}$ は速さの最大値を表す。

数理モデルを構築する際は、一度にすべてを取り込むのではなく、一つずつ項を追加しながら、系にどのような変化が起こるのかを十分に吟味する。そして、全体として、最小の構成となるように、構築を行うように心がけた。以下が我々の提案する細胞運動のモデルである。

$$\begin{cases} \dot{\mathbf{r}}_i = f(|\mathbf{F}_i|)\mathbf{F}_i, & \mathbf{F}_i = \alpha \mathbf{F}_i^{\text{polarity}} + \beta \mathbf{F}_i^{\text{adhesion}}, \\ \dot{\theta}_i = \xi G_{\text{share}}^i + \eta G_{\text{motion}}^i + \zeta G_{\text{chemotaxis}}^i. \end{cases} \quad (1)$$

以降では、本モデルの各項の意味に関して述べる。

4.1 細胞極性から生ずる力

個々の細胞は前後方向の極性を形成し、極性の方向に運動することから、細胞には極性の方向に移動するための力が働くと仮定する。 i 番目の細胞極性の方向は θ_i であるから、 θ_i 方向に働く力を次のように表すことができる。

$$\mathbf{F}_i^{\text{polarity}} = (\cos \theta_i, \sin \theta_i)^T \quad (2)$$

4.2 細胞間の接着力

個々の細胞は互いに接着することによって組織を形成する。本論文では細胞を円形粒子としているため、細胞間の接着力を粒子間の距離を一定に保つ力として導入し、細胞接着を表現することにする。式はポテンシャル関数 U を汎関数とし、勾配系として導出することができる。この働きにより、粒子間の距離が短かければ接着力は強く、長ければ接着力は弱いとみなすことができる。

$$U(r) = \begin{cases} p(|r| - R_A)^2 - r, & 0 < |r| < R_C, \\ -q(|r| - R_T)^2, & R_C \leq |r| < R_T, \\ 0, & |r| \geq R_T. \end{cases}$$

ここで、 $p, q, r > 0$ および $0 < R_A < R_C < R_T$ であり、 $U(r)$ は連続かつ一階微分が連続であるとすれば、 r および R_C は $r = (pq(R_A - R_T)^2)/(p + q)$, $R_C = (pR_A + qR_T)/(p + q)$ と一意に定まる。計算では、パラメタは $p = q = 1$, $R_A = 4.0$, $R_T = 4.5$ と固定した。

ここから、次のように細胞間接着の接着力を導出することができる。

$$\mathbf{F}_{\text{adhesion}} = -\delta U(\mathbf{r})/\delta \mathbf{r} \quad (3)$$

4.3 細胞極性の共有

ショウジョウバエの翅の上皮組織では平面内細胞極性により、接着している細胞群の極性が一方方向に揃う現象が報告されている。このことから、 i 番目の細胞の極性方向は近接する細胞の極性方向に揃うことが期待される。

細胞極性の共有を表す効果を次の常微分方程式で表す：

$$\begin{aligned} \dot{\theta}_i &= \xi G_{\text{share}}^i, \quad G_{\text{share}}^i = \xi \sum_{j \neq i} g(|\mathbf{r}_{i,j}|) \sin(\theta_j - \theta_i), \\ g(|\mathbf{r}_{i,j}|) &:= \begin{cases} 1 & (|\mathbf{r}_{i,j}| < R_T), \\ 0 & (\text{Otherwise}). \end{cases} \end{aligned} \quad (4)$$

ここで、 $\xi > 0$ はパラメタである。この導出は論文 [11, Supplemental information] に倣っている。

ξ は細胞極性が共有される速度を表す。関数 $g(|\mathbf{r}_{i,j}|)$ は接着力が働き始める細胞間距離を表すパラメタ R_T を含む。一般に、細胞極性の共有は接着する細胞において、膜上のタンパクを介して行われる。このことから、極性共有の効果は接着力が働く範囲 ($|\mathbf{r}_{i,j}| < R_T$) に限定した。

4.4 駆動力の方向の極性を獲得

組織全体が外力により引き伸ばされたときに、引き伸ばされた方向に極性が発達することが知られている [12]。また、細胞移動の際に伸長した細胞膜にかかる張力のフィードバック効果によって、先端端の極性が発達することが報告されている [2]。このことから、力のかかった方向への極性が発達することを仮定する。ここから、次のように導出することができる。

$$G_{\text{motion}}^i = \sin(\text{Arg}(\mathbf{F}_i) - \theta_i) \quad (5)$$

4.5 走化性によって形成される細胞極性

各細胞は細胞極性の方向に移動することを仮定しているため、細胞極性を制御する方程式に効果を追加することを考える。銀河系などの回転運動では、回転が持続的に生ずるために向心力が必要とされる。同じアナロジーとして、細胞運動において持続的な回転運動モードを引き起こすためには、向心力を生み出すものが必要だと考えられる。そこで、本論文ではこの向心力を生み出す効果として、化学物質による細胞の走化性に着目する。

