

About George Church

吳俊廷 2020.08.31

A Man from the Future?

Very often, as I wander through life, I'll get that old feeling that I've come back from the future, and I'm living in the past. And it's a really horrible feeling.
-George M. Church

2017

2017 年時代雜誌公布當年最具有影響力的 100 人(TIME100)，有政治，娛樂，藝術，科學，運動各個領域雄霸一方的角色，像是美國總統 Donald Trump, Amazon CEO-Jeff Bezos，美國超級盃冠軍 Tom Brady 等等。其中，美國知名主持人 Stephen Colbert 推薦了一位科學家-George Church¹。So who is George Church? George Church 是美國國家科學院院士及工程學院院士，雖尚未得到諾貝爾獎，但在哈佛大學有世界最大的實驗室之一，是十幾間生技公司的 co-founder，超過一百家生醫公司的顧問 (其中不乏像 Roche 的大公司)，其科研經費多是富人捐獻，遠遠超過得過諾貝爾獎的科學家。George Church 確實在生技界打造了一個帝國，那他是如何做到的？

2018

2018 年開始我在 Church lab 做博士後研究，每天，我走進一間看似平凡無奇的實驗室，映入眼簾的是掛在走道上的一個 poster。是的，每間實驗室都會貼一些海報，紀念或宣傳科研成果。不過這張 poster 是這間偌大實驗室裡唯一的海報 (另外 George 的辦公室也貼了一張海報，請見第三段)，上面的第一作者是多年前 George 的博士班學生-Jay Shendure²，裡面的內容是劃時代的貢獻-第一個 Next Generation Sequencing (NGS) 的實驗成果。NGS 的發明從此改變了生醫界的研究，讓我們可以以比之前超過百萬倍的速度讀取基因體的資料。現今所有關於 genome, transcriptome 的 data，都是源自於這張海報的成果。而在 NGS 發明十幾年後的現在，這個技術非常普遍，只要你遵照 protocol 的程序去做，很容易就做得出來，看起來並不困難。但在當年，所有人都在用傳統的 sequencing 方法，沒有人想到能夠發明出這麼高通量的方法去讀取 DNA，那 George Church 是如何做出來的？難不成就像他自己說的，他是一個從未來回到過去的人？如果我有時光機的話，我也可以從現在回到過去，輕易地重複這個實驗，把 NGS 做出來，從此揚名立萬。

1998

時光快轉，當年年輕的 Jay Shendure, 哈佛 MD PhD program 的菁英學生加入 Church lab，他選擇加入他的實驗室因為他知道他的老師是一位公認的天才，但他並不知道他老師特別的程度遠超過他的想像。一天，他老師 George 遞給了他一張紙條，上面寫了 5 個 project，這 5 個 project 他看完，他感到非常吃驚，他想說他老師是不是剛剛嗑了藥？怎麼寫出的 project 都是如此瘋狂如此遙不可及？(筆者第一次與 George meeting 完後也有相同感覺)看起來都是要至少做二十年才做得

出來的 project。裡面其中一個 project 描述的是以超過百萬倍的速度讀取 DNA，而這後來成為 NGS。就如同 Jay Shendure 描述的，這個 project 在當年是常常非常困難的，在 Jay Shendure 大部分的博士生涯，他的實驗都是失敗，但儘管每次他的 lab meeting 裡沒有做出東西，George 聽完後總是微笑地說“Great”。事實是，George 並不特別，他並沒有打破物理定律發明時光機，他只是有廣大的科學知識，超人的想像力和直覺，及堅毅的決心³。記得一次他跟我說 “when we started to do NGS, we thought it’s going to take us 60 years. At the end it only took us 6 years”。

Synthetic Biology

Synthetic biology is mostly about developing and applying basic engineering principles- the practical matters that help transform something academic, ivory-towerish, pure, and sometimes self-indulgent of abstract into something that has an impact on society and possibly even transforms it.

