

What's fun in EE

臺大電機系科普系列

自我組合：自動自發的未來尖兵

陳和麟／國立臺灣大學電機工程學系教授

什麼是自我組合？

大家都玩過樂高嗎？樂高玩具組可以用簡單的方塊，組合出各種複雜的物品，像是星際大戰的戰鬥機、神鬼奇航的海盜船，或者海綿寶寶皮老闆的漢堡屋。但你有沒有想過，如果經由巧妙的設計，我們可以不用自己動手，只要把這些樂高方塊放在一個盒子裡搖一搖，均勻混合以後，這些方塊就可以自己組成我們所想要的東西呢？

事實上，這是可能發生的，而且已經發生在無奇不有的大自然中。白靄靄的雪花，亮晶晶的鑽石，以及各種礦物的晶體，都是「自我組合」的結果。

所謂自我組合，就是「大量簡單的物體，在沒有外在力量的干預下，自發性的組成某些複雜的結構。」在工程應用之中，不管是要蓋一棟房子或是組一輛汽車，一般的方法都是先設計出一個基本的藍圖，再將所需的零件一個個放到指定的位置組

合起來。如果能夠發揮自我組合的概念，反過來先設計出一組知道藍圖的「聰明」零件，只要將其混合就可以自動組成房子或汽車，將可以使工程所需要的時間大大縮短，也可以精簡所需的人力與物力。



圖一 雪花結晶（來源：Wikipedia）

當然，在現實生活中，如果要用自我組合的方式來組出房子或汽車這類大型的物體，可能只有魔術師才能做得到。但如果目標是用微小的分子來組成規則的晶體，早在一百多年前，化學家就已經使用自我組合的方式，在實驗室中製造出各種晶體。他們把這樣的過程叫做「長晶」。

近二十年來，有一群科學家想出利用 DNA 分子的自我組合，人工造出可操作的分子系統。這類的分子系統可以用來完成各種複雜的計算、組成各種精細的圖樣（如奈米電路），彌補目前製程上精確度的不足；甚至在生物、醫學等領域也有各種應用的可能性，是個充滿發展的新興領域。

自我組合的起源

自我組合最早的起源，是化學家俗稱「長晶」的過程。一百多年前開始，化學家將某些特定的分子集中在一起，並且適當控制它們所在的環境，讓這些分子能夠自發性的組合成各種我們想要的規律晶體結構。時至今日，長晶的過程已經演化成一個獨立學門，許多不同的長晶技巧都發展得相當成熟了，能夠以人工方式組出各種自然界中的罕見晶體。大家較常聽到的例子，可能是人工鑽石——碳分子在特殊環境（例如高溫高壓）下，組合成的鑽石結構。由於這種組合過程可以精細操控所形成的晶體結構，產生的圖形解析度比人工的光學蝕刻等方式更好，因此近十年來，陸續有研究人員開始把自我組合所產生的晶體，用來製作各種電學與光學的元件。

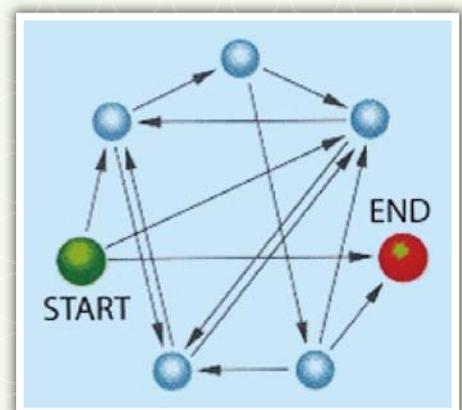
從 80 年代末，科學家開始探討採用 DNA 分子作為自我組合材料的可能性。DNA 分子的特性在於它三維結構的穩定性，兩股 DNA 序列是不是能互相組合，不是靠緣分，而是看「八字」——雙方的序列來決定；只有互補的 DNA 序列才能兩兩組合，就像是樂高方塊只有特定形狀的卡榫才能互相連接一樣。但幾乎任意兩股互補的 DNA 序列都可以互相結合，產生同樣的雙螺旋結構。依照這個特性，只要改變變接頭處的序列，就可以得到千千萬萬種擁有不同接頭的「DNA 樂高方塊」；而這些方塊，雖然外表的立體結構相似，但每一種都被限制只能和接頭相符的數種方塊結合。因此，我們可以根據這項遊戲規則，「命令」這些 DNA 方塊做出不同的組合形式。以此為基礎，科學家開始了一系列的實驗與探索。

