

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования Московский государственный университет  
имени М.В. Ломоносова

На правах рукописи  
УДК 004.942

Новиков Константин Александрович

**МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ПРОЦЕССОВ  
ПЕРЕНОСА В СЛОЖНЫХ СРЕДАХ И ПРИНЦИПЫ  
МАКСИМУМА ДЛЯ НИХ**

Специальность 05.13.18 —

«Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ»

Диссертация на соискание учёной степени  
кандидата физико-математических наук

Научный руководитель:  
д. ф.-м. н., профессор  
Романюха А.А.

Москва — 2017

## Оглавление

	Стр.
<b>Введение</b> . . . . .	5
<b>Глава 1. Математические модели многофазной фильтрации и переноса веществ в клетке и численные методы их реализации</b> . . . . .	10
1.1. Линейная и нелинейная задачи конвекции-диффузии и принцип максимума для них . . . . .	10
1.2. Модели многофазной фильтрации . . . . .	12
1.2.1. Уравнения моделей многофазной фильтрации . . . . .	13
1.2.2. Принцип максимума в моделях многофазной фильтрации . . . . .	15
1.2.3. Численные методы решения уравнений многофазной фильтрации . . . . .	16
1.2.4. Нелинейная многоточечная схема конечных объемов для задачи диффузии . . . . .	18
1.3. Модели переноса веществ в клетке . . . . .	22
1.3.1. Механизмы переноса веществ в клетке . . . . .	22
1.3.2. Математические модели переноса веществ в клетке . . . . .	25
1.3.3. Численные методы и принцип максимума в моделях внутриклеточного переноса веществ . . . . .	30
<b>Глава 2. Принципы максимума в моделях многофазной фильтрации</b> . . . . .	31
2.1. Принципы максимума . . . . .	31
2.1.1. Принцип максимума для фазовых насыщенныхностей в модели двухфазной фильтрации . . . . .	31
2.1.2. Принцип максимума для глобального давления . . . . .	38
2.1.3. Сравнение принципов максимума . . . . .	43
2.2. Численная модель двухфазной фильтрации . . . . .	44
2.3. Полностью неявная схема для уравнений двухфазной фильтрации . . . . .	45
2.4. Дискретный принцип максимума . . . . .	46

2.5.	Сравнение дифференциального и дискретного принципов максимума . . . . .	48
2.6.	Вариация нелинейных коэффициентов . . . . .	49
2.7.	Метод Ньютона для модели двухфазной фильтрации . . . . .	50
2.7.1.	Аккумуляция . . . . .	51
2.7.2.	Перенос . . . . .	51
2.8.	Численные эксперименты . . . . .	53
2.8.1.	Двухфазная фильтрация . . . . .	54
2.8.2.	Трехфазная фильтрация . . . . .	57
2.8.3.	Сравнение принципа максимума с дискретным принципом максимума в численных экспериментах . . . . .	59

### **Глава 3. Математическое моделирование внутриклеточного переноса веществ и сети микротрубочек . . . . .**

	<b>переноса веществ и сети микротрубочек . . . . .</b>	<b>61</b>
3.1.	Описание математической модели . . . . .	61
3.1.1.	Динамика микротрубочек – агентов модели . . . . .	62
3.1.2.	Динамика плотности переносимого вещества . . . . .	64
3.1.3.	Алгоритм реализации модели . . . . .	64
3.2.	Анализ эффективности переноса веществ в клетке . . . . .	65
3.2.1.	Оценка скорости активного переноса веществ . . . . .	66
3.2.2.	Оценка скорости диффузионного переноса веществ . . . . .	67
3.2.3.	Оценка энергетических затрат и выигрыша от использования микротрубочек для переноса веществ . . . . .	69
3.3.	Математическое моделирование процессов переноса веществ в клетке с геометрически реалистичной сетью микротрубочек . . . . .	74
3.3.1.	Оценка геометрических характеристик сети микротрубочек . . . . .	75
3.3.2.	Вычисление поля скоростей переноса . . . . .	77
3.3.3.	Описание математической модели . . . . .	78
3.3.4.	Настройка параметров модели . . . . .	80
3.3.5.	Результаты моделирования . . . . .	82
3.4.	Численные алгоритмы и принцип максимума в моделях переноса веществ в клетке . . . . .	85
3.4.1.	Численные алгоритмы . . . . .	85
3.4.2.	Принцип максимума . . . . .	85
3.4.3.	Численный анализ адекватности модели . . . . .	86

3.4.4. Анализ чувствительности модели . . . . .	95
3.4.5. Роль динамики микротрубочек в описании внутриклеточного переноса веществ . . . . .	97
<b>Глава 4. Описание комплексов программ для моделирования процессов переноса в пористых средах и клетках . . . . .</b>	<b>99</b>
4.1. Описание комплекса программ для моделирования многофазной фильтрации . . . . .	99
4.2. Описание комплекса программ для моделирования внутриклеточного переноса веществ . . . . .	101
<b>Заключение . . . . .</b>	<b>107</b>
<b>Список литературы . . . . .</b>	<b>108</b>

## Введение

Настоящая работа посвящена исследованию процессов переноса веществ в сложных средах: пористом нефтяном пласте и живой клетке — методами математического моделирования. Особенностью моделируемых процессов является высокий уровень пространственной неоднородности среды. В нефтяном пласте основная сложность описания связана с наличием анизотропии, а в клетке — с асимметричным распределением веществ, задействованных в переносе. В основе формального описания указанных процессов лежат модели многофазной фильтрации и переноса, сформулированные в виде уравнений конвекции-диффузии. Проведены теоретическое исследование моделей и их численных реализаций на выполнение принципа максимума, настройка параметров математической модели внутриклеточного переноса. Модели указанных процессов реализованы в виде программных комплексов.

**Актуальность работы.** При моделировании процессов переноса в сложных средах (в т.ч. многофазной фильтрации в нефтяных пластах и переноса веществ в клетках) необходимы адекватные математические модели, учитывающие неоднородность среды, и численные методы их реализации.

При моделировании процессов переноса и фильтрации в пористой среде часто приходится численно решать уравнения на произвольных многогранных сетках для неоднородной анизотропной среды. Важным требованием к численному методу является выполнение дискретного принципа максимума для решения. Его выполнения естественно потребовать, если принципу максимума удовлетворяет исходная постановка задачи. Таким образом, проверка его выполнения является необходимой процедурой при построении численной схемы решения уравнений математической модели.

В процессах внутриклеточного переноса ведущая роль, согласно современным представлениям, отводится линейным белковым структурам — микротрубочкам. Совокупность микротрубочек образует эволюционирующую сеть, по которой осуществляется перенос веществ. Значительная часть моделей внутриклеточного переноса или вовсе не учитывают этой особенности (см. [1—5]), или описывают сеть микротрубочек как неподвижную структуру (см. [6—11]), хотя свойства переноса в значительной мере определяется ее изменчивостью.

Поэтому важно создать математическое описание процессов внутриклеточного переноса веществ с учетом указанных особенностей.

**Целью** работы является построение, исследование и реализация в виде программных комплексов численных моделей процессов переноса в нефтяном пласте и клетке.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие **задачи**:

1. Разработка математической модели переноса веществ в клетке с учетом неоднородности сети микротрубочек, по которым осуществляется перенос.
2. Разработка численной модели двухфазной фильтрации на основе нелинейной многоточечной схемы конечных объемов.
3. Исследование выполнения принципов максимума для решений уравнений моделей многофазной фильтрации и внутриклеточного переноса веществ с учетом неоднородности среды.
4. Исследование решения, получаемого с помощью разработанной численной модели двухфазной фильтрации, на выполнение дискретного принципа максимума.
5. Разработка комплексов программ для реализации численных моделей фильтрации и внутриклеточного переноса веществ.
6. Численный анализ влияния неоднородности сети микротрубочек и анизотропных свойств нефтяного пласта на количественные и качественные характеристики переноса веществ.

**Научная новизна.** Впервые получены следующие результаты:

1. Сформулированы и доказаны принципы максимума для решения уравнений многофазной фильтрации в ограниченной области.
2. Сформулирован и доказан дискретный принцип максимума для переменной давления в модели двухфазной фильтрации, реализованной с использованием нелинейной многоточечной схемы аппроксимации потока.
3. Предложена математическая модель внутриклеточного переноса веществ, учитывающая нерегулярные геометрию и динамику сети микротрубочек.

4. Предложен метод оценки энергетической эффективности переноса веществ в клетке, исследована зависимость эффективности системы переноса веществ от энергетической цены ее создания.

**Теоретическая значимость** работы состоит в формулировке и доказательстве принципов максимума для моделей двух- и трехфазной фильтрации, разработке численной модели двухфазной фильтрации и доказательстве дискретного принципа максимума для нее, построении и обосновании адекватности модели внутриклеточного переноса веществ, численном анализе энергетических закономерностей процессов переноса веществ в клетке. Разработанный численный метод решения уравнений многофазной фильтрации может быть использован для решения более широкого класса нелинейных эллиптических и параболических уравнений и их систем. Предложенный метод оценки энергетической эффективности переноса в клетке может служить основой для постановки оптимизационной задачи, в которой целевая функция определяется разницей цены и выигрыша.

**Практическая значимость** работы заключается в реализации моделей двухфазной фильтрации и внутриклеточного переноса веществ в виде комплексов программ, численном анализе выполнения дискретного принципа максимума для различных значений параметров моделей многофазной фильтрации, оценке параметров модели переноса веществ в клетке. Предложенная численная модель двухфазной фильтрации может быть использована для решения инженерных задач, связанных с моделированием нефтедобычи, а модель внутриклеточного переноса веществ может быть использована для анализа процессов направленной доставки лекарственных препаратов и движения вирусов в клетке.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Для классического решения уравнений моделей двух- и трехфазной фильтрации получены принципы максимума и минимума.
2. На основе многоточечной нелинейной схемы конечных объемов построена численная модель двухфазной фильтрации. Для значения переменной давления в численной модели двухфазной фильтрации показана справедливость дискретного принципа максимума.
3. Построена и исследована математическая модель, описывающая процессы формирования сети микротрубочек и переноса веществ по ней. Подтверждена адекватность модели.

4. Для сети микротрубочек со структурой, близкой к реальной, показаны зависимость энергетической цены переноса веществ от ее количественных характеристик и влияние динамики и геометрии сети на внутриклеточный перенос веществ.

**Апробация работы.** Основные результаты работы докладывались на научных семинарах ИВМ РАН и на следующих конференциях: Тихоновские чтения (Москва, 2013), 9th European Conference on Mathematical and Theoretical Biology (Гётеборг, Швеция, 2014), Moscow Conference on Computational Molecular Biology (Москва, 2015), XXXV Dynamics Days Europe (Эксетер, Великобритания, 2015), Управление развитием крупномасштабных систем (Москва, 2015), 58-я научная конференция МФТИ (Москва, 2015), Актуальные проблемы прикладной математики и механики (Дюрсо, 2016), German-Russian Workshop on Mathematical Modelling in Medicine and Geophysics (Аугсбург, Германия, 2016).

**Публикации** По теме диссертации опубликованы 8 работ, среди которых 4 статьи [12—15] в журналах, рекомендованных ВАК, и 4 печатных работы [16—19] в сборниках тезисов и трудов конференций.

**Личный вклад.** Автором сформулированы и доказаны принципы максимума для моделей двух- и трехфазной фильтрации и дискретный принцип максимума для модели двухфазной фильтрации, построена и реализована численная модель двухфазной фильтрации на основе нелинейной многоточечной схемы конечных объемов, разработаны и исследованы модели внутриклеточного переноса, проведены численные эксперименты.

**Объем и структура работы.** Диссертация состоит из введения, четырех глав и заключения. Объём диссертации составляет 115 страниц, включая 20 рисунков и 12 таблиц. Список литературы содержит 81 наименование.

**Содержание работы.** Первая глава является обзорной и посвящена обсуждению существующих моделей фильтрации и внутриклеточного переноса веществ, численным методам их решения и принципам максимума для постановок моделей в виде дифференциальных уравнений.

Вторая глава посвящена моделированию переноса жидкостей и газов в нефтяном пласте и разработке численного метода решения уравнений математических моделей многофазной фильтрации, приводящего к решению, удовлетворяющему дискретному принципу максимума. Глава начинается с теоретических результатов о принципе максимума для классического решения уравнений моде-



лей многофазной фильтрации. Затем предлагается численная модель фильтрации и численная схема конечных объемов с дискретным принципом максимума для численного решения. Результаты вычислительных экспериментов, приведенные в этой главе, подтверждают выводы, полученные аналитически.

Третья глава диссертации посвящена моделированию переноса веществ в клетке и роли сети микротрубочек в переносе веществ. Сначала приводится обобщение модели, предложенной в работе [20], позволяющее количественно описать внутриклеточный перенос и сеть микротрубочек. Различные модификации модели используются для исследования роли динамики и геометрической конфигурации сети микротрубочек в переносе веществ. В конце главы описаны результаты вычислительных экспериментов, иллюстрирующих адекватность модели.

В четвертой главе приводится описание комплексов программ. Приводятся алгоритмы реализации моделей многофазной фильтрации и переноса веществ в клетке.

Заключение содержит основные результаты и выводы диссертации.

# Глава 1. Математические модели многофазной фильтрации и переноса веществ в клетке и численные методы их реализации

Данная глава носит вспомогательный характер и посвящена обзору моделей двух- и трехфазной фильтрации и переноса веществ в клетке. Для них обсуждаются принципы максимума и методы численной реализации.

## 1.1. Линейная и нелинейная задачи конвекции-диффузии и принцип максимума для них

Пусть задана область  $\Omega$  с границей  $\partial\Omega = \Gamma_D \cup \Gamma_N$  и отрезок  $[0, T]$ . Пусть  $\mathbb{K}$  – симметричная положительно определенная матрица. Линейная нестационарная задача конвекции-диффузии для неизвестной переменной  $u(x, t)$  записывается в следующем виде:

$$\begin{cases} \frac{\partial u}{\partial t} + \operatorname{div}(\mathbf{V}u - \mathbb{K}\nabla u) = g, & \text{в } \Omega \times [0, T], \\ u = g_D & \text{на } \Gamma_D \times [0, T], \\ -(\mathbb{K}\nabla u) \cdot \mathbf{n} = g_N & \text{на } \Gamma_N \times [0, T], \\ u(x, 0) = u_0 & \text{в } \Omega. \end{cases} \quad (1.1)$$

Если поле скоростей  $\mathbf{V}$  является бездивергентным, т.е.  $\operatorname{div} \mathbf{V} \equiv 0$ , то уравнение конвекции-диффузии (первое уравнение системы) можно записать в альтернативном представлении  $L[u] = -g$ , где  $L$  выражается следующим образом:

$$L \equiv \sum_{i,j=1}^n \mathbb{K}_{ij}(x, t) \frac{\partial^2}{\partial x_i \partial x_j} - \sum_{i=1}^n V_i(x, t) \frac{\partial}{\partial x_i} - \frac{\partial}{\partial t} \quad (1.2)$$

**Определение 1.** *Оператор  $L$ , заданный выражением (1.2), называется параболическим, если существует такое число  $\mu > 0$ , что*

$$\sum_{i,j=1}^n \mathbb{K}_{ij}(x, t) \xi_i \xi_j \geq \mu \sum_i \xi_i^2 \quad (1.3)$$

для всех векторов  $\xi = (\xi_1, \xi_2, \dots, \xi_n)$ . Если данное неравенство выполняется для одного и того же  $\mu$  для всех  $(x, t)$  в некоторой области, то в этой области оператор называется равномерно параболическим.

Для решения линейного уравнения конвекции-диффузии справедлив принцип максимума [21]:

**Теорема 1.** Пусть  $u$  удовлетворяет неравенству  $L[u] \geq 0$  в  $\Omega_T = \Omega \times [0, T]$  ( $\Omega$  – область), где коэффициенты  $L$  ограничены. Допустим, что  $u$  достигает максимума  $M$  внутри  $\Omega_T$ . Тогда  $u \equiv M$  во всей  $\Omega_T$  (предполагается непрерывность коэффициентов и всех частных производных  $u$ , используемых в (1.2)).

Принцип максимума можно сформулировать для более общей постановки. Если допустить, что коэффициенты  $\mathbf{V}$  и  $\mathbb{K}$  могут зависеть от  $u$ , то получим нелинейную задачу диффузии. Данная задача принадлежит классу нелинейных параболических уравнений второго порядка, который мы рассмотрим далее.

Пусть имеются векторы  $x = (x_1, x_2, \dots, x_n)$  и  $p = (p_1, p_2, \dots, p_n)$ , а также матрица  $R = (r_{ij}), i, j = 1, 2, \dots, n$ . Пусть  $F(x, t, u, p, R)$  – непрерывно дифференцируемая функция  $n^2 + 2n + 2$  переменных.

**Определение 2.** Будем называть  $F$  эллиптической по функции  $u(x, t)$  в точке  $(x, t)$ , если для действительных векторов  $\xi = (\xi_1, \xi_2, \dots, \xi_n)$  справедливо

$$\sum_{i,j=1}^n \frac{\partial F}{\partial r_{ij}} \xi_i \xi_j > 0 \text{ для } \xi \neq 0 \quad (1.4)$$

при значениях  $r_i = \partial u / \partial x_i$  и  $r_{ij} = \partial^2 u / \partial x_i \partial x_j$  подставленных в качестве аргументов частных производных  $F$ . Функция эллиптическая в области, если она эллиптическая в каждой ее точке.

**Определение 3.** Нелинейный оператор

$$L[u] \equiv F\left(x, t, u, \frac{\partial u}{\partial x_i}, \frac{\partial^2 u}{\partial x_i \partial x_j}\right) - \frac{\partial u}{\partial t} \quad (1.5)$$

называется параболическим, если  $F$  эллиптическая.

Справедлива следующая теорема [21]:

**Теорема 2.** Пусть  $\Omega$  – ограниченная  $n$ -мерная область в пространстве и  $\Omega_T = \Omega \times (0, T]$ . Пусть  $u$  – решение  $L[u] = f(x, t)$  в  $\Omega_T$ , где  $L$  параболично и задано уравнением (1.5). Пусть  $u$  также удовлетворяет начальному и граничному условиям:

$$u(x, 0) = u_0(x) \text{ в } \Omega \quad (1.6)$$

$$u(x, t) = g_D(x, t) \text{ на } \partial\Omega \times (0, T). \quad (1.7)$$

Предположим, что функции  $z$  и  $Z$  удовлетворяют неравенствам

$$L[Z] \leq f(x, t) \leq L[z] \text{ в } \Omega_T, \quad (1.8)$$

и  $L$  является параболической функцией по  $\theta u + (1 - \theta)z$  и  $\theta u + (1 - \theta)Z$  для  $0 \leq \theta \leq 1$ . Если

$$z(x, 0) \leq u_0(x) \leq Z(x, 0) \text{ в } \Omega, \quad (1.9)$$

$$z \leq g_D(x, t) \leq Z \text{ на } \partial\Omega \times (0, T), \quad (1.10)$$

то

$$z(x, t) \leq u(x, t) \leq Z(x, t) \text{ в } \Omega_T. \quad (1.11)$$

Таким образом, принцип максимума справедлив как для линейной, так и для нелинейной задачи конвекции-диффузии (в качестве  $z$  и  $Z$  в предыдущей теореме можно взять константы).

## 1.2. Модели многофазной фильтрации

Модели многофазной фильтрации описывают совместное течение в пористой среде нескольких жидкостей и газов. Модели двух- и трехфазной используются для моделирования разработки нефтегазовых месторождений. Как правило, описываются следующие процессы: закачка воды в скважину (данная скважина называется нагнетательной, перенос и фильтрация фаз в нефтяном пласте и извлечение веществ на другой скважине (данная скважина называется производящей). Схематично эти процессы изображены на рис. 1.1.

Модель двухфазной фильтрации описывает водную и нефтяные фазы, а модель трехфазной фильтрации – водную, нефтяную и газовую. При этом модель трехфазной фильтрации описывает возможность растворения газа в нефтяной фазе.

## нагнетательная производящая

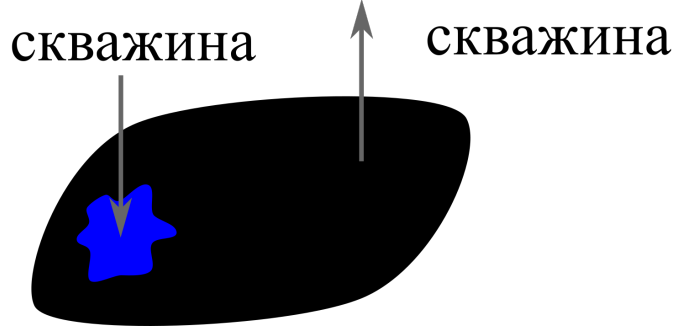


Рисунок 1.1 — Схематичное изображение процессов, моделируемых уравнениями многофазной фильтрации в нефтяном пласте: в нагнетательную скважину закачивается вода, в пласте происходит перенос фаз, из производящей скважины выкачиваются различные фазы.

Приведем уравнения, из которых состоят данные модели.

### 1.2.1. Уравнения моделей многофазной фильтрации

Модель двухфазной фильтрации состоит из следующих уравнений (см. [22]):

$$\frac{\partial}{\partial t} \left( \frac{\phi s_\alpha}{b_\alpha} \right) + \operatorname{div} \left( \frac{1}{b_\alpha} u_\alpha \right) = q_\alpha, \quad (x, t) \in \Omega \times (0, T), \quad (1.12)$$

$$u_\alpha = -\frac{k_{r\alpha}}{\mu_\alpha} \mathbb{K}(\nabla p_\alpha - \rho_\alpha g e_3), \quad (1.13)$$

где  $x = (x_1, x_2, x_3)$  — пространственные переменные,  $\alpha = w, o$  обозначает водную и нефтяную фазы соответственно,  $e_3$  — третий орт координатной системы,  $s_\alpha, p_\alpha, u_\alpha$  — неизвестные фазовая насыщенность, давление и скорость Дарси,  $b_\alpha, q_\alpha, k_{r\alpha}, \mu_\alpha, \rho_\alpha$  обозначают фактор сжатия, внешние источники, относительную проницаемость, вязкость и плотность при нормальных условиях соответственно. Пористость среды, тензор абсолютной проницаемости и ускорение свободного падения обозначены символами  $\phi$ ,  $\mathbb{K}$  и  $g$ .

Если пренебречь вкладом гравитации в скорость Дарси, то выражение для скорости приобретает следующий вид:

$$u_\alpha = -\frac{k_{r\alpha}}{\mu_\alpha} \mathbb{K} \nabla p_\alpha, \quad \alpha = w, o \quad (1.14)$$

Дополнительные уравнения связывают насыщенности и давления разных фаз:

$$s_w + s_o = 1, p_w - p_o = p_c, \quad (1.15)$$

где  $p_c$  – капиллярное давление.

Предполагается, что значения  $s_\alpha$  лежат в отрезке  $[0,1]$ ,  $b_\alpha$  и  $\mu_\alpha$  – неотрицательные функции от давления соответствующей фазы,  $k_{r\alpha}$  – неотрицательные функции насыщенности соответствующей фазы,  $p_c$  – функция от насыщенности воды  $s_w$ , а  $q_\alpha$  – функция от  $x, t$ .  $\mathbb{K}$  – матрица 3 на 3, коэффициенты которой зависят от  $x$ . Положительная функция пористости  $\phi$ , вообще говоря, не является постоянной и зависит от свойств среды и фазовых давлений.

Модель трехфазной фильтрации состоит из тех же уравнений для воды и нефти (1.12), а также дополнительного уравнения для фазы газа:

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} \left( \frac{\phi s_\alpha}{b_\alpha} \right) + \operatorname{div} \left( \frac{1}{b_\alpha} u_\alpha \right) &= q_\alpha, & (x, t) \in \Omega \times (0, T), \alpha = w, o, \\ \frac{\partial}{\partial t} \left( \frac{\phi s_g}{b_g} + \frac{r_s s_o}{b_o} \right) + \operatorname{div} \left( \frac{1}{b_g} u_g + \frac{r_s}{b_o} u_o \right) &= q_g, & (x, t) \in \Omega \times (0, T) \end{aligned} \quad (1.16)$$

где фаза газа обозначена индексом  $g$ , а  $r_s$  обозначает растворимость газа. Скорости Дарси описываются теми же уравнениями (1.13), что и для двухфазной фильтрации.

Модель также содержит уравнения, связывающие насыщенности и давления разных фаз:

$$s_w + s_o + s_g = 1, p_\alpha - p_o = p_{c\alpha}, \alpha = w, o, g, \quad (1.17)$$

где  $p_{co} \equiv 0$ ,  $p_{cg}$  обозначает капиллярное давление газа в системе нефть-газ,  $p_{cw}$  обозначает капиллярное давление воды в системе нефть-вода, взятое с отрицательным знаком.

В модели трехфазной фильтрации в дополнение к двухфазной фильтрации предполагаются следующие функциональные зависимости:  $p_{cw} = p_{cw}(s_w)$ ,  $p_{cg} = p_{cg}(s_g)$ ,  $k_{rw} = k_{rw}(s_w)$ ,  $k_{rg} = k_{rg}(s_w)$ ,  $k_{ro} = k_{ro}(s_w, s_g)$ ,  $r_s = r_s(p_o)$ .

Системы уравнений дополняются начальными и граничными условиями и потоками на скважинах. На скважинах обычно задается давление, а на внешней границе могут задаваться условия первого или второго рода на фазовые давления или насыщенности.

В данной работе на границе области используется однородное условие Неймана.

Корректность постановки задач многофазной фильтрации в общем случае является нерешенным вопросом. Корректность обобщенной постановки для несжимаемого случая модели двухфазной фильтрации см. в [23].

### 1.2.2. Принцип максимума в моделях многофазной фильтрации

Принцип максимума означает, что функция в отсутствие источников не может достигать максимума внутри области. Дискретный принцип максимума является одним из важнейших свойств численных схем. Его нарушение приводит к возникновению у численного решения искусственных максимумов. Он имеет особую важность при моделировании многофазной фильтрации, поскольку искусственные максимумы в численном давлении приводят к неверному градиенту давления, который, в свою очередь, приводит к ошибочной скорости Дарси. Таким образом, возникают искусственные источники и стоки при моделировании течения фаз.

Однако понять, являются ли максимумы и минимумы численного решения искусственными (т.е. вызванными ошибками численной схемы) или же присущи решению модели в исходной постановке, невозможно без анализа исходных постановок модели. По этой причине вторая глава диссертации начинается с исследования классического решения моделей двух- и трехфазной фильтрации, решения исследуются на справедливость принципов максимума и минимума при различных предположениях и виде параметров.

В то время как существование, единственность и численные методы при различных допущениях изучены для данных моделей [23; 24], принцип максимума для них доказан только для несжимаемого случая с равными давлениями различных фаз (нефти, воды и газа) в бесконечной одномерной области и для частного случая начальных условий [25]:

$$s(x,0) = \begin{cases} s^l = const & \text{для } x < 0 \\ s^r = const & \text{для } x \geq 0, \end{cases}$$

где  $s$  – вектор насыщенностей:  $(s_w, s_o)$  для двухфазной и  $(s_w, s_o, s_g)$  для трехфазной моделей. Предположения, необходимые для доказательства принципов максимума, изложенные во второй главе, имеют более общий характер.

Стоит отметить, что локальные максимумы в фазовых насыщенностях при некоторых условиях можно наблюдать экспериментально [26]. Для математической постановки модели двухфазной фильтрации также известны случаи нарушения принципа максимума для насыщенностей. Предполагая, что капиллярное давление  $p_c$  может зависеть не только от  $s_w$ , но также и от  $\frac{\partial s_w}{\partial t}$ , при некотором наборе значений параметров решение для  $s_w$  имеет локальный максимум внутри расчетной области [26; 27].

Отметим, что один из принципов максимума для моделей многофазной фильтрации, рассматриваемый далее, основан на нелинейной параболической формулировке, принцип максимума для которой следует из известных результатов (см. раздел 1.1).

### 1.2.3. Численные методы решения уравнений многофазной фильтрации

Численное решение уравнений моделей двух- и трехфазной фильтрации представляет собой неочевидную задачу в силу специфических требований к используемому методу. Во-первых, численный метод должен приводить к адекватному решению при использовании произвольных неструктурированных сеток, поскольку расчетная область может обладать сложной геометрией. Во-вторых, в силу неоднородных свойств среды, метод должен быть применим для разрывных анизотропных проницаемостей.

В работах [22; 24] предложен метод конечных элементов для различных вариантов постановок моделей многофазной фильтрации. Однако наиболее популярным при моделировании нефтяных и газовых месторождений традиционно является метод конечных объемов [28–30]. Одной из причин этого является локальная консервативность метода по построению, что особенно важно при моделировании течений жидкостей и газов.

В монографии [29] подробно обсуждается численная реализация модели двухфазной фильтрации в одномерной области в предположении несжимаемости фаз.

Сначала автором приводятся аналитические результаты для численного решения уравнений модели в постановке, полученной в работе [31]. Стоит от-



метить, что для вывода данной постановки принципиальным является предположение несжимаемости, поэтому дальнейшие результаты справедливы только для  $b_w \equiv b_o \equiv 1$ . Кроме того, при доказательстве свойств численного решения автор использует предположение о постоянном значении фазовых проницаемостей  $k_{r\alpha} \equiv \text{const}$ . В силу этого предположения становится возможно представить исходную постановку в виде двух независимых линейных задач: эллиптической и параболической. В качестве метода дискретизации уравнений предлагается использовать метод конечных объемов с линейной двухточечной схемой дискретизации потока через границу расчетной ячейки.

Для параболической задачи сформулированы теоремы об устойчивости численного решения по начальным условиям. В частности, при использовании неявной схемы дискретизации по времени и нулевой функции источников справедливо:

$$\|(p_w - p_o)^n\| \leq \|\phi_h\|,$$

где  $\phi_h$  — начальное условие для  $p_w - p_o$  на сетке,  $n$  — номер шага по времени, а норма определяется как корень из суммы квадратов элементов вектора сеточной функции.

Аналогичные результаты получены для устойчивости решения по правой части (функции источников).

Заметим, что в силу линейности рассматриваемых задач дискретизация приводит к линейной системе уравнений. В диссертации рассматривается полная нелинейная постановка моделей фильтрации. Поэтому в данном контексте значительная часть аналитических результатов [29] имеет лишь теоретический интерес.

Особое внимание в [29] уделяется методу фиктивных областей, суть которого заключается в расширении исходной области, в которой поставлена задача, вместе с областью определения используемых функций до более простой области. Таким образом, автор упрощает задачу построения сеток в двух- и трехмерных постановках модели двухфазной фильтрации, допуская в том числе использование структурированных сеток.

Однако стоит отметить, что из справедливости результатов [29] для одномерной области не следует их справедливости в двух- и трехмерных постановках. Действительно, как отмечается в работе [28], линейная двухточечная схема не гарантирует аппроксимации потока в случае, когда вектор конормали  $\mathbb{K} \cdot \mathbf{n}_f$  (тензор абсолютной проницаемости или тензор диффузии, скалярно

умноженный на нормаль к границе ячейки) не параллелен отрезку, соединяющему центры ячеек, имеющих общую границу. В одномерном случае такой проблемы не возникает. В [28] предлагается использовать альтернативный вариант дискретизации потока: нелинейную двухточечную схему. При ее использовании поток аппроксимируется со вторым порядком, однако нарушается дискретный принцип максимума решения. По этой причине предлагается исследовать нелинейную схему, предложенную в [32] для уравнения диффузии.

#### 1.2.4. Нелинейная многоточечная схема конечных объемов для задачи диффузии

Справедливость дискретного принципа максимума будет исследоваться для численного решения уравнений моделей многофазной фильтрации, полученного при помощи нелинейной многоточечной схемы конечных объемов. Опишем данную схему аппроксимации потока (см. [32; 33]) в применении к уравнению диффузии.

Пусть  $\Omega$  – трехмерная многогранная область с липшицевой границей  $\Gamma = \Gamma_N \cup \Gamma_D$ . Стационарное уравнение диффузии для неизвестного  $p$  с граничным условием Дирихле или Неймана записывается следующим образом:

$$\begin{aligned} \mathbf{q} &= -\mathbb{K}\nabla p, & \operatorname{div} \mathbf{q} &= g & \text{в } \Omega, \\ & & p &= g_D & \text{на } \Gamma_D, \\ & & \mathbf{n} \cdot \mathbf{q} &= g_N & \text{на } \Gamma_N. \end{aligned} \tag{1.18}$$

Здесь  $\mathbb{K}(\mathbf{x})$  – симметричный положительно определенный тензор диффузии (возможно, анизотропный),  $g(\mathbf{x})$  – член источников/стоков,  $g_D(\mathbf{x})$  и  $g_N(\mathbf{x})$  – заданные граничные условия Дирихле и Неймана для частей границы  $\Gamma_D$  и  $\Gamma_N$  соответственно.

Из слабого принципа максимума [34] для уравнений эллиптического типа следует принцип максимума для решения уравнения диффузии, который может быть сформулирован следующим образом (при дополнительных предположениях гладкости): для  $g \leq 0$  переменная  $p(\mathbf{x})$  удовлетворяет:

$$\max_{\mathbf{x} \in \Omega} p(\mathbf{x}) \leq \max_{\mathbf{x} \in \Gamma_D \cup \Gamma_N} p(\mathbf{x}).$$

Аналогично можно сформулировать принцип минимума: для  $g \geq 0$  переменная  $p(\mathbf{x})$  удовлетворяет:

$$\min_{\mathbf{x} \in \Omega} p(\mathbf{x}) \geq \min_{\mathbf{x} \in \Gamma_D \cup \Gamma_N} p(\mathbf{x}).$$

Отметим, что если  $g_N \geq 0$ , то можно дополнительно доказать, что  $p$  не достигает максимума на  $\Gamma_N$ . Если  $g_n \leq 0$ , то  $p$  не достигает минимума на  $\Gamma_N$ .

