多孔板微阵列制备机器人系统的设计与研究

潘玉龙^{1,2,3}, 吴 丹^{1,2}, 宋立滨^{1,2}, 陈 恩^{1,2}, 刘 飞^{1,2}

(1. 清华大学精密仪器与机械学系, 北京 100084; 2. 清华大学摩擦学国家重点实验室, 北京 100084;
3. 空军雷达学院, 湖北 武汉 430019)

摘 要: 设计并研制了一种多孔板微阵列制备机器人系统. 该系统机械手采用 3 自由度移动悬臂式正交结构, 利用有限元法对该机械手结构的刚度进行了设计计算. 给出了分样头清洗干燥、空气过滤净化、湿度控制的设计方案, 建立了控制系统硬件结构和软件功能树. 实验结果表明, 样机自动化程度高, 运行可靠, X、Y 轴机械手重复定位精度达到 $\pm 3.6 \mu\text{m}$ 和 $\pm 2.8 \mu\text{m}$, 能满足微阵列制备的生物学应用需求.

关键词: 微阵列; 多孔板; 机器人

中图分类号: TP24

文献标识码: B

文章编号: 1002-0446(2011)-02-0136-06

Design and Research of Robot Microarrayer System for Microplate

PAN Yulong^{1,2,3}, WU Dan^{1,2}, SONG Libin^{1,2}, CHEN Ken^{1,2}, LIU Fei^{1,2}

(1. Department of Precision Instruments and Mechanology, Tsinghua University, Beijing 100084, China;
2. The State Key Laboratory of Tribology, Tsinghua University, Beijing 100084, China;
3. Air Force Radar Academy, Wuhan 430019, China)

Abstract: The robot microarrayer system for microplate is designed and developed. A 3-DOF sliding cantilever orthogonal structure is adopted in the manipulator, and the manipulator stiffness is calculated with finite element method. Meanwhile, the design proposal of print-head cleaning and drying, air purification and humidity control is given, and hardware structure and software function tree of the control system are set up. The experiment result shows that the model machine is highly automated and stable, the repeated positioning performances of manipulator, $\pm 3.6 \mu\text{m}$ in X axes and $\pm 2.8 \mu\text{m}$ in Y axes, can meet application requirements of microarray in biology.

Keywords: microarray; microplate; robot

1 引言 (Introduction)

微阵列生物芯片是指采用光导原位合成或微量分样等方法^[1-2], 将大量生物大分子固化于固体芯片的表面, 组成密集 2 维分子排列, 构建而成的一种微流体分析单元和系统. 生物芯片技术在医学、生命科学、药业、农业、环境科学等与生命活动有关的领域中有着广泛的应用.

目前, 国内外已经有微阵列制备机器人系统问世^[3-4], 比较有代表性的如美国 Genomic Solutions 公司的 OmniGrid 系列、TeleChem International Inc. 公司的 SpotBot 系列、北京博奥生物有限公司的 Smart-Arrayer 系列等. 美国斯坦福大学、北京航空航天大学、清华大学等高校在微阵列制备机器人相关技术和系统的研发方面也取得了一些进展.

由于多孔板微阵列可以大规模同时观察多个靶

标与多种样品间的相互作用, 因而在医学、生命科学、环境科学等领域的应用日益广泛. 但是, 已有产品或技术多以玻片作为微阵列载体. 随着生物芯片技术的不断发展, 对微阵列制备密度和精度的要求也越来越高. 现有微阵列制备机器人系统的阵列密度一般为 2500 点/平方厘米^[5], 已成为制约生物芯片技术发展的一个瓶颈.

针对我国在生命科学研究与应用中对高通量、自动化、精密化仪器与设备的迫切需求, 本文对高密度多孔板微阵列制备系统进行了设计与研究.

2 多孔板微阵列制备机器人系统的总体设计 (General design of the robot microarrayer system for microplate)

根据多孔板微阵列芯片的制备和应用特点, 微

阵列制备系统应具有 3 个基本功能：

- 1) 微阵列点阵的自动化制备. 它要求携带生物样品的分样头, 在机械手的驱动下完成水平面内的定位运动, 并在到达指定位置点后沿垂直方向运动, 利用接触或非接触分样原理, 完成点阵的制备.
- 2) 分样头的自动化清洗. 微阵列制备要求对多种样品进行分样, 因此, 完成一种样品的分样后, 必须清洗分样头, 避免更换生物样品时分样头产生交叉污染.
- 3) 环境控制. 生物样品对环境温度、湿度和洁净度有一定要求, 因此, 微阵列制备系统应具有对制备环境的监测与控制功能.

