

智能基因合成与单克隆挑选系统

技术领域

本公开总体上涉及生物药品的技术领域。更特别地，本公开涉及一种智能基因合成与单克隆挑选系统。

背景技术

生物药品处在快速发展期。基因合成工艺作为一种重要的生物药品研发与生产手段，应用也越来越广泛。从引物合成到菌落鉴定全流程的基因合成工艺包含多个复杂的工艺步骤。在基因合成与放大阶段有大量的移液等操作。然而，传统的人工生产方式或半自动的生产方式难以满足基因合成药品的工业化规模生产及相关交付速度。另外，对于人工或半自动的生产方式而言，由于人员技术水平、多台设备交互接口等因素的限制而造成通量扩展难度极大，导致生产效率低、成本高、质量稳定性低。传统的人工操作方式需要数十人完成全流程操作以达到相对规模化的通量，因此，传统的人工操作方式需要庞大的人员团队及大型的场地，并且在一线上需要经过专门培训的高技能人员，造成研究机构或企业需要负担较高的人力资源成本。同时，不同人员的操作会带来工艺稳定性与复现性等相关问题。再者，大规模的人工操作易产生样本间的混淆错误。

基因被合成后需要转移入载体细胞/细菌进行培养。然而，传统的培养体系无法与自动化系统（如高自由度机器人）对接，从而无法实现阵列化培养，并因此难以实现规模化的实验与生产。载体细胞/细菌经过培养后需进行单克隆筛选，以挑选适合后续工艺的持续放大的细胞/细菌。为挑选到合适的目标细胞/细菌，每日需要万级的挑选量。然而，在人工操作的情况下，单人每日仅有百级的挑选量，难以满足高速规模化的研发生产需求。

另外，在传统的操作过程中，大量的数据需要被采集分析，以进行样本分析与筛选的工作。传统的人工操作方式易发生数据记录不完整、数据丢失、数据冲突、需长时间保存等相关问题。

发明内容

本公开的目的之一是解决以上问题中的一个或多个并实现其它额外的优点。

本公开旨在提供一种智能化的大规模基因合成与单克隆挑选系统，以在大分子药品研发的上游工艺中实现大批量生产的目标，并基本实现高通量的药物筛选。另外，还期望在实现用智能或者说自动化的大规模操作有效替代大规模人工操作的同时实现海量数据的在线收集，从而有效提高生物药品研发过程中的数据收集、整理、分析、和挖掘的综合效能。

在本公开的一个方面，提供了一种智能基因合成与单克隆挑选系统，其包括：核心操作模块，所述核心操作模块用于实施与基因合成和单克隆挑选相关的操作；和控制系统，所述控制系统用于控制所述核心操作模块的相应舱室的至少一部分操作。所述核心操作模块至少包括：液体操作舱，所述液体操作舱用于在基因合成过程中实施基因片段的混合操作以及合成试剂与生物样本的混合操作；纯化舱，所述纯化舱用于对混合后的核酸产物实施纯化操作；扩增舱，所述扩增舱用于对核酸产物的片段实施扩增操作和纠错操作，并且对载体实施培养扩增操作；和单克隆挑选舱，所述单克隆挑选舱用于对纯化和培养后的核酸产物实施单克隆挑选操作。

根据本公开的一个实施例，所述核心操作模块还包括上下料舱，所述上下料舱用于补充在基因合成与单克隆挑选过程中所需的各种物料。

根据本公开的一个实施例，所述核心操作模块还包括中转舱，所述中转舱用于实施生物样本和/或物料在所述液体操作舱、纯化舱、扩增舱、单克隆挑选舱、以及上下料舱中的至少一部分之间的中转。

根据本公开的一个实施例，所述中转舱包括转运机器人。

根据本公开的一个实施例，所述中转舱布置在所述核心操作模块的中间位置，而所述液体操作舱、纯化舱、扩增舱、单克隆挑选舱、以及上下料舱分成两组分别布置在所述中转舱的两侧。

根据本公开的一个实施例，所述中转舱布置在所述核心操作模块的中心位置，而所述液体操作舱、纯化舱、扩增舱、单克隆挑选舱、以及上下料舱围绕所述中转舱沿着一圆周布置。

根据本公开的一个实施例，所述液体操作舱、纯化舱、中转舱、扩增舱、单克隆挑选舱、以及上下料舱中的至少一部分被设置在能够密闭的舱体中，所述舱体包括层流单元，以使得相应的舱室处于受控的层流环境。

根据本公开的一个实施例，所述层流单元包括层流进气单元和层流排气单元，所述层流进气单元包括进气风流或至少一个过滤单元，所述层流排气单元包括排气风机

和反向过滤单元。

根据本公开的一个实施例，所述舱体内设置有紫外光照射单元。

根据本公开的一个实施例，所述液体操作舱包括至少一个移液工作单元，所述移液工作单元安装在直线电机龙门主框架结构上，以使得所述移液工作单元能够沿着 X 轴移动；并且其中，每个移液工作单元包括一个或多个移液工作头，每个移液工作头能够在移液工作单元内独立地沿着 Y 轴和 Z 轴移动。

根据本公开的一个实施例，每个移液工作单元包括沿着 Y 轴方向安装的一个或多个动子，以使得每个移液工作单元内的每个移液工作头能够在动子的带动下沿着 Y 轴移动；并且其中，每个移液工作单元还包括 Z 轴驱动机构，以驱动每个移液工作单元内的每个移液工作头沿着 Z 轴移动。

根据本公开的一个实施例，所述液体操作舱还包括泵液单元、泵组阵列、底舱液体存储单元、耗材载台滑台阵列、震荡单元、耗材载架以及操作载台中的一个或多个。

根据本公开的一个实施例，所述液体操作舱包括两个或更多个移液工作单元，所述两个或更多个移液工作单元被构造成能够实施独立操作和并行操作这两者。

根据本公开的一个实施例，所述纯化舱包括至少一个纯化移液工作单元，所述至少一个纯化移液工作单元安装在直线电机龙门主框架结构上，以使得所述纯化移液工作单元能够沿着 X 轴移动；并且其中，每个纯化移液工作单元包括一个或多个纯化移液工作头，每个纯化移液工作头能够在纯化移液工作单元内独立地沿着 Y 轴和 Z 轴移动。

根据本公开的一个实施例，所述纯化舱还包括泵液单元、耗材载台滑台阵列、底舱液体存储单元、震荡单元、耗材载架、操作载台、温控存储装置中的一个或多个。

根据本公开的一个实施例，所述单克隆挑选舱包括单克隆挑选单元，用于从孔板上挑选单克隆核酸产物。

根据本公开的一个实施例，所述单克隆挑选单元包括由多个挑头元件集成在一起而形成的多通道挑头组件。

根据本公开的一个实施例，所述多通道挑头组件被连接至集装气路开关阀组，所述集装气路开关阀组能够单独控制每个挑头元件，以使得每个挑头元件均能够独立地运动并独立地完成单克隆核酸产物的挑选操作。

根据本公开的一个实施例，所述单克隆挑选单元安装在 X-Y 直线电机龙门主框架结构上，以使得所述单克隆挑选单元能够沿着 X 轴和 Y 轴移动，并且其中，所述单克

隆挑选单元包括 Z 轴电机，以使其能够沿着 Z 轴移动。

根据本公开的一个实施例，所述单克隆挑选单元还包括拍照组件，以用于在单克隆挑选过程中对目标核酸产物进行识别和定位。

5 根据本公开的一个实施例，所述拍照组件包括：摄像机，以实时确定待挑选的核酸产物的位置；和光学距离传感器，所述光学距离传感器用于标定所述多通道挑头组件中的挑头元件的末端与承载待挑选的核酸产物的孔板的表面之间的竖直距离并用于评测所述孔板的表面平整度。

10 根据本公开的一个实施例，所述单克隆挑选单元还包括支架组件，所述支架组件包括竖直支撑板和垂直于所述竖直支撑板延伸的多个水平支撑板，并且其中，每个水平支撑板均设置有用所述多个挑头元件延伸通过的孔，以确保所述多个挑头元件的精准定位。

根据本公开的一个实施例，所述多个水平支撑板中的一个水平支撑板还设置有用所述多个挑头元件的引导定位机构，以对所述多通道挑头组件中的多个挑头元件进行定位并引导其竖直运动。

15 根据本公开的一个实施例，所述多个水平支撑板中的底部水平支撑板的上表面被构造用作所述多通道挑头组件中的每个挑头元件的限位表面，以确保所述多个挑头元件的末端处于相同的高度。

根据本公开的一个实施例，所述光学距离传感器和/或所述摄像机也设置在所述底部水平支撑板的上表面上。

20 根据本公开的一个实施例，每个挑头元件包括第一区段和第二区段，所述第一区段和所述第二区段构造成浮动连接。

根据本公开的一个实施例，每个挑头元件包括浮动连接机构，所述浮动连接机构包括套筒元件和浮动元件，所述浮动元件构造成能够被安装在所述套筒元件内并且能够在所述套筒元件内浮动一定的距离。

25 根据本公开的一个实施例，每个挑头元件的第一区段的上端与驱动控制阀连接，以由所述驱动控制阀来驱动所述挑头元件的竖直运动，并且每个挑头元件的第一区段的下端被固定在所述浮动连接机构的套筒元件内。

