

代表变量 x , y , z , 同时构造这 3 种寡聚核苷酸链的互补链, 序列为 TTGGACCA, TGCTATCG 和 TCTCAGAG, 对应分别代表 $\bar{x}$, $\bar{y}$, $\bar{z}$ 及 $\bar{x'}$, $\bar{y'}$, $\bar{z'}$. 然后将代表 x , y , z 变量 DNA 的 5' 端进行巯基修饰, 将代表 $\bar{x}$, $\bar{y}$, $\bar{z}$ 的 3 种寡聚核苷酸 5' 端进行荧光标记, 标记物为荧光黄 (FAM).

步骤 2: 将 5' 端进行巯基修饰了的 DNA 片段 (代表 x , y , z 变量), 按一定排列、一定量点样于事先已处理好的芯片上, 点样矩阵大于 8, 图 1 示意芯片点样矩阵 (点样矩阵是可寻址的). 在实际应用中, 必须设置阳性和阴性对照, 来控制反应条件.

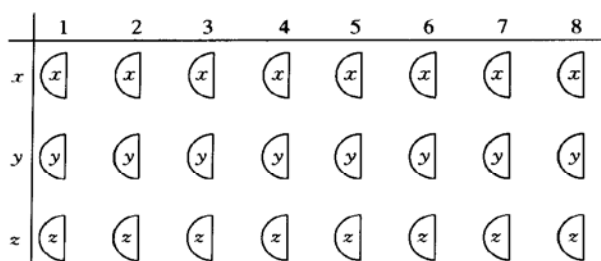


Fig. 1 DNA array on chip

步骤 3: 将一定量代表 $\bar{x}$, $\bar{y}$, $\bar{z}$ 和 $\bar{x'}$, $\bar{y'}$, $\bar{z'}$ 的 DNA 链进行均匀混合, 混合物在合适条件下对芯片矩阵进行杂交反应 (如 42 °C, 6 h), 反应后用一系列缓冲液在严格条件下冲洗芯片, 使没有杂交上的核苷酸被清洗掉. 该杂交将产生所有可能解 (图 2).

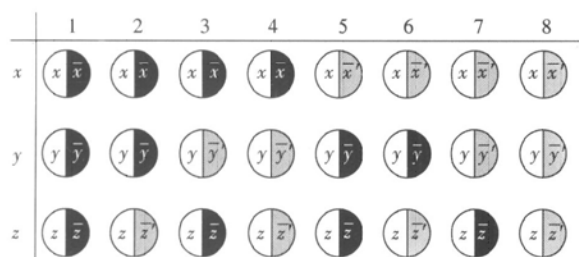


Fig. 2 DNA data library after hybridization

The value of variable x , y , z were: 1 (1, 1, 1), 2 (1, 1, 0), 3 (1, 0, 1), 4 (1, 0, 0), 5 (0, 1, 1), 6 (0, 1, 0), 7 (0, 0, 1) and 8 (0, 0, 0) respectively.

步骤 4: 利用激光共聚焦显微镜对芯片进行观察, 记录并分析结果. DNA 杂交具有阳性结果 (荧光亮点, 图 2 中用黑色半圆表示) 表示该变量取值为 1, 无色为 0. 对于此约束方程组的第一个约束方程 $x + z \leq 1$, 解 1, 3 列中代表变量的 x ,

z 的 DNA 杂交片段都呈现荧光, 表示 x , z 同时取值为 1, 该组解不满足约束方程. 同理, 可以得到满足该约束方程的可能解对应为图 2 中 2, 4, 5, 6, 7, 8 列.

步骤 5: 在上一步的基础上, 对约束方程组的第二个约束方程 $x + y + z \geq 2$ 进行类似分析, 其 DNA 链对应的编码变量满足该约束方程的可能解是 2, 5 列 (图 2). 同理分析第三个约束方程得到可满足解为第 2 列 (图 2).

步骤 6: 这样得到了满足约束方程组的变量 (可行解), 比较它们的目标函数值即可求出最优解. 对于本问题可行解仅为第 2 列, 因此第 2 列对应的编码变量值 (1, 1, 0) 也是最优解, 对应的目标函数最小值为 3.