-George M. Church

What I cannot create, I do not understand

-Richard Feynman

西元前一萬年~現在

約西元前一萬年開始，這個時期的人類開啟了一個改變人類文明的革命-農業革命。農業革命是人類開始控制自然界其他生命的濫觴。在人類懂得控制生命之前，必須與大自然搏鬥，靠著狩獵或採集生存。當人類開始懂得耕作(控制植物)和畜牧(控制動物)之後，就能大量的生產維持生命的能量來源，這造成了人口的大量增長，並且人不需再過放牧的生活，而造成了城市的發展。最早的農作物可能是發生在西元前 17000 年，一種叫做 emmer wheat 的麥類，這種麥最早出現在亞洲，後來傳到埃及王國。隨著文明進步，人類創造出其他改良的農作物，增加了農作物的產量。後來人類能夠控制的生命越來越小，時光快轉到 20 世紀，1970 年開始，第一波的“synthetic biology”出現了，人類利用大腸桿菌 E.coli 去製造醫療用途的蛋白質-insulin, erythropoietin, monoclonal antibodies 等等。透過改造 E.coli 而讓 E.coli 變成生產工廠是 synthetic biology 的濫觴。現在在 21 世紀，第二波的 synthetic biology 已經出現了，透過更複雜的改變細胞，讓細胞做一些以前做不到的事，像是 induced pluripotent stem cells (cell therapy), CAR-T(cancer)等等。

2005~未來

但 George Church 對世界的想像並不僅止於此，他認為，未來將會有第三波的 synthetic biology-“synthetic genomes”。Synthetic genome 的目標是，未來我們將製作出全新的 genome (也就是尚未存在的生命) 以達到特殊需求。以現在的技術當然我們還遠遠做不到，因為 genome 實在太複雜了，我們光是了解它都不完全，更遑論製造它。但身為一個始終追逐著未來(或想要回到未來)的人，George Church 和其他科學家(BioFab- David Baker, Drew Endy, Jay Keasling…等等) 在 2005 年起草了一個 “BioFab manifesto”，描述要將 biological engineering 轉變成一個新的 industry，這將幫助提供發展及製造許多合成 synthetic genomes 所需要的技術。他

們將 biological engineering 類比為 silicon chip technology, 希望可以打造一個生物科技的矽谷, 而提出了這項工業要發展的藍圖。後來大致分成幾個方向: 1) recombinant DNA applied to metabolic engineering (2) bio-mimetics (3) evolution (4) instrumentation (5) genome engineering.

這其中一個成功的案例是上述 BioFab 之一的 Jay Keasling, 他成功地透過改造 genome 的方式而讓本來不會生產 artemisinin (抗瘧疾藥) precursor 的 yeast 能夠生產 artemisinin precursor, 而且透過不同的改造能讓生產量變成一開始的億萬倍。這個公司(Amyris)後來將這個專利 license 給 Sanofi 去製造 artemisinin.

另外一個案例是透過 genome engineering 去製造 biofuel (生物燃料)。從生物製造燃料以取代傳統石油 (雖然石油如果真的是從古代微生物演變而來, 應該也算是生物燃料) 的出發點是, 石油的分配總是受政治的牽制, 並且以石油作為燃料會增加溫室效應, 相反的, 如果能從生物經由光合作用固碳, 產生碳氫化合物作為燃料, 則可以減緩溫室效應。同樣在 2005 年, George 和其他 co-founders 成立了一個 start-up-LS9, 這個 start-up 後來成功的將 cyanobacteria (會行光合作用的細菌) 製造 alkanes 的酵素移植到 E.coli 上, 使得 E.coli 能把糖類轉化為石油。這個公司在 2010 年拿到 Presidential Green Chemistry Award, 只是因為使用這種方法製造 biofuel 還是難以和傳統的石油製造競價 (要製造石油只要拿個鑽子鑽洞再吸上來, 成本極低), 所以這間公司後來在 2013 年轉賣給其他公司。值得一提的是一家叫 LanzaTech 的公司成功地用 yeast 把 CO₂ 生成 ethanol, 而用來作為車子和飛機的部分燃料。時至 2020 年的今日, synthetic biology 確實已形成一個不小的工業。

Homo Sapiens 2.0

We always overestimate the change that will occur in the next two years and underestimate the change that will occur in the next ten.