Adleman 的漢米爾頓路徑解法

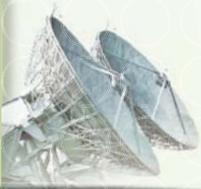
1994 年，Leonard Adleman（就是設計著名密碼系統 RSA 的“A”）首度將自我組合應用於計算。他利用 DNA 分子能夠自我組合的特性，來解出漢米爾頓路徑（Hamiltonian path）問題。

漢米爾頓路徑問題可以想成是一個設計旅行路線的問題。假設地圖上有 n 個不同的城市，已知某些城市之間沒有直達的道路或飛機航班，我們想知道從特定城市 X 出發，到另一特定城市 Y 結束，是否能夠不重複的將全部的城市都參觀一遍。如果存在這樣的一個路徑，這條路徑就稱為「漢米爾頓路徑」。漢米爾頓路徑問題是一個著名的計算難題，目前還沒有人找到簡單且有效率的判斷方法。

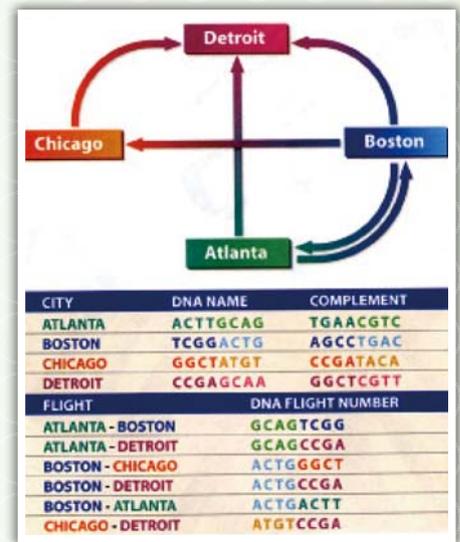
Adleman 的做法，是將每一座城市和每一條連接城市的道路都用一個特定的 DNA 分子來表示。每一個 DNA 分子都是長條型的雙螺旋結構，只有在兩端能夠和其他的 DNA 分子互相組合連接。如果某一條道路 L 連接城市 A, B，則代表道路 L 的 DNA 分



圖二 漢米爾頓路徑示意圖（來源：www.scq.ubc.ca）



子，一端只能和代表城市 A 的分子相連，另一端只能和代表城市 B 的分子相連。代表起點 X 和終點 Y 的分子，就只有一端能和其他分子相接，且能和它們相連接的分子，必定是代表從 X 出發的道路或代表能夠抵達 Y 的道路。Adleman 將大量代表城市及道路 DNA 分子放進溶液中，在短短幾秒鐘之內，這些 DNA 分子就能自我組成無數個奈米大小的晶體，每一個晶體都代表一個可能的旅遊路線。（其中包含未參觀到全部城市的路線和重複參觀部分城市的路線）。接下來，先利用電泳的方式，將所有總共行經 n 個城市（可能有某些城市經過兩次以上，另一些則沒有參觀到）的路線都挑出來，再利用親和力萃取的技術，將這些路線中所有城市都有參觀到的路線挑出來。在這樣的挑選之下，最後剩下來的路線必定是經過所有的城市恰好一次的，也就是我們所想要的漢米爾頓路徑。



圖三 漢米爾頓路徑 Adleman 解法
(來源: omega.cs.iit.edu)

在他的實驗當中，Adleman 成功使用 DNA 分子以自我組合的方法找到了七個城市的漢米爾頓路徑。（不過雖然 DNA 分子幾

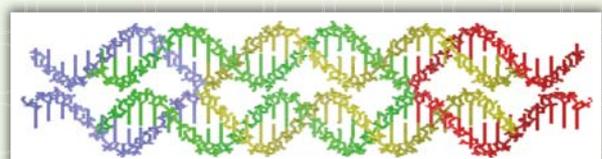
乎在混合的瞬間就完成了組合，但之後的電泳及萃取的過程，卻花了整整一週。）用 DNA 分子做計算的優勢在於只要很少量的溶液之中，就可以有大量的 DNA 晶體。讓每一個 DNA 晶體同時去猜測答案，團結力量大，即使是很困難的計算問題，也可以很迅速的把答案猜測出來。在 Adleman 完成他的實驗之後，陸續有其他科學家提出以自我組合的方式來解決如 3-SAT 和 Set-cover 等各種傳統電腦上的計算難題。