4 讨 论

本文对运筹学中一个重要问题即 0-1 规划问题给出了 DNA 计算模型, 并且提出了基于 DNA 芯片解决 0-1 规划问题的 DNA 计算模型. 该模型将问题的变量映射为 DNA 链, 在芯片上制备可寻址的 DNA 变量矩阵, 通过加入代表变量 DNA 链的互补链 (其中代表变量取值为 1 的 DNA 互补链以荧光标记, 取值为 0 的不标记) 后, DNA 分子就会按照 Watson-Crick 互补原则进行杂交, 从而并行性地生成问题的所有可能解. 之后通过对杂交后 DNA 芯片图象进行分析即可得到问题的最优解. 和以往的 DNA 计算模型相比, 该模型由于运用了 DNA 芯片技术, 具有高密度样品矩阵, 有可能解决更多变量的 0-1 规划问题. 对于每个约束方程对应的生物学操作, 如杂交、冲洗、检测和结果记录与分析, 均可以实现自动化, 这样就可以在一张芯片上同时解决多个约束方程的生物学操作, 这也意味着有可能用一张芯片来解决简单的 0-1 规划问题. 该模型的提出对 DNA 计算有一定的促进作用, 使用的技术是在 DNA 芯片技术中常用和比较成熟的, 因而是可以实现的. 随着分子生物学及生物工程, 特别是生物芯片相关技术进一步发展, 该方法的进一步扩展有可能解决一般的规划问题. 本文也力图通过对简单问题的求解来体现 DNA 芯片在 DNA 计算芯片研究中的潜在价值. 我们相信, DNA 计算机新理论与生物芯片新技术的结合, 必将对生命科学与计算机科学产生积极的影响.

参 考 文 献

- 1 Freund R, Paun G, Rozenberg G, *et al.* Watson-Crick finite automata. In: Rubin H, Wood D H, eds. DNA based Computers III, 48. Philadelphia: American Mathematical Society, 1999. 305 ~ 317
- 2 Adleman L M. Molecular computation of solutions to combinatorial problems. Science, 1994, **266** (5187): 1021~ 1023
- 3 Lipton R J. DNA solution of hard computation problem. Science, 1995, **268** (5210): 542~ 545
- 4 Ouyang Q, Kaplan P D, Liu S M, *et al.* DNA solution of the maximal clique problem. Science, 1997, **278** (17): 446~ 449
- 5 Head T, Rozenberg G, Bladergroen R B, *et al.* Computing with DNA by operating on plasmids. Biosystems, 2000, **57** (2): 87~ 93
- 6 Sakamoto K, Gouzu H, Komiya K, *et al.* Molecular computation by DNA hairpin formation. Science, 2000, **288** (5): 1223~ 1226
- 7 Liu Q H, Wang L M, Fruto A G, *et al.* DNA computing on surfaces. Nature, 2000, **403** (13): 175~ 179
- 8 Wu H Y. An improved surface based method for DNA computation. Biosystems, 2001, **59** (1): 1~ 5
- 9 Forder S P, Read J L, Pirrung M C, *et al.* Light-Directed, spatially addressable parallel chemical synthesis. Science, 1991, **251** (4995): 767~ 773
- 10 马立人, 蒋中华. 生物芯片. 北京: 化学工业出版社, 2000. 1 ~ 15
Ma L R, Jiang Z H. Biochip. Beijing: Chemical Industry Press, 2000. 1~ 15
- 11 Bondy J A, Murty U S R. Graph Theory With Applications. New York: The Macmillan Press TD, 1976. 28~ 89

Application of DNA Chip on 0-1 Planning Problem^{*}ZHANG Feng-Yue^{1)**}, YIN Zhi-Xiang^{1,2)}, XU Jin¹⁾¹⁾ Department of Control Science and Engineering, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430074, China;²⁾ Department of Math. and Phy., Huainan Technology Institute, Huainan 232001, China)

Abstract DNA chip and DNA computing are new research areas in biology science and information science separately. The essential characteristic of both is the massive parallel of obtaining and managing information. The 0-1 programming problem is an important problem in opsearch and has very widespread application. But up to now, there does not exist any good algorithm yet. A new DNA computing model is provided to solve a 0-1 planning problem based on DNA chip. The method has some significant advantages and the result suggests the potential of DNA chip used as a DNA computer chip.

Key words DNA chip, DNA computing, 0-1 planning problem

^{*} This work was supported by a grant from The National Natural Sciences Foundation of China (60274026, 60174047).

^{**} Corresponding author. Tel: 86-27-87543563, E-mail: zfywuhan@mail.hust.edu.cn

Received: November 19, 2002 Accepted: February 27, 2003