

ЯДЕРНАЯ, РАДИАЦИОННАЯ И ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

NUCLEAR, RADIATION AND ENVIRONMENTAL SAFETY

<https://doi.org/10.26583/gns-2025-04-02>

УДК [004.422.8+007.5]:681.54

EDN RWUQOK

Оригинальная статья / Original paper



Роботизированная система для выполнения химических синтезов с анализом продуктов

Н.Ю. Серов^{1,2} , М.Ш. Адыгамов^{1,2} , А.О. Голубь¹ , Т.Р. Гимадиев^{1,2}

¹ Казанский (Приволжский) федеральный университет, Химический институт им. А.М. Бутлерова, г. Казань, Российская Федерация

² Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук», г. Казань, Российская Федерация
 Nikita.Serov@kpfu.ru

Аннотация. В данной работе описана роботизированная установка для выполнения химических синтезов с анализом продуктов, выполненная с целью создания прототипа робота-химика. Основой послужила автоматизированная система «LifeBot» от российско-японской компании Эвотэк-Мирай Геномикс. Система «LifeBot» была изначально разработана для выделения нуклеиновых кислот и приготовления смесей. Для перепрофилирования системы под химические задачи были сделаны различные модификации, в том числе увеличение числа хранящихся растворителей и растворов, дозируемых через дополнительно установленные перистальтические насосы, расширение числа доступных реагентов через модификацию хранилища и добавление манипулятора и стойки с хранилищами. Наиболее существенной модификацией стало оснащение установки самодельным смесителем с нагревом и контролем температуры, который и позволяет осуществлять параллельные химические синтезы. Еще одной важной модификацией стало добавление интерфейса взаимодействия с жидкостным хроматографом, благодаря чему возможно выполнение анализа реакционных смесей после синтеза. Программное обеспечение написано на языке Python и позволяет осуществлять как прямой контроль над физическими аспектами роботизированной системы, так и проводить параллельные синтезы в автоматическом режиме, начиная с расчета требуемых объемов реагентов, их отбора и приготовления реакционных смесей, продолжая перемешиванием в течение установленного для синтеза времени с нагревом до требуемой температуры и заканчивая отбором и разбавлением проб для анализа и их отправкой на хроматограф. Таким образом, присутствие человека требуется только во время подготовки к синтезу (загрузка растворов в хранилища, установка чистых наконечников дозатора и реакторов) и после завершения синтеза (удаление использованных реакторов и наконечников), что является перспективным в плане минимизации контакта человека при работе с вредными и/или опасными веществами. Автоматизированное выполнение синтезов на роботизированной установке с последующим анализом продуктов было проверено на реакциях образования олигопептидов глицина под действием триметафосфата натрия, в которых варьировались условия синтеза: соотношения реагентов, температура, время процесса.

Ключевые слова: робототехника, химический синтез, анализ продуктов, автоматизация химических процессов, ВЭЖХ-анализ, искусственный интеллект, хемоинформатика, органические реакции.

Для цитирования: Серов Н.Ю., Адыгамов М.Ш., Голубь А.О., Гимадиев Т.Р. Роботизированная система для выполнения химических синтезов с анализом продуктов. *Глобальная ядерная безопасность*. 2025;15(4):19–29. <https://doi.org/10.26583/gns-2025-04-02>

For citation: Serov N.Yu., Adygamov M.Sh., Golub A.O., Gimadiev T.R. Robotic system for performing chemical synthesis with analysis of products. *Global Safety*. 2025;15(4):19–29. (In Russ.). <https://doi.org/10.26583/gns-2025-04-02>

Robotic system for performing chemical synthesis with analysis of products

Nikita Yu. Serov^{1,2} , Musa Sh. Adygamov^{1,2} , Anton O. Golub¹ , Timur R. Gimadiev^{1,2}

¹ Kazan Federal University, A.M. Butlerov Chemistry Institute, Kazan, Russian Federation

² Federal Research Center «Kazan Scientific Center of Russian Academy of Science», Kazan, Russian Federation
 Nikita.Serov@kpfu.ru

Abstract. This paper describes a robotic system for performing chemical syntheses with product analysis, made with the aim of creating a prototype of a robot chemist. The basis was the automated system from the Russian-Japanese company Evotech-Mirai Genomics called «LifeBot». «LifeBot» was originally developed for isolating nucleic acids and preparing mixtures. To reprofile the system for chemical tasks, various modifications were made, including increasing the number of stored solvents and solutions dosed through additionally mounted peristaltic pumps, expanding the number of available reagents by modifying the storage and adding a manipulator and a rack with storage. The most significant modification was equipping the setup with a mixer with heating and temperature control, which allows parallel chemical syntheses execution. Another important modification was the addition of an interface for interacting with a liquid chromatograph, that makes it possible to analyze reaction mixtures after the synthesis. The software is written in Python and allows both direct control over the physical aspects of the robotic system and automatic parallel syntheses execution, starting with calculation of the required volumes of reagents, preparation of reaction mixtures, followed by stirring for the time required for synthesis with heating to the selected temperature and finishing with sampling and dilution for analysis and their sending to the chromatograph. Thus, human presence is required only during pre-synthesis preparations (loading solutions into storage, installing clean dispenser tips and reactor tubes) and after synthesis completion (release from used reactors and tips), which is promising in terms of minimizing human contact while working with harmful and/or hazardous substances. The operation of the system in automated syntheses with product analysis was tested on the reaction of glycine oligopeptide formation under the action of sodium trimetaphosphate, in which the synthesis conditions were varied: reagent ratios, temperature, process time.

