

聚焦全球科技前沿和创新趋势

——首届复旦科技创新论坛报告摘编

12 月 17 日,首届复旦科技创新论坛在复旦大学开幕。来自近 20 所国内外高校的学界精英齐聚复旦,围绕“信息安全与生物医学两大领域的科技创新”展开了一场精彩的学科前沿对话与交流。

复旦科技创新论坛由复旦大学主办,复旦大学高等学术研究院承办,中植企业集团赞助。论坛旨在通过搭建全球视野下的交流与分享平台,聚焦全球科技前沿领域和创新趋势,落实国家创新驱动发展战略,推动上海建设成为具有全球影响力的科技创新中心。

图灵奖获得者、美国麻省理工学院教授希尔维奥·米卡利(Silvio Micali),诺贝尔生理学或医学奖获得者、美国麻省理工学院教授罗伯特·霍维茨(H. Robert Horvitz),计

算生物学的奠基人之一、美国南加州大学教授迈克尔·华特曼(Michael S. Waterman),国际著名免疫学家、美国耶鲁大学医学院教授陈列平四位国际顶尖的科学家在首届论坛上作主旨报告。

据介绍,复旦大学高等学术研究院以促进顶尖人才国内外学术交流,推动学科前沿发展与交叉融合,产生重大学术新思想和哺育学术新人才为己任,通过发挥学校高等学术交流机制与院系、医院和研究机构的学术交流、人才引进机制之间的桥梁作用,寻找引进国内外顶尖人才开展高等学术交流与研究,在提升复旦大学高等学术交流统筹组织能力、提高学校学术交流层次以及构筑学校学术高峰等方面发挥出日益显著的影响力和号召力。



证明:连接人类理性与复杂世界

图灵奖获得者、美国麻省理工学院教授希尔维奥·米卡利(Silvio Micali)

证明,不仅是学术界或象牙塔里关注的重点,它在整个世界都有巨大的应用,尤其是电子世界。

那么,什么是证明呢?在我们的数学传统中,可能最早证明可以追溯到 2500 年前的希腊。

如果我们的证明是线状或者图像,那么证明就会变得非常具体:如果 A 能够证明 B,B 能够证明 A,这个线性就会持续下去。但是这样的过程非常烦琐,我们希望花的时间越少越好。

我们能不能找到更高效的验证过程?当我们要证明问题的复杂程度急剧上升,原来简单的证明方法就不能解决问题了,那我们就需要一个新的证明理念。首先证明要非常简单,而且有非常好的结构,显示你对这个问题本身的认识。

最终证明的核心究竟是什么?我认为真的证明有两个特点,首先是真实的论述是可被证明的,第二是错误的表述是不被证明的。

我现在想说一个新的理念,即互动式的证明,这跟我们传统的证明是不一

样的,正好是它的反面。它可以在更为复杂的论证当中进行高效证明,甚至可以想办法去证明有多种解决方案的问题。在我看来这是非常具有普适性的证明方式。

这些新的证明可以用在什么地方?比如云计算。我们的问题是,有没有一个高效的方法去服务以云信息作为存储平台的高效机制?因为计算能力可能要比我们传统意义上的资源(包括水体、土壤、空气和我们所生活的世界)要更为超前和重要。大家可以看到,整个证明过程和验证过程很重要,也是非常实际的。

另一个概念是密码。我们每天都在使用密码和口令打开一些金融设备和系统。密码可以通过无数次的计算和无数次的验证后得到。如何确保密码的更新和加密是需要思考的问题。

在电子商务中,我们应该充分利用电子世界为我们提供的便利,做一些原本在真实世界中无法做到的事。而正确性和隐私是我们在证明过程中需要关注的问题。

另外,还有其他一些方式的证明。比如采样证明,即你只需要验证其中的一两个字节就能够进行验证。还有一种叫做 SNARKS 证明,相关的证明寻找起来也相当容易,一些证明材料可以在任何时间、任何地点获得。

我们在证明领域还有一些最新的工具,比如理性的证明。我们把真相看作是可以进行比较容易计算的函数最大化。当你告诉我真相,我可以对你的这种证明进行非常容易的计算。这种传统的证明方法已经存在了数千年的时间,是在整个证明领域自然的发展。