图 1 多孔板微阵列制备机器人系统的总体结构
Fig.1 General construction of the robot microarrayer system for microplate

为了实现多孔板微阵列制备系统的上述功能, 本文对系统总体结构进行了设计, 如图 1 所示. 分样机械手采用直角三坐标结构, 在其末端安装分样头. 机械手沿程序给定轨迹使分样头到达工作空间的指定位置进行分样头的取样和分样. 清洗干燥装置完成分样头的超声清洗、循环水冲洗和真空吸干的 3 步骤处理. 环境控制装置实现对操作空间的空气净化和湿度控制. 操作平台是整个系统的机械安装基础, 分样机械手、清洗干燥装置、环境控制装置

以及样品盒和分样多孔板都固定在操作平台上. 整个系统的自动化操作在主控计算机的集成控制下协调完成.

3 多孔板微阵列制备机器人系统的详细设计 (Detailed design of the robot microarrayer system for microplate)

3.1 分样机械手

为了减小系统的整体尺寸, 并提供尽可能大的操作空间, 分样机械手采用正交的移动悬臂式结构 (如图 2). 在该结构中, Y 向导轨可以沿着 X 向导轨移动, 而 Z 向运动单元及分样头沿着 Y 向导轨运动, 同时, 分样头可以沿着 Z 向导轨移动. 由于操作平台固定, 微阵列芯片制备过程中不会因为多孔板的晃动而影响分样精度; 同移动龙门式相比, 该结构 X 向仅使用一根导轨, 节省了空间和成本. 分样机械手的 3 轴均采用交流伺服电机驱动和精密滚珠丝杆螺母传动结构, 中间使用零齿隙联轴器, 保证了伺服电机和滚珠丝杠传动的无间隙和同步性.

图 2 移动悬臂结构的 3 自由度分样机械手
Fig.2 The 3-DOF array manipulator using sliding cantilever construction

移动悬臂式结构的一个关键问题是悬臂末端点由于机械手自重产生挠度会引起位置误差. 本文应用 Solidworks 软件的 Simulation 模块对该误差进行了定量分析. 图 3 给出了机械手 Y 轴导轨运动到 X 轴中间行程, Z 轴以最大加速度运动时, 机械手末端

图 3 分样机械手位置偏移分布图
Fig.3 Deviation position of the array manipulator

在 X 向和 Y 向的位置偏移分布图. 由图可以看出, 分样头 X 向最大偏移为 $0.033\ 23\ \text{mm}$, Y 向最大偏移为 $0.026\ 12\ \text{mm}$. 按照分样密度 $10\ 000$ 点/平方厘米进行分析, 微阵列中两个相邻样点之间的可能最大距离为 $0.1\ \text{mm}$, 保持 Z 轴以最大加速度运动, 当分样头从极限位置沿 Y 负方向移动此最大距离 ($0.1\ \text{mm}$) 时, 分样头在 X 向最大偏移变为 $0.032\ 83\ \text{mm}$, Y 向最大偏移变为 $0.026\ 03\ \text{mm}$, 相邻两个样点之间尽管由于分配机械手的刚度变形在 X 和 Y 方向上都存在偏移, 但由于刚度变形减小, 与图 3 所示极限状态相比, 仅在 X 向引入 $0.4\ \mu\text{m}$ 、 Y 向引入 $0.09\ \mu\text{m}$ 的误差. 当 Z 轴沿 Y 负方向继续运动到其它位置时, 由于刚度变形进一步减小, 相邻两个样点之间的误差也会相应减小. 此类布局方式的刚度及稳定性尽管不及移动龙门式, 但完全可以满足目前生物芯片制备的要求.