但是，這類自我組合的計算，所需要的分子總數，會隨著問題的複雜程度成指數增加。舉例來說，如果要 Adleman 所設計的方式來計算 70 個城市的漢米爾頓路徑，所需要的 DNA 分子數將會比宇宙中所有分子的總數要多上好幾個數量級！所以這一類的 DNA 計算，雖然具有很強的平行計算能力，但也有它的限制。

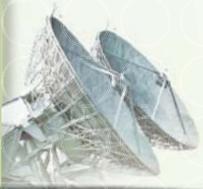
DNA 樂高拼圖

Adleman 的分子計算實驗中，雖然會製造出許許多多不同的 DNA 晶體，但每一個晶體仍然都還是固定的雙螺旋結構。在實際的應用中，如果我們希望分子自行組成一個微型電路或者一個微型天線等不規則的結構，這樣的自我組合以傳統的長晶方式就很難實現。

1992 年，Fu 跟 Seeman 提出以 DNA 組成的方塊取代 DNA 分子來做自我組合的想法。這一類的 DNA 方塊大致可以看成是一個二維長方形結構，每一個方塊的大小約為 14 nm*6 nm（大概是頭髮寬度的萬分之一左右）。這個長方形結構的四個角落分別接有一個單股的 DNA，可以和其他方塊四個角落的單股 DNA 互相吸引；換句話說，就是將原本只有兩個接頭的「DNA 樂高方塊」進化成四個接頭，增加組合的多元性。只要適當的安排這些單股 DNA 的序列，在室溫以及正常的壓力條件之下，這些方塊就可以互相組合，形成多樣化的晶體結構。原本他們的目標是以這些「DNA 樂高方塊」組出一大片規則的 DNA 晶體，可惜這類樂高方塊組合的錯誤率相當高，導致成品無法避免有許多瑕疵，就像織成的毛衣上漏針太多，成了「洞洞裝」。雖然 Seeman 自己的目的沒有達成，但他所創出四個接頭的「DNA 樂高方塊」，因為結構穩定，成為了接下來研究 DNA 自我組合相當好用的基本元件。



圖四 其中一種 Fu 跟 Seeman 所設計出的 DNA 方塊



1996年，Erik Winfree 首度建立了可以用來預測這類 DNA 方塊自我組合狀況的數學模型 Abstract Tile Assembly Model (ATAM)，並於 1998 年，在實驗室中使用了以 ATAM 設計出的 DNA 方塊，組出不同間距的條紋狀花紋來驗證 ATAM 的真實性。在此之前，自我組合研究中「DNA 樂高方塊」都是以複雜的 3D 立體模型來探討；Winfree 的 ATAM 成功將這些方塊的模型簡化，成為（尤其是對工程師）簡單易讀的「樂高方塊使用手冊」。這個模型隨即受到研究 DNA 自我組合科學家們的廣泛認同，以及工程師們的熱烈歡迎，並且實際應用在各種理論的探討及實驗設計上。

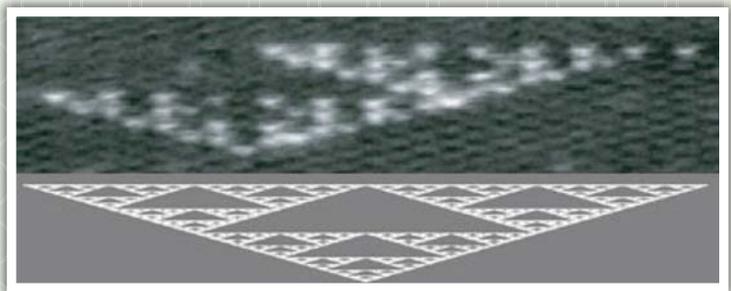
經由 ATAM 模型，科學家們在實驗室中成功製造出了許多不同的奈米 DNA 晶體，包含 Sierpinski Triangle (如圖五)和二進位計數器 (Binary counter) (圖六) 等。科學家更進一步利用 ATAM 的模型設計出了可以自我偵錯、自我修復的 DNA 方塊系統。就像電影魔鬼終結者裡的 T2000，當結構被破壞（例如被人打了一槍），缺口可以自動修復一樣，如果 DNA 方塊設計得當，當特定圖形的結構被破壞時，這些 DNA 方塊能夠自動還原修復出原圖形。有些 DNA 方塊系統，甚至在所組成的晶體被切成數片之後，就像海星一樣，每一片都可以重新成長為原先的目標晶體。

