

===== ОБЗОРЫ =====

Математическое моделирование адаптации скелетных мышц к физическим нагрузкам: от регуляции экспрессии к метаболизму

Мелихова Е.В.^{*1}, Вертышев А.Ю.², Колпаков Ф.А.¹, Акбердин И.Р.¹

¹*Научный центр генетики и наук о жизни, Научно-технологический университет «Сириус», Сириус, Россия*

²*ЗАО «СИТЭС-ЦЕНТР», Москва, Россия*

Аннотация. Комплексная структурно-функциональная организация биологических систем обуславливает необходимость применения методов математического моделирования при изучении причинно-следственных связей в живых системах, а также их регуляторных механизмов при ответе и адаптации к различным условиям окружающей среды. В частности, в области изучения механизмов адаптации одной из ключевых физиологических систем человека, скелетных мышц, в ответ на физические нагрузки были созданы разноуровневые модели, описывающие механизмы ответа мышечной ткани во время тренировки и в состоянии покоя на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях их организации. Эти модели и проведенные симуляции дополняют понимание адаптивных процессов, происходящих в мышцах, и их метаболических последствий. В рамках данного обзора мы описываем основные преимущества, ограничения и недостатки существующих моделей адаптации мышечных волокон к физическим нагрузкам на различных иерархических уровнях. Мы также рассматриваем модульный подход моделирования на примере скелетной мускулатуры, как один из наиболее адекватных теоретических методов для изучения механизмов и процессов адаптации физиологических систем к различным стрессовым условиям от уровня регуляции транскрипции-трансляции ферментов энергетического метаболизма до взаимодействия мышечной и кровеносной систем человека.

Ключевые слова: скелетные мышцы человека, метаболизм, сигнальные пути, регуляция экспрессии генов, математическое моделирование, модульный подход моделирования

ВВЕДЕНИЕ

Активное развитие высокопроизводительных экспериментальных технологий и теоретических подходов в биологии за последние 30 лет привело к разностороннему и многоуровневому изучению адаптации живых систем к различным стрессовым факторам. Прокариоты, обладая сравнительно простыми регуляторными механизмами, продемонстрировали способность к быстрой перестройке своей метаболической и генетической активности в ответ на условия стресса. Исследования этих микроорганизмов показали, что механизмы адаптации включают регуляцию экспрессии стресс-ассоциированных генов [1], активацию защитных ферментов [2] и изменения в структуре клеточной мембраны [3, 4]. Эукариоты, в отличие от прокариот, обладают более сложными системами адаптации, среди которых многокомпонентные сигнальные каскады, тканеспецифическая регуляция экспрессии, функциональная специализация клеток [5–7]. Благодаря этим механизмам высшие организмы настраивают

^{*}melihova.ev@talantiuspeh.ru

метаболические и физиологические реакции в ответ на внутренние и внешние факторы стресса. Одним из стрессовых факторов, воздействующих на млекопитающих и человека, является физическая нагрузка.

Скелетные мышцы человека играют ключевую роль в адаптации организма к физическим нагрузкам, так как обладают высокой пластичностью. Процессы адаптации мышечных клеток включают изменение экспрессии генов, кодирующих ферменты энергетического метаболизма, активацию сигнальных путей, регулирующих биосинтез белков, а также перестройку митохондриального аппарата. В зависимости от характера тренировок мышцы приобретают различные структурные и функциональные характеристики. Аэробные нагрузки стимулируют развитие окислительных мышечных волокон, увеличивая плотность капилляров и содержание митохондрий, что способствует повышению выносливости [8–13]. Тренировки с сопротивлением сопровождаются гипертрофией мышечных волокон, активируя анаэробные метаболические пути и способствуя увеличению генерируемой ими силы [8, 13–15].

Для изучения процессов адаптации скелетных мышц к физическим нагрузкам активно применяются молекулярно-биологические методы, такие как транскриптомный анализ [16, 17], позволяющий определить уровень экспрессии генов, протеомный анализ [18, 19] для изучения белкового состава клеток, а также метаболомный анализ [19, 20], направленный на исследование изменения концентраций метаболитов в ответ на нагрузку. Однако несмотря на активное развитие технологий, подобные методы имеют ряд ограничений. Во-первых, большинство методов не позволяют проводить исследование процессов в динамике в реальном времени, поскольку требуют разрушения клеток. Во-вторых, применение методов может быть ограничено их высокой стоимостью и трудоемкостью. В-третьих, зафиксированные на молекулярном уровне изменения не дают возможности отследить связи с физиологическими адаптациями организма. Наконец, полученные экспериментальные данные не всегда позволяют судить об индивидуальных механизмах адаптации к тренировкам.