3.2 清洗干燥装置设计

清洗干燥装置实现对分样针的清洁, 避免更换生物样品时分样针产生的交叉污染. 本论文采用成熟的三段式清洗方案: 超声清洗 + 循环水冲洗 + 真空干燥. 超声清洗槽内装有专用清洗液, 底部装有超声波发生器, 利用超声的“空化”效应打碎附着在分样头表面的残留样品, 并冲洗针的表面, 可清除大部分残留样品; 循环水冲洗主要依靠蠕动泵实现对去离子水的同步供给和排除, 从而维持冲洗槽内水位的稳定, 同时清除掉分样头上的残留样品, 冲洗过后的去离子水通过回路流到废液瓶; 清洗完毕之后, 需要干燥分样头, 以防止稀释下一种样品. 真空干燥是利用真空泵形成负压对分样头进行风干, 采用真空吸干方式干燥分样头可有效防止采用传统烘干加热方式干燥分样头时, 分样头温度上升而对样品盒内热敏性生物样品 (如蛋白质) 活性造成的不利影响. 循环水冲洗槽与真空干燥槽由盖板封盖, 盖板上加工与分样头阵列同样排列的通孔. 在执行冲洗和干燥操作时, 分样头通过盖板上的孔伸入冲洗槽和干燥槽, 以防止循环水清洗时水流的外溢.

3.3 环境控制装置

制备微阵列芯片时, 必须保证操作空间内洁净无尘, 否则, 空气中的悬浮颗粒会影响芯片的质量和后续的分析. 现有仪器一般配有高效微粒空气过滤器 (HEPA) 防尘过滤装置, 它通过 HEPA 滤膜对分样仪内部的空气进行过滤, 对于直径大于 $0.3\ \mu\text{m}$ 的颗粒的过滤效率为 99.97% . 本论文提出采用新型的超高效颗粒空气过滤器 (ULPA), 其滤芯用超细玻璃纤维滤料经打胶折叠而成, 具有质量

轻、透气量大、耐碱、耐高温等优点, 对于直径大于 $0.3\ \mu\text{m}$ 的颗粒的过滤效率可达 99.999% , 并可过滤直径 $0.1\ \mu\text{m}$ 的颗粒^[6]. 在系统背板及两侧壁上设置风道, 用 ULPA 过滤板密封风道口, 分样前, 风扇驱动空气经过背板上 ULPA 过滤板, 进入密闭作业空间, 驱动内部原有空气经两侧壁 ULPA 过滤板排出, 实现对空气的净化. 空气净化过程如图 4 所示.

图 4 空气净化过程

Fig.4 Air purification process

分样时, 操作空间内的相对湿度对于微阵列芯片的制备也有很大的影响. 样品盒和分样针内样品的挥发会导致样品浓度过高、粘度过大而点不到载体上造成漏点, 而通过湿度控制则能有效地防止或抑制样品的挥发. 在采用接触式分样进行微阵列芯片制备时, 通常要求作业环境相对湿度为 55% 左右, 以追求更好的分样效果. 若进行分样的生物样品是蛋白质, 为保持生物样品在分样过程中的活性, 环境的相对湿度有时需高达 70% . 而微阵列超净间环境相对湿度一般要求保持在 $40\% \pm 5\%$, 鉴于分样操作所要求的空气湿度要高于微阵列超净间的环境湿度, 因此, 系统内部空间的湿度控制通常指的是对加湿功能的控制.

常用的加湿方法分为超声加湿、直接蒸发加湿和电加热加湿 3 种. 直接蒸发加湿通常相对湿度只能达到 60% 左右, 而电加热加湿具有很强的热污染. 因此, 本系统加湿采用超声加湿的方法. 通过超声波高频振荡, 将水分子雾化为超微粒子, 通过风动装置, 将水雾扩散至空气中, 从而提高分样环境湿度. 使用超声波加湿技术时环境相对湿度可达 $85\% \sim 90\%$, 并可通过安装于分样作业平台上的湿度传感器对环境湿度进行控制.