根据本公开的一个实施例，每个挑头元件的第一区段的下端包括螺纹连接接头，以将所述第一区段的下端螺纹连接至所述浮动连接机构的套筒元件。

30 根据本公开的一个实施例，每个挑头元件还包括导向元件。

根据本公开的一个实施例，每个挑头元件还包括导向元件，所述导向元件设置在所述挑头元件的第二区段的外周。

根据本公开的一个实施例，所述导向元件构造成导向轴承。

根据本公开的一个实施例，每个挑头元件由 SUS316 不锈钢材料制成。

- 5 根据本公开的一个实施例，所述单克隆挑选舱还包括震荡涂布单元、多通道移液单元、泵液单元、底舱液体存储单元、耗材载台滑台阵列、操作载台、温控存储装置中的一个或多个。

- 10 根据本公开的一个实施例，所述单克隆挑选舱还包括震荡涂布单元，所述震荡涂布单元用于实现菌群在孔板上的均匀分布，并且其中，所述震荡涂布单元包括卡紧机构和凸轮震荡机构，所述孔板能够被卡在所述卡紧机构中并且在所述凸轮震荡机构的带动下与所述卡紧机构一起被震荡。

根据本公开的一个实施例，所述单克隆挑选舱还包括挑头清洁组件，所述挑头清洁组件包括至少一个挑头清洁元件，以对所述单克隆挑选单元的多通道挑头组件进行清洁。

- 15 根据本公开的一个实施例，所述挑头清洁组件还包括挑头烘干单元，所述挑头烘干单元包括加温单元，以用于烘干所述单克隆挑选单元的多通道挑头组件中的挑头元件。

根据本公开的一个实施例，所述挑头烘干单元包括进风通道和排风通道，以用于冷却所述单克隆挑选单元的多通道挑头组件中的被烘干后的挑头元件。

- 20 根据本公开的一个实施例，所述控制系统包括控制计算机、I/O 数据采集模块、和驱动模块。

根据本公开的一个实施例，所述控制系统包括软件系统，所述软件系统包括流程编辑单元、设备监控与操作单元、设备调试单元、数据存储单元、日志提示单元、参数设置单元中的一个或多个。

- 25 根据本公开的一个实施例，所述智能基因合成与单克隆挑选系统还包括如下模块中的至少一者：测序仪模块，所述测序仪模块用于在基因合成与单克隆挑选过程中实施合成的基因片段的检测、确认与筛选操作；物料存储模块，所述物料存储模块用于存储在基因合成与单克隆挑选过程中所需的各种物料。

- 30 本公开的附加和/或其他方面和优点将在下文的描述中阐述，或者从描述中显而易见或者可以通过本公开的实践来学习。本公开的各种技术特征可以任意组合，只要它们

不相互矛盾即可。

附图说明

结合附图，参考下面对本公开的具体实施方式的详细描述，本公开的上
5 面提到的特征和优点和其他特征和优点、以及实现它们的方式将会变得更加显而易见。在附图中：

图 1 示出了根据本公开的一个实施例的智能基因合成与单克隆挑选系统的示意性布局图；

图 2 示出了根据本公开的一个实施例的核心操作系统的示意性布局图；

10 图 3 示出了根据本公开的一个实施例的核心操作系统的结构；

图 4a-4c 示出了根据本公开的另一个实施例的核心操作系统的结构；

图 5 示出了根据本公开的一个实施例的层流单元的示意图；

图 6a-6b 示出了根据本公开的不同实施例的基因合成与单克隆挑选系统的操作流程图；

15 图 7-10 示出了根据本公开的一个实施例的液体操作舱的具体结构；

图 11 示出了根据本公开的一个实施例的直线电机龙门主框架结构；

图 12 示出了根据本公开的一个实施例的在液体操作舱中进行基因片段混合的一个操作流程；

图 13 示出了根据本公开的一个实施例的纯化舱的具体结构；

20 图 14 示出了根据本公开的一个实施例的在纯化舱中进行纯化操作的一个操作流程；

图 15-16 示出了根据本公开的一个实施例的单克隆挑选舱的具体结构；

图 17a-17d 示出了根据本公开的一个实施例的单克隆挑选单元的具体结构；

25 图 18a-18b 示出了根据本公开的一个实施例的单克隆挑选单元的挑头元件的具体结构；

图 19 示出了根据本公开的一个实施例的利用单克隆挑选单元进行单克隆挑选的一个操作流程；

图 20 示出了根据本公开的一个实施例的震荡涂布组件的具体结构；

30 图 21 示出了根据本公开的一个实施例的利用震荡涂布组件来实施菌群在孔板上的涂布的一个操作流程；

图 22 示出了根据本公开的一个实施例的挑头清洁组件的具体结构；

图 23 示出了根据本公开的一个实施例的挑头清洁组件的挑头烘干元件的具体结构；

图 24 示出了利用根据本公开的一个实施例的挑头清洁组件对挑头元件进行清洁的一个操作流程。

图 25 示出了根据本公开的一个实施例的控制系统的的基本架构；

图 26 和 27 示出了根据本公开的一个实施例的软件系统的基本架构；

图 28 示出了根据本公开的一个实施例的核心操作系统的其它布局图。

在附图中，相应的附图标记表示相应的部件。这里描述的示例用于阐述本公开的示例性方面，这些示例不应被解释为以任何方式限制本公开的范围。

具体实施方式

以下将参考附图描述本公开，其中的附图示出了本公开的若干实施例。然而应当理解的是，本公开可以以多种不同的方式呈现出来，并不局限于下文描述的实施例；事实上，下文描述的实施例旨在使本公开的公开更为完整，并向本领域技术人员充分说明本公开的保护范围。还应当理解的是，本文公开的实施例能够以各种方式进行组合，从而提供更多额外的实施例。

出于描述的目的，术语“上”、“下”、“左”、“右”、“竖直”、“水平”、“顶”、“底”、“横向”、“纵向”以及它们的派生词均与本公开的附图中的取向有关。然而应该理解的是，本公开可以采用各种替代性的变型，除非明确相反地说明。例如，在附图中的装置倒转时，原先描述为在其它特征“下方”的特征，此时可以描述为在其它特征的“上方”。装置还可以以其它方式定向（旋转 90 度或在其它方位），此时将相应地解释相对空间关系。

说明书使用的单数形式“一”、“所述”和“该”除非清楚指明，均包含复数形式。说明书使用的用辞“包括”、“包含”和“含有”表示存在所声称的特征，但并不排斥存在一个或多个其它特征。说明书使用的用辞“和/或”包括相关列出项中的一个或多个的任意和全部组合。

在说明书中，称一个元件位于另一元件“上”、“附接”至另一元件、“连接”至另一元件、“联接”至另一元件、或“接触”另一元件等时，该元件可以直接位于另一元件上、附接至另一元件、连接至另一元件、联接至另一元件或接触另一元件，或者可以存在

中间元件。相对照的是，称一个元件“直接”位于另一元件“上”、“直接附接”至另一元件、“直接连接”至另一元件、“直接联接”至另一元件或、或“直接接触”另一元件时，将不存在中间元件。在说明书中，一个特征布置成与另一特征“相邻”，可以指一个特征具有与相邻特征重叠的部分或者位于相邻特征上方或下方的部分。

5 本公开涉及一种智能基因合成与单克隆挑选系统。参照图 1 和图 25，在根据本公开的一个实施例中，智能基因合成与单克隆挑选系统可以包括核心操作模块 1、控制系统 10、以及可选的测序仪模块 2 和/或物料存储模块 3。在根据本公开的实施例中，核心操作模块 1 用于进行与基因合成和单克隆挑选相关的操作，比如：引物或基因合成、PCR 扩增、载体扩增、产物纯化、单克隆挑选等核心操作。测序仪模块 2 用于在
10 基因合成与单克隆挑选过程中实施合成基因片段的检测、确认与筛选等操作。测序仪模块 2 可以包括各种所需的测序仪。物料存储模块 3 用于存储在基因合成与单克隆挑选过程中所需的各种物料，比如各种耗材、试剂等，以满足高通量连续生产的需求。控制系统 10 用于控制根据本公开的智能基因合成与单克隆挑选系统的相应模块的至少一部分操作（比如，核心操作模块 1 的至少一部分操作），以至少部分地或者完全
15 地实现根据本公开的智能基因合成与单克隆挑选系统的自动化和智能化。

核心操作模块 1 可以包括上下料舱 4、液体操作舱 5、纯化舱 6、单克隆挑选舱 7、扩增舱 8、以及中转舱 9 中的至少一部分或全部。上下料舱 4 用于补充在基因合成与单克隆挑选过程中所需的合成用样本、合成试剂、操作耗材等各种物料，并且在操作完成后传出产品。上下料舱 4 可以包括上下料滚筒。液体操作舱 5 用于在基因合成过
20 程中进行基因片段的混合、合成试剂与样本的混合等操作。纯化舱 6 用于对混合后的核酸产物进行纯化。单克隆挑选舱 7 用于对纯化后的核酸产物进行涂布、以及对培养后的菌群进行单克隆挑选。扩增舱 8 用于实施对核酸片段进行扩增及纠错、以及对载体细菌进行培养扩增等操作。中转舱 9 用于实施样本和/或物料在各个舱室之间的中转。中转舱 9 可以包括转运机器人。转运机器人可以在控制系统 10 的控制下执行各
25 种中转操作。在根据本公开的一个实施例中，还可以在中转舱 9 中实施核酸产物的浓度检测以及核酸产物的离心富集等操作。

