

# 中国力学学会优秀博士学位论文奖推荐表

( 2020 年度 )

填表日期：2021-07-02

论文题目	群体细胞动力学的理论与实验研究		
作者姓名	林绍珍	获得学位所在单位	清华大学 航天航空学院
答辩日期	2019-05-28	获得学位日期	2019-07-03
二级学科	其他	论文涉及研究方向	生物力学
导师	冯西桥 教授	导师研究方向	生物力学
作者手机		E-mail	
CSTAM会员	否	会员号	
推荐单位/理事 联系人	冯西桥 教授	联系人E-mail	
联系人手机		是否获校优秀博士 论文	是

攻读博士学位期间及获得博士学位后一年内获得与博士学位论文有关的成果（包括学术论文、专著、获奖项目和专利项目，限填8项）

1.	Lin S. Z., Li B., Lan G., Feng X. Q. Activation and synchronization of the oscillatory morphodynamics in multicellular monolayer. <i>Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)</i> 114, 8157 – 8162 (2017).	5.	Lin S. Z., Bi D., Li B., Feng X. Q. Dynamic instability and migration modes of collective cells in channels. <i>Journal of the Royal Society Interface</i> 16: 20190258 (2019).
2.	Lin S. Z., Xue S. L., Li B., Feng X. Q. An oscillating dynamic model of collective cells in a monolayer. <i>Journal of the Mechanics and Physics of Solids</i> 112, 650 – 666 (2018).	6.	Lin S. Z., Ye S., Xu G. K., Li B., Feng X. Q. Dynamic migration modes of collective cells. <i>Biophysical Journal</i> 115, 1826 – 1835, (2018).
3.	Lin S. Z., Chen P. C., Guan L. Y., Shao Y., Hao Y. K., Li Q., Li B., Weitz D. A., Feng X. Q. Universal statistical laws for the velocities of collective migrating cells. <i>Advanced Biosystems</i> 4, 2000065 (2020).	7.	Lin S. Z., Li Y., Jing J., Li B., Feng X. Q. Collective dynamics of coherent motile cells on curved surfaces. <i>Soft Matter</i> 16, 2941 – 2952 (2020). (封面论文)
4.	Lin S. Z., Zhang W. Y., Bi D., Li B., Feng X. Q. Energetics of mesoscale cell turbulence in two-dimensional monolayers. <i>Communications Physics</i> , accepted.	8.	Lin S. Z., Li B., Xu G. K., Feng X. Q. Collective dynamics of cancer cells confined in a confluent monolayer of normal cells. <i>Journal of Biomechanics</i> 52, 140 – 147 (2017).

### 论文的主要创新点及学术影响:

群体细胞动力学研究是生物力学领域的前沿课题。论文通过实验、理论和模拟，深入系统地研究了单层多细胞系统的群体动力学行为。主要创新点如下：1. 通过活细胞成像实验和速度场分析，发现了群体细胞运动速度满足q-高斯分布；2. 建立了群体细胞运动的理论模型，揭示了细胞主动运动能力、细胞间相互作用等的影响规律，提出了一个新的控制受限空间群体细胞迁移模式的无量纲数；3. 建立了群体细胞形貌演化的力-化学耦合模型，阐释了群体细胞振荡的规律，发现了力学信号调控群体细胞振荡的门控机制。研究成果发表在综合类顶级期刊《PNAS》、固体力学领域顶级期刊《JMPS》、生物力学领域顶级期刊《Biophys J》，以及《Commun Phys》、《JR Soc Interface》、《Soft Matter》等国际重要期刊上，其中第一作者SCI论文11篇（含1篇封面论文），第二作者SCI论文4篇。



推荐意见: (不超过300字)

论文选择单层多细胞系统的群体动力学行为进行研究,是一个理解生命、面向医学的选题。结合实验、理论和模拟,取得了跨学科研究的新颖成果,发展了群体细胞动力学研究的新方法。论文已入选清华大学优秀博士学位论文(一等)。  
论文逻辑严谨,创新性突出,成果丰富。相关结果发表在国际顶级期刊以及固体力学、生物力学等领域的国际重要期刊上,已被引用112次。论文不仅发现了群体细胞运动普遍的统计力学规律,建立了群体细胞运动和形貌演化的新理论,而且揭示了群体细胞运动模式和形貌振荡的新机制。相关工作得到了多位国内外著名学者的重点引用与正面评价(详见综合介绍材料),显示了其在力学、生物学与医学工程等领域的重要科学价值。