3.4 操作平台

操作平台设计着眼于能够将多孔板简捷稳固地固定在承载平台上, 以避免在分样过程中由于多孔板的位置变化而影响最终分样的精度. 常用的连接方式是将多孔板通过螺钉固定在操作平台上. 此种方式尽管保证了多孔板的稳定性, 但增大了其更换的复杂性. 因此, 本文设计了一种弹性连接和固定结构, 如图 5 所示. 该结构采用固定于操作平台上

的 3 个弹簧卡片对多孔板 3 个侧面进行弹性挤压，从而对多孔板进行可靠便捷的固定与更换。

图 5 操作平台结构与多孔板定位
Fig.5 Structure of working plate and location method of microplate

3.5 控制系统硬件结构

微阵列制备系统采用 3 级控制方式，其中第 1 层由 PC 机构成，主要用于人机交互，完成参数设定、程序编制等功能；第 2 层为控制卡，可以根据用户命令，产生控制信号，协调各处运动；第 3 层为电机、继电器、传感器等，主要用于实现运动，反馈有关信号。总体结构如图 6 所示。这种分层控制结构，很好地屏蔽了底层物理连接对操作人员的干扰，操作人员仅需完成与 PC 机的交互，便可以有效地控制系统运动，而复杂的运算与协调工作，则由控制卡与 PC 机共同完成。同时，采用将多轴控制卡插入 PC 机 PCI 插槽的布局方式，可以有效地减少控制系统占用的空间，对整个系统的布局优化提供保证。

图 6 机器人控制系统结构图
Fig.6 Control system structure of the robot

图 7 控制系统软件功能图
Fig.7 Software function of the control system

3.6 用户软件

微阵列制备系统软件功能如图 7 所示。用户和文件管理模块实现用户身份管理，文件保存、导出、打印等。其中根据使用权限，用户分为管理员用户

与普通用户两个级别。运动参数设置模块包括 PID 参数设置，关键点坐标输入，分样速度、加速度以及归零速度选择。关键点坐标则是指机械手操作空间中的一些关键点的位置设定，如清洗干燥模块中的清洗槽、冲洗槽和烘干槽的端点位置，样品盒的端点位置等。运动控制与规划模块是对系统操作的控制，如开始、停止、紧急停止等，同时还要选取相应的任务，也即任务规划。

4 样机及其重复定位性能测试 (Model machine and test of repeated positioning performance)

根据以上设计方案，研制出多孔板微阵列制备机器人样机。图 8 给出了该样机的实物照片。样机的试运行结果表明：分样机械手能很好地实现分样头在操作空间内的高速运动；所设计的分样头 3 段

式清洗干燥方案能对分样头进行快速清洗和干燥；所提出的环境洁净度和湿度控制方案，能对操作环境的洁净度和湿度进行有效的监测与控制，可提供生物样品操作所需的环境。

图 8 微阵列制备机器人系统样机照片
Fig.8 Model machine of the robot microarrayer

重复定位精度是微阵列制备机器人的一个重要指标，其精度高低直接影响分样头能否精确到达指

定位置，进而影响微阵列生物芯片的制备质量。目前国内外市场的微阵列制备机器人的重复定位精度大都在 $\pm 10\mu\text{m}$ ^[4]。

为了测试样机分样机械手各轴的重复定位精度，本文参考机床轴线重复定位精度检测国家标准“GB/T 17421.2-2000”，使用 Aglient 5519A 激光干涉仪（测试精度为 $\pm 0.1\mu\text{m}$ ）分别对样机 X 和 Y 轴的重复定位精度进行测定。在 X 轴 330 mm 和 Y 轴 180 mm 行程内，每隔 30 mm 取一个测试点，对每个测试点分别从正向和负向重复测量 5 次。测得每次实际位置与目标位置之间的差值，记为位置偏差。测试结果见表 1 和表 2。对所得到的测试数据按“GB/T 17421.2-2000”中的方法进行处理，得到多孔板微阵列制备机器人 X 轴和 Y 轴的重复定位精度分别为 $\pm 3.6\mu\text{m}$ 和 $\pm 2.8\mu\text{m}$ 。实验结果表明所研制的样机具有较高的重复定位精度，能满足多孔板微阵列制备对机械手运动精度的要求。

表 1 X 轴重复定位精度测试（单位：mm）
Tab.1 Test of the repeated positioning performance in X-axis (unit: mm)

