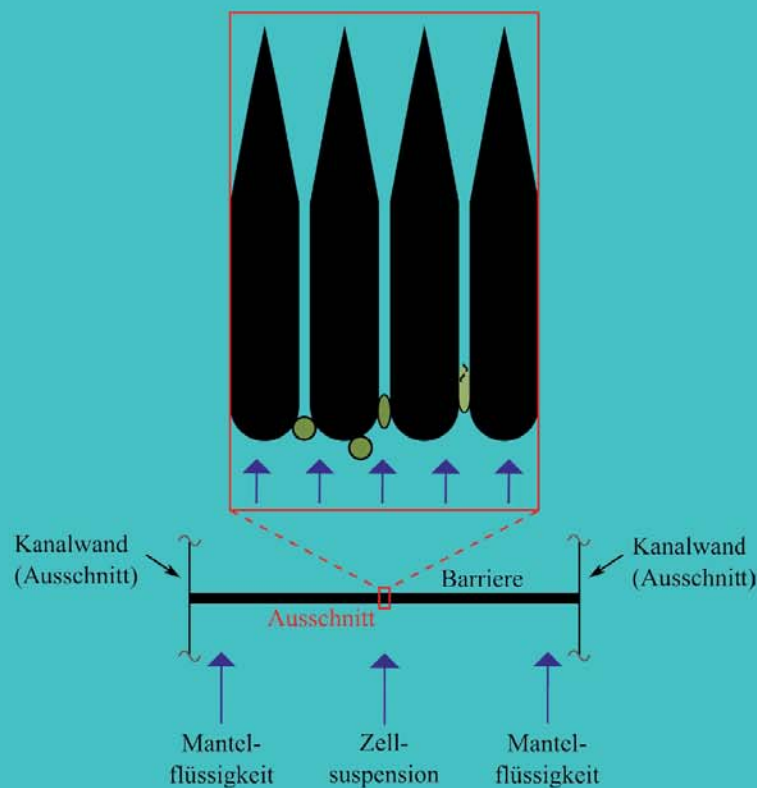


Stefan Schnegas

Numerische Untersuchungen zu mechanischen Beanspruchungen von Chinese-Hamster-Ovary Zellen in Mikrokanälen





Numerische Untersuchungen
zu mechanischen Beanspruchungen von
Chinese-Hamster-Ovary Zellen in Mikrokanälen





Numerische Untersuchungen
zu mechanischen Beanspruchungen von
Chinese-Hamster-Ovary Zellen in Mikrokanälen

Vom Promotionsausschuss der
Technischen Universität Hamburg-Harburg
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor-Ingenieur (Dr.-Ing.)
genehmigte Dissertation

von
Dipl.-Ing. **Stefan Schnegas**

aus
Schleswig

2014



Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

1. Aufl. - Göttingen : Cuvillier, 2015

Zugl.: (TU) Hamburg-Harburg., Diss., 2014

Gutachter:

Prof. Dr.-Ing. Stefan Heinrich

Prof. Dr. rer. nat. An-Ping Zeng

Prüfungsausschussvorsitzender:

Prof. Dr.-Ing. Michael Schlüter

Tag der mündlichen Prüfung:

26.02.2015

© CUVILLIER VERLAG, Göttingen 2015

Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen

Telefon: 0551-54724-0

Telefax: 0551-54724-21

www.cuvillier.de

Alle Rechte vorbehalten. Ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages ist es nicht gestattet, das Buch oder Teile daraus auf fotomechanischem Weg (Fotokopie, Mikrokopie) zu vervielfältigen.

1. Auflage, 2015

Gedruckt auf umweltfreundlichem, säurefreiem Papier aus nachhaltiger Forstwirtschaft.

ISBN 978-3-95404-956-1

eISBN 978-3-7369-4956-0



Danksagung

Diese Arbeit entstand im Rahmen meiner Tätigkeiten als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Feststoffverfahrenstechnik und Partikeltechnologie der Technischen Universität Hamburg-Harburg.