ここでは、個々の細胞が拡散性の因子を放出することによって濃度場を形成し、さらに形成された濃度場に対して走化性を示す場合を考える。化学物質の濃度場を $P = P(t, x, y)$ と表し、 $P(t, x, y)$ は次の反応拡散方程式に従うものとする：

$$\frac{\partial P}{\partial t} = D\nabla^2 P + a \sum_{i=1}^N \delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_i) - bP.$$

ここで、 $D > 0$ は拡散係数、 $a > 0$ は供給速度、 $b > 0$ は減衰速度を表す。 $\delta(\mathbf{x})$ はディラックのデルタ関数である。

$$G_{\text{chemotaxis}}^i = \sin(\text{Arg}(\mathbf{P}_i) - \theta_i) \quad (6)$$

ここで、 $\mathbf{P}_i$ は細胞の位置 $\mathbf{r}_i$ における、勾配ベクトルを表す。

5 シミュレーション結果

表 1: 導入する式の項と観察される運動モードに関して

使用する項	観測される運動モード
(2)	無秩序な方向に運動し、その後離散。
(2,3)	細胞塊を形成するが、無回転。
(2,3,4)	細胞塊を形成し、並進運動。 回転運動はしない。
(2,3,4,5)	細胞塊を形成し、並進運動 並進・回転運動が双安定。
(2,3,4,5,6)	細胞塊を形成し、並進運動 回転運動のみが安定に現れる。

図 1(a) は方程式 (1) の数値解として得られる典型的な回転運動モードである。この数値計算結果が示すように、 $G_{\text{chemotaxis}}^i$ の効果によって細胞集団はクラスタを形成し、さらに細胞群は回転運動を示す。Figure 1(b) が示すように、物質の減衰速度が小さい場合は大きな濃度場が形成され、一つのクラスタが形成される。どちらの計算結果にも共通していることは、Figure 1 に示された回転運動が初期値に依らないことである。また、Figure 1(a) に示されたように、回転運動モードの回転方向は左右性がある。

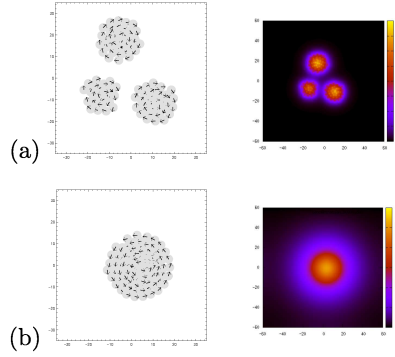


図 1: (1) の数値解として得られる回転運動モード (左) と対応する濃度場 P (右). パラメタは $\alpha = 10.0$, $\beta = 5.0$, $p = q = 1.0$, $R_A = 4.0$, $R_T = 4.5$, $\xi = 1.0$, $\eta = 2.0$, $\zeta = 4.0$, $D = 10.0$, $a = 50.0$, $v_{\max} = 2.0$, $\rho = \sqrt{0.3}$ である. (a) $b = 1.0$. (b) $b = 0.01$.

6 運動モードの分類

ここまでは、特定のパラメタを設定した状況において計算例をみた。しかしながら、提案モデル (1) において、パラメタを変更することによって、様々な運動モードを確認することができる。ここでは、それらの運動モードを分類するための指標を導入し、それらの指標によって相図を作成する。誌面の都合上、詳細は省くが、細胞群に対して、

(i) 回転運動の指標:

(ii) 細胞群のサイズを示す指標:

(iii) 細胞極性の揃い具合を示す指標:

を定義することができる。3つの指標 (i), (ii), (iii) の値は $[0, 1]$ 区間に値をもつことに注意し、それぞれを色の三原色 r, g, b に対応させることで、細胞の運動モードを色により分類できる。次節では、この指標に基づき、相図を作成する。

6.1 パラメタの相図と運動モードに関して

提案モデル (1) において、細胞極性によって生じる力 $\mathbf{F}_{\text{polar}}^i$ のパラメタ α と接着力 $\mathbf{F}_{\text{adhesion}}^i$ のパラメタ β に関するパラメタの相図を示す。 α および β 以外のパラメタは $p = q = 1.0$, $R_A = 4.0$, $R_T = 4.5$, $\xi = 1.0$, $\eta = 2.0$, $\zeta = 4.0$, $D = 10.0$, $a = 50.0$, $b = 0.01$, $v_{\max} = \rho = 2.0$, $N = 100$, と固定された場合を考える。相図を作成するにあたって、細胞の中心の位置ベクトル $\mathbf{r}_i$ および細胞極性の方向 θ_i の初期値はランダムに与えられるものとする。