Keywords: robotics, chemical synthesis, product analysis, automation of chemical processes, HPLC analysis, artificial intelligence, chemoinformatics, organic reactions.

Введение

Использование роботизированных установок для проведения научных экспериментов в настоящее время привлекает все больше внимания, что связано с рядом факторов. Во-первых, роботизация позволяет осуществлять большой массив экспериментов в автоматическом режиме, что не только экономит время исследователя, но и минимизирует человеческий фактор, который становится существенным при проведении большого числа однотипных действий. Во-вторых, роботизация позволяет минимизировать личное присутствие человека во время проведения процесса, что является важным фактором при работе с вредными и/или опасными веществами. В-третьих, робот может осуществлять процессы и следить за их протеканием в режиме 24/7, что не только увеличивает число выполняемых экспериментов, но и, что более существенно, улучшает их контроль и повышает воспроизводимость.

Системы автоматического проведения химических синтезов можно разделить на 2 основных типа: традиционные (batch) и проточные (flow). Традиционные системы, такие как установка «Jubilee» [1], собранная на базе компонентов 3D-принтера, или установка [2], собранная из простой лабораторной посуды, проводят реакции в закрытых

сосудах, что упрощает их реализацию, но ограничивает контроль условий. В более продвинутых вариантах используется роботизированная рука [3–7] и манипулятор [2,8,9], имитирующие действия исследователя, или мобильные платформы [10,11], способные перемещаться по лаборатории и работать с существующим оборудованием. Проточные системы, напротив, обеспечивают непрерывный процесс с высокой производительностью и стабильными условиями, но требуют дорогостоящего оборудования и специфических реакторов для разных типов синтезов, как в установках групп Л. Кронина [12–14] и К.Ф. Дженсена [15–18], где роботы автоматически конфигурируют модули для проточных синтезов [16].

Автоматизированная установка с 2-мя роботизированными руками была разработана отечественными исследователями из университета ИТМО [5,19] и показала свою работоспособность на экспериментах по исследованию проницаемости мембран в зависимости от значений pH и способности синтезированных роботом мембран на основе графенового оксида и полиэтиленimina демонстрировать селективную аффинность к определенным катионам (в частности, к калию).

Специализированные роботизированные системы разрабатываются для более узких

задач: электрохимического синтеза [20], кристаллизации [9] или получения наночастиц [21]. Несмотря на ограниченную автономность, такие системы демонстрируют высокую эффективность в параллельных экспериментах и открывают новые возможности для фундаментальной науки и фармацевтики.

Несмотря на перечисленные выше преимущества, использование роботизированных установок в лабораториях пока имеет ограниченный характер. Немаловажным препятствием для этого является тот факт, что зачастую в лаборатории (в отличие от промышленности) нужно совершать разные последовательности операций и принимать решения при нестандартных ситуациях, на что оказываются не способны простые роботизированные системы. Решением этой проблемы является сочетание роботизированных установок со сложными алгоритмами и искусственным интеллектом, что позволяет существенно расширить круг исследовательских задач.

В настоящей работе описана роботизированная система для проведения химических синтезов, сделанная на базе «LifeBot» – автоматизированной системы выделения нуклеиновых кислот вируса SARS-CoV-2 и приготовления смесей от российско-японской компании Эвотэк-Мирай Геномикс. Представленная работа является частью проекта по созданию интеллектуального робота-химика, который должен уметь предсказывать соединения с заданными свойствами, пути их синтеза, осуществлять сам синтез и анализ его продуктов, а также, при необходимости, уточнять существующие модели и базы данных.

Устройство роботизированной системы

В качестве основы для создания роботизированной установки для химических синтезов была использована автоматизированная система выделения НК вируса SARS-CoV-2 и приготовления смесей от российско-японской компании Эвотэк-Мирай Геномикс. Данная система в изначальном варианте может осуществлять открытие/закрытие криопробирок, смену наконечников дозаторов, отбор и перенос жидких образцов,

фильтрование. Кинематика системы схожа с используемой в станках с ЧПУ: вдоль рабочего поля движется портал, по которому, в свою очередь, движется «голова», на которой расположены различные устройства (дозаторы, выводы перистальтических насосов, устройство для открытия/закрытия криопробирок, камера), часть из которых может перемещаться в вертикальном направлении.

Однако для использования этой системы с целью проведения химических синтезов в нее был внесен ряд изменений. Общий вид полученной системы приведен на рисунке 1 (в левой части которого видна ВЭЖХ-система Knauer Smartline, использованная для анализа реакционных смесей). Одной из важных модификаций стало добавление перистальтических насосов (видны на рис. 1 вместе с бутылками на правой стороне роботизированной системы), что позволило освободить основное хранилище от хранения больших количеств наиболее ходовых растворителей, а также растворов кислот и оснований, и, кроме того, минимизировать время приготовления реакционных смесей и число используемых наконечников.

