



Universiteit Antwerpen
Faculteit Toegepaste
Ingenieurswetenschappen

Universiteit Antwerpen

Faculteit Toegepaste
Ingenieurswetenschappen

Ontwerp en ontwikkeling van een modulair elektronisch pipettesysteem

Sybe De Backer

Promotor: Prof. Dr. Ir. Amélie Chevalier

Mentor: Dr. Ing. Jona Gladines

Een eindwerk ingediend bij
Universiteit Antwerpen voor het diploma
Bachelor in de Industriële Wetenschappen: Elektromechanica

Academiejaar 2024-2025

Inhoud

List of Figures	ii
List of Tables	iii
1 Inleiding	1
1.1 Labo-automatisatie	1
1.2 Breder kader	1
1.2.1 Reproduceerbaarheidscrisis	1
1.2.2 Robotic labs	1
1.2.3 Bron van de reproduceerbaarheidscrisis	2
1.3 Robotic labs als oplossing voor reproduceerbaarheidscrisis	2
1.4 Pipetrobot als onderdeel van Robotic lab	2
1.5 Probleemstelling	2
2 Achtergrond	4
2.1 Pipetteconcepten	4
2.1.1 Air-Displacement	4
2.1.2 Positive Displacement	4
3 Methode	5
4 Resultaten	6
5 Conclusies	7
References	8

List of Figures

List of Tables

Hoofdstuk 1

Inleiding

1.1 Labo-automatisatie

In de afgelopen jaren hebben robotische processen de manier waarop we experimenten en de bijhorende labotaken uitvoeren veranderd. Geautomatiseerde systemen hebben, vooral in biomedisch en moleculair onderzoek, een enorm potentieel aangetoond voor het verhogen van de reproduceerbaarheid van experimenten, het stroomlijnen van experimentele methoden en het verminderen van de impact van menselijke fouten.[1] Deze thesis zal zich richten op de ontwikkeling van een robotisch pipetteersysteem dat is afgestemd op de behoeften van de onderzoeksgroep voor Translational Neurosciences aan de Universiteit Antwerpen. Zij trachten hiermee de robuustheid en reproduceerbaarheid van hun experimenten te verbeteren. Dit gebeurt in het kader van een bredere automatisering van hun Labo. Door een van de kernuitdagingen in experimentele reproduceerbaarheid aan te pakken probeert dit werk bij te dragen aan bredere inspanningen om betrouwbare onderzoeksinstrumenten te creëren.

1.2 Breder kader

1.2.1 Reproduceerbaarheids crisis

Reproduceerbaarheid is een hoeksteen van wetenschappelijk onderzoek en zorgt ervoor dat resultaten onafhankelijk kunnen worden geverifieerd en uitgebreid. Studies hebben echter gewezen op een groeiende reproduceerbaarheids crisis in onder meer biomedisch onderzoek, veroorzaakt door inconsistenties in handmatige procedures, subjectieve beoordelingen en omgevingsvariabiliteit. [2] De reproduceerbaarheids crisis verwijst naar de moeilijkheid om wetenschappelijke resultaten consistent te repliceren, een probleem dat zowel technische als sociale oorzaken kent. Dit gebrek aan reproductie heeft een significante impact op bijvoorbeeld kankeronderzoek en andere gerelateerde onderzoeks-disciplines. [3]

1.2.2 Robotic labs

Onderzoekers kijken onder andere naar robotische labo's als oplossing. Dit zijn labo's waarbij een deel van, of alle, taken worden uitgevoerd door robots. Deze dragen als voordeel met zich mee dat repetitieve taken niet langer door mensen moeten uitgevoerd worden. Deze kunnen dan aan lage kost parallel uitgevoerd worden. Dit heeft in bijvoorbeeld genoomonderzoek al voor een grote versnelling gezorgd doorheen de laatste twee decennia. Dit komt doordat labo's nu sneller stalen kunnen analyseren. Onderzoek toont aan dat deze versnelling grotendeels door geautomatiseerde labo's wordt gedreven en dat niet geautomatiseerde labo's zelfs

achterlopen.[4]

1.2.3 Bron van de reproduceerbaarheidscrisis

De reproduceerbaarheidscrisis heeft diverse oorzaken. Vaak word er gekeken naar de sociale en economische aspecten van wetenschap.[4] Hierbij is de druk om origineel onderzoek te publiceren zo groot dat dit een druk uitoefent op de bestaande systemen van peer-evaluatie en worden resultaten soms herwerkt tot ze een significante ontdekking vertonen met methodes als “p-hacking”.[2, 5] Er zijn echter ook technische beperkingen. Zo worden, door menselijke fouten, handelingen niet altijd uitgevoerd zoals ze in het experiment beschreven staan.

