

微操作技术的最新研究进展

毕树生 宗光华 赵玮 李旭东 于靖军

(北京航空航天大学,北京 100083)

[摘要] 讨论了生物工程中微操作机器人系统的研究态势,构筑了一套可对活体细胞、染色体等进行操作的微操作机器人系统。重点介绍了该微操作机器人系统的物理及逻辑结构、功能特点、技术指标、具体运作方式、基因注射的步骤及结果。

[关键词] 显微操作,机器人,转基因技术,生物工程

生物技术属于目前世界上最为重要的高科技之一。20世纪70年代兴起的以基因重组为核心的现代生物技术发展突飞猛进,日臻完善,已成为人类解决农业、畜牧业、医疗保健诸多重大问题的重要手段。生物工程在一系列的基因导入和细胞操作程序中,显微操作占有不可替代的作用^[1]。如细胞的运送、分离、融合,细胞内器官(核、染色体、基因)的转移、重组、拉伸、固定、细胞壁挤孔、细胞群体的操纵、基因的扫描定位等,其操作尺度都是在微米或亚微米级。就目前来说,这些显微操作是科研人员手动控制显微操作仪来完成的。人类基因组草图的首次公布和人类基因组序列的破译,标志着人类对生命的研究由以往的基因组学研究跨入一个崭新的阶段——后基因组时代。这无疑将对显微操作系统提出更高的要求:速度更快,精度更高,重复性更好,自动化程度更高。因此以机器代替人工,以计算机视觉代替双眼,以自动化代替手动,使生物工程中的显微操作技术简单化、标准化、自动化,已是不可逆转的趋势。

本文将对面向生物工程的微操作机器人系统的研究态势、物理结构等做简要分析,并重点介绍北京航空航天大学研制的“面向生物工程的微操作机器人系统”样机的关键技术、技术特点等。

1 生物工程中微操作系统的物理结构

由于操作对象是十分微小的细胞、染色体等,在

进行显微操作时,必须在宏微之间解决以下3个基本问题(图1):(1)感知信息,(2)传递和缩放信息,(3)再造信息。根据信息感知、信息传递和缩放、信息再造方式的区别,可将生物工程中显微操作仪划分为手动式显微操作仪、遥控微操作机器人系统及全自主式微操作机器人系统。

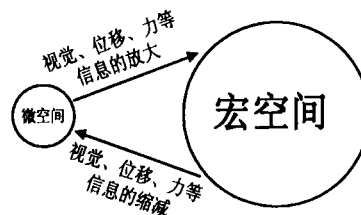


图1 宏微之间信息转换

1.1 手动显微操作仪

传统的用于细胞操作的微操作仪包括遥控手柄、左右机械手、生物显微镜、微液压泵等部分。操作员通过显微镜的目镜观察和感知细胞及机械手的位姿信息,通过手柄控制左右机械手,将人手的动作按照一定的缩放比例传递到机械手的末端执行器,使之对细胞进行操作。左机械手完成被操作对象的捕捉与固定,右机械手对被固定住的操作对象进行微细操作(如基因注射、细胞切割等)。通过分析传统微操作仪的操作机理(图2),不难发现,其操作方式是由操作者根据显微监视目镜输出的图像通过操纵手柄来控制机械手的运动,操作员的大脑、手、遥控手柄、机械手、显微镜及操作者的眼睛等构成了一个大的控制闭环,即由操作员去感知和处理信息,通

国家自然科学基金资助项目。
本文于2001年3月29日收到。

过显微镜、遥控手柄及机械手来传递与放大信息。手动微操作仪本体只有一个位比(位移缩放比例)的传递,没有任何控制器、没有任何传感器(显微镜除外),没有任何“智能”。

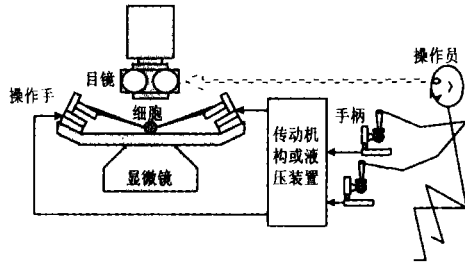


图2 传统微操作仪结构原理

手动微操作仪的特点是操作柔性较大,但速度慢、可重复性差、精度低,操作精度及成功率几乎完全取决于操作员的熟练程度、精神状态等。

目前这种手动微操作仪已成为生物工程、医学工程、微机械装配、光纤对接领域中的主要实验仪器。生产这种仪器的公司包括日本的 Narishige 公司、德国的 Leitz 公司、Eppendorf 公司等。