Перспективным способом для преодоления возникающих методологических трудностей является использование методов математического моделирования. Интеграция экспериментальных данных в модели позволяет прогнозировать изменения на разных уровнях организации биологических систем и тестировать гипотезы, проверить которые в лабораторных условиях достаточно трудно. Динамические модели метаболических процессов помогают предсказать изменения в концентрациях метаболитов, активности ферментов и экспрессии генов в ответ на физические нагрузки. Важно, что применение математического моделирования в дополнение к молекулярно-биологическим подходам обеспечивает более полное понимание механизмов адаптации скелетной мускулатуры на всех уровнях ее иерархической организации, включая механизмы транскрипции и трансляции, и позволяет разрабатывать персонализированные подходы к тренировкам и восстановлению.

В данном обзоре мы представляем сравнительный анализ математических моделей скелетных мышц на разных уровнях их иерархической организации: метаболическом, сигнальном и уровне регуляции экспрессии генов. Рассмотренные системы могут быть использованы в контексте исследования адаптации скелетной мускулатуры к физическим нагрузкам на разных уровнях организации.

МОДЕЛИ ДИНАМИКИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПУТЕЙ И ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО МЕТАБОЛИЗМА В СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦАХ МЛЕКОПИТАЮЩИХ И ЧЕЛОВЕКА

Модели метаболизма описывают изменения в энергетических процессах, происходящих в мышцах во время физических нагрузок и в процессе восстановления. Такие модели позволяют изучить механизмы использования аденозинтрифосфата (АТФ), процессы окисления глюкозы и жирных кислот, накопления и утилизации

лактата, а также исследовать, как мышцы перераспределяют ресурсы для поддержания работоспособности при различных типах нагрузок.

В статье Korzeniewski (1998) [21] исследуются механизмы регуляции синтеза АТФ в скелетных мышцах во время перехода от состояния покоя к максимальной нагрузке. Разработана динамическая модель окислительного фосфорилирования в митохондриях скелетных мышц, включающая ключевые этапы метаболизма: дегидрирование субстратов (образование никотинамидадениндинуклеотида – NADH), дыхательную цепь (комплексы I, III, IV), синтез АТФ (АТФ-синтаза), транспорт аденозинтрифосфата/аденозиндифосфата (АТФ/АДФ) и потребление АТФ (например, актин-миозиновый комплекс). Включаемые в модель процессы описываются системой обыкновенных дифференциальных уравнений.

Модель нашла логическое продолжение в работе автора 1999 года [22], где регуляция синтеза АТФ рассматривается уже не только в мышцах, но и в клетках печени. Цель работы – предложить универсальный механизм регуляции синтеза АТФ, который может быть применим к различным типам клеток. В работе использованы три версии динамической модели окислительного фосфорилирования: для изолированных митохондрий печени, интактных клеток печени и изолированных митохондрий мышц. Модель включает кинетические уравнения для каждого этапа окислительного фосфорилирования. Автор предлагает новый метод «пропорциональной активации», который представляет собой количественный подход для анализа регуляции метаболических потоков при одновременной активации нескольких этапов метаболического пути. Метод основан на анализе кинетических откликов подсистем на изменения концентраций промежуточных метаболитов.

В работе Vicini и Kushmerick (2000) [23] представлена математическая модель, описывающая энергетический баланс в скелетных мышцах человека. С ее помощью авторы количественно оценили ключевые параметры метаболизма, такие как скорость окислительного фосфорилирования и АТФ-азной активности, в условиях покоя, физической нагрузки и восстановления. В работе воспроизведен комплексный физиологический эксперимент, включавший последовательные фазы: начальное состояние покоя (0–180 секунд), ишемию с прекращением кровоснабжения (180–540 секунд), электрическую стимуляцию мышцы в условиях аноксии (540–668 секунд), период постишемического восстановления (757–1400 секунд). Модель основана на данных ^{31}P ЯМР-спектроскопии, что позволяет неинвазивно анализировать динамику фосфокреатина (PCr), неорганического фосфата (Pi) и АТФ.