1.3 Robotic labs als oplossing voor reproduceerbaarheidscrisis

Door het automatiseren van enkele of alle taken wordt de mogelijkheid tot menselijke fout verlaagd. Robots kunnen ervoor zorgen dat repetitieve taken telkens op dezelfde manier worden uitgevoerd. Bij het manueel pipeteren zijn dit vaak taken waar vermoeidheid en fysieke klachten voor variatie kunnen zorgen. [6] Doordat deze systemen programmeerbaar zijn en deterministisch werken is het mogelijk om de exacte handelingen te delen zonder de kans dat stappen worden weggelaten.

1.4 Pipetrobot als onderdeel van Robotic lab

Geautomatiseerde labo's hebben echter nog een belangrijk minpunt. De investeringskosten zijn groot en het automatiseren van een volledig labo kan lang duren. De efficiëntie-winst wordt steeds beperkter naarmate de doorvoer van het labo de werkbelasting bereikt. Voor veel, kleinere, labo's is dit dan ook niet altijd interessant. Als compromis stellen onderzoekers semi-automatisatie voor. Hierbij werd gekeken naar welke stappen de grootste impact hebben en concludeerde men dat de belangrijkste winsten voortkomen uit het automatiseren van de meest repetitieve en tijdrovende taken. Hierbij werd hoofdzakelijk pipetteren als kandidaat gezien.[7, 8]

1.5 Probleemstelling

Als einddoel zal er getracht worden om een systeem te voorzien dat met een API zal toelaten om programmatisch pipet-handelingen te ondernemen. Door deze zo kosten-efficiënt mogelijk te ontwerpen is het de bedoeling dat deze robot toegankelijk zal zijn voor labo's die de hoge investeringskosten van deze automatiseringssystemen willen vermijden. De thesis zal zich specifiek richten op het beantwoorden van de vraag:

Welke ontwerp- en implementatievereisten zijn nodig voor de ontwikkeling van een programmeerbare, kosten-efficiënte pipetrobot die reproduceerbaarheid in laboratoria verbetert?

We zullen ons hiervoor baseren op bestaande oplossingen van gelijkaardige problemen. Hierbij is het ontwerp van een 3-assige “cartesian gantry robot”, zoals bijvoorbeeld de “Opentrons OT2” en veel 3D-printers, een mogelijke beginpiste. Dit biedt flexibiliteit en een eenvoudige uitvoering. De interactie met de motoren zal grotendeels via C++ plaatsvinden voor lage-latentie besturing. Python zal de programmeertaal zijn waar de eindgebruiker pipetteertaken via een API kan aansturen. Hierbij is gebruiksgemak namelijk belangrijk en is python, door zijn

toegankelijkheid een geschikte kandidaat. Een van de belangrijkste doelstellingen is het creëren van een kostenefficiënte oplossing voor laboratoria die zich geen dure, volledig geautomatiseerde systemen kunnen veroorloven. Door een aangepast ontwerp aan te bieden, kunnen laboratoria kiezen voor een oplossing die voldoet aan hun specifieke behoeften zonder overbodige kosten. Dit betekent ook dat er open source software en hardware gebruikt kan worden om de initiële kosten te drukken, en tegelijkertijd flexibiliteit en uitbreidbaarheid te bieden. Dit biedt een aantrekkelijk alternatief voor de dure commerciële systemen die vaak voorgeconfigureerd zijn en weinig ruimte laten voor aanpassing. De mogelijkheid om het systeem via een GUI te bestuderen wordt meegenomen in de einddoelstellingen. Dit zal echter afhangen van de vooruitgang van de andere, meer prioritaire, aspecten.

Hoofdstuk 2

Achtergrond

2.1 Pipetteconcepten

2.1.1 Air-Displacement

Theoretische achtergrond

In [9] staat beschreven hoe een air-displacement pipet werkt via de ideale gaswet. Er wordt een omgeving van lagere druk gecreëerd door het veranderen van het volume van de pipet voor aspiratie. Dit volume wordt ingenomen door de vloeistof waar de pipet zich in bevindt. Bij een mondpipet wordt deze negatieve druk gecreëerd door de longen van de operator. Bij de mechanische pipet wordt deze via de peer gecreëerd door deze initieel in te drukken en daarna terug te laten opvullen.