值得一提的是，Winfree 在他提出 ATAM 模型的同時，也證明了任何在現代的電腦上能夠完成的計算，都能夠由這些 DNA 方塊靠著自我組合來完成。隨後，科學家們也證明了要用 DNA 方塊來組出任何一種形狀或圖案，所需的 DNA 分子種類正比於描述該圖案所需要的位元數，即該圖案的 Kolmogorov complexity。也就是說，DNA 方塊在運算能力上不亞於現代電腦，所需要的資源和複雜度也可以與現代電腦匹敵。

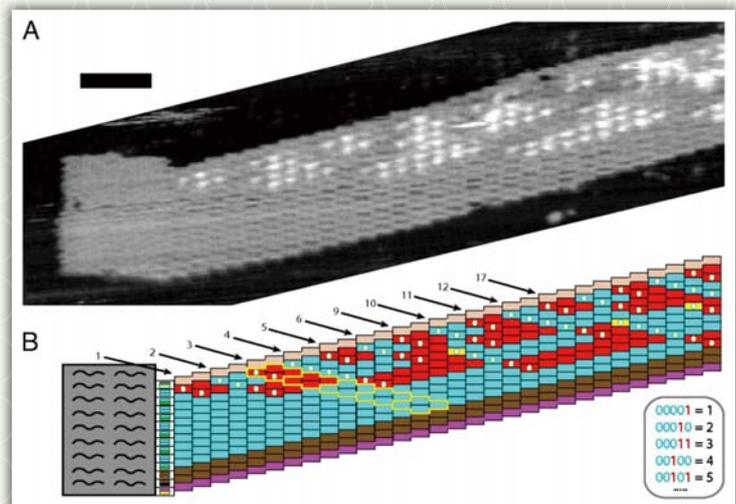
DNA 摺紙

Paul Rothemund 在 2006 年設計出另外一個 DNA 自我組合的系統，稱為 DNA 摺紙 (DNA origami)。有別於 DNA 方塊由小到大的組合，DNA 摺紙則是將一條極長（約 7000 個鹼基）的 DNA 分子序列摺疊成所要的形狀，就跟傳統的摺紙藝術有異曲同工之妙。

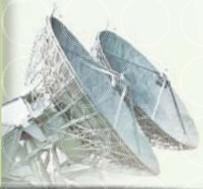
DNA 摺紙是將一條長度約有七千鹼基的單股 DNA 和許多長約三十鹼基的單股 DNA 混合在一起，每一條短的 DNA 會依據其上的序列，如同別針一般，以自我組合的方式將長的單股 DNA 上特定的兩小段固定在一起。只要適當地設計這些短的 DNA 序列，就可以如同折紙一般將長的 DNA 折疊出各種不同的二維結構，像是星星、笑臉、美洲地圖等等（如圖七）。之後，William Shih 更巧妙的利用 DNA 雙螺旋結構，將所形成的 DNA 晶體扭曲成各種所需要的 3D 立體結構（圖八）。



圖五 Sierpinski Triangle (來源：Algorithmic Self-Assembly of DNA Sierpinski Triangles, Paul Rothemund, Nick Papadakis, Erik Winfree, PLOS Biology 2004)



圖六 Binary Counter (來源：An information-bearing seed for nucleating algorithmic self-assembly, Robert D. Barish, Rebecca Schulman, Paul W. K. Rothemund and Erik Winfree, PNAS 2009)



DNA 摺紙系統雖然只能摺疊出固定大小的 DNA 結構，但是整個組合的過程不需要對實驗環境做精準控制，只要一個將混合溶液的加溫到接近沸騰再降回室溫的簡單過程，幾十分鐘就能在溶液內造出大量預先設計的 DNA 晶體，且製造的正確率極高，因此目前在半導體製程、蛋白質結構測定、奈米晶體定位等各種奈米科技的研究領域，都可以看到它的應用。