Схема конечных объемов использует одну степень свободы на ячейку  $T$ ,  $p_T$ , размещенную в центре масс ячейки  $\mathbf{x}_T$ . Интегрируя уравнение (1.18) по  $T$  и используя теорему Остроградского-Гаусса, получаем:

$$\sum_{f \in \partial T} \sigma_{T,f} \mathbf{q}_f \cdot \mathbf{n}_f = \int_T g dx, \quad \mathbf{q}_f = \frac{1}{|f|} \int_f \mathbf{q} ds, \quad (1.19)$$

где  $\mathbf{q}_f \cdot \mathbf{n}_f$  – полный поток через грань  $f$ , а  $\sigma_{T,f}$  равняется 1 или -1 в зависимости от взаимной ориентации нормальных векторов  $\mathbf{n}_f$  и  $\mathbf{n}_T$  ( $\mathbf{n}_T$  обозначает внешнюю нормаль),  $|n_f| = |f|$  и  $|f|$  обозначает площадь грани  $f$ .

Нелинейные схемы дискретизации (многоточечная и двухточечная) основаны на общей идее. Двухточечная схема детально описана в [35; 36]. Далее описывается многоточечная схема.

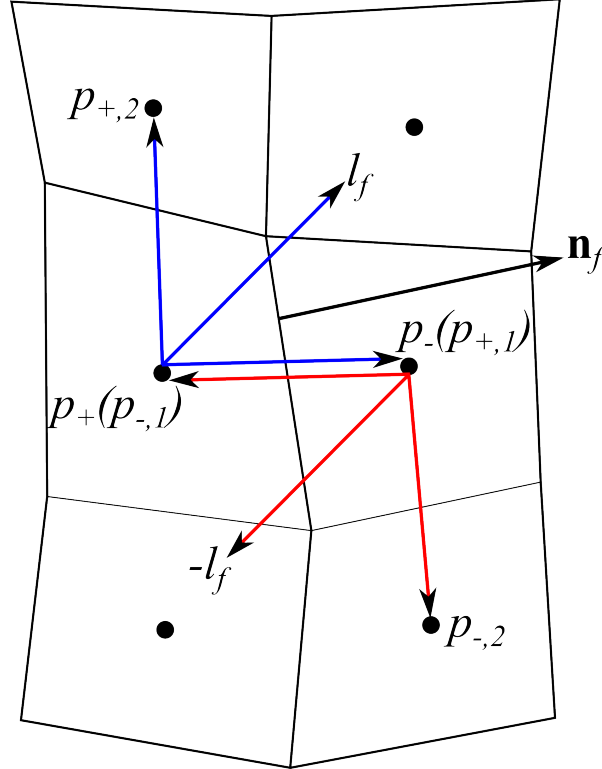


Рисунок 1.2 — Два представления вектора конормали  $l_f = \mathbb{K} \cdot \mathbf{n}_f$  (2D пример).

Во-первых, для каждой грани ячейки необходимо найти триплет (см. рис. 1.2 для 2D примера) – набор из трех векторов  $\mathbf{t}_*$  ( $\mathbf{t}_*$  – вектор, направ-

ленный из центра текущей ячейки в центр одной из соседних ячеек) таких, что для вектора конормали  $l_f = \mathbb{K} \cdot \mathbf{n}_f$  выполняется

$$l_f = \alpha \mathbf{t}_1 + \beta \mathbf{t}_2 + \gamma \mathbf{t}_3, \quad (1.20)$$

где коэффициенты  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$  неотрицательные.

Поскольку нормальная компонента потока является по сути производной в направлении конормали  $l_f$ , она может быть представлена суммой трех производных по направлениям  $\mathbf{t}_*$ , аппроксимируемых центральными разностями. Для различных представлений векторов  $l_f$  и  $(-l_f)$  через различные триплеты можно записать различные представления нормальной компоненты потока  $q_+$  и  $q_-$ :

$$q_+ = \alpha'_+ (p_+ - p_{+,1}) + \beta'_+ (p_+ - p_{+,2}) + \gamma'_+ (p_+ - p_{+,3}), \quad (1.21)$$

где коэффициенты  $\alpha'_+$ ,  $\beta'_+$ ,  $\gamma'_+$  — нормированные на  $|t_{+,i}|/|l_f|$  коэффициенты (1.20) для ячейки  $T_+$ .

Для вектора, обратного конормали,  $-l_f$  имеем аналогичное представление с неотрицательными коэффициентами:

$$q_- = \alpha'_- (p_- - p_{-,1}) + \beta'_- (p_- - p_{-,2}) + \gamma'_- (p_- - p_{-,3}). \quad (1.22)$$

Представим поток как линейную комбинацию (1.21) и (1.22) с неотрицательными коэффициентами  $\mu_+$  и  $\mu_-$ :

$$\mathbf{q}_f \cdot \mathbf{n}_f = \mu_+ q_+ + \mu_- (-q_-) \quad (1.23)$$

Условие аппроксимации потока приводит к следующему требованию к коэффициентам:

$$\mu_+ + \mu_- = 1. \quad (1.24)$$

Для построения многоточечной нелинейной дискретизации приравняем два представления потока:

$$\mu_+ q_+ = -\mu_- q_-. \quad (1.25)$$

Решение уравнений (1.24) и (1.25) для 2D случая подробно рассмотрено в [32]. Здесь эти результаты используются для 3D случая.

Если  $|q_+| = |q_-| = 0$ , то решение (1.24),(1.25) неединственно. В таком случае выбираем  $\mu_+ = \mu_- = 1/2$ . Иначе рассмотрим два случая. В первом

случае  $q_+q_- \leq 0$ , и решение имеет следующий вид

$$\mu_+ = \frac{q_-}{q_- - q_+}, \quad \mu_- = \frac{q_+}{q_+ - q_-},$$

где  $\mu_{\pm}$  неотрицательные. Таким образом,

$$\mathbf{q}_f \cdot \mathbf{n}_f = \frac{2q_+q_-}{q_- - q_+} = -\frac{2q_-q_+}{q_+ - q_-},$$

и численное выражение потока имеет два эквивалентных представления:

$$\begin{aligned} \mathbf{q}_f \cdot \mathbf{n}_f &= 2\mu_+ \left( \alpha'_+(p_+ - p_{+,1}) + \beta'_+(p_+ - p_{+,2}) + \gamma'_+(p_+ - p_{+,3}) \right) = \\ &= A_{+,1}(p_+ - p_{+,1}) + A_{+,2}(p_+ - p_{+,2}) + A_{+,3}(p_+ - p_{+,3}), \end{aligned} \quad (1.26)$$

и

$$\begin{aligned} -\mathbf{q}_f \cdot \mathbf{n}_f &= 2\mu_- \left( \alpha'_-(p_- - p_{-,1}) + \beta'_-(p_- - p_{-,2}) + \gamma'_-(p_- - p_{-,3}) \right) = \\ &= A_{-,1}(p_- - p_{-,1}) + A_{-,2}(p_- - p_{-,2}) + A_{-,3}(p_- - p_{-,3}), \end{aligned} \quad (1.27)$$

с неотрицательными коэффициентами  $A_{\pm,k}$ ,  $k = 1, 2, 3$ . Заметим, что эти коэффициенты зависят от потоков и, следовательно, от значений  $p$  в соседних ячейках. Таким образом, итоговая многоточечная аппроксимация потока является нелинейной, и её шаблон включает соседние ячейки.

Во втором случае  $q_+q_- > 0$ , диффузионный поток потенциально вырожденный. Чтобы избежать вырожденности, авторы [37] перегруппируют члены уравнения (1.23) следующим образом:

$$\mathbf{q}_f \cdot \mathbf{n}_f = \mu_+ \tilde{q}_+ + \mu_- (-\tilde{q}_-) + (\mu_+ \alpha'_+ + \mu_- \alpha'_-)(p_+ - p_-),$$

где  $\tilde{q}_+ = \beta'_+(p_+ - p_{+,2}) + \gamma'_+(p_+ - p_{+,3})$ ,  $\tilde{q}_- = \beta'_-(p_- - p_{-,2}) + \gamma'_-(p_- - p_{-,3})$ .

Коэффициенты  $\mu_+$  и  $\mu_-$  ищутся как решение уравнений

$$\tilde{q}_+ \mu_+ + \tilde{q}_- \mu_- = 0,$$

$$\mu_+ + \mu_- = 1.$$

Если решение неединственно, выбираются значения  $\mu_+ = \mu_- = 1/2$ . В противном случае для  $\tilde{q}_+\tilde{q}_- \leq 0$  получаем

$$\begin{aligned} \mathbf{q}_f \cdot \mathbf{n}_f &= 2\mu_+ \tilde{q}_+ + (\mu_+ \alpha'_+ + \mu_- \alpha'_-)(p_+ - p_-) \\ &= A_{+,1}(p_+ - p_{+,1}) + A_{+,2}(p_+ - p_{+,2}) + A_{+,3}(p_+ - p_{+,3}) \\ &= -2\mu_- \tilde{q}_- - (\mu_+ \alpha'_+ + \mu_- \alpha'_-)(p_- - p_+) \\ &= -A_{-,1}(p_- - p_{-,1}) - A_{-,2}(p_- - p_{-,2}) - A_{-,3}(p_- - p_{-,3}), \end{aligned} \quad (1.28)$$

где  $A_{+,1} = A_{-,1} = \mu_+ \alpha_{+,1} + \mu_- \alpha_{-,1}$ . Если  $\tilde{q}_+ \tilde{q}_- > 0$ , то

$$q_f = (\mu_+ \alpha'_+ + \mu_- \alpha'_-)(p_+ - p_-) = A_{+,1}(p_+ - p_-).$$

Вычисляя  $A_{\pm,k}$  и подставляя диффузионные потоки  $\mathbf{q}_f \cdot \mathbf{n}_f$  в уравнение баланса масс, получаем систему уравнений.

### 1.3. Модели переноса веществ в клетке

Глава 3 посвящена исследованию переноса веществ внутри клеток. Перед постановкой математической задачи введем ряд биологических понятий и опишем механизмы внутриклеточного переноса веществ.

#### 1.3.1. Механизмы переноса веществ в клетке

Перенос веществ внутри клетки может производиться двумя различными способами: свободная диффузия или активный перенос с затратой энергии [13]. Однако диффузия, во-первых, осуществляет только неспецифичный перенос (т.е. без определенного направления и конкретной области доставки), и, во-вторых, для достаточно крупных частиц является медленной (в том числе из-за увеличения эффективной вязкости среды при увеличении их размера [38]). Более того, диффузионный перенос в цитоплазме не позволяет проводить манипуляции с переносимым веществом (например, отделение рецепторов за счет повышенной кислотности). Для переноса крупных молекул или их комплексов, требующих дальнейшей обработки и/или специфичной доставки, в клетке существует система организованных белков, состоящая из цитоскелета и молекулярных моторов (или моторных белков). Рассмотрим более подробно их строение и роль в процессах переноса.

Многие крупные макромолекулы и их комплексы, поступающие в клетку извне (например, липопroteины низкой плотности, трансферрин, фактор роста эпидермиса) при попадании в клетку проходят следующую цепочку событий (см. рис. 1.3):

1. Сначала молекула или комплекс молекул связывается с рецепторами на наружной мембране клетки.
2. Затем мембрана втягивается внутрь клетки с использованием белка клатрина, образуя ямки, называемые клатрин-окаймленными.
3. Втянутый внутрь участок мембраны отделяется от наружной мембраны, формируя окруженный мембраной пузырек.
4. Такие пузырьки сливаются в более крупный пузырек, называемый ранней (или первичной) эндосомой.
5. Далее происходит сортировка веществ: часть содержимого ранней эндосомы (например, рецепторы липопротеинов низкой плотности) возвращается на мембрану, а другая часть попадает в поздние эндосомы, которые затем сливаются с лизосомами, в которых происходит разборка веществ на составные части для последующего использования.

Процесс переноса веществ сопряжен с активным взаимодействием эндосом: они сливаются и разделяются. Перенос эндосом осуществляется по белковым образованиям, организованным в линейные продолговатые структуры. Общее название таких структур – цитоскелет.

Цитоскелет клетки представлен тремя различными образованиями. Мы будем рассматривать только один вид подобных образований, который называется микротрубочками. Принято считать, что перенос в основном осуществляется именно по микротрубочкам.

Микротрубочки представляют собой линейные полые цилиндры, поверхность которых состоит из димеров тубулина (см. рис. 1.4). Каждый димер состоит из одной молекулы альфа-тубулина и одной молекулы бета-тубулина. 13 параллельных нитей димеров тубулина составляют микротрубочку [41]. Свойства концов микротрубочек различаются. Один из концов, как правило, более динамичен, он переключается между фазами роста (присоединения новых димеров тубулина) и распада (отсоединения тубулина). Переключение между фазами роста и распада является неотъемлемым свойством микротрубочек и называется динамической нестабильностью. Динамическая нестабильность также присуща и другому концу микротрубочек, однако чаще всего он закреплен в небольшой области внутри клетки, в которой образуется большая часть новых микротрубочек (остальные микротрубочки могут образовываться спонтанно в произвольных местах клетки, при этом ориентация микротрубочки может быть произвольной). Такая область называется центром организации микротрубочек

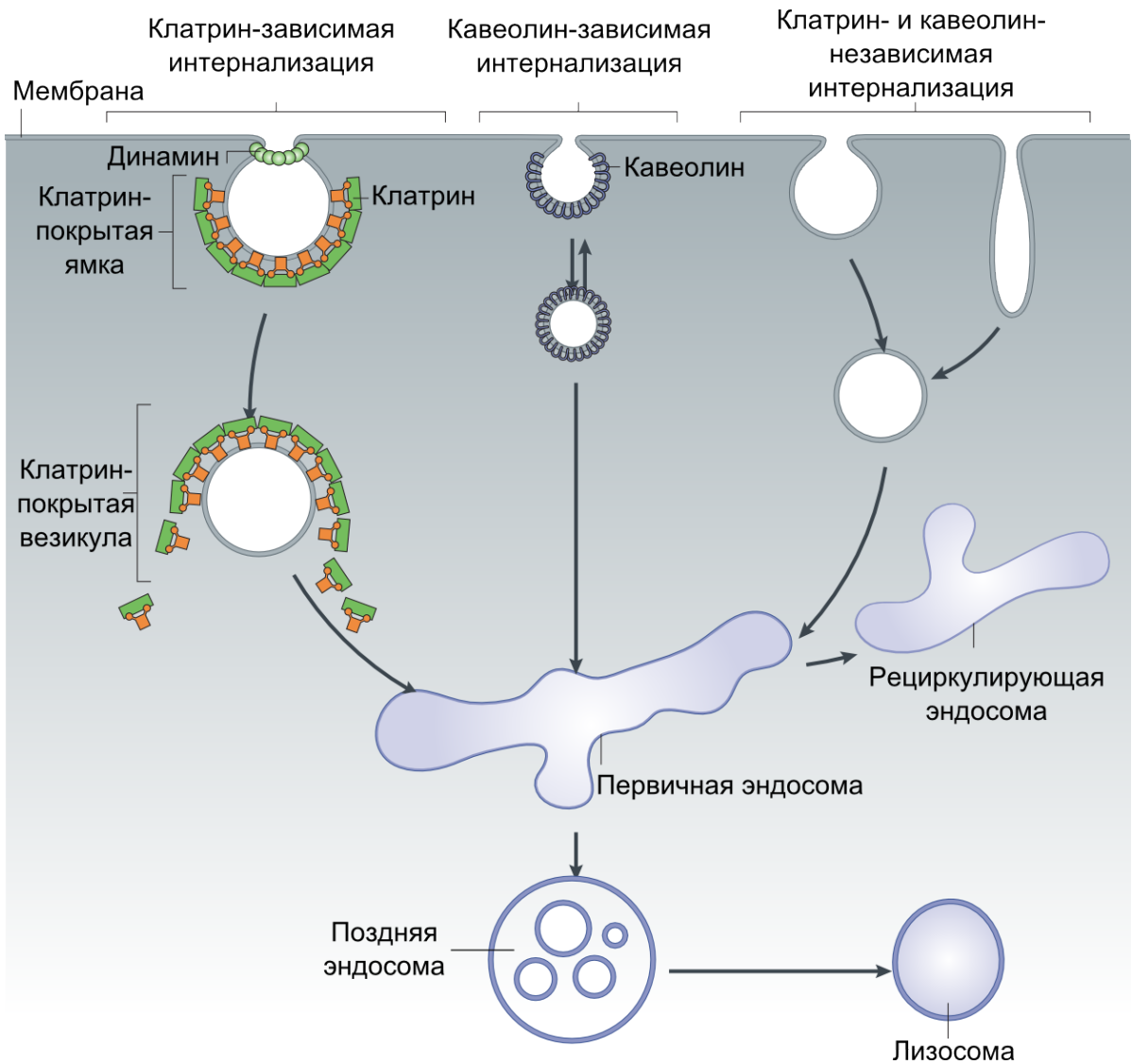


Рисунок 1.3 — Схематическое изображение стадий активного переноса веществ в клетке, представленное в [39].

и располагается вблизи ядра клетки. В процессе деления клетки появляется второй центр организации микротрубочек, вид сети микротрубочек становится более упорядоченным, они растут из обоих центров организации, образуя, так называемое, веретено деления.

Поскольку большую часть времени один конец микротрубочки закреплен в центре клетки, а другой активно растет или распадается (то есть микротрубочка представляет собой луч или кривую с одним неподвижным концом), то первый конец (менее подвижный) будем называть началом микротрубочки, а другой (более подвижный) — концом. В биологической литературе принято называть начало минус-концом, а конец — плюс-концом [41; 42].



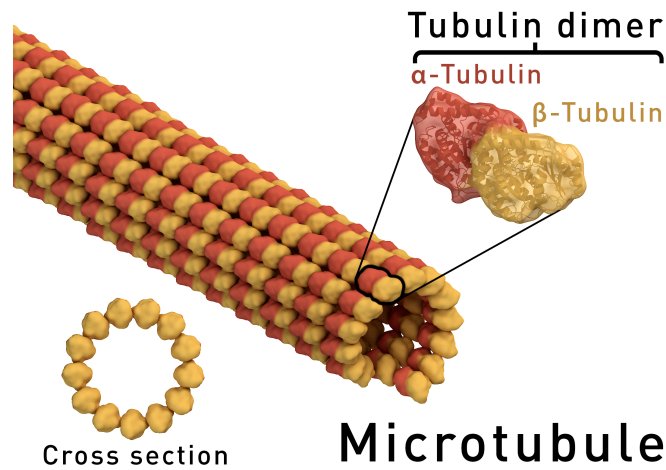


Рисунок 1.4 — Схематическое изображение структуры микротрубочки [40].

Перенос эндосом по цитоскелету осуществляется при помощи моторных белков или молекулярных моторов [41]. Один из концов мотора прикрепляется к эндосоме. Второй конец мотора может прикрепляться к микротрубочке. На этом конце есть область, которая способна связывать и гидролизировать АТФ (аденозинтрифосфат), используя высвобожденную в результате реакции энергию для движения. Среди моторов, способных перемещаться именно по микротрубочкам, различают два семейства: кинезины и динеины.

На основании различий в строении различают несколько видов кинезинов. Отметим только, что почти все известные кинезины перемещаются по микротрубочкам только к их концу, и лишь малая часть кинезинов перемещается по направлению к началу микротрубочек.

Динеины являются семейством моторных белков, перемещающихся по микротрубочкам к их началу. Считается, что перенос при помощи динеинов является основным способом передвижения ранних эндосом [41; 42].

### 1.3.2. Математические модели переноса веществ в клетке

В работах [6; 43] выделяются два основных этапа эволюции моделей внутриклеточного переноса веществ:

1. **Компартментные модели:** описывают перенос веществ: рецепторов и их комплексов — по обособленным областям клетки (т.е. с наружной мембраны в цитоплазму, из цитоплазмы в лизосомы и т.п.).

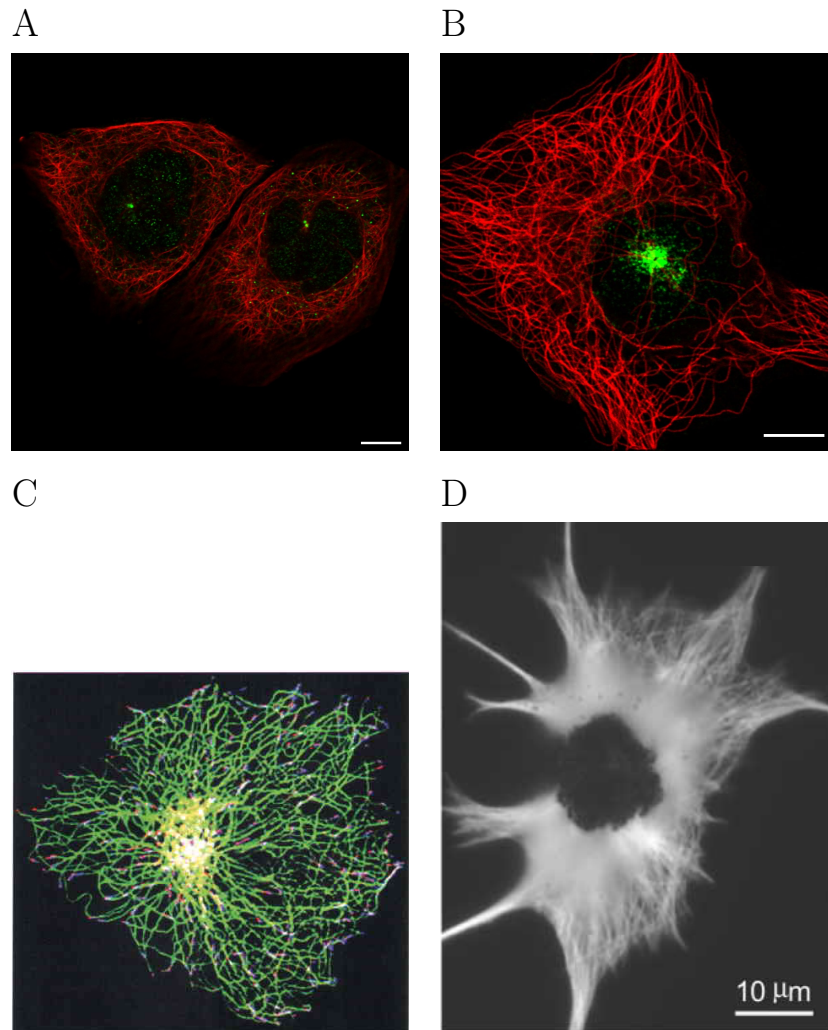


Рисунок 1.5 — Вид сети микротрубочек в различных типах клеток. А,В: клетки А431, С: эпителиальная клетка, D: меланофора.

**2. Пространственные модели:** учитывают пространственную локализацию реакций, рассчитывается изменение величин (количества вещества или плотности) в конкретной точке пространства.

В основном компартментные модели описывают процесс переноса так, как он был известен в 1980-х, без учета молекулярных механизмов [43]. Примерами компартментных моделей внутриклеточного переноса веществ являются модели, предложенные в работах [1–5]. Пространственные модели — это, как правило, система уравнений в частных производных, описывающая диффузию переносимых частиц и их перенос по микротрубочкам, а также переход между состояниями [6–8]. Этот тип моделей позволяет учитывать влияние нарушения некоторых процессов (например, роста микротрубочек, недостатка моторов) на перенос веществ, что недоступно для компартментных моделей.

Для пространственных моделей можно рассмотреть дальнейшую классификацию по способу переноса веществ по микротрубочке:

1. Модели, учитывающие стохастические эффекты (прикрепления/открепления моторных белков от микротрубочки, переносимого вещества от моторов).
2. Модели, использующие усредненные значения скорости переноса.

Наглядным примером моделей первого типа являются модели типа „перетягивание каната“ (см. [44; 45]). Такие модели, как правило, уделяют внимание переносу по индивидуальной микротрубочке, выбор мотора переносимой частицей вещества в текущий момент осуществляется стохастически между моторами, движущимися в одну или другую сторону по микротрубочке. Таким образом, передвижение представляет собой случайное блуждание, общее направление которого зависит, например, от соотношения количества моторов различных типов. И хотя эти модели, возможно, наиболее точно описывают механику внутриклеточного переноса, моделирование большого количества вещества с их помощью представляет вычислительную задачу большой сложности. Другой способ учесть стохастические эффекты – создать компартменты присоединенных и свободных частиц, которые могут переходить между этими компартментами, как это сделано в [8]. В моделях второго типа используются постоянные значения скорости [6; 7; 20].

Модели внутриклеточного переноса веществ также различаются по способу описания сети микротрубочек и ее динамики. Многие модели (см., например, [6–9]) рассматривают сеть микротрубочек как стабильную структуру (см. рис. 1.6), в то время как микротрубочки являются нестабильными (время жизни микротрубочек составляет сотни секунд [46]). В этих моделях используется постоянное поле скоростей переноса веществ, то есть не учитывается явление динамической нестабильности. Кроме того, в таких моделях обычно принимается предположение о том, что все микротрубочки растут из центра организации микротрубочек хотя современные исследования показывают, что значительная часть микротрубочек может быть не связана с ним [47].

Значительное число моделей посвящено описанию динамики и самоорганизации звездочек (asters) микротрубочек, а также моторов и других белков, участвующих в этом процессе (см., например, [20; 48–51]). В них описываются индивидуальные микротрубочки-агенты с учетом явления динамической нестабильности, однако такие модели описывают перенос только тех веществ,

которые участвуют в процессе самоорганизации сети, но не перенос произвольных веществ по сети с установленным стационарным режимом. Существуют также модели, на молекулярном уровне описывающие процессы роста, распада микротрубочек и прикрепления моторов [52].

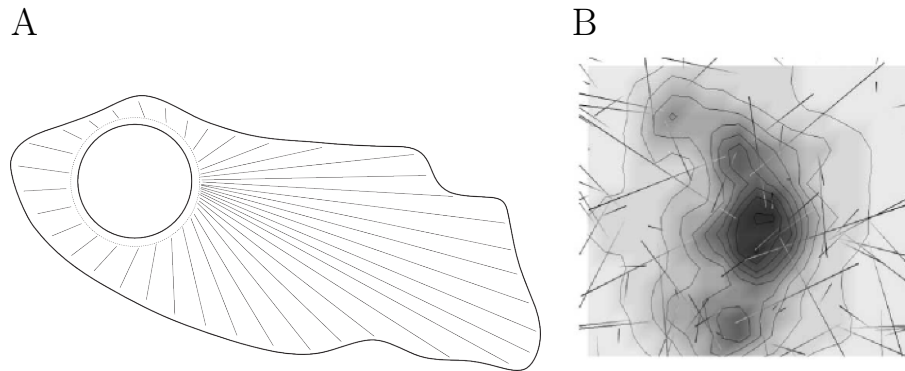


Рисунок 1.6 — Типы конфигурации сети микротрубочек, используемые в моделях внутриклеточного переноса веществ (микротрубочки изображены прямыми линиями). А: Сеть микротрубочек рассматривается как установившаяся структура, не меняющаяся в процессе моделирования [6]. В: Учитывается явление динамической нестабильности микротрубочек. Сеть микротрубочек постоянно изменяется в процессе моделирования [20].

Существуют различные подходы к описанию микротрубочек в пространственных математических моделях с использованием как статичного, так и динамичного представления сети.

В простейшем случае скорость переноса веществ считается всюду равной по величине и направленной к центру клетки, что соответствует сети из прямых микротрубочек, полностью заполняющих клетку (см., например, [6; 9]). Такой подход позволяет описать неоднородное распределение веществ в пространстве, возникающее, например, вследствие несимметричной формы клетки, однако расстояния до микротрубочек в некоторых областях клетки могут значительно превышать радиус переносимых частиц, что приводит к неточностям численного описания поля скоростей.

Более реалистичным, с точки зрения геометрии сети, по которой осуществляется перенос, является использование ограниченного количества микротрубочек, моделируемых прямыми отрезками. По сравнению с предыдущим подходом, такое описание позволяет учесть невозможность активного движения веществ вдали от цитоскелета. В качестве примеров таких моделей можно вы-

делить модели, приведенные в [10; 11], в которых предполагается существование фиксированного числа неподвижных микротрубочек, представленных отрезками, один из концов которых расположен в точке, соответствующей центру организации микротрубочек.

Несимметричные сети микротрубочек рассматриваются в агентной модели, представленной в работе [46]. Авторы рассматривают различные принципы формирования сети, на основе которых строятся сети, состоящие из отдельных микротрубочек-агентов. Модель демонстрирует важность геометрической конфигурации сети для процесса переноса веществ. В то же время искусственно построенная сеть может значительно отличаться от реальной, приводя к неподобным траекториям переноса.

Среди моделей, принимающих во внимание свойство динамической неустойчивости, можно выделить модель, представленную в [20]. Модель описывает самоорганизацию микротрубочек и перенос пигментных гранул по ним в меланофорах – пигментных клетках рыб. Микротрубочки моделируются прямыми отрезками. Отрезок может увеличиваться и сокращаться с концов, что соответствует росту и распаду микротрубочек. Стоит отметить, что использование отрезков в качестве агентов, моделирующих микротрубочки, оправдано для данного типа клеток: микротрубочки в них в основном прямые. Однако вид сети микротрубочек, в том числе и их кривизна, может значительно отличаться для других типов клеток, осложняя использование данного подхода.

Отдельный случай для моделирования представляют длинные по одному из измерений клетки (например, нейроны), которые можно описать одномерной областью. Для таких клеток кривизна микротрубочек и расположение их взаимопересечений в пространстве не влияет на перенос. Важно количество микротрубочек, ориентированных определенным образом (ориентация определяется тем, к какому их концов клетки микротрубочка направлена своим концом) в каждой точке одномерной области, соответствующей клетке. Динамически изменяемая плотность микротрубочек и влияние на перенос эндосом в клетках *Ustilago Maydis* рассматриваются в [53].

### 1.3.3. Численные методы и принцип максимума в моделях внутриклеточного переноса веществ

Как правило, в моделях внутриклеточного переноса веществ, представленных уравнениями конвекции-диффузии-реакции, считается, что тензор диффузии постоянный и изотропный (см., например, [6; 7; 20; 53]). Кроме того, геометрические особенности клетки и ее границы не учитываются моделями, поэтому допустимым является использование равномерных прямоугольных сеток для некоторых модельных областей. По этой причине реализация моделей не вызывает сложностей, связанных с численными методами решения уравнений. Неоднородность среды, в которой осуществляется перенос, входит в модель в виде поля скоростей. Таким образом, основной проблемой является адекватное моделирование сети микротрубочек, а не численная реализация модели.

Представим конвективный член в следующем виде:  $\operatorname{div}(\mathbf{V}u) = \mathbf{V} \cdot \nabla u + u \operatorname{div}(\mathbf{V})$ . Поле скоростей, используемое для описания направленного переноса веществ, определяется конфигурацией сети микротрубочек и, вообще говоря, не является бездивергентным. Кроме того, дивергенция поля скоростей в общем случае не является знакоопределенной. Поэтому модели внутриклеточного переноса веществ, основанные на уравнении конвекции-диффузии-реакции, не принадлежат классу параболических уравнений, для которых справедлив принцип максимума (см. [21]). Слагаемое в уравнении, содержащее дивергенцию поля скоростей, выступает в роли источника. Однако уравнение конвекции-диффузии без данного слагаемого удовлетворяет принципу максимума, поэтому можно считать, что все точки экстремума внутри расчетной области, получаемые в результате решения уравнений модели, являются следствием характера поля переноса.

## Глава 2. Принципы максимума в моделях многофазной фильтрации

### 2.1. Принципы максимума

Результаты данного раздела сформулированы для дважды непрерывно дифференцируемых по пространственным переменным и непрерывно дифференцируемых по времени функциям давления и насыщенности (см. [14]). Подобная гладкость решений может быть допустима в предположении гладкости границы и правых частей уравнений, что может быть достигнуто за счет „вырезания“ скважин из рассматриваемой области гладкими поверхностями.

#### 2.1.1. Принцип максимума для фазовых насыщенностей в модели двухфазной фильтрации

В данном разделе сформулированы и доказаны принципы максимума и минимума для фазовых насыщенностей в модели двухфазной фильтрации. Используются следующие предположения:

- (a1) область  $\Omega$  ограничена,
- (a2) элементы  $\mathbb{K}$  постоянны:  $\mathbb{K}_{ij} \equiv const$ ,
- (a3) матрица  $\mathbb{K}$  симметрична и положительно определена:  $\sum_{i,j=1}^3 (\mathbb{K})_{ij} \xi_i \xi_j > 0, \quad \forall \xi \neq 0 \in \mathbb{R}^3$ ,
- (a4) фазовые вязкости постоянны:  $\mu_\alpha \equiv const, \alpha = w, o$ ,
- (a5) пренебрегаем гравитацией, т.е. скорость Дарси определяется выражением (1.14),
- (a6) постоянная пористость:  $\phi \equiv const$ ,
- (a7) постоянные факторы сжатия  $b_\alpha \equiv 1, \alpha = w, o$ ,
- (a8)  $k_{rw}$  – дифференцируемая монотонно возрастающая функция от  $s_w$ ,  $k_{ro}$  – дифференцируемая монотонно убывающая функция от  $s_w$ ,
- (a9)  $p_c$  – дважды дифференцируемая монотонно убывающая функция от  $s_w$ ,

- (a10) функции  $dp_c(s_w)/ds_w$  и  $d^2p_c(s_w)/ds_w^2$  ограничены в  $\Omega_T$  константой  $M > 0$  и удовлетворяют условию Липшица с той же константой,  
(a11) функции  $k_{r\alpha}(s_w)$  и  $dk_{r\alpha}(s_w)/ds_w$  ограничены в  $\Omega_T$  константой  $M > 0$  и удовлетворяют условию Липшица с той же константой.