1.2 全自主式微操作机器人系统

手动操作微小物体,对操作员的素质和能力要求十分苛刻,一般需要对操作员进行较长时间的培训(据测算,一般人的手可控抖动量在 50 μm 左右,力的感知能力约为 50 mN)。另外操作员长时间的操纵微操作装置,可能造成人员的身心疲惫和效率低下。因此操作者普遍希望以机械代替人工、以自动代替手动,使显微操作技术能够简单化、自动化、智能化。全自主式的微操作系统正好迎合了这种要求。全自主式智能微操作系统可以自动完成信息感知、信息的传递与缩放、信息的再造,即实现操作微小物体的完全自动化,彻底摆脱人的干预。

全自主式微操作的特点是速度快、精度高、效率高、重复性好,但“柔性”较差、难以应付各种意外事故及故障。另外,由于微位移、微力传感器技术并非十分成熟,目前实现显微操作的全自主式还不太现实。国内外尚未有成功研制全自主式微操作机器人系统的报导。

1.3 遥控微操作机器人系统

遥控微操作是一种折衷方式,即把遥操作技术与自动化技术结合起来,将人的智能、判断力和应变能力应用在微操作机器人系统中,研究交互环境下的主从遥控式微操作机器人系统。遥控微操作既适合在微观尺度下进行操作,又能充分发挥人在宏观

空间自由灵便进行操作的能力。通过遥控微操作,操作者可以充分利用所获得的视觉、力觉信息,控制微操作机器人,用宏观上的运动来实现比例缩小的运动,通过双向力反馈,完成人无法精确完成的微观环境下的精细操作。同时,通过遥微操作,还能够进一步实现远程微操作,如远程医疗、地空遥控的显微操作等。

遥控微操作的方式有 2 种:直接遥控微操作(Direct Tele-micromanipulate,图 3)和面向任务的遥控微操作(Task Oriented Tele-micromanipulate,图 4)。直接遥控微操作的最大特点是突出了人的作用。人参与了整个系统的运动控制、运动规划、视场监测、力的感受等,是整个系统的决策者和操纵者。微操作