爱情、战争和证明有什么共同性呢?当我们对某些事情很关注的时候,这看上去就像爱情一样,在证明过程当中我们需要有互动,爱情和战争都有非常多的互动。

事实上,在证明过程当中,我们确实需要投入很多精力,甚至在一场又一场的战争中,我们需要投入我们的大脑和感情,个人的历史以及对美的感受。

其实证明也是你们头脑当中的东西,比如说我相信某一样是可证明的,是正确的,证明可以让我们头脑中理性的现实和思考连接起来。尤其当人类社会生活的复杂度越来越高,这种证明将变得越来越有用,尤其在证明一些复杂系统和,比如说在气候变化上面,这样一些新的方式将使证明变得非常高效和有用。

对于气象学家和复杂系统的专家而言,他们可以用新式来进行证明。在证明过程当中,它连接着我们的过去、现在和未来。



生物大数据时代的基因组学

计算生物学的奠基人之一、美国南加州大学教授迈克尔·华特曼(Michael S. Waterman)

自从人类在地球上诞生,就开始对生命产生了好奇。尽管达尔文在 1849 年出版了《物种起源》,生物学仍然是一种描述性的学科,同时他的“物竞天择”理论也在当时引起了很大的争论。无论如何,《物种起源》都让人们用理性的态度去看待人类的起源。

达尔文说,生物学的一切都难以理解,除非我们把它放在进化的角度来看。跟物理学相比,生物学的发展建立在理性基础之上是很久之后的事情。在我看来,生物学的发展需要生物、工程学,以及计算科学的发展推动。

另外一个理由是,生物学的方程要复杂得多。我们在生物学、遗传学方面所能给出的任何的程序、方程或者等式都不是决定性、最终性的。

计算生物学与 DNA 测序

基因组学科是什么?基因组就是基因物质的组合,把遗传特性统一传到下一代的基本物质,它应该是一个染色体的集合。

从分子结构的角度看,DNA 看起来太简单了——只是四个碱基对、双螺旋结构的。我们讲到人类基因组学是指整套基因遗传信息的记忆组,包括如何用 ATGC 来对它的剪接序进行测序。

目前执行过的最大的测序项目之一从 1990 年开始持续了 10 年。到 2001 年,我们又有了一个新的进步,在 DNA 测序方面成本不断降低,速度不断加快,这为我们的计算分析方法施加了压力,我们必须有一个全新的方法。我们从 18 世纪最伟大的数学家

莱昂纳多处找到了灵感。在他的指引下,我们发现了桥梁理论。这条河上有七座桥,问题在于你只有一次机会必须完全跨过七座桥。从计算角度出发是非常难的。

最早的路线就是从纯粹的数据分析角度,找到了一条非常简捷的路线。我们发现对于数据的读取本身就是一条桥梁,即你只需要读取一次就可以找到一次桥梁。

接下来我们再谈数据。那么多数据在我们的数据库当中怎么去运用呢?达尔文留下的学术遗产是基因数和基因组学,和基因组学的宏观学是相通的,就是我们如果从一个小的基因组出发,就可以推到另外一个更大范围内的基因组的表现方式。

1990 年后推出了一个 Blast 算法,其目的就是延续上世纪 80 年代早期,针对海量数据如何在分子生物学当中运用软件进行相似性的比较和测序。我们再来看一个叫做 PCR 的反应,因为分析 DNA 需要我们对几百万个相似复制对进行检测,同时一个 PCR 的连锁反应是一种非常好的、能够用尽可能少的分子来做尽可能复杂的拓展和多元化复制很好的方法。

PCR,即多聚酶的连锁反应被广泛应用,比如说法医学,在锁定证据、追逃犯,让蒙冤者申冤方面能够起到很大的作用。

同时,在基因测序方面,如果有一些足够过硬的证据,就能够起到很重要的证据的作用。

生物学已成为大数据科学

我们再看一下基因与疾病的关系,我们知道基因的突变往往会被用来解释某些遗传性的疾病,在一些复杂的疾病当中,可能会需要数百、数千甚至数

百万个基因在这个范围内寻找基因变异、基因突变。这本身是非常困难的。

再简单介绍一下基因网络,现有很多基因互动和合作的数据,我们有各种各样的大数据,基因的表现以及测序都会产生很多的大数据。所有的这些大数据都需要我们有更多的计算和实验室的实验,以便真正地去理解在这些大数据之下,非常重要的本质。

在这一领域,需要大量的技术和计算机的计算能力,以帮助我们更好地理解解领域产生的大数据。这种下一代的测序技术,让我们能够更好地了解基因。

对于想减肥的人来说,每天会发现自己增重一点点,你可以说这是细菌在你身上聚集的结果,但是你真的没有办法减掉你身上的脂肪。细菌对我们的生活有影响,对我们的健康都有影响。