(推荐单位填写此栏)

声明:本单位承诺,所提供的推荐材料真实有效,愿意承担相应责任。如产生争议,保证积极调查处理。

学位评定委员会主席: \_\_\_\_\_

单位公章:

推荐单位负责人签字:

年 月 日

(中国力学学会理事推荐填写此栏)

声明:本人承诺,所提供的推荐材料真实有效,愿意承担相应责任。如产生争议,保证积极调查处理。

推荐人(签名):

电话:

电子邮箱:



# 博士学位论文综合介绍材料

## 论文基本信息

论 文 题 目：群体细胞动力学的理论与实验研究

培 养 单 位：清华大学 航天航空学院

学 科：力 学

作 者：林绍珍

指 导 教 师：冯西桥 教 授

副指导教师：李 博 副教授

完 成 日 期：二〇一九年五月

## 1. 作者基本情况

林绍珍，男，1991年生。本科就读于清华大学航天航空学院工程力学系（2009年8月至2013年7月），期间课程平均成绩91.5分。2019年7月获得清华大学力学博士学位，导师为冯西桥教授。攻读博士学位期间课程平均成绩92.5分。在国际顶级期刊《Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.》（简称PNAS）、固体力学顶级期刊《J. Mech. Phys. Solids》、生物力学重要期刊《Biophys. J.》和《J. Biomech.》，以及《Adv. Biosys.》、《Commun. Phys.》、《J. R. Soc. Interface》、《Soft Matter》等国际重要期刊上发表SCI论文15篇，其中第一作者11篇，第二作者4篇。上述论文已被SCI引用112次。发表在著名期刊《Soft Matter》上的论文被遴选为当期封面论文。获邀担任《Scientific Reports》等SCI期刊的审稿人。近年来，多次参加国内外重要学术会议并做学术报告。主要荣誉奖项有：2013年获清华大学博士新生奖学金；2017年获博士研究生国家奖学金；2019年被评为清华大学优秀毕业生、北京市优秀毕业生，其博士学位论文入选为清华大学优秀博士学位论文（一等）。2019年10月至今，在法国马赛大学做Postdoctoral Researcher，合作导师为生物物理学领域知名学者Jean-François Rupprecht教授。

## 2. 论文选题意义及国内外研究现状

群体细胞动力学现象广泛存在于胚胎发育、伤口愈合、肿瘤侵袭等生理或病理过程中，且对这些过程起着重要调控作用。群体细胞动力学涉及细胞骨架自组装和生化信号转导的调控、细胞间以及细胞与微环境间的复杂相互作用，因而是力学与生物学交叉领域中一个具有挑战性的前沿课题。群体细胞动力学研究不仅具有重要的科学价值，有助于发现和揭示新的物理规律，推动力学、物理、生物、化学等相关学科的发展，而且在疾病诊断、医疗健康等领域具有非常可观的应用前景。近十年来，这一研究领域日益受到重视，并已有越来越多的研究从各个方面探究群体细胞动力学行为的规律以及背后的机制，发现了许多异于宏观、异



于传统的群体细胞动力学行为。然而，由于生物系统的复杂性和多样性，群体细胞动力学异常复杂，涉及的影响因素方方面面。对群体细胞动力学行为的研究目前还很不充分，仍然有很多亟待研究和阐明的课题。本论文围绕这一力学与生物、化学等多学科交叉的前沿课题，重点关注如下三个科学问题：

一、研究群体细胞形貌振荡的力学机理及其生物学意义，揭示果蝇胚胎发育背部闭合过程群体细胞振荡出现和逐步消失的原因。这类研究涉及细胞形变与其内部复杂生化信号通路的力-化学耦合，要求不同学科之间的深度交叉，研究难度大。

二、揭示群体细胞运动的一般统计力学规律及其生物学意义。这类研究要求对各类代表性细胞开展大量而系统的群体运动实验。需要采用统计力学方法科学地分析数据，挖掘不同细胞系统群体运动的共性规律，并用统计力学理论加以解释，难度大。