在根据本公开的实施例中，根据不同的工艺需求，可以在核心操作模块 1 中配置不同数量的上下料舱 4、液体操作舱 5、纯化舱 6、单克隆挑选舱 7、扩增舱 8、以及中转舱 9，并且可以将这些舱室以任意适当的方式布置在核心操作模块 1 中。比如，
30 参照图 2 和图 3，在根据本公开的一个实施例中，中转舱 9 可以布置在核心操作模块

1 的中间位置，上下料舱 4、液体操作舱 5 和纯化舱 6 可以布置在中转舱 9 的第一侧，而单克隆挑选舱 7 和扩增舱 8 可以布置在中转舱 9 的与第一侧相反的第二侧。参照图 4a 至图 4c，在根据本公开的另一实施例中，中转舱 9 可以布置在核心操作模块 1 的中间位置，液体操作舱 5 和单克隆挑选舱 7 可以布置在中转舱 9 的第一侧，两个纯化舱 6 可以布置在中转舱 9 的与第一侧相对的第二侧，而上下料舱 4 可以布置在中转舱 9 的一端。在该实施例中，扩增舱 8 可以布置在任意适当的其他位置。参照图 28，在根据本公开的又一个实施例中，上下料舱 4、液体操作舱 5、纯化舱 6、单克隆挑选舱 7、扩增舱 8、以及中转舱 9 可以呈星型布置。比如，中转舱 9 可以布置在核心操作模块 1 的中心位置，而上下料舱 4、液体操作舱 5、纯化舱 6、单克隆挑选舱 7、扩增舱 8 可以围绕中转舱 9 沿着一圆周布置。在一些实施例中，还可以沿着圆周预留一定的位置，以布置用于执行其它操作的舱室或检测仪器。比如，还可以沿着圆周布置单独的涂布舱、PCR 扩增与酶标舱等。

参照图 5，在根据本公开的一个实施例中，为了确保在基因合成与单克隆挑选操作过程中的安全性、避免样本间的交叉污染、以及避免各舱室内的杂菌污染等，各舱室（上下料舱 4、液体操作舱 5、纯化舱 6、单克隆挑选舱 7、扩增舱 8、以及中转舱 9）可以被设置在能够密闭的舱体 100 中。可以利用锁紧密封门 20 来实现舱体 100 的密闭。该舱体 100 可以包括层流单元，以使得各舱室处于受控的层流环境中，从而将核心操作模块 1 的内部环境与外部环境隔离开。如图 5 所示，层流单元可以包括层流进气单元 18 和层流排气单元 19，以在舱体 100 内形成循环流动的层流气氛。层流进气单元 18 可以设置在舱体 100 的顶部，而层流排气单元可以设置在舱体 100 的底部。在根据本公开的一个实施例中，层流进气单元 18 可以包括进气风机 182、一级过滤单元 181、以及二级过滤单元 182。一级过滤单元 181 和二级过滤单元 182 构造成在层流气体进入舱体 100 的内部之前滤去层流气体中的污染物（比如，各种颗粒物或其它杂质等）。一级过滤单元 181 和二级过滤单元 182 可以包括过滤网。层流排气单元 19 可以包括排气风机 191 和反向过滤单元 192。反向过滤单元 192 构造成防止外部环境的污染物进入舱体 100 的内部。同样地，反向过滤单元 192 可以包括过滤网。在根据本公开的另一个实施例中，舱体 100 内可以设置紫外光照射单元，以用于对舱体 100 内的设备进行紫外消毒。在根据本公开的其它实施例中，扩增舱 8 和它的培养箱可以不处于层流环境中。因此，扩增舱 8 和它的培养箱可以设置在舱体 100 的外部。

接下来，将详细描述布置在核心操作模块 1 中的各个舱室的具体结构。

首先参照图 7 至图 11，将详细描述液体操作舱 5 的具体结构。如前文所提及的，液体操作舱 5 用于在基因合成操作过程中进行基因片段的混合、合成试剂与样本的混合等操作。

参照图 8 和图 9，在根据本公开的一个实施例中，液体操作舱 5 可以包括至少一个移液工作单元 502，比如，1 个、2 个或更多个移液工作单元。移液工作单元 502 构造成在基因合成过程中转移所需的液体，以执行相应的操作。移液工作单元 502 可以构造成沿着 X 轴可移动，比如，移液工作单元 502 可以安装在直线电机龙门主框架结构 501 上，以能够沿着 X 轴移动。每个移液工作单元 502 可以包括一个或多个移液工作头 510，比如，可以包括 1 个、2 个、4 个或更多个移液工作头 510。每个移液工作头 510 可以在移液工作单元 502 内独立地沿着 Y 轴和 Z 轴移动，其中，Y 轴处于水平面中并且与 X 轴垂直，而 Z 轴处于竖直平面中并且与 X 轴和 Y 轴垂直。比如，移液工作单元 502 可以包括沿着 Y 轴方向安装的一个或多个动子，使得每个移液工作头 510 可以在动子的带动下沿着 Y 轴移动。另外，移液工作单元 502 还可以包括 Z 轴驱动机构，以驱动每个移液工作头 510 沿着 Z 轴移动。

如前文所提及的，移液工作单元 502 可以安装在直线电机龙门主框架结构 501 上，以能够沿着 X 轴移动。如图 11 所示，直线电机龙门主框架结构 501 可以包括彼此间隔开地布置的两个导轨结构 511 和在两个导轨结构 511 之间延伸的横梁 512。导轨结构 511 可以沿着 X 轴延伸，而横梁 512 可以沿着 Y 轴延伸。横梁 512 可以在导轨结构 511 上沿 X 轴移动。移液工作单元 502 可以设置在横梁 512 上，以与横梁 512 一起在导轨结构 511 上沿着 X 轴移动。

在根据本公开的一个实施例中，导轨结构 511 和横梁 512 可以是直线电机的组成部分，其中，导轨结构 511 可以形成直线电机的定子，而横梁 512 可以形成直线电机的动子。通过这样的构造，可以使得直线电机龙门主框架结构 501 的导轨结构 511 和横梁 512 能够无机械连接。换言之，如图 11 所示，在工作过程中，由于电磁力的作用，导轨结构 511 和横梁 512 之间存在气体间隙 513（气体间隙 513 可以保持为毫米级），这消除了导轨结构 511 和横梁 512 之间的机械摩擦以及机械摩擦所带来的粉尘污染，同时，这还消除了传统伺服机构对油脂润滑的需求、消除了由于油脂挥发而带来的污染。另一方面，由于导轨结构 511 和横梁 512 之间无机械连接，能够容易地在直线电机龙门主框架结构 501 上增加、减少、更换、或维修移液工作单元 502。比如，当需要在直线电机龙门主框架结构 501 上增加移液工作单元 502 时，可以沿着图 11

所示的方向 F 方便地从横梁 512 上部装入一个或多个移液工作单元 502，然后连接好相应的电气电缆即可使用。当需要减少、更换或维修移液工作单元 502 时，在断开电气连接之后，可以沿着与方向 F 相反的方向非常方便地将移液工作单元 502 从直线电机龙门主框架结构 501 的横梁 512 上方移除。

5 在根据本公开的一个实施例中，液体操作舱 5 可以包括泵液单元 504 和泵组阵列 503。泵液单元 504 构造成向液体操作舱 5 内的储液槽泵入所需的工艺流体，并通过机器人（比如，孔板机器人）将所述工艺流体转运至移液工作单元 502。在根据本公开的一个实施例中，液体操作舱 5 还可以包括底舱液体存储单元 506，底舱液体存储单元 506 用于存储工艺流体并能够对工艺流体进行温度控制。泵组阵列 503 可以安装
10 有多路蠕动泵或其它类型的泵，用于将设置在底舱液体存储单元 506 中的工艺液体泵送至设置在工作台面上的诸如泵液单元 504 等单元的管路中。在泵液操作之后，可以对管路进行全自动清洗与封闭操作，比如，可以利用灭菌液体对管路进行全自动清洗与封闭操作。

如上文所述，移液工作单元 502 构造成将工艺过程中所需的液体转移到耗材（比如，孔板）中，以执行相应的操作。为此，液体操作舱 5 还可以包括相应的操作区域。
15 在根据本公开的一个实施例中，液体操作舱 5 可以包括耗材载台滑台阵列 505、震荡单元 507、耗材载架 508、以及操作载台 509 中的一个或多个。操作载台 509 构造成对物料进行相应的操作并且可以在工艺过程中实现物料的姿态调整和暂存。操作载台 509 可以设置在耗材载台滑台阵列 505 上。耗材载台滑台阵列 505 可以受控地滑出和
20 滑入液体操作舱 5，以便于在操作载台 509 上加载或卸载孔板等耗材。如图 7 所示，耗材载台滑台阵列 5 可以滑出液体操作舱 5，以便于耗材的加载和移出。震荡元件 507 构造成在工艺过程中实施孔板等耗材的混匀操作，而耗材载架 508 构造成承载不同类型的耗材，比如，孔板、摇管、摇瓶等。

在根据本公开的一个实施例中，液体操作舱 5 可以包括两个或更多个移液工作单元 502，这使得液体操作舱 5 能够通过实时资源优化而提高系统的利用效率。具体来
25 说，当进行较少量的耗材操作（比如，6 孔板、8 孔板、24 孔板等操作）时，液体操作舱中的两个或更多个移液工作单元可以在独立的两个或更多个操作区域中单独操作或并行操作。比如，如图 10 中的左侧图所示，液体操作舱 5 中的两个移液工作单元 502 可以在独立的两个操作区域中单独操作或并行操作。当两个或更多个移液工作
30 单元在各自的操作区域中并行操作时，可以倍数级地提高操作效率。当进行较多量的

