# 特別賞

人工細胞をつくって解き明かす生命の法則

一波・変形・対称性の非平衡物理学--

九州大学大学院 理学府 物理学専攻 博士課程1年

坂本 遼太

## 1. 緒 言

#### 1.1 細胞の対称性と生体機能に隠れた非平衡物理学の探究

対称性は自然界に満ち溢れている。美しい花々は、花弁の配置に回転対称性がある。花の 匂いに誘われた一匹の蝶もまた、左右対称の色と形をその翅に宿している。絵画や建築に現 れるように、私たち人間の美的感覚にも対称性の概念は深く根付いている。ダヴィンチの「モ ナ・リザ」は、顔の左右が非対称性であり、この対称性の破れがその魅力であるとも言われ ている。このように対称性とその破れはとても身近なものである。

コンピューター科学と人工知能の父と呼ばれる数学者 A. M. Turing は、均質で一様な系 に生じた小さな錯乱が平衡状態を不安定にし、細胞組織を通した化学反応と拡散過程によっ て、魚や動物の縞模様のようなパターン形成(対称性の破れの一種)が生じることを1952年 に理論的に予言した。近年になり、後天的に動物の体表の一部を欠損させその修復過程を観 察した実験から、そのメカニズムが実証された[1]。生物の発生過程や構造形成ではさらに、 反応拡散系のパターン形成に加え、細胞分裂や細胞運動を駆動する力学的な力生成が重要と なる(図1a)。特に、細胞の変形や運動のほとんどは、アクトミオシンと呼ばれる細胞骨格 タンパク質が担っている(図1b)。しかし、力生成が流れや変形を生み出すことで対称性を 破るメカニズムについては、未解明な点が多く残されている。



図1:(a)アクトミオシンによる細胞分裂の顕微鏡画像と模式図。(b)アクトミオシンの構造と性質。

アクチン繊維は重合/脱重合で長さを調節し、ミオシンは力生成時に化学エネルギーを力 学エネルギー変換する「非平衡状態」にある(図1b)。このようなシステムは「非平衡系」と呼 ばれる。非平衡系には、前世紀に確立された物質やエネルギーが保存された「平衡系」の物理 学の枠組みが適用できないため、その状態を物理の問題として捉えるための新しい方法論(実 験・理論)が必要になる。本研究は、生体機能の実現に必要な最小限の要素からなる「人工細 胞」をつくり、生きた細胞では困難なサイズ制御と定量解析を可能にした。さらに、非平衡 系の物理モデルで現象を説明し、反応拡散系のような従来の古典的成功例を越え、力学的原 理で生命現象を理解する道筋を拓いたものである。

#### 1.2 対称性を決めるルールを見出す戦略:人工細胞をつくるボトムアップ・アプローチ

細胞という微小区画では、対称性とその破れが生体機能の重要な分岐点となる。細胞分裂 では、左右対称な位置に収縮環が形成され、同じ大きさの二つの娘細胞に分裂する(図1a)。 運動性の細胞では、細胞質流動の非対称が、細胞運動の方向を決める。このような生命に潜 む普遍性・法則性を調べる手法には、大きく分けて二種類のアプローチがある。一つは、「生 きた細胞 |を対象とし、個々の要素を取り除いたり改変したりする伝統的なトップダウン・ アプローチである。しかし生きた細胞内は、細胞核や小器官がひしめき合う複雑な環境であ ることに加え、特定の種にモデル生物が限られるという制約もあり、結果の解釈が困難であっ た。細胞に共通する普遍法則を見出すためには、それらをいったん「微小区画に拘束された 非平衡系 |として抽象化し、そこに現れる法則性を捉える方法論が有効であろう。

我々はこの課題を克服すべく、細胞の構成要素をいったん取り出し、そこから必要な要素 を組み合わせて単純化した「人工細胞モデル」をつくるボトムアップ・アプローチを採用した。 従来の精製タンパク質系では生体分子の機能性を大きく損なうことから、本研究では近年の 品質改良が著しい細胞質抽出液系を採用し、生体分子の機能性を最大限保つことを着想した [2]。細胞質抽出液系を油中液滴エマルジョンや流体デバイスと組み合わせることで、細胞 のサイズや形、分子濃度の精確な制御が可能であり、人工細胞の研究はここ10年で飛躍的 な進展を見せている(図2)。この手法によって細胞を「微小区画に拘束された非平衡系 | と捉 え、細胞の対称性を決める普遍法則を探求した。



b. 様々なサイズの人工細胞を一度に作成

c. 微加細工技術で境界形状・サイズを 精密に制御



200μm PDMSマイクロチャンバー

図2:(a)人工細胞モデルの様々な利点。(b)油中液滴エマルジョンに封入した蛍光タンパク質。 (c) 微細加工技術で形状を制御したチャンバーに、蛍光染色した細胞抽出液を封入。

