

Inertial Microfluidics: Self-Assembly of Particles & Applications in Flow Cytometry

Doctoral Thesis

Author(s):

Rane, Anandkumar

Publication date:

2016

Permanent link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-010677077>

Rights / license:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#)

DISS. ETH NO. 23397

Inertial Microfluidics: Self-Assembly of Particles & Applications in Flow Cytometry

A thesis submitted to attain the degree of
DOCTOR OF SCIENCES of ETH ZÜRICH
(Dr. sc. ETH Zürich)

presented by

ANANDKUMAR RANE

B.E. in Chemical Engineering, ICT Mumbai, India (2008)
M.Sc. in Chemical Engineering Practice, MIT Cambridge, USA (2010)
M.Sc. in Chemical and Biomolecular Engineering, NUS, Singapore (2010)

born on 19.10.1986

citizen of India

accepted on the recommendation of

Prof. Andrew deMello (examiner)
Prof. Rudiyanto Gunawan (co-examiner)

2016

Zusammenfassung

Inertial Mikrofluidik bietet ein mächtiges Werkzeug für die Manipulation von Zellen und Partikeln in Mikrosystemen, auf passive Weise und bei hohem Durchsatz. Im Mittelpunkt dieser Diplomarbeit steht das Verständnis des Prozesses der Selbstorganisation von Partikeln in Inertial Mikrofluidik. Das Phänomen der Selbstorganisation von Teilchen und Zellen wurde für die Entwicklung eines bildbasierten Durchflusszytometers verwendet. Die Diplomarbeit umfasst vier Hauptkapitel.

Kapitel 1 enthält eine allgemeine Einführung in das Feld der inertialen Mikrofluidik. Es erläutert die Bedeutung von inertial Mikrofluidik bei der Entwicklung von passiven, hoch Durchsatz Mikrosystemen für die Manipulation von Teilchen und Zellen. Das Kapitel erläutert weiters das Ziel und den Rahmen der Diplomarbeit, mit einer Gliederung für alle nachfolgenden Kapitel.

Kapitel 2 konzentriert sich auf die Studie des Prozesses der inertialen Organisation von Partikeln in Mikrokanälen. Zunächst gibt das Kapitel eine Literaturübersicht bezüglich Studien der passiven Manipulation von Partikeln mittels inertial Mikrofluidik. Dazu gehören die Arbeiten bezüglich der seitlichen Migration von Partikel an bestimmten Positionen innerhalb des Mikrokanals, sowie die wenigen Studien bezüglich der Selbstorganisation von Partikeln in geordnete Ketten (ein Prozess der als “Particle-Ordering” bezeichnet wird). Das Kapitel beschreibt die numerischen und experimentellen Ergebnisse, um den Prozess der Selbstorganisation von Partikeln zu charakterisieren. Schrittweise erläutert das Kapitel zuerst die verschiedenen Wechselwirkungen zwischen einem Partikelpaar, welches die grundlegende Einheit der Partikelkette bildet. Darüber hinaus charakterisiert das Kapitel die Robustheit der Selbstorganisation (Abstände zwischen den Partikeln) bei hohen Konzentrationen und

erläutert die Auswirkungen von "Überbevölkerung" auf den Prozess der Selbstorganisation. Schließlich behandelt das Kapitel den komplexen Prozess der kombinierten seitlichen Migration und Partikelinteraktionen resultierend in Selbstorganisation, mit Hilfe einiger experimenteller Beobachtungen.

Kapitel 3 beschreibt die Anwendung von inertialer Selbstorganisation bei der Entwicklung eines hochdurchsatz bildbasierten Durchflusszytometers. Das Kapitel skizziert zunächst die mikrofluid Durchflusszytometer, welche in der Literatur beschrieben sind, und erläutert die Herausforderungen bei der Entwicklung eines bildbasierten Durchflusszytometers. Der Rest des Kapitels konzentriert sich auf das Chipdesign, die Methodik die zur Generierung verwacklungsfreier Fluoreszenzbilder sich schnell bewegender Zellen und Partikel angewendet wurde und bietet eine robuste Charakterisierung des bildbasierten Durchflusszytometers, mit zur Kalibrierung kommerzieller Durchflusszytometer verwendeter Mikropartikel. Darüber hinaus werden der hohe Durchsatz und die Möglichkeit der Multiparameteranalyse in Standard biologischen Anwendungen, wie der Analyse des Zellzyklus und Detektion von Apoptose, demonstriert.

Kapitel 4 beschreibt die möglichen zukünftigen Richtungen und Herausforderungen für zukünftige auf dem Gebiet der inertial Selbstorganisation von Zellen. Es bespricht auch die möglichen eines Upgrades des bildbasierten Durchflusszytometers welches den Anwendungsbereich auf das Sortieren von Zellpopulationen erweitern könnte.

Summary

Inertial microfluidics offers a powerful tool to manipulate cells and particles in microsystems in a passive manner at high throughputs. The thesis focused on understanding the process of self-assembly of particles in inertial microfluidics. This phenomenon of self-assembly of particle and cells was used to develop a high throughput imaging flow cytometer. The thesis comprises of four main chapters.

Chapter 1 provides a general introduction to field of Inertial Microfluidics. It discusses the importance of Inertial Microfluidics in developing high throughput passive microsystems for applications involving manipulation of particles and cells. The chapter also provides the aim and scope of the thesis, with an outline for each of the subsequent chapters.

Chapter 2 focuses on the study of the process of inertial assembly of particles in microchannels. First, the chapter provides literature overview of the studies on the passive manipulation of particles using Inertial Microfluidics. This includes the works that focused on lateral migration of particles to specific positions in the microchannel and the few studies on self-assembly of particles in ordered particle trains (a process termed as “particle ordering”). The chapter then describes the numerical and experimental results to characterize the process of self-assembly of particles. Adopting an incremental approach, the chapter first discusses the various particle interactions observed for a pair which forms a fundamental unit of an assembled particle train. Furthermore, the chapter characterizes the robustness of self-assembly (inter-particle spacings) at high concentrations and discusses the effect of crowding of particles on the process of self-assembly. Finally, the chapter concludes demonstrating the complex combined process of lateral migration and particle interactions resulting in the

self-assembly with the help of few experimental observations.

Chapter 3 describes the application of inertial self-assembly in developing a high throughput imaging flow cytometer. The chapter first briefly outlines the microfluidic flow cytometers reported in literature and outlines the challenges in developing a high throughput imaging cytometer. Rest of the chapter focuses on the chip design, methodology adopted to obtain blur-free fluorescence imaging of fast moving cells and particles and provides robust characterization of the imaging flow cytometer with reference beads used for calibration in commercial flow cytometers. In addition, the ability of high throughput operation and multi-parametric detection exhibited by the imaging flow cytometer is used to demonstrate standard biological assays like cell cycle analysis and apoptosis detection.

Chapter 4 discusses the directions and challenges involved in future research in the field of the fundamental study of inertial self-assembly of cells. It also discusses the possible upgrades to the imaging flow cytometers that could expand the applicability to sorting of the cell populations in addition to phenotyping.