Используя (a4–a7) можно упростить уравнения модели следующим образом:

$$\begin{cases} \phi \frac{\partial s_w}{\partial t} - \frac{1}{\mu_w} \operatorname{div} (k_{rw} \mathbb{K} \nabla p_w) = q_w \\ \phi \frac{\partial s_o}{\partial t} - \frac{1}{\mu_o} \operatorname{div} (k_{ro} \mathbb{K} \nabla p_o) = q_o \\ s_o(s_w) = 1 - s_w \\ p_o - p_w = p_c(s_w). \end{cases} \quad (2.1)$$

Для записанной в таком виде модели может быть сформулирован принцип максимума.

**Теорема 3.** Пусть для функций  $s_w(x,t)$ ,  $s_o(x,t)$ ,  $p_w(x,t)$ ,  $p_o(x,t) \in C^{2,1}(\overline{\Omega_T})$ , где  $\Omega_T = \Omega \times (0, T]$ , в  $\Omega_T$  выполняется система

$$\begin{cases} \phi \frac{\partial s_w}{\partial t} - \frac{1}{\mu_w} \operatorname{div} (k_{rw} \mathbb{K} \nabla p_w) \leq 0 \\ \phi \frac{\partial s_o}{\partial t} - \frac{1}{\mu_o} \operatorname{div} (k_{ro} \mathbb{K} \nabla p_o) \geq 0 \\ s_o(s_w) = 1 - s_w \\ p_o - p_w = p_c(s_w). \end{cases} \quad (2.2)$$

Тогда, если верны предположения (a1–a11), то

$$\sup_{\Omega \times (0, T]} s_w \leq \sup_{\Gamma} s_w,$$

где  $\Gamma = (\partial\Omega \times [0, T]) \cup (\Omega \times 0)$ .

*Доказательство.* Заметим, что в силу дважды непрерывно дифференцируемости  $s_w, p_w$  в  $\overline{\Omega_T}$  по пространству, ограниченности  $\Omega$  (см. (a1)) и постоянства элементов  $\mathbb{K}$  (см. (a2)) можно выбрать такую ограничивающую константу  $M$ , что выполняются следующие неравенства:

- (b1)  $s_w$  ограничена в  $\Omega_T$  константой  $M > 0$ ,
- (b2) первые и вторые пространственные производные  $s_w$  существуют и ограничены в  $\Omega_T$  константой  $M > 0$ ,
- (b3) первые и вторые пространственные производные  $p_w$  существуют и ограничены в  $\Omega_T$  константой  $M > 0$ ,
- (b4) элементы  $\mathbb{K}$  ограничены константой  $M > 0$ .



Дальнейшее доказательство состоит из двух частей.

1. Допустим, что знаки неравенств в системе (2.2) строгие:

$$\begin{cases} \phi \frac{\partial s_w}{\partial t} - \frac{1}{\mu_w} \operatorname{div} (k_{rw} \mathbb{K} \nabla p_w) < 0, \\ \phi \frac{\partial s_o}{\partial t} - \frac{1}{\mu_o} \operatorname{div} (k_{ro} \mathbb{K} \nabla p_o) > 0, \\ s_o(s_w) = 1 - s_w, \\ p_o - p_w = p_c(s_w). \end{cases} \quad (2.3)$$

Пусть  $s_w$  в некоторой точке  $\mathbf{m} = (x_1^m, x_2^m, x_3^m, t^m) \in \Omega \times (0, T]$  достигает своего максимума. Тогда, используя необходимое условие экстремума, получим

- Если  $t^m < T$ , то производная первого порядка по времени от  $s_w$  равна нулю. Если  $t^m = T$ , то производная первого порядка по времени от  $s_w$  не меньше нуля (в противном случае  $s_w(x_1^m, x_2^m, x_3^m, t^m - \varepsilon) > s_w(x_1^m, x_2^m, x_3^m, t^m)$  для некоторого малого  $\varepsilon$ ). Отсюда

$$\left. \frac{\partial s_w}{\partial t} \right|_{\mathbf{m}} \geq 0. \quad (2.4)$$

- Поскольку  $s_o = 1 - s_w$ , то  $s_o$  достигает минимума в  $\mathbf{m}$ , поэтому имеет неположительную производную по времени в данной точке:

$$\left. \frac{\partial s_o}{\partial t} \right|_{\mathbf{m}} \leq 0. \quad (2.5)$$

- В силу монотонности (см. (а8)),  $k_{r\alpha}$ ,  $\alpha = w, o$  достигают экстремума в  $\mathbf{m}$ , поэтому имеют нулевые производные первого порядка по пространству в данной точке:

$$\nabla k_{r\alpha} \Big|_{\mathbf{m}} = 0, \alpha = w, o. \quad (2.6)$$

Используя уравнения (2.4)–(2.6) и раскрывая дивергенцию в системе (2.3) получаем

$$\begin{aligned} 0 &> \left[ \phi \frac{\partial s_w}{\partial t} - \frac{1}{\mu_w} \operatorname{div} (k_{rw} \mathbb{K} \nabla p_o) \right] \Big|_{\mathbf{m}} \geq \\ &\geq \left[ 0 - \frac{1}{\mu_w} \nabla (k_{rw}) \cdot (\mathbb{K} \nabla p_o) - \left( \frac{k_{rw}}{\mu_w} \right) \operatorname{div} (\mathbb{K} \nabla p_o) \right] \Big|_{\mathbf{m}} = \\ &= - \left( \frac{k_{rw}}{\mu_w} \right) \operatorname{div} (\mathbb{K} \nabla p_o) \Big|_{\mathbf{m}}. \end{aligned}$$

Допуская, что  $k_{rw}(\mathbf{m}) \neq 0$  (для нулевого  $k_{rw}$  утверждение теоремы следует из монотонности  $k_{rw}$ :  $k_{rw}$  достигает максимума в  $\mathbf{m}$ , следовательно  $k_{rw} \equiv 0$ , и из вырожденного первого уравнения системы (2.2) очевидным образом следует невозрастание  $s_w$  по  $t$ ), получаем

$$\operatorname{div}(\mathbb{K}\nabla p_o)|_{\mathbf{m}} > 0. \quad (2.7)$$

Аналогично

$$\operatorname{div}(\mathbb{K}\nabla p_w)|_{\mathbf{m}} < 0. \quad (2.8)$$

Вычитая (2.7) из (2.8), получим

$$\operatorname{div}(\mathbb{K}\nabla p_c)|_{\mathbf{m}} < 0. \quad (2.9)$$

Поскольку  $p_c(s_w)$  убывающая функция  $s_w$  (см. (а9)), она достигает минимума в  $\mathbf{m}$ . В силу необходимого условия минимума, гессиан положительно полуопределен:

$$\sum_{i,j=1}^3 \frac{\partial^2 p_c(\mathbf{m})}{\partial x_i \partial x_j} \xi_i \xi_j \Big|_{\mathbf{m}} \geq 0 \quad \forall \xi \in \mathbb{R}^3. \quad (2.10)$$

Поскольку  $\mathbb{K}$  – симметричная положительно определенная матрица (см. (а3)), для нее существует разложение Холецкого:

$$(\mathbb{K})_{ij} = \sum_{k=1}^3 g_{ki} g_{kj}. \quad (2.11)$$

Поставляя  $g_k$  вместо  $\xi$  в (2.10), получим

$$\operatorname{div}(\mathbb{K}\nabla p_c(\mathbf{m})) = \sum_{i,j=1}^3 (\mathbb{K})_{ij} \frac{\partial^2 p_c(\mathbf{m})}{\partial x_i \partial x_j} = \sum_{i,j,k=1}^3 g_{ki} g_{kj} \frac{\partial^2 p_c(\mathbf{m})}{\partial x_i \partial x_j} \geq 0. \quad (2.12)$$

Последнее неравенство противоречит (2.9). Отсюда  $s_w$  не может достигать максимума внутри  $\Omega \times (0, T]$ , если исходные неравенства в системе (2.2) строгие. В силу непрерывности  $s_w$  в замкнутой ограниченной  $\overline{\Omega_T}$ , точная верхняя грань достигается, откуда следует утверждение теоремы для данного случая.

2. Пусть теперь неравенства в системе (2.2) нестрогие. Рассмотрим  $l_w = s_w - \varepsilon e^{\alpha t}$ ,  $l_o = s_o + \varepsilon e^{\alpha t}$ ,  $r_w = p_w$ ,  $r_o = p_w + p_c(l_w)$ . Докажем, что при некоторых  $\varepsilon$  и  $\alpha$  при подстановке  $l_w, l_o, r_w, r_o$  вместо  $s_w, s_o, p_w, p_o$  в (2.2)

система останется верной, при этом знаки неравенств станут строгими. Выполнение равенств системы очевидно следует из определения. Рассмотрим неравенства. Левая часть первого неравенства принимает следующий вид:

$$\begin{aligned} & \phi \frac{\partial l_w}{\partial t} - \frac{1}{\mu_w} \operatorname{div} (k_{rw}(l_w) \mathbb{K} \nabla r_w) = \\ & = \phi \frac{\partial s_w}{\partial t} - \phi \alpha \varepsilon e^{\alpha t} - \frac{1}{\mu_w} \operatorname{div} (k_{rw}(l_w) \mathbb{K} \nabla p_w) \pm \frac{1}{\mu_w} \operatorname{div} (k_{rw}(s_w) \mathbb{K} \nabla p_w), \end{aligned}$$

где знаком  $\pm$  обозначено добавление и вычитание выражения.

В силу первого неравенства в (2.2) для  $s_w, p_o$ , последнее выражение не превосходит следующего:

$$\begin{aligned} & \frac{1}{\mu_w} \operatorname{div} (k_{rw}(s_w) \mathbb{K} \nabla p_w) - \frac{1}{\mu_w} \operatorname{div} (k_{rw}(l_w) \mathbb{K} \nabla p_w) - \phi \alpha \varepsilon e^{\alpha t} = \\ & = \frac{1}{\mu_w} \nabla (k_{rw}(s_w)) \cdot (\mathbb{K} \nabla p_w) + \left( \frac{k_{rw}(s_w)}{\mu_w} \right) \operatorname{div} (\mathbb{K} \nabla p_w) - \\ & \quad - \frac{1}{\mu_w} \nabla (k_{rw}(l_w)) \cdot (\mathbb{K} \nabla p_w) - \left( \frac{k_{rw}(l_w)}{\mu_w} \right) \operatorname{div} (\mathbb{K} \nabla p_w) - \phi \alpha \varepsilon e^{\alpha t} = \\ & = - \left( \left. \frac{dk_{rw}}{ds_w} \right|_{l_w} - \left. \frac{dk_{rw}}{ds_w} \right|_{s_w} \right) \sum_{i=1}^3 \left[ \frac{1}{\mu_w} \frac{\partial s_w}{\partial x_i} \left( \sum_{j=1}^3 \mathbb{K}_{i,j} \frac{\partial p_w}{\partial x_j} \right) \right] - \\ & \quad - \left( \frac{k_{rw}(l_w)}{\mu_w} - \frac{k_{rw}(s_w)}{\mu_w} \right) \sum_{i,j=1}^3 \left[ \mathbb{K}_{i,j} \frac{\partial^2 p_w}{\partial x_i \partial x_j} \right] - \phi \alpha \varepsilon e^{\alpha t} \leq \\ & \leq 9 \frac{M^4}{\mu_w} \varepsilon e^{\alpha t} + 9 \frac{M^3}{\mu_w} \varepsilon e^{\alpha t} - \phi \alpha \varepsilon e^{\alpha t} = \varepsilon e^{\alpha t} \left( 9 \frac{M^4}{\mu_w} + 9 \frac{M^3}{\mu_w} - \phi \alpha \right). \end{aligned}$$

Последнее неравенство верно в силу (a11, b2–b4) и для достаточно больших  $\alpha$  строго отрицательно.

Рассмотрим теперь второе неравенство системы (2.2):

$$\begin{aligned} & \phi \frac{\partial l_o}{\partial t} - \frac{1}{\mu_o} \operatorname{div} (k_{ro}(l_w) \mathbb{K} \nabla r_o) = \\ & = \phi \frac{\partial s_o}{\partial t} + \phi \alpha \varepsilon e^{\alpha t} - \frac{1}{\mu_o} \operatorname{div} (k_{ro}(l_w) \mathbb{K} \nabla (p_w + p_c(l_w))) \pm \\ & \quad \pm \frac{1}{\mu_o} \operatorname{div} (k_{ro}(s_w) \mathbb{K} \nabla p_o(p_w, s_w)). \end{aligned}$$

В силу второго неравенства системы (2.2) для  $s_o, p_o$ , последнее выражение не меньше следующего:

$$\begin{aligned}
& \frac{1}{\mu_o} \operatorname{div} (k_{ro}(s_w) \mathbb{K} \nabla (p_w + p_c(s_w))) - \frac{1}{\mu_o} \operatorname{div} (k_{ro}(l_w) \mathbb{K} \nabla (p_w + p_c(l_w))) + \\
& + \phi \alpha \varepsilon e^{\alpha t} = \\
= & \frac{1}{\mu_o} \nabla (k_{ro}(s_w)) \cdot (\mathbb{K} \nabla p_w) + \left( \frac{k_{ro}(s_w)}{\mu_o} \right) \operatorname{div} (\mathbb{K} \nabla p_w) + \\
& + \frac{1}{\mu_o} \nabla (k_{ro}(s_w)) \cdot (\mathbb{K} \nabla p_c(s_w)) + \left( \frac{k_{ro}(s_w)}{\mu_o} \right) \operatorname{div} (\mathbb{K} \nabla p_c(s_w)) - \\
& - \frac{1}{\mu_o} \nabla (k_{ro}(l_w)) \cdot (\mathbb{K} \nabla p_w) - \left( \frac{k_{ro}(l_w)}{\mu_o} \right) \operatorname{div} (\mathbb{K} \nabla p_w) - \\
& - \frac{1}{\mu_o} \nabla (k_{ro}(l_w)) \cdot (\mathbb{K} \nabla p_c(l_w)) - \left( \frac{k_{ro}(l_w)}{\mu_o} \right) \operatorname{div} (\mathbb{K} \nabla p_c(l_w)) \pm \\
& \pm \frac{1}{\mu_o} \nabla (k_{ro}(s_w)) \cdot (\mathbb{K} \nabla p_c(l_w)) \pm \left( \frac{k_{ro}(s_w)}{\mu_o} \right) \operatorname{div} (\mathbb{K} \nabla p_c(l_w)) - \phi \alpha \varepsilon e^{\alpha t}.
\end{aligned}$$

Раскрывая дивергенцию и перегруппируя слагаемые, перепишем последнее выражение в следующем виде (далее используется равенство  $\frac{\partial l_o}{\partial x_i} = \frac{\partial s_o}{\partial x_i}$ ,  $i = 1, 2, 3$ )

$$\begin{aligned}
& - \left( \left. \frac{dk_{ro}}{ds_w} \right|_{l_w} - \left. \frac{dk_{ro}}{ds_w} \right|_{s_w} \right) \sum_{i=1}^3 \left[ \frac{1}{\mu_o} \frac{\partial s_w}{\partial x_i} \left( \sum_{j=1}^3 \mathbb{K}_{i,j} \frac{\partial p_w}{\partial x_j} \right) \right] - \\
& - \left( \frac{k_{ro}(l_w)}{\mu_o} - \frac{k_{ro}(s_w)}{\mu_o} \right) \sum_{i,j=1}^3 \left[ \mathbb{K}_{i,j} \frac{\partial^2 p_w}{\partial x_i \partial x_j} \right] - \\
& - \left( \left. \frac{dp_c}{ds_w} \right|_{l_w} - \left. \frac{dp_c}{ds_w} \right|_{s_w} \right) \sum_{i=1}^3 \left[ \frac{1}{\mu_o} \left. \frac{dk_{ro}}{ds_w} \right|_{s_w} \frac{\partial s_w}{\partial x_i} \left( \sum_{j=1}^3 \mathbb{K}_{i,j} \left( \frac{\partial s_w}{\partial x_j} \right) \right) \right] - \\
& - \left( \left. \frac{dk_{ro}}{ds_w} \right|_{l_w} - \left. \frac{dk_{ro}}{ds_w} \right|_{s_w} \right) \sum_{i=1}^3 \left[ \frac{1}{\mu_o} \frac{\partial s_w}{\partial x_i} \left( \sum_{j=1}^3 \mathbb{K}_{i,j} \left( \left. \frac{dp_c}{ds_w} \right|_{l_w} \frac{\partial s_w}{\partial x_j} \right) \right) \right] - \\
& - \left( \left. \frac{d^2 p_c}{ds_w^2} \right|_{l_w} - \left. \frac{d^2 p_c}{ds_w^2} \right|_{s_w} \right) \frac{k_{ro}(s_w)}{\mu_o} \sum_{i,j=1}^3 \left[ \mathbb{K}_{i,j} \left( \frac{\partial s_w}{x_i} \frac{\partial s_w}{x_j} \right) \right] - \\
& - \left( \left. \frac{dp_c}{ds_w} \right|_{l_w} - \left. \frac{dp_c}{ds_w} \right|_{s_w} \right) \frac{k_{ro}(s_w)}{\mu_o} \sum_{i,j=1}^3 \left[ \mathbb{K}_{i,j} \left( \frac{\partial^2 s_w}{\partial x_i \partial x_j} \right) \right] - \\
& - \left( \frac{k_{ro}(l_w)}{\mu_o} - \frac{k_{ro}(s_w)}{\mu_o} \right) \\
& \sum_{i,j=1}^3 \left[ \mathbb{K}_{i,j} \left( \left. \frac{d^2 p_c}{ds_w} \right|_{l_w} \frac{\partial s_w}{x_i} \frac{\partial s_w}{x_j} + \left. \frac{dp_c}{ds_w} \right|_{l_w} \frac{\partial^2 s_w}{\partial x_i \partial x_j} \right) \right] +
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& +\phi\alpha\varepsilon e^{\alpha t} \geq \\
\geq & \varepsilon e^{\alpha t} \left( -36\frac{M^5}{\mu_o} - 27\frac{M^4}{\mu_o} - 9\frac{M^3}{\mu_o} + \phi\alpha \right).
\end{aligned}$$

Последнее неравенство верно в силу (a10, a11, b1–b4) и строго положительно для достаточно большого  $\alpha$ .

Используя первую часть доказательства, получаем, что  $l_w$  не может достигать максимума в  $\Omega \times (0, T]$ . Отсюда

$$\begin{aligned}
\sup_{\Omega \times (0, T]} s_w & \leq \sup_{\Omega \times (0, T]} (s_w - \varepsilon e^{\alpha t} + \varepsilon e^{\alpha T}) = \sup_{\Omega \times (0, T]} l_w + \varepsilon e^{\alpha T} \leq \\
& \leq \sup_{\partial\Omega \times [0, T)} l_w + \varepsilon e^{\alpha T} \leq \sup_{\partial\Omega \times [0, T)} s_w + \varepsilon e^{\alpha T}.
\end{aligned}$$

Устремляя  $\varepsilon$  к нулю, получим утверждение теоремы. □

Аналогично можно доказать принцип минимума для  $s_w$ , принципы максимума и минимума для  $s_o$  следуют из равенства  $s_w + s_o = 1$ .

**Теорема 4.** Пусть для функций  $s_w(x, t)$ ,  $s_o(x, t)$ ,  $p_w(x, t)$ ,  $p_o(x, t) \in C^{2,1}(\overline{\Omega_T})$ , где  $\Omega_T = \Omega \times (0, T]$ , в  $\Omega_T$  выполняется система

$$\begin{cases}
\phi \frac{\partial s_w}{\partial t} - \frac{1}{\mu_w} \operatorname{div} (k_{rw} \mathbb{K} \nabla p_w) \geq 0, \\
\phi \frac{\partial s_o}{\partial t} - \frac{1}{\mu_o} \operatorname{div} (k_{ro} \mathbb{K} \nabla p_o) \leq 0, \\
s_o(s_w) = 1 - s_w, \\
p_o - p_w = p_c(s_w).
\end{cases}$$

Тогда, если верны предположения (a1–a11), то

$$\inf_{\Omega \times (0, T]} s_w \geq \inf_{\partial\Omega \times [0, T)} s_w.$$

**Теорема 5.** Пусть для функций  $s_w(x, t)$ ,  $s_o(x, t)$ ,  $p_w(x, t)$ ,  $p_o(x, t) \in C^{2,1}(\overline{\Omega_T})$ , где  $\Omega_T = \Omega \times (0, T]$ , в  $\Omega_T$  выполняется система

$$\begin{cases}
\phi \frac{\partial s_w}{\partial t} - \frac{1}{\mu_w} \operatorname{div} (k_{rw} \mathbb{K} \nabla p_w) \leq 0, \\
\phi \frac{\partial s_o}{\partial t} - \frac{1}{\mu_o} \operatorname{div} (k_{ro} \mathbb{K} \nabla p_o) \geq 0, \\
s_o(s_w) = 1 - s_w, \\
p_o - p_w = p_c(s_w).
\end{cases}$$

Тогда, если верны предположения (a1–a11), то

$$\inf_{\Omega \times (0, T]} s_o \geq \inf_{\partial\Omega \times [0, T)} s_o.$$

**Теорема 6.** Пусть для функций  $s_w(x, t)$ ,  $s_o(x, t)$ ,  $p_w(x, t)$ ,  $p_o(x, t) \in C^{2,1}(\overline{\Omega_T})$ , где  $\Omega_T = \Omega \times (0, T]$ , в  $\Omega_T$  выполняется система

$$\begin{cases} \phi \frac{\partial s_w}{\partial t} - \frac{1}{\mu_w} \operatorname{div} (k_{rw} \mathbb{K} \nabla p_w) \geq 0, \\ \phi \frac{\partial s_o}{\partial t} - \frac{1}{\mu_o} \operatorname{div} (k_{ro} \mathbb{K} \nabla p_o) \leq 0, \\ s_o(s_w) = 1 - s_w, \\ p_o - p_w = p_c(s_w). \end{cases}$$

Тогда, если верны предположения (a1–a11), то

$$\sup_{\Omega \times (0, T]} s_o \leq \sup_{\partial\Omega \times [0, T)} s_o.$$

Таким образом, фазовые насыщенности обеих фаз в модели двухфазной фильтрации удовлетворяют принципам максимума и минимума.

### 2.1.2. Принцип максимума для глобального давления

#### Принцип максимума в модели трехфазной фильтрации

В данном разделе используется формулировка моделей многофазной фильтрации в виде нелинейного параболического уравнения, полученного в [24]. Формулировка для модели трехфазной фильтрации основана на следующих предположениях:

1. Функции  $f_\alpha = \lambda_\alpha / (\lambda_w + \lambda_o + \lambda_g)$ ,  $\alpha = w, o, g$  где  $\lambda_\alpha = k_{r\alpha} / \mu_\alpha$ , зависит только от  $s_w$  и  $s_g$ .
2. Существует такая функция  $\tilde{p}(s_w, s_g)$ , что

$$\nabla \tilde{p} = f_w \nabla p_{cw} + f_g \nabla p_{cg}. \quad (2.13)$$

Условия выполнения второго предположения, а также явное выражение для  $\tilde{p}$  см. в [24]. Если оба предположения выполняются, то переменная  $p = p_o + \tilde{p}$

называется глобальным давлением. Результаты данного раздела получены для глобального давления  $p$ . Глобальное давление  $p$  удовлетворяет параболическому уравнению, которое мы сразу приведем упрощенно, используя предположение о постоянных фазовых вязкостях и пренебрегая гравитацией (полное уравнение, а также выражение для коэффициентов в явном виде см. в [24]):

$$c \frac{\partial p}{\partial t} = -\nabla \cdot u - (d_1 u + d_w \nabla s_w + d_o \nabla s_o) \cdot \nabla p + q(p), \quad (2.14)$$

$$u = -\mathbb{K} \lambda (\nabla p), \quad (2.15)$$

где

$$\lambda = \lambda(s_w, s_o), c = c(s_w, s_o, p), d_1 = d_1(s_w, s_o, p), d_\alpha = d_\alpha(s_w, s_o, p), q = q(p).$$

Для доказательства принципа максимума используются следующие предположения:

- (с1) область  $\Omega$  ограничена,
- (с2) элементы  $\mathbb{K}$  постоянны:  $\mathbb{K}_{ij} = const$ ,
- (с3) матрица  $\mathbb{K}$  симметрична и положительно определена:  $\sum_{i,j=1}^3 (\mathbb{K})_{ij} \xi_i \xi_j > 0, \quad \forall \xi \neq 0 \in \mathbb{R}^3$ ,
- (с4) фазовые вязкости постоянны:  $\mu_\alpha = const, \alpha = w, o, g$ ,
- (с5) пренебрегаем гравитацией, т.е. скорость Дарси определяется выражением (1.14),
- (с6)  $\lambda$  и частные производные  $\lambda$  по переменным  $s_w, s_o$  ограничены константой  $M > 0$  в  $\Omega_T$ ,
- (с7) функции  $d_1, d_w, d_o$  ограничены константой  $M > 0$  в  $\Omega_T$ ,
- (с8)  $d_1, d_w, d_o$  липшицевы как функции от  $p$  с константой Липшица  $M > 0$ ,
- (с9)  $c$  липшицево как функция от  $p$  с константой Липшица  $M > 0$ ,
- (с10)  $c$  строго положительно (см. [24]).

Заметим, что предположение о том, что  $f_\alpha$  зависит только от  $s_w, s_g$  выполняется за счет предположения о постоянных вязкостях. Таким образом, для вывода (2.14), (2.15) использовались предположения (с4, с5). Стоит отметить, что предположение о постоянных вязкостях не является необходимым, но является достаточным для выполнения предположения 1 о зависимости  $f_\alpha$  только от фазовых насыщенностей.

Определим выражение

$$L[p] = c(s_w, s_o, p) \frac{\partial p}{\partial t} - \nabla \cdot (\mathbb{K} \lambda(s_w, s_o) \nabla p) - d_1(s_w, s_o, p) \mathbb{K} \lambda(s_w, s_o) \nabla p \cdot \nabla p + (d_w(s_w, s_o, p) \nabla s_w + d_o(s_w, s_o, p) \nabla s_o) \cdot \nabla p.$$

Тогда уравнение (2.14) можно записать в виде  $L[p] = q(p)$ . Это уравнение является нелинейным параболическим уравнением, для классического решения которого справедлив принцип максимума (см. раздел 1.1). Ниже приведем формулировку теоремы и возможное доказательство.

**Теорема 7.** Пусть для функций  $p, s_w, s_o \in C^{2,1}(\overline{\Omega_T})$ , где  $\Omega_T = \Omega \times (0, T]$ , в  $\Omega_T$  выполняется  $L[p] \leq 0$ . Тогда, если верны предположения (с1–с10), то

$$\sup_{\Omega \times (0, T]} p \leq \sup_{\Gamma} p,$$

где  $\Gamma = (\partial\Omega \times [0, T]) \cup (\Omega \times 0)$ .

*Доказательство.* Доказательство состоит из двух частей.

1. Допустим, что  $L[p] < 0$  в  $\Omega_T$  и в точке  $\mathbf{m} = (x_1^m, x_2^m, x_3^m, t^m) \in \Omega_T$  функция  $p$  достигает максимума. По необходимому условию максимума  $\nabla p|_{\mathbf{m}} = 0$ ,  $\frac{\partial p(\mathbf{m})}{\partial t} \geq 0$  и

$$L[p(\mathbf{m})] = c \frac{\partial p(\mathbf{m})}{\partial t} - \lambda \operatorname{div}(\mathbb{K} \nabla p(\mathbf{m})) < 0.$$

Аналогично доказательству Теоремы 3, используя отрицательную полуопределенность гессиана  $p$  и разложение Холецкого  $\mathbb{K}$ , получаем противоречие.

2. Пусть теперь  $L[p] \leq 0$ . Поскольку  $p, s_o, s_w \in C^{2,1}(\overline{\Omega_T})$ , их первые частные производные ограничены в  $\Omega_T$ :

$$\left| \frac{\partial p}{\partial x_i} \right| \leq M, i = 1, 2, 3, \quad \left| \frac{\partial p}{\partial t} \right| \leq M, \quad \left| \frac{\partial s_\alpha}{\partial x_i} \right| \leq M, \alpha = w, o.$$

Коэффициенты  $\mathbb{K}_{ij}$  ограничены в силу (с2):

$$|\mathbb{K}_{ij}| \leq M.$$

Рассмотрим  $L[r]$ , где  $r = p + \varepsilon e^{\alpha x_1}$ ,  $\varepsilon > 0$ . Тогда

$$\begin{aligned} L[r] &= c(p + \varepsilon e^{\alpha x_1}) \frac{\partial p + \varepsilon e^{\alpha x_1}}{\partial t} - \operatorname{div}(\lambda \mathbb{K} \nabla(p + \varepsilon e^{\alpha x_1})) - \\ &\quad - (d_1(r) \mathbb{K} \lambda \nabla(p + \varepsilon e^{\alpha x_1})) \cdot \nabla(p + \varepsilon e^{\alpha x_1}) + \\ &\quad + (d_o(r) \nabla s_o + d_w(r) \nabla s_w) \cdot \nabla(p + \varepsilon e^{\alpha x_1}) \pm \\ &\quad \pm c(p) \frac{\partial p}{\partial t} \pm (d_1(p) \mathbb{K} \lambda \nabla p) \cdot \nabla p \pm (d_o(p) \nabla s_o + d_w(p) \nabla s_w) \cdot \nabla p. \end{aligned}$$



Перегруппируя слагаемые, получаем

$$\begin{aligned}
L[r] &= L[p] - \lambda \mathbb{K}_{11} \varepsilon \alpha^2 e^{\alpha x_1} - \nabla \lambda \cdot \varepsilon \alpha e^{\alpha x_1} [\mathbb{K}_{11}, \mathbb{K}_{21}, \mathbb{K}_{31}] - \\
&\quad - (c(p) - c(p + \varepsilon e^{\alpha x_1})) \frac{\partial p}{\partial t} - (d_1(p + \varepsilon e^{\alpha x_1}) - d_1(p)) \mathbb{K} \lambda \nabla p \cdot \nabla p - \\
&\quad - (d_1(r) \lambda \varepsilon \alpha e^{\alpha x_1} [\mathbb{K}_{11}, \mathbb{K}_{21}, \mathbb{K}_{31}]) \cdot \nabla p - d_1(r) \mathbb{K} \lambda \nabla p \cdot (\varepsilon \alpha [e^{\alpha x_1}, 0, 0]^T) - \\
&\quad - (d_1(r) \lambda \varepsilon \alpha e^{\alpha x_1} [\mathbb{K}_{11}, \mathbb{K}_{21}, \mathbb{K}_{31}]) \cdot (\varepsilon \alpha [e^{\alpha x_1}, 0, 0]^T) - \\
&\quad - ((d_o(p) - d_o(p + \varepsilon e^{\alpha x_1})) \nabla s_o + \\
&\quad (d_w(p) - d_w(p + \varepsilon e^{\alpha x_1})) \nabla s_w) \cdot \nabla p \leq \\
&\leq \varepsilon e^{\alpha x_1} (-\alpha^2 \lambda \mathbb{K}_{11} (1 + \varepsilon d_1(r) e^{\alpha x_1}) + \\
&\quad + \alpha (6M^4 + 3M^3) + 9M^2 + 6M^3 + 9M^5) \leq \\
&\leq \left\{ \forall \varepsilon < \frac{1}{2M e^{\alpha M}} \right\} \leq \\
&\leq \varepsilon e^{\alpha x_1} (-\alpha^2 \lambda \mathbb{K}_{11} \frac{1}{2} + \alpha (6M^3 + 2M^2) + 9M^4 + 6M^3).
\end{aligned}$$

Здесь использованы предположения (с2,с3,с6–с9). Для достаточно большого  $\alpha$  последнее выражение строго отрицательно. На основании первой части доказательства,  $r$  не может достигать максимума в  $\Omega \times (0, T)$ .

Отсюда

$$\sup_{\Omega \times (0, T]} p \leq \sup_{\Omega \times (0, T]} (p + \varepsilon e^{\alpha x_1}) \leq \sup_{\partial \Omega \times [0, T]} (p + \varepsilon e^{\alpha x_1}) \leq \sup_{\partial \Omega \times [0, T]} p + \varepsilon e^{\alpha M}.$$

Устремляя  $\varepsilon$  к нулю, получаем утверждение теоремы. □

Аналогично можно доказать принцип минимума

**Теорема 8.** Пусть для функций  $p, s_w, s_o \in C^{2,1}(\overline{\Omega_T})$ , где  $\Omega_T = \Omega \times (0, T]$ , в  $\Omega_T$  выполняется  $L[p] \geq 0$ . Тогда, если верны предположения (с1–с10), то

$$\inf_{\Omega \times (0, T]} p \geq \inf_{\Gamma} p,$$

где  $\Gamma = (\partial \Omega \times [0, T]) \cup (\Omega \times 0)$ .

**Замечание 1.** Предположение о существовании  $\tilde{p}(s_w)$  накладывает ограничение на функции  $f_\alpha$  (первое предположение). Однако, если пренебречь капиллярным давлением, то функция  $\tilde{p}(s_w)$  существует, но дополнительных предположений относительно  $f_\alpha$  и фазовых вязкостей не требуется. Поэтому

последняя теорема также справедлива для случая нулевого капиллярного давления и переменных фазовых вязкостей. В этом случае глобальное давление равняется давлению любой из трех фаз.