-Bill Gates

基因編輯時代

從 2013 年開始, 自從 CRISPR 技術問世, 在 2020 年的今天, 基因編輯(gene editing)已經是一個生技界耳熟能詳的名詞, 但早在 2000 年代, George 就開始了基因編輯的工作 (上述已提到一些), 在 2009 年發表在 Nature 的一個技術-MAGE(Multiplexed automated genome engineering), 是一個在 E.coli 裡能夠做到高通量和 multiplexed gene editing 的技術。MAGE 可以在一天測試高達 4×10^9 個 genomic variants。但 MAGE 無法在哺乳動物細胞裡實行, 所以他同時也在嘗試哺乳動物細胞的基因編輯的方法。後來, 華裔科學家張鋒博士到 Church 實驗室當博士後研究員, 便開始進行哺乳動物細胞基因編輯的實驗, 一開始是用 TALEN 這個 enzyme。後來 UC Berkely 的 Jennifer Doudna 發現了 Cas9, Church 實驗室的 Prashant Mali 和北京大學畢業的哈佛博士生楊璐涵⁴就用 Cas9 做基因編輯, 同時, 張鋒後來自己在 MIT 當了教授, 也開始了同樣的工作。兩個實驗室同時間作出了用 Cas9 做基因編輯的方法-CRISPR, 同時在 Science 發表 back to

back 的文章⁵。從此，另外一個劃時代的貢獻誕生了，CRISPR gene editing 徹底改變了生醫的研究（也成了一個貼在 George 辦公室的海報）。

後基因編輯時代

當 George 發表了 CRISPR 的文章，他收到了一封來自麻州總醫院（Massachusetts General Hospital）一位醫師的信，這位醫師從 CRISPR 看到了一個改變醫療的希望：xenotransplantation（異種移植）。Xenotransplantation 並非一個新的想法，因為器官移植始終是供不應求，等待移植的病患通常都要等待幾年才有適合的器官，所以早在 1990 年代，就有 xenotransplantation 的想法，也就是從動物上移植器官到人類身上。雖然從動物身上拿就不會有供應問題，但同樣的會有免疫排斥反應，所以並不可行。但是有了 CRISPR 之後，就有可能透過基因編輯的方法改造豬，使得豬的器官和人類是免疫相容的—至少從我們對免疫分子的了解，理論上是可行的，但實際上呢？還真得做了才知道。George 將這個 xenotransplantation 的工作交給了楊璐涵。身為中國人的楊璐涵想必知道中國利用死刑犯捐獻器官這種不人道的方式，給了她許多動力，後來楊璐涵創了一間 start-up, Egenesis。Egenesis 一開始拿到了 Bill Gates Foundation 的資金，在 2018 年 Science 發表了一篇文章：基因編輯的豬誕生了，這隻豬有 62 個 genomic locus 被編輯，是世界上第一個同時具有這麼多基因編輯的生物。在 2019 年，Egenesis 在 Series B 拿到了 100M 美元的資金，繼續朝異種移植的路邁進。

Interstellar Life

Logic will get you from A to B. Imagination will take you everywhere.
-Albert Einstein

西元 2XXX 年

So where is imagination going to take us? Elon Musk 說他不想在地球上死掉，他要去火星，但假設人類有一天去了火星，火星會是人類的終點嗎？或許不是。在 SpaceX 風靡的這個年代，另外一個更遠大的計畫正默默的進行著。這個 project 叫做“Starshot”，由知名 Venture Capitalist-Yuri Milner, 已故物理學家史蒂芬霍金 (Stephen Hawking) 和 Facebook 創始人祖克柏 (Mark Zuckerberg) 創立的。這個 project 是根據一個 UC Santa Barbara 的物理學家 Philip Rubin 提出的 proposal 創立的，僅僅在實驗階段就獲得了 100M 美元的資金。Starshot 是以一種全新的推進方式-light propulsion，用光來推進飛行器。這個方式可能可以推進小的飛行器（大約數公分及數公克），但是速度可以到達光速的五分之一。藉由這個速度，可以在 20 年的時間飛出太陽系外，到達太陽系外的其他星系。而其中一個目標是最接近太陽系的 Alpha Centauri 星系，距地球約 4.37 光年。其中的一個行星，Proxima Centauri b，可能是比火星還更適合生命居住的地方。那麼送一個數公分的飛行器飛出太陽系外能做什麼？一個數公克的飛行器雖然小，但是如果以這麼快的速度飛行，還是無法降落，以這麼快的速度衝到大氣層會產生原子彈的能量，所以只能飛過行星而無法降落。如果只有拍拍照和收集一點宇宙物理學的數據可能太可惜了。George 提議，我們可以送一個奈克(nanogram)的東西過去，如果只是一個奈克的話，可能可以安全地降落而不會爆炸（當然也得解決如何減速的問題）。那我們可以送什麼東西過去呢？George 說，一個人類細胞的重