耗材操作（比如，96孔板、384孔板等操作）时，两个或更多个移液工作单元502可以被集成在一起（比如，可以集成为8通道移液单元）而一体化地操作，如图10中的右侧图所示，从而实现高通量的操作。

图12示出了在液体操作舱5中进行基因片段混合的一个操作流程。在该操作流程中，可以首先从物料存储模块3中的引物堆板架抓取96孔或384孔引物源板、将其转移至液体操作舱5中的相应引物源板板位并记录相应的引物源板的信息，然后，可以取下96孔或384孔引物源板的板盖。可以利用控制系统10控制设置在中转舱9中的机器人来抓取、转移96孔或384孔引物源板并取下其板盖。还可以利用控制系统10控制相应的扫描装置来扫码记录相应的引物源板的信息。之后，将空白的96孔或384孔引物目标板转移至混合位置，并记录处于混合位置中的空白的96孔或384孔引物目标板的信息（比如，利用所述扫描装置来进行扫码记录）。然后，可以启动基因片段的混合程序、读取混合表格、并启动混合操作以混合基因片段，从而得到具有混合基因片段的引物板。在混合操作中，可以将引物源板的8-20个孔中的引物转移至引物目标板的一个孔中。

接下来，参照图13来描述根据本公开的一个实施例的纯化舱6的具体结构。类似于液体操作舱5，纯化舱6可以包括至少一个纯化移液工作单元602，比如，1个、2个或更多个纯化移液工作单元，以在纯化过程中转移纯化操作所需的核酸样本。纯化移液工作单元602可以包括一个或多个纯化移液工作头，比如，一个或多个96通道纯化移液工作头，以在不同工位进行物料（比如，核酸样本）的转运。纯化移液工作头可以在纯化移液工作单元602内独立地沿着Y轴和Z轴移动。纯化移液工作单元602可以安装在直线电机龙门主框架结构601上，以能够沿着X轴移动。直线电机龙门主框架结构601可以具有与直线电机龙门主框架结构501相同的结构，在此不再赘述。同样地，纯化舱6也可以包括：泵液单元603，用于向纯化舱6的试剂槽内补充纯化用试剂；耗材载台滑台阵列604，其能够受控地滑出和滑入纯化舱6，以便于加载或卸载孔板等耗材；底舱液体存储单元605，用于存储工艺流体并能够对工艺流体进行温度控制；震荡单元606，用于在纯化操作过程中实现孔板等耗材的混匀操作；耗材载架607，承载不同类型的耗材，比如，孔板等；以及操作载台608，其在纯化操作过程中用于物料的姿态调整与暂存。在根据本公开的一个实施例中，纯化舱6还可以包括温控存储装置609，其用于在操作过程中以受控的温度暂时存储核酸样本。温控存储装置609可以是4℃温控存储，因此其能够以4℃的温度存储核酸样本。

图 14 示出了在纯化舱 6 中进行纯化操作的一个操作流程。在该操作流程中，可以首先从 PCR 反应孔板堆板架抓取反应结束的 PCR 反应孔板至孔板载架，进行扫码记录，并打开 PCR 反应孔板的盖板。然后，可以从纯化试剂堆板架中抓取磁珠板至磁珠载架并获取纯化试剂。向 PCR 反应孔板中加入预定量的纯化试剂并将其混合均匀。在 5 一些情况下，可以重复上述操作，直至向所有的 PCR 反应孔板中加入预定量的纯化试剂为止。然后，将混合均匀的 PCR 反应孔板在室温下静置预定的时间并将其转移至磁力架，以便于移除废液。之后，将移除了废液的 PCR 反应孔板转移至 PCR 反应孔板堆板架，加入预定的清洗缓冲液并将其混合均匀，静置预定的时间从 PCR 反应孔板中进一步移除废液，从而完成纯化操作。

10 参照图 15 至 16，将描述根据本公开的一个实施例的单克隆挑选舱 7 的具体结构。单克隆挑选舱 7 可以包括单克隆挑选单元 702，用于从孔板（比如，琼脂板）上挑选单克隆菌株或细胞株等生物样本。单克隆挑选单元 702 可以安装在直线电机龙门主框架结构 701 上，以被转运至目标孔板位置。直线电机龙门主框架结构 701 可以是 X-Y 直线电机龙门主框架结构，以使得其能够沿着 X 轴和 Y 轴转运单克隆挑选单元 702。15 直线电机龙门主框架结构 701 可以具有与直线电机龙门主框架结构 501 相同的结构，在此不再赘述。

参照图 17a 至 17d，示出了根据本公开的一个实施例的单克隆挑选单元 702 的具体结构。单克隆挑选单元 702 可以包括由多个挑头元件 7024（比如，4 个、8 个、16 个、24 个、48 个、或 96 个）集成在一起而形成的多通道挑头组件 7026（比如 4、8、20 16、24、48、96 通道挑头组件）。多通道挑头组件可以被连接至集装气路开关阀组 7025，以在集装气路开关阀组 7025 的控制下进行挑选操作。集装气路开关阀组 7025 可以单独控制每个挑头元件 7024，以使得每个挑头元件 7024 均能够独立地运动并独立地完成单克隆菌株或细胞株的挑选操作。当然，在根据本公开的其它实施例中，单克隆挑选单元 702 也可以仅包括一个挑选单元 7024，从而形成单通道挑头组件。

25 在根据本公开的一个实施例中，单克隆挑选单元 702 可以包括 Z 轴电机 7021。多通道挑头组件可以在 Z 轴电机 7021 的驱动下而沿着 Z 轴方向上下移动。如图 17b 和 17c 所更清楚地示出的，Z 轴电机 7021 可以经由齿轮-齿条机构 7032 来驱动多通道挑头组件沿着 Z 轴方向上下移动。

在根据本公开的一个实施例中，为了使多通道挑头组件与待挑选的目标孔板对准而实施挑选操作，单克隆挑选单元 702 可以包括拍照组件 703，以用于在单克隆挑选 30

过程中对目标菌株或目标细胞株等目标生物样本进行识别和定位。拍照组件 703 可以包括摄像机 7023。摄像机可以实时拍摄目标孔板的照片以确定目标菌株或目标细胞株等待挑选的生物样本的位置。摄像机还可以在确定了目标菌株或目标细胞株等待挑选的生物样本的位置之后向设置在直线电机龙门主框架结构 701 上的直线电机发送位置调节信号，以将多通道挑头组件移动至目标位置。拍照组件 703 还可以包括光学距离传感器 7022。光学距离传感器可以用于标定多通道挑头组件中的挑头元件的末端与目标孔板的表面之间的竖直距离，并可以用于评测目标孔板的表面平整度。在标定了多通道挑头组件中的挑头元件的末端与目标孔板的表面之间的竖直距离之后，光学距离传感器可以向 Z 轴电机 7021 发送高度调节信号，以沿着 Z 轴方向上下移动多通道挑头组件而将其移动至预定的高度。

如图 17a 和 17b 所更清楚地示出的，单克隆挑选单元 702 可以包括支架组件 7027。支架组件 7027 可以包括竖直支撑板 7028 和垂直于竖直支撑板 7028 延伸的多个水平支撑板 7029。每个水平支撑板 7029 上均设置有用多个挑头元件 7024 延伸通过的孔，以确保多个挑头元件 7024 的精准定位。在根据本公开的一个实施例中，多个水平支撑板 7029 中的一个水平支撑板 7029 还设置有用多个挑头元件 7024 的引导定位机构 7031，以对多通道挑头组件 7026 中的多个挑头元件 7024 进行定位并引导其竖直运动。在根据本公开的另一个实施例中，多个水平支撑板 7029 中的底部水平支撑板的上表面 7030 用作多通道挑头组件 7026 中的每个挑头元件 7024 的限位表面，以确保多个挑头元件 7024 的末端处于相同的高度。底部水平支撑板的上表面可以采取一次加工成型，以确保其精度，从而能够更精准地定位每个挑头元件 7024 的末端，以使多个挑头元件 7024 的末端更精准地处于相同的高度。另外，如图 7b 所示，光学距离传感器 7022 也可以设置在底部水平支撑板的上表面 7030 上，以精确地标定多通道挑头组件 7026 中的挑头元件 7024 的末端与目标孔板的表面之间的竖直距离。同样地，摄像机 7023 也可以设置在底部水平支撑板的上表面 7030 上。

参照图 18a 和 18b，将详细描述根据本公开的一个实施例的挑头元件 7024 的具体结构。如图 18a 和 18b 所示，挑头元件 7024 可以包括第一区段 70241 和第二区段 70242。第一区段 70241 的上端与集装气路开关阀组 7025 中的一个驱动控制阀 70243 连接，以由驱动控制阀 70243 来驱动挑头元件 7024 的竖直运动。第一区段 70241 的下端与第二区段 70242 的上端构造成浮动连接，以确保多个挑头元件 7024 的末端能够被更容易地定位在相同的高度，这允许降低多通道挑头组件 7026 的装配难度、并允许降低支