Модель включает три основных компонента, влияющих на изменение АТФ. АТФ-азная активность описывает расход АТФ в зависимости от нагрузки. В модуле окислительного фосфорилирования моделируется синтез АТФ в митохондриях с использованием функции Хилла, где регуляторным сигналом выступает концентрация АДФ.

$$OxPhos(t) = \frac{V_{\max} \left(\frac{\Delta ADP(t)}{K_{ADP}} \right)^{nH}}{1 + \left(\frac{\Delta ADP(t)}{K_{ADP}} \right)^{nH}}, \quad (1)$$

где $V_{\max}$ – максимальная скорость реакции *OxPhos* при бесконечной концентрации АДФ; $\Delta ADP(t)$ – функция разности между суммой начальных (стационарных) концентраций АДФ (ADP_0) и АТФ (ATP_0) и концентрацией АТФ в момент времени t ; K_{ADP} – константа Михаэлиса; nH – коэффициент Хилла.

Креатинкиназная реакция обеспечивает буферизацию АТФ/АДФ за счет обратимой конверсии креатина и фосфокреатина. Модель прошла несколько этапов усложнения –

от базовой до версий, учитывающих гетерогенность мышечных волокон и различия в регуляции энергетического метаболизма в покое и при нагрузке (табл. 1). Валидация модели производилась на экспериментальных данных с применением байесовского подхода: учитывались как измерения концентраций метаболитов, так и априорные данные о кинетических константах из литературных источников.

Таблица 1. Сравнение версий модели Vicini и Kushmerick [23]

Версия модели	Особенности модели	Преимущества	Недостатки
Базовая	Простейшая версия модели с едиными параметрами для всей мышцы	Точно описывает общее изменение PCr/Pi	Завышает базовый расход АТФ в покое
С гетерогенностью волокон	Добавлены быстрые (тип 2) и медленные (тип 1) волокна с разными параметрами	Лучшее соответствие экспериментальным данным, особенно при нагрузке	Требует априорных данных о распределении волокон
С двойным контролем окислительного фосфорилирования	Введен параметр ϕ , увеличивающий максимальные скорости реакций окислительного фосфорилирования при нагрузке	Лучше описывает восстановление после ишемии, устраняет значительное повышение базального расхода АТФ в покое	Параметр ϕ формально улучшает соответствие модели экспериментальным данным, но физиологическая причина этого изменения осталась неподтвержденной

В результате создана модель, способная описывать все фазы эксперимента – от покоя через ишемию и стимуляцию до восстановления. Авторы демонстрируют, что АДФ – основной регулятор окислительного фосфорилирования, но его влияния недостаточно для полного объяснения данных. Предложенная модель с высокой точностью описывает экспериментальные данные, демонстрируя увеличение максимальной скорости окислительного фосфорилирования на 43 % при мышечной активности по сравнению с состоянием покоя. Выявлены существенные межсубъектные различия в метаболических параметрах, отражающие индивидуальные особенности мышечного энергообмена.

Однако в модели существуют некоторые ограничения. Модель включает окислительное фосфорилирование и креатинкиназную реакцию, но не учитывает гликолиз. Модель не может корректно описывать динамику метаболитов при интенсивных нагрузках, когда мышца активно использует анаэробный путь синтеза АТФ. Также авторы отмечают ограничения экспериментального метода, ЯМР-спектроскопии, на результатах которого основывалась разработка модели. Когда мышцу стимулировали при ишемии, основным процессом был расход АТФ на сокращение, а выработка энергии за счет окислительного фосфорилирования не работала. А когда кровоток восстанавливали, начиналось активное восстановление энергии за счет окислительного фосфорилирования, а расход АТФ возвращался к обычному уровню. Из-за этого модель могла хорошо оценивать параметры в одной фазе эксперимента, но не в другой. Несмотря на ограничения, авторам удалось разработать универсальную модель, описывающую динамику метаболитов в мышцах во всех фазах эксперимента (покой, нагрузка, восстановление) с использованием единого набора параметров.