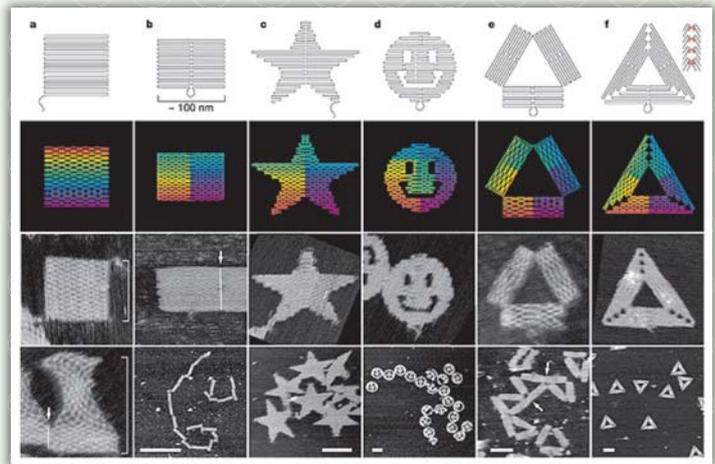
DNA 自我組合的應用與展望

除了用來解決複雜的計算問題、組合出各種不同的圖形以外，Niles Pierce 也提出了用 DNA 自我組合來治療癌症的構想。他將許多預先設計好的短 RNA 分子放入人體細胞之中。若細胞中含有某一段僅存在於癌細胞中的特殊 RNA，則放入的這些 RNA 分子可以此為起點，組成長的雙螺旋結構。這樣的結構，可以觸動人體的免疫系統，從而停止該細胞中的蛋白質製造，達成殺死細胞的效果。目前這樣的治療癌症方式在試管實驗中已獲得相當的成功，正朝活體實驗邁進。

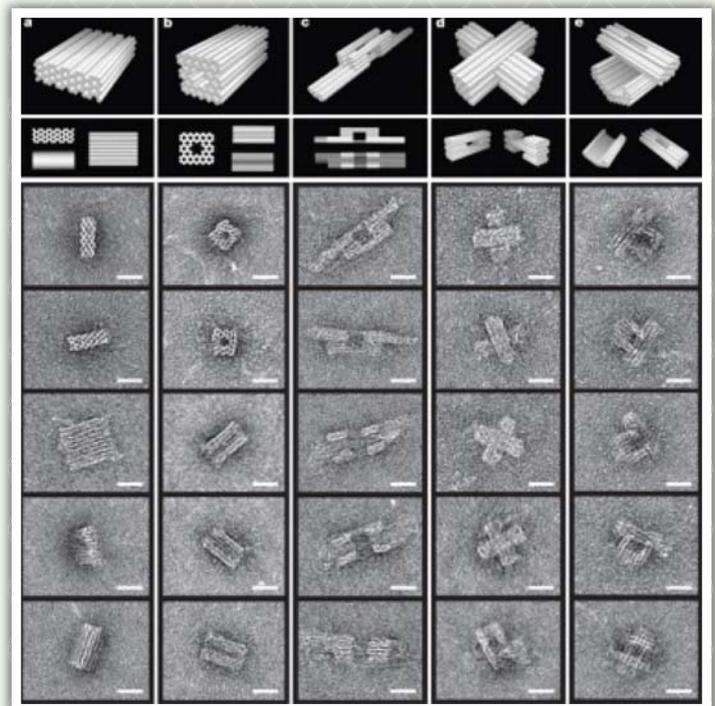
另一方面，隨著積體電路越做越小，傳統的光學製程技術在精確度與良率上逐漸達到瓶頸。一些半導體公司——例如 IBM Research Lab，正在研究應用 DNA 摺紙來製成精密電路的可能性。

還有些科學家正在研究如何在自我組合的系統中加入動力元件。就像是樂高玩具組合裡加入內含馬達的零件，讓玩具坦克可以真正運行，加入動力元件不但可以加速自我組合的過程，其後產生的自我組成品更可以做出動態的奈米機器，具有推進和變形等功能，可以在人體內進行微型手術、目標藥物的運送，以及疾病的早期偵測跟診斷。目前這部分仍然還在研究的階段，如果能夠成功，將是在醫療科技的一大助力。

由於分子系統的環境維持不易，且分子反應速率有一定限制，將來要看到「DNA 電腦」取代傳統電腦進入日常生活中的機率不大，但是分子的自我組合在電路製程、奈米機器甚至醫學等領域，都有相當大的力，等待大家來發掘。



圖七 Paul Rothemund 的二維 DNA 摺紙 (來源: Folding DNA to create nanoscale shapes and patterns, Paul Rothemund, Nature 2006)



圖八 三維 DNA 摺紙 (來源: Self-assembly of DNA into nanoscale three-dimensional shapes, Shawn M. Douglas, Hendrik Dietz, Tim Liedl, Björn Högberg, Franziska Graf & William M. Shih, Nature 2009)

