

# 机器人在生物工程方面的应用现状

□白学普 吴桐 王晓明 张国忠

北京机械工业自动化研究所

[摘要] 本文简述了在生物工程方面,特别是对基因研究方面的机器人系统的一些应用实例,据此提出了机器人在生物基因工程应用方面的一些设想。

[关键词] 生物工程、基因、机器人

## 引 言

在国内外生物工程领域,特别是在基因测序等工作中广泛需要一些专用的机器人代替繁琐的手工操作。现代基因测序、排列及分析的工作对象的量太大,手工在短时间已无法完成如此大的工作量,因此必须由高速度、高精度的机械设备(包括机器人系统)来替代人工来进行。

如下基因测序的整个过程:

首先是文库阶段,物种基因组 DNA 用合适的处理方法剪切成一定大小的片段(Insert),把这些片段连接到合适的载体(Vector)中,然后转化到一定的宿主细胞(host cell)中,构建成基因组文库(library)。

其次是模板提取阶段,基因组文库涂布到选择性培养基并过夜生长后,单个细胞繁殖出大量的子代细胞群(克隆 colony),然后用机器或者手工把含有外源 Insert 的克隆挑取到液体培养基中,过夜培养后,繁殖出大量的有同一外源 Insert 的后代细菌。经过离心,把细菌沉淀下来,然后加入各种试剂来把连接有外源片段的载体 DNA 与细菌的其他成分如细菌染色体 DNA、蛋白质、RNA 等分离开。提取出的载体 DNA 也就是我们平常叫的模板。

反应测序阶段:模板 DNA 经过测序 PCR 反应后被标记上不同的荧光物质。在测序仪上通过激光激发荧光物质产生不同的信号,测序仪收集这些信号并转换为 DNA 的碱基信号。

根据上述工艺流程,在每个阶段都需要作大量的、重复性的工作。因此,采用机器设备来代替手工操作是今后的一种趋势。

在基因行业中的基因测序所需的设备中,克隆挑

取和移液设备的需求量较大。目前,在国内的较大的生物基因工程研发机构中,有少量的进口设备。在一些中、小型生物基因研发机构和一些高校教学实验机构以及医疗机构中的上述两种工序,基本上都靠人工来完成。因此这两种设备的需求量很大。但如果完全靠进口来解决,所需成本极高,一般的机构都能以接受。克隆挑取设备和自动移液设备在国外有一些公司能够生产,例如,英国的 GENETIX 公司,德国的 QIAGEN 公司等。英国 GENETIX 公司的克隆挑取设备和移液设备在我国的中科院华大基因中心,中国农科院等单位已引进并且已在科研中应用。

## 1. 国外用于生物基因工程方面机器人的状况

基因组计划的研究不仅带来了生物研究领域的迅猛发展,同时因为其大规模、高通量的特点,也给相关产业带来了迅速发展的机会。由于基因组测序计划大量工作,使得工业机器人在这一个领域有着巨大的发展空间,美国 Whitehead 基因组研究中心甚至组建了自己的自动化研究小组,该小组成功地使该中心的测序速度在一年内提高了 20 倍,该中心拥有 7 个“克隆自动挑取机器人”及众多的配套设备。

巨大市场的需求是一些老牌的生物公司如 PerkinElmer、Amersham Pharmacia Biotech、Eppendorf 纷纷投入对机器人的研究并开发了众多的产品,如:德国 Eppendorf 公司的 Biomek 序列、美国 PerinElmer 公司的 Fillwell™2002 等。PerinElmer 的 Fillwell™2002 能适用与 1536 孔板,样品处理的精度可达 0.5ul,

CV % 小于 10 %。

美国 Zymark 公司开发的 RapidPlate (r) 96 Pipetting Workstation 能在 70 秒内处理 4 块孔板。该产品已被广泛的用于 PCR 产物的复制、免疫检验产品的制备(ELISA、SPA 等)、化合物合成等领域。

同时一些新公司抓住机遇,迅速发展。如 Apricot designs 公司是一家专门为制药企业量身定制机器人的公司,通过努力,已经发展成为在液体移取处理自动化领域的领先者,他们的用户包括: Pfizer, Abbott, Merck, Genentech, Amgen, ABS, Park - Davis, Genaisance。他们开发的产品 Personal Pipetter 系列,通过加载不同的模块,能处理 96 孔、384 孔和 1536 孔板,精度可达  $1\mu\text{l}$ , CV 小于 5 %。他们的成功在于和客户的密切连续,客户反馈的意见使他们迅速调整的产品来满足市场的需要。

