

# Multiparametric lab-on-a-chip with multiple biophysical signal converters as a novel tool for experimental stem cell biology and control equipment for hematopoietic stem cell transplantation

Oleg V. Gradov, Arthur G. Jablovkov

Laboratory of Biological Effects of Nanostructures, Talrose Institute for Energy Problems of Chemical Physics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Contact: Oleg V. Gradov

E-mail: gradoff@bioinformatics.ru

## Introduction

The studies of stem cell differentiation on a chip which have become a trend since the middle 2000-s [1], led to a conclusion on the necessity of multiparametric studies of the cell response in such systems resulting into changes of the cell proliferation and differentiation. Several methods for electrophysical and cytoelectrophysiological control based on impedance or capacity measurements have been proposed elsewhere [2, 3]. The latter can be designed, in particular, in a single cell tracing mode using CMOS-chips [3], with electrophysical parameters detected as the analytical signal, instead of the optical signal typical to CMOS matrices and CCD arrays.

## Materials and methods

In 2012, our group already introduced CMOS-chips/CMOS-labs-on-a-chip, allowing the monitoring of histogenesis, regeneration processes and even experimental morphogenesis [4-7] using schlieren methods and speckle methods of the analytical signal detection from the sample at various irradiation and fixation angles [7, 8]. Here we propose a combination of electrophysical/electrophysiological and optical methods of the cell activity registration in a chip, in particular, using special transducers of electrophysical redox-signaling variables into the optical variables.

## Results and conclusions

It has been shown that cell cultures that are at different development stages or being cultured under non-similar conditions, as well as those differing by the criteria of directed

differentiation, possess correlatively different sets of the response signals. Based on the data presented in this report, we demonstrate an opportunity for application of the multiparametric and converting CMOS-based labs-on-a-chip, as a useful research tool for hematopoietic stem cell transplantation studies, gene and cell therapy and related fields. The authors develop a hybrid *in situ/in silico* approach to this problem, based on a transition from morphological descriptors on a chip towards the diagnostic and qualimetric predictors in a special correspondence database. Planar patch-clamp on a chip (planar patch-clamp spectrometry) is considered as a possible configuration for the cell development analysis implemented in parallel to the optical registration, thus allowing to correlate the data on cell differentiation with information about functional developmental channelomics.

This work was supported by RFBR (Project 16-32-00914).

## Keywords

Lab-on-a-chip, cytological microfluidics, diagnostic predictors, hybrid *in situ/in silico* approach, planar patch-clamp spectrometry, experimental morphogenesis.

## References

1. Ni X. F. et al. Microelectronic Engineering. 2008; 85(5):1330-1333.
2. Lei K. F. et al. Biosensors and Bioelectronics. 2014; 51:16-21.
3. Prakash SB., Abshire P. Biosensors and Bioelectronics. 2008; 23(10):1449-1457.
4. Notchenko AV., Gradov OV. Zhurn Radioelektroniki. 2012; 2: 10 (In Russian)

5. Gradov OV, Notchenko AV., Morfologiya. 2012; 6 (1): 5–19. (In Ukrainian)
6. Notchenko AV, Gradov OV. Visualization, Image Processing and Computation in Biomedicine. 2013; 2 (1) DOI: 10.1615/VisualizImageProcComputatBiomed.2013005968

7. Notchenko AV, Gradov OV. Visualization, Image Processing and Computation in Biomedicine. 2013; 2(1). DOI: 10.1615/VisualizImageProcComputatBiomed.2013005967
8. Oganessian VA, Notchenko AV, Gradov OV. J. Phys. Chem.&Biophys. 2015; 5(3):P. 75.

# Мультипараметрические лаборатории на чипе с множественными преобразователями биофизических сигналов как инструмент экспериментальной биологии стволовых клеток и аппаратура контроля для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Олег В. Градов, Артур Г. Яблоков

Лаборатория биологического воздействия наноструктур, Институт энергетических проблем химической физики им. В. Л. Тальрозе РАН, Москва, Российская Федерация

## Введение

Исследования дифференциации стволовых клеток на чипе, входящие в тренд с середины 2000-х [1], привели к выводу о необходимости многофакторного исследования отклика в подобных системах, ведущего к девиациям в пролиферации и дифференциации клеток. Были предложены методики электробиофизического или цитоэлектрофизиологического контроля, основанные на измерении импеданса и емкости [2, 3]. Последние реализуемы, в частности – в трассирующем определенные клетки режиме, на КМОП-чипах [3], однако в качестве аналитического сигнала выступает не оптический сигнал, как в КМОП-матрицах и оптических линейках, а электрофизические переменные.

## Материалы и методы

Нашей группой в 2012 г. были внедрены КМОП-чипы/КМОП-лаборатории на чипе, на которых удавалось наблюдать гистогенез, регенерацию, а также экспериментальный морфогенез [4-7], используя шпирен-методы и спекл-методы контроля под различными углами облучения и фиксации аналитического сигнала образца [7, 8]. В настоящей работе предлагается совместить электрофизические/электрофизиологические и оптические методы регистрации активности клеток на чипе, в частности – с использованием преобразователей электрофизических переменных редокс-сигналинга в оптические переменные.

## Результаты и обсуждение

Как показывает практика, для различных стадий и культур клеток, культивировавшихся в различных условиях, а также различающихся по критериям направленной дифференциации, характерны корреляционно различающиеся совокупности сигналов отклика. Исходя из данных, приводимых в постере, предлагается, доказываемся и демонстрируется возможность использования мультипараметрических и конвертирующих КМОП-лабораторий на чипе в качестве инструмента исследований в области трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, генной и клеточной терапии и смежных отраслей. Авторами разрабатывается гибридный *in situ/in silico* подход к этой проблеме, опирающийся, в частности, на переход от морфологических дескрипторов на чипе к диагностическим или квалитетическим предикторам в специальной базе данных соответствий. В качестве одного из вариантов анализа рассматривается планарный патч-кламп на чипе (планарная патч-кламп-спектрометрия), имплементируемый параллельно с оптической регистрацией, дающий возможность привязки данных о дифференциации клеток к данным функциональной каналомии развития.

Работа поддержана грантом РФФИ 16-32-00914.

## Ключевые слова

Лабораторный биочип, цитологическая микрофлюидика, прогностические показатели, гибриды *in situ/in silico*, планарно-контактная спектрометрия, экспериментальный морфогенез.