三、建立平面基底和复杂曲面基底上群体细胞运动的一般模型，解释相关实验现象，并预测复杂环境下群体细胞运动的新规律。这类研究涉及细胞与细胞间以及细胞与微环境间的复杂相互作用。需要开展跨学科的理论建模和分析，研究难度大。

### 3. 论文的主要创新点及学术影响

针对上述科学问题，本论文采用生物力学和统计力学方法，结合实验测量、理论分析和数值模拟，对单层多细胞系统的群体动力学行为进行了深入系统的研究。综合应用力学、生物学、化学等多个学科的知识，在现象、机理、理论三个方面取得了如下创新性成果：

**一、考虑细胞变形与肌球蛋白活性的时滞负反馈生化调控通路，建立了单层多细胞系统形貌动力学的力学-化学耦合模型，揭示了群体细胞振荡的力学机制，发现了力学信号调控群体细胞振荡的重要门控机制。**

群体细胞形貌振荡现象存在于很多形貌发生过程中。然而，群体细胞振荡内在的力学机理以及外载荷的调控仍然模糊不清。鉴于此，作者研究了单层多细胞群体形貌振荡的规律和机制。考虑细胞变形和细胞内肌球蛋白活性之间的负反馈调控，建立了描述单层多细胞系统形貌动力学的力-化学耦合模型。据此揭示了群体细胞振荡的物理机制：细胞振荡源于细胞形变和肌球蛋白活性之间负反馈调控的动力学失稳—Hopf 分岔。以果蝇胚胎羊浆膜组织群体细胞振荡现象为例，研究了群体细胞振荡的模式、极化、同步化等。利用 Hopf 分岔理论，分析了力载荷和边界约束对群体细胞振荡的调控，发现了力学信号调控群体细胞振荡的重要门控机制。理论分析和数值模拟均揭示边界约束诱导的力载荷强弱调控果蝇胚胎背部闭合过程羊浆膜组织群体细胞振荡的出现和消失。进一步将该力-化学耦合的时滞负反馈顶点模型推广至更一般的形式，以研究具体生化信号转导通路对群体细胞形貌演化的调控。以 RhoA 效应器通路为例，建立了刻画细胞形貌演化的一般模型。该模型可以反映 RhoA 效应器通路的各个生化反应环节对群体细胞振荡的调控。

这项研究综合考察了细胞力学性质、生化信号通路、外载荷以及边界约束对群体细胞形



貌振荡的调控,深化了对胚胎发育过程的认识,具有重要的生物学意义。研究成果发表在国际顶级期刊《Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.》(2017, 114, 8157–8162)和固体力学顶级期刊《J. Mech. Phys. Solids》(2018, 112, 650–666)上。其中,发表在《Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.》上的文章被清华大学新闻网积极宣传报道(网址:<https://news.tsinghua.edu.cn/info/1007/53978.htm>)。近2年来,此项工作已被引用37次。其中,国际著名力学专家高华健院士(《Soft Matter》, 2019, 15, 8441)和浙江大学季葆华教授(《J. Mech. Phys. Solids》, 2020, 137, 103860)分别在其最新论著中对此项工作进行了多次引用,充分肯定了此项研究的重要意义。最近,基于我们的研究,奥地利科技学院的Edouard Hannezo教授(生物力学领域知名学者,EMBO Young Investigator获得者)和日本京都大学的Tsuyoshi Hirashima教授在其《Nature Physics》(2020, doi: 10.1038/s41567-020-01037-7)文章对我们的工作进行了重点引用,肯定了它在细胞动力学研究领域的理论价值。此外,德国马克斯·普朗克光科学研究所的著名学者Jochen Guck教授(《Sci. Rep.》, 2019, 9, 17031)、法国格勒诺布尔-阿尔卑斯大学的知名学者Pierre Recho教授(《Phys. Rev. E》, 2018, 97, 012410)、美国杜克大学的知名学者Glenn S. Edwards教授(《Phys. Rev. E》, 2018, 97, 062414)、美国普渡大学的知名学者Hector Gomez教授(《Arch. Comput. Method Eng.》, 2019)等也都在其论著中对此项研究给予了正面评价。