架组件 7027 的加工精度。如图 18b 所更清楚地示出的, 挑头元件 7024 可以包括浮动连接机构, 以实现第一区段 70241 的下端与第二区段 70242 的上端之间的浮动连接。浮动连接结构可以包括套筒元件 70244 和浮动元件 70245。浮动元件 70245 可以构造

5 成浮动卡套, 并且其可以与第二区段 70242 的上端固定连接。浮动元件 70245 构造能够被安装在套筒元件 70244 内并且能够在套筒元件 70244 内浮动一定的距离(比如, 沿着竖直方向上下浮动一定的距离)。第一区段 70241 的下端也能够被固定在套筒元件 70244 内, 从而实现与第二区段 70242 的浮动连接。为此, 第一区段 70241 的下端可以包括螺纹连接接头 70246, 以将第一区段 70241 的下端螺纹连接至套筒元件 70244。

在根据本公开的一个实施例中, 挑头元件 7024 还可以包括导向元件 70247。导向

10 元件 70247 可以设置在挑头元件 7024 的第二区段 70242 的外周。导向元件 70247 可以构造成为导向轴承。当将挑头元件 7024 安装至支架组件 7027 上时, 导向元件 70247 可以延伸通过设置在其中一个水平支撑板上的引导定位机构 7031, 以引导挑头元件 7024 的竖直移动。导向元件 70247 可以由耐磨材料制成, 以防止运动过程中由于摩擦而产生粉尘和颗粒物污染。在根据本公开的一个实施例中, 挑头元件 7024 的第二区段 70242

15 的末端用于实施挑选操作。可以适当地设计挑头元件 7024 的末端的形状, 以达到最佳的挑选效果与转移安全性, 并防止其在转移过程中掉落。

在根据本公开的实施例中, 挑头元件 7024 可以使用符合 GMP 要求的 SUS316 不锈钢材料制成, 以保持所挑选的样本的洁净度。在根据本公开的实施例中, 借助于支架组件 7027, 可以实现单克隆挑选单元 702 的模块化设计。这不仅能够实现从单通道

20 挑头组件到任意数量的多通道挑头组件的任意集成, 而且还能够确保多通道挑头组件的各个挑头单元之间的相对位置的精确度。

图 19 示出了利用单克隆挑选单元 702 进行单克隆挑选的一个操作流程。在该操作流程中, 首先通过设置在直线电机龙门主框架结构 701 上的直线电机将单克隆挑选单元 702 转运至目标孔板位置, 以完成初步瞄准。然后, 利用单克隆挑选单元 702 的

25 光学距离传感器 7022 对待挑选的目标孔板进行高度距离标定(即: 标定多通道挑头组件中的挑头元件的末端与待挑选的目标孔板的表面之间的竖直距离)并对其进行平面度扫描。同时或者之后, 可以利用摄像机 7023 对待挑选的目标孔板进行实时拍摄, 完成目标菌株或细胞株的实时位置计算, 并将其传送给控制系统, 控制系统基于目标菌株或细胞株的实时位置设置挑选顺序排程。之后, 控制系统选择待挑选的目标菌株

30 或细胞株位置, 向设置在直线电机龙门主框架结构 701 上的直线电机发送位置调节信

号，从而将单克隆挑选单元 702 的多通道挑头组件移动到与待挑选的目标菌株或细胞株位置精确对准的位置。此时，可以利用摄像机 7023 再次确定待挑选的目标菌株或细胞株的位置，然后利用 Z 轴电机 7021 进行微调节，以将多通道挑头组件移动至匹配挑选位置的预定高度。之后，可以启动集装气路开关阀组 7025 中的单个驱动控制

5 阀 70243，以在该单个驱动控制阀 70243 的控制下完成相应的单个挑头元件 7024 的上下运动，以实施挑选操作。在完成一个单克隆挑选目标后，选择下一个单克隆挑选目标，重复上述步骤中的一个或多个，直至完成预定数量的单克隆挑选目标为止。在完成了预定数量的单克隆挑选目标后，可以将多通道挑头组件移动至一多孔孔板（比如，96 孔板），然后将挑选的生物样本全部洗脱至该多孔孔板。

10 返回图 15 至 16，在根据本公开的一个实施例中，为了便于对基因合成的生物样本进行单克隆挑选，单克隆挑选舱 7 还可以包括震荡涂布组件 709，其用于实现菌群在孔板（比如，琼脂板）上的均匀分布，以便于高效培养单克隆菌群并为高通量的单克隆挑选做准备。另外，单克隆挑选舱 7 还可以包括多通道移液单元 705 和泵液单元 706。多通道移液单元 705 构造用于在不同操作位置之间转移流体，比如，其可以用于

15 于挑选试剂、培养基等液体并将其加注到孔板的孔中，并且其也可以用于在不同操作位置之间转移合成的生物样本。基于所需的工艺，多通道移液单元 705 可以包括不同数量的通道。如图 15 所更清楚地示出的，多通道移液单元 705 也可以设置在直线电机龙门主框架结构 701 上，以在设置于直线电机龙门主框架结构 701 内的直线电机的驱动下沿着 X 轴和/或 Y 轴移动，以在不同工位之间转移流体。泵液单元 706 用于向

20 单克隆挑选舱 7 的试剂槽内加入培养基、挑选用试剂等流体。

图 20 示出了根据本公开的一个实施例的震荡涂布组件 709 的具体结构。如图 20 所示，震荡涂布组件 709 可以包括卡紧机构 7091 和凸轮震荡机构 7092。孔板（比如，琼脂板）可以被卡在卡紧机构 7091 中，并且在凸轮震荡机构 7092 的带动下与卡紧机构 7091 一起被震荡，从而实现菌群在孔板上的均匀分布。凸轮震荡机构 7092 可以由

25 驱动电机 7093 驱动。另外，震荡涂布组件 709 还可以包括原位传感器 7094，其用于检测震荡涂布组件 709 的基准位置。

图 21 示出了根据本公开的一个实施例的利用震荡涂布组件 709 来实施菌群在孔板上的涂布的一个操作流程。在该操作流程中，首先将涂布用的孔板（比如，琼脂板）转移至震荡涂布组件 709 并将其卡在卡紧机构 7091 中。然后，利用多通道移液单元

30 705 将工艺流体加注到孔板的各个孔中。设定凸轮震荡机构 7092 的转速，使其以设定

转速带动卡紧机构 7091 以及其内的孔板震荡，以实现工艺流体在孔板表面上的均匀涂布。之后，利用多通道移液单元 705 将细胞/细菌溶液加注到孔板表面；设定凸轮震荡机构 7092 的转速，使其以设定转速带动卡紧机构 7091 以及其内的孔板震荡，以实现细胞/细菌在孔板表面上的均匀涂布。

5 参照图 16 和图 22，在每个批次的单克隆挑选后，需要对单克隆挑选单元 702 的多通道挑头组件进行深度清洁（比如，灭菌），以避免各批次的单克隆挑选之间的交叉污染。为此，在根据本公开的一个实施例中，单克隆挑选舱 702 内可以设置挑头清洁组件 704。如图 22 所清楚地示出的，挑头清洁组件 704 可以包括多个挑头清洁元件，比如图 22 所示的第一挑头清洁元件 7041、第二挑头清洁元件 7042、和第三挑头清洁
10 元件 7043。每个挑头清洁元件内可以盛放有用于对挑头进行清洁的液体（比如，酒精等）。借助于多个挑头清洁元件，可以对单克隆挑选单元 702 的多通道挑头组件进行深度清洁。

在对单克隆挑选单元 702 的多通道挑头组件进行深度清洁后，需要有效地清除挑头上残留的清洁液体（比如，酒精等）并确保清洁后的挑头处于正常温度，以避免残
15 留的清洁液体杀伤目标细胞/细菌，从而确保目标细胞/细菌的安全性。为此，挑头清洁组件 704 还可以包括挑头烘干元件 7044。挑头烘干元件 7044 可以包括加温单元，以确保挑头元件的快速烘干。另外，挑头烘干元件 7044 还可以包括进风通道和排风通道，以实现被烘干的挑头元件的快速冷却。

图 23 示出了根据本公开的一个实施例的挑头烘干元件 7044 的具体结构。在该实
20 施例中，挑头烘干元件 7044 可以包括加温单元 7047。加温单元 7047 可以包括多个加热元件，比如，电热丝、电加热棒、照射加热灯、等等。另外，如图 23 所示，挑头烘干元件 7044 可以包括设置在其左右两侧的两个进风口 7045 和 7046，以及沿着竖直方向设置在两个进风孔 7045 和 7046 之间的排风口 7048。进风口 7045 和 7046 以及排风口 7048 构造成彼此流体连通，使得空气可以经由进风口 7045 和 7046 进入挑头烘干
25 元件 7044 的内部并经由排风口 7048 从挑头烘干元件 7044 的内部排出，从而实现对挑头的快速空气冷却。挑头烘干组件 7044 可以包括送风装置，以将空气经由进风口 7045 和 7046 送入挑头烘干元件 7044 的内部。

图 24 示出了利用根据本公开的一个实施例的挑头清洁组件 704 对挑头元件进行清洁的一个操作流程。在该操作流程中，可以首先利用多个挑头清洁元件 7041、7042、
30 7043 依次对挑头元件进行清洁，然后，将清洁后的挑头转移至挑头烘干元件 7044 中。