#### 1.3 概 要

本研究では、細胞を模した液滴カプセルに、アクトミオシンを閉じ込めた人工細胞を構築 し、細胞内の対称性が決まるメカニズムを探求した。人工細胞内では、アクトミオシンが自 身の収縮力で凝集した球形の「クラスター」が形成される。クラスターの位置は細胞サイズに よって変化し、小さい細胞ではクラスターは端に、大きい細胞では中心に位置する「位置対 称性の破れ」を発見した。アクトミオシンの収縮現象を記述する理論と実験から、細胞界面 から中心に収縮するアクトミオシンの収縮現象を記述する理論と実験から、細胞界面 から中心に収縮するアクトミオシンの波がクラスターを中心に運び、ブリッジ状のアクトミ オシンがクラスターを細胞界面に引き寄せることを示した。これにより、細胞サイズの区画 に拘束されたアクトミオシンが、対称と非対称という全く異なる位置対称性を制御するメカ ニズムを解明した。この対称性の制御原理は、卵母細胞における紡錘体の移動機構にも新し い理解を与えた[3]。また、対称性の破れを伴う主要な生命現象として、発生過程や創傷治 癒を担う細胞運動が挙げられる。本研究ではさらに進んで、人工細胞内の対称性の破れから、 波と変形に駆動される自発運動が現れることも発見した。流体デバイスを組み合わせた実験 から、動きのメカニズムには界面とアクトミオシンとの摩擦力が重要であることを示し、反 応拡散系のような従来の古典的成功例を越え、ソフトマター物理の力学的原理で生命現象を 理解する道筋を拓いた。

## 2. アクトミオシンの「綱引き」で決まる細胞内の対称性

#### 2.1 実験手法:細胞質抽出液の作成と人工細胞の構築

本研究では、アフリカツメ

ガエル (Xenopus laevis) の卵 から分離した細胞質抽出液を 採用し、生理的条件を保持し たアクトミオシンの収縮現象 の観察を実現した(図3a)。 人工細胞の作成には Waterin-oil エマルジョン液滴を用 いた。リン脂質(eggPC)を分 散したミネラルオイルに細胞 質抽出液を入れて振り混ぜる ことで、直径10µm-300µm のサイズの人工細胞(液滴カ プセル)が得られる(図3b.c)。 液滴は細胞膜を模した脂質一 重膜で覆われているため、生 きた細胞環境に近い条件でア クトミオシンの収縮現象を調 べることができる。



図3: (a)細胞質抽出液の作成手順。(b)人工細胞モデルの作成 方法。(c)人工細胞液滴の顕微鏡画像。

#### 2.2 アクトミオシン・ネットワークの収縮とクラスターの形成

液滴を PDMS(polydimethylsiloxane)で疎水コートしたガラスに挟んだ擬二次元系を構築 し、アクトミオシンの収縮現象を解析した(図4a)。液滴を封入後、温度を20℃に上げるこ とでアクチン繊維の重合が始まり、アクトミオシンのネットワークが収縮することで球形の クラスターを形成する(図4b,上)。クラスターの形成に続いて、液滴界面では新しくアクチ ン繊維が重合され、リング状の波が液滴中央へ向けて伝搬する現象を発見した(図4b,下)。 波の収縮速度をカイモグラフから解析し(図4c)、波の速度は液滴サイズに比例するが(図 4d)、波の周期は液滴のサイズにほぼ依存しないことが分かった(図4e)。



図4:(a)実験系の模式図。チャンバーの高さhを変え、アスペクト比が0.3<h/Ddroplet<0.6 の液滴を解析した(Ddroplet:液滴の直径)。(b)アクチンの収縮現象の時系列。(c)カイモグラフ からアクトミオシン波の速度と周期を解析。(d)アクトミオシン波の収縮速度の液滴サイズ依 存性。(e)アクトミオシン波の発生周期の液滴サイズ依存性。