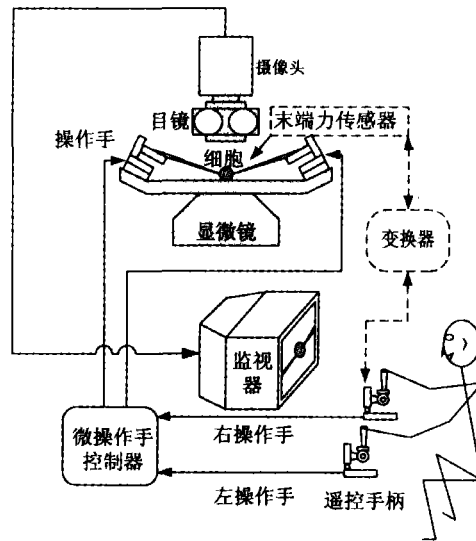


图3 直接遥控微操作系统结构原理

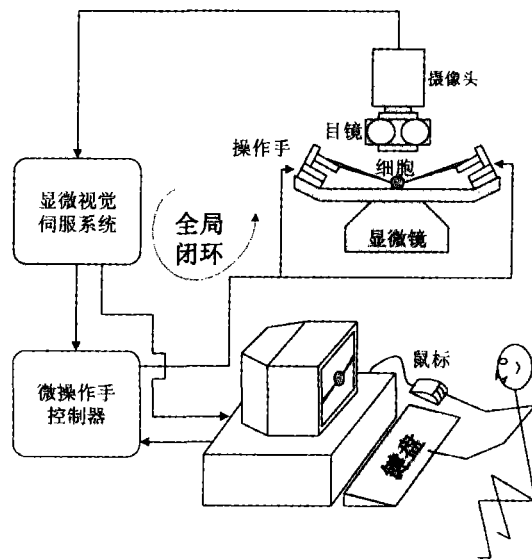


图4 面向任务的遥控微操作系统结构原理

手的控制器起的作用是力比、位比、图像等信息的处理与传递;目前日本机械技术研究所^[2]、芬兰 Tampere 科技大学^[3]、南开大学^[4]等都在致力于直接遥控微操作机器人系统的研究开发,其实验样机已接近产品化;面向任务的遥微操作的最大特点是突出了微操作机器人系统本身的智能。由于微小物体的无序性、相似性及游动性,在每一个操作过程中,人必须通过人机交互接口,将需完成的任务“分派”给微操作机器人系统,如操作对象的确定、操作位置的确定等。力比、位比、图像等信息的处理与传递,路径的规划等全由微操作机器人系统自主完成。面向任务的遥控微操作已接近于全自主式微操作系统,人只参与任务的分配及故障的排除。目前从事面向任务的遥微操作的研究单位包括德国 karlsruhe 大学^[5],瑞士联邦研究所^[6]等,北京航空航天大学机器人研究所开发的面向生物工程的微操作机器人系统也属于面向任务的遥控微操作方式^[7]。

遥操作的特点是可以充分发挥人的聪明才智、柔性大、有临场感、可远程操作,其各项性能指标介于手动微操作仪及全自主式微操作系统之间。

2 遥控微操作机器人系统样机

通过剖析现有手动显微操作仪及机器人技术的特点,我们构筑了一套能够理解操作意图,可对活体细胞进行实际显微操作的微操作机器人系统(图5)。图4是该微操作机器人系统的结构原理。该微操作系统是一个光、机、电集成的复杂系统,具有现代机电系统的主要特征。硬件部分包括:倒置生物显微镜、左微操作手、右微操作手、CCD 摄像头及图像处理单元、主控计算机、人机交互接口、隔震平台、伺服控制器、压电陶瓷驱动电源、细胞吸附及基因注射装置、以太网通讯部分。具体逻辑结构见图6。

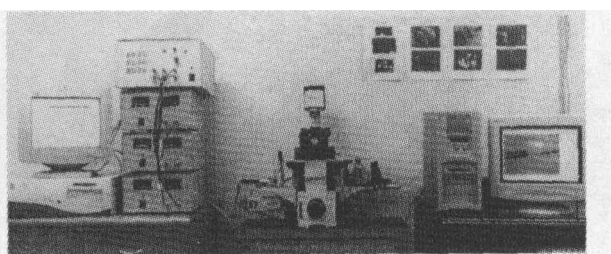


图5 面向生物工程的微操作机器人系统(照片)

该微操作系统采取了视觉大闭环、驱动器加传感器局部反馈的策略,来对左右末端执行器、细胞的相对位姿进行控制。即在操作过程中,显微镜下的

场景(细胞、吸管、注射针及其它景象)通过 CCD 摄像机和图像采集卡进入图像处理机。图像处理机对采集到的图像进行处理,实时计算出3个目标的位姿信息,通过100 M 以太网传到主控计算机,由主控计算机解算出机器人各关节的运动指令,对左右微操作手进行各关节控制,从而实现对细胞的显微操作。关节运动参数由传感器应变仪进行位置反馈。操作员的任务只是用鼠标点取被操作对象及确定具体操作任务。

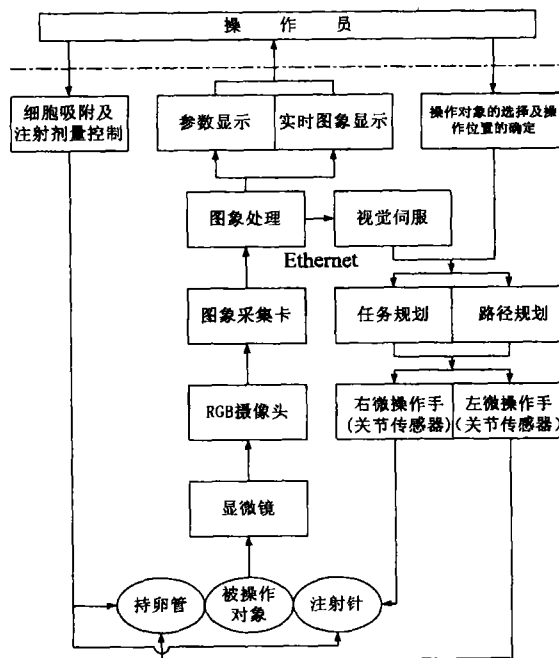


图6 微操作机器人系统逻辑结构图

图7是该微操作系统右操作手在半开环(关节级伺服控制)和视觉大闭环控制两种情况下圆轨迹的跟踪实验。不难发现,采取视觉伺服闭环控制精度明显高于开环控制。

3 系统功能特点与技术参数

3.1 系统的功能特点

该微操作机器人系统实验平台的功能与特点包括:

