

# 國立清華大學／ 旺北科技股份有限公司

## PCR Machine 快速精準溫控系統開發計畫

### ❖ 公司小檔案

- ★ 成立日期：民國 95 年 7 月 14 日
- ★ 負責人：黃林祥
- ★ 資本額：新台幣 30,000,00 元
- ★ 員工人數：4 人
- ★ 經營理念：
  1. 堅持理想、化夢想成真。
  2. 與相同感動的人，分享共創事業的願景。
  3. 將共創事業的願景，化為實際生活中可執行的計劃。
  4. 在計劃執行成功後，將所獲得的利益回饋於我們的事業伙伴、我們的鄰居、人類、所有生命以及這顆地球。



### ❖ 計畫緣起

PCR Machine 中文名稱為「聚合蛋白酶連鎖反應儀」，它堪稱是當今世界上，運用於基因遺傳工程領域中，使用最為廣泛的設備之一。但當我們以現有市面上一般的 PCR Machine 進行實驗時，卻發現，實驗的穩定性與再現性，在某些對溫度較為敏銳的引子（Primer）上，卻得不到一致性的實驗結果，這包括在相同機台不同反應槽間結果差異，以及在不相同機器間反應結果的差異。以我們多年的實驗經驗所獲得的結論是，PCR 反應受溫度影響是相當敏銳的，甚至有些反應溫度的容忍誤差小於 0.5°C，這樣的容忍誤差範圍，即使是國際大廠諸如 ABI 或 BIO-RAD 所製造的 PCR Machine 都不一定能滿足實驗要求。此外我們觀察到，參與反應的酵素，在反覆的升降溫過程中，對整體反應的時間越短，其效果越好。這牽涉到 PCR Machine 的升降溫速率，升降溫速率越高，整體反應時間越短。但，PCR Machine 的升降溫速率越高，要即停達到某一恆溫的困難性也相對提高，這就是為何在進行某些對溫度較為敏銳引子（Primer）上，得不到一致性的實驗結果的原因，也是我們之所以選擇這個研究開發案的主要因素。

### ❖ 新產品簡介

產品技術特性：

1. 使 DNA 於生物體外仍可快速進行基因複製。
2. 僅須 1-2 小時即可連續執行 30 次以上基因複製。
3. 反應後基因樣本數大量提升增加檢測穩定性。
4. 反應含概 3 個主要步驟：De-nature，Annealing，Extension（分別在不同溫度反應）。
5. 反應溫度大約只在 40 - 95°C 之間進行。
6. 快速及精準溫控是反應穩定的重要控制變因。

產品規格：

1. 升降溫速率 2-3°C/sec。
2. 溫度精準度小於±0.2°C 的誤差率。
3. 16 × 0.2ml or 9 × 0.5ml 反應槽。
4. 最大溫度效能範圍 0°C - 105°C。
5. 具備獨立的溫度量測 Sensor 及數位溫度讀表。
6. 可連結 PC 做進一步程序編成及控制。
7. 全自動的溫控系統。



### ❖ 計畫創新重點

創新性說明

在 PCR Machine 反應的過程中，由於參與反應的酵素，必須處於溫度的反覆升降，如果酵素能迅速達到設定的溫度，如此便可以大幅降低整體反應的時間。實驗結果顯示整體反應時間越短，PCR Machine 反應的效果越好。但若只單純地將 PCR Machine 的升降溫速率加快，雖然整體反應時間越短，但 PCR Machine 將不易很快且精準地控制在實驗者所設定的溫度（即容易在所設定的溫度附近，上下來回振盪）。我們發現在使用某些對溫度較為敏銳的引子（Primer）時，PCR Machine 反應的穩定性與再現性不佳，則會導致實驗結果不一致。在相同的設定條件下，

不同時間的實驗由於溫控不穩定所產生的反應差異不僅存在同一機台，更常見於不同的機器間。根據我們的測試發現，PCR反應對於溫度是相當敏銳的，有些反應甚無法忍受於 $0.5^{\circ}\text{C}$ 的誤差，而 $0.5^{\circ}\text{C}$ 的誤差卻是大部分國際大廠諸如ABI或BIO-RAD的PCR Machine上所認可的範圍。現在市售PCR Machine雖都致力於加快升降溫速率，但對於達到設定溫度的誤差，及達到穩定設定溫度的時間並不重視，實驗者及製造商大部分並不清楚PCR Machine快速精準溫控系統的重要性，而這正是本研究計畫的研發目標。