## Принцип максимума в модели двухфазной фильтрации

Принцип максимума для модели двухфазной фильтрации можно получить аналогично. Вывод параболического уравнения требует следующих условий:

1. Функция  $f_\alpha = \lambda_\alpha / (\lambda_w + \lambda_o)$ ,  $\alpha = w, o$  где  $\lambda_\alpha = k_{r\alpha} / \mu_\alpha$ , зависит только от  $s_w$ .
2. Существует такая функция  $\tilde{p}(s_w)$ , что  $\nabla \tilde{p} = f_w \nabla p_c$ .

При выполнении этих условий функция  $p = p_o + \tilde{p}$  называется глобальным давлением. Аналогично случаю трехфазной фильтрации, первое условие выполняется при постоянных фазовых вязкостях. Дополнительно отбрасывая гравитационные члены, можно переписать уравнения модели в следующем виде:

$$\begin{aligned} c \frac{\partial p}{\partial t} &= -\nabla \cdot u - (d_1 u + d_w \nabla s_w) \cdot \nabla p + q(p), \\ u &= -\mathbb{K} \lambda (\nabla p), \end{aligned}$$

где  $\lambda = \lambda(s_w)$ ,  $c = c(s_w, p)$ ,  $d_1 = d_1(s_w, p)$ ,  $d_w = d_w(s_w, p)$ ,  $q = q(p)$ .

Используя оператор

$$L[p] = c \frac{\partial p}{\partial t} - \nabla \cdot (\mathbb{K} \lambda \nabla p) - d_1 \mathbb{K} \lambda \nabla p \cdot \nabla p + (d_w \nabla s_w) \cdot \nabla p,$$

можно переписать уравнения в виде  $L[p] = q(p)$ .

Используем следующие предположения:

- (d1) область  $\Omega$  ограничена,
- (d2) элементы  $\mathbb{K}$  постоянны:  $\mathbb{K}_{ij} \equiv const$ ,
- (d3) матрица  $\mathbb{K}$  симметрична и положительно определена:  $\sum_{i,j=1}^3 (\mathbb{K})_{ij} \xi_i \xi_j > 0$ ,  $\forall \xi \neq 0 \in \mathbb{R}^3$ ,
- (d4) фазовые вязкости постоянны:  $\mu_\alpha \equiv const$ ,  $\alpha = w, o$ ,
- (d5) пренебрегаем гравитацией, т.е. скорость Дарси определяется выражением (1.14),

- (d6)  $\lambda$  и производная  $\lambda$  по  $s_w$  ограничены константой  $M > 0$  в  $\Omega_T$ ,
- (d7) функции  $d_1, d_w$  ограничены константой  $M > 0$  в  $\Omega_T$ ,
- (d8)  $d_1, d_w$  липшицевы как функции от  $p$  с константой Липшица  $M > 0$ ,
- (d9)  $c$  липшицево как функция от  $p$  с константой Липшица  $M > 0$ ,
- (d10)  $c$  строго положительно (см. [24]).

Используя данные предположения, можно доказать следующую теорему (доказательство аналогично случаю трехфазной фильтрации).

**Теорема 9.** Пусть для  $s_w, s_o, p \in C^{2,1}(\overline{\Omega_T})$ , где  $\Omega_T = \Omega \times (0, T]$ , выполнено неравенство  $L[p] \leq 0$  в  $\Omega_T$ . Тогда, если верны предположения (d1–d10), то

$$\sup_{\Omega \times (0, T]} p \leq \sup_{\Gamma} p,$$

где  $\Gamma = (\partial\Omega \times [0, T]) \cup (\Omega \times 0)$ .

**Замечание 2.** Предположение о существовании  $\tilde{p}(s_w)$  накладывает ограничение на функции  $f_\alpha$  (первое предположение). Однако, если пренебречь капиллярным давлением, то функция  $\tilde{p}(s_w)$  существует, но дополнительных предположений относительно  $f_\alpha$  и фазовых вязкостей не требуется. Поэтому последняя теорема также справедлива для случая нулевого капиллярного давления и переменных фазовых вязкостей. В этом случае глобальное давление равняется давлению обеих фаз.

### 2.1.3. Сравнение принципов максимума

Таким образом, было сформулировано 5 различных принципов максимума различных переменных моделей двух- и трехфазной фильтрации при различных допущениях: для модели двухфазной фильтрации сформулированы принципы максимума для фазовых насыщенных, глобального давления и фазовых давлений, для модели трехфазной фильтрации принципы максимума сформулированы для глобального давления и фазовых давлений.

Для доказательства принципов максимума использовались предположения относительно гладкости параметров модели и переменных, а также ряд допущений, связанных с видом функций, определяющих значениями параметров.

Таблица 1 — Предположения о коэффициентах, необходимые для доказательства принципов максимума. Каждая колонка соответствует переменной, для которой формулируется принцип максимума. Каждая строка соответствует предположению. Зеленый квадратик означает, что соответствующее предположение необходимо для доказательства теоремы, красный квадратик — не необходимо. В случае двухфазной фильтрации считаем, что  $p_{cgo} \equiv 0$ .

	двухфазная			трехфазная	
	$p_\alpha$	$p_o + \tilde{p}$	$s_\alpha$	$p_\alpha$	$p_o + \tilde{p}$
$p_{cwo} \equiv 0, p_{cgo} \equiv 0$	■	■	■	■	■
$\exists \tilde{p} : \nabla \tilde{p} = f_w \nabla p_{cwo} + f_g \nabla p_{cgo}$	■	■	■	■	■
$\mu_\alpha \equiv const$	■	■	■	■	■
$B_\alpha \equiv 1$	■	■	■	■	■
$\phi \equiv const$	■	■	■	■	■

Предположения о виде параметров модели, необходимые для доказательства соответствующих теорем, сравниваются в таблице 1.

## 2.2. Численная модель двухфазной фильтрации

Рассматривается модель двухфазной фильтрации, описанная в разделе 1.2.1.

Все численные эксперименты, описанные в данной работе, проводились для совершенных вертикальных скважин. Формула для описания скважин была предложена Писманом [54]. Для ячейки  $T$  с центром  $\mathbf{x}_T$ , ассоциированной со скважиной имеем:

$$q_\alpha = \frac{k_{r\alpha}}{\mu_\alpha \rho_{\alpha,0}} WI \left( p_{bh} - p_\alpha - \rho_\alpha g(z_{bh} - z) \right) \delta(\mathbf{x} - \mathbf{x}_T), \quad (2.16)$$

где  $\rho_{\alpha,0}$  — плотность фазы при нормальных условиях,  $WI$  — коэффициент продуктивности скважины, зависящий от свойств среды, но не от свойств жидкостей,  $\delta(\mathbf{x} - \mathbf{x}_T)$  — функция Дирака.

Используя давление нефти  $P = p_o$  и насыщенность воды  $S = s_w$  в качестве независимых переменных, определяя модифицированную подвижность

$\Lambda_\alpha = k_{r\alpha}/(\mu_\alpha b_\alpha)$  и используя (1.12), (1.13), (1.15), получим следующую формулировку модели двухфазной фильтрации, для дискретизации которой используем нелинейную многоточечную схему конечных объемов, описанную в разделе 1.2.4:

$$\frac{\partial \phi S}{\partial t} \frac{\phi S}{b_w} + \nabla \cdot \mathbb{K} \Lambda_w \left( \nabla P - \nabla p_c(S) - \frac{\rho_{w,0}}{b_w} g e_3 \right) = q_w, \quad (2.17)$$

$$\frac{\partial \phi(1-S)}{\partial t} \frac{\phi(1-S)}{b_o} + \nabla \cdot \mathbb{K} \Lambda_o \left( \nabla P - \frac{\rho_{o,0}}{b_o} g e_3 \right) = q_o. \quad (2.18)$$

В дискретных аналогах (1.12)-(1.13) мобильности  $\Lambda_\alpha(S, P)$  на гранях  $f_{ij}$  берутся против потока:

$$\Lambda_\alpha(S) = \begin{cases} \Lambda_\alpha(S_i, P_i), & \text{если поток направлен из ячейки } i \text{ в ячейку } j, \\ \Lambda_\alpha(S_j, P_j), & \text{если поток направлен из ячейки } j \text{ в ячейку } i. \end{cases}$$

Фазовые мобильности для производящей скважины берутся из ячейки, соответствующей этой скважине. В нагнетательной скважине нагнетается только вода, однако фазовую мобильность в ячейке для нагнетаемой воды будем оценивать по суммарной мобильности фаз в ячейке, ассоциированной со скважиной:  $\Lambda_{inj} = \left( \frac{k_{rw}}{\mu_w b_w} + \frac{k_{ro}}{\mu_o b_o} \right)_{cell}$ . Это необходимо для того, чтобы не переоценить мобильность вытекающих из ячейки жидкостей, мобильность которых может быть значительно ниже мобильности одной только воды. Также предполагаем, что в скважинах отсутствует капиллярное давление, поэтому потоки в скважинах зависят от давления нефти.

### 2.3. Полностью неявная схема для уравнений двухфазной фильтрации

Сначала применим неявную схему к уравнениям (1.12):

$$\frac{(\frac{\phi S_\alpha}{b_\alpha})^{n+1} - (\frac{\phi S_\alpha}{b_\alpha})^n}{\Delta t^{n+1}} = -\operatorname{div} \left( \frac{\mathbf{u}_\alpha}{b_\alpha} \right)^{n+1} + (q_\alpha)^{n+1}, \quad \alpha = w, o. \quad (2.19)$$

Теперь запишем нелинейные невязки уравнений на  $l$ -ом приближении на  $(n+1)$ -ом шаге по времени в ячейке  $T_i$ :

$$R_{\alpha,i}^l = \int_{T_i} \left[ \left( \frac{\phi S_\alpha}{b_\alpha} \right)_i^l - \left( \frac{\phi S_\alpha}{b_\alpha} \right)_i^n + \Delta t^{n+1} \left( \operatorname{div} \frac{\mathbf{u}_\alpha}{b_\alpha} - q_\alpha \right)_i^l \right] dx, \quad \alpha = w, o. \quad (2.20)$$

Дискретный аналог (2.19) может быть записан в следующем виде:

$$R_{\alpha,i} = 0, \quad \alpha = w, o \quad (2.21)$$

для каждой ячейки на каждом шагу по времени.

## 2.4. Дискретный принцип максимума

Для доказательства дискретного принципа максимума для численного давления в модели двухфазной фильтрации используются следующие предположения относительно вида коэффициентов модели (см. [15]):

- (e1) несжимаемость обеих фаз:  $b_\alpha \equiv 1$ ,  $\alpha = w, o$ ,
- (e2) постоянная пористость:  $\phi \equiv const$ ,
- (e3) пренебрегаем капиллярным давлением:  $p_c \equiv 0$ ,
- (e4) пренебрегаем гравитацией:  $u_\alpha = -\frac{k_{r\alpha}}{\mu_\alpha} \mathbb{K}(\nabla p_\alpha)$ ,  $\alpha = w, o$ .

Суммируя по  $\alpha$  уравнения (2.21) и используя предположения (e1–e4), получим

$$-\int_{T_i} \operatorname{div} (\mathbb{K} \lambda \nabla p_o)^l dx = \int_{T_i} (q_w + q_o)^l dx, \quad (2.22)$$

где  $\lambda = \frac{k_{rw}}{\mu_w} + \frac{k_{ro}}{\mu_o}$ .

Используя теорему Остроградского-Гаусса, перепишем уравнения (2.22):

$$\sum_{f \in \partial T_i} \lambda_f^l \mathbf{q}_f^l \cdot \mathbf{n}_f = \int_{T_i} (q_w + q_o)^l dx \quad (2.23)$$

где  $\mathbf{n}_f$  – внешняя нормаль к грани  $f$ ,  $|\mathbf{n}_f| = |f|$ ,  $|f|$  – площадь грани  $f$ , и  $\mathbf{q}_f$  – средний поток через грань  $f$ . Дискретная нормальная компонента потока  $\mathbf{q}_f \cdot \mathbf{n}_f$  определяется через разности давлений в соответствии с представлением потока, описанным в разделе 1.2.4:

$$\sum_{f \in \partial T_i} \sum_{j=1}^3 \lambda_f^l A_{j,f} (p_{T_i}^l - p_{T_i,j}^l) = \int_{T_i} (q_w + q_o)^l dx. \quad (2.24)$$

Пусть  $\mathcal{T}$  обозначает множество всех ячеек сетки, а  $\mathcal{T}_D$  и  $\mathcal{T}_N$  обозначают множества ячеек с граничными гранями с условиями Дирихле и Неймана соответственно. Обозначим также все граничные ячейки символом  $\mathcal{T}_B = \mathcal{T}_D \cup \mathcal{T}_N$ .

Для численного решения, полученного с помощью нелинейной многоточечной схемы может быть сформулирована теорема:

**Теорема 10** (Дискретный принцип максимума). *Пусть существует решение  $p$  уравнения (2.24). Пусть  $\mathcal{T}_{inj}$  обозначает набор ячеек, в которых  $q_w + q_o > 0$ . Тогда*

$$\max_{T \in \mathcal{T} \setminus (\mathcal{T}_{inj} \cup \mathcal{T}_B)} p_T \leq p_{max} = \max_{\mathcal{T}_{inj} \cup \mathcal{T}_B} p_T. \quad (2.25)$$

*Доказательство.* Допустим, что  $p_T$  достигает максимального значения в ячейке  $T \in \mathcal{T} \setminus (\mathcal{T}_{inj} \cup \mathcal{T}_B)$ .

Коэффициенты  $A_{i,f}$  в (2.24) неотрицательные по построению. Поскольку  $p_T$  достигает максимума, из неотрицательности коэффициентов  $A_{i,f}$  и вида уравнения (2.24) следует, что  $\mathbf{q}_f^l \cdot \mathbf{n}_f$  неотрицательны. Коэффициент  $\lambda$  является положительным. Поскольку левая часть уравнения (2.24) неотрицательна, а правая часть (2.24) неположительна в  $\mathcal{T} \setminus (\mathcal{T}_{inj} \cup \mathcal{T}_B)$ , то обе части уравнения равны нулю.

Так как  $\lambda_f \mathbf{q}_f^l \cdot \mathbf{n}_f$  неотрицательны, и их сумма равна нулю, получаем, что  $\mathbf{q}_f^l \cdot \mathbf{n}_f = 0 \forall f \in \partial T$ . В силу того, что дискретное представление потока через грань  $f$  содержит член  $p_T - p_{T'}$ , где  $T'$  – ячейка соседняя с  $T$  через  $f$ , получаем, что  $p_T = p_{T'}$ .

Допуская, что сетка  $\mathcal{T}/\mathcal{T}_{inj}$  является связной через грани, получаем, что  $p$  постоянно в  $\mathcal{T} \setminus (\mathcal{T}_{inj} \cup \mathcal{T}_B)$ . □

**Замечание 3.** *Если на грани  $f$  поставлено неотрицательное условие Неймана (выток), поток  $\mathbf{q}_f^l \cdot \mathbf{n}_f$  через эту грань неотрицательный, и доказательство Теоремы 10 в неизменном виде применимо для этого случая. Поэтому  $p$  также не может достигать максимума на грани с таким граничным условием (в противном случае  $p \equiv const$  во всей области).*

Аналогично может быть получен принцип минимума.

**Теорема 11** (Дискретный принцип минимума). *Пусть существует решение  $p$  уравнения (2.24). Пусть  $\mathcal{T}_{prod}$  обозначает набор ячеек, в которых  $q_w + q_o < 0$ . Тогда*

$$\min_{T \in \mathcal{T} \setminus (\mathcal{T}_{prod} \cup \mathcal{T}_B)} p_T \leq p_{min} = \max_{\mathcal{T}_{prod} \cup \mathcal{T}_B} p_T. \quad (2.26)$$

**Замечание 4.** Авторы [32] также описывают нелинейную многоточечную схему аппроксимации потока с разрывным тензором диффузии  $\mathbb{K}$ . Используя допущения (d1–d4), можно показать, что дискретный принцип максимума для решения уравнений двухфазной фильтрации также справедлив и в этом случае. Доказательство аналогично доказательству Теоремы 10.

## 2.5. Сравнение дифференциального и дискретного принципов максимума

Сравним предположения, используемые для доказательства дифференциального и дискретного принципов максимума.

Таблица 2 — Предположения о коэффициентах, необходимые для доказательства дифференциального и дискретного принципов максимума в модели двухфазной фильтрации. Зеленый квадрат значит, что предположение необходимо для доказательства соответствующей теоремы, красный — не необходимо.

	Диффер.	Дискр.
$p_c \equiv 0$	■	■
$\mu_\alpha \equiv const$	■	■
$b_\alpha \equiv 1$	■	■
$\phi \equiv const$	■	■

В случае нулевого капиллярного давления в модели двухфазной фильтрации справедлив как дифференциальный, так и дискретный принцип максимума для давления. Однако доказательство этих принципов максимума требует различных предположений о виде коэффициентов модели (см. табл. 2). Как видно из таблицы, доказательство дискретного принципа максимума требует дополнительно несжимаемости и постоянной пористости. Отметим, что отсутствие аналитически доказанного принципа максимума для некоторого вида коэффициентов не гарантирует его нарушения. Для проверки возможного нарушения принципа максимума далее будут проведены вычислительные эксперименты.



## 2.6. Вариация нелинейных коэффициентов

Если для решения системы нелинейных уравнений 2.21 используется метод, требующий вычисления якобиана, необходимо вычислить вариацию коэффициентов  $A_{\pm,i}$  в выражении дискретизации потока.

Во-первых, вычислим вариацию  $q_{\pm}$  и  $\tilde{q}_{\pm}$ :

$$\Delta q_{\pm} = (\alpha'_{\pm} + \beta'_{\pm} + \gamma'_{\pm})\Delta p_{\pm} - \alpha'_{\pm}\Delta p_{\pm,1} - \beta'_{\pm}\Delta p_{\pm,2} - \gamma'_{\pm}\Delta p_{\pm,3},$$

$$\Delta \tilde{q}_{\pm} = (\beta'_{\pm} + \gamma'_{\pm})\Delta p_{\pm} - \beta'_{\pm}\Delta p_{\pm,2} - \gamma'_{\pm}\Delta p_{\pm,3}.$$

Вариация  $\mu_{\pm}$  и  $A_{\pm,i}$  зависит от  $q_{+}, q_{-}$ . Если  $|q_{+}| + |q_{-}| > 0$  и  $q_{+}q_{-} \leq 0$ , то

$$\Delta \mu_{\pm} = \frac{\Delta q_{\mp}}{q_{\mp} - q_{\pm}} - (\Delta q_{\mp} - \Delta q_{\pm}) \frac{q_{\mp}}{(q_{\mp} - q_{\pm})^2},$$

$$\Delta A_{\pm,1} = 2\alpha'_{\pm}\Delta \mu_{\pm}, \quad \Delta A_{\pm,2} = 2\beta'_{\pm}\Delta \mu_{\pm}, \quad \Delta A_{\pm,3} = 2\gamma'_{\pm}\Delta \mu_{\pm}.$$

В противном случае вариация  $\mu_{\pm}$  зависит от  $\tilde{q}_{+}, \tilde{q}_{-}$ . Если  $|\tilde{q}_{+}| + |\tilde{q}_{-}| > 0$  и  $\tilde{q}_{+}\tilde{q}_{-} \leq 0$ , то

$$\Delta \mu_{\pm} = \frac{\Delta \tilde{q}_{\mp}}{\tilde{q}_{\mp} - \tilde{q}_{\pm}} - (\Delta \tilde{q}_{\mp} - \Delta \tilde{q}_{\pm}) \frac{\tilde{q}_{\mp}}{(\tilde{q}_{\mp} - \tilde{q}_{\pm})^2},$$

$$\Delta A_{\pm,1} = \alpha'_{+}\Delta \mu_{+} + \alpha'_{-}\Delta \mu_{-}, \quad \Delta A_{\pm,2} = 2\beta'_{\pm}\Delta \mu_{\pm}, \quad \Delta A_{\pm,3} = 2\gamma'_{\pm}\Delta \mu_{\pm}.$$

Если  $|\tilde{q}_{+}| + |\tilde{q}_{-}| > 0$  и  $\tilde{q}_{+}\tilde{q}_{-} > 0$ , то

$$\Delta \mu_{\pm} = \frac{\Delta \tilde{q}_{\mp}}{\tilde{q}_{\mp} - \tilde{q}_{\pm}} - (\Delta \tilde{q}_{\mp} - \Delta \tilde{q}_{\pm}) \frac{\tilde{q}_{\mp}}{(\tilde{q}_{\mp} - \tilde{q}_{\pm})^2},$$

$$\Delta A_{\pm,1} = \alpha'_{+}\Delta \mu_{+} + \alpha'_{-}\Delta \mu_{-}, \quad \Delta A_{\pm,2} = 0, \quad \Delta A_{\pm,3} = 0.$$

В случае  $|q_{+}| = |q_{-}| = 0$  или  $|\tilde{q}_{+}| = |\tilde{q}_{-}| = 0$  см. замечание 5.

Итоговая вариация  $q_{\pm}$  имеет следующий вид:

$$\begin{aligned} \Delta q_{\pm} = & (A_{\pm,1} + A_{\pm,2} + A_{\pm,3})\Delta p_{\pm} - A_{\pm,1}\Delta p_{\pm,1} - A_{\pm,2}\Delta p_{\pm,2} - A_{\pm,3}\Delta p_{\pm,3} + \\ & \Delta A_{\pm,1}(p_{\pm} - p_{\pm,1}) + \Delta A_{\pm,2}(p_{\pm} - p_{\pm,2}) + \Delta A_{\pm,3}(p_{\pm} - p_{\pm,3}). \end{aligned}$$

**Замечание 5.** Коэффициенты  $\mu_{\pm}$  в случае нулевых потоков  $|q_{+}| = |q_{-}| = 0$  или нулевых модифицированных потоков  $|\tilde{q}_{+}| = |\tilde{q}_{-}| = 0$  имеют разрыв по переменным  $p_{\pm,i}$ , и использовать метод Ньютона в данном случае нельзя. Возможным решением является внесение небольшого возмущения в поле давлений. Альтернативным решением является использование методов, не требующих вычисления Якобиана для одного шага по времени.

## 2.7. Метод Ньютона для модели двухфазной фильтрации

В качестве метода решения нелинейной системы (2.21) предлагается использовать метод Ньютона:

$$J(x^l)\delta x^l = -R(x^l), \quad (2.27)$$

$$x^{l+1} = x^l + \delta x^l, \quad (2.28)$$

где  $l$  –  $l$ -ая итерация метода Ньютона,  $x$  – вектор неизвестных во всех ячейках сетки,

$$x = \begin{pmatrix} P \\ S \end{pmatrix},$$

$R$  – вектор невязки во всех ячейках сетки,

$$R(x) = \begin{pmatrix} R_w(x) \\ R_o(x) \end{pmatrix},$$

а  $J$  – матрица якобиана:

$$J(x) = \begin{pmatrix} \frac{\partial R_w}{\partial p_o}(x) & \frac{\partial R_w}{\partial S_w}(x) \\ \frac{\partial R_o}{\partial p_o}(x) & \frac{\partial R_o}{\partial S_w}(x) \end{pmatrix}.$$

Метод Ньютона останавливается, когда норма невязки падает ниже  $\varepsilon_{nwt}$ .

Далее рассмотрим построение матрицы Якобиана. Разделим невязку на две части: аккумуляцию (включая члены, отвечающие скважинам) и перенос,  $R_{\alpha,i} = R_{\alpha,i}^{acc} + R_{\alpha,i}^{trans}$ , где:

$$R_{\alpha,i}^{acc} = V_i \left[ \left( \frac{\phi S_\alpha}{b_\alpha} \right)_i^l - \left( \frac{\phi S_\alpha}{b_\alpha} \right)_i^n \right] - \Delta t^{n+1} (q_\alpha)_i^l, \quad \alpha = w, o,$$

$$R_{\alpha,i}^{trans} = \Delta t^{n+1} \int_{T_i} (\operatorname{div} \mathbf{u}_\alpha) dx, \quad \alpha = w, o.$$

Используются следующие зависимости:

- $s_o = 1 - s_w$ , (см. уравнение (1.15)),
- $p_w = p_o - p_c(s_w)$ , с кусочно-линейной функцией  $p_c(S_w)$ , определяемой табличными данными (см. уравнение (1.15)),
- $k_{r\alpha} = k_{r\alpha}(s_w)$  – кусочно-линейные функции, определяемые табличными данными,

- $\mu_\alpha = \mu_\alpha(p_o)$  – кусочно-линейные функции, определяемые табличными данными,
- $b_\alpha = b_\alpha(p_o)$  – кусочно-линейные функции, определяемые табличными данными,
- $\phi = \phi(1 + c_R(p_o - p_o^0))$ .

Рассмотрим более подробно составляющие невязки, соответствующие процессам аккумуляции и переноса.

### 2.7.1. Аккумуляция

Вариация аккумуляционной составляющей невязки определяется выражением:

$$\Delta R_{w,i}^{acc} = V_i \left[ \Delta \left( \frac{\phi s_w}{b_w} \right) \right] - \Delta t^{n+1} \Delta q_w,$$

$$\Delta R_{o,i}^{acc} = V_i \left[ \Delta \left( \frac{\phi s_o}{b_o} \right) \right] - \Delta t^{n+1} \Delta q_o,$$

где

$$\Delta \left( \frac{\phi s_w}{b_w} \right) = \frac{\phi}{b_w} \Delta s_w + s_w \left( \frac{c_R}{b_w} - \frac{\phi}{b_w^2} \frac{db_w}{dp_o} \right) \Delta p_o,$$

$$\Delta \left( \frac{\phi s_o}{b_o} \right) = -\frac{\phi}{b_o} \Delta s_w + (1 - s_w) \left( \frac{c_R}{b_o} - \frac{\phi}{b_o^2} \frac{db_o}{dp_o} \right) \Delta p_o.$$

Таким образом, получено выражение вариации составляющей невязки, соответствующей аккумуляции.

### 2.7.2. Перенос

Рассмотрим теперь вклад переноса в невязку:

$$R_{\alpha,i}^{trans} = \Delta t^{n+1} \int_{T_i} (\mathbf{u}_\alpha \cdot \mathbf{n}) ds \approx \Delta t^{n+1} \sum_{f \in T_i} \mathbf{u}_{\alpha,f} \cdot \mathbf{n}_f.$$

При использовании многоточечной аппроксимации потока получаем два различных представления потока через грань  $f$  для двух соседних ячеек  $T_{\pm}$ :

$$\begin{aligned}
& (\mathbf{u}_{w,f}^h \cdot \mathbf{n}_f)_{\pm} = \\
& - \left( \frac{k_{rw}}{\mu_w b_w} \right)_f (A_{\pm,1}^{p_o}(p_{o,\pm} - p_{o,\pm,1}) + A_{\pm,2}^{p_o}(p_{o,\pm} - p_{o,\pm,2}) + A_{\pm,3}^{p_o}(p_{o,\pm} - p_{o,\pm,3})) \\
& + \left( \frac{k_{rw}}{\mu_w b_w} \right)_f (A_{\pm,1}^{p_c}(p_{c,\pm} - p_{c,\pm,1}) + A_{\pm,2}^{p_c}(p_{c,\pm} - p_{c,\pm,2}) + A_{\pm,3}^{p_c}(p_{c,\pm} - p_{c,\pm,3})) \\
& + \left( \frac{k_{rw}}{\mu_w b_w^2} \right)_f (\rho_{w,0} g (A_{\pm,1}^z(z_{\pm} - z_{\pm,1}) + A_{\pm,2}^z(z_{\pm} - z_{\pm,2}) + A_{\pm,3}^z(z_{\pm} - z_{\pm,3}))),
\end{aligned} \tag{2.29}$$

$$\begin{aligned}
& (\mathbf{u}_{o,f}^h \cdot \mathbf{n}_f)_{\pm} = \\
& - \left( \frac{k_{ro}}{\mu_o b_o} \right)_f (A_{\pm,1}^{p_o}(p_{o,\pm} - p_{o,\pm,1}) + A_{\pm,2}^{p_o}(p_{o,\pm} - p_{o,\pm,2}) + A_{\pm,3}^{p_o}(p_{o,\pm} - p_{o,\pm,3})) \\
& + \left( \frac{k_{ro}}{\mu_o b_o^2} \right)_f (\rho_{o,0} g (A_{\pm,1}^z(z_{\pm} - z_{\pm,1}) + A_{\pm,2}^z(z_{\pm} - z_{\pm,2}) + A_{\pm,3}^z(z_{\pm} - z_{\pm,3}))).
\end{aligned} \tag{2.30}$$

Здесь  $k_{r\alpha} = k_{r\alpha}(\tilde{s})$ ,  $\tilde{s}$  – значение насыщенности воды, взятое против потока, на грани  $f$ , а  $b_{\alpha} = b_{\alpha}(\tilde{p})$ ,  $\mu_{\alpha} = \mu_{\alpha}(\tilde{p})$ ,  $\tilde{p}$  – значение давления, взятое против потока, на грани  $f$ , коэффициенты  $A_{\pm,i}$  зависят от значения неизвестных в соседних ячейках:

$$A_{\pm,i}^{p_{\alpha}} = A_{\pm,i}^{p_{\alpha}}(p_{\alpha,+1}, p_{\alpha,+2}, p_{\alpha,+3}, p_{\alpha,-1}, p_{\alpha,-2}, p_{\alpha,-3}), \alpha = w, c,$$

$$A_{\pm,i}^z = A_{\pm,i}^z(z_{+,1}, z_{+,2}, z_{+,3}, z_{z-,1}, z_{z-,2}, z_{z-,3}).$$

Определим дополнительные переменные и производные:

$$\Lambda_{g,\alpha} = \frac{k_{r\alpha}}{\mu_w b_w^2},$$

$$\frac{d\Lambda_{g,\alpha}}{d\tilde{s}} = \frac{d\Lambda_{\alpha}}{d\tilde{s}} / b_w,$$

$$\frac{d\Lambda_{g,\alpha}}{d\tilde{p}} = \left( \frac{d\Lambda_{\alpha}}{d\tilde{p}} b_w - \Lambda_{\alpha} \frac{db_w}{d\tilde{p}} \right) / b_w^2,$$

$$\mathcal{D}_1 = A_{\pm,1}^{p_o}(p_{o,\pm} - p_{o,\pm,1}) + A_{\pm,2}^{p_o}(p_{o,\pm} - p_{o,\pm,2}) + A_{\pm,3}^{p_o}(p_{o,\pm} - p_{o,\pm,3}),$$

$$\mathcal{D}_2 = A_{\pm,1}^{p_c}(p_{c,\pm} - p_{c,\pm,1}) + A_{\pm,2}^{p_c}(p_{c,\pm} - p_{c,\pm,2}) + A_{\pm,3}^{p_c}(p_{c,\pm} - p_{c,\pm,3}),$$

$$\mathcal{D}_{3,\alpha} = \rho_{\alpha,0} g (A_{\pm,1}^z(z_{\pm} - z_{\pm,1}) + A_{\pm,2}^z(z_{\pm} - z_{\pm,2}) + A_{\pm,3}^z(z_{\pm} - z_{\pm,3})).$$

Используя (2.29) и (2.30), получаем следующее представление вариации потока для каждой из двух фаз:

$$\begin{aligned} \Delta(\mathbf{u}_{w,f}^h \cdot \mathbf{n}_f) = & \left[ \left( \frac{d\Lambda_w}{ds_w} \right) (-\mathcal{D}_1 + \mathcal{D}_2) + \frac{d\Lambda_{g,w}}{ds_w} \mathcal{D}_{3,w} \right] \Delta \tilde{S}_w + \\ & \left[ \left( \frac{d\Lambda_w}{d\tilde{p}_o} \right) (-\mathcal{D}_1 + \mathcal{D}_2) + \frac{d\Lambda_{g,w}}{d\tilde{p}_o} \mathcal{D}_{3,w} \right] \Delta \tilde{p}_o - \\ & \Lambda_w (\Delta q_{\pm}^{p_o}) + \\ & \Lambda_w \left( \Delta q_{\pm}^{p_c} \frac{dp_c}{ds_w} \Delta s_w \right) + \\ & \Lambda_{g,w} \rho_{w,0} g (\Delta q_{\pm}^z), \end{aligned} \quad (2.31)$$

$$\begin{aligned} \Delta(\mathbf{u}_{o,f}^h \cdot \mathbf{n}_f) = & \left[ \left( \frac{d\Lambda_o}{ds_w} \right) (-\mathcal{D}_1 + \mathcal{D}_2) + \frac{d\Lambda_{g,o}}{ds_w} \mathcal{D}_{3,\alpha} \right] \Delta \tilde{S}_w + \\ & \left[ \left( \frac{d\Lambda_o}{d\tilde{p}_o} \right) (-\mathcal{D}_1 + \mathcal{D}_2) + \frac{d\Lambda_{g,o}}{d\tilde{p}_o} \mathcal{D}_{3,\alpha} \right] \Delta \tilde{p}_o - \\ & \Lambda_o (\Delta q_{\pm}^{p_o}) + \\ & \Lambda_{g,o} \rho_{o,0} g (\Delta q_{\pm}^z), \end{aligned} \quad (2.32)$$

где вариация потока  $q_{\pm}^y$  для переменной  $y$  определена в разделе 2.6.

## 2.8. Численные эксперименты

Рассматриваются два псевдодвумерных численных эксперимента, в каждом используется три различных схемы дискретизации потока: нелинейная многоточечная, нелинейная двухточечная и линейная двухточечная. В обоих численных экспериментах используется равномерная сетка  $32 \times 32 \times 1$  для области  $[-50; 50] \times [-50; 50] \times [4000; 4010]$ . В первом эксперименте одна нагнетательная и одна производящая скважина, во втором – три нагнетательных и одна производящая.