Перистальтические насосы были собраны на базе шаговых двигателей Nema 17 и готовых головок; кронштейны были смоделированы и напечатаны на 3D-принтере по технологии послойного наплавления. Для управления шаговыми двигателями использованы драйвера DRV8825, которые подключены к одноплатному компьютеру (который и управляет всей роботизированной системой). Рядом с каждым насосом размещается бутылка с соответствующим растворителем или раствором. В качестве сосудов были выбраны бутылки стандарта GL45 объемами 250 и 500 мл, для которых были напечатаны крышки с отверстиями под используемые шланги, а также держатели, причем последние сделаны таким образом, что можно разместить бутылку объемом 500 мл, либо 250, но для последней используется дополнительная вставка (могут быть использованы и бутылки GL45 объемом 100 мл, но это требует другой вставки). Использование сосудов разных объемов с перистальтическими насосами предусмотрено не случайно – для растворителей и растворов, стабильных

в течение длительного времени, используются бутылки большого объема; если же растворитель не очень стабилен при длительном хранении (это касается многих органических растворителей, которые могут обводняться, загрязняться перекисями или другими примесями), то используются сосуды меньшего объема для более частого обновления на свежеоочищенный компонент.



Рисунок 1. Общий вид роботизированной системы [составлено авторами]

Figure 1. General view of the robotic system [compiled by the authors]

Следует отметить, что гораздо лучше использовать для дозирования шприцевые насосы (что требует наличия химстойких переключающих кранов, из-за чего такое решение становится более дорогим). Однако для разрабатываемого прототипа с учетом требуемых для синтезов точности и воспроизводимости дозирования жидкостей достаточно примененных перистальтических насосов.

Ряд изменений коснулся и рабочего поля, которое показано на рисунке 2. Во-первых, исходный держатель наконечников на 96 позиций был заменен на увеличенный до 190 позиций печатный (обозначен цифрой 2 на рис. 2). Во-вторых, держатель криопробирок хранилища был сменен на более легкий печатный (обозначен цифрой 3) с кронштейнами для возможности смены с помощью манипулятора, что будет рассмотрено ниже (исходный держатель слишком массивный и у него нет зацепов для смены с помощью манипулятора). В-третьих, был добавлен отборник проб (обозначен цифрой 6), в который переносится и где разбавляется образец после синтеза перед отправкой на хроматограф. Отборник проб через один из встроенных перистальтических насосов по капилляру подключен к крану с петлей ВЭЖХ-системы.

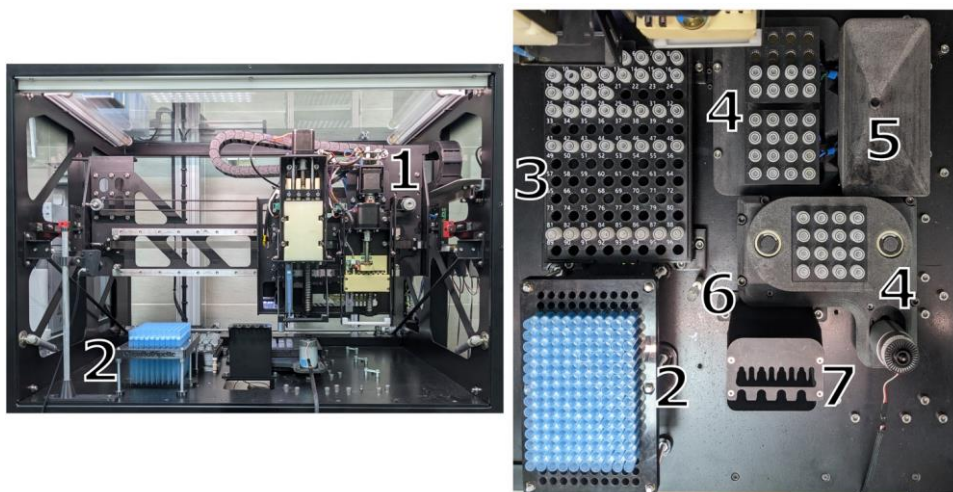


Рисунок 2. Рабочее поле роботизированной системы (слева – вид спереди, справа – вид сверху): 1 – «голова», 2 – держатель наконечников дозатора, 3 – хранилище реагентов, 4 – смесители с нагревом, 5 – слив, 6 – отборник проб для хроматографа, 7 – сбрасыватель наконечников [составлено авторами]

Figure 2. The working field of the robotic system (left – front view, right – top view): 1 – «head», 2 – dispenser tip holder, 3 – reagent storage, 4 – mixers with heating, 5 – drain, 6 – sampler for the chromatograph, 7 – tip ejector [compiled by the authors]

Главной и наиболее существенной модификацией системы, благодаря чему вообще стало возможным ее использование для химических синтезов, стало изготовление смесителя с подогревом. В качестве метода перемешивания было выбрано вихревое перемешивание (вортекс), которое в отличие от магнитных или верхнеприводных мешалок не требует погружения в реактор перемешивающего якоря и поэтому хорошо подходит для параллельных синтезов в реакционных сосудах малого объема.

В качестве реакционных сосудов используются полипропиленовые криопробирки на 1.5 или 2 мл (такие же, как используются в хранилище), что позволило осуществлять открытие/закрытие реакторов уже имеющимся в системе устройством для крышек. Кроме того, использование реакторов малого объема привлекательно с точки зрения химии в том плане, что позволяет провести большое число синтезов с подбором условий и/или реагентов при небольшом расходовании реактивов. Однако использование реакторов из полипропилена ограничивает максимально возможную при синтезе температуру.