Für das interessante Thema, das mir entgegengebrachte Vertrauen, die fachliche Betreuung und die Ermöglichung dieser Arbeit möchte ich mich bei Prof. Dr.-Ing Stefan Heinrich und Prof. Dr.-Ing. Sergiy Antonyuk herzlich bedanken. Das interessante Thema ist von einem Arbeitspaket aus dem Projekt „SysCompart“ abgeleitet. Dem Projektleiter, Prof. Dr. rer. nat. An-Ping Zeng, danke ich für die Idee und die Einbindung mehrerer Institute. Diesbezüglich danke ich speziell den Institutsleitern Prof. Dr.-Ing. Jörg Müller, Prof. Dr. Dr. h.c. Frerich Keil und Prof. Dr.-Ing. Arno Kwade (Technische Universität Braunschweig) für die freundliche Unterstützung.

Den bereits genannten Professoren Heinrich und Zeng danke ich zusätzlich für die Gutachtertätigkeit und Prof. Dr.-Ing. Michael Schlüter für den Vorsitz des Prüfungsausschusses.

In Bezug auf das Projekt danke ich Dr.-Ing. Matthias Wurm, Negar Rajabi und Dr.-Ing Sven Jakobtorweihen für die bereitgestellten Daten, mit deren Hilfe ich Untersuchungen durchführen konnte sowie Dr. rer. nat. Janina Stephanie Bahnemann, Dr.-Ing. Ingo Kampen und Achim Overbeck (Technische Universität Braunschweig) und Dr. rer. nat. Andreas Prediger (Leibniz Universität Hannover) für die tatkräftige experimentelle Unterstützung.

Ein großes Dankeschön geht an die Mitarbeiter des Instituts für Feststoffverfahrenstechnik und Partikeltechnologie für die freundliche Unterstützung und die interessanten Gespräche. Insbesondere möchte ich meinen Arbeitskollegen Dr.-Ing. Lennart Fries, Dr.-Ing. Maksym Dosta und Manuel Heine für ihre gute Laune und das angenehme Büroklima danken.

Abschließend möchte ich gerne meiner Familie danken, die auch in schwierigen Zeiten immer an mich geglaubt hat.

Hamburg, den 06.03.2015

Stefan Schnegas





Abstract

This contribution is associated with the project “SysCompart”, which was part of the program “Neue Methoden in der Systembiologie” of the German Federal Ministry of Education and Research. Microfluidic systems for cell preparation to finally analyse the metabolism were in major focus of this project. Chinese Hamster Ovary (CHO) cells that had been adapted to suspension were chosen for investigations due to its importance for pharmaceuticals.

In this work, the collisions of these cells onto sieve-like barriers inside micro channels of those microfluidic systems were investigated numerically. The model parameters were adopted from experimental series that were carried out by the Institute of Bioprocess and Biosystems Engineering (Wurm, 2011), which belongs to the Hamburg University of Technology. Besides, cell detachment from channel wall surfaces was also investigated numerically. The model parameters were based on experiments done by Zhang (Zhang, Jones, & Haswell, 2008). The considered cells were modeled as rigid bodies, whereby the actual dynamic deformation behavior during compression or detachment wasn't modeled. Regarding the cell detachment progress, the dynamic was approximated by modeled quasi-stationary deformation stages. The results obtained by the computational fluid dynamic simulations were discussed considering the available literature. Using the flow forces out of the simulation results, friction coefficients for the detaching cells have been determined, which is assumed to be the first case by the author of this work. Regarding the colliding cells, the uniaxial deformation of the cell body along the impact direction had been estimated. Therefore, a modified Hertz model that is used to calculate Young moduli of CHO cells was extended considering the nonlinear cell deceleration and different uniaxial deformation depths. The basic idea was to inter- and extrapolate the known sets of dependencies for static approaches to get an expression for a quasi-dynamic behavior. This expression has still to be validated, improved with different sets of experimental series and adapted to limit cases.

Finally, a new approach for a mechanical model of a CHO cell with respect to the Discrete Element Method is presented. The plasma and nuclear membrane, the cytoplasm and the nucleus were considered for having significant influence on the cell mechanical stability. Numerically stable computation and a more detailed visualization of the cell deformation and cell burst were in main focus of this approach.