Расположение скважин изображено на рис. 2.1. Давление на нагнетательных скважинах составляет 4100, на производящих – 3900.

В обоих экспериментах фазы считаются несжимаемыми с постоянными вязкостями  $\mu_w \equiv 1$ ,  $\mu_o \equiv 50$ , пористость среды постоянная  $\phi \equiv 0.2$ , капиллярным давлением и вкладом гравитации пренебрегаем, как требуется в Теореме 10. Функции относительных проницаемостей представлены на рис. 2.2, тензор абсолютной проницаемости равен:

$$k = R_z(-\theta_z) \text{diag}(k_1, k_2, k_3) R_z(\theta_z),$$

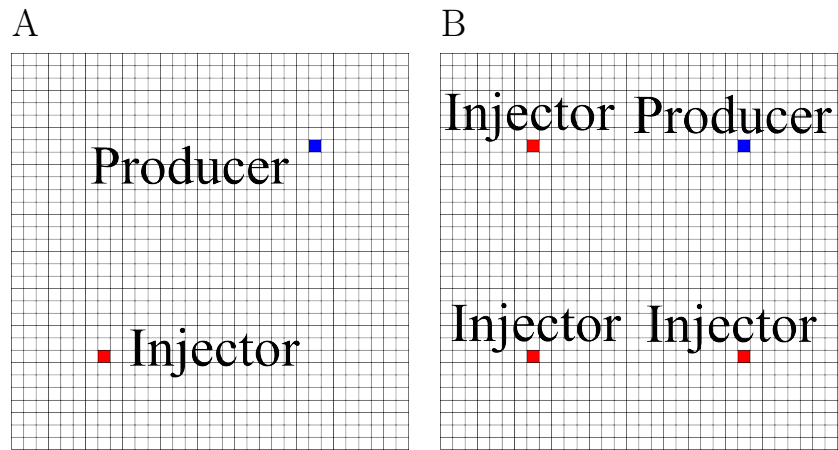


Рисунок 2.1 — Схемы расположения скважин в численных экспериментах с двумя и четырьмя скважинами.

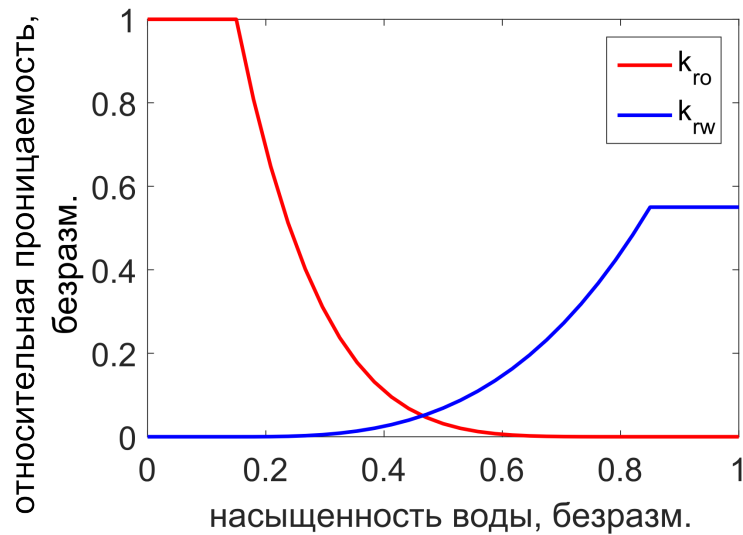


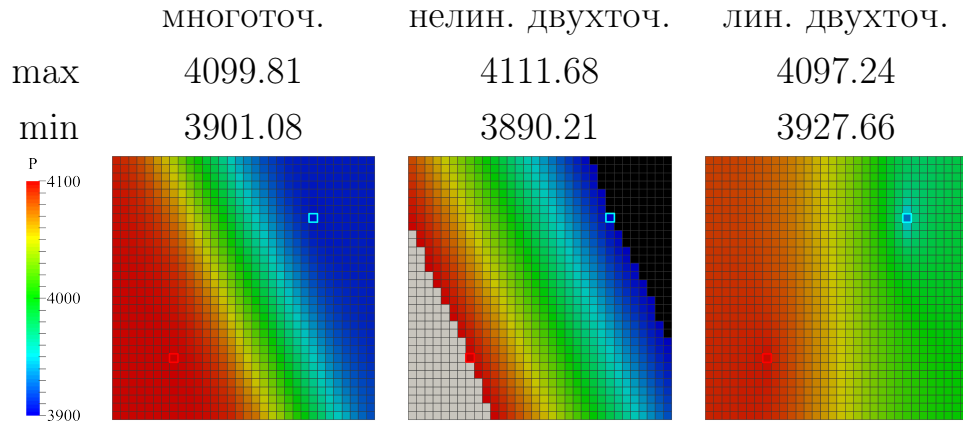
Рисунок 2.2 — Вид функций относительных проницаемостей, используемых в численных экспериментах.

где  $k_1 = k_3 = 100$ ,  $k_2 = 0.1$ ,  $\theta_z = 112.5^\circ$ , а  $R_z(\alpha)$  — матрица поворота в  $xy$ -плоскости.

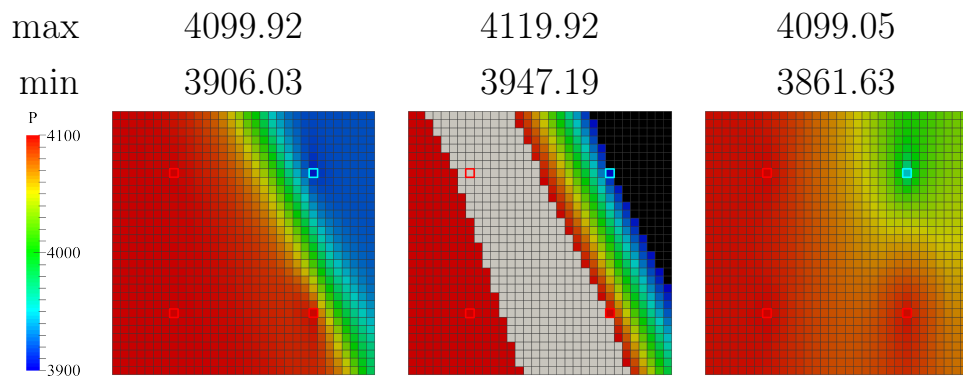
### 2.8.1. Двухфазная фильтрация

Результаты расчета давления в модели двухфазной фильтрации для численного эксперимента с двумя скважинами (рис. 2.1, слева) представлены на рис. 2.3А. Нелинейная многоточечная и линейная двухточечная схемы удовле-

А



В



С

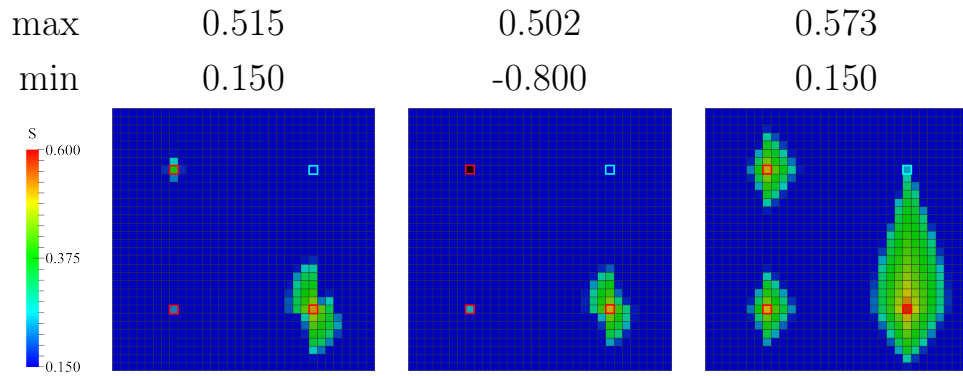


Рисунок 2.3 — Результаты численного моделирования для давления и насыщенности в модели двухфазной фильтрации для различных схем дискретизации и постоянных параметров модели. А: давление для  $t = 2000$ , численный эксперимент с двумя скважинами, В: давление для  $t = 100$ , численный эксперимент с четырьмя скважинами, С: насыщенность для  $t = 100$ , численный эксперимент с четырьмя скважинами ( $s(0) = 0.15$ )

творяют дискретному принципу максимума для давления, как и ожидалось, в то время как нелинейная двухточечная схема нарушает дискретный принцип максимума. Было показано [35], что измельчение сетки уменьшает вели-

чину отклонений для нелинейной двухточечной схемы в аналогичной задаче, однако дискретный принцип максимума все же нарушается. В отличие от нелинейной двухточечной схемы, линейная двухточечная схема не обеспечивает аппроксимацию потоков, что приводит к нефизичному полю давлений (решение не ориентировано сообразно тензору диффузии). Поэтому только нелинейная многоточечная схема обеспечивает одновременно аппроксимацию и дискретный принцип максимума.

Численный эксперимент с четырьмя скважинами (рис. 2.1, справа) приводит к аналогичным результатам и демонстрирует последствия нарушения дискретного принципа максимума давления для численных насыщенных. На рис. 2.3В изображено решение для давления на момент времени  $t = 100$ . Дискретный принцип максимума нарушается для двухточечной нелинейной схемы, как и в предыдущем численном эксперименте. На верхней левой скважине давление становится выше, чем нагнетательное давление, равное 4100, что приводит к тому, что на верхней левой нагнетательной скважине вода выкачивается вместо нагнетания.

Использование дискретизации по потоку для полной мобильности на скважине  $\Lambda_{inj} = (\Lambda_w + \Lambda_o)_{cell} > 0$  в случае нелинейной двухточечной схемы приводит к уменьшению насыщенности воды ниже нуля. Это приводит к нефизичной отрицательной насыщенности на верхней левой скважине (см. рис. 2.3С, посередине), насыщенность воды в ячейке составляет  $-0.800$ . Насыщенности воды, полученные при помощи нелинейных многоточечной, двухточечной и линейной двухточечной схем, сравниваются на рис. 2.3С. Поскольку линейная двухточечная схема не обеспечивает аппроксимацию, поток воды не сонаправлен с направлением анизотропии.

Таблица 3 — Максимальное и минимальное давления для различных параметров модели двухфазной фильтрации (для нелинейной многоточечной схемы дискретизации потока). Давление больше 4100 является выбросом вверх и отмечено красным цветом.

		пост. парам.	$b_\alpha \neq const$	$\mu_\alpha \neq const$	$p_c \neq const$	$\phi \neq const$
две скваж.	max	4099.81	4099.86	4099.88	4100.25	4099.86
	min	3901.08	3900.72	3901.30	3901.27	3900.67
четыре скваж.	max	4099.92	4099.96	4099.96	4099.95	4099.94
	min	3906.03	3903.34	3905.49	3906.20	3903.97



Результаты моделирования при использовании непостоянных коэффициентов (факторов сжатия, вязкостей, капиллярного давления и пористости) для нелинейной многоточечной схемы представлены в табл. 3. Как видно из таблицы, дискретный принцип максимума для давления нарушается при ненулевом капиллярном давлении. Однако непостоянные фазовые вязкости, сжимаемость и непостоянная пористость не вызывают нарушения дискретного принципа максимума в представленных экспериментах.

### 2.8.2. Трехфазная фильтрация

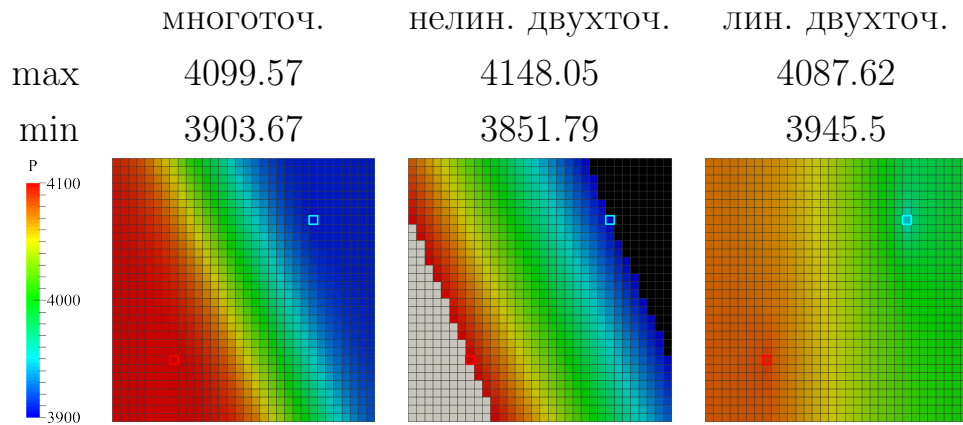
Численные эксперименты, аналогичные экспериментам для модели двухфазной фильтрации, были проведены для упрощенной модели трехфазной фильтрации (растворимость нефти считалась равной нулю). Результаты моделирования для постоянных параметров модели (факторы сжатия, вязкости, капиллярное давление и пористость) представлены на рис. 2.4, для переменных – в табл. 4. Как и в случае двухфазной фильтрации, дискретный принцип максимума для нелинейной многоточечной схемы дискретизации потока соблюдается для постоянных параметров и нарушается при ненулевом капиллярном давлении.

Таблица 4 — Максимальное и минимальное давления для различных параметров модели трехфазной фильтрации (для нелинейной многоточечной схемы дискретизации потока). Давление больше 4100 является выбросом вверх и отмечено красным цветом.

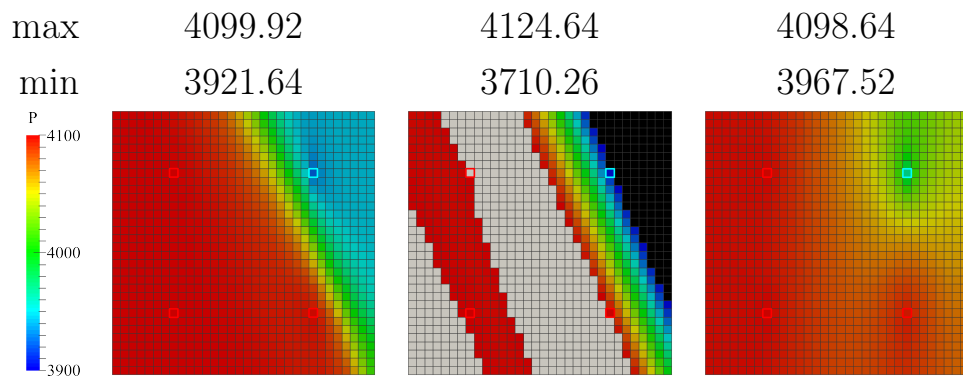
		пост. парам.	$b_\alpha \neq const$	$\mu_\alpha \neq const$	$p_c \neq const$	$\phi \neq const$
две скваж.	max	4099.57	4099.70	4099.08	4100.78	4099.78
	min	3903.67	3901.59	3903.73	3903.57	3901.75
четыре скваж.	max	4099.92	4099.91	4099.92	4099.95	4099.93
	min	3921.64	3908.06	3919.84	3921.45	3908.42

Таким образом, результаты численных экспериментов для трехфазной фильтрации во многом аналогичны результатам для двухфазной фильтрации: дискретный принцип максимума для давления нарушается в случае ненулево-

А



В



С

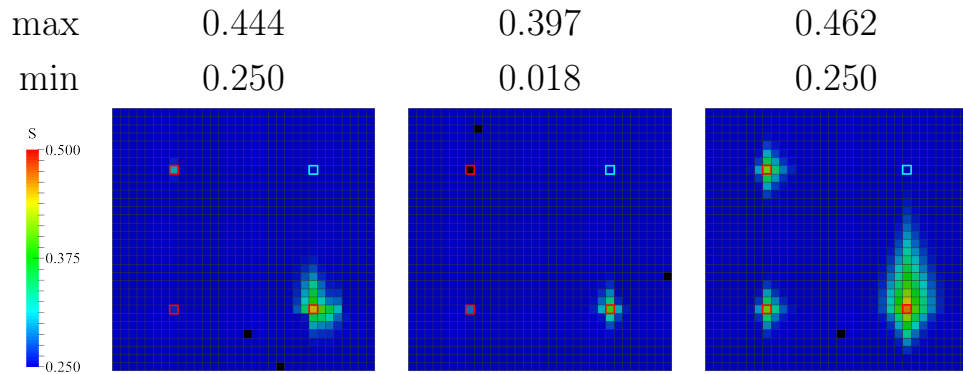


Рисунок 2.4 — Результаты численного моделирования для давления и насыщенности в модели трехфазной фильтрации для различных схем дискретизации и постоянных параметров модели. А: давление для  $t = 2000$ , численный эксперимент с двумя скважинами, В: давление для  $t = 100$ , численный эксперимент с четырьмя скважинами, С: насыщенность для  $t = 100$ , численный эксперимент с четырьмя скважинами ( $s(0) = 0.15$ )

го капиллярного давления, но для переменных факторов сжатия, вязкости и пористости численные эксперименты не демонстрируют его нарушения.

### 2.8.3. Сравнение принципа максимума с дискретным принципом максимума в численных экспериментах

Сравним аналитические результаты с результатами вычислительных экспериментов.

Таблица 5 — Сравнение между допущениями дифференциального принципа максимума и экспериментального дискретного принципа максимума (для нелинейной многоточечной схемы дискретизации потока) для моделей двух- и трехфазной фильтрации. Зеленый квадрат обозначает, что допущение требуется соответствующим принципом максимума. Красный квадрат в случае дифференциального принципа максимума означает, что допущение не требуется для принципа максимума, в случае дискретного принципа максимума — проведенные численные эксперименты не демонстрируют необходимость допущения для справедливости дискретного принципа максимума.

	двухфазная		трехфазная	
	дифф.	дискр.	дифф.	дискр.
$p_c \equiv 0$	■	■	■	■
$\mu_\alpha \equiv const$	■	■	■	■
$b_\alpha \equiv 1$	■	■	■	■
$\phi \equiv const$	■	■	■	■

В доказательстве дискретного принципа максимума для давления при использовании нелинейной многоточечной схемы в модели двухфазной фильтрации используются предположения о нулевом капиллярном давлении и постоянных факторах сжатия и пористости, в то время как для доказательства дифференциального принципа максимума предположение о постоянных факторах сжатия и пористости не требуются. Численные эксперименты с ненулевым капиллярным давлением показывают, что требование  $p_c \equiv 0$  является критическим, однако непостоянные факторы сжатия и пористость не приводят к нарушению дискретного принципа максимума в представленных экспериментах. Сравнение требований к коэффициентам для получения дифференциального принципа максимума с требованиями, которые необходимы для соблюдения дискретного принципа максимума в описанных ранее экспериментах (назо-

вем такие требования допущениями экспериментального дискретного принципа максимума) см. в табл. 5.

## Глава 3. Математическое моделирование внутриклеточного переноса веществ и сети микротрубочек

### 3.1. Описание математической модели

Модель, представленная в данном разделе, является обобщением модели переноса, представленной в работах [20; 55]. В этих работах рассматривается модель внутриклеточного переноса пигмента по микротрубочкам. В диссертации предлагается модифицировать предположения, используемые авторами, чтобы применить модель переноса для более общей экспериментальной ситуации: переноса эндосом по микротрубочкам.

В данной работе предлагается рассмотреть двумерную модель по следующим причинам. Двумерная модель является простой и в то же время позволяет феноменологическое описание явлений переноса и формирования сети, по которой он осуществляется. Кроме того, самым распространенным методом изучения внутриклеточного переноса является микроскопия, продуцирующая двумерные изображения, данные которых проще интерпретировать, рассматривая двумерную задачу.

Представленная далее модель состоит из двух связанных блоков, первый из которых описывает формирование сети микротрубочек, а второй – перенос веществ по созданной сети. Перенос описывается уравнением конвекции-диффузии. Сходный подход используется в ряде моделей [6].

Результаты моделирования сравниваются с данными о характеристиках динамики эндосом, опубликованными в [56]. Кроме того, проводится валидация блока микротрубочек на примере моделирования формирования веретена деления, а результаты блока переноса сравниваются с экспериментальными наблюдениями переноса веществ в линейном фрагменте нервной клетки (аксоне), опубликованными в [57]. Результаты данных численных экспериментов представлены далее в разделе 3.4.3.

Первый блок модели, описывающий формирование сети микротрубочек, является агентным: каждая микротрубочка описывается отдельно координатами начала и конца и направлением роста. Второй блок модели состоит из уравнения конвекции-диффузии, начальных и граничных условий на полный поток

через границу, которые описывают динамику переноса веществ. На основе конфигурации сети рассчитывается поле скорости переноса веществ, выступающее в качестве коэффициента конвекции в уравнении конвекции-диффузии второго блока.

### 3.1.1. Динамика микротрубочек – агентов модели

Обычно внутри клетки происходит направленный перенос, т.е. вещество переносится в некоторую конкретную область, поэтому предположим, что задана целевая область  $A$  ( $A \subset \Omega$ ), к которой будет переноситься вещество (см. рис. 3.1А). Будем считать, что у микротрубочки есть начало (соответствует минус-концу) и конец (соответствует плюс-концу). В основе модели, описывающей динамику микротрубочек, лежат обобщения предположений работы [20]:

1. Микротрубочки прямые, движение микротрубочек осуществляется только за счет роста конца и распада начала.
2. Конец микротрубочки растет с постоянной скоростью  $v_p$ .
3. Начало микротрубочки сокращается со скоростью  $v_m(x, y)$ . В целевой области  $A$  скорость начала по величине меньше скорости конца, вне ее эти скорости совпадают, т.е.

$$v_m(x, y) = \begin{cases} \varepsilon v_p, & \text{если } (x, y) \in A, \\ v_p, & \text{иначе.} \end{cases} \quad \text{где } 0 < \varepsilon < 1.$$

4. Когда конец микротрубочки достигает границы клетки, он останавливается. Когда соответствующее ему начало микротрубочки достигает границы клетки, микротрубочка исчезает.
5. Новые микротрубочки нулевого размера появляются в области  $A$ . В начальный момент времени создается  $n_{max}$  микротрубочек. Новая микротрубочка нулевого размера появляется в области  $A$  всякий раз, когда исчезает одна из существующих микротрубочек. Угол, определяющий направление роста новой микротрубочки, выбирается случайно.

Предположения 1,2 и 4 аналогичны предположениям, используемым в [20], а скорость распада начала и создание новых микротрубочек в [20] зависят от локальной плотности переносимых веществ (пигмента).

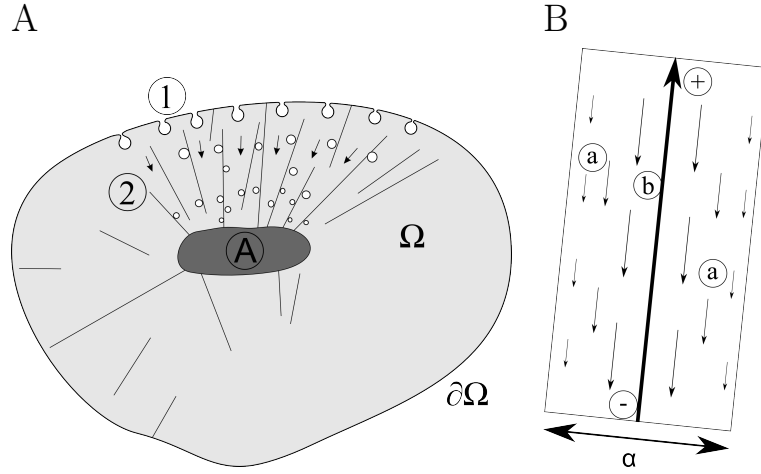


Рисунок 3.1 — А: Схематическое представление моделируемых процессов поглощения и переноса вещества: 1 — участок поглощения внешнего материала клеткой, 2 — микротрубочки, по которым переносится вещество от участка границы 1 к области А. Клетка представлена областью  $\Omega$  с границей  $\partial\Omega$ . В: Поле скорости (а) переноса веществ, определяемое одной микротрубочкой, задается в области влияния: прямоугольнике шириной  $\alpha$  и длиной, равной длине микротрубочки. Микротрубочка (b) растет в направлении конца. Вектор скорости переноса имеет направление от конца (+) к началу (-), величина вектора убывает по мере удаления от микротрубочки.

Таким образом, каждая микротрубочка описывается координатами своих начала и конца, их динамика определяется следующими уравнениями:

$$\frac{\partial p_i}{\partial t} = v_p \mathbf{u}_i, \quad \frac{\partial m_i}{\partial t} = v_m(x, y) \mathbf{u}_i, \quad (3.1)$$

где  $p_i$  — координата конца,  $m_i$  — координата начала,  $\mathbf{u}_i$  — единичный вектор, направленный от начала к концу.

Совокупность всех микротрубочек формирует поле скоростей  $\mathbf{V}(t, x, y)$ , которое выступает в качестве коэффициента конвекции в уравнении, описывающем изменение плотности переносимого вещества. Аналогично [20] будем считать, что каждая микротрубочка имеет свою область влияния (см. рис. 3.1B), где  $\alpha$  — параметр ширины области влияния, постоянный для всех микротрубочек. Поле скоростей для расположения микротрубочек в момент времени  $t_0$  определим выражением:

$$\mathbf{V}(x, y, t_0) = - \frac{\sum_i \zeta(x, y, i) e^{-(d_i^2 / (\alpha/2)^2)} v_g \mathbf{u}_i}{\sum_i \zeta(x, y, i)}, \quad (3.2)$$

где суммирование производится по всем микротрубочкам,  $d_i$  – расстояние от точки  $(x, y)$  до  $i$ -ой микротрубочки,  $v_g$  – скорость переноса эндосом по микротрубочке,  $\mathbf{u}_i$  – направляющий вектор,  $\zeta(x, y, i)$  – индикаторная функция области влияния  $i$ -ой микротрубочки. Если точка не принадлежит области влияния хотя бы одной микротрубочки, то будем считать, что скорость в этой точке равна нулю.

### 3.1.2. Динамика плотности переносимого вещества

Пусть задана ограниченная двумерная область  $\Omega$  (см. рис. 3.1А), характеризующая геометрию клетки.

Переменной данного блока модели является плотность  $g(x, y, t)$  эндосом в момент времени  $t$  в точке области с координатами  $(x, y)$ . Динамика переменной описывается следующим уравнением:

$$\frac{\partial g}{\partial t} - d \Delta g + \operatorname{div}(\mathbf{V}g) = f \quad \text{в } \Omega \times (0, T), \quad (3.3)$$

где  $d$  – постоянный скалярный коэффициент диффузии,  $\mathbf{V}(x, y, t)$  – поле скорости переноса по микротрубочкам,  $f$  – внешние источники или стоки.

Граничные и начальные условия определяются в зависимости от экспериментальной ситуации, к которой применяется модель. В численных экспериментах по валидации модели будут использованы различные начальные условия, а в качестве граничных условий будет задаваться поток через границу области (подробнее см. раздел 3.4.3).

Корректность обобщенной постановки, где решение ищется в пространстве  $W_2^1(\Omega \times (0, T))$ , показана в [58] (в том числе для задачи с граничными условиями третьего типа).

### 3.1.3. Алгоритм реализации модели

Модель реализуется следующей последовательностью шагов:



1. Создание новых микротрубочек нулевого размера в  $A$  (целевой области переноса). Координата и угол направления роста выбираются случайно и имеют равномерное распределение соответственно в области  $A$  или на отрезке  $[0, 2\pi]$ . Устраняются микротрубочки, начало и конец которых достигли границы  $\Omega$ .
2. Обновление координат начала и конца микротрубочек согласно уравнениям (3.1).
3. Расчет поля скоростей по уравнению (3.2).
4. Решение уравнения (3.3) с неявной схемой по времени, результат берется за новую функцию плотности переносимого вещества.

### 3.2. Анализ эффективности переноса веществ в клетке

Задача оценки эффективности биологических систем и механизмов традиционно рассматривается как задача оценки количества ресурсов (энергии, материалов и времени), необходимых для достижения результата, т.е. по соотношению цена—эффект [59]. Поскольку для переноса крупных молекул в клетке затрачивается энергия, представляется разумным сравнить данный механизм переноса с диффузионным переносом, не требующим затрат энергии, и количественно оценить выигрыш или эффект от использования системы микротрубочки-моторы для переноса веществ.

Скорость движения веществ по микротрубочкам существенно выше скорости диффузии (например, гранулы пигмента в пигментных клетках рыб могут перемещаться по микротрубочкам со скоростью около 4 мкм/с [20]). Создание и функционирование системы переноса веществ требует затрат энергии и ресурсов. Представляется полезным оценить эти затраты и сравнить с другими механизмами.

В данном разделе обобщим блок модели из раздела 3.1, описывающий динамику микротрубочек. На основе обобщенной модели оценим энергетические затраты на создание сети, а также выигрыш от ее использования для переноса эндосом.

### 3.2.1. Оценка скорости активного переноса веществ

Оценим время, необходимое для переноса эндосом к целевой области вблизи ядра клетки. На сегодняшний день наибольший объем данных получен о ранней стадии развития эндосом, т.е. о ранних эндосомах [42; 56; 60]. По этой причине везде далее под эндосомами будут подразумеваться именно ранние эндосомы. Среднее время жизни ранних эндосом составляет примерно от двух до 10 минут [60; 61].

Направление переноса эндосом не является постоянным в течение жизни эндосомы. Эндосомы могут двигаться по микротрубочкам к их началу, концу или оставаться неподвижными. При этом скорость переноса также непостоянна и меняется по мере созревания эндосомы. Поскольку в клетке одновременно находятся эндосомы различных степеней созревания, а также в силу неравномерности распределения компонент клетки, обеспечивающих перенос (см. [41]), совокупность эндосом в клетке определяет множество различных векторов мгновенных скоростей переноса.

Используя опубликованные данные об этих скоростях в клетках HeLa [62], построим функцию распределения, где случайной величиной выступает время преодоления эндосомой полного пути от наружной мембраны к ядру (или области вблизи ядра, например эндоплазматическому ретикулуму). Используем следующие эмпирические оценки относительно подвижности эндосом:

1. Эндосома движется в среднем 22% времени [42].
2. Отношение времени движения к ядру ко времени движения от ядра составляет 3 к 1 [42].
3. Отношения длительности времени движения ко времени неподвижности и времени движения к ядру ко времени движения от ядра не зависят от скорости движения эндосом.

Также предположим, что функция распределения мгновенных скоростей эндосом является функцией распределения мгновенных скоростей для отдельной эндосомы.

Сокращая во второй оценке одну долю времени движения от ядра с одной долей времени движения к ядру, получим, что в среднем эндосома движется в одном направлении (к ядру) 2 доли из 4, т.е. 50%. Применяя теперь первую оценку, получим долю времени движения, равную  $0,22 \cdot 0,5 = 11\%$  времени. Ины-

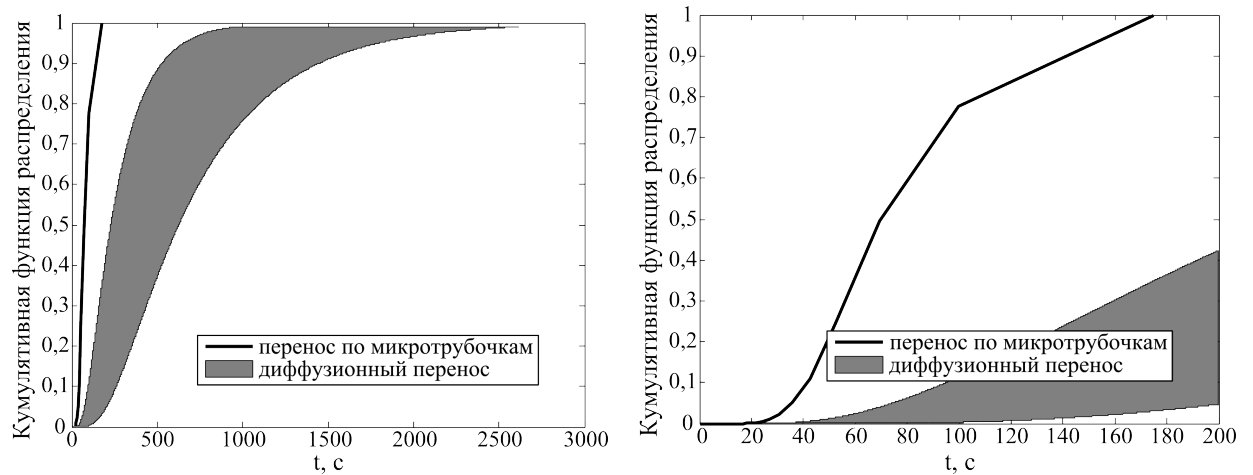


Рисунок 3.2 — Кумулятивная функция распределения вероятности прохождения эндосомой расстояния 5 мкм к заданному моменту времени для двух механизмов переноса. Линией обозначена функция для переноса эндосом по микротрубочкам, закрашенной областью — множество возможных значений соответствующей функции при моделировании диффузии. Справа — участок графика на отрезке времени до 200 с в увеличенном масштабе.

ми словами, можно допустить, что эндосома движется к ядру равномерно со скоростью в 11% от первоначальной мгновенной скорости. Таким образом, если  $f_{s_{run}}(v)$  — плотность вероятности мгновенной скорости переноса, то плотность вероятности средней скорости равна  $f_{s_{av}}(u) = f_{s_{run}}(v)|_{v=u/(0,11)}$  с соответствующей перенормировкой. Принимая диаметр клетки за 20 мкм, а диаметр ядра за 10 мкм и считая, что эндосоме необходимо пройти путь от внешней мембраны до ядра, получим функцию плотности для времени  $t$  прохождения расстояния  $s = 5$  мкм, равную  $f_T(t) = f_{s_{av}}(v)|_{v=s/t}$  с точностью до перенормировки. Интегрируя эту плотность от 0 до  $t$ , получим  $F_T(t) = \int_0^t f_T(\xi)d\xi$  — кумулятивную функцию распределения вероятности прохождения 5 мкм к заданному моменту времени.