Динамическая модель, разработанная В. Korzeniewski и J. A. Zoladz [24], является расширением ранее опубликованной модели окислительного фосфорилирования в изолированных митохондриях скелетных мышц [22]. Модель учитывает ключевые аспекты энергетического метаболизма в интактных мышцах млекопитающих. Добавлена система креатинкиназы (СК), учтено производство и потребление протонов в цитозоле,

а также использованы физиологически релевантные размеры пула адениновых нуклеотидов и введены абсолютные единицы измерения потоков. Модель описывает основные этапы окислительного фосфорилирования: дегидрирование субстратов, работу дыхательных комплексов, синтез АТФ через АТФ-синтазу, транспорт АДФ/АТФ и фосфата через митохондриальную мембрану, утечку протонов. Система креатинкиназы в модели катализирует реакцию между креатином и фосфокреатином, а также играет важную роль в буферизации АТФ/АДФ и регуляции концентрации неорганического фосфата. Модель учитывает производство и потребление протонов в цитозоли, а также их транспорт через клеточную мембрану, что позволяет учитывать изменения pH в цитозоли. В модели используется физиологически релевантный размер пула адениновых нуклеотидов (аденозинмонофосфата – АМФ, АДФ, АТФ), что важно для точного описания энергетического метаболизма. Модель описывается набором дифференциальных уравнений, которые учитывают зависимости скоростей реакций от концентраций метаболитов. Учитывается соотношение объемов цитозоля и митохондрий для корректного описания процессов в клетке. Численное моделирование позволило механистически описать регуляцию окислительного фосфорилирования в скелетных мышцах.

Статья Lambeth и Kushmerick [25] описывает математическую модель процесса гликогенолиза в скелетных мышцах. Модель представляет собой динамическую систему, состоящую из 12 ферментативных реакций от гликогена до лактата. Она включает стехиометрические ограничения, закон сохранения массы, процессы обратимой термодинамики и использование уравнения Холдейна для расчета констант равновесия. Реакции описаны через уравнения Михаэлиса-Ментен или их модификации, с учетом аллостерических эффектов и изменяющихся концентраций субстратов и продуктов. Все реакции в модели были записаны как обратимые для учета термодинамических ограничений. Также модель учитывает, что в процессе химических реакций сохраняется количество веществ: масса должна быть сбалансирована на каждом шаге. В модели добавлена реакция, учитывающая использование мышцами АТФ для работы (АТФаза).

Изначально модель была верифицирована в условиях равновесия: когда все реакции достигают состояния, в котором суммы скоростей прямых и обратных реакций одинаковые. Это позволяет убедиться, что модель правильно учитывает термодинамические законы. Затем были добавлены условия, которые более точно моделируют работу мышц: использование энергии, выход лактата и другие параметры. Авторы показали, что активность АТФазы является основным фактором, определяющим скорость реакций в модели. Чем выше активность мышц, тем больше энергии они потребляют, и это прямо влияет на скорость всех процессов. АТФаза контролирует 95–99 % всех потоков в модели. Вклад отдельных ферментов в регуляцию потока варьируется в зависимости от уровня активности системы. Например, при низкой активности наибольшее влияние оказывают фосфофруктокиназа и гликогенфосфорилаза. При высокой активности контроль становится более распределенным. Чувствительность системы к концентрациям метаболитов, таких как АТФ и неорганический фосфат, значительно возрастает при повышении активности.

Модель представляет собой изолированный путь гликогенолиза, не учитывая более широкие клеточные взаимодействия. Работа системы показана в стационарном состоянии, поэтому не учитывает быстрые изменения в концентрациях метаболитов при интенсивной физической активности или при переходе от покоя к нагрузке. Это ограничивает использование модели для анализа краткосрочных динамических процессов.

Работа В. Korzeniewski и Р. Liguzinski [26] посвящена теоретическому исследованию регуляции анаэробного гликолиза в скелетных мышцах и его влияния на окислительное фосфорилирование. Модель объединяет два ключевых метаболических пути,

активируемых в скелетных мышцах во время физических нагрузок: анаэробный гликолиз и окислительное фосфорилирование. С ее помощью предполагалось изучить регуляцию гликолиза и его влияния на метаболизм в мышцах. Это особенно актуально для понимания изменений, происходящих во время перехода от состояния покоя к интенсивной физической нагрузке.