Kurzfassung

Diese Arbeit ist in das Forschungsprogramm „Neue Methoden in der Systembiologie“ des Bundesministeriums für Bildung und Forschung thematisch eingeordnet und fokussiert auf mikrofluidische Systeme, speziell auf die mechanische Beanspruchung von suspensions-adaptierten Chinese-Hamster-Ovary (CHO)-Zellen in Kanalsystemen. Im Rahmen dieser Arbeit wurden Kollisions- und Ablöseereignisse dieser CHO-Zellen, die einen Mikrokanal durchströmen und auf räumliche Barrieren treffen oder sich von Kanalwänden ablösen, numerisch untersucht und die Zellbeanspruchung durch Strömungsphänomene abgeschätzt. Die Modellierungsparameter hierfür wurden von experimentellen Versuchsreihen des Instituts für Bioprozess- und Biosystemtechnik (Wurm, 2011) und aus der Literatur (Zhang, Jones, & Haswell, 2008) übernommen. Alle betrachteten Zellen wurden als starre Körper modelliert. Das dynamische Deformationsverhalten dieser Zellen wurde für die Modellierung der Ablösevorgänge mit quasi-stationären Deformationsphasen diskret nachgebildet. Mit den ermittelten Strömungskräften zu den Ablöseereignissen wurden erstmals auch allgemeine Reibungskoeffizienten bestimmt, welche für CHO-Zellen nach Einschätzung des Autors dieser Arbeit bisher unbekannt waren. Abschließend wurden die wesentlichen Ergebnisse auf Basis stationärer Strömungssimulationen mit Hilfe von weiteren Literaturdaten diskutiert. Für die Kollisionsereignisse wurde zudem eine Schätzung der einaxialen dynamischen Kompressionsstrecke in Hauptbelastungsrichtung durchgeführt. Neben Modellen aus der zweiphasigen Strömungstheorie wurde ein modifiziertes Hertz-Modell aus der Literatur erweitert, welches bereits zur Bestimmung von Elastizitätsmodulen von CHO-Zellen angewandt wurde. In dieses Hertz-Modell wurden aus der Literatur partiell bekannte Abhängigkeiten des Elastizitätsmoduls von der Belastungsgeschwindigkeit und der Kompressionsstrecke/Eindrücktiefe intrapoliert, extrapoliert und integriert, um eine Adaption an einen Stoßvorgang zu ermöglichen. Eine Validierung der erlangten Ergebnisse und der Modell-Adaption fehlt und bleibt durchzuführen. Schließlich werden Ansätze zur geometrischen und mechanischen Modellierung einer suspensions-adaptierten CHO-Zelle präsentiert, welche sich an die Diskrete-Elemente-Methode anlehnen. Bei der Modellierung wurden die Plasmamembran, das Zytoplasma und der Zellkern mit der Kernmembran als mechanisch-relevante Bestandteile berücksichtigt. Die Ziele dieses Modells sind numerisch-stabile Simulationen und bildlich-detailliertere Darstellungen des Deformations- und Berstverhaltens dieser CHO-Zelle.



Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	XIII
Tabellenverzeichnis	XVI
Symbolverzeichnis	XVII
1 Einleitung	1
2 Zielsetzung	3
3 Strömungsmechanische Grundlagen	5
3.1 Mikrofluidik	5
3.2 Einphasiges System: Laminares Strömungsprofil von flüssigen Strömungen	6
3.3 Zweiphasiges System: Kräfte auf die disperse Phase	9
3.4 Zweiphasiges System: Gleichgewichtspositionen	11
3.5 Energiedissipation	12
4 Theoretische Grundlagen der Diskrete-Elemente-Methode	13
4.1 Restitutionskoeffizient	14
4.2 Reibungskoeffizienten bei Partikel-Wand-Kontakt	15
4.3 Anwendung auf biologische Zellen	16
5 Mechanische Eigenschaften von eukaryotischen Zellen	19
5.1 Mechanischer Aufschluss von eukaryotischen Zellen	20
5.2 Zellmembranen	21
5.3 Zytoplasma	25
5.4 Zellkern	26
5.5 Haft- und Rollverhalten	27
5.6 Mechanische Eigenschaften von CHO-Zellen	28
5.6.1 Abmessungen und Massendichte	28
5.6.2 Plasmamembran	28
5.6.3 Mechanische Größen ganzer Zellen	29