### 3.2.2. Оценка скорости диффузионного переноса веществ

Для оценки скорости диффузионного переноса эндосом был проведен следующий вычислительный эксперимент. Предположим следующее:

- Диффузия является единственным механизмом переноса.
- Изначально все переносимое вещество сосредоточено в точке внутри клетки вблизи наружной мембраны.
- Вещество поглощается вблизи ядра.

Исходя из этих допущений была построена континуальная модель переноса на основе уравнения диффузии. Пусть задана область  $\Omega = \{(x,y,z) | r^2 < x^2 + y^2 + z^2 < R^2\}$ , в которой осуществляется перенос,  $R$  - радиус клетки,  $r$  - радиус ядра.  $\Omega$  ограничено двумя сферами  $\Gamma_{out} = \{(x,y,z) | x^2 + y^2 + z^2 = R^2\}$  и  $\Gamma_{int} = \{(x,y,z) | x^2 + y^2 + z^2 = r^2\}$ . Тогда модель диффузионного переноса описывается системой уравнений относительно неизвестной концентрации  $c(x,y,z,t)$ :

$$\begin{cases} \frac{\partial c}{\partial t} = d\Delta c, (x,y,z) \in \Omega, \\ \frac{\partial c}{\partial \mathbf{n}}|_{\Gamma_{out}} = 0, \\ c|_{\Gamma_{int}} = 0, \\ c|_{t=0} = \delta(R,0,0), \end{cases}$$

где  $d$  – скалярный постоянный коэффициент диффузии,  $\mathbf{n}$  – внешняя единичная нормаль,  $\delta(x,y,z)$  – дельта-функция Дирака.

Корректность такой постановки хорошо известна (см. [58; 63]).

Радиус клетки  $R$  и радиус ядра  $r$  принимались аналогично разделу 3.2.1 соответственно за 10 и 5 мкм. Коэффициент диффузии оценивался исходя из соотношения Стокса-Эйнштейна, где температура принималась за  $37^\circ C$ , минимальный и максимальный размеры эндосом – соответственно 0,2 и 0,55 мкм [60], коэффициент вязкости цитоплазмы HeLa для крупных (более 86 нм) объектов –  $4,4 \times 10^{-2}$  Па·с [38]. Таким образом, коэффициент диффузии для эндосом может принимать значения от 0,0009 мкм<sup>2</sup>/с до 0,0026 мкм<sup>2</sup>/с.

Вещество в данной модели не поступает извне, поэтому будем считать, что  $\left(1 - \int_{\Omega} c(x,y,z) dx dy dz\right)$  определяет долю поглощенного вещества. Поскольку вещество в данном эксперименте полностью однородно, то долю поглощенного вещества к моменту времени можно рассматривать как кумулятивную функцию распределения вероятности преодоления 5 мкм к заданному моменту времени. Таким образом, модель позволяет получить функцию распределения, аналогичную функции распределения в разделе 3.2.1 (см. рис. 3.2). Как видно из графика, микротрубочки обеспечивают более быстрый перенос эндосом.

Оценим увеличение скорости переноса с использованием микротрубочек для крайних случаев значения коэффициента диффузии, т.е. для левой и правой границы закрашенной области рис. 3.2. В качестве оценки увеличения скорости используем  $n = \underset{\lambda}{\operatorname{argmin}} \|F_{T_{mt}}(t) - F_{T_{dif}}(\lambda t)\|_{L_2(0,\infty)}$ , где  $F_{T_{mt}}(t)$  и  $F_{T_{dif}}$  - функции распределения из разделов 3.2.1 и 3.2.2 соответственно для переноса по микротрубочкам и диффузионного переноса. При максимальном значении коэффициента диффузии  $n = 3,4$ , при минимальном значении  $n = 9,4$ . Заметим, что минимизация отклонения только по области линейной части функции  $F_{T_{mt}}$  (от значения 0,1 до 0,9) дает близкие значения: 3,38 и 9,29. Таким образом, если дополнительно предположить ограниченность одновременно находящегося в клетке вещества, данные значения будут определять отношения скоростей доставки веществ при разных механизмах переноса.

### 3.2.3. Оценка энергетических затрат и выигрыша от использования микротрубочек для переноса веществ

На основе математической модели, описанной в секции 3.1, оценим выигрыш и затраты энергии от использования клеткой микротрубочек для переноса веществ.

В рамках всего организма эффективность клетки определяется, в частности, эффективностью поглощения и выделения ею определенных веществ (холестерола гепатоцитами, питательных веществ в эпителии кишечника и т. д.). Таким образом, энергия, затрачиваемая клеткой, "окупается" за счет работы в интересах всего организма, например, по поглощению, выведению или преобразованию веществ. Иными словами, за счет работы клетки организм способен получать в среднем столько же энергии в расчете на одну клетку, сколько она затрачивает на поддержание своей жизнедеятельности. Поскольку как поглощение, так и выделение крупномолекулярных веществ требует переноса по микротрубочкам, будем считать, что энергетический выигрыш от использования микротрубочек определяется эффективностью переноса поглощенных клеткой веществ.

Наибольшая скорость поглощения веществ достигается при использовании рецепторно-опосредованного способа поглощения, при котором захваты-

ваются специфичные рецепторам вещества. При этом вещества проникают в клетку в специальных областях внешней мембраны клетки, называемых клатрин-окаймленными ямками. Допустим, что перенос вещества осуществляется микротрубочками, если в окрестности клатрин-окаймленной ямки есть микротрубочка, соединяющая данную ямку с целевой областью доставки. В противном случае перенос осуществляется за счет диффузии. Если  $N$  — мощность, потребляемая клеткой, а  $\gamma$  — отношение скорости диффузионного переноса к скорости переноса по микротрубочкам, то  $\gamma N$  — выраженная в мощности оценка полезности клетки, в которой единственным механизмом переноса является диффузия. Если теперь допустить, что скорость доставки меняется линейно в зависимости от доли  $\alpha$  клатрин-окаймленных ямок, перенос из которых осуществляется микротрубочками, то получим, что мощностная полезность клетки составляет  $\gamma N + \alpha(N - \gamma N)$ . Таким образом, выигрыш от использования микротрубочек составляет  $\alpha(1 - \gamma)N$ .

Величину  $\gamma$  оценим, исходя из результатов раздела 3.2.2. В дальнейших экспериментах использовались результаты для наибольшей скорости диффузии, т.е.  $\gamma = 1/3,4$ . Значение величины мощности клетки принималось за  $N = 3 \times 10^{-11}$  Вт, что соответствует значению мощности культивируемых клеток [64]. Величину  $\alpha$  определим далее, как результат расчетов модели.

Затраты энергии на создание и поддержание системы, осуществляющей перенос, определим исходя из следующих соображений:

1. Микротрубочка состоит из димеров тубулина, на присоединение каждого димера расходуется энергия гидролиза одной молекулы ГТФ.
2. Микротрубочка содержит 13 параллельных нитей димеров [41].
3. Диаметр молекулы тубулина составляет 4 нм [65].

В результате затраты на создание одного микрометра микротрубочки составляют  $1,04 \times 10^{-16}$  Дж. Итоговое значение потребляемой энергии определяется суммарной скоростью роста всех микротрубочек в клетке.

Для оценки доли  $\alpha$  клатрин-окаймленных ямок, перенос из которых осуществляется микротрубочками, и суммарной скорости роста/распада микротрубочек в клетке использовалась следующая агентная стохастическая модель, являющаяся развитием модели, описанной в секции 3.1<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>В модели, описанной в секции 3.1, конец микротрубочки всегда растет, а начало сокращается. Модель, которая используется в данном разделе, дополнительно предполагает возможность сокращения конца и неподвижности начала.

Клетка, как и в предыдущем эксперименте, моделировалась областью  $\Omega = \{(x, y, z) | r^2 < x^2 + y^2 + z^2 < R^2\}$ , где  $r$  и  $R$  равны 5 и 10 мкм соответственно. Агентами модели являются клатрин-окаймленные ямки и микротрубочки.

Клатрин-окаймленные ямки моделируются окружностями радиусом 75 нм (радиус клатрин-окаймленных ямок в клетках мыши и цыпленка [39]). Клатрин-окаймленные ямки случайно распределяются по внешней границе  $\Omega$  (без взаимопересечений), и их координаты не изменяются в течение всего численного эксперимента.

Микротрубочки моделируются отрезками. Начало и конец микротрубочки находятся в одном из двух состояний: стабильном или сокращающемся. В стабильном состоянии конец микротрубочки растет со скоростью  $g_p$ , начало микротрубочки неподвижно и находится в точке с нулевыми координатами. При этом конец, достигший границы клетки, не растет вне зависимости от текущего состояния. В разрушающемся состоянии конец сокращается со скоростью  $s_p$ , начало сокращается со скоростью  $s_m$ . Изначально начало и конец всех микротрубочек находятся в стабильном состоянии. Переход на данной итерации от стабильного состояния к сокращающемуся для начала и конца является случайным. Вероятность изменения состояния для конца, находящегося вне клатрин-окаймленной ямки, составляет  $\xi_p$ , для конца, находящегося в клатрин-окаймленной ямке, —  $\xi_p \xi_s$ , для начала —  $\xi_m$ . Будем считать, что если в клатрин-окаймленной ямке находится хотя бы одна микротрубочка, то перенос веществ из нее осуществляется микротрубочками. Такие клатрин-окаймленные ямки будем называть активными. Таким образом, в модели используется гипотеза селективной стабилизации [66], в которой предполагается существование защиты от распада тех микротрубочек, которые вовлечены в активные процессы (например, переноса) в данный момент времени. Заметим, что хотя в реальной клетке микротрубочка может несколько раз переключаться между ростом и распадом, в модели возможен только один переход для каждого из концов микротрубочки. Игнорирование множественности переходов в модели объясняется тем, что два и более переходов имеют вероятность более высокого порядка малости, чем один переход.

На каждой итерации осуществляются следующие действия с микротрубочками:

1. Рост или распад начала и конца в зависимости от состояния.

2. Устранение микротрубочек, длина которых обратилась в ноль в результате распада.
3. Образование  $\nu$  новых микротрубочек нулевой длины в начале координат, направление роста каждой микротрубочки определяется случайной величиной, имеющей равномерное распределение по всем направлениям.
4. Переключение состояний концов микротрубочек.

Использовались следующие значения параметров:

- Число клатрин-окаймленных ямок – 1442. Оценка получена исходя из площади поверхности клетки, радиуса ямки и занимаемой ямками доли поверхности мембраны 2% [67].
- Скорости роста и распада микротрубочек:  $g_p = 2,5$  мкм/мин,  $s_p = 20$  мкм/мин,  $s_m = 30$  мкм/мин [68].
- Параметры вероятности переключения состояний концов микротрубочек:  $\xi_p, \xi_s, \xi_m$  принимают значения из множества  $\{0,0005, 0,0006, 0,0007, 0,0008, 0,0009, 0,001, 0,002, 0,003, 0,004, 0,005, 0,006, 0,007, 0,008, 0,009, 0,01\}$ . При расчетах использовались все  $15^3$  комбинаций. Эксперименты со значениями этих параметров  $\xi_p, \xi_s, \xi_m > 0,01$  не проводились по причине малого количества активных клатрин-окаймленных ямок (доля порядка  $10^{-3}$ ).
- Скорость появления новых микротрубочек: использовалось значение  $\nu = 100$  ед./с. Данное значение достаточно произвольно, однако позволяет исследовать вид зависимости энергетического выигрыша от затрат.

С помощью вычислительных экспериментов изучена динамика сети микротрубочек. После длительного моделирования характеристики сети стабилизировались. Число активных клатрин-окаймленных ямок, затраты энергии на создание и поддержание сети оценивались исходя из их значения в стабильном состоянии. Время формирования сети оценивалось как время от начала эксперимента до момента, когда число активных клатрин-окаймленных ямок впервые отличается от стационарного значения менее, чем на 1%.

В результате моделирования (см. рис. 3.3) получено, что более высокий выигрыш в энергии от использования микротрубочек требует больших затрат на создание и поддержание сети.



Заметим, что сеть микротрубочек, обеспечивающая большой энергетический выигрыш, требует больше времени для формирования. Если допустить, что клетке нужно от часа до четырех часов для прихода в нормальное функциональное состояние, которое требует сформировавшейся сети, то получим одновременно и ограничение на энергетический выигрыш от использования микротрубочек (см. рис. 3.3).

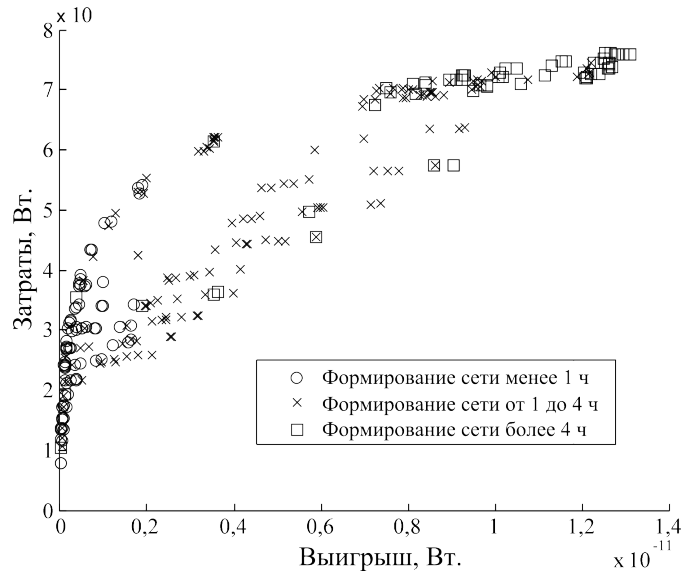


Рисунок 3.3 — Соотношение между затратами на создание и поддержание сети микротрубочек и выигрышем от использования микротрубочек как сети, по которой осуществляется перенос, полученное в результате моделирования.

Квадратиками обозначены эксперименты, в которых сеть микротрубочек формируется более четырех часов, крестиками — от часа до четырех часов, кружочками — менее одного часа.

Заметим, что предложенные в данном разделе оценки требуют уточнения. Оценка затрат на перенос, скорее всего, увеличится, поскольку помимо создания микротрубочек система переноса расходует энергию на другие процессы, например на синтез и перенос молекулярных моторов. Оценка же энергетического выигрыша может быть уменьшена, поскольку перенос веществ зависит не только от сети микротрубочек, но также имеет в себе множество других этапов: синтез и вывод на поверхность клетки рецепторов, втягивание участков мембраны, формирование эндосом, утилизация веществ [39]. В силу этого, выигрыш от использования сети составляет лишь некоторую долю от общей мощности метаболизма клетки, используемой в этом разделе. Поэтому оценка абсолютного значения выигрыша может быть пропорционально уменьшена. Результаты

данного раздела являются первым приближением для оценки эффективности внутриклеточного переноса и могут быть использованы как основа для дальнейшего изучения вопроса.

Используя гипотезу о том, что в среднем энергетический выигрыш всего организма от работы клетки сравним с энергетическими затратами на поддержание жизнедеятельности и функционирования клетки, можно предположить, что уточненные оценки затрат и выигрыша будут иметь близкие значения. Тогда разность выигрыша и затрат представляется разумной мерой эффективности переноса. В задаче оптимального управления, в которой внутриклеточный перенос – управляемый объект, ограниченный математической моделью, данная мера эффективности может выступать критерием эффективности управления. Выбор управления в данном случае ограничен возможностями воздействия на внутриклеточные процессы. Для внутриклеточного переноса таким воздействием может быть изменение экспрессии молекулярных моторов или иных молекулярных структур, контролирующих динамику переноса и сортировки (например, белков  $gab5$ ,  $gab4$ ,  $pi3p$  [69]).

### **3.3. Математическое моделирование процессов переноса веществ в клетке с геометрически реалистичной сетью микротрубочек**

Вопрос влияния сети микротрубочек как единого целого на внутриклеточный перенос изучен фрагментарно и остается объектом исследования математических моделей, основанных на различных гипотезах.

В разделах 3.1 и 3.2 исследовалась роль динамической нестабильности микротрубочек. Однако сеть микротрубочек в описанных выше моделях формировалась искусственно, что не позволяет изучить роль реальной геометрии сети во внутриклеточном переносе. Время жизни микротрубочки составляет несколько сотен секунд [46], что позволяет на сравнительно коротких промежутках времени считать сеть статичной. Поэтому в качестве приблизительного вида сети микротрубочек на промежутках времени до 100 секунд можно использовать фотографии.

В данном разделе предлагается изучить влияние статичной сети микротрубочек (т.е. их фиксированного геометрического расположения) на перенос

эндосом в клетках A431. Для этого сначала обрабатываются фотографии микротрубочек в данном типе клеток и рассчитывается поле скоростей переноса веществ. Поле скоростей выступает в качестве конвективного коэффициента в модели, описываемой системой уравнений конвекции-диффузии. Для этого используется пространственная математическая модель переноса эндосом в клетке.

### 3.3.1. Оценка геометрических характеристик сети микротрубочек

В данном разделе приводятся результаты обработки фотографий микротрубочек, опубликованных в рамках проекта Human Protein Atlas [7]. Используются две наиболее четкие фотографии микротрубочек в клетках A431.

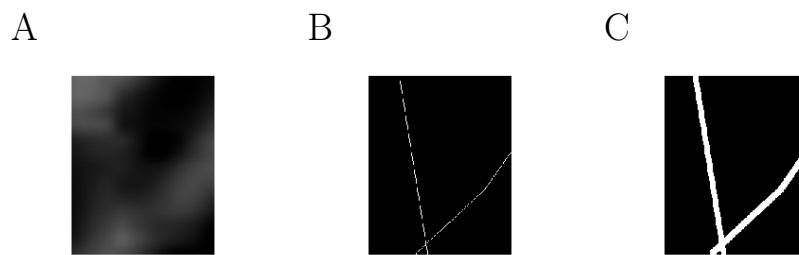


Рисунок 3.4 — Сегментация микротрубочек. А: Фрагмент исходной фотографии [7]. В: Сегментированные микротрубочки (тонкие микротрубочки). С: Микротрубочки с восстановленной физиологической шириной.

Основная проблема с использованием фотографий микротрубочек состоит в том, что их ширина на фотографиях превосходит их реальную ширину в несколько раз. По этой причине перед использованием в модели изображения сначала были расширены в 20 раз (на исходных изображениях один пиксель соответствовал 80 нм), а затем на них вручную были выделены микротрубочки линиями толщиной в один пиксель (назовем их тонкими микротрубочками). Тонкие микротрубочки образуют бинарную маску. Добавляя к изображению пиксели, находящиеся не дальше половины диаметра микротрубочек ( $25/2$  нм [41]) от данной маски, можно получить изображение с реальной шириной микротрубочек (см. рис. 3.4). Недостатком такого подхода является то, что близ-

ко расположенные микротрубочки сливаются на исходном изображении в одну линию, на которой выделяется только одна микротрубочка. В некоторых типах клеток (например, *Ustilago Maydis*) микротрубочки образуют связки, однако в A431 такое поведение для них не характерно.

Таблица 6 — Оценка геометрических характеристик сети микротрубочек, полученная по восстановленным по фотографиям конфигурациям сети.

	клетка 1	клетка 2
площадь клетки	2825 мкм <sup>2</sup>	1601 мкм <sup>2</sup>
суммарная длина микротрубочек	4656 мкм	2294 мкм

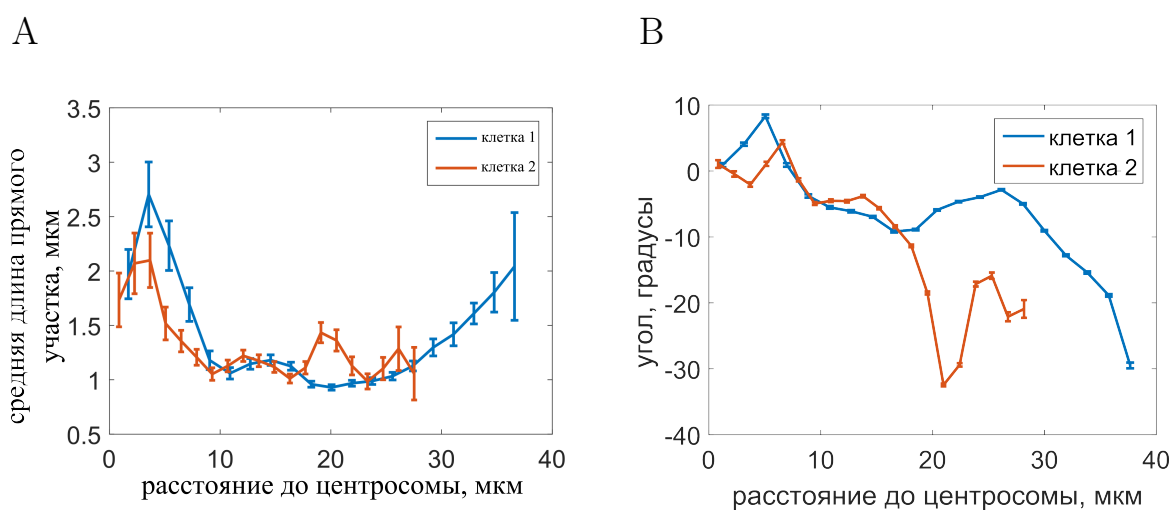


Рисунок 3.5 — Геометрические характеристики сети микротрубочек. А: Средняя длина сегментов микротрубочек между пересечениями с другими микротрубочками. В: Средний угол между микротрубочками и вектором до центра организации микротрубочек.

Выделенные на изображениях микротрубочки позволяют изучить геометрические свойства сети. В таблице 6 приводятся данные о суммарной длине микротрубочек. Приведем также данные о средней длине сегмента микротрубочек между пересечениями с другими микротрубочками. На рис. 3.5 изображена зависимость данной характеристики от расстояния до центра организации микротрубочек.

Рассматривалась также следующая характеристика: для каждой точки на микротрубочке вычислялся угол (острый) между микротрубочкой и отрезком, соединяющим данную точку с центром организации микротрубочек. Зависи-

мость данной характеристики от расстояния до центра организации микротрубочек изображена на рис. 3.5.

### 3.3.2. Вычисление поля скоростей переноса

На основе изображения с тонкими микротрубочками вычислялось поле скоростей переноса веществ для дальнейшего использования в модели. Сначала вычислялось поле скоростей для пикселей (т.е. ячеек). По нему рассчитывалось поле скоростей для границ пикселей (т.е. ребер). Вычисление поля скоростей для пикселей производилось в три этапа:

1. Сначала для каждого пикселя, принадлежащего бинарной маске тонких микротрубочек, определяется набор допустимых направлений, т.е. векторов из текущего пикселя (центра ячейки) маски до тех пикселей из маски, до которых расстояние Чебышева составляет ровно 5 (т.е. расположенных в 5 шагах шахматного короля).
2. Вычисляется средний вектор по векторам текущих направлений, образующих острый угол с вектором из текущего пикселя маски до пикселя центра организации микротрубочек (т.е. направленных к центру организации микротрубочек). Направление этого вектора выбирается за направление поля скоростей к центру клетки в данном пикселе. Аналогично по векторам, направленным от центра организации микротрубочек, рассчитывается поле скоростей переноса к границе клетки. Поля скоростей, построенные таким образом, назовем полями скоростей тонких микротрубочек.
3. Далее для всех пикселей, удаленных от маски тонких микротрубочек не более, чем на  $d/2$  (под  $d$  здесь понимается диаметр переносимых частиц, например, эндосом), соответствующее поле скоростей (в одну или в другую сторону) рассчитывается как среднее значение поля скоростей тонких микротрубочек по всем пикселям маски, удаленным от текущего пикселя не более, чем на  $d/2$ .

Поле скоростей для границ пикселей (ребер) рассчитывались следующим образом (опишем только алгоритм для вертикальных границ, для горизонтальных алгоритм аналогичный):

- Если первая компонента (х-компонента) поля скоростей в левом и правом пикселе одного знака, то для их общего ребра значение первой компоненты поля скоростей принималось равным значению поля скоростей в ячейке, взятой против потока.
- Если первая компонента поля скоростей для левого пикселя положительна, а для правого – отрицательна, то для ребра значение первой компоненты поля скоростей принималось равным их полусумме.
- В противном случае значение поля скоростей для ребра принималось равным нулю.

Значение второй компоненты поля скоростей для вертикальных ребер всегда принималось равным нулю.

Рассчитанное таким образом поле скоростей выступает в качестве коэффициента конвекции в уравнениях переноса в модели, описанной ниже.

### 3.3.3. Описание математической модели

Модель является развитием модели переноса, описанной в разделе 3.1. Модель состоит из двух уравнений переноса, описывающих движение в сторону начала и конца микротрубочек, и уравнения диффузии, описывающего свободную диффузию веществ. Дополнительно каждое уравнение содержит слагаемые, описывающие переход между состояниями. Таким образом, модель представляет собой двумерное обобщение модели, описанной в [70], в котором поле скоростей рассчитывается в соответствии с конфигурацией сети микротрубочек:

$$\begin{cases} \frac{\partial c_m}{\partial t} = -\operatorname{div}(\mathbf{V}_m c_m) + \alpha_{pm} c_p + \alpha_{fm} c_f - (\alpha_{mp} + \alpha_{mf}) c_m, & \text{в } \Omega_{mt} \\ \frac{\partial c_p}{\partial t} = -\operatorname{div}(\mathbf{V}_p c_p) + \alpha_{mp} c_m + \alpha_{pf} c_f - (\alpha_{pm} + \alpha_{pf}) c_p, & \text{в } \Omega_{pt} \\ \frac{\partial c_f}{\partial t} = d\Delta c_f + \alpha_{mf} c_m + \alpha_{pf} c_p - (\alpha_{fm} + \alpha_{fp}) c_f, & \text{в } \Omega, \end{cases} \quad (3.4)$$

где индексы  $m, p, f$  соответствуют веществу, переносимому от периферии к центру клетки, от центра к периферии клетки и свободно диффундирующему веществу соответственно,  $c_\xi$  ( $\xi = m, p, f$ ) – плотность веществ в состоянии  $\xi$ ,  $\alpha_{\xi\eta}$  ( $\xi = m, p, f, \eta = m, p, f, \xi \neq \eta$ ) – скорость перехода веществ из состояния  $\xi$  в

состояние  $\eta$ ,  $\mathbf{V}_\xi$  ( $\xi = m, p$ ) – поле скоростей переноса веществ в состоянии  $\xi$ ,  $d$  – скалярный постоянный коэффициент диффузии. При этом под областью  $\Omega_{mt}$  понимается область с ненулевым полем скоростей (физически данная область соответствует области, в которой перенос веществ осуществляется по микротрубочкам), а  $\Omega$  – вся клетка. Таким образом,  $\Omega_{mt} \in \Omega$ .

В уравнении для  $c_f$  используются  $c_m$  и  $c_p$ , заданные только в  $\Omega_{mt}$ , в  $\Omega \setminus \Omega_{mt}$  доопределим  $c_m$  и  $c_p$  нулем.

В качестве граничных условий использовались нулевые значения полного потока через границу:

$$(\mathbf{V}_m c_m, \mathbf{n}) = 0, (\mathbf{V}_p c_p, \mathbf{n}) = 0, x \in \partial\Omega_{mt},$$

$$(d\nabla c_f, \mathbf{n}) = 0, x \in \partial\Omega,$$

где  $\vec{n}$  – внешняя нормаль к границе области.

В силу постановки уравнений системы в различных областях, проверка корректности постановки представляется неочевидной, а корректность каждого уравнения системы в отдельности не ведет автоматически к корректности задачи в целом. Отметим однако, что при конкретном выборе параметров в результате дискретизации имеем систему линейных уравнений с единственным численным решением на каждом шаге по времени.

Начальное распределение эндосом было выбрано исходя из следующих соображений:

- Эндосома движется в среднем 22% времени [42].
- Для треков длиной более 2 мкм отношение количества треков, направленных к центру организации микротрубочек, к количеству треков, направленных от центра организации микротрубочек, составляет 3 к 1 [42].

Исходя из этих замечаний, были выбраны следующие начальные условия:  $c_m(t = 0) = 3/4 \times 0.22 \times e_{tot}/|\Omega_{mt}|$ ,  $c_p(t = 0) = 1/4 \times 0.22 \times e_{tot}/|\Omega_{mt}|$ ,  $c_f(t = 0) = 3/4 \times 0.22 \times e_{tot}/|\Omega|$ , где  $e_{tot}$  означает общее количество эндосом в клетке (использовалось значение  $e_{tot} = 100$ ), а  $|\Omega|$  означает площадь соответствующей области.

### 3.3.4. Настройка параметров модели

Модель настраивалась на экспериментальные значения чистой скорости (net speed) эндосом для различных промежутков времени в клетках A431. Настройка производилась в несколько этапов.

1. На первом этапе на основе опубликованных данных были оценены следующие параметры: модули скорости движения к центру организации микротрубочек  $v_m$  и от него  $v_p$ , коэффициент диффузии  $d$ , а также приближенно были оценены параметры перехода между состояниями  $\alpha_{mp}, \alpha_{pm}$ .
2. Далее оценивались параметры  $\alpha_{mf}, \alpha_{fm}, \alpha_{pf}, \alpha_{fp}$ . Значения выбирались как результат оптимизации. Функция ошибки состоит из двух слагаемых. Первое слагаемое равно среднему относительному отклонению чистой скорости, полученной в результате моделирования, от экспериментальной чистой скорости. Второе слагаемое равно относительному отклонению доли диффундирующего (свободного) вещества (эндосом)  $\gamma_f$ , полученной в результате моделирования, от экспериментальной.
3. Оптимизация проводилась по шести параметрам  $\alpha_{mp}, \alpha_{pm}, \alpha_{mf}, \alpha_{fm}, \alpha_{pf}, \alpha_{fp}$  с аналогичной предыдущему пункту функцией ошибки.
4. Оптимизация проводилась аналогично предыдущему пункту, однако функция ошибки содержала только первое слагаемое.

Поэтапная настройка необходима, чтобы избежать „застревания“ процесса минимизации ошибки в локальных максимумах. Оптимизация проводилась со 100 случайных начальных точек и в пределах от 0 до 3, если значение параметра неизвестно, и от  $0.5\alpha$  до  $1.5\alpha$ , если значение параметра  $\alpha$  было оценено на предыдущем этапе.

- Первоначальные оценки параметров были выбраны следующим образом:
- Скорости перехода от движения к центру к движению к внешней границе  $\alpha_{mp}$  и от движения к границе к движению к центру  $\alpha_{pm}$  были оценены исходя из времени движения до изменения направления в клетках *Dictyostelium*:  $\alpha_{mp} = 1/8.69$  1/с,  $\alpha_{pm} = 1/5$  1/с [71].
  - Модуль скорости движения к началу и концу микротрубочек  $v_m$  и  $v_p$  принимался равным 1 мкм/с, на основе средней скорости движений (run) в *HeLa* клетках [62].



Таблица 7 — Итоговые значения параметров модели.

параметр	обозн.	значение
скорость к центру	$v_m$	1 мкм/с
скорость от центра	$v_p$	1 мкм/с
коэффициент диффузии эндосом	$d$	0.0015 мкм <sup>2</sup> /с
коэффициент диффузии моторов	$d$	10 мкм <sup>2</sup> /с
скорость смены направления: от движения к границе к движению к центру	$\alpha_{pm}$	0.2767 1/с
скорость смены направления: от движения к центру к движению к границе	$\alpha_{mp}$	0.0891 1/с
скорость перехода от неподвижности к движению к границе	$\alpha_{fp}$	0.1299 1/с
скорость перехода от неподвижности к движению к центру	$\alpha_{fm}$	0.5978 1/с
скорость перехода от движения к границе к неподвижности	$\alpha_{pf}$	0.5175 1/с
скорость перехода от движения к центру к неподвижности	$\alpha_{mf}$	2.6761 1/с

- Коэффициент диффузии  $d$  принимался равным 0.0015 мкм<sup>2</sup>/с для эндосом [12] и 10 мкм<sup>2</sup>/с для молекулярных моторов [53].
- Доля неподвижных эндосом  $\gamma_f$  составляет 0.78 по оценкам в работе [42].
- Пределы значений  $\alpha_{mf}$ ,  $\alpha_{fm}$ ,  $\alpha_{pf}$ ,  $\alpha_{fp}$  от 0 до 3 представляются разумными, поскольку оценки скорости перехода от неподвижности к движению и наоборот в HeLa клетках составляют 1/3.8 1/с и 1/0.76 1/с соответственно [62].

Итоговые значения параметров приведены в таблице 7.

### 3.3.5. Результаты моделирования

#### Моделирование переноса эндосом

В результате моделирования динамики эндосом была получена оценка значений чистой скорости для различных промежутков времени наблюдения (см. рис. 3.6). Результаты моделирования близки к экспериментальным данным по абсолютным значениям, однако наблюдаются качественные отличия. Эти отличия (рост чистой скорости на небольших промежутках времени, резкое падение чистой скорости на 100 секундах наблюдения) могут быть обусловлены неучтенными в модели дополнительными реакциями. Однако результаты моделирования демонстрируют падение чистой скорости с ростом промежутка времени наблюдения.