Figure 2 はパラメタ α と β の相図を示す。相図内に示されたパラメタの対 (α, β) に対応する正方形領域の色が決定される。Figure 2 の相図では、大きく分けて以下に示す (1) ~ (4) の4つの運動モードが確認できる。

(1) Rigid Rotational Migration Mode

(2) Non Rigid Rotational Migration Mode

(3) Switch Rotational Migration Mode

(4) Uniformly Directional Migration Mode

これらの4つのエリアはどのようなメカニズムで出現するのであろうか。濃度場を形成するパラメタがFigure 1に示されたように、細胞群が一つのクラスタを形成する場合と同様である。(1)の領域では、接着力が強く働くため、細胞は回転し乖離しない。したがって、剛体的な回転運動となると考えられる。(2)の領域では、接着力が弱く働くため、回転する細胞のうち、中心から遠い細胞ほど角速度は小さくなる。したがって、非剛体的な回転運動となると考えられる。(4)の領域では、接着力が非常に弱いため、形成されるクラスタのサイズが非常に小さくなる。このとき、個々の細胞は多くの細胞と極性を共有する効果が働き、共有された極性方向への駆動力が支配的になる。したがって、一旦全体としての方向が決定すると、その方向への運動が持続し、方向性の揃った運動となることが考えられる。(3)の領域では、(1)や(2)の領域で確認されるような一方向の回転運動ではなく、回転の方向がしばしば反転する傾向がある。その際、細胞群の回転中心からその反転が広がることを確認できる。

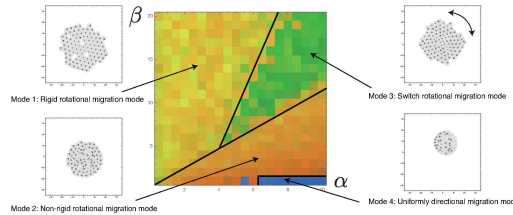


図 2: パラメタ α と β の相図. α, β の範囲を $0.5 \leq \alpha \leq 10, 1 \leq \beta \leq 20$ として、パラメタごとに割り当てられた正方形領域が RGB 値で色付けされている。

7 考察

7.1 得られた相図と実際の実験との対応に関して

示されたパラメタの相図において、4つの運動モードが起こりうることが確認できる。ここでは、相図に示されたパラメタの組み合わせが実際の細胞運動とどのように関連しているかを考える。

MDCK 細胞や細胞性粘菌ではそれぞれ剛体的な回転運動モードおよび非剛体的な回転運動モードが観察されるため、得られた相図において MDCK 細胞は (1) の領域に属し、細胞性粘菌は (2) の領域に属していると考えられる。(4) の領域は、極性が揃った運動を起こすパラメタ領域である。極性が揃った運動は、走化性による凝集力が大きく働いたことによって、細胞極性を揃える範囲内に多くの細胞が入ることで起こるものである。コラーゲンゼル上を遊走する食道がん細胞の *in vitro* の実験 (北大の芳賀教授等による) では、方向を揃えた集団運動を行うことが確認されるため、(4) の領域の運動に属すると考えられる。(3) の領域では回転方向が定まらず、時計回りと反時計回りの回転運動を繰り返すパラメタ領域である。ゼブラフィッシュの体節形成や細胞性粘菌の子実体形成など、実際の形態形成で観察される回転運動では、回転方向が逆転することは観察されない。すなわち、領域 (3) の集団運動は実際の生命現象とは無関係であることが推測される。しかしながら、数理的な観点からは、この集団運動は領域 (4) の方向性を揃えた運動モードに対して、接着力を増強するこ

とで得られることが相図から読み取れる。我々の本事実を実験系において検証したところ、食道がん細胞の運動では、接着力を増強した *in vitro* の実験系において、実際に領域 (3) で確認されるような回転方向が切り替わる現象が観察された。すなわち、我々のモデルから、実際の現象を予測することができた。

本相図の作成では、パラメタを変えるごとに、異なった初期配置を使用している。したがって、相図の色が似ていれば、その運動モードもほぼ同じであるといえる。このことから、本数理モデルは初期値やパラメタに関して、ロバストネスを持つといえるだろう。

今回、我々は細胞極性に着目して、最終的に細胞運動のモデル (1) を構築した。我々の数理モデルは、細胞の位置 r_i に関する 2 つの項 ($F_{\text{polarity}}^i, F_{\text{adhesion}}^i$) と、極性 θ_i に関する 3 つの項 ($G_{\text{share}}^i, G_{\text{motion}}^i, G_{\text{chemotaxis}}^i$) が含まれ、合わせて 5 つの項から成り立っている。この 5 つの項は、細胞運動を記述する上で、必要最小限の構成であろうか？