В качестве нагревателей используются коммерчески доступные нагревательные пластины, а контроль и измерение температуры осуществляется с помощью цифровых датчиков DS18B20, диапазона и точности измерения которых достаточно для проведения химических синтезов. Несомненным достоинством таких датчиков является возможность прямого подключения к одноплатному компьютеру, причем на одной шине данных может находиться множество устройств. Для более равномерного переноса тепла от нагревательных пластин к реакторам каждый реактор помещен в отрезок алюминиевой трубки, нижний конец которой контактирует с пластиной, а внутренний диаметр подобран таким образом, чтобы обеспечивать достаточно плотную «посадку» реакторов, но с возможностью легкой замены. Сами трубки запрессованы в держатели, которые, как и детали для фиксации нагревателей, были смоделированы и напечатаны из стеклонеполненного полипропилена PP-GF30. Данный материал выбран

благодаря хорошей термической стойкости, достаточной прочности, небольшой усадке, а также химстойкости. Следует отметить, что над одной нагревательной пластиной расположено несколько реакторов и термодатчик, из-за чего нагрев осуществляется по зонам (т.е. одна температура будет установлена для всей зоны, а не для каждого отдельного реактора).

Нагреватели с держателями закреплены на платформе, которая через эксцентрики с подшипниками связана с основанием. Каждая платформа находится на двух эксцентриках, синхронизированных между собой через один ремень GT-2 и шкивы, движение ремня же обеспечивается двигателем. В качестве двигателя одного из смесителей (нижняя цифра 4 на рис. 2) используется обычный двигатель постоянного тока. Такое устройство легко управляется через подачу/отключение электропитания, однако каждая остановка двигателя происходит в произвольном положении, из-за чего необходима корректировка координат реакторов после каждого использования перемешивания перед открытием крышки и отбором образца. Для корректировки была специально обучена нейросетевая модель, которая на основе фотографии, делаемой с помощью имеющейся на «голове» камеры, производит определение текущих координат реакторов данного смесителя.

Второй смеситель (верхняя цифра 4 на рис. 2) приводится в движение шаговым двигателем. Такая конструкция несколько сложнее, чем предыдущая, поскольку требует наличия драйвера шагового двигателя, но зато имеет возможность регулировки скорости вращения, направления вращения и числа оборотов, а также дает возможность возвращаться к одним и тем же координатам реакторов благодаря использованию оптического концевика, по которому задается нулевое положение.

Обороты обоих смесителей были подобраны таким образом, чтобы обеспечивать эффективное перемешивание реагентов не более чем за 20–30 секунд (что было проверено на перемешивании достаточно вязкого раствора щелочи с индикатором). Так как для обычных синтезов нет необходимости

в таком эффективном перемешивании на протяжении всего времени синтеза, то был сделан цикл, состоящий из чередующихся интервалов с перемешиванием и без перемешивания на протяжении выполнения синтезов.

Для проведения разнообразных синтезов одного хранилища на 96 позиций недостаточно, поэтому для снятия этого ограничения была сделана еще одна существенная модификация системы – с задней стороны был добавлен манипулятор с полками для хранилищ (рис. 3).



Рисунок 3. Манипулятор с хранилищами [составлено авторами]

Figure 3. Manipulator with storages [compiled by the authors]

Манипулятор состоит из вертикальной направляющей, по которой движется балка с горизонтальной осью. Вдоль последней движется кронштейн с зацепами для перемещения хранилищ. Перемещения вдоль этих осей реализованы через передачу вращения шаговых моторов на ходовые винты. Движение по третьей координате реализовано путем вращения вертикальной направляющей мотором через ремень GT-2. Конструкция собрана на основе конструкционного алюминиевого профиля с использованием разных уголков и печатных деталей. Для перемещения осей с умеренной скоростью достаточно шаговых двигателей Nema 17. Нулевые положения по каждой из осей устанавливаются с помощью оптических концевиков при инициализации.

Положение манипулятора выставлено таким образом, чтобы он мог брать хранилище с рабочего поля робота и переставлять на

полку и обратно. В прототипе сделано 6 полок, что позволяет работать с 6 хранилищами по 96 позиций, однако число хранилищ при необходимости может быть увеличено как через увеличение высоты по вертикали, так и через добавление полок, расположенных под другим углом к манипулятору. Позиции в каждом хранилище пронумерованы, что является удобным при заполнении хранилища человеком. Контрастную нумерацию (сделанную двумя цветами) можно использовать для детектирования наличия/отсутствия реакторов в хранилище, если для этого дополнительно настроить модель компьютерного зрения.

В целом, сделанные модификации достаточно чтобы проводить химические синтезы с использованием широкого круга реагентов и растворителей. Кроме того, была добавлена широкоформатная камера, которая может использоваться как для удаленного наблюдения за рабочим полем роботизированной системы, так и для записи видео с целью отслеживания возможных ошибок и качества работы установки после проведения эксперимента.

Программная часть

Программное обеспечение (ПО) для роботизированной системы написано на языке Python и обеспечивает два уровня взаимодействия – низкоуровневый и высокоуровневый. Эти уровни взаимодействуют между собой, создавая систему, которая позволяет роботизированной установке эффективно выполнять химические эксперименты, обеспечивая при этом точность и гибкость управления.