在挑头烘干元件 7044 内，首先利用加热单元 7047 对清洁后的挑头元件进行加热，以蒸发残留在挑头元件上的清洁液体，然后，利用送风装置将空气送入挑头烘干元件 7044 的内部，以冷却加热后的挑头元件并使其回复到正常温度。

返回图 15 和 16，与液体操作舱 5 和纯化舱 6 类似，单克隆挑选舱 7 也可以包括：
5 底舱液体存储单元 708，其用于存储工艺流体并能够对工艺流体进行温度控制；耗材载台滑台阵列 707，其能够全自动地滑入滑出单克隆挑选舱 7，以便于孔板、试剂槽等耗材的加载；耗材载架 710，其用于根据实际工艺需求承载不同类型的耗材，比如，孔板、摇管、药瓶等；操作载台 711，其用于对物料进行相应的操作并且可以在工艺过程中实现物料的姿态调整和暂存。另外，单克隆挑选舱 7 还可以包括温控存储装置
10 712，其用于在操作过程中以受控的温度暂时存储核酸样本。温控存储装置 712 可以是 4℃ 温控存储，因此其能够以 4℃ 的温度存储核酸样本。

如上文所述，根据本公开的智能基因合成与单克隆挑选系统可以包括控制系统 10。图 25 示出了控制系统 10 的一个基本架构。控制系统 10 可以包括控制计算机 101，
I/O 数据采集模块 102，和驱动模块 103。I/O 数据采集模块 102 可以借助于各种传感器采集所需的各种数据，包括但不限于温度、湿度、压力、重量、距离等，并将采集到的数据发送至控制计算机 101。控制计算机 101 可以基于 I/O 数据采集模块 102 采集到的各种数据来计算并发出各种指令，以控制驱动模块 103 来实施各种操作。比如，控制计算机 101 可以控制驱动模块 103 来执行泵控制、阀控制、温度控制、以及其它执行机构的控制。所述其它执行机构包括但不限于：旋转马达、直线电机、电动滑台、
20 摄像机、等等。控制系统 10 还可以包括实验室数据管理系统（LDMS）104，其可以与控制计算机 101 交互而存储和/或读取各种必要的数据。

如图 25 所示，在根据本公开的一个实施例中，控制系统 10 的控制计算机可以安装有综合化的软件系统 11，以保证整个智能化基因合成与单克隆挑选系统的全自动运行，并实现运行过程中数据的收集、存储和分析。如图 27 所示，该软件系统 11 可以
25 包括但不限于以下单元：

1) 流程编辑单元 12，其提供流程编辑功能，包括但不限于：全流程工艺清单的编辑与管理，提供标准化工艺模板，工艺的实时管控与调整；

2) 设备监控与操作单元 13，其可以处于全自动运行模式并至少提供如下功能：
管理样本液体操作的历史数据、样本磁珠操作的历史数据、样本涂布操作的历史数据、
30 样本单克隆挑选的历史数据、样本转运操作的历史数据、各工位物料状态管理、各设

备模块运行状态监控、固体耗材上样管理、液体物料上样管理、存储中心耗材存储管理、以及存储中心耗材补充管理；

3) 设备调试单元 14, 其可以处于手动操作模式并至少提供如下功能: 系统内各运动模块的校准校正、系统内各液体单元的校准校正、智能化单克隆样本挑选示教、以及样本涂布工艺示教;

4) 数据存储单元 15, 其可以至少提供如下功能: 单克隆挑选原始图像的数据存储;

5) 日志提示单元 16, 其可以至少提供如下功能: 记录操作人员的登录信息、物料上料信息、记录运行过程中设备故障信息、记录运行过程中设备警告信息、以及记录运行过程中设备操作信息; 以及

6) 参数设置单元 17, 其可以至少提供如下功能: 人员权限设置、系统各模块参数设置、液体管路类型配置、液体容量配置、液体单元操作参数配置、单克隆样本智能图像识别配置、以及涂布运动参数配置。图 26 示出了根据本公开的一个实施例的软件系统 11 的一个基本架构。

返回图 6a-6b, 其示出了可以利用根据本公开的基因合成与单克隆挑选系统或者其核心操作模块 1 而实施的基因合成与单克隆挑选的各种典型工艺流程。

如图 6a 所示, 在根据本公开的一个实施例中, 可以首先在液体操作舱 5 中实施引物合成和引物混合, 之后, 在扩增舱 8 中实施一轮或多轮 PCR 反应 (比如, 图 6a 所示的两轮 PCR 反应) 以获得 PCR 产物并在纯化舱 6 中对 PCR 产物实施纯化操作。然后, 可以对纯化后的 PCR 产物实施纠错反应以获得纠错产物, 并可以对纠错产物进一步实施纯化操作。然后, 可以将纯化后的纠错产物实施连接转化 (比如, 将引物片段连接至载体)、涂布、静置培养、和单克隆挑选操作, 以挑选出所需要的细胞/细菌。对于挑选出的细胞/细菌, 可以实施两条路线的操作。一条路线为: 对挑选出的细胞/细菌继续实施菌落 PCR 操作以获得菌落 PCR 产物; 对菌落 PCR 产物实施纯化操作, 从而实现纯化的菌落 PCR 产物混合; 之后, 可以对纯化的菌落 PCR 产物进行高通量测序 (NGS 测序)。另一条路线为: 对挑选出的细胞/细菌直接实施震荡培养, 然后对震荡培养后的细胞/细菌实施质粒抽提。

如图 6b 所示, 在震荡培养时, 可以将单克隆挑选出的细胞/细菌转移至多孔深孔板进行震荡培养。震荡培养之后, 可以根据需要分别实施以下操作中的一种或多种:

1) 挑选测序正确的菌液转移至新的多孔板 (比如, 96 孔板), 然后进行质粒小抽、

制作穿刺菌、或将其作为质粒大提的种子液；2）挑选测序正确的菌液并将其转移至多孔板（比如 24 孔板或 96 孔板）进行培养，然后进行多孔板（24 孔板或 96 孔板）质粒小抽、或将其作为质粒大提的种子液；以及 3）挑选测序正确的菌液至新的多孔板（比如，96 孔板），进行质粒小抽并转化；然后，对转化的产物进行涂布、单克隆挑选至多孔板并进行质粒小抽等。

根据本公开，通过采用基因合成工艺从引物合成至单克隆挑选的智能化操作，能够数量级地降低从基因合成到单克隆挑选流程中人员的使用量，同时数量级地提高全流程处理通量，以满足新药物研发与评估过程中效率效能的需求并有效降低成本。同时，还能够实现流程中核心设备单元的集约化使用，数量级地减小对使用空间的需求。

10 另外，标准化的系统与配套工艺便于系统的灵活布置以及标准化方法在不同地点的推广。最后，自动化系统代替人工操作，能够解决操作过程中的稳定性、均一性、复现性的问题。

根据本公开，通过采用层流单元，可以有效保障操作过程中样本、环境、操作人员的生物安全性，并严格避免样本间的混淆与交叉污染。另外，通过采用软件系统，

15 可以实现操作过程中数据的标准化收集、存储、分析，不仅提高了分析和筛选的效能，而且实现了与上下游自动化系统的智能衔接。

下文公开了本公开的其它实施例。

参考图 1-27，本公开还提供了一种如下技术方案：

一种智能基因合成与单克隆挑选系统，包括核心操作模块 1、测序仪模块 2、物料存储模块 3 以及控制计算机 10。核心操作模块 1 包括上下料舱 4、液体操作舱 5、纯化舱 6、单克隆挑选舱 7、扩增舱 8 以及中转舱 9。液体操作舱 5 包括直线电机龙门主框架 501、移液工作单元 502、泵组阵列 503、泵液补液单元 504、第一耗材载台滑台阵列 505、第一底舱液体存储单元 506、第一振荡单元 507、第一耗材载架 508 以及第一操作载台 509。纯化舱 6 包括第一 X-Y 直线电机龙门结构 601、96 通道纯化移液工作头 602、第一泵液单元 603、第二耗材载台滑台阵列 604、第二底舱液体存储单元 605、第二振荡单元 606、第二耗材载架 607、第二操作载台 608 以及第一 4℃温控存储 609。单克隆挑选舱 7 包括第二 X-Y 直线电机龙门结构 701、96 通道单克隆挑选单元 702、孔板拍照组件 703、挑头灭菌清洗组件 704、多通道移液单元 705、第二泵液单元 706、第三耗材载台滑台阵列 707、第三底舱液体存储单元 708、震荡涂布组件 709、第三耗材载架 710、第三操作载台 711 以及第二 4℃温控存储 712。控制计算机

20

25

30

10 内安装有综合化的控制软件 11。控制软件 11 内设置有流程编辑单元 12、全自动对
设备监控操作单元 13、手动设备调试单元 14、数据存储单元 15、日志提示单元 16 以
及参数设置单元 17。上下料舱 4、液体操作舱 5、纯化舱 6、单克隆挑选舱 7、扩增舱
8 以及中转舱 9 顶部中心处的两侧均设置有层流进气单元 18。上下料舱 4、液体操作
5 舱 5、纯化舱 6、单克隆挑选舱 7、扩增舱 8 以及中转舱 9 底部中心处的两侧均设置有
层流排气单元 19。上下料舱 4、液体操作舱 5、纯化舱 6、单克隆挑选舱 7、扩增舱 8
以及中转舱 9 的两侧均设置有锁紧密封门体 20。层流进气单元 18 包括一级过滤单元
181、进气风机 182 以及二级过滤单元 183。层流排气单元 19 包括排气风机 191 和反
向过滤单元 192。