波の収縮現象を物理的観点から理解するため、アクトミオシンの収縮現象を記述するアク ティブ・ゲル理論を解析した[4]。リング状のアクトミオシンは円対称であるため、収縮力 は液滴の中心方向へ向き、波は中心へ向かって収縮する(図5a,b)。液滴界面では、新しくリ ング状のアクチン繊維が重合され、収縮力が閾値を超えたときに界面との結合が切断されて 波の収縮が始まり、これが周期的に繰り返される(図5c)。以上のメカニズムを仮定した物 理モデルは実験結果とも一致し、周期的波の収縮現象がクラスターを内向きへ運ぶ駆動力と なることを示した。



図5:(a)アクトミオシン波の模式図。(b)アクトミオシン波の収縮速度の理論モデルと実験 結果の比較。実験のカイモグラフ中の破線は理論モデルによるフィッティング。(c)アクト ミオシン波の発生周期のモデル。

#### 2.3 クラスターの位置対称性の破れ

波は円対称に収縮し、内向きの収縮力を生み出している。しかし、クラスターを30分以 上にわたって観察すると、小さい液滴では端、大きい液滴では中央に位置し、液滴サイズに よってクラスターの位置が変化する"位置対称性の破れ"を発見した(図6)。液滴内で収縮力 を発生し、クラスターを輸送できるのは、アクトミオシンのみである。液滴の中心と端とい う、全く異なる二つの位置対称性は、アクトミオシンの収縮現象のみからどのようにして決 まるのだろうか?



図6: (a) クラスターの位置対称性の破れ。大きい液滴では中心、小さい液滴では端にクラスター は位置する。(b) DC-ratio の定義式。DC-ratio はクラスターの液滴中心からの距離  $d_c$  を液滴半 径  $R_d$  で規格化し、0<DC-ratio<1の値をとる。DC-ratio>0.5を edge にいるクラスター、DCratio<0.2を中心にいるクラスターとして分類する。(c) クラスターの位置の時間変化。(d, 左) DC-ratio の液滴直径依存性。各点が一つの液滴に対応する。(d, 右) Edge, Center, 中間に位置す るクラスターを分類したヒストグラム。

2.4 クラスターの位置対称性を決める因子:アクトミオシン波とアクトミオシン・ブリッジ 位置対称性を決める因子を特定するため、波とネットワーク、クラスターの動きについて 詳細に解析した。波によってクラスターが中央へ運ばれた後、境界へ向けて動く振動現象が 見られ、このときクラスターと境界を繋ぐブリッジ状の構造が存在した(図7a,b)。共焦点顕 微鏡を用いたアクチン繊維の蛍光観察からは、アクトミオシンから成るブリッジがクラス ターと境界の間に見られた(図7c)。さらにこのブリッジをレーザーで切断すると、やや中 央へずれた後にブリッジが再形成され、クラスターが再び境界へ引き寄せられた(図7d)。 以上の結果から、クラスターは波によって中央へ運ばれ、ブリッジによって境界へ引っ張ら れるという実験的証拠を得た。



図7: (a) クラスターの位置の振動現象。赤矢印はクラスターの振動方向を表す。黄色矢印は、ブリッジ状の構造を指す。(b) クラスターの振動現象における DC-ratio の時間変化。(c) クラスターから 放射状に伸びるアクトミオシン・ブリッジの共焦点顕微鏡画像。(d) ブリッジをレーザーで切断し た後に、ブリッジが再生する様子をとらえた時系列画像。

2.5 アクトミオシン波とアクトミオシン・ブリッジによる位置決定の「綱引きモデル」

以上の結果から、クラスターの位置決定メカニズムとして、波がクラスターを中央へ運び、 ブリッジが境界へ運ぶ「綱引きモデル」を考えた(図8)。界面近傍ではリング状の「アクトミ オシン波」が形成され、液滴中央へ収縮し、クラスターを中心へ運ぶ(図8,上)。液滴内のバ ルクの空間では、アクチン繊維に架橋タンパク質が結合 / 解離を繰り返し、アクチン繊維が クラスターから液滴界面まで結合した「アクトミオシン・ブリッジ」が形成され、クラスター は液滴界面へ運ばれる(図8,下)。