Низкий уровень ПО отвечает за управление физическими компонентами робота и всей рабочей платформой и включает в себя точное управление движениями робота в рабочем поле, а также взаимодействие с различными устройствами, такими как смеситель, нагреватель, перистальтические насосы, пипетки-дозаторы, устройство для открытия крышек и манипулятор хранилища. Кроме того, низкий уровень собирает данные с датчиков температуры, концевиков, камер, а также обеспечивает взаимодействие (включая отправку сигналов и получение

обратной связи) с хроматографом. В целом, низкий уровень программного обеспечения осуществляет прямой контроль над физическими аспектами работы робота.

Высокий уровень ПО работает с более абстрактными концепциями, такими как молекулы и химические реакции. На этом уровне программное обеспечение предоставляет пользователям возможность задавать роботизированной системе химические задачи, такие как выполнение синтезов, приготовление растворов с нужной концентрацией, а также другие задачи, связанные с планированием химических экспериментов.

На высоком уровне ПО осуществляется работа с химическими абстракциями, т.е. роботизированная система знает, какие вещества и/или растворы доступны в хранилище и насосах, и может анализировать возможность выполнения поставленных задач исходя из доступных реагентов и их количеств. Это позволяет автоматизировать процесс синтеза, где установка сама следит за ходом реакции и приготовлением реакционных смесей.

К высокому уровню относится и подготовка растворов: ПО автоматически рассчитывает необходимые пропорции для создания растворов заданной концентрации, выбирает подходящую посуду и устройства для приготовления (в зависимости от того, где находится компонент – в хранилище или в сосуде насоса), осуществляет смешение компонентов. В случае, если при использовании пипеточного дозатора отбираемый объем реагента оказывается слишком мал для воспроизводимого дозирования, то осуществляется промежуточное разбавление в пустом сосуде.

Кроме того, на высоком уровне ПО осуществляется взаимодействие с химическими базами данных для извлечения необходимой информации о веществах и реакциях. Также обновляется база данных по мере расходования реактивов или создания новых смесей, что позволяет отслеживать актуальность информации.

Оба уровня программного обеспечения взаимодействуют между собой, обеспечивая эффективную и гладкую работу роботизированной системы. Высокоуровневые задачи,

такие как синтез химического соединения или создание раствора, переводятся в конкретные действия, которые выполняются на низком уровне. Затем производится контроль выполнения каждого шага. Информация с низкого уровня передается обратно на высокий уровень для анализа и корректировки процессов. Этот цикл взаимодействия позволяет адаптироваться к меняющимся условиям эксперимента и обеспечивать точность на всех этапах работы.

Программный код хранится на системе версионирования Gitlab, развернутой внутри лаборатории и состоит из нескольких модулей, каждый из которых выполняет свою роль в общей системе. Модуль Controls отвечает за управление устройствами роботизированной установки, включая перемещение, манипуляции с предметами и взаимодействие с оборудованием. Менеджмент хранилищ с реактивами, включая учет запасов и контроль их использования, относится к модулю Storages. За хранение цифровой информации о химических реакциях и молекулах, а также анализ химических процессов отвечает модуль Chemistry. Actions – это код для реализации высокоуровневых операций робота, таких как проведение синтеза, смешивание веществ и другие химические задачи. Модуль Computer Vision отвечает за использование камер и моделей компьютерного зрения для мониторинга процессов и контроля состояния реакций. За работу с хроматографом, а именно за запуск задач на анализ образца, а также разбавление и перемещение образца в хроматограф, отвечает модуль Analysis. Такое разделение на модули и интеграция с двумя уровнями взаимодействия позволяют эффективно справляться с разнообразными химическими задачами.

Процедура автоматического проведения синтеза начинается с инициализации всех программных модулей роботизированной установки, что включает установление начальных параметров и загрузку необходимых программных компонентов. Этот этап создает функциональную основу для последующих операций. Следующим шагом в алгоритме синтеза является проверка наличия всех необходимых реагентов в хранилище. Проверка осуществляется с учетом предва-

рительно рассчитанных количеств веществ, необходимых для проведения конкретных реакций.

После завершения этапа проверки наличия реагентов, роботизированная система переходит к отбору необходимых количеств веществ, которые затем переносятся в реакторы. Далее осуществляется нагрев до нужной температуры. Параллельно с этим проводится интенсивное перемешивание, которое способствует равномерному распределению энергии и повышению эффективности химического процесса. После завершения синтезов, производится последовательный отбор реакционных смесей, их разбавление и отправка в хроматограф для анализа.

На текущий момент программное обеспечение реализовано как единая программа, что означает, что после запуска роботизированная установка выполняет заранее заданный список операций. Для следующей партии синтезов необходимо передавать новый список реактивов и заданий. Такой подход был выбран на стадии разработки первичного прототипа, поскольку он упрощает процесс реализации операций и отработки последовательности действий.

Апробация работы роботизированной системы

После модификации, написания ПО и настройки роботизированной системы ее работа была проверена на осуществлении химических синтезов с анализом продуктов. В качестве реакции для изучения было

выбрано образование олигопептидов из глицина под действием триметафосфата натрия [22], поскольку сама реакция осуществляется из доступных реагентов и анализ реакционных смесей происходит достаточно быстро, позволяя проводить достаточно большое число экспериментов за короткое время, что является важным фактором для апробации и корректировки работы роботизированной системы, а также выявления стабильности ее работы на большой экспериментальной выборке.