(1)人机交互简便、易学、轻松。操作员通过监视屏、键盘和鼠标便可完成对微操作机器人系统进行监视、干预、被操作细胞的选取及操作位置的确定等,无须输入任何操作参数。

(2)将显微视觉作为反馈控制源参与伺服控制形成视觉伺服反馈控制系统。此视觉伺服反馈控制系统同时可对多个目标进行锁定、捕捉、跟踪等。

(3)该微操作机器人系统可对实验过程进行动

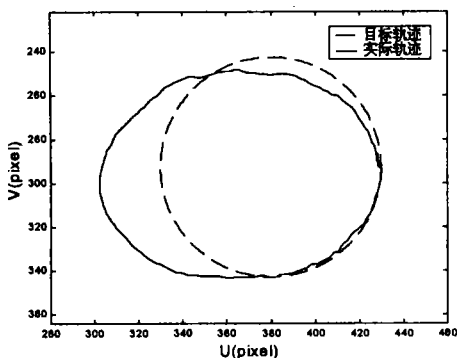
态及静态的图像存储,便于日后的研究分析。

(4)图像处理部分与控制器之间通过 100 M 以太网通讯,因此可实现远距离遥操作。

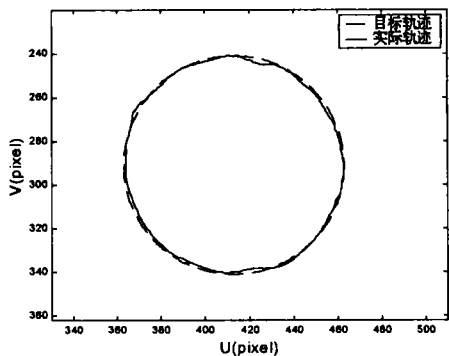
(5)系统留有备用驱动控制接口,采用基于网络的开放式控制系统结构,具有很强的功能扩展性,如实现微吸附、微注射的自动化、聚焦的自动化、物镜切换的自动化等。

(6)左右微操作手分别采用不同的驱动方式及机构类型,缓解了大运动范围与高运动精度的矛盾。

(7)系统具有自动避障功能。不会造成微吸管、微玻璃针及细胞间的碰撞,因而对细胞损伤小,消耗品成本降低。



(a) 视觉开环的圆轨迹跟踪实验



(b) 视觉伺服的圆轨迹跟踪实验

图7 微操作手开环与视觉闭环控制圆轨迹跟踪实验(半径为 50pixels(41.285μm))

3.2 微操作系统的技术指标

微操作系统的各项技术指标包括:

(1)微操作机器人自由度 6 个。左操作手有 3 个移动自由度,工作空间为 10 mm × 10 mm × 10 mm;右操作手采用 Delta 并联机构,有 3 个移动自由度,由压电陶瓷驱动,工作空间为 200μm × 400 μm × 400 μm。

(2)运动分辨率(关节级): 左手:60 nm
右手:2.5 nm

(3)稳态误差(定位精度) ≤0.1 μm

(4)标准差 ≤0.3 μm

(5)此系统可以 12 帧/s 的速度同时跟踪至少 3 个运动目标(细胞、吸管、玻璃针);视场大小为 600 μm × 450 μm,分辨率为 0.8 μm/pixel。

4 细胞操作实验

细胞是活体,在培养液中的位姿有不确定性,且呈多个群聚状态。另外,核移植、胚胎切割、基因注入等不同的作业类型对基本运动模式的要求与组合也不同,因此,为提高细胞操作的自动化程度,有必要针对具体的作业类型展开其任务规划和路径规划。任务规划的目的是在确定操作任务后,“规范”微操作机器人的运动。路径规划的目的是赋予微操作系统“智能”,使其具有自动避障、自动标定功能。

显微注射是生物工程中最常用的显微操作技术之一(图 8)。图 9 是利用该微操作机器人系统进行小鼠卵细胞显微注射实验的过程示意图。首先是由操作者用鼠标在计算机监视器上选定被操作细胞,微吸管在左操作手的驱动下,自动靠近并追踪被选定细胞,在与细胞相距有一定距离时,吸管内产生负压,将细胞吸附固定,并随同细胞一起回到初始位置。操作者再用鼠标选定基因注入的位置,注射针在右微操作手的驱动下,注入外援基因,并退回原位。吸管带动细胞下移,并将之释放,回到原位。开始又一个细胞的显微注射。除被操作对象的选择及具体注射位置的确定是由操作者完成外,其他均由系统本身自行完成。