波の発生については前章(2.2)で実験・理論的に検証した。次に、アクトミオシン・ブリッジの存在とその特性を検証する実験を行った。



図8: クラスターの位置決定の綱引きモデル。(上)境界近傍で重合されるアクトミオシン波が、 クラスターを中央へ運ぶ。(下)バルク中ではアクチン繊維に架橋タンパク質が結合 / 解離を繰 り返し、アクトミオシン・ブリッジが形成されることで、クラスターを境界へ運ぶ。

2.6 ブリッジ仮説の検証:クラスターの位置をアクチン繊維の長さと連結性で制御する

アクチン繊維がクラスターから液滴界面まで連結した「アクトミオシン・ブリッジ仮説」に よれば、ブリッジ形成のしやすさは二つの因子:(i)架橋タンパク質の量、(ii)アクチン繊維 の長さ、によって決まると考えられる。そこで、ブリッジ形成に関わるタンパク質を加える ことでブリッジ形成頻度を変化し、クラスターの位置を制御できるかどうか検証した。

まず、(i) アクチン繊維を架橋する a-actinin タンパク質を加えると、端に位置するクラス ターの割合が増加した(図9a)。次に、(ii) アクチン繊維を切断し短くする gelsolin タンパク 質を加えると、中央に位置するクラスターの割合が増え(図9b)、逆に、アクチン繊維の重 合を促し長さを伸ばす mDia2タンパク質を加えると、端に位置するクラスターの割合が増 加した(図9c)。以上の結果は、ブリッジ形成のしやすさを変化することでクラスターの位 置を制御できるという予想と一致しており、綱引きモデルの確からしさを裏付けた。



図9: (a) 架橋タンパク質 α-actinin を加えた場合の DC-ratio の変化。右はアクトミオシン・ブ リッジの模式図。(b) アクチン切断タンパク質 gelsolin を加えた場合の DC-ratio の変化。(c) ア クチン繊維の重合促進タンパク質 mDia2 を加えた場合の DC-ratio の変化。

2.7 アクトミオシン・ブリッジの形成確率の理論モデル

これまでの実験から、アクトミオシン波とアクトミオシン・ブリッジがクラスターの位置 決定を担うという、綱引きモデルを支持する結果を得た。しかし、クラスターの位置が「液 滴サイズに依存して決まる」という点は説明できていない。

アクトミオシン波は、周期的に発生するという特徴的な時間スケールをもち、クラスター を液滴中央へ運ぶ駆動力となる。では、アクトミオシン・ブリッジが形成される特徴的な時 間スケールは、どのように決まるのだろうか?これら二つの時間スケールが、液滴サイズに よって変化すると考えると、時間スケールの大小によってクラスターの位置決定を説明でき る(図10a,c)。



図10: (a) アクトミオシン波の発生周期 T と、アクトミオシン・ブリッジが形成されるのにか かる時間スケール τ<sub>p</sub>の大小によって、クラスターの位置が決まる。(b) アクトミオシン・ブリッ ジの形成過程を単純化したモデル。各時間ステップ τ に、各サイトに架橋タンパク質が結合 / 解離を繰り返す。すべての架橋サイトが結合されたとき(時刻 τ<sub>p</sub>)、ブリッジは収縮してクラ スターを端に運ぶ。(c) 波の周期とブリッジの形成時間スケールの大小関係でクラスターの位 置が決まる。

アクトミオシン・ブリッジが力を生み出すためには、アクチン繊維上のすべての架橋サイトが、架橋タンパク質によって結合される必要がある (図10b)。長さLのアクチン繊維でRの距離を架橋するためには、N = R/L 個の架橋サイトが必要である。架橋タンパク質がランダムに各サイトに結合すると考えると、N 個のサイトが同時に埋まる確率は (1/2)<sup>N</sup> =  $(1/2)^{R/L}$ である。この確率は、液滴サイズが大きくなるにつれて指数関数的に減少するため、ブリッジの形成にかかる時間  $\tau_p$ は、液滴サイズが大きくなるにつれて指数関数的に増大する (図10c)。よって、この綱引きモデルでは、小さい液滴ではブリッジ形成の時間スケールが短いためにクラスターが端に位置し、大きい液滴では波の周期の時間スケールが短いため にクラスターが中央に行くという形で、クラスターの位置決定メカニズムを説明できる (図10c)。