Выбранная реакция служит неплохой модельной системой для отработки варьирования условий синтеза, таких как концентрации (и соотношение) глицина и триметафосфата натрия, количество добавляемой щелочи, температура и время осуществления процесса. Примеры полученных с помощью роботизированной системы результатов пептидного синтеза представлены на рисунке 4.

Из рисунка 4 видно, что зависимости выходов олигопептидов от количества добавленной щелочи проходят через максимум, что согласуется с механизмом процесса [22], когда в отсутствии щелочи аминогруппа глицина протонирована и не способна участвовать в реакции, а в слишком щелочной среде усиливается гидролиз триметафосфата, интермедиатов и продуктов реакции.

В целом, роботизированная установка позволила осуществить 400 пептидных синтезов за общее время менее двух недель (включая время анализа), что является недостижимым результатом при выполнении синтезов в обычном «ручном» режиме.

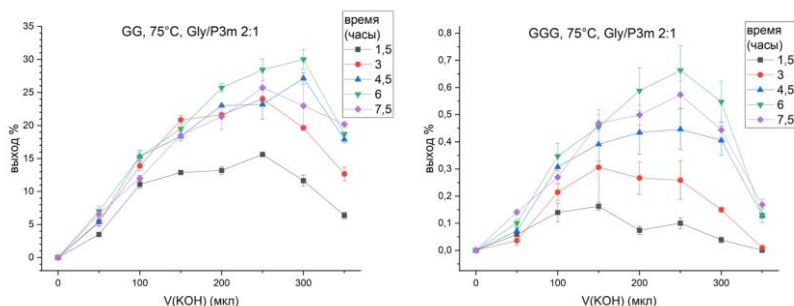


Рисунок 4. Выходы глицилглицина (GG, слева) и диглицилглицина (GGG, справа), полученные с помощью роботизированной установки при 75°C и соотношении глицин/триметафосфат 2:1 для различных количеств щелочи и времени синтеза [составлено авторами]

Figure 4. Yields of glycylglycine (GG, left) and diglycylglycine (GGG, right) obtained using a robotic system at 75°C and a glycine/trimetaphosphate ratio of 2:1 for different amounts of alkali and synthesis times [compiled by the authors]

Заключение

Созданный прототип роботизированной системы позволяет осуществлять химические синтезы с анализом продуктов реакции и является перспективным для работы с вредными и/или опасными веществами, поскольку не требует присутствия человека при проведении экспериментов. Для анализа продуктов использовался жидкостный хроматограф, однако могут быть использованы и другие методы анализа при условии, что робот сможет загрузить образец и отдать команду оборудованию на выполнение анализа.

Важным преимуществом использования роботизированной установки для проведения синтезов по сравнению с человеком является и то, что можно осуществить большой массив экспериментов с минимизацией ошибок, что важно при подборе путей синтеза веществ, оптимизации условий проведения процессов, подборе каталитических систем и т.п. В таких случаях от исследователя требуется выполнение множества похожих действий, что не только является нерациональной тратой времени, но и является источником ошибок, зачастую незамеченных исследователем и способных приводить к невоспроизводимости результатов.

Задание на выполнение эксперимента и его результаты находятся в цифровом представлении, что является существенным фактором для дальнейшей интеграции роботизированной установки в систему с искусственным интеллектом (ИИ), когда ИИ не только предсказывает на основании моделей соединения с заданными свойствами и пути синтеза, но и дает задание роботизированной

системе на выполнение эксперимента, а также получает результаты, подтверждающие или опровергающие (а в перспективе и уточняющие) использованную модель.

Применительно к атомной отрасли использование представленного прототипа робота-химика выглядит перспективным в различных синтетических задачах с опасными веществами (токсичными, радиоактивными, взрывчатыми и т.п.), когда требуется найти соединение с нужными свойствами, подобрать условия его синтеза и проверить как выход целевого вещества, так и его свойства на какой-либо тест-системе (при этом все упомянутые стадии не требуют присутствия человека при осуществлении на роботизированной установке). В эту группу задач можно отнести синтез высокоэнергетических веществ, создание соединений с меченными атомами, разработку радиофармпрепаратов. Другим возможным применением является оптимизация экстракционных процессов для извлечения радиоактивных элементов, а именно автоматизированный синтез новых экстрагентов и проверка их экстракционной способности на модельных образцах. При этом возможен и вариант мембранной экстракции (с созданием специальной ячейки), когда загрузка отдающей и принимающей фаз, анализ фаз в процессе эксперимента, а также промывка между образцами будут осуществляться роботизированной установкой. Не следует отбрасывать и возможность применения подобных автоматизированных систем в расширении знаний о химии радиоактивных элементов, а также в изучении процессов разложения веществ под действием радиации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Vasquez J., Twigg-Smith H., Tran O'Leary J., Peek N. Jubilee: An Extensible Machine for Multi-tool Fabrication. Proceedings of the 2020 CHI Conference on Human Factors in Computing Systems CHI '20: CHI Conference on Human Factors in Computing Systems. Honolulu HI USA: ACM, 2020. P. 1–13. <https://dl.acm.org/doi/10.1145/3313831.3376425>
2. Saugbjerg J.R., Jensen T.B., Hinge M., Henriksen M.L. A modular low-cost automated synthesis machine demonstrated by ring-opening metathesis polymerization. *Reaction Chemistry & Engineering*. 2023;8(11):2866–2875. <https://doi.org/10.1039/D3RE00345K>
3. Godfrey A.G., Masquelin T., Hemmerle H. A remote-controlled adaptive medchem lab: an innovative approach to enable drug discovery in the 21st Century. *Drug discovery today*. 2013;18:795–802. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2013.03.001>