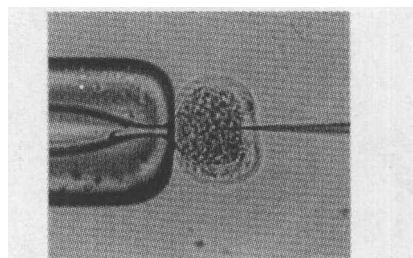


图8 显微注射

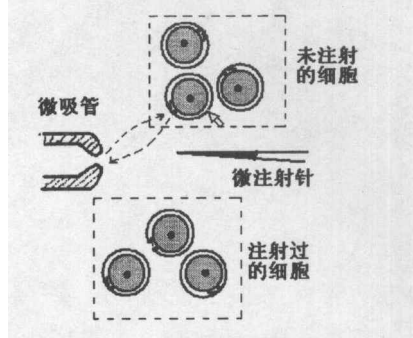


图9 运动规划方式

图10是利用该微操作系统对小鼠卵细胞进行基因注射72h后的发育状况。

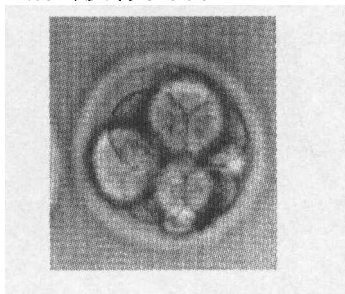


图10 注射后的细胞

5 结束语

该微操作机器人系统在技术含量及自动化程度方面已大大超越现有手动的显微操作仪。但作为新的高技术产品出现,尚有问题亟待解决:

(1)立体显微视觉。目前视觉伺服系统得到的是末端执行器及细胞的二维信息;

(2)外观设计。目的是使该系统更适合人机工程的特点,且具有良好的通用性与接口技术,能与各类显微镜适配的光学、机械、电气接口,以及相关的配套附件;

(3)周边设备仪器的配套,如拉针器、自动注射器等;

(4)成本的降低。

微操作机器人技术融合了超精密定位技术、高速度高精度图像处理技术、伺服控制技术、计算机技术等,微操作机器人技术的进步必然会带动相关单元技术的发展。微操作机器人的应用领域不只局限于生物工程中的细胞操作,作为技术源,其应用可以拓宽到光纤对接、微电子装配、医学工程、生物芯片制作、太空实验站中显微操作等高速度精密作业领域。

参 考 文 献

- [1] 田小利,陈兰英,扈荣良.转基因动物原理、技术与应用.长春:吉林科学技术出版社,1995.
- [2] Tanikawa T, Arai T, Ojala P. Two-finger micro hand. Proc. of 1995 IEEE International Conference on Robotics and Automation, 1995, 1:674—1 679.
- [3] Zhou Q, Pasi K, Koivo H N. Modelling of a piezohydraulic actuator for control of a parallel micromanipulator. Proceedings of the 1999 IEEE International Conference on Robotics & Automation. Detroit, Michigan, May 1999, 2:750—2 755.
- [4] 董玉涛,张建勋.微操作机器人控制系统下位机的设计.机器人,2000, 22(4):310—314.
- [5] Fatikow S, Seyfried J et al. A Flexible microrobot-based microassembly station. Journal of Intelligent and Robotic Systems. 2000, 27:135—169.
- [6] <http://dmtwww.epfl.ch/isr/hpr/>
- [7] 毕树生,宗光华.微操作机器人系统的研究开发.中国机械工程,1999, 9:1 024—1 027.

NEW DEVELOPMENTS ON BIO-MICROMANIPULATION

Bi Shusheng Zong Guanghua Zhao Wei Li Xudong Yu Jingjun

(Beijing University of Aeronautics and Astronautics, Beijing 100083)

Abstract The research state of the bio-micromanipulation is presented. A new bio-micromanipulation system is constructed according to the characteristics of the micromanipulation in the bioengineering. The system configuration, performance, and technical parameters of the micromanipulator are introduced. The operation process and the experiment result of the gene injection by the micromanipulation system are discussed.

Key words micromanipulation, robot, transgenic technology, bioengineering