綱引きモデルによるクラスターが端に存在する確率 (edge-probability)の計算は実験結果 を定量的に再現した (図11a)。さらに、理論モデルと数値シミュレーションにおける架橋タ ンパク濃度とアクチン繊維の長さの変化は分子摂動実験 (図9)の傾向を再現し、対称性の破 れがアクトミオシンの綱引きによって決まるメカニズムの妥当性を裏付けた (図11b)。



図11: (a) 綱引きモデルの理論計算と実験結果 (コントロール) の比較。(b) 数値シミュレーショ ンと理論モデルの比較。アクチン繊維が長く、架橋タンパク質が多いほど、クラスターは端によ りやすいという実験結果を再現している。右図は数値シミュレーションのアニメーション。

#### 2.8 議 論

マウスの卵母細胞では、アクトミオシンによって紡錘体が細胞の表面に移動して減数分裂 を行う。移動の失敗は、先天性欠損などの障害を引き起こす[5]。本研究で明らかにした対 称性のメカニズムは、細胞サイズを変化できない生きた細胞の対称性の制御原理にも新しい 理解を与える。また、本研究で特定した対称性を制御するタンパク質の候補(架橋タンパク質、 重合促進タンパク質)は、減数分裂の失敗を防ぐ方法へ新しい洞察を与えると期待される。

さらに本研究では、アクチンの繋がりを記述する理論モデルを構築した。このような、要 素間の繋がりを記述する理論は「パーコレーション理論」と呼ばれ、多孔質物質の流体の浸透 から感染症の伝搬まで多様な現象を記述する。これまで、精製タンパク質を用いたバルクの 空間でのアクトミオシンのパーコレーション現象の報告例はあるが、本研究ではパーコレー ション現象が細胞内の位置決定に働いていることを定量的に初めて示したという点で意義深 い。この結果は、細胞の中にもパーコレーション転移などに関わる新しい非平衡系の普遍法 則が隠れている可能性を示唆しており、パーコレーション現象で現れるスケーリング指数(シ ステムサイズに依存しない普遍的な定数)の探究など、新しい研究の展開も期待できる。

## 3. 対称性の破れから自発運動へ

P. Curie が "Asymmetry creates phenomenon." と表現したように、非対称性はさらなる 現象の引き金となる。生きた細胞では、対称性の破れが関与する最たる現象として、細胞運 動が挙げられる(図12a)。細胞運動は発生過程や創傷治癒など、様々な生命現象の基礎を成 し、物理的な解析も進められている。しかし、従来の研究では動きの動態に着目しており、「な ぜ動くのか」という問いに迫る研究はほとんど無い。細胞内では膨大な数の分子がひしめき 合っているが、シンプルにアクチンとミオシンだけで運動を作り出せるのか?そのような単 純化から、細胞運動の本質的な力学的原理が明らかになると期待される。本研究では、膜と アクトミオシンの相互作用を強固にし、運動する液滴の再構成に成功した(図12b,c)。細胞 運動のように高度に組織化された運動が、一様なアクトミオシンから生じるメカニズムを、 アクティブ・ゲルの物理的原理から探求した。



図 12: (a) 細胞の自発運動。(b) クラスターの位置対称性の破れ。(c) クラスターの位置対称性 の破れに誘起される液滴の自発運動。右図は液滴形状の時系列変化。

#### 3.1 液滴の最適な運動速度は界面との摩擦力で決まる

液滴は、アクトミオシンの波とは反対方向に運動を行う(図12c)。液滴の上下はチャンバー と接着している実験系であることから、アクトミオシンの波と界面の摩擦力が駆動力として 考えられる。液滴と壁との相互作用を変化するため、液滴を拘束するチャンバーの高さを変 化した(図13a)。液滴は境界と接している場合に運動し、運動は境界との接着面積に依存す ることが示唆された(図13b)。

このような液滴を拘束する境界条件に依存した運動速度は、接着相互作用と液滴に働く流

体の粘性摩擦によって説明できる(図13b)。定性的には、チャンバーが高いと液滴との接着 面積が減少し、アクトミオシン波による収縮力が外壁に伝わりにくい。他方、十分狭いとき は、周囲の流体から受ける粘性摩擦が支配的になる。したがってその中間に、液滴の運動速 度に最適な領域が現れる。具体的に流体摩擦と駆動力の釣り合いから液滴の運動速度を計算 し、実験のふるまいを再現した(図13b)。