目标位置		30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330
实测位置 1	正向	30.000	59.999	90.001	120.001	150.001	179.999	210.000	240.000	269.999	300.001	330.000
	反向	30.001	60.001	90.002	120.001	150.002	180.000	210.002	240.001	270.001	300.001	330.001
实测位置 2	正向	30.000	59.999	90.000	120.000	150.000	179.999	210.000	240.000	270.000	300.000	330.000
	反向	30.002	60.000	90.002	120.001	150.002	180.001	210.002	240.001	270.001	300.001	330.002
实测位置 3	正向	30.000	59.999	90.000	120.000	150.000	179.999	210.000	240.000	270.001	300.000	330.000
	反向	30.002	60.000	90.002	120.001	150.002	180.001	210.002	240.001	270.001	300.001	330.002
实测位置 4	正向	30.000	60.000	90.000	120.000	150.000	179.999	210.000	239.999	269.999	300.000	330.001
	反向	30.002	60.000	90.002	120.001	150.002	180.000	210.000	240.002	270.001	300.002	330.002
实测位置 5	正向	30.000	59.999	90.000	120.000	150.000	179.999	210.000	239.999	269.999	300.000	330.001
	反向	30.001	60.000	90.002	120.002	150.001	180.000	210.002	240.001	270.000	300.001	330.002

表 2 Y 轴重复定位精度测试（单位：mm）
Tab.2 Test of the repeated positioning performance in Y-axis (unit: mm)

目标位置		30	60	90	120	150	180
实测位置 1	正向	30.000	59.999	90.000	119.999	150.000	180.000
	反向	30.001	60.002	90.003	120.002	150.004	179.999
实测位置 2	正向	29.999	60.000	90.001	120.000	150.000	179.999
	反向	30.001	60.002	90.003	120.002	150.003	179.999
实测位置 3	正向	30.000	60.000	90.001	120.000	150.001	180.000
	反向	30.001	60.002	90.003	120.002	150.005	179.999
实测位置 4	正向	29.999	60.000	90.001	119.999	149.999	180.000
	反向	30.000	60.001	90.002	120.002	150.004	179.999
实测位置 5	正向	30.000	60.000	90.001	119.999	150.000	179.999
	反向	30.001	60.001	90.002	120.002	150.004	180.000

5 结论 (Conclusion)

本文根据多孔板微阵列制备的生物学需求, 对微阵列制备机器人系统的总体结构和各功能模块进行了详细设计, 并完成了样机的研制. 样机试运行结果表明了设计方案的合理性和有效性, 能提供多孔板微阵列制备所需的运动精度和操作环境; 同时, 人机接口界面友好, 操作简单, 便于用户使用. 相比国外同类产品, 本文研制的样机具有精度高、成本低的特点. 进一步的工作是进行多孔板微阵列制备机器人系统的小批量生产, 以满足生命科学研究与应用对高通量、自动化、精密化、低成本生化仪器的迫切需求.

参考文献 (References)

- [1] Chee M, Yang R, Hubbell E, et al. Accessing genetic information with high-density DNA arrays[J]. Science, 1996, 274(5287): 610-614.
- [2] Schena M, Shalon D, Davis R W, et al. Quantitative monitoring of gene-expression patterns with a complementary-DNA microarray[J]. Science, 1995, 270(5235): 467-470.
- [3] 贾振中, 宋立滨, 杨东超, 等. 接触式点样机器人及相关技术研究进展 [J]. 机器人, 2007, 29(2): 179-185.

Jia Z Z, Song L B, Yang D C, et al. Development of contact printing arrayer and related technologies[J]. Robot, 2007, 29(2): 179-185.

- [4] 闫献勇, 周强, 宗光华, 等. 点样机器人的发展现状 [J]. 机器人, 2002, 24(6): 571-574.

Yan X Y, Zhou Q, Zong G H, et al. Current situation towards microarrayer[J]. Robot, 2002, 24(6): 571-574.

- [5] MacBeach G, Schreiber S L. Printing proteins as microarrays for high-throughput function determination[J]. Science, 2000, 289(5485): 1760-1763.

- [6] 严德隆. HEPA/ULPA 过滤器性能测试方法评述 [J]. 洁净与空调技术, 2003(4): 55-58.

Yan D L. Comment on the methods for testing performance of HEPA/ULPA filters[J]. Contamination Control & Air-conditioning Technology, 2003(4): 55-58.

作者简介:

潘玉龙 (1978-), 男, 博士生, 讲师. 研究领域: 机器人技术, 机械 CAD 技术.

吴 丹 (1966-), 女, 博士, 副教授. 研究领域: 精密与超精密加工, 精密运动控制, 微操作机器人.

宋立滨 (1978-), 男, 博士, 助理研究员. 研究领域: 微阵列制备方法, 生物自动化, 机器人技术.