这是宏基因组学,这里有各种各样的重要科学问题需要我们面对,我们的每一个指尖可能有不同的细菌群落,我们中指跟我们的无名指之间的细菌群落可能就不一样。我也不知道这意味着什么,但是这确实是一个非常令人着迷的问题。我们需要有非常强大的计算能力来帮助我们进行下一代的基因测序工作。

在 2012 年,我们开发了一种新的技术,让我们能够用更简单的方法对于基因物质进行改变和重组。它其实已经改变了我们的医药产业和研究方法,它甚至可以改变遗传给你的基因。这听上去是个非常危险的技术,该不该进一步发展下去,应该是由社会来决定,而不是由具体的科学家来决定的。

现在我想告诉大家,生物学很大程度上已经成为了大数据科学。计算机帮助我们存储计算和传输数据,它将在很大程度上决定生物科学的发展。我们可以看到,大数据已经成为 DNA 组学非常重要的一个部分。



理解细胞凋亡 驱动治癌研究

诺贝尔生理学或医学奖获得者、美国麻省理工学院教授罗伯特·霍维茨(H. Robert Horvitz)

基础科学研究是驱动力。应用科学非常重要,但是没有基础科学作为平台,便没有任何科学可以被应用。基础科学能够带来在应用领域方面的发展,比如质数,比如假设和理论等,都成为了激发和创造一些科学领域最新成就的基础。包括在密码学、逻辑学等方面最新的进展都是基于这些理论所产生的,这些都造福了我们现代化的世界。

因此,基础科学理论的研究必须,也应该成为我们未来研究的驱动力,世界各国、各地区的政府都应该把基础科学研究放在一个重要地位中。因为没有任何商业组织和公司能够在这个方面有任何独立的建树,只有在大学和科研机构中,通过科学家的重视才能够开展。

在我的发言中,我会采取一个非常必要的方法来跟大家作一个介绍。这些应用之后带来更多的是生物领域中全新理念的出现,这些理念的出现也会进一步深深地影响到我们医学发展和人类健康。

程序性的细胞死亡指的是一种作为动物发展过程中自然出现的死亡过程。在整个动物体发育过程中,有很多动物体没法存活下来,这些死亡被称作程序性的死亡,是自然演化和进化史中自然发生的变化。

其实 95%以上的体内血液中的细胞,都会在其发育的各个过程中出现死亡,因此程序性的死亡在我们生物体的发育过程中,是非常常见的现象,不管是动物还是人类都是如此。

如果我们生物学方面的原则发生了错误,就会导致一系列的疾病。脑创伤不是说它被撞死了,而是说会导致细胞的凋亡,因此会不断拓展开去,导致整个细胞无法继续生存。其实从本质上来讲,是程序性的细胞死亡在错误细胞环境中出现了错误的死亡。

几年前,我们开始理解程序性的死亡,从而确保体内失调的状况得到较好的控制。我们选择了一个非常小而容易研究的动物——秀丽隐杆线虫,它可以很快地通过繁殖和增加来进行大数据采集和大样本的分析,而且也能够运用在其他的生物体上进行应用。

我们要从它身上找那些变异的细胞,应该死亡的细胞没有凋亡肯定会出现变异。我们对那些发生变异的基因进行研究,就会发现究竟是什么样的信息决定了程序性细胞的死亡。

首先我们找到了一个通路,这个通路由四个步骤组成,每个步骤都会有一些特别的基因参与。

首先动物体内每一个细胞都要做一个决定,继续生存下去还是进行死亡流程,那些决定死亡的细胞必须要执行这样的死亡程序,并最终死亡。这个死亡细胞最后会被周边细胞所吞噬,最后死亡细胞的残害必须要降解,我们在每一个步骤当中都会找到相对应的参与基因。

这四个步骤可能听起来比较抽

象,具体来说,首先要找到标志物,然后把它“杀掉,毁尸,最后是灭迹”。

由此,如果我们知道在整个通路当中有那些基因的参与者,就可以寻找一些合适的疗法。有一些蛋白保护细胞不让他们死亡,如果我们能够用某种医药的方式来激活,就可以发生作用。反之,如果我们能够抑制某些保护基因细胞的表达的话,我们就可以促进这些细胞的死亡,比如促进癌症细胞的死亡。对线虫的研究确实能为很多癌症治疗带来曙光。

我们从这样一个非常抽象、非常深奥、非常奇妙的自杀和他系的比较过程中能够得到什么样的结论呢?