10 参考图 7-图 12，液体操作舱 5 在对 24 孔板、6 孔板、8 孔板等耗材操作时，两个
移液工作单元 502 并行在左右独立区域操作，等效于两个移液工作单元 502 并行工作，
可倍数级提高操作效率。而当对 96/384 孔板操作时，两个移液工作单元 502 集成为一个
8 通道移液单元，可以对 96/384 孔板进行操作。直线电机龙门主框架 501 结构内的
X 轴与 Y 轴横梁之间无机械连接，在功能增加时可方便地从龙门结构上部装入新的模
15 组，连接电气线缆即可使用；在更换或维修工作单元时，在断开电气连接后，可非常
方便地将工作单元从龙门上部移出。工作时 X 轴导轨与 Y 轴横梁间保持毫米级气体间
隙，消除机械摩擦及带来的粉尘污染，同时消除传统伺服结构油脂润滑需求，消除油
脂挥发污染。液体操作舱 5 引物混合的典型自动化操作流程为：首先从引物板堆板架
上抓取 384/96 孔引物板至移液舱引物并扫码记录记录板信息；接着取下 384/96 孔引
20 物板的板盖，将空白 96 孔深孔板转移至混合板位并扫码记录；最后启动基因片段混
合程序，读取混合表格，将源板的 8-20 孔转移至目标板的一个孔中，启动自动操作、
混合基因片段、并得到引物板。

参考图 13 和图 14，纯化舱 6 中典型核酸纯化自动化操作流程为：首先从堆板架
抓取反应结束的 96 孔 PCR 反应板至孔板载架，扫码记录并取下盖板；接着从纯化试
25 剂堆板架中抓取磁珠载架，同时抓取纯化试剂；向 PCR 反应板中加入 xx ul 纯化试剂
洗吹混匀；再接着从纯化试剂堆板架中抓取磁珠载架，同时抓取纯化试剂#2；室温静
置 XX 分钟；将 PCR 反应板转移至磁力架，移除废液；最后将 PCR 反应板转移至孔
板载架，加入 xx ul 清洗缓冲液，吹吸混匀；静置 xx 分钟后移除废液。

参考图 15-图 24，96 通道单克隆挑选单元 702 包括 Z 轴电机 7021、光学距离传感
30 器 7022、摄像机 7023、96 通道挑头单元 7024 以及集装气路开关阀组 7025。单克隆挑

选基本流程为：首先第二 X-Y 直线电机龙门结构 701 将 96 通道单克隆挑选单元 702 转运至目标孔板位，完成初步瞄准；第二 X-Y 直线电机龙门结构 701 再带动 96 通道单克隆挑选单元 702，光学距离传感器 7022 完成挑选板的平面度扫描并标定高度距离；摄像机 7023 完成实时图片拍摄，完成目标细菌或细胞实时位置计算，控制计算机 10 完成挑选顺序排程；接着选择目标细菌或细胞位置，第二 X-Y 直线电机龙门结构 701 运动到精确瞄准位；孔板拍照组件 703 快速确认位置，Z 轴电机 7021 微动调节，匹配挑选位局部高度；集装气路开关阀组 7025 中的单通道气阀运动，完成单通道挑头上下运动，实现挑选操作。选择下一个单克隆挑选目标，重复上一个步骤地操作，直到 96 孔板完成整板单克隆挑选产物洗脱。96 通道挑头单元 7024 中的挑头为专门设计的挑头末端形状，以达到最佳的挑选效果与转移安全性，防止搬运过程中掉落。挑头使用符合 GMP 要求的 SUS316 材质，保持样本洁净度。挑头导向部分使用高耐磨材料，材质符合 FDA 认证，防止运动过程的粉尘及颗粒物污染。挑头与驱动机构之间的浮动补偿连接设置，保证多通道挑头相对精度前提下降低加工和装配难度。挑头的驱动单元及其控制元件使用模块化设计，可灵活实现单通道到 96 通道任意通量集成。多通道挑头使用统一末端硬限位，一次加工成型的平面保证挑头下降距离的精准。多通道挑头安装孔一次加工成型，保证多通道挑头相对位置的精准。多通道驱动零件固定机构使用模块化设计，可灵活实现单通道到 96 通道任意通量集成。挑头灭菌清洗组件 704 包括挑头酒精清洗槽 1# 7041、挑头酒精清洗槽 2# 7042、挑头酒精清洗槽 3# 7043、挑头烘干槽 7044、进风口 1# 7045、进风口 2# 7046、加温单元阵列 7047 以及排风口 7048。挑头清洁的基本流程为：挑头依次送入挑头酒精清洗槽 1# 7041、挑头酒精清洗槽 2# 7042 以及挑头酒精清洗槽 3# 7043 中进行循环酒精清洗；加温单元阵列 7047 对挑头进行热源照射烘干；空气通过进风口 1# 7045 和进风口 2# 7046 流入并通过排风口 7048 排出，流动的空气会冷却挑头。震荡涂布组件 709 包括卡紧结构 7091、凸轮震荡结构 7092、驱动电机 7093 以及原位传感器 7094。震荡涂布基本工艺流程为：涂布用琼脂板转运到震荡涂布组件 709 内；多通道移液单元 705 将工艺液体加注到琼脂板各个孔位中；驱动电机 7093 基于设定转速，通过凸轮震荡结构 7092 带动琼脂板发生震荡，实现工艺液体在琼脂板表面的均匀涂布；多通道移液单元 705 将细菌或细胞溶液加注到琼脂板表面；驱动电机 7093 基于设定转速，通过凸轮震荡结构 7092 带动琼脂板发生震荡，实现细菌或细胞溶液在琼脂板表面的均匀涂布。

参考图 25-图 27，流程编辑单元 12 的功能为对全流程工艺清单进行编辑与管理、

提供标准化工艺模板以及对实时工艺管控与调整；全自动对设备监控操作单元 13 的功能为管理样本液体操作历史数据、样本磁珠操作历史数据、样本涂布操作历史数据、样本单克隆挑选历史数据、样本转运操作历史数据、各工位物料状态管理、各设备模块运行状态监控、固体耗材上样管理、液体物料上样管理、存储中心耗材存储管理以及存储中心耗材补充管理；手动设备调试单元 14 的功能为系统内各运动模块校准校正、系统内各液体单元校准校正、智能化单克隆样本挑选示教以及样本涂布工艺示教；数据存储单元 15 的功能为单克隆挑选原始图像数据存储；日志提示单元 16 的功能为记录操作人员登录信息、物料上料信息、记录运行过程中设备故障信息、记录运行过程中设备警告信息以及记录运行过程中设备操作信息；参数设置单元 17 的功能为人员权限设置、系统各模块参数设置、液体管路类型配置、液体容量配置、液体单元操作参数配置、单克隆样本智能图像识别配置以及涂布运动参数配置。

上文结合附图描述了本公开的示范实施例。然而，本领域技术人员应当理解的是，本公开不局限于所公开的具体结构。在不脱离本公开的精神和范围的情况下，能够对本公开的示范实施例进行多种变化和改变。所有这些变化和改变均包含在由本公开的权利要求所限定的保护范围内。

权 利 要 求

- 1、一种智能基因合成与单克隆挑选系统，包括：
- 核心操作模块，所述核心操作模块用于实施与基因合成和单克隆挑选相关的操作，所述核心操作模块至少包括：
- 液体操作舱，所述液体操作舱用于在基因合成过程中实施基因片段的混合操作以及合成试剂与生物样本的混合操作；
- 纯化舱，所述纯化舱用于对混合后的核酸产物实施纯化操作；
- 扩增舱，所述扩增舱用于对核酸产物的片段实施扩增操作和纠错操作，并且对载体实施培养扩增操作；和
- 单克隆挑选舱，所述单克隆挑选舱用于对纯化和培养后的核酸产物实施单克隆挑选操作；和
- 控制系统，所述控制系统用于控制所述核心操作模块的相应舱室的至少一部分操作。
- 2、根据权利要求 1 所述的智能基因合成与单克隆挑选系统，其中，所述核心操作模块还包括上下料舱，所述上下料舱用于补充在基因合成与单克隆挑选过程中所需的各种物料。
- 3、根据权利要求 2 所述的智能基因合成与单克隆挑选系统，其中，所述核心操作模块还包括中转舱，所述中转舱用于实施生物样本和/或物料在所述液体操作舱、纯化舱、扩增舱、单克隆挑选舱、以及上下料舱中的至少一部分之间的中转。
- 4、根据权利要求 3 所述的智能基因合成与单克隆挑选系统，其中，所述中转舱包括转运机器人。
- 5、根据权利要求 3 所述的智能基因合成与单克隆挑选系统，其中，所述中转舱布置在所述核心操作模块的中间位置，而所述液体操作舱、纯化舱、扩增舱、单克隆挑选舱、以及上下料舱分成两组分别布置在所述中转舱的两侧。
- 6、根据权利要求 3 所述的智能基因合成与单克隆挑选系统，其中，所述中转舱布置在所述核心操作模块的中心位置，而所述液体操作舱、纯化舱、扩增舱、单克隆挑选舱、以及上下料舱围绕所述中转舱沿着一圆周布置。
- 7、根据权利要求 3 所述的智能基因合成与单克隆挑选系统，其中，所述液体操作舱、纯化舱、中转舱、扩增舱、单克隆挑选舱、以及上下料舱中的至少一部分被设