5.6.4 Scherempfindlichkeit und Zellzerstörung.....	30
5.6.5 Zelle-Wand Haftverhalten	32
5.6.6 Rheologisches Verhalten von Zellsuspensionen.....	32
6 Mechanische Eigenschaften von TC42+Glutamin	33
6.1 Bestimmung der Massendichte.....	34
6.2 Bestimmung der dynamischen Viskosität	36
7 Modellierung von Umströmungen an suspendierten CHO-Zellen.....	37
7.1 Treffen einer suspendierten CHO-Zelle auf eine Barriere	37
7.1.1 Mikrokanal vor der Barriere	39
7.1.2 Quaderbarriere mit auftreffender CHO-Zelle	41
7.1.3 Düsenbarriere mit auftreffender CHO-Zelle.....	44
7.1.4 Vernetzungsparameter	46
7.1.5 Bestimmung der Strömungskräfte	49
7.2 Ablösen einer haftenden CHO-Zelle von einer Kanalwand.....	50
7.2.1 Ausschnitt des Mikrokanals.....	50
7.2.2 Modellierte Deformationsphasen der CHO-Zelle.....	51
7.2.3 Vernetzungsparameter	53
8 Ergebnisse zu den Umströmungssimulationen.....	55
8.1 Treffen einer suspendierten CHO-Zelle auf eine Barriere	55
8.1.1 Geschwindigkeitsprofil im Transportkanal und vor den Barrieren	55
8.1.2 Quaderbarriere mit auftreffender 7 μ m-CHO-Zelle	58
8.1.3 Düsenbarriere mit auftreffenden 7 μ m- und 12 μ m-CHO-Zellen.....	60
8.1.4 Temperaturabhängigkeit der wirkenden Kräfte.....	63
8.2 Ablösen einer haftenden CHO-Zelle von einer Kanalwand.....	64
8.2.1 Strömungskräfte auf die Zellmodelle.....	64
8.2.2 Energiedissipation an der modellierten Zelloberfläche	67
8.2.3 Widerstandskoeffizienten der Zellmodelle	69
8.2.4 Allgemeine Reibungskoeffizienten beim Zell-Wand-Kontakt	70



9. Diskussion der Ergebnisse zu den Umströmungssimulationen	73
9.1 Vergleichbarkeit der Ergebnisse.....	73
9.2 Treffen einer suspendierten CHO-Zelle auf eine Barriere	75
9.2.1 Kontinuierlicher Betrieb	75
9.2.2 Drehimpuls der CHO-Zellen.....	76
9.2.3 Umlenkung der Strömung vor der Barriere	76
9.2.4 Ort des Treffens der CHO-Zellen auf die Barriere	77
9.2.5 Vergleich der Strömungswiderstandskräfte.....	77
9.2.6 Deformation der CHO-Zellen.....	79
9.2.7 Vorteil der Elementtypen für den Zellaufschluss	79
9.2.8 Wahrscheinlichkeit des Zellaufschlusses.....	80
9.3 Ablösen einer haftenden CHO-Zelle von einer Kanalwand.....	81
9.3.1 Anwendbarkeit des Geschwindigkeitsprofils	81
9.3.2 Einflussparameter beim eigentlichen Ablösevorgang	82
9.3.3 Vergleich der ermittelten Haftkräfte mit Literaturdaten.....	82
9.3.4 Bezug zur Situation Zellaufschluss.....	83
9.3.5 Einfluss der Energiedissipation an der Zelloberfläche	83
9.3.6 Vergleich der Widerstandskoeffizienten mit Literaturdaten.....	83
10 Abschätzung der Kompressionsphase einer CHO-Zelle beim Stoß	85
10.1 Modellierungen.....	86
10.1.1 Modifizierung des Hertz-Modells.....	87
10.1.2 Übertragung der mechanischen Beanspruchung einer CHO-Zelle.....	88
10.1.3 Kompressionsphase einer CHO-Zelle bei einem vertikalen, normalen Stoß auf eine planare Wand	90
10.1.4 Kompressionsphase einer CHO-Zelle an der Barriere.....	91
10.2 Simulationsergebnisse	93
10.2.1 Kompressionsphase eines CHO-Wand-Stoßvorganges.....	93
10.2.2 Abschätzung der Kompressionsphase: CHO-Zelle vor Spalt der Düsenbarriere ..	94