量大約是一奈克，我們可以送一個細胞過去，想辦法 program 它讓它可以自我複製分化成一個生物體，而這個生物體可以架設儀器傳送資訊給地球，用光來傳送資訊，這樣星球/星系間資訊的傳播就可以以光速進行。

The Baby Steps

Rome was not built in a day

生物科技的技術發展，往往是十年練一劍，必須有數年的 R&D, 才能有最終的產品。這背後必須有龐大的資金支持。George 心中的夢想，很多非常遙遠，離 end product 太遠，投資人是不會投資創業的，那有什麼策略呢？策略之一是所謂的“Baby steps”，也就是通往遠大目標的路上，創造一些小的目標，這些小的目標或許不是你最終想做的事，但是如果能做到這些小目標，會離最終的大目標更近一些，重要的是，這些小目標如果達成的話，會有一些可以賣的 end products。一但有了市場，就可以吸引投資，開始創業了，一但最終賺錢了，就可以吸引更多投資往真正想做的目標前進。簡單來說，以小公司養大公司或是以近公司養遠公司。

舉一個例子，George 想做的事情之一是 Aging Reversal，也就是減緩老化，減緩老化和延長壽命不完全一樣，如果只是延長壽命，則人可能可以活得更久，但只是在衰退的年齡增加年數，減緩老化指的是人類可以在不衰退的年齡活得更久。這個 project 有兩個難度，第一個是科學上的難度，要如何減緩老化？這並不容易，第二個是倫理上的難度，今天假設我們真的可以這麼做了，但社會上很多人可能不會同意，FDA 可能也不會同意。那要怎麼樣朝這個遠大的目標邁進？後來我們實驗室的一個博士後研究員想出了一個方法，我們先不做人的 aging reversal，我們先做寵物的 aging reversal，實際上是，寵物的死亡確實是人類的一個缺憾，很多人養了十幾年的狗死掉了，就像失去家人一樣傷心，所以如果真能做到寵物的 aging reversal，這市場是存在的，而且還是很大的市場（美國人養寵物的比率很高）。倫理上，因為是動物，所以也比較沒有問題。但就科學上，要在動物上實現 aging reversal 也沒這麼容易，所以這個 postdoc 就先在實驗室發展出能夠在狗身上做基因治療的病毒載體 (AAV)- 利用這個病毒載體就可以有專利，並且能展現出能夠在狗身上做基因治療的可能，在未來，可能可以透過一些和 aging reversal 相關的基因，用基因治療的方法實現 aging reversal。以這個例子來說，狗的 aging reversal 是人的 aging reversal 的 baby step，而發展狗的 AAV 則是狗的 aging reversal 的 baby step，這個 postdoc 在 2019 年創業了 (Rejuvenate Bio)，朝 aging reversal 的目標前進。

另外一個例子是上述提到的 Egenesis。Egenesis 的目標也是非常困難的，我們並不知道是不是真的能把豬改造成和人類免疫相容。要做到這點，至少要在豬身上改十個以上的基因，首先，我們並不知道能不能在豬身上改造多個基因並且繁殖他們（大部分的基因編輯只做一到兩個基因的編輯）。所以楊璐涵首先做了一件事，他在豬的 genome 上用 CRISPR 編輯了 Porcine endogenous retrovirus gene (PERV)，這是豬基因體裡一個病毒的基因。選擇編輯這個基因的原因有兩