这些国外公司为国内市场提供了高效率的产品,但因为其产品在国外生产,产品进行维修的周期非常长,小小的问题都会导致机器停止运作一两个月或者更长时间。

同时因为国内缺乏对这一领域的关注,这一领域目前基本都是国外产品。

## 2. 国内生物基因工程机器人研究现状

近年来国内有关高等院校研究所开展了微操作机器人在生物领域的应用研究,并取得了一些成果。清华大学,南开大学,北京航空航天大学,广东工业大学,中科院电工所,中科院沈阳自动化所,北京机械工业自动化所等高校和科研机构开展了生物基因工程机器人系统和专用设备的研究工作。如在细胞切割和注射微操作机器人实验平台,在显微图象处理和微操作工具方面积累了一定经验,这类研究及设备主要面向研究性实验室,用以提高操作的准确率,减轻操作人员的劳动强度。而现在基因工程逐渐向工厂化发展,生物芯片,生物制剂及新药,大规模 DNA 测序都将是规模化生产,急需适应高通量流水线式生产的仪器设备。这类设备主要是在原来手动设备的基础上向自动化,多通道,智能化,高通量方向发展。如各种移液加样设备。国内仪器研究制造单位原来生产的面向个体的研究性工作的实验仪器,不能适应规模化的生物工程,对相关的仪器设备缺乏了解,

起步较晚。现在,业内专家已清醒认识到生命科学仪器与生命科学的相互促进作用,呼吁加大对生物技术的投入,尤其是加大开发生命科学领域实验仪器的力度。因此,在国家“863”项目中,对用于生物基因工程方面的机器人系统的研究工作给予了大力支持。

对于在国内进行生物工程方面机器人的研究,我们认为现在是最佳时期。首先,是有需求。国内参与人类基因测序计划的单位有中科院华大基因中心,国家人类基因组南方中心、北方中心等,其他从事基因技术的研究单位有:中科院遗传所、中国农业大学、军事医学科学院、北京大学医学部、中国农业科学院等单位。国内从事生物技术的公司达200多家。此外,还有许多高校实验室、大量的医疗机构等都需要不同类型的机器人系统。这就使得适合中国国情的、价格低廉的国产化的机器人系统有较大的发展空间。2003年,SARS病毒肆虐全球。世界各国都在为找出SARS病原体,排列出病毒基因序列,从而最终消灭SARS病毒投入了大量的人力、物力、财力。而我国在此投入的人力、资金更为可观。在华大基因中心,今年4-5月间对SARS病毒作了大规模基因测序。由于设备有限,许多工作(如克隆挑取)等,用了大量的人工,才使得工作按期完成。可见市场对于机器人系统的迫切需求

其次,我国机器人行业发展迅速,一批国产工业机器人和智能机器人产品在国内各个行业广泛应用。涌现出一大批机器人技术的研究人才。我国现有机器人研究开发和应用工程单位200多家,其中从事工业机器人研究和应用的有75家。共开发生产各类工业机器人约800台,相关产品的年产销额已近3亿元人民币。国家“863”计划已将沈阳新松机器人公司,哈尔滨博实自动化公司,一汽集团涂装技术中心,北京机械工业自动化所机器人中心,大连贤科机器人公司等九家大的研发机构确立为智能机器人主题的9个产业化基地。在机器人研制生产方面,我国已经具备了初步的规模。许多机器人产品已可进行小批量生产。可见,我国已经具备了开发用于生物工程的机器人产品的能力。

## 3. 结束语

几年来,在国家的支持和全国许多单位的共同

努力下，我国用于生物基因工程的机器人研究有了很大的发展，已具备了该种机器人产品化的能力。目前正处于国家的发展时期，具有良好的社会环境，面临经济上升的机遇，但也面对来自外界与自身的挑战。历史经验告诉我们，机遇与挑战永远并存，所以，科学技术是永恒的生产力。

从目前来看，技术的改进与新产品的应用要投入

大量的人力、物力。我们应采取广泛吸取国外先进技术做法，为我所用。这样既可以节约大量资金，避免不必要的浪费。还可以缩短研制周期，尽快赶上国际同类机型的水平。北京机械工业自动化研究所与中科院华大基因中心采取强强联合，优势互补的策略，团结协作，决心为我国生物工程机器人事业的发展作出贡献。