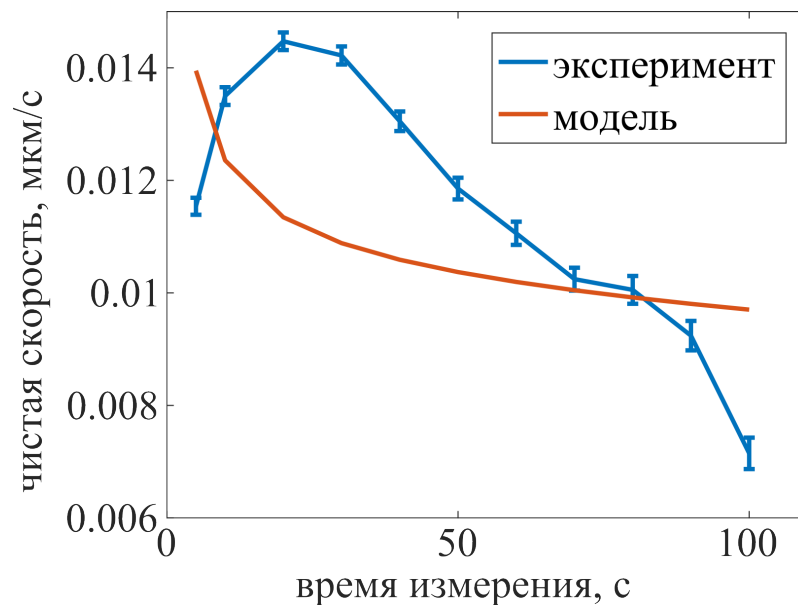


Рисунок 3.6 — Значения чистой скорости эндосом, полученные экспериментально и в результате моделирования.

Современные представления о движении эндосом допускают, что длительному движению эндосом препятствуют встречи с эндоплазматическим ретикуломом и пересечениями микротрубочек [72]. Модель, описанная в данной работе, также позволяет выделить геометрическое расположение микротрубочек (кривизну) как дополнительное замедляющее препятствие.

## Моделирование переноса молекулярных моторов

Используя параметры модели, описывающие движение центру ( $\alpha_{ms}, \alpha_{sm}$ ), можно описать движение молекулярных моторов, перемещающихся по микротрубочкам к их началу, т.е. к центру организации микротрубочек. Если допустить, что основную массу таких моторов представляют динеины, то можно считать, что модель описывает динамику динеинов в клетке. В результате моделирования была получена динамика моторных белков данного типа в клетке, стационарное распределение плотности которых в зависимости от расстояния до центра организации микротрубочек представлено на рис. 3.7. Отметим, что плотность моторов слабо изменяется в зависимости от расстояния до центра организации микротрубочек, что означает, что диффузия является достаточно быстрым механизмом перераспределения моторов в клетках данного типа. Однако вблизи центра организации (менее 10 мкм) наблюдается незначительный пик. В то же время скорость эндосом в среднем падает на этих расстояниях (см. рис. 3.8). Учитывая, что скорость переноса эндосом определяется в результате конкуренции моторов („перетягивание каната“), а динеины имеют относительно высокую скорость передвижения, падение скорости не ожидалось бы при повышении концентрации динеинов. Таким образом, результаты указывают на возможную неполноту описания движения динеинов. Возможно, что имеет место перенос моторов, движущихся к центру, моторами других типов (как, например, в клетках *Ustilago Maydis* [53]), или же они переносятся в качестве пассивного груза на эндосомах. Стоит отметить, что падение скорости может быть вызвано другими причинами, например, повышением количества эндоплазматического ретикулума вблизи ядра клетки.

Таким образом, был описан пространственный вариант модели „gun-rest“ [62] с реалистичным описанием сети микротрубочек на коротком промежутке времени. Использование реалистичной геометрии сети позволило выявить дополнительный фактор замедления движения веществ, помимо замедления эндоплазматическим ретикуломом и пересечениями микротрубочек.

Также рассмотрена динамика пространственного распределения молекулярных моторов в клетке. Из результатов моделирования можно сделать вывод о том, что диффузия достаточно быстро перераспределяет моторы в клетках A431, в отличие от более вытянутых клеток, таких как нейроны или клетки

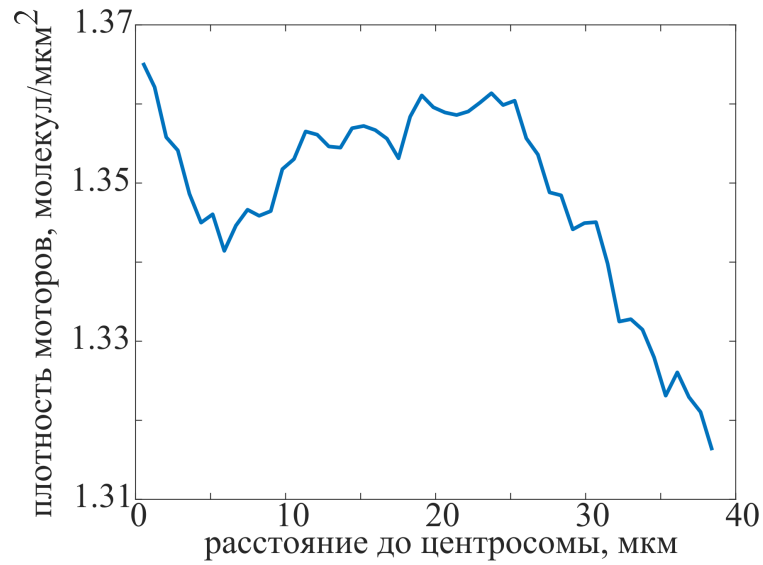


Рисунок 3.7 — Пространственное распределение моторов, движущихся по направлению к центру организации микротрубочек, в зависимости от расстояния до центра организации микротрубочек, полученное в результате моделирования.

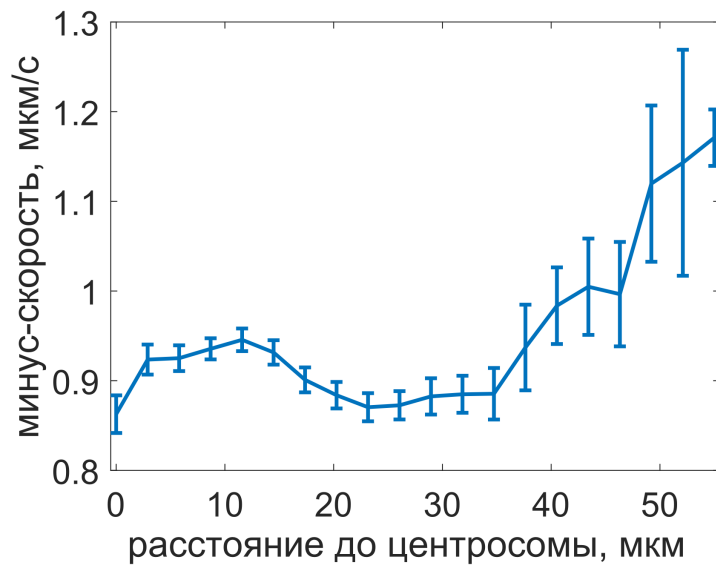


Рисунок 3.8 — Экспериментальные значения скорости эндосом.

*Ustilago Maydis* [53]. Однако это не исключает возможности существования дополнительных механизмов перераспределения моторов: перенос в качестве груза моторами, движущимися в обратном направлении или как пассивного груза на эндосомах.

### **3.4. Численные алгоритмы и принцип максимума в моделях переноса веществ в клетке**

#### **3.4.1. Численные алгоритмы**

В качестве метода дискретизации уравнений модели используется метод конечных объемов с линейной двухточечной схемой дискретизации потока и неявная схема дискретизации по времени.

Во всех численных экспериментах по проверке адекватности модели в данном разделе используются равномерные прямоугольные сетки, стороны ячеек параллельны осям координат, а диффузия одинакова во всех направлениях (т.е. тензор диффузии представляет собой диагональную матрицу). Поэтому линейная двухточечная дискретизация потока аппроксимирует реальный поток.

#### **3.4.2. Принцип максимума**

Как было отмечено в разделе 1.3.3, решение модели внутриклеточного переноса веществ, основанной на уравнениях конвекции-диффузии, не удовлетворяет дискретному принципу максимума. Причиной этого является знакопеременная дивергенция поля скоростей, из-за чего член  $\text{div}(\mathbf{V})u$  выступает как источник веществ. Однако данный источник является физически оправданным: рост или падение плотности веществ в областях внутри расчетной области обусловлены направлением переноса.

Численная схема конечных объемов с линейной двухточечной дискретизацией потока приводит к численному решению, удовлетворяющему принципу

максимума для задачи конвекции-диффузии с неотрицательной дивергенцией поля скоростей. Поэтому причиной локальных максимумов и минимумов численного решения внутри области можно считать вид скоростей переноса, обусловленный конфигурацией микротрубочек в клетке.

### 3.4.3. Численный анализ адекватности модели

Проверка модели, описанной в разделе 3.1, проводилась на трех экспериментальных ситуациях:

1. В первом эксперименте проверялось соблюдение закономерностей переноса эндосом. В качестве экспериментальных данных использовались количественные характеристики переноса липопротеинов низкой плотности в гепатоците.
2. Во втором эксперименте проверялся блок модели, описывающий динамику плотности веществ. Моделировался перенос эндосом, содержащих фактор роста нервов, в клетке, вытянутой в одном из измерений (аксоне).
3. Блок модели, описывающий динамику микротрубочек, проверялся на основе численного эксперимента по моделированию веретена деления.

Результаты численных экспериментов сравнивались с экспериментальными данными.

### Проверка выполнения закономерностей переноса веществ в клетке

**Описание эксперимента** Первый численный эксперимент проверяет, демонстрирует ли модель закономерности переноса веществ, экспериментально описанные в [56]:

- отрицательная корреляция между средним размером и числом эндосом,
- положительная корреляция между общим числом эндосом и их средним расстоянием до ядра,

- отрицательная корреляция между средним размером эндосом и их средним расстоянием до ядра.

Поскольку модель 3.1 – 3.3 не содержит описания динамики размеров эндосом, в рамках данного исследования, на основании отрицательного коэффициента корреляции между средним размером и средним расстоянием до ядра, было принято предположение об уменьшении размера эндосом с постоянной скоростью  $c$ . Таким образом, рассматривалась трехмерная область  $\Omega_c = \Omega \times [s_{min}, s_{max}]$ , где  $s_{min}$  и  $s_{max}$  – соответственно минимальный и максимальный размеры эндосом, при этом уравнение, описывающее динамику плотности эндосом, приобретает вид:

$$\frac{\partial g}{\partial t} - d\Delta_{x,y}g + \operatorname{div}_{x,y}(\mathbf{V}g) - c\frac{\partial g}{\partial s} = f \quad \text{в } \Omega_c,$$

где  $s$  – переменная диаметра эндосом,  $\Delta_{x,y}g = \frac{\partial^2 g}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 g}{\partial y^2}$ ,  $\operatorname{div}_{x,y}(\mathbf{V}g) = \frac{\partial V_x g}{\partial x} + \frac{\partial V_y g}{\partial y}$ ,  $\mathbf{V} = [V_x, V_y]$ .

В качестве  $\Omega$  была выбрана квадратная область со стороной 15 мкм, что соответствует форме гепатоцита [73]. Целевая область  $A$  (лизосомы) представлялась квадратом, сторона квадрата принималась за 3.2 мкм, исходя из объемной доли лизосом в гепатоците [41].

В соответствии с экспериментальной ситуацией [56] вещество поступало в клетку в течение 10 минут, после чего оценивались коэффициенты корреляции. В качестве граничных условий выбрано постоянное положительное условие на поток на левой стороне квадрата  $\Omega$  и нулевой поток на остальной границе расчетной области. Обозначим левую сторону квадрата  $\Omega$  через  $\Gamma_{left}$ , а остальную часть границы  $\Omega$  через  $\Gamma_{rest}$ , т.е.  $\partial\Omega = \Gamma_{left} \cup \Gamma_{rest}$ . Тогда граничные условия можно записать в следующем виде ( $\mathbf{n}$  обозначает внешнюю нормаль):

$$d\frac{\partial g}{\partial \mathbf{n}} + (\mathbf{V}g, \mathbf{n}) = \begin{cases} q, & x \in \Gamma_{left} \times [s_{min}, s_{max}] \times (0, T) \\ 0, & x \in \Gamma_{rest} \times [s_{min}, s_{max}] \times (0, T) \end{cases}$$

$$cg = 0, \quad x \in \Omega \times \{s_{min}, s_{max}\}$$

В качестве функции источников/стоков использовалась следующая функция, описывающая разрушение эндосом в целевой области переноса:

$$f = \begin{cases} -\delta g(x, y, t), & \text{если } (x, y) \in A \\ 0, & \text{иначе,} \end{cases}$$

В качестве начальных условий использовалась тождественно нулевая функция, что соответствует отсутствию эндосом в клетке до начала процесса переноса.

Сведем данную постановку к исходной постановке модели в виде уравнения конвекции-диффузии (только для трехмерного пространства) введением малого коэффициента диффузии  $\epsilon_d$  по переменной  $s$ . Таким образом, для модификации модели для данного вычислительного эксперимента не требуется дополнительного исследования корректности. При этом в выражение потока через границу  $s = s_{min}$  и  $s = s_{max}$  добавится диффузионный поток  $\pm \epsilon_d \frac{\partial g}{\partial s}$  (знак определяется ориентацией нормали).

Проводилось 100 вычислительных экспериментов, параметры возмущались следующим образом: пусть  $p$  – возмущаемый параметр, тогда его значение заменялось на  $p' = p(1 + \xi)$ , где  $\xi$  – случайная величина, равномерно распределенная на отрезке  $[-0.05, 0.05]$  (для каждого параметра использовалась независимая случайная величина). Возмущались следующие величины: скорость переноса эндосом  $v_g$ , скорость роста конца микротрубочки  $v_p$ , скорость распада начала микротрубочки  $v_m$ , скорость поступления вещества в клетку  $q$ , скорость разрушения эндосом в лизосомах  $\delta$ , максимальное число микротрубочек  $n_{max}$ , минимальный  $s_{min}$  и максимальный  $s_{max}$  размеры эндосом, скорость уменьшения размеров эндосом  $c$ .

Таблица 8 — Сравнение коэффициентов корреляции характеристик процесса внутриклеточного переноса веществ, полученных в результате численного моделирования при 100 вычислительных экспериментах и из экспериментальных данных [56].

	$c$	Средний размер – среднее расстояние до ядра	Общее число – средний размер	Общее число – среднее расстояние до ядра
Численное моделир.	0.1 мкм/мин	-0.25	-0.26	0.67
	0.2 мкм/мин	-0.21	-0.32	0.41
	0.3 мкм/мин	-0.33	-0.33	0.60
Экспериментальные данные		-0.36	-0.61	0.42



В результате моделирования были получены коэффициенты корреляции (см. табл. 8). Как видно, качественное поведение предсказано верно, но значения коэффициентов корреляции не совпадают в точности с экспериментальными данными.

**Оценка параметров** Значения всех используемых параметров см. в табл. 9.

Таблица 9 — Параметры модели переноса в гепатоците

Параметр	Обозн.	Значение	Источник
Коэффициент диффузии	$d$	0	
Скорость уменьшения размера эндосом	$c$	0.1, 0.2, 0.3 мкм/мин	
Скорость конца микротрубочки	$v_p$	4 мкм/мин	[74]
Скорость переноса веществ	$v_g$	19.8 мкм/мин	[75]
Коэффициент пропорциональности	$\varepsilon$	0.03 (безразм.)	
Ширина области влияния микротрубочки	$\alpha$	0.33 мкм	[20]
Минимальный диаметр эндосом	$s_{min}$	0.25 мкм	[69]
Максимальный диаметр эндосом	$s_{max}$	1 мкм	[69]
Скорость притока вещества	$q$	1 у.е./мин	
Скорость разрушения эндосом	$\delta$	0.2 мин. <sup>-1</sup>	[4]
Максимальное количество микротрубочек	$n_{max}$	250	[76]

Рассмотрим более подробно оценку значений параметров модели.

- *Коэффициент диффузии  $d$* . В данных экспериментах предполагалось, что роль диффузии в перемещении эндосом мала, поэтому коэффици-

ент диффузии приравнялся к нулю:  $d = 0$ . Вклад диффузии в перенос эндосом оценивается в разделе 3.2. В численных экспериментах для сохранения корректности постановки использовался малый ненулевой коэффициент диффузии.

- *Скорость уменьшения размера эндосом  $s$* . Скорость уменьшения размера эндосом – гипотетический процесс, поэтому оценки для этого параметра не существует, численные эксперименты проводились для значений  $s$  равных 0.1, 0.2 и 0.3 мкм/мин.
- *Коэффициент уменьшения  $\varepsilon$  скорости распада начала микротрубочки в области  $A$* . Оценим приблизительно среднее расстояние  $l_A$ , которое проходит начало микротрубочки в области  $A$ , и среднее расстояние  $l_\Omega$ , проходимое во всей области  $\Omega$ . Пусть микротрубочка появляется в центре области  $A$ . Тогда  $l_A$  можно оценить выражением  $l_A \approx \frac{1}{\pi/4} \int_0^{\pi/4} \frac{1.6}{\cos \alpha} d\alpha \approx 1.8$  мкм. Аналогично  $l_\Omega \approx 8.42$  мкм. Отсюда время сокращения начала микротрубочки вне области  $A$  составляет  $\frac{l_\Omega - l_A}{v_p} \approx 1.655$  минут. Среднее время жизни микротрубочки составляет примерно 15 минут [77]. Таким образом,  $15 - 1.655 = \frac{1.6}{v_p \varepsilon} \Rightarrow \varepsilon = 0.03$ .
- *Скорость притока вещества  $q$* . Поскольку в данном численном эксперименте рассматривается универсальная закономерность переноса, абсолютное значение скорости притока вещества не имеет значения. Поэтому при моделировании использовалось значение  $q = 1$ , измеряемое в условных единицах.

### **Моделирование переноса веществ в вытянутой по одному измерению клетке**

В данном численном эксперименте модель применяется для описания переноса эндосом, содержащих фактор роста нервов (NGF), и поглощения NGF в нервной клетке (или, более точно, в аксоне). Результаты моделирования сравниваются с данными [57].

Первая часть численного эксперимента состоит в применении модели к переносу отдельной эндосомы. Рассматривался фрагмент аксона: в качестве  $\Omega$

использовался прямоугольник 1 мкм на 31 мкм, в котором самый правый квадрат 1 на 1 принимался за область  $A$ . При фиксировании всех параметров кроме скорости переноса минимизировалось отклонение от экспериментальных значений позиций эндосом [57]. В качестве значений параметров использовались параметры из предыдущего эксперимента кроме  $\varepsilon = 0.01$  и  $n_{max} = 100$ . В результате минимизации получены значения 0.81, 1.78, 2.29, 1.21 и 2.29 мкм/с для различных эндосом. Результаты моделирования представлены на рис. 3.9А. Видно, что постоянное значение скорости переноса по микротрубочкам позволяет достаточно хорошо описать перемещение отдельной эндосомы, в то время как скорости различных эндосом могут значительно отличаться.

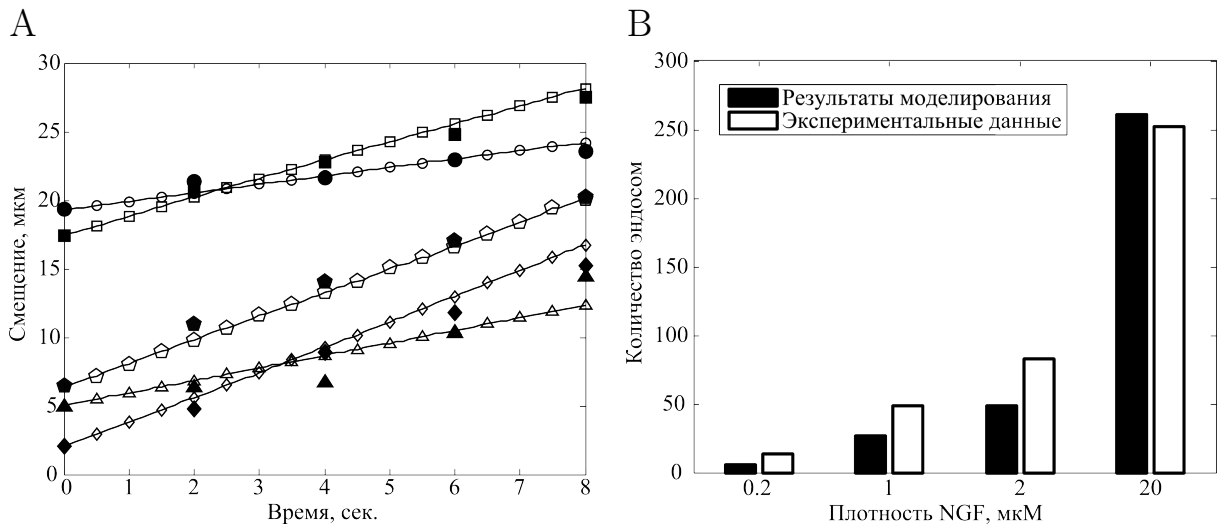


Рисунок 3.9 — Сравнение результатов моделирования поглощения веществ в линейной клетке (аксоне) с экспериментальными данными [57]. А: Линиями с незакрашенными фигурами обозначены результаты моделирования позиций эндосом, закрашенными фигурами — экспериментальные данные. [57]. В: Результаты моделирования количества эндосом.

Второй эксперимент позволяет изучить, насколько точно простейшая надстройка модели позволяет предсказывать количество эндосом при различных начальных плотностях вещества вне клетки. Численный эксперимент заключался в следующем: исходя из плотности NGF вне клетки, рассчитывалось количество молекул на куб со стороной 1 мкм. Считалось, что поглощение происходит только из этого куба. Исходя из этого количества, рассчитывалась начальная линейная плотность NGF на левой границе клетки  $e(t = 0)$ . Далее к уравнениям 3.1 – 3.3 добавлялось уравнение, описывающее число молекул NGF на

границе, а граничные условия на левой стороне  $\Omega$  связывались с этой функцией следующим образом:

$$\frac{\partial e}{\partial t} = -\theta e, (d\nabla g + \mathbf{V}g, \mathbf{n}) = \begin{cases} \theta e, & \text{если } x \text{ лежит на левой стороне } \Omega, \\ 0, & \text{иначе.} \end{cases}$$

Таким образом, исходя из теоремы Гаусса-Остроградского выполняется закон сохранения для общего числа молекул вне и внутри клетки.

Поскольку статья [57] содержит данные о количестве эндосом на 1 мм, моделировалось поглощение веществ в течение  $\frac{1 \text{ мм}}{1.31 \text{ мкм/с}}$ , где 1.31 мкм/с. – средняя скорость эндосом, приведенная в статье. Кроме того, статья содержит данные о среднем числе молекул на эндосому, таким образом, возможен перевод числа молекул в число эндосом. Минимизация по скорости поглощения  $\theta$  отклонения полученного в результате моделирования от экспериментального количества эндосом приводит к результатам, представленным на рис 3.9В и  $\theta = 7.24 \times 10^{-11} \text{ с.}^{-1}$ . Как видно из сравнения результатов моделирования с экспериментальными данными, модель отражает качественные характеристики системы, однако имеются отличия в абсолютных значениях. Это может быть связано с существованием механизмов отрицательной обратной связи скорости поглощения или процесса упаковки вещества в эндосомы с количеством поглощенного вещества.

## Моделирование формирования веретена деления в клетке

**Описание эксперимента** Численный эксперимент по моделированию образования веретена деления в делящейся клетке, как и предыдущий, состоит из двух частей.

В процессе формирования веретена деления микротрубочки, из которых оно состоит, должны своим концом закрепиться за участок хромосомы (данный участок состоит из пары белковых структур, называемых кинетохорами). В первой части моделировался поиск микротрубочками пары кинетохоров. Пара кинетохоров находилась на расстоянии 10 мкм от одного из двух центров организации микротрубочек. В результате 10000 экспериментов измерялось среднее

время поиска, т.е. время, когда первая микротрубочка попадает в кинетохоры. В результате моделирования было получено среднее время 21.9 минут, что согласуется с данными [78].

В качестве области  $\Omega$  использовался круг диаметром 40 мкм, что соответствует фотографии клетки, опубликованной в [79]. В качестве области  $A$  рассматривался круг радиусом 1 мкм с центром, совпадающим с центром  $\Omega$ .

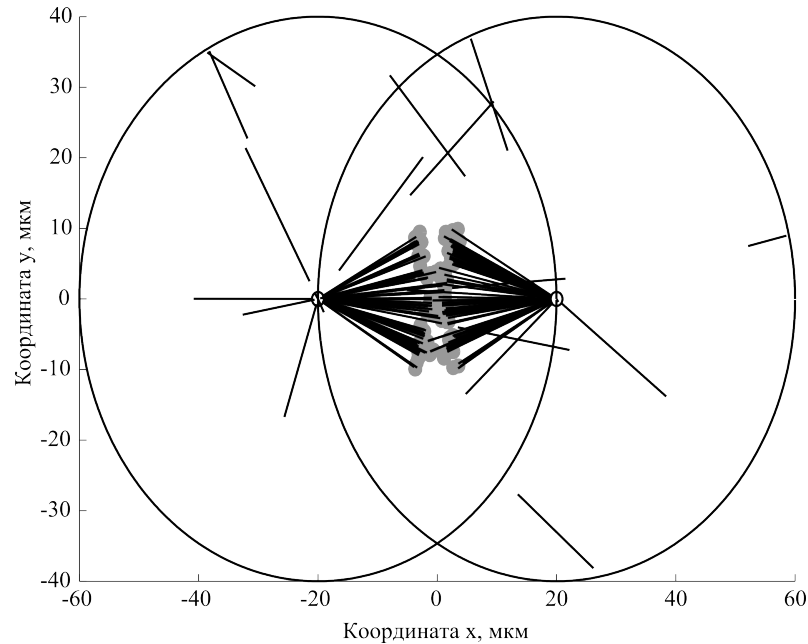


Рисунок 3.10 — Внешний вид веретена деления, получаемый в результате применения гипотезы „search and capture“ к блоку микротрубочек модели: серыми кругами обозначены кинетохоры, черными линиями — микротрубочки.

Второй частью данного эксперимента является реализация гипотезы „search and capture“ [79] на основе блока микротрубочек модели, то есть стабилизации микротрубочек, конец которых достиг кинетохора. Результатом эксперимента является внешний вид веретена деления (см. рис. 3.10).

Отметим, что в численных экспериментах по моделированию веретена максимальное значение скорости распада начала микротрубочки отличается от скорости роста конца. При этом, как и раньше, скорость распада начала микротрубочки задается кусочно-постоянной функцией, имеющей постоянное значение вне области  $A$ , и меньшее по величине значение с коэффициентом пропорциональности  $\varepsilon$  в области  $A$ .

**Оценка параметров** Поскольку во втором эксперименте по моделированию веретена деления не оценивались никакие численные показатели, точное значе-

ние используемых параметров не имеет критического значения. По этой причине далее приводится оценка параметров модели для первого эксперимента.

Таблица 10 — Параметры модели формирования веретена деления

Параметр	Обозн.	Значение	Источник
Скорость роста конца микро- трубочки	$v_p$	10.698 мкм/мин	[80]
Скорость распада начала мик- ротрубочки	$v_m$	12.3 мкм/мин	[80]
Коэффициент пропорциональ- ности	$\varepsilon$	0.066 (безразм.)	
Радиус кинетохоров		0.44 мкм	[80]
Максимальное число микротру- бочек	$n_{max}$	10	

Значения всех используемых параметров см. в табл. 10.

- *Коэффициент  $\varepsilon$  замедления скорости распада начала микротрубочки в области A:* В статье [80] рассчитывается оптимальная (в смысле минимизации времени поиска микротрубочками необходимой области в пространстве) частота переходов от роста к сокращению микротрубочек, равная  $0.0134 \text{ с.}^{-1}$ . Отсюда время до перехода составляет 1.24 минуты. Исходя из этого времени, радиуса  $A$  в 1 мкм и скорости сокращения микротрубочки 12.3 мкм/мин [80] получаем  $\varepsilon = \frac{1 \text{ мкм}}{12.3 \text{ мкм/мин} \times 1.24 \text{ мин.}} = 0.066$ .
- *Максимальное число микротрубочек:* Радиус кинетохора составляет 0.44 мкм [80]. Заменяем для простоты пару кинетохоров одной окружностью, площадь которой равняется суммарной площади двух кинетохоров. Диаметр этой окружности составляет  $D = 1.24$  мкм. Пусть  $r = 10$  мкм расстояние от центра организации микротрубочек до кинетохоров. В сферической системе координат направление роста микротрубочек определяется двумя углами  $0 < \phi < 2\pi$  и  $-\frac{\pi}{2} < \psi < \frac{\pi}{2}$ . Доля микротрубочек в рассматриваемой двумерной задаче от общего количества микротрубочек в клетке равняется доле углов  $\psi$ , при которых микротрубочка попадает в кинетохоры. Эта доля составляет приблизительно  $\frac{2D}{2\pi r}$ . Общее количество микротрубочек в клетке – 250 [80]. Получаем, что  $n_{max}$  равняется 10.

### 3.4.4. Анализ чувствительности модели

Численное исследование чувствительности решения модели к возмущениям параметров проводилось на модели переноса в вытянутой по одному из измерений клетке (в аксоне). Для каждого из двух экспериментов (перенос эндосом и поглощение вещества клеткой) возмущались параметры модели по принципу, аналогичному возмущению параметров в эксперименте по расчету корреляций показателей переноса в разделе 3.4.3.

Таблица 11 — Коэффициент вариации количества эндосом для эксперимента с поглощением вещества в линейной клетке (аксоне). Параметры (первый столбец) возмущались на 5%.

Набор возмущаемых параметров	Обозначение	Коэффициент вариации
Все параметры		6.31%
Число молекул на одну эндосому		3%
Скорость переноса эндосом	$v_g$	2.92%
Скорость поглощения веществ	$\theta$	3.16%
Начальная плотность NGF	$e(t=0)$	2.9%

Для эксперимента с поглощением внешнего вещества возмущались параметры средней скорости эндосом  $v_g$ , начальная плотность вещества вне клетки  $e(t = 0)$ , число молекул на одну эндосому и скорость поглощения вещества  $\theta$ . Для эксперимента с переносом эндосом возмущались параметры максимального количества микротрубочек  $n_{max}$ , скорости переноса  $v_g$ , скорости роста конца микротрубочек  $v_p$ , скорости распада начала микротрубочек  $v_m$ , коэффициента замедления  $\varepsilon$  распада начала микротрубочек в области  $A$ , ширины области влияния микротрубочки  $\alpha$  и начальной позиции эндосомы. При этом проводились как эксперименты с одновременным возмущением всех параметров, так и возмущением только одного параметра из набора. После проведения 100 вычисли-

Таблица 12 — Коэффициент вариации координаты эндосомы для эксперимента с переносом эндосом в линейной клетке (аксоне). Параметры (первый столбец) возмущались на 5%.

Набор возмущаемых параметров	Обозначение	Коэффициент вариации
Все параметры		2.97%
Ширина области влияния микротрубочки	$\alpha$	0.43%
Замедление распада начала микротрубочки в области $A$	$\varepsilon$	0.47%
Максимальное количество микротрубочек	$n_{max}$	0.29%
Начальная позиция эндосомы		2.97%
Скорость переноса эндосом	$v_g$	2.4%
Скорость распада начала микротрубочки	$v_m$	0.33%
Скорость роста конца микротрубочки	$v_p$	0.24%

тельных экспериментов для каждого набора возмущенных параметров измерялся коэффициент вариации для числа эндосом в случае подмодели поглощения и координаты эндосомы для подмодели переноса. Максимальные по начальным плотностям внешнего вещества = 0.2, 1, 2 и 20 нМ коэффициенты вариации для подмодели поглощения представлены в таблице 11, максимальные по всем эндосомам и по моментам времени 0, 2, 4, 6, 8 секунд коэффициенты вариации для подмодели переноса представлены в таблице 12. Как видно из таблиц, коэффициент вариации имеет близкие или меньшие значения, чем величина возмущений параметров. Таким образом, можно говорить об устойчивости модели в выбранной области значений параметров. Кроме того, для некоторых параметров (например, максимального количества микротрубочек и замедления распада начала микротрубочки в области  $A$ ) коэффициент вариации меньше



0.5%, что позволяет говорить о том, что точное значение параметра в рассматриваемом численном эксперименте не имеет критического значения.

### 3.4.5. Роль динамики микротрубочек в описании внутриклеточного переноса веществ

Несмотря на большое количество моделей, описывающих динамику микротрубочек, и моделей внутриклеточного переноса веществ, эти явления редко рассматривались во взаимосвязи. И если в нормальном состоянии клетки сеть микротрубочек, хоть и постоянно обновляется за счет притока новых микротрубочек и разрушения старых, но формирует стабильную структуру, то нарушения снабжения этой системы могут приводить к критическим изменениям в обеспечении как доставки, так и поглощения материала. Таким образом, связь функционирования сети микротрубочек как основного компонента активной системы переноса с непосредственным описанием переноса веществ является возможностью изучения нарушений функционирования клеток и связанных с ним заболеваний, как, например, атеросклероза, на клеточном уровне.

Описанная в данной главе модель содержит минимальный набор функциональных подробностей процесса формирования сети переноса, однако демонстрирует описательную способность на примере моделирования переноса в аксоне (см. рис. 3.9) и формирования веретена деления (см. рис. 3.10). Сравнение оценок корреляций между характеристиками процессов переноса, приведенное в табл. 8, показывает что модель воспроизводит экспериментальные закономерности. Тем самым, рассматриваемые вычислительные эксперименты служат подтверждением как возможности совмещения моделирования внутриклеточного переноса веществ с моделированием формирования системы переноса в клетке, так и универсальности рассматриваемых процессов.