4. Li J., Lu Y., Xu Y., Liu C. et al. AIR-Chem: Authentic Intelligent Robotics for Chemistry. *Journal of physical chemistry A*. 2018;122(46):9142–9148. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.8b10680>
5. Meshkov A.V., Yurova V.Yu., Aliev T.A., Potapov V.V. et al. Collaborative robots using computer vision applications in a chemical laboratory. *Mendelev communications*. 2024;34(6):769–773. <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2024.10.001>
6. Lim J.X.Y., Leow D., Pham Q.C., Tan C.H. Development of a Robotic System for Automatic Organic Chemistry Synthesis. *IEEE Transactions on automation science and engineering*. 2021;18(4):2185–2190. <https://doi.org/10.1109/TASE.2020.3036055>
7. Zhu Q., Huang Y., Zhou D., Zhao L. et al. Automated synthesis of oxygen-producing catalysts from Martian meteorites by a robotic AI chemist. *Nature synthesis*. 2023;3(3):319–328. <https://doi.org/10.1038/s44160-023-00424-1>
8. Martin K.N., Rubsamen M.S., Kaplan N.P., Hendricks M.P. Method for interfacing a plate reader spectrometer directly with an OT-2 liquid handling robot. ChemRxiv. Preprint. 2022. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv-2022-6z4q1>
9. Lee E.C., Salley D., Sharma A., Cronin L. AI-Driven Robotic Crystal Explorer for Rapid Polymorph Identification. Cornell University *arXiv:2409.05196*. 2024. <https://doi.org/10.48550/arXiv.2409.05196>
10. Burger B., Maffettone P.M., Gusev V.V., Aitchison C.M. et al. A mobile robotic chemist. *Nature*. 2020;583(7815):237–241. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2442-2>
11. Dai T., Vijayakrishnan S., Szczypiński F.T., Ayme J.-F. et al. Autonomous mobile robots for exploratory synthetic chemistry. *Nature*. 2024;635(8040):890–897. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08173-7>
12. Dragone V., Sans V., Rosnes M.H., Kitson P.J., Cronin L. 3D-printed devices for continuous-flow organic chemistry. *Beilstein journal of organic chemistry*. 2013;9:951–959. <https://doi.org/10.3762/bjoc.9.109>
13. Chisholm G., Kitson P.J., Kirkaldy N.D., Bloor L.G., Cronin L. 3D printed flow plates for the electrolysis of water: an economic and adaptable approach to device manufacture. *Energy & environmental science*. 2014;7(9):3026–3032. <https://doi.org/10.1039/C4EE01426J>
14. Steiner S., Wolf J., Glatzel S., Andreou A. et al. Organic synthesis in a modular robotic system driven by a chemical programming language. *Science*. 2019;363(6423):eaav2211. <https://doi.org/10.1126/science.aav2211>
15. Bédard A.-C., Adamo A., Aroh K.C., Russel M.G. et al. Reconfigurable system for automated optimization of diverse chemical reactions. *Science*. 2018;361(6408):1220–1225. <https://www.science.org/doi/10.1126/science.aat0650>
16. Coley C.W., Thomas D.A., Lummiss J.A.M., Jaworski J.N. et al. A robotic platform for flow synthesis of organic compounds informed by AI planning. *Science*. 2019;365(6453) <https://doi.org/10.1126/science.aax1566>
17. Koscher B.A., Canty R.B., McDonald M.A., Greenman K.P. et al. Autonomous, multiproperty-driven molecular discovery: From predictions to measurements and back. *Science*. 2023;382(6677). <https://doi.org/10.1126/science.ad1407>
18. Adamo A., Beingessner R.L., Behnam M., Chen J. et al. On-demand continuous-flow production of pharmaceuticals in a compact, reconfigurable system. *Science*. 2016;352(6281):61–67. <https://doi.org/10.1126/science.aaf1337>
19. Meshkov A.V., Nikitina A.A., Aliev T.A., Gromov V.S. Robotization of Synthesis and Analysis Process of Graphene Oxide-Based Membrane. *Advanced intelligent systems*. 2024;6(5):2300655. <https://doi.org/10.1002/aisy.202300655>
20. Rial-Rodríguez E., Williams J.D., Cantillo D., Fuchb T. et al. An Automated Electrochemical Flow Platform to Accelerate Library Synthesis and Reaction Optimization. *Angewandte chemie*. 2024;136(51):e202412045. <https://doi.org/10.1002/ange.202412045>
21. Jensen T.B., Saugbjerg J.R., Henriksen M.L., Quinson J. Towards the automation of nanoparticle syntheses: The case study of gold nanoparticles obtained at room temperature. *Colloids and surfaces A: Physicochemical and engineering aspects*. 2024;702(2):135125. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2024.135125>
22. Serov N.Yu., Shtyrlin V.G., Khayarov Kh.R. The kinetics and mechanisms of reactions in the flow systems glycine–sodium trimetaphosphate–imidazoles: the crucial role of imidazoles in prebiotic peptide syntheses. *Amino Acids*. 2020;52:811–821. <https://doi.org/10.1007/s00726-020-02854-z>