アクトミオシン波による摩擦と境界との相互作用は生きた細胞運動でも確認されているこ とから[6]、細胞組織など狭い空間の移動にも、境界形状と細胞サイズで最適な運動速度が 決まる可能性がある。運動速度にピークがあることは、生化学的なシグナル伝達に頼らず、 ランダムな細胞運動のみで目的地となる固有の密度をもつ細胞組織までたどり着ける利点が あると考えられる。



図13:(a) チャンバーの高さを変化した場合の液滴の運動。重心の軌跡を虹色で示している。 (b) 液滴の運動速度のアスペクト比依存性。運動速度は液滴の直径で規格化している。青い点 は実験データ、四角とエラーバーはアスペクト比0.1毎の平均値と標準偏差、黒線は理論モデ ルによるフィッティングを表す。

#### 3.2 1次元流体デバイスでの細胞運動速度と波の相関関係

さらにアクトミオシン波と運動の関係を定量的に探るため、液滴を一次元のマイクロ流路 に封入した実験系を構築した(図14a-b)。これにより、液滴の運動が一次元に拘束されるため、 波と運動の定量的な解析が可能となる。液滴の運動速度とアクトミオシン波の蛍光強度の解 析から、波が生じた場合に液滴の速度が上がることがわかった(図14c)。この結果は、液滴 の運動にアクトミオシンの波の周期性が重要であることを示唆しており、アクトミオシンを 介した摩擦力による運動のメカニズムをより定量的に支持する。



図14:(a)マイクロ流体デバイスと流路の模式図。(b)マイクロ流路に封入された液滴の運動。 (c)液滴の運動速度とアクトミオシン波の蛍光強度の比較。

## 4. まとめと今後の展望

本研究では、細胞サイズの区画に拘束された一様なアクトミオシン系から、細胞内の対称 性、そして細胞運動という、マルチスケールにわたる組織化がどのように現れるのかを探究 した。人工細胞は、複雑な細胞環境を単純化しているため、細胞運動のような一見複雑に見 える現象の背後に隠れた、シンプルな力学原理を見出すことができる。この利点を活かし、 細胞区画における位置対称性の制御原理、そして対称性の破れたネットワーク収縮という単 純なメカニズムによる自発運動など、細胞区画に拘束されたアクティブ・ゲルの新しい非平 衡物理学を明らかにした。今後はこれらのダイナミクスの理論解析からその非平衡力学に迫 り、流体デバイスや微細加工技術などの最新技術を駆使した実験系と組み合わせることで、 アクティブ・ゲル非平衡物理学の新展開を生み出してゆく(図15)。

生命の中にある物理法則が次々と明らかになりつつあり、生物物理学と非平衡物理学は、 互いに歩みを進めることで大きな転換期を迎えている。今後も新しい実験技術や理論モデル の開発によって、人工細胞のボトムアップ・アプローチを駆使したさらなる細胞機能の探究 が可能になるだろう。



図15:波・変形・運動を統一的に理解する力学的原理の解明へ向けた本研究のまとめ。

## 参考文献

- [1] M. Yamaguchi, E. Yoshimoto & S. Kondo, Pattern regulation in the stripe of zebrafish suggests an underlying dynamic and autonomous mechanism. *PNAS* **104**, 4790-4793 (2007).
- [2] J.G. Bermudez, H. Chen, L.C. Einstein & M.C. Good, Probing the biology of cell boundary conditions through confinement of Xenopus cell-free cytoplasmic extracts. *Genesis* **55** (2017).
- [3] R. Sakamoto, et al. Tug-of-war between actomyosin-driven antagonistic forces determines the positioning symmetry in cell-sized confinement. Nat. Commun. (2020).
  DOI: https://doi.org/10.1038/s41467-020-16677-9
- [4] J. Prost, F. Jülicher & J. Joanny, Active gel physics. *Nat. Phys.* 11, 111-117 (2015).
- [5] B. Leader, *et al.*, Formin-2, polyploidy, hypofertility and positioning of the meiotic spindle in mouse oocytes. *Nat. Cell Biol.* **4**, 921-928 (2002).
- [6] M. Bergert, *et al.*, Force transmission during adhesion-independent migration. *Nat. Cell Biol.* 17, 524-529 (2015).