Стоит отметить, что механизм доставки вещества в эндосомах подразумевает не только перенос, но и сортировку веществ путем постоянного слияния и разделения эндосом [81]. Данное явление подразумевает механизмы значительно более сложные, чем рассматриваемые в модели. Однако процесс сортировки осуществляется с активным использованием деятельности молекулярных моторов [69]. Поскольку молекулярные моторы способны действовать

только будучи прикрепленными к микротрубочкам, более подробное описание механизмов сортировки веществ становится невозможным до тех пор, пока не существует адекватного способа анализа переноса в связке с формированием сети, по которой он осуществляется. Попытка такого шага в направлении более сложного и более подробного описания этих механизмов осуществлена в данной главе.

## Глава 4. Описание комплексов программ для моделирования процессов переноса в пористых средах и клетках

### 4.1. Описание комплекса программ для моделирования многофазной фильтрации

Комплекс программ для численного решения уравнений многофазной фильтрации состоит из модулей, в которых осуществляется вычисление невязок, якобиана и итерации Ньютона. В данном комплексе уже были реализованы схемы конечных объемов с линейной и нелинейной двухточечными дискретизациями потока. Диссертантом была реализована дискретизация уравнений фильтрации с использованием нелинейной многоточечной схемы дискретизации потока, то есть реализован новый метод вычисления векторов невязок и матрицы якобиана. Теоретической основой данной части комплекса программ является численная модель двухфазной фильтрации, описанная в разделе 2.2. Аналогично диссертантом построена и реализована численная модель трехфазной фильтрации.

Для удобства описания алгоритма реализации численной модели повторим выражения для невязок:

$$R_{\alpha,i}^l = \int_{T_i} \left[ \left( \frac{\phi S_{\alpha}}{b_{\alpha}} \right)_i^l - \left( \frac{\phi S_{\alpha}}{b_{\alpha}} \right)_i^n + \Delta t^{n+1} \left( \operatorname{div} \frac{\mathbf{u}_{\alpha}}{b_{\alpha}} - q_{\alpha} \right)_i^l \right] dx, \quad \alpha = w, o. \quad (4.1)$$

При описании комплекса программ опустим модуль построения сеток, поскольку в численных экспериментах, приведенных в главе, посвященной многофазной фильтрации, использовались только равномерные прямоугольные сетки. Тогда алгоритм реализации модели можно записать следующим образом (см. алгоритм 1). Сначала переменным давления и насыщенности во всех точках коллокации присваиваются начальные значения. Далее на каждом шагу по времени проводятся итерации метода Ньютона. Для этого вычисляются вектора невязок и якобиан (см. раздел 2.7). Невязка вычисляется в цикле по граням, для каждой из которых вычисляются два выражения потока с использованием нелинейной многоточечной схемы дискретизации. Элементы якобиана вычисляются в том же цикле. Поскольку поток через грань в данной схеме дискретизации

выражается через значения неизвестных в вершинах векторов триплета, в каждой строке якобиана появляются ненулевые элементы в столбцах, отвечающих точкам коллокации для этих вершин.

```

Data: сетка, физические параметры модели,  $T$ ,  $dt$ 
Result: численное решение для неизвестных  $p$ ,  $s$ 
1 // Присваивание начальных значения в точках коллокации
2 for  $i=1:n_{collocation\_points}$  do
3    $p(i) = p_0;$ 
4    $s(i) = s_0;$ 
5 end
6 // Составление вектора неизвестных
7  $x = [p; s];$ 
8 for  $t = 0 : dt : T$  do
9    $error = INF;$ 
10  while  $error > EPS$  do
11    // Вычисление векторов невязки
12    // в т.ч. невязок 4.1, граничных условий и скважин
13    // невязки 4.1  $R_w, R_o$  образуют вектор  $[R_w; R_o]$ 
14     $вычислить\_невязку(resid);$ 
15    // Якобиан  $J = [(dR_w)/(dp), (dR_w)/(ds); (dR_o)/(dp), (dR_o)/(ds)]$ 
16     $вычислить\_якобиан(J);$ 
17     $dx = решить\_систему(J * dx = resid);$ 
18     $x = x + dx;$ 
19     $error = ||resid||;$ 
20  end
21 end

```

**Алгоритм 1:** Описание алгоритма реализации модели двухфазной фильтрации.

Аналогично построены программы, реализующие модель трехфазной фильтрации. Отличие состоит в том, что к вектору неизвестных и в якобиан добавляются дополнительные неизвестные и производные соответственно.

## 4.2. Описание комплекса программ для моделирования внутриклеточного переноса веществ

Программы для моделирования переноса веществ в клетке полностью реализованы диссертантом.

Программы, рассматриваемые в данном разделе, реализуют модели переноса веществ и формирования сети микротрубочек в клетке, сформулированные в главе 3. В основе этих трех моделей можно выделить два главных блока:

1. Блок сети микротрубочек (динамики или статичной конфигурации).
2. Блок переноса веществ.

Сначала опишем реализацию модели внутриклеточного переноса веществ, описанную в разделе 3.1.

Для удобства повторим основные уравнения моделей. В базовой модели переноса эндосом (подробнее см. раздел 3.1) первый блок описывает процессы образования, роста и распада микротрубочек, т.е. описывает динамику сети микротрубочек (см. (4.2)). На основе конфигурации микротрубочек рассчитывается поле скоростей переноса веществ для текущего шага по времени (см. (4.3)). Поле скоростей используется для пересчета плотности переносимых веществ (второй блок модели) согласно уравнению (4.4).

$$\frac{\partial p_i}{\partial t} = v_p \mathbf{u}_i, \quad \frac{\partial m_i}{\partial t} = v_m(x, y) \mathbf{u}_i, \quad (4.2)$$

$$\mathbf{V}(x, y) = - \frac{\sum_i \zeta(x, y, i) e^{-(d_i^2/\alpha^2)} v_g \mathbf{u}_i}{\sum_i \zeta(x, y, i)}, \quad (4.3)$$

$$\frac{\partial g}{\partial t} - d \Delta g + \operatorname{div}(\mathbf{V} g) = f \quad \text{в } \Omega, \quad (4.4)$$

Таким образом, модель реализуется алгоритмом 2.

Для решения уравнения конвекции-диффузии используется метод конечных объемов с линейной двухточечной дискретизацией потока, неявная схема по времени и равномерная прямоугольная сетка.

Далее опишем реализацию модели динамики микротрубочек, описанную в разделе 3.2, посвященном анализу эффективности переноса веществ. Модель состоит из одного блока, описывающего динамику микротрубочек (то есть не

```

Data: сетка, физические параметры модели,  $dt, T$ 
1 Создать равномерную прямоугольную сетку;
2 for  $t=0:dt:T$  do
3   //  $n$  - текущее, а  $n_{max}$  - максимальное количество микротрубочек
   Добавить  $n_{max} - n$  микротрубочек;
4   for  $i = 1 : n_{max}$  do
5     if длина  $i$ -ой микротрубочки сократилась до 0 then
6       | Устранить  $i$ -ую микротрубочку;
7     end
8   end
9   Решить (4.2);
10  Вычислить (4.3);
11  Решить (4.4);
12 end

```

**Алгоритм 2:** Модель переноса веществ и динамики микротрубочек

описывает перенос веществ). Данный блок является детализированным вариантом первого блока предыдущей модели. Аналогично ей, здесь используется агентное моделирование микротрубочек, однако динамика агентов предполагает дополнительные стохастические эффекты переключения между состояниями роста и распада микротрубочек. Динамика агентов зависит от текущего состояния их начала и конца. Модель реализуется алгоритмом 3.

Далее опишем алгоритм реализации модели из раздела 3.3. Модель представлена блоками, описывающими статичную конфигурацию сети микротрубочек и перенос веществ по ним. Таким образом, поле скоростей переноса веществ рассчитывается один раз на основе обработанного изображения (фотографии) микротрубочек. Аналогично предыдущим моделям повторно приведем уравнения:

$$\begin{cases} \frac{\partial c_m}{\partial t} = -\text{div}(\mathbf{V}_m c_m) + \alpha_{pm} c_p + \alpha_{fm} c_f - (\alpha_{mp} + \alpha_{mf}) c_m, & \text{in } \Omega_{mt} \\ \frac{\partial c_p}{\partial t} = -\text{div}(\mathbf{V}_p c_p) + \alpha_{mp} c_m + \alpha_{pf} c_f - (\alpha_{pm} + \alpha_{pf}) c_p, & \text{in } \Omega_{mt} \\ \frac{\partial c_f}{\partial t} = d\Delta c_f + \alpha_{mf} c_m + \alpha_{pf} c_p - (\alpha_{fm} + \alpha_{fp}) c_f, & \text{in } \Omega \end{cases} \quad (4.5)$$

Для расчета поля скоростей используется алгоритм 4. Для его реализации сначала на основе фотографии микротрубочек формируется (вручную) изобра-

```

Data: сетка, физические параметры модели,  $dt, T$ 
1 for  $t=0:dt:T$  do
2   for  $i=1:(\text{количество микротрубочек})$  do
3     if состояние начала == сокращающееся then
4       |   уменьшить микротрубочку на  $dt * s_m$  со стороны начала;
5     end
6     if состояние конца == сокращающееся then
7       |   уменьшить микротрубочку на  $dt * s_p$  со стороны конца;
8     else
9       |   увеличить микротрубочку на  $dt * g_p$  со стороны конца;
10    end
11    if длина микротрубочки сократилась до 0 then
12      |   Устранить  $i$ -ую микротрубочку;
13    end
14  end
15  Добавить  $\nu$  новых микротрубочек;
16  Обновить состояния концов микротрубочек;
17 end

```

**Алгоритм 3:** Модель динамики микротрубочек с переключением между ростом и распадом

жение, которое в разделе 3.3 называется изображением тонких микротрубочек. На этом изображении толщина микротрубочек составляет один пиксель. Изображение представляет собой бинарную маску, в которой значением *true* обозначено наличие микротрубочки в данном пикселе. Данную бинарную маску будем называть бинарной маской тонких микротрубочек.

В алгоритме 4 используется обозначение множества пикселей *ADJACENT\_PIXEL\_SET*. К этому множеству отнесем те и только те пиксели, которые отвечают следующим двум условиям:

- расстояние Чебышева (шаги шахматного короля) до данного пикселя от текущего пикселя составляет ровно 5,
- данный пиксель принадлежит маске тонких микротрубочек.

В результате работы программы по данному алгоритму получается два векторных поля скоростей: в сторону начала и конца микротрубочек (или в сторону центра организации микротрубочек и от него). При этом поле скоростей

```

Data: маска тонких микротрубочек  $im(l_x \times l_y)$ , координаты центра
организации микротрубочек  $(i_{cent}, j_{cent})$ , скорость переноса
веществ  $v$ 

Result: поля скоростей  $v_m, v_p$ 
1  $v_m = zeros(l_x, l_y, 2)$ ;  $v_p = zeros(l_x, l_y, 2)$ ;
2 for  $i = 1 : l_x$  do
3   for  $j = 1 : l_y$  do
4     if  $im(i, j) == true$  then
5       // Цикл по множеству пикселей с расстоянием Чебышева до
текущего пикселя равным 5 и принадлежащих маске  $im$ 
6       for  $(k_i, k_j) \in ADJACENT\_PIXEL\_SET$  do
7          $n_{mt\_adj\_plus} = 0$ ;  $n_{mt\_adj\_minus} = 0$ ;
8         if  $im(k_i, k_j) == true$  then
9            $r = (k_i - i, k_j - j)$ ;  $r = r / ||r||$ ;
10          if  $r$  образует острый угол с  $(i_{cent} - i, j_{cent} - j)$  then
11            // Прибавляем обе компоненты вектора
12             $v_p(i, j, :) + = r$ ;  $n_{mt\_adj\_plus} + = 1$ ;
13          else
14             $v_m(i, j, :) + = r$ ;  $n_{mt\_adj\_minus} + = 1$ ;
15          end
16        end
17      end
18       $v_p(i, j, :) * = v / n_{mt\_adj\_plus}$ ;  $v_m(i, j, :) * = v / n_{mt\_adj\_minus}$ ;
19    end
20  end
21 end

```

**Алгоритм 4:** Вычисление полей скоростей для тонких микротрубочек

вычислено только для пикселей, принадлежащих маске тонких микротрубочек. Для использования этих результатов в дальнейших расчетах необходимо вычислить поля скоростей переноса веществ для точек, удаленных от маски тонких микротрубочек не более, чем на радиус частицы переносимого вещества (например, эндосомы). Для таких точек (пикселей) скорость принимается равной средней скорости по всем пикселям, удаленным от данного не более, чем на радиус частицы переносимого вещества, и принадлежащим маске тонких мик-



ротрубочек. В результате такого усреднения получим поля скоростей, которые будем называть усредненными полями скоростей переноса веществ.

<p><b>Data:</b> изображение микротрубочек, <math>H\_MIN</math>, <math>H\_INIT</math></p> <p><b>Result:</b> сетка</p> <pre> 1 Создать начальную прямоугольную сетку с шагом <math>H\_INIT</math>; 2 <math>h_{min} = H\_INIT</math>; 3 <b>while</b> <math>h_{min} &gt; H\_MIN</math> <b>do</b> 4     <b>for</b> <math>i=1:(\text{количество ячеек})</math> <b>do</b> 5         <b>if</b> в <math>i</math>-ой ячейке есть пиксели микротрубочек <b>then</b> 6             Разбить <math>i</math>-ую ячейку на 4 ячейки 7           <b>end</b> 8       <b>end</b> 9       <math>h_{min} = h_{min}/2</math>; 10 <b>end</b> </pre>
--

**Алгоритм 5:** Создание сетки типа четверичное дерево по изображению микротрубочек

Кроме полей скоростей для расчетов по данной модели переноса необходимо построить сетку (см. алгоритм 5). Будем использовать сетку типа четверичное дерево с условием измельчения, заданным следующим образом. Сначала создадим бинарную маску, в котором значение *true* присвоим тем элементам (пикселям), для которых усредненные поля скоростей переноса веществ являются ненулевыми. Если текущая ячейка сетки содержит в себе пиксели из данной маски, то разобьем эту ячейку на 4 равных ячейки.

<p><b>Data:</b> сетка, физические параметры модели, <math>dt, T</math></p> <pre> 1 Вычислить поле скоростей по алгоритму 4; 2 Вычислить усредненное поле скоростей переноса; 3 Создать сетку по алгоритму 5; 4 <b>for</b> <math>t=0:dt:T</math> <b>do</b> 5     Решить (4.5); 6 <b>end</b> </pre>
---

**Алгоритм 6:** Модель переноса веществ со статичными микротрубочками

Используя алгоритмы 4 и 5 можно записать алгоритм реализации данной модели (см. алгоритм 6).

Решение уравнений конвекции-диффузии осуществляется методом конечных объемов с линейной двухточечной схемой дискретизации потока и неявной схемой по времени.

## Заключение

Диссертационная работа посвящена моделированию процессов переноса в сложных средах. Основным результатом работы: построены, исследованы и реализованы численные модели процессов переноса в нефтяном пласте и клетке. Получены следующие частные результаты:

1. Построена и исследована математическая модель, описывающая процессы формирования сети микротрубочек и переноса веществ по ней. Модель адекватно описывает экспериментальные данные по формированию веретена деления и динамике эндосом в различных типах клеток.
2. Построена численная модель двухфазной фильтрации на основе нелинейной многоточечной схемы конечных объемов.
3. Исследовано выполнение принципов максимума для моделей многофазной фильтрации в нефтяном пласте и внутриклеточного переноса веществ. Сформулированы и доказаны принципы максимума для моделей двух- и трехфазной фильтрации.
4. Сформулирован и доказан дискретный принцип максимума для переменной давления в построенной численной модели двухфазной фильтрации.
5. Разработаны комплексы программ для реализации моделей двух- и трехфазной фильтрации в нефтяном пласте и переноса веществ в клетке.
6. Проведен численный анализ моделируемых систем. Для модели внутриклеточного переноса исследовано влияние геометрических особенностей сети микротрубочек на движение эндосом и количественных характеристик динамики сети на энергетическую эффективность и цену переноса. Для моделей многофазной фильтрации численно исследовано выполнение дискретного принципа максимума для переменной давления при различных значениях параметров.

## Список литературы

1. *Bhattacharya B.* Mathematical modelling of low density lipoprotein metabolism: PhD thesis. The University of Reading, 2011. 210 pp.
2. *August E., Parker K. H., Barahona M.* A dynamical model of lipoprotein metabolism // *B. Math. Biol.* 2007. Vol. 69, no. 4. Pp. 1233–1254.
3. *Harwood H. J., Pellarin L. D.* Kinetics of low-density lipoprotein receptor activity in Hep-G2 cells: derivation and validation of a Briggs-Haldane-based kinetic model for evaluating receptor-mediated endocytotic processes in which receptors recycle // *Biochem. J.* 1997. Vol. 323, no. 3. Pp. 649–659.
4. *Wattis J. A. D., O'Malley B., Blackburn H. [et al.]* Mathematical model for low density lipoprotein (LDL) endocytosis by hepatocytes // *B. Math. Biol.* 2008. Vol. 70, issue 8. Pp. 2303–2333.
5. *Ratushny A. V., Likhoshvai V. A.* Mathematical modeling of intracellular membrane transport: Receptor-mediated endocytosis and degradation of low-density lipoproteins // *Biophysics.* 2006. Vol. 51, issue 1. Pp. 95–99.
6. *Cangiani A., Natalini R.* A spatial model of cellular molecular trafficking including active transport along microtubules. // *J. Theor. Biol.* 2010. Vol. 267, no. 4. Pp. 614–625.
7. *Liu J., Munoz-Alicea R., Huang T. [et al.]* A Mathematical model for intracellular HIV-1 gag protein transport and its parallel numerical simulations // *Procedia Comput. Sci.* 2012. Vol. 9. Pp. 679–688.
8. *Dinh A.-T., Theofanous T., Mitragotri S.* A model for intracellular trafficking of adenoviral vectors // *Biophys. J.* 2005. Vol. 89, no. 3. Pp. 1574–1588.
9. *Lagache T., Holcman D.* Quantifying intermittent transport in cell cytoplasm [Electronic source] // *Phys. Rev. E.* 2008. Vol. 77, issue 3. URL: [https://www.researchgate.net/publication/5334419\\_Quantifying\\_intermittent\\_transport\\_in\\_cell\\_cytoplasm](https://www.researchgate.net/publication/5334419_Quantifying_intermittent_transport_in_cell_cytoplasm) (visited on 01/04/2014).

10. *Nédélec F., Surrey T., Maggs A. C.* Dynamic Concentration of Motors in Microtubule Arrays // *Phys. Rev. Lett.* 2001. Vol. 86, issue 14. Pp. 3192–3195.
11. *Chen J., Lippincott-Schwartz J., Liu J.* Intracellular Spatial Localization Regulated by the Microtubule Network // *PLOS ONE.* 2012. Vol. 7, no. 4. Pp. 1–9.
12. *Новиков К. А., Романюха А. А., Грачев А. Н. [и др.]* Математическая модель самоорганизации и функционирования транспортной сети клетки // *Математическое моделирование.* 2015. Т. 27, № 3. С. 49–62.
13. *Новиков К. А., Романюха А. А.* Оценка эффективности механизмов и систем клетки // *Автоматика и телемеханика.* 2016. № 5. С. 136–147.
14. *Новиков К. А.* Принцип максимума для моделей многофазной фильтрации // *Вычислительные методы и программирование.* 2017. Т. 18, вып. 2. С. 138–145.
15. *Nikitin K., Novikov K., Vassilevski Y.* Nonlinear finite volume method with discrete maximum principle for the two-phase flow model // *Lobachevski journal of mathematics.* 2016. Vol. 37, no. 5. Pp. 570–581.
16. *Novikov K. A., Romanjukha A. A., Gratchev A. N. [et al.]* Mathematical model of self-organizing and adaptable intracellular transport network // *XXXIII Dynamics Days Europe, Book of abstracts.* 2013. P. 58.
17. *Новиков К. А., Романюха А. А.* Математическая модель адаптивной самоорганизующейся внутриклеточной транспортной сети // *Научная конференция Тихоновские чтения: тезисы докладов.* 2013. С. 73.
18. *Новиков К. А., Романюха А. А.* Математическая модель самоорганизации и функционирования внутриклеточной транспортной сети // *XII Всероссийское совещание по проблемам управления.* 2014. С. 6595–6601.
19. *Новиков К. А.* Пространственная модель активного внутриклеточного транспорта по реальной сети микротрубочек // *Актуальные проблемы прикладной математики и механики. Тезисы докладов VIII всероссийской конференции, посвященной памяти академика А.Ф. Сидорова и Всероссийской молодежной школы-конференции.* 2016. С. 75–76.

20. *Cytrynbaum E. N., Rodionov V., Mogilner A.* Computational model of dynein-dependent self-organization of microtubule asters. // *J. Cell Sci.* 2004. Vol. 117, no. 5. Pp. 1381–1397.
21. *Protter M. H., Weinberger H. F.* Maximum principles in differential equations. New York: Springer, 1999. 261 pp.
22. *Chen Z., Huan G., Ma Y.* Computational methods for multiphase flow in porous media. Philadelphia: SIAM, 2006. 531 pp.
23. *Chen Z.* Degenerate two-phase incompressible flow: I. Existence, uniqueness and regularity of a weak solution // *J. Differ. Equations.* 2001. Vol. 171, no. 2. Pp. 203–232.
24. *Chen Z.* Formulations and numerical methods of the black oil model in porous media // *SIAM J. Numer. Anal.* 2006. Vol. 38, no. 2. Pp. 489–514.
25. *Holden H., Risebro N. H., Tveito A.* Maximum principles for a class of conservation laws // *SIAM J. Appl. Math.* 1995. Vol. 55, no. 3. Pp. 651–661.
26. *Xiong Y.* Flow of water in porous media with saturation overshoot: A review // *J. Hydrol.* 2014. Vol. 510. Pp. 353–362.
27. *Van Duijn C. G., Cao X., Pop I. S.* Two-phase flow in porous media: dynamic capillarity and heterogeneous media // *Transport Porous Med.* 2016. Vol. 114, no. 2. Pp. 283–308.
28. *Никитин К. Д.* Нелинейный метод конечных объемов для задач двухфазной фильтрации // *Матем. Моделирование.* 2010. Т. 22, № 11. С. 131–147.
29. *Коновалов А. Н.* Задачи фильтрации многофазной несжимаемой жидкости. Новосибирск: Наука, 1988. 166 с.
30. *Каневская Р. Д.* Математическое моделирование гидродинамических процессов разработки месторождений углеводородов. Ижевск: Институт компьютерных исследований, 2003. 128 с.
31. *Douglas J., Peaceman D. W., Rachford H. H.* A method for calculating multi-dimensional immiscible displacement // *Trans. AIME.* 1959. Vol. 216. Pp. 297–308.

32. *Lipnikov K., Svyatskiy D., Vassilevski Y.* Minimal stencil finite volume scheme with the discrete maximum principle // Russ. J. Numer. Anal. M. 2012. Vol. 27, no. 4. Pp. 369–385.
33. *Chernyshenko A., Vassilevski Y.* A finite volume scheme with the discrete maximum principle for diffusion equations on polyhedral meshes // / ed. by J. Fuhrmann, M. Ohlberger, C. Rohde. Berlin: Springer, 2014. Pp. 197–205.
34. *Fraenkel L. E.* An introduction to maximum principles and symmetry in elliptic problems. Cambridge: Cambridge University Press, 2000. 340 pp.
35. *Danilov A. A., Vassilevski Y. V.* A monotone nonlinear finite volume method for diffusion equations on conformal polyhedral meshes // Russ. J. Numer. Anal. M. 2009. Vol. 24, no. 3. Pp. 207–227.
36. *Nikitin K., Terekhov K., Vassilevski Y.* A monotone nonlinear finite volume method for diffusion equations and multiphase flows // Computat. Geosci. 2014. Vol. 18, no. 3. Pp. 311–324.
37. *Sheng Z., Yuan G.* The finite volume scheme preserving extremum principle for diffusion equations on polygonal meshes // J. Comput. Phys. 2011. Vol. 230, no. 7. Pp. 2588–2604.
38. *Kalwarczyk T., Ziebach N., Bielejewska A. [et al.]* Comparative analysis of viscosity of complex liquids and cytoplasm of mammalian cells at the nanoscale // Nano Lett. 2011. Vol. 11, no. 5. Pp. 2157–2163.
39. *McMahon H. T., Boucrot E.* Molecular mechanism and physiological functions of clathrin-mediated endocytosis. // Nat. Rev. Mol. Cell Bio. 2011. Vol. 12, no. 8. Pp. 517–533.
40. *Splettstoesser T.* Structure of a microtubule [Electronic source]. 2015. URL: [https://en.wikipedia.org/wiki/Microtubule#/media/File:Microtubule\\_structure.png](https://en.wikipedia.org/wiki/Microtubule#/media/File:Microtubule_structure.png) (visited on 20/10/2016).
41. *Alberts B.* Molecular biology of the cell: reference edition. New York: Garland Science, 2008. 1601 pp.
42. *Flores-Rodriguez N., Rogers S. S., Kenwright D. A. [et al.]* Roles of dynein and dynactin in early endosome dynamics revealed using automated tracking and global analysis [Electronic source] // PLOS ONE. 2011. Vol. 6, no. 9. URL: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0024479> (visited on 22/04/2014).

43. *Birtwistle M. R., Kholodenko B. N.* Endocytosis and signalling: a meeting with mathematics // *Mol. Oncol.* 2009. Vol. 3, no. 4. Pp. 308–320.
44. *Newby J., Bressloff P. C.* Random intermittent search and the tug-of-war model of motor-driven transport [Electronic source] // *J. Stat. Mech.-Theory E.* 2010. Vol. 2010, no. 4. URL: <http://iopscience.iop.org/article/10.1088/1742-5468/2010/04/P04014/meta;jsessionid=7B2CB4BA0DB73B803CF4BAA00CC33140.c5.iopscience.cld.iop.org> (visited on 01/09/2015).
45. *Kunwar A., Mogilner A.* Robust transport by multiple motors with nonlinear force-velocity relations and stochastic load sharing [Electronic source] // *Phys. Biol.* 2010. Vol. 7, no. 1. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2858005/> (visited on 22/04/2014).
46. *Bowne-Anderson H., Zanic M., Kauer M. [et al.]* Microtubule dynamic instability: a new model with coupled GTP hydrolysis and multistep catastrophe // *BioEssays.* 2013. Vol. 35, no. 5. Pp. 452–461.
47. *Efimov A., Kharitonov A., Efimova N. [et al.]* Asymmetric CLASP-dependent nucleation of noncentrosomal microtubules at the trans-Golgi network // *Dev. Cell.* 2007. Vol. 12, no. 5. Pp. 917–930.
48. *Nédélec F.* Computer simulations reveal motor properties generating stable antiparallel microtubule interactions // *J. Cell Biol.* 2002. Vol. 158, no. 6. Pp. 1005–1015.
49. *Athale C. A., Dinarina A., Mora-Coral M. [et al.]* Regulation of microtubule dynamics by reaction cascades around chromosomes // *Science.* 2008. Vol. 322, no. 5905. Pp. 1243–1247.
50. *Aranson I. S., Tsimring L. S.* Pattern formation of microtubules and motors: Inelastic interaction of polar rods [Electronic source] // *Phys. Rev. E.* 2005. Vol. 71, issue 5. URL: <https://journals.aps.org/pre/abstract/10.1103/PhysRevE.71.050901> (visited on 09/01/2016).
51. *Letort G., Politi A. Z., Ennomani H. [et al.]* Geometrical and mechanical properties control actin filament organization // *PLOS Comput. Biol.* 2015. Vol. 11, no. 5. Pp. 1–21.



52. *Theisen K. E., Zhmurov A., Newberry M. E. [et al.]* Multiscale modeling of the nanomechanics of microtubule protofilaments // *J. Phys. Chem. B.* 2012. Vol. 116, no. 29. Pp. 8545–8555.
53. *Gou J., Edelstein-Keshet L., Allard J.* Mathematical model with spatially uniform regulation explains long-range bidirectional transport of early endosomes in fungal hyphae // *Mol. Biol. Cell.* 2014. Vol. 25, no. 16. Pp. 2408–2415.
54. *Peaceman D. W.* Interpretation of well-block pressures in numerical reservoir simulation // *Soc. Petrol. Eng. J.* 1978. Vol. 18, no. 3. Pp. 183–194.
55. *Vorobjev I., Malikov V., Rodionov V.* Self-organization of a radial microtubule array by dynein-dependent nucleation of microtubules // *P. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001. Vol. 98, no. 18. Pp. 10160–10165.
56. *Collinet C., Stoter M., Bradshaw C. R. [et al.]* Systems survey of endocytosis by multiparametric image analysis // *Nature.* 2010. Vol. 464, no. 7286. Pp. 343–350.
57. *Cui B., Wu C., Chen L. [et al.]* One at a time, live tracking of NGF axonal transport using quantum dots // *P. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007. Vol. 104, no. 34. Pp. 13666–13671.
58. *Ладыженская О. А.* Краевые задачи математической физики. Москва: Наука, 1973. 408 с.
59. *Gingold H., Pilpel Y.* Determinants of translation efficiency and accuracy [Electronic source] // *Mol. Syst. Biol.* 2011. Vol. 7, no. 1. URL: <http://msb.embopress.org/content/7/1/481.long> (visited on 01/09/2015).
60. *Rink J., Ghigo E., Kalaidzidis Y. [et al.]* Rab conversion as a mechanism of progression from early to late endosomes // *Cell.* 2005. Vol. 122, no. 5. Pp. 735–749.
61. *Foret L., Dawson J. E., Villasenor R. [et al.]* A general theoretical framework to infer endosomal network dynamics from quantitative image analysis // *Curr. Biol.* 2012. Vol. 22, no. 15. Pp. 1381–1390.
62. *Rogers S. S., Flores-Rodriguez N., Allan V. J. [et al.]* The first passage probability of intracellular particle trafficking // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2010. Vol. 12, issue 15. Pp. 3753–3761.

63. *Агошков В. И.* Методы оптимального управления и сопряженных уравнений в задачах математической физики. Москва: ИВМ РАН, 2003. 256 с.
64. *West G. B., Woodruff W. H., Brown J. H.* Allometric scaling of metabolic rate from molecules and mitochondria to cells and mammals // *P. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002. Vol. 99 (suppl 1). Pp. 2473–2478.
65. *Unger E., Bohm K. J., Vater W.* Structural diversity and dynamics of microtubules and polymorphic tubulin assemblies // *Electron Microsc. Rev.* 1990. Vol. 3, no. 2. Pp. 355–395.
66. *Kirschner M., Mitchison T.* Beyond self-assembly: from microtubules to morphogenesis // *Cell.* 1986. Vol. 45, no. 3. Pp. 329–342.
67. *Van Deurs B., Petersen O. W., Olsnes S. et al.* The ways of endocytosis // *Int. Rev. Cytol.* 1989. Vol. 117. Pp. 131–177.
68. *Walker R. A., O'Brien E. T., Pryer N. K. [et al.]* Dynamic instability of individual microtubules analyzed by video light microscopy: rate constants and transition frequencies. // *J. Cell Biol.* 1988. Vol. 107, no. 4. Pp. 1437–1448.
69. *Huotari J., Helenius A.* Endosome maturation // *EMBO J.* 2011. Vol. 30, no. 17. Pp. 3481–3500.
70. *Smith D. A., Simmons R. M.* Models of motor-assisted transport of intracellular particles // *Biophys. J.* 2001. Vol. 80, no. 1. Pp. 45–68.
71. *Soppina V., Rai A. K., Ramaiya A. J.* Tug-of-war between dissimilar teams of microtubule motors regulates transport and fission of endosomes // *P. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009. Vol. 106, no. 46. Pp. 19381–19386.
72. *Granger E., McNee G., Allan V. [et al.]* The role of the cytoskeleton and molecular motors in endosomal dynamics // *Semin. Cell Dev. Biol.* 2014. Vol. 31. Pp. 20–29.
73. *Lodish H., Berk A., Kaiser C. A. [et al.]* Molecular cell biology. 6th. New York: W. H. Freeman, Company, 2012. 1154 pp.
74. *Van Damme D., Van Poucke K., Boutant E. [et al.]* In vivo dynamics and differential microtubule-binding activities of MAP65 proteins // *Plant Physiol.* 2004. Vol. 136, no. 4. Pp. 3956–3967.

75. *Chen H., Yang J., Low P. S. [et al.]* Cholesterol level regulates endosome motility via Rab proteins // *Biophys. J.* 2008. Vol. 94, no. 4. Pp. 1508–1520.
76. *Paul R., Wollman R., Silkworth W. T. [et al.]* Computer simulations predict that chromosome movements and rotations accelerate mitotic spindle assembly without compromising accuracy // *P. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009. Vol. 106, no. 37. Pp. 15708–15713.
77. *Schulze E., Kirschner M.* Dynamic and stable populations of microtubules in cells // *J. Cell Biol.* 1987. Pp. 104–277.
78. *Holy T. E., Leibler S.* Dynamic instability of microtubules as an efficient way to search in space // *P. Natl. Acad. Sci. USA.* 1994. Vol. 91, no. 12. Pp. 5682–5685.
79. *O’Connell C. B., Tyska M. J., Mooseker M. S.* Myosin at work: motor adaptations for a variety of cellular functions // *Biochim. Biophys. Acta.* 2007. Vol. 1773, no. 5. Pp. 615–630.
80. *Wollman R., Cytrynbaum E. N., Jones J. T. [et al.]* Efficient chromosome capture requires a bias in the ‘search-and-capture’ process during mitotic-spindle assembly // *Curr. Biol.* 2005. Vol. 15, no. 9. Pp. 828–832.
81. *Conte-Zerial P. del, Bruschi L., Rink J. [et al.]* Membrane identity and GTPase cascades regulated by toggle and cut-out switches [Electronic source] // *Mol. Syst. Biol.* 2008. Vol. 4. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2516367/> (visited on 22/04/2014).