其实从我的角度来看,我觉得这是非常重要的。比如说癌症。之前跟大家说了,传统癌症的治疗方法,包括化疗和放疗都会杀死细胞,它们也会杀死正常细胞和病态细胞,但是大多数过程都是非常有毒性的。其实或许可以有一个非常小的治疗窗口,而在这个非常小的治疗窗口中,癌细胞要比其他小的细胞更加容易受到治疗影响而死亡。

也就是说,哪些细胞更容易死亡,这个问题不难理解。有人设置了一个列表,其实这个列表和其他体内的敏感性是不一样的,那么这个过程会自我约束并且也能够通过这种自杀和他杀性的研究带来一种对于现有细胞敏感度的再认识。如果的确这样的话,我们可以对它进行很好地管理。如果能够做到这一点,很可能导致好的治疗方法出现,尤其是最终带来癌症治疗方法的出现。



抗 PD-L1 和 PD-1:癌症治疗的突破路径

美国耶鲁大学医学院教授、国际著名免疫学家陈列平

程当中是起作用的,但是在正常细胞的扩展以及在正常细胞的复制过程当中是不起作用的。因此,它不会对于正常细胞组织产生破坏。

谈到之前大型肿瘤细胞的缩小,这是只有在第一期临床实验当中得出的结论。我们总结了不同类型的肿瘤,差不多在 400 个癌症病人身上实验之后,我们发现,接受治疗后,不管是肿瘤的尺寸、大小规模以及内在毒性,都在不断减小。

到了 2012 年,我们发现 PD-L1 是一个生物标志物,我们开始知道,整个通路是怎么工作的,是怎样关闭人类的免疫系统的。我们也找到了所谓的抵抗系统,之后可以发现我们所做的所有临床实验如何在过去把那么多的药物进行研发和批准。

这个系统是怎么工作的?关键在于我们要知道这个系统工作的原理,然后再知道怎么运营。现在还没有那么远,只能做到初期。

如何让这个组织产生免疫力不至于产生肿瘤呢?当我们把肿瘤旁的抗原注入到正常的淋巴组织中时,淋巴组织就会产生相应的 T 细胞,T 细胞得到了抗原的警报,就被激活。

在肿瘤初诊过程当中,你可以在血液当中测出 TE 的细胞,但是 TE 出现的情况下,肿瘤仍然在不断增长。这些 TE 在进入肿瘤过程中会遇到一些问题,因为 T 细胞很少能够成为肿瘤表面膜的组成部分。

所以我们这里需要一些所谓的肿瘤蛋白质,当这些疫苗检测到相应的肿瘤蛋白质后,就会把自己变成一个抗原来增强被激活的 T 细胞数量。最后,有的 T 细胞的活跃度会更好,有效性会更高

但是,这些个 T 细胞只有很小部分才能真正进入到肿瘤区域。这就需要 PD-1 和 PD-L1 治疗方法当中需要攻克的难点,需要我们对肿瘤的微环境进行调整。

首先我们要关注肿瘤所在区,就是病灶的免疫调节,同时我们的目标是由肿瘤所引发的免疫缺损,只有在肿瘤不少 T 细胞控制情况之下,才会解决这个问题。

原来的免疫系统会对这些肿瘤细胞进行攻击,但是攻击完一段时间后,免疫系统会把自己关闭。细胞治疗之所以对很多病人没有效果,是因为 T 细胞、淋巴细胞没有进入到肿瘤所在区域,更谈不上对肿瘤发起攻击。同时可以看到我们所有的治疗是对于肿瘤的微环境,就是这样一个原则。

现在我们知道整个领域进展非常快。首先我们要找到能够接受这种治疗的,能够对这种治疗有反应的病患,这已经成为我们非常重要的问题。

PD-L1 是去年以前研发出来,也是我们现在使用最多的筛查标准。根据我们的治疗,我们认为应该往前移,在化疗之前就进行抗 PD-1 和 PD-L1 的治疗,因为化疗本身会对人体免疫系统产生一定的损害。对现在多数晚期的病人,我认为可以进行组合式的治疗。

现在很多组合治疗的选择并没有太多的科学依据,人们只是随机地这种可能的组合放到了一起,我觉得这不是一种正确的做法,还有耐受的克服。很多人对治疗目标不能进行相应的反应,这是我们需要克服的一个困难。

目前,科学仍然滞后于我们的现实,因此我们现在只能做一些随机的组合,从而进行工作的开展。

(本版文章由余茜整理)