11 Ansätze zur mechanischen Modellierung einer CHO-Zelle	97
11.1 Entwicklungsumgebung	97
11.2 Geometrische Modellierung	99
11.3 Mechanische Modellierung	103
11.3.1 Membranen	103
11.3.2 Membranriss	107
11.3.3 Zytoplasma und Zellkern	108
11.3.4 Intrazelluläre Grenzflächen.....	109
11.3.5 Extrazelluläre Grenzflächen.....	110
11.4 Zusammenfassung und Ausblick.....	111
Zusammenfassung	117
Anhang	121
A Summenverteilungen	121
B Rechnersystem und Skripte.....	121
B.1 2D-Geschwindigkeitsprofil	122
B.2 3D-Geschwindigkeitsprofil	123
B.3 Energiedissipation pro Zeit und Volumen	124
B.4 CHO-Wand-Stoß: Kompressionsphase.....	124
B.5 CHO-Düse-Stoß: Kompressionsphase	126
Literaturverzeichnis	131
Liste der Veröffentlichungen	145
Lebenslauf	146



Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Anlage im Labormaßstab. Die Glykolyse und der Zitratzyklus aus Zellkompartimenten sind das Ziel der analytischen Untersuchung.....	2
Abbildung 2: Mechanischer Aufschluss von CHO-Zellen einer Zellsuspension an einer Barriere in einem mikrofluidischen System.	3
Abbildung 3: Illustration des Ablösevorganges einer modellierten, deformierten CHO-Zelle von einem Kanalboden (Schnegas et al., 2013).....	4
Abbildung 4: Adaptierte Kraft-Zeit-Kurve eines Prallvorganges (Antonyuk, 2006).	14
Abbildung 5: Haft- (a), Gleit- (b) und Rollreibung (c) bei Partikel-Wand-Kontakt.....	16
Abbildung 6: Rastermikroskopie-Aufnahmen von CHO-Zelloberflächen (Bahnemann, 2014). Modifiziertes Bild.	29
Abbildung 7: Zusammengestellte Daten mithilfe der Ergebnisse von Dinhof (Dinhof, 2001).	31
Abbildung 8: Mechanische Eigenschaften von TC42+Glutamin in Abhängigkeit der Temperatur – modifizierte Bilder (Schnegas et al., 2014).	34
Abbildung 9: Abstrakte Darstellung der Barriere (Draufsicht).....	37
Abbildung 10: Elementtypen der Barriere (Ausschnitt aus Abbildung 8).	38
Abbildung 11: Äußere Form des Transportkanals (a) und minimale Einlauflänge (b).	40
Abbildung 12: Treffen von CHO-Zellen auf die Quaderbarriere (modellierte Fälle).....	41
Abbildung 13: Treffen von CHO-Zellen auf die Düsenbarriere (modellierte Zellgrößen).....	45
Abbildung 14: Geometrische Auflösung und Aussparung der Oberflächenvernetzung von modellierten CHO-Zellen.	47
Abbildung 15: Flächensummenverteilung Q_2 der Vernetzungsflächen $A_{\text{Gitter}, i}$	48
Abbildung 16: Betrachtung der modellierten und vernetzten Zelloberfläche.....	49
Abbildung 17: Perspektivansicht eines Kanalausschnitts mit Betrachtungsraum für die Strömungssimulationen. (Schnegas et al., 2013).	50
Abbildung 18: Grundkörper (a: Kugel, b: gedrehter Halb-Ellipsoid) der modellierten Zellformen (c) (Schnegas et al., 2013).....	52
Abbildung 19: Flächengrößenverteilung der Vernetzungsflächen der Zelloberfläche bei verschiedenen Deformationsphasen.....	53