個。第一，在 1990 年代剛提出 xenotransplantation 時，有人覺得一但把豬的器官移植到人身上，豬基因體的 PERV 就有可能跳到人的基因體上，這有可能會活化這個病毒基因，造成病毒感染人類，雖然這個說法並沒有任何根據，但變成反對 xenotransplantation 的科學家的有力說詞。而一旦用 CRISPR 去編輯這個基因，這個病毒的基因就消失了，所以這個反對方的說法，即便真假不知，也是自然地消失了。從此不會有人用這個說法去反對 xenotransplantation。第二個原因是，PERV 在豬的基因體裏有 62 個 copy，楊璐涵用這個結果證明了在豬的基因體裡實現超過 10 個基因編輯是可能的，而且誕生的基因編輯豬具有繁殖能力能夠一直繁衍下去。楊璐涵這個結果發表之後，順利的拿到 Angel funding。以這個例子來看，聰明的選擇 baby step 是非常重要的，Egenesis 的目標是編輯出免疫相容的豬，但這個目標過於遙遠，楊璐涵一開始選擇編輯的基因雖然是與免疫反應毫無關聯的基因，但透過這個結果，他展現製造基因編輯豬的可能，同時也化解了某些人對 xenotransplantation 的疑慮，是一個重要的 baby step。雖然這些 baby steps 是一個宏大目標的一小步，但就科學上來說，每一個 baby step 地完成其實都不容易，可能也需要幾年的時間。所以從 business 的角度而言，能夠 strategically 想出恰當的 baby step 是很重要的。

A Person

"My grandfather looked at me, and after a bit of silence, he gently and calmly said, 'Jeff, one day you'll understand that it's harder to be kind than clever."

-Jeff Bezos

2018

2018 年秋天，實驗室舉辦了秋季 hangout，到 Cape Cod 附近 Marine Biological Laboratory 的小木屋過兩天一夜。不知為何我被分配了要負責載 George 和其他兩位同事。那天只見 George 拎了一個看起來破破爛爛用了十幾年的帆布袋，他坐前座，但因為後座也做了兩位同事，所以前座的位置比較窄，只見他六呎高的身軀蜷縮在我那台 Toyota 的前座，我問他要不要把前座的位置往後移加大，他說沒關係，謝謝，就這樣開了兩個小時到 Marine Biological Laboratory。George 撇開他那個瘋狂的科學腦袋，是一個 down to the earth person，和普通人看起來沒啥差別。當然，我寫這篇文章不是要造神，George 確有其缺陷，但 generally speaking，他除了是一個天才科學家，也是一個 kind and nice person。就我看來，他的成功，後者可能比前者還更重要一些。

註

1. George Church is Professor of Genetics at Harvard Medical School and Director of PersonalGenomes.org, which provides the world's only open-access information on human Genomic, Environmental & Trait data (GET). His 1984 Harvard PhD included the first methods for direct genome sequencing, molecular multiplexing & barcoding. These led to the first genome sequence (pathogen, *Helicobacter pylori*) in 1994. His innovations have contributed to nearly all "next generation" DNA sequencing methods and companies

(CGI-BGI, Life, Illumina, Nanopore). This plus his lab's work on chip-DNA-synthesis, gene editing and stem cell engineering resulted in founding additional application-based companies spanning fields of medical diagnostics (Knome/PierianDx, Alacris, AbViro/Juno, Genos, Veritas Genetics) & synthetic biology / therapeutics (Joule, Gen9, Editas, Egenesis, enEvolv, WarpDrive). He has also pioneered new privacy, biosafety, ELSI, environmental & biosecurity policies. He is director of an IARPA BRAIN Project and NIH Center for Excellence in Genomic Science. His honors include election to NAS & NAE & Franklin Bower Laureate for Achievement in Science. He has coauthored 537 papers, 156 patent publications & one book (Regenesi).

2. Jay Shendure 現為 Howard Hughes Medical Institute Investigator, Professor of University of Washington
3. 自從 COVID-19 三月在波城爆發後，George 至今未踏出家門一步，全世界能夠做到這點的恐怕不多。
4. 楊璐涵曾獲選 Forbes 30 under 30
5. 因為 CRISPR，張鋒與 Jennifer Doudna, Emmanuelle Charpentier 同獲唐獎

延伸閱讀

1. Regenesi: How Synthetic Biology Will Reinvent Nature and Ourselves. George Church and Ed Regis
2. Woolly. Ben Mezrich.