置在能够密闭的舱体中，所述舱体包括层流单元，以使得相应的舱室处于受控的层流环境。

8、根据权利要求 7 所述的智能基因合成与单克隆挑选系统，其中，所述层流单元包括层流进气单元和层流排气单元，所述层流进气单元包括进气风流或至少一个过滤单元，所述层流排气单元包括排气风机和反向过滤单元。

9、根据权利要求 7 所述的智能基因合成与单克隆挑选系统，其中，所述舱体内设置有紫外光照射单元。

10、根据权利要求 1 所述的智能基因合成与单克隆挑选系统，其中，所述液体操作舱包括至少一个移液工作单元，所述移液工作单元安装在直线电机龙门主框架结构上，以使得所述移液工作单元能够沿着 X 轴移动；并且其中，每个移液工作单元包括一个或多个移液工作头，每个移液工作头能够在移液工作单元内独立地沿着 Y 轴和 Z 轴移动。

11、根据权利要求 10 所述的智能基因合成与单克隆挑选系统，其中，每个移液工作单元包括沿着 Y 轴方向安装的一个或多个动子，以使得每个移液工作单元内的每个移液工作头能够在动子的带动下沿着 Y 轴移动；并且其中，每个移液工作单元还包括 Z 轴驱动机构，以驱动每个移液工作单元内的每个移液工作头沿着 Z 轴移动。

12、根据权利要求 10 所述的智能基因合成与单克隆挑选系统，其中，所述液体操作舱还包括泵液单元、泵组阵列、底舱液体存储单元、耗材载台滑台阵列、震荡单元、耗材载架以及操作载台中的一个或多个。

13、根据权利要求 10 所述的智能基因合成与单克隆挑选系统，其中，所述液体操作舱包括两个或更多个移液工作单元，所述两个或更多个移液工作单元被构造成能够实施独立操作和并行操作这两者。

14、根据权利要求 1 所述的智能基因合成与单克隆挑选系统，其中，所述纯化舱包括至少一个纯化移液工作单元，所述至少一个纯化移液工作单元安装在直线电机龙门主框架结构上，以使得所述纯化移液工作单元能够沿着 X 轴移动；并且其中，每个纯化移液工作单元包括一个或多个纯化移液工作头，每个纯化移液工作头能够在纯化移液工作单元内独立地沿着 Y 轴和 Z 轴移动。

15、根据权利要求 14 所述的智能基因合成与单克隆挑选系统，其中，所述纯化舱还包括泵液单元、耗材载台滑台阵列、底舱液体存储单元、震荡单元、耗材载架、操作载台、温控存储装置中的一个或多个。

16、根据权利要求 1 所述的智能基因合成与单克隆挑选系统，其中，所述单克隆挑选舱包括单克隆挑选单元，用于从孔板上挑选单克隆核酸产物。

17、根据权利要求 16 所述的智能基因合成与单克隆挑选系统，其中，所述单克隆挑选单元包括由多个挑头元件集成在一起而形成的多通道挑头组件。

5 18、根据权利要求 17 所述的智能基因合成与单克隆挑选系统，其中，所述多通道挑头组件被连接至集装气路开关阀组，所述集装气路开关阀组能够单独控制每个挑头元件，以使得每个挑头元件均能够独立地运动并独立地完成单克隆核酸产物的挑选操作。

10 19、根据权利要求 16 所述的智能基因合成与单克隆挑选系统，其中，所述单克隆挑选单元安装在 X-Y 直线电机龙门主框架结构上，以使得所述单克隆挑选单元能够沿着 X 轴和 Y 轴移动，并且其中，所述单克隆挑选单元包括 Z 轴电机，以使其能够沿着 Z 轴移动。

15 20、根据权利要求 17 所述的智能基因合成与单克隆挑选系统，其中，所述单克隆挑选单元还包括拍照组件，以用于在单克隆挑选过程中对目标核酸产物进行识别和定位。

21、根据权利要求 20 所述的智能基因合成与单克隆挑选系统，其中，所述拍照组件包括：摄像机，以实时确定待挑选的核酸产物的位置；和光学距离传感器，所述光学距离传感器用于标定所述多通道挑头组件中的挑头元件的末端与承载待挑选的核酸产物的孔板的表面之间的竖直距离并用于评测所述孔板的表面平整度。

20 22、根据权利要求 21 所述的智能基因合成与单克隆挑选系统，其中，所述单克隆挑选单元还包括支架组件，所述支架组件包括竖直支撑板和垂直于所述竖直支撑板延伸的多个水平支撑板，并且其中，每个水平支撑板均设置有用用于所述多个挑头元件延伸通过的孔，以确保所述多个挑头元件的精准定位。

25 23、根据权利要求 22 所述的智能基因合成与单克隆挑选系统，其中，所述多个水平支撑板中的一个水平支撑板还设置有用用于所述多个挑头元件的引导定位机构，以对所述多通道挑头组件中的多个挑头元件进行定位并引导其竖直运动。

24、根据权利要求 22 所述的智能基因合成与单克隆挑选系统，其中，所述多个水平支撑板中的底部水平支撑板的上表面被构造成用作所述多通道挑头组件中的每个挑头元件的限位表面，以确保所述多个挑头元件的末端处于相同的高度。

30 25、根据权利要求 24 所述的智能基因合成与单克隆挑选系统，其中，所述光学

距离传感器和/或所述摄像机也设置在所述底部水平支撑板的上表面上。

26、根据权利要求 17 所述的智能基因合成与单克隆挑选系统，其中，每个挑头元件包括第一区段和第二区段，所述第一区段和所述第二区段构造成浮动连接。

27、根据权利要求 26 所述的智能基因合成与单克隆挑选系统，其中，每个挑头元件包括浮动连接机构，所述浮动连接机构包括套筒元件和浮动元件，所述浮动元件构造造成能够被安装在所述套筒元件内并且能够在所述套筒元件内浮动一定的距离。

28、根据权利要求 27 所述的智能基因合成与单克隆挑选系统，其中，每个挑头元件的第一区段的上端与驱动控制阀连接，以由所述驱动控制阀来驱动所述挑头元件的竖直运动，并且每个挑头元件的第一区段的下端被固定在所述浮动连接机构的套筒元件内。

29、根据权利要求 28 所述的智能基因合成与单克隆挑选系统，其中，每个挑头元件的第一区段的下端包括螺纹连接接头，以将所述第一区段的下端螺纹连接至所述浮动连接机构的套筒元件。

30、根据权利要求 17 所述的智能基因合成与单克隆挑选系统，其中，每个挑头元件还包括导向元件。

31、根据权利要求 26 所述的智能基因合成与单克隆挑选系统，其中，每个挑头元件还包括导向元件，所述导向元件设置在所述挑头元件的第二区段的外周。

32、根据权利要求 30 或 31 所述的智能基因合成与单克隆挑选系统，其中，所述导向元件构造成导向轴承。

33、根据权利要求 17 所述的智能基因合成与单克隆挑选系统，其中，每个挑头元件由 SUS316 不锈钢材料制成。

34、根据权利要求 16 所述的智能基因合成与单克隆挑选系统，其中，所述单克隆挑选舱还包括震荡涂布单元、多通道移液单元、泵液单元、底舱液体存储单元、耗材载台滑台阵列、操作载台、温控存储装置中的一个或多个。

35、根据权利要求 16 所述的智能基因合成与单克隆挑选系统，其中，所述单克隆挑选舱还包括震荡涂布单元，所述震荡涂布单元用于实现菌群在孔板上的均匀分布，并且其中，所述震荡涂布单元包括卡紧机构和凸轮震荡机构，所述孔板能够被卡在所述卡紧机构中并且在所述凸轮震荡机构的带动下与所述卡紧机构一起被震荡。

36、根据权利要求 17 所述的智能基因合成与单克隆挑选系统，其中，所述单克隆挑选舱还包括挑头清洁组件，所述挑头清洁组件包括至少一个挑头清洁元件，以对

所述单克隆挑选单元的多通道挑头组件进行清洁。

37、根据权利要求 36 所述的智能基因合成与单克隆挑选系统，其中，所述挑头清洁组件还包括挑头烘干单元，所述挑头烘干单元包括加温单元，以用于烘干所述单克隆挑选单元的多通道挑头组件中的挑头元件。

5 38、根据权利要求 37 所述的智能基因合成与单克隆挑选系统，其中，所述挑头烘干单元包括进风通道和排风通道，以用于冷却所述单克隆挑选单元的多通道挑头组件中的被烘干后的挑头元件。

39、根据权利要求 1 所述的智能基因合成与单克隆挑选系统，其中，所述控制系统包括控制计算机、I/O 数据采集模块、和驱动模块。

10 40、根据权利要求 39 所述的智能基因合成与单克隆挑选系统，其中，所述控制系统包括软件系统，所述软件系统包括流程编辑单元、设备监控与操作单元、设备调试单元、数据存储单元、日志提示单元、参数设置单元中的一个或多个。

15 41、根据权利要求 1 所述的智能基因合成与单克隆挑选系统，其中，所述智能基因合成与单克隆挑选系统还包括如下模块中的至少一者：测序仪模块，所述测序仪模块用于在基因合成与单克隆挑选过程中实施合成的基因片段的检测、确认与筛选操作；物料存储模块，所述物料存储模块用于存储在基因合成与单克隆挑选过程中所需的各种物料。