Abbildungsverzeichnis

Abbildung 20: Einstellungen in Fluent (a). Bestimmung der Konvergenz jeder Simulation (b).	55
Abbildung 21: Vergleich zwischen dem numerisch bestimmten Geschwindigkeitsprofil und Gl. (13).	56
Abbildung 22: $F_z(\text{Re}_{\text{CHO}})$ und $F_y(\text{Re}_{\text{CHO}})$ in Fall I und II an der Quaderbarriere.	58
Abbildung 23: $F_z(\text{Re}_{\text{CHO}}, y_{\text{CHO}})$ und $F_y(\text{Re}_{\text{CHO}}, y_{\text{CHO}})$ bei Fall II an der Quaderbarriere.	60
Abbildung 24: $F_z(\text{Re}_{\text{CHO}}, y_{\text{CHO}}, d_{\text{CHO}})$ bei Fall II an der Düsenbarriere.	61
Abbildung 25: Druckanteile von $F_y(d_{\text{CHO}}, y_{\text{CHO}})$ an der Düsenbarriere.	62
Abbildung 26: Einfluss der Temperatur auf die Strömungskräfte am Beispiel einer 12 μm - CHO Zelle.	63
Abbildung 27: Numerisch bestimmten Strömungskräfte, welche auf die modellierten Zelloberflächen beim Ablösevorgang der CHO-Zellen wirken (Schnegas et al., 2013).	64
Abbildung 28: Kraftzusammensetzung der Kräfte F_z und F_y . Die schwarzen und grauen Balken repräsentieren die Reibungs- und Druckanteile (Schnegas et al., 2013).	66
Abbildung 29: Modifiziertes Bild aus Schnegas et al. (Schnegas et al., 2013). Numerisch bestimmte ε -Werte über die Oberfläche aller modellierten Deformationsphasen.	67
Abbildung 30: Numerisch bestimmte ε -Werte über die Oberfläche (Draufsicht) ausgewählter Deformationsphasen (Schnegas et al., 2013).	68
Abbildung 31: Widerstandskoeffizienten in Abhängigkeit von Re_{CHO} (Schnegas et al., 2013).	69
Abbildung 32: Übergeordnete Reibungskoeffizienten zu den Formen I, II und III (links). Vergrößerung (rechts).	70
Abbildung 33: Übersicht der Nachbildungen mit einem starren Zellmodell	74
Abbildung 34: Abweichung der F_z -Kräfte von jenen berechneten Kräften aus herkömmlichen Strömungswiderstands-Modellen.	78
Abbildung 35: Prinzipien eines Stoßvorganges (a) und einer Rasterkraftmikroskopie (b).	86
Abbildung 36: Modifiziertes Bild 4b aus Zhao et al. (2006)	87
Abbildung 37: Maximale Kompressionsstrecke in Abhängigkeit der Beschleunigung durch Schwerkraft beim Stoß.	93
Abbildung 38: Kompressionsstrecke in Abhängigkeit der Auftreffgeschwindigkeit.	94



Abbildungsverzeichnis

Abbildung 39: Implementierung des Zellmodells über Schnittstellen im Programmablauf von <i>EDEM</i> (DEM Solutions, 2010).....	97
Abbildung 40: Modifiziertes Bild eine CHO-Zelle (Wurm, 2011) und ihre geometrische Unterteilung.	99
Abbildung 41: Überlappung zweier Diskreter Elemente.	100
Abbildung 42: Algorithmus zur Berechnung von Koordinaten zur Positionierung von DE.	101
Abbildung 43: Anzahlsummenverteilung der normalisierten Abstände zwischen DE.....	101
Abbildung 44: Gegenüberstellung runder (a) und kantig-kugelig (b), modellierter CHO-Zellformen.....	102
Abbildung 45: Planare Dreiecke zur Flächenerfassung (a). Mögliche Flächenänderungen (b) durch Dehnung (oben), Kompression (mittig) und Biegung (unten). mit Gegenkräften. Grafische Darstellung einer Biegung (b: unten).	104
Abbildung 46: Geometrische Berechnungen zu wirkenden Kräfte auf Basis der elastischen Biegeenergie.....	107
Abbildung 47: DEM-modellierte CHO-Zelle beim Bersten. Modifiziertes Bild von Schnegas (Schnegas et al., 2012).....	112
Abbildung 48: DEM-Modellierung der CHO-Zelle vor dem Spalt der Düsenbarriere (Schnegas et al., 2012).	114
Abbildung 49: Kräfteprofil über eine modellierte CHO-Zelle vor der Düsenbarriere bei $\dot{V} = 500 \mu\text{l}/\text{min}$ und $y_{\text{CHO},1}$	115



Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der Phasenübergangstemperaturen von Lipiden.....	21
Tabelle 2: Übersicht einiger mechanischer Größen zum Zytoskelett.	26
Tabelle 3: Übersicht einiger mechanischer Größen von CHO-Zellen.	30
Tabelle 4: Abmessungen zu Abbildung 9.	38
Tabelle 5: Parameter des modellierten Mediums.	41
Tabelle 6: Geometrische Modellierungen und Randbedingungen zur Quaderbarriere.....	43
Tabelle 7: Abmessungen zum modellierten Ausschnitt der Quaderbarriere.....	44
Tabelle 8: Geometrische Modellierung und Randbedingung zur Düsenbarriere.....	45
Tabelle 9: Modell-Vernetzungsparameter für die Fälle I und II sowie $y_{\text{CHO},1}$ an der Quaderbarriere.....	46
Tabelle 10: Modell-Vernetzungsparameter für den Fall II sowie $y_{\text{CHO},1}$ an der Quaderbarriere.....	46
Tabelle 11: Vernetzungsparameter der Modelle für den Fall II bei den Düsenbarrieren.....	47
Tabelle 12: Vergleich der Flächeninhalte der modellierten Zelloberflächen.....	48
Tabelle 13: Parameter für die Strömungssimulationen zur CHO-Wandablösung.	51
Tabelle 14: Vernetzungsparameter des Modellraums in Abhängigkeit der Zellgröße und -form.....	54
Tabelle 15: Veränderung des Geschwindigkeitsprofils mit zunehmender Nähe zur Quadergeometrie.	57
Tabelle 16: Maximale Zeitschritte zur Berechnung des SPH-Modells.....	109



Symbolverzeichnis

Lateinische Buchstaben

a	$= b_{\text{Kanal}}/2$	[m]
a_p	Relativbeschleunigung	[m/s]
A	Fläche	[m ²]
A_i	i = Quader, Düse: Spaltbreite	[m]
A_{CHO}	Flächeninhalt der vernetzen Oberfläche einer modellierten CHO-Zelle	[m ²]
$A_{\text{CHO},i}$	Flächeninhalt des Dreiecks i aus der Zelloberflächenvernetzung	[m ²]
$A_{\text{DE},\text{proj}}$	Projektions (Kreis-)fläche eines Diskreten Elements	[m ²]
$A_{\text{Gitter},i}$	i Seitenfläche einer tetraedrischen Zelle (i = min: kleinste, i = max: größte)	[m ²]
A_{PZ}	Flächeninhalt der Grenzfläche zwischen Plasmamembran und Zytoplasma	[m ²]
$A_{\text{r},\text{proj}}$	Projektionsfläche einer modellierten und deformierten CHO-Zelle	[m ²]
$A_{\Delta,j}$	Flächeninhalt eines konstruierten Dreiecks an der modellierten Membranoberfläche	[m ²]
b	$= h_{\text{Kanal}}/2$	[m]
$b_{\text{PM}}, b_{\text{KM}}$	Dämpfungskonstante Plasmamembran, - Kernmembran	[kg/s]
b_1, b_2	Abmessungen bei der Kollision einer CHO-Zelle mit der Quaderbarriere	[m]
b_{Kanal}	horizontale Breite des Mikrokanals beim Zellaufschluss	[m]
b_{Modell}	Breite des Quaderbarriere-seitigen Modellraumes	[m]
B_i	Breite eines quader-/düsenförmigen Geometrieelements (i = Quader, Düse)	[m]
B_{Kanal}	Horizontale Breite des Mikrokanals bei Zhang et al. (2008)	[m]
B_{Modell}	Horizontale Breite des Modellraumes	[m]
c_B, c_{vm}	Korrekturfaktoren	[-]
c_w	Strömungswiderstandskoeffizient	[-]
D	Durchmesser, Abstand	[m]
d_B	Maximaler Abstand zur Bestimmung eines Richtungsvektors	[m]