**二、建立了平面和曲面基底上群体细胞运动的理论模型,揭示了细胞主动运动能力、细胞间相互作用以及基底曲率对群体细胞运动模式、特征尺度和密度波动的影响规律,提出了一个新的控制受限空间群体细胞迁移模式的无量纲数。**

在群体迁移过程中,细胞与细胞间以及细胞与外部微环境间的相互作用可导致各种不同的群体迁移模式。然而,细胞间的社会相互作用、细胞所处空间的几何约束以及基底曲率对群体细胞迁移模式的调控及其机制尚不清楚。作者考虑细胞主动运动能力和细胞间相互作用,建立了群体细胞运动的主动顶点模型。揭示了两种典型的细胞间社会相互作用—局部对齐和接触抑制迁移—对单层多细胞系统的群体运动模式、特征尺度和密度波动的影响。从本征涡尺度与空间约束尺度竞争的角度阐释了受限空间内群体细胞迁移模式转变的机理。例如,对于圆域内的细胞单层,当圆域半径较小时,细胞单层呈现整体旋转运动模式;而当圆域半径较大时,细胞单层呈现局部旋涡运动模式。进一步类比传统的层流-湍流转捩过程,提出了一个新的控制受限空间群体细胞迁移模式的无量纲数。该无量纲数综合考虑了细胞密度、细胞活性、细胞弹性以及空间约束几何尺寸对群体细胞运动模式的调控,可以统一描述任意有限域内群体细胞运动的模式选择。此外,考虑细胞单层的弯曲能,建立了曲面基底上群体细胞运动的理论模型,探究了几种典型曲面基底上的群体细胞迁移模式,并分析了细胞单层的曲率和弯曲刚度对群体细胞迁移的影响。

该项研究揭示了细胞活性、细胞间相互作用、几何约束以及基底曲率对群体细胞运动模式的调控,阐明了实验中观测到的多种群体细胞运动模式产生的力学机理,为群体细胞动力



学研究提供了理论指导。研究成果发表在生物力学顶级期刊《Biophys. J.》(2018, 115, 1826–1835) 和《J. Biomech.》(2017, 52, 140–147)、著名综合类期刊《J. R. Soc. Interface》(2019, 16, 20190258) 以及软物质领域重要期刊《Soft Matter》(2020, 16, 2941–2952) 上。其中, 发表在《Soft Matter》上的文章作为研究亮点入选为当期封面。近一两年来, 该项研究已被引用 40 次。其中, 生物力学领域著名学者 Xavier Trepats 教授(西班牙巴塞罗那大学)和 Benoît Ladoux 教授(法国雅克·莫诺德研究所)多次重点引用此项研究成果(《Annu. Rev. Condens. Matter Phys.》, 2020, 11, 77–101; 《Soft Matter》, 2019, 15, 2798; 《Biophys. J.》, 2019, 117, 1–15; 《Biomech. Model. Mechanobiol.》, 2018, 17, 1037–1052)。例如, Xavier Trepats 教授和美国普林斯顿大学的知名学者 Ricard Alert 教授合作发表在国际顶级综述期刊《Annu. Rev. Condens. Matter Phys.》(2020, 11, 77–101) 上的论文对我们所建立的主动顶点模型进行了多处引用, 充分肯定了模型的科学价值。Benoît Ladoux 教授发表于国际知名期刊《Soft Matter》(2019, 15, 2798) 上的文章对此项研究有 2 处引用, 长达约 70 字。美国威斯康星大学麦迪逊分校的知名学者 Jacob Notbohm 教授发表于国际顶级期刊《Phys. Rev. X》(2020, 10, 011016) 上的文章采用我们的理论方法研究了牵引力和应力纤维对群体细胞迁移的影响, 并对我们的理论模型进行了 3 处重点引用, 长达约 120 字。塞尔维亚贝尔格莱德大学的 Ivana Pajic-Lijakovic 教授发表在国际知名期刊《Front. Phys.》(2020, 8, 585681) 上的综述论文对我们的结果、结论有 3 处引用, 长达约 90 字, 充分肯定了该项研究成果。此外, 美国普林斯顿大学的 Daniel Cohen 教授(《eLife》, 2020, 9, e58945)、西班牙萨拉戈萨大学的 Jose Manuel Garcia-Aznar 教授(《PLoS Comput. Biol.》, 2019, 15, e1006395)、澳大利亚昆士兰大学的 Hamid Khataee 教授(《Sci. Rep.》, 2020, 10, 8128) 等国外学者, 以及我国西安交通大学的徐峰教授(《Nano Lett.》, 2019, 19, 5949–5958)、西北工业大学的邢辉教授(《Chin. Phys. B》, 2018, 27, 116201) 等国内学者也在其论著中积极评价、引用该项研究成果。