Analoge pipetten

Analoge pipetten, zoals beschreven in o.a. de patenten [10] en [11], werken op basis van een zuigerwerking. De slag van de zuiger kan voor de aspiratie bepaald worden door middel van een wiel in geval van [11] of door twee elementen in elkaar te schroeven in geval van [10]. Bij [11] zal dit wiel, door het axiaal verschuiven van een loodschroef, de zuigerstang verschuiven. In rustpositie zal deze dus korter lijken bij een kleiner ingesteld volume. De zuigerstang kan dan ingedrukt worden tot een stop-nut, deze blijft altijd op de zelfde plaats. Doordat de beginpositie aangepast wordt, wordt ook de slag van de zuiger aangepast. Hiermee wordt het volume bepaald. [10] volgt een gelijkaardig principe. Hier zal echter de eindpositie bepaald worden door het onderste deel verder te schroeven. De analoge pipetten beschreven in deze patenten gebruiken air-displacement. In geval van [11] gebeurt dit met een zuiger (44) die relatief verder van de pipetteer-punt (28) staat dan bij [10]. [10] is eenvoudiger uitgevoerd dan [11]. Er zijn minder dichtingen en er is geen display om het gewenste volume van af te lezen. Dit maakt echter ook dat [10] meer problemen zal hebben op vlak van lekkage en dus precisie.

2.1.2 Positive Displacement

Hoofdstuk 3

Methode

Hoofdstuk 4

Resultaten

Hoofdstuk 5

Conclusies

References

- [1] P. Groth and J. Cox, "Indicators for the use of robotic labs in basic biomedical research: a literature analysis," *PeerJ*, vol. 5, p. e3997, 2017. [Online]. Available: <https://dx.doi.org/10.7717/peerj.3997>
- [2] M. Baker, "1,500 scientists lift the lid on reproducibility," *Nature*, vol. 533, no. 7604, pp. 452–454, 2016. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1038/533452a>
- [3] C. G. Begley and L. M. Ellis, "Raise standards for preclinical cancer research," *Nature*, vol. 483, no. 7391, pp. 531–533, 2012. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1038/483531a>
- [4] Z. Chen, "The reproducibility crisis in scientific research: Causes and solutions," *International Journal of Open Publication and Exploration*, ISSN: 3006-2853, vol. 8, no. 2, pp. 30–35, 2020. [Online]. Available: <https://ijope.com/index.php/home/article/view/81>
- [5] Y. Gil and D. Garijo, "Towards automating data narratives," p. 565–576, 2017. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1145/3025171.3025193>
- [6] X. L. Guan, D. P. S. Chang, Z. X. Mok, and B. Lee, "Assessing variations in manual pipetting: An under-investigated requirement of good laboratory practice," *Journal of Mass Spectrometry and Advances in the Clinical Lab*, vol. 30, pp. 25–29, 2023. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2667145X23000317>
- [7] A. Christler, E. Felföldi, M. Mosor, D. Sauer, N. Walch, A. Dürauer, and A. Jungbauer, "Semi-automation of process analytics reduces operator effect," *Bioprocess and Biosystems Engineering*, vol. 43, no. 5, pp. 753–764, 2020. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1007/s00449-019-02254-y>
- [8] S. J. Slate, C. C. Tryon, F. E. Uribe, W. Howland, M. Marshall, and R. C. Voicu, "Improving biomedical systems with robotics & automation," in *2022 IEEE 19th International Conference on Smart Communities: Improving Quality of Life Using ICT, IoT and AI (HONET)*, 2022, Conference Proceedings, pp. 105–110.
- [9] T. W. Astle, "Small volume pipetting," *JALA: Journal of the Association for Laboratory Automation*, vol. 3, no. 3, pp. 62–64, 1998, doi: 10.1177/221106829800300317. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1177/221106829800300317>
- [10] J. Shapiro Justin, "Adjustable volume pipette sampler," 1986/08/08 1988. [Online]. Available: <https://lens.org/058-975-318-278-382>
- [11] K. Al-Mahareeq and A. Al-Mahrouq Hasan, "Pipette with an axially stationary volume adjusting wheel," 1992/05/13 1994. [Online]. Available: <https://lens.org/199-676-606-584-475>