極性は細胞の運動を決定する上で、非常に重要であるため、 r_i や θ_i を変数として除外することはできない。次に、極性方向へ移動項 (F_{polarity}^i) や、接着項 (F_{adhesion}^i) を導入することも、細胞生物学的な観点からも除外することができないだろう。したがって、本モデルのオリジナリティは $G_{\text{share}}^i, G_{\text{motion}}^i, G_{\text{chemotaxis}}^i$ のカップリングにあるといえる。 $G_{\text{chemotaxis}}^i$ は、凝集力を生み出す効果であり、細胞は自発的に塊を形成する。この際、回転運動が生じるが運動はロバストではなかった。しかしながら、相図を作成することで、 F_{polarity}^i (極性方向に運動する効果) と、 G_{motion}^i (力の生じる方向へ極性が発達する効果) の相反する 2 つの効果のフィードバック作用が回転運動にロバストネスを付加する主要因であること示唆された。このことから、本数理モデルによって、多様な運動モードを創発させるために、5 つの項が必要不可欠であることがわかった。

8 まとめ

本数理モデルにおいて確認された運動モードは、現実の細胞でも確認されていることから、様々な生物種の細胞運動に記述する標準的な枠組みを与えることができたと考えられる。今後は、本数理モデル系を 3 次元へと拡張し、現象解明に向けて取り組みたい。

謝辞: 本研究は科研費 (15H05857, 15K20835) の助成を受けたものである。また本論文を執筆するにあたり、武田洋幸教授 (東京大学)、芳賀永教授 (北海道大学)、近藤滋教授 (大阪大学)、井上康博准教授 (京都大学) には研究のディスカッションをして頂いた。大変ありがとうございました。

参考文献

- [1] G. Reig, E. Pulgar, and M. L. Concha. Cell migration: from tissue culture to embryos. *Development*, 141(10):1999–2013, 2014.
- [2] K. Tsujita, T. Takenawa, and T. Itoh. Feedback regulation between plasma membrane tension and membrane-bending proteins organizes cell polarity during leading edge formation. *Nat Cell Biol*, 17(6):749–58, 2015.
- [3] B. Szabo, G. J. Szollosi, B. Gonci, Z. Juranyi, D. Selmeczi, and T. Vicsek. Phase transition in the collective migration of tissue cells: experiment and model. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, 74(6 Pt 1):061908, 2006.

- [4] B. A. Camley, J. Zimmermann, H. Levine, and W. J. Rappel. Collective signal processing in cluster chemotaxis: Roles of adaptation, amplification, and co-attraction in collective guidance. *PLoS Comput Biol*, 12(7):e1005008, 2016.
- [5] T. Bretschneider, H. G. Othmer, and C. J. Weijer. Progress and perspectives in signal transduction, actin dynamics, and movement at the cell and tissue level: lessons from dictyostelium. *Interface Focus*, 6(5):20160047, 2016.
- [6] Dirk Dormann and Cornelis J. Weijer. Propagating chemoattractant waves coordinate periodic cell movement in *jem*;dictyostelium;/em; slugs. *Development*, 128(22):4535–4543, 2001.
- [7] F. Siegert and C. J. Weijer. Three-dimensional scroll waves organize dictyostelium slugs. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 89(14):6433–7, 1992.
- [8] K. Doxzen, S. R. Vedula, M. C. Leong, H. Hirata, N. S. Gov, A. J. Kabla, B. Ladoux, and C. T. Lim. Guidance of collective cell migration by substrate geometry. *Integr Biol (Camb)*, 5(8):1026–35, 2013.
- [9] N. Yamaguchi, T. Mizutani, K. Kawabata, and H. Haga. Leader cells regulate collective cell migration via rac activation in the downstream signaling of integrin beta1 and pi3k. *Sci Rep*, 5:7656, 2015.
- [10] M. Imai, K. Furusawa, T. Mizutani, K. Kawabata, and H. Haga. Three-dimensional morphogenesis of mdck cells induced by cellular contractile forces on a viscous substrate. *Sci Rep*, 5:14208, 2015.
- [11] T. Ayukawa, M. Akiyama, J. L. Mummery-Widmer, T. Stoeger, J. Sasaki, J. A. Knoblich, H. Senoo, T. Sasaki, and M. Yamazaki. Dachshous-dependent asymmetric localization of spiny-legs determines planar cell polarity orientation in drosophila. *Cell Rep*, 8(2):610–21, 2014.
- [12] W. Y. Aw, B. W. Heck, B. Joyce, and D. Devenport. Transient tissue-scale deformation coordinates alignment of planar cell polarity junctions in the mammalian skin. *Curr Biol*, 26(16):2090–100, 2016.
- [13] F. Siegert and C. J. Weijer. Spiral and concentric waves organize multicellular dictyostelium mounds. *Curr Biol*, 5(8):937–43, 1995.