#### ❖ 產學研各界之技術移轉及合作效益說明

本計畫案並無委託或外購之技術，然而參與本計劃執行之研究人員，均相當認真負責，因此整體計劃執行狀況相當順利，也因此各研究人員均已接收傳承相關技術，甚至發展出自己相當創意的接續型的創新研究，可謂相當振奮人心，這些均記錄在我們的研發記錄簿中，可茲證明。

#### ❖ 新聘人力與效益

因本研究計劃的執行，使得新進人員可以循續漸進的學習基本的電子電路相關設計技能，並且可進一步習得PCR產品相關的設計及應用技術，可謂對新進人才培育相當盡心。又本計劃執行成功後，應可以將相關技術應用至PCR相關產品的設計開發上，對一般的研究開發人員能力提升相當幫助。人員的新訓課程可以參考本計劃的相關課程簽到記錄。

又本計畫案執行完畢之後，公司當繼續聘用因該案所新聘之研發人員，所謂訓練研發人員不易，公司當會好好珍惜該項人力資源。

#### ❖ 研發成果及衍生效益

研發成果：

以本研究計劃技術產出，以同時達成快速升降溫與快速溫度穩定為重點，我們的研發目標訂定為「小於 $\pm 0.2^{\circ}\text{C}$ 的誤差率」。選定任一加溫槽，於「定點」量測條件下，當溫度標靶進入所設定溫度的 $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 範圍後，於15秒內使溫度標靶再縮小為「 $\pm 0.2^{\circ}\text{C}$ 」範圍，並依此維持於所設定溫度。以上技術之產出乃以基本電子電路設計，並於雛型機上逐步驗證達成。

技術擴散與服務：

這樣的關鍵技術開發完成後，可以廣泛的應用在PCR Machine產品設計上，諸如：

1. 一般性 PCR。
2. 梯度型 PCR。
3. Real-Time PCR。

它將加惠於所有使用PCR Machine之生醫相關研究，這樣的生醫基礎性上游實驗精確度的改善，將直接影響其下游一連串相關研究發展，其影響之巨大將難以計數。

衍生效益

因為這一計劃案是，生醫基礎性上游實驗精確度的改善，它的衍生性產品將不可計數。諸如

1. 將現有PCR微小化，使與微流道、微流體相結合，使成下一代整合性產品應用。
2. 將PCR溫控技術與影像技術相結合，使成為生醫人員使用更為方便之設備。
3. 將PCR溫控技術與生理訊號載取技術相結合，使生醫人員便於觀察，在不同溫度下，各種生命訊號的改變及狀態。（生理訊號可包含電訊號、pH值、含氧濃度等等。）

以上僅是我們所想到衍生產品的一小部份，相信其相關衍生產品尚不只這些，影響所及當相當廣泛。

#### ❖ 專案執行重要心得

參與執行計劃的新舊人員，均相當投入。因此，實際之工作之執行進度，與原計劃時程相當穩合，並沒有發生需要重大修正之處，在人員的訓練上，因為所聘用的新進人員，也都是本科系畢業，所以在教育訓練上，並沒有遇到太大的阻礙。在關鍵技術的突破上，於定點（固定Well）的量測上，確定可達到我們原先所設定「小於 $\pm 0.2^{\circ}\text{C}$ 的誤差率」的要求。這項的驗證，是先在麵包板以手動方式驗證，之後再以PC板Layout的板子，以及程式自動化來做進一步驗證。一切的驗證工作相當順利，確定達到原先所設定「小於 $\pm 0.2^{\circ}\text{C}$ 的誤差率」時，所有工作人員均興奮無比。

當然，我們還會以此計劃，進行下一階段的測試，例如，是否可以達成「Well to well」也符合「小於 $\pm 0.2^{\circ}\text{C}$ 的誤差率」的要求。如果能因本計劃而使整體的技術能力大幅提升，當是我們所最樂於見到的。