ВКЛАД АВТОРОВ:

Серов Н.Ю. – модификация системы для ПЦР тестов под проведение химических синтезов, создание физического интерфейса взаимодействия роботизированной установки с ВЭЖХ-системой, настройка ВЭЖХ-системы для выполнения анализов;

Адыгамов М.Ш. – написание и проверка алгоритмов работы роботизированной системы, создание программного интерфейса взаимодействия роботизированной установки с ВЭЖХ-системой;

Голубь А.О. – проверка и корректировка отдельных алгоритмов, подготовка роботизированной системы к выполнению синтезов, обработка результатов;

AUTHORS' CONTRIBUTION:

Serov N.Yu. – modification of the PCR test system for chemical syntheses, creation of a physical interface for interaction of the robotic setup with the HPLC system, adjustment of the HPLC system for performing analyses;

Adygamov M.S. – writing and testing of the robotic system operation algorithms, a software interface creation for interaction of the robotic setup with the HPLC system;

Golub A.O. – testing and correction of individual algorithms, preparation of the robotic system for performing syntheses, processing of results;

Гимадиев Т.Р. – постановка задачи и руководство работой, разработка общей концепции роботизированной системы и ее работы.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ:

Работа выполнена в рамках государственного задания ФИЦ КазНЦ РАН.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ:

Конфликт интересов отсутствует.

БЛАГОДАРНОСТЬ:

Авторы выражают благодарность российско-японской компании Эвотэк-Мирай Геномикс за предоставленную на безвозмездной основе систему LifeBot.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Никита Юрьевич Серов, кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории автоматизированных биохимтехнологий отдела перспективных исследований Федерального исследовательского центра «Казанского научного центра Российской академии наук»; доцент кафедры неорганической химии Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского (Приволжского) федерального университета, Российская Федерация.
<http://orcid.org/0000-0002-5772-8399>

e-mail: Nikita.Serov@kpfu.ru

Муса Шамильевич Адыгамов, младший научный сотрудник лаборатории автоматизированных биохимтехнологий отдела перспективных исследований Федерального исследовательского центра «Казанского научного центра Российской академии наук»; аспирант Казанского (Приволжского) федерального университета, Российская Федерация.
<http://orcid.org/0009-0006-2364-9867>

e-mail: musa20930@gmail.com

Антон Олегович Голубь, магистрант направления «Хемоинформатика и молекулярное моделирование» Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского (Приволжского) федерального университета, Российская Федерация.
<http://orcid.org/0009-0004-0090-0292>

e-mail: toxa.mix7@gmail.com

Тимур Рустемович Гимадиев, PhD., старший научный сотрудник лаборатории автоматизированных биохимтехнологий отдела перспективных исследований Федерального исследовательского центра «Казанского научного центра Российской академии наук»; доцент кафедры органической химии Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского (Приволжского) федерального университета, Российская Федерация.
<https://orcid.org/0000-0001-5012-0308>

e-mail: Timur.Gimadiev@gmail.com

Gimadiev T.R. – setting the task and managing the work, development of the general concept of the robotic system and its operation.

FUNDING:

This work was funded by financial support from the government assignment for FRC Kazan Scientific Center of RAS.

CONFLICT OF INTEREST:

No conflict of interest.

ACKNOWLEDGMENTS:

The authors express their gratitude to the Russian-Japanese company Evotech-Mirai Genomics for providing the LifeBot system free of charge.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Nikita Yu. Serov, Cand. Sci(Chem), Leading Researcher of the Laboratory of automated biochemical technologies of the Department of Advanced Research of the Federal Research Center «Kazan Scientific Center of Russian Academy of Science»; Associate Professor, Department of Inorganic Chemistry of the A.M. Butlerov Chemistry Institute of the Kazan Federal University, Russian Federation.

<http://orcid.org/0000-0002-5772-8399>

e-mail: Nikita.Serov@kpfu.ru

Musa Sh. Adygamov, Junior Researcher, Laboratory of automated biochemical technologies, Department of Advanced Research, Federal Research Center «Kazan Scientific Center of Russian Academy of Science»; Postgraduate student, Kazan Federal University, Russian Federation.

<http://orcid.org/0009-0006-2364-9867>

e-mail: musa20930@gmail.com

Anton O. Golub, Master's student, Chemoinformatics and Molecular Modeling program, A.M. Butlerov Chemistry Institute, Kazan Federal University, Russian Federation.

<http://orcid.org/0009-0004-0090-0292>

e-mail: toxa.mix7@gmail.com

Timur R. Gimadiev, PhD. Sci(Chem), Senior Researcher, Laboratory of automated biochemical technologies, Department of Advanced Research, Federal Research Center «Kazan Scientific Center of Russian Academy of Science»; Associate Professor, Department of Organic Chemistry, A.M. Butlerov Chemistry Institute, Kazan Federal University, Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0001-5012-0308>

e-mail: Timur.Gimadiev@gmail.com

Поступила в редакцию / Received 29.08.2025

После доработки / Revision 24.11.2025

Принята к публикации / Accepted 30.11.2025