**三、通过活细胞成像实验, 系统研究了儿种代表性单层多细胞系统的速度分布规律和能谱结构, 发现了群体细胞运动速度满足  $q$ -高斯分布, 且具有与传统湍流不同的能量分布特征, 揭示了其生物力学机理。**

在群体细胞运动过程中, 各细胞表现出非均匀但协调的运动行为。这种协调运动受到更高层次的统计力学定律的控制。目前, 统计力学已成功应用于描述孤立细胞的运动和多细胞系统的某些几何、拓扑性质。然而, 群体细胞系统的动力学统计规律目前尚不清楚。通过大量活细胞成像实验和 PIV 速度测量方法, 我们系统研究了儿种代表性单层多细胞系统中群体细胞运动速度的统计规律, 发现群体细胞运动速度满足  $q$ -Gaussian 分布。分布参数  $q$  与细胞类型无关且对基底刚度不敏感, 揭示群体细胞运动在统计力学层面的普遍性规律。进一步采用 Tsallis 统计力学理论解释了群体细胞运动速度分布的物理基础, 并揭示了活细胞系统的非广延性。给出了两个表征群体细胞系统非广延性的表征参数, 即速度分布参数  $q$  和细胞速度平均值–均方根曲线斜率  $k$ 。此外, 研究了单层多细胞系统所自发形成的介观尺度细胞



湍流的能量特征。分析了单层多细胞系统动能和拟涡能间的定量关系及其分布规律。探究了介观尺度细胞湍流的能谱结构,并将其与传统的宏观尺度被动湍流作对比,揭示其定量差异。并利用所建立的主动顶点模型,再现了实验观测到的单层多细胞系统介观尺度湍流的现象和能量特征。

该项研究通过对四种细胞类型的大量实验测量和分析,揭示了在不同细胞系统中群体细胞运动内在共性的统计力学规律,对于群体细胞动力学研究具有指导意义。相关成果发表于国际著名期刊《*Adv. Biosys.*》(2020, 4, 2000065)和《*Commun. Phys.*》(已正式接收)。相关研究成果刚发表不久便已引起学术界的关注。例如, Tsallis 统计力学理论创建者、巴西著名物理学家 Constantino Tsallis 教授在这项工作发表不久便主动发来邮件,寻求合作进一步推进这项研究工作。此外,作者曾受邀分别在法国居里研究所 (Institut Curie) 和 雅克·莫诺德研究所 (Institut Jacques Monod) 做 45 分钟报告介绍该项研究成果,得到与会者的一致称赞和认可,其中包括法国居里研究所的著名生物物理学家 Jacques Prost 教授和法国雅克·莫诺德研究所的著名生物力学家 Benoît Ladoux 教授。在这项研究成果发表不久, Jacques Prost 教授便通过 ResearchGate 主动向作者索要发表在《*Adv. Biosys.*》上的文章。

#### 4. 攻读博士学位期间及其后一年内发表的相关成果

- [1] Lin S. Z., Li B., Lan G., Feng X. Q. Activation and synchronization of the oscillatory morphodynamics in multicellular monolayer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 114, 8157–8162 (2017).
- [2] Lin S. Z., Xue S. L., Li B., Feng X. Q. An oscillating dynamic model of collective cells in a monolayer. *Journal of the Mechanics and Physics of Solids* 112, 650–666 (2018).
- [3] Lin S. Z., Chen P. C., Guan L. Y., Shao Y., Hao Y. K., Li Q., Li B., Weitz D. A., Feng X. Q. Universal statistical laws for the velocities of collective migrating cells. *Advanced Biosystems* 4, 2000065 (2020).
- [4] Lin S. Z., Zhang W. Y., Bi D., Li B., Feng X. Q. Energetics of mesoscale cell turbulence in two-dimensional monolayers. *Communications Physics*, accepted.
- [5] Lin S. Z., Bi D., Li B., Feng X. Q. Dynamic instability and migration modes of collective cells in channels. *Journal of the Royal Society Interface* 16: 20190258 (2019).
- [6] Lin S. Z., Ye S., Xu G. K., Li B., Feng X. Q. Dynamic migration modes of collective cells. *Biophysical Journal* 115, 1826–1835, (2018).
- [7] Lin S. Z., Li Y., Jing J., Li B., Feng X. Q. Collective dynamics of coherent motile cells on



curved surfaces. *Soft Matter* 16, 2941–2952 (2020).

- [8] **Lin S. Z.**, Li B., Xu G. K., Feng X. Q. Collective dynamics of cancer cells confined in a confluent monolayer of normal cells. *Journal of Biomechanics* 52, 140–147 (2017).
- [9] **Lin S. Z.**, Li B., Feng X. Q. A dynamic cellular vertex model of growing epithelial tissues. *Acta Mechanica Sinica* 33, 250–259 (2017).
- [10] **Lin S. Z.**, Zhang L. Y., Sheng J. Y., Li B., Feng X. Q. Micromechanics methods for evaluating the effective moduli of soft neo-Hookean composites. *Archive of Applied Mechanics* 86, 219–234 (2016).
- [11] 林绍珍, 陈鹏程, 李博, 冯西桥. 群体细胞动力学研究进展. *科学通报*, 65 (2020).
- [12] Li Z. Y., Zhang D. Q., **Lin S. Z.**, Li B. Pattern formation and defect ordering in active chiral nematics. *Physical Review Letters* 125, 098002 (2020).
- [13] Chen P. C., **Lin S. Z.**, Xu G. K., Li B., Feng X. Q. Three-dimensional collective cell motions in an acinus-like lumen. *Journal of Biomechanics* 84, 234–242 (2019).
- [14] Gao E., **Lin S. Z.**, Qin Z., Buehler M. J., Feng X. Q., Xu Z. Mechanical exfoliation of two-dimensional materials. *Journal of the Mechanics and Physics of Solids* 115, 248–262 (2018).
- [15] Xue S. L., **Lin S. Z.**, Li B., Feng X. Q. A nonlinear poroelastic theory of solid tumors with glycosaminoglycan swelling. *Journal of Theoretical Biology* 433, 49–56 (2017).





## 中国力学优秀博士论文奖推荐表附件材料

### 1、博士学位论文（共4个附件）

- (1) 博士学位论文\_第1部分.pdf
- (2) 博士学位论文\_第2部分.pdf
- (3) 博士学位论文\_第3部分.pdf
- (4) 博士学位论文\_第4部分.pdf

### 2、学位证书（共1个附件）

- (1) 博士学位证书.jpg

### 3、CSTAM会员证（共0个附件）

### 4、获得成果栏中学术论文的刊物封面、目录及论文首页（共16个附件）

- (1) PNAS\_2017.pdf
- (2) JMPS\_2018.pdf
- (3) Adv Biosys\_2020.pdf
- (4) Commun Phys接收函.pdf
- (5) J R Soc Interface\_2019.pdf
- (6) Biophys J\_2018.pdf
- (7) Soft Matter\_2020.pdf
- (8) J Biomech\_2017.pdf
- (9) Acta Mech Sin\_2017.pdf
- (10) Arch Appl Mech\_2016.pdf
- (11) 科学通报\_2020.pdf
- (12) PRL\_2020\_2.pdf
- (13) J Biomech\_2019\_2.pdf
- (14) JMPS\_2018\_2.pdf
- (15) Journal of Theoretical Biology\_2017\_2.pdf
- (16) Soft Matter\_2020\_封面.pdf

### 5、专著封面和版权页（共0个附件）

### 6、获奖证书及专利证书（共5个附件）



(1) 清华大学优秀博士学位论文.pdf

(2) 清华大学优秀博士毕业生.pdf

(3) 北京市优秀毕业生.pdf

(4) 清华大学博士新生奖学金.pdf

(5) 博士研究生国家奖学金.pdf

7、其他有助于评选的材料（共1个附件）

(1) 博士毕业证书.pdf

中国力学学会优秀博士学位论文