Модель состоит из двух частей. Первая, модель окислительного фосфорилирования, разработана ранее Korzeniewski и соавторами [24]. Вторая, модель гликолиза, основана на работе Lambeth и Kushmerick [25]. Для улучшения количественного соответствия результатов моделирования экспериментальным данным авторы внесли несколько модификаций. Авторы разработали упрощенную кинетическую модель, которая описывает гликолитический поток как функцию концентрации АДФ и рН, поскольку модель Lambeth и Kushmerick [25] не могла объяснить значительное увеличение гликолитического потока при переходе от покоя к работе. Активирование гликолиза описывается как увеличение константы скорости гликолиза в зависимости от интенсивности нагрузки. В модели учитывается эффект ингибирования гликолиза при снижении рН, что важно для объяснения временной активации гликолиза в начале упражнения и последующего его снижения из-за накопления лактата и протонов.

Авторы провели численные расчеты в нескольких режимах, чтобы изучить влияние различных факторов на энергетический метаболизм. Режим без аэробного гликолиза предполагает точное соответствие потребления пирувата окислительным фосфорилированием его производству в гликолизе. Этот режим используется как контрольный для сравнения с другими режимами. В этом режиме наблюдается значительное увеличение рН в начале упражнения, что не соответствует экспериментальным данным. Также отсутствует временная активация гликолиза.

Второй режим объединяет прямую активацию гликолиза и активацию посредством увеличения концентрации АДФ, однако ингибирование гликолиза ионами водорода H^+ не предполагается. В этом режиме наблюдается увеличение гликолитического потока, но увеличение рН все еще слишком выражено. Активация гликолиза устойчива, а не временна, как в реальных условиях.

Третий режим учитывает и прямое активирование, и активирование посредством увеличения концентрации АДФ, и ингибирование ионами водорода. Такой режим наиболее соответствует экспериментальным данным. Временная активация гликолиза в начале упражнения и последующее его ингибирование из-за снижения рН позволяют объяснить наблюдаемые изменения рН и кинетику потребления кислорода.

Таким образом, представленная в статье модель объединила ключевые метаболические процессы: окислительное фосфорилирование, анаэробный гликолиз, креатинкиназную систему и транспорт протонов. С ее помощью удалось исследовать, как происходит переключение мышц между различными источниками энергии при изменении нагрузки, а также учесть регуляцию гликолиза через АДФ, прямое активирование во время сокращения и ингибирование ионами H^+ . Модель точно описала экспериментальные данные, поэтому может быть использована для изучения переходных процессов между покоем и нагрузкой. Несмотря на то, что модель полезна для понимания краткосрочной адаптации мышц к нагрузке, она требует дальнейшего развития для учета долгосрочных изменений.

В работе Vinnakota и соавторов [27] представлена математическая модель гликогенолиза в скелетных мышцах, учитывающая динамику рН и его влияние на ферментативные реакции. Авторы объединяют термодинамические и кинетические принципы для описания регуляции метаболических потоков при физических нагрузках посредством связывания протонов с метаболитами (АТФ, АДФ, креатинфосфат) и изменения активности ферментов (фосфоорилазы, фосфофруктокиназы, лактатдегидрогеназы).

Модель представляет собой систему из 17 связанных дифференциальных уравнений, описывающих ключевые метаболические реакции – от расщепления гликогена фосфорилазой до образования лактата, включая сопряженные реакции, катализируемые креатинкиназой и аденилаткиназой. Особенностью модели является ее многоуровневая структура. На первом уровне для каждого метаболита рассчитывается распределение ионных форм в зависимости от текущего pH через уравнения связывания протонов с учетом индивидуальных рКа значений. На втором уровне вычисляется протонная стехиометрия каждой реакции. Третий уровень модели включает pH-зависимую кинетику ферментов. Для ключевых ферментов (фосфорилазы, фосфофруктокиназы, лактатдегидрогеназы) максимальные скорости задаются как функции pH на основе экспериментальных данных, что позволяет моделировать их ингибирование при закислении. Обратные реакции рассчитываются через соотношение Холдейна с использованием кажущихся констант равновесия, которые динамически пересчитываются через связывающие полиномы с учетом текущих концентраций ионов Mg^{2+} и K^+ .

Отдельный модуль модели отвечает за расчет динамики pH. Дифференциальное уравнение, представленное формулой (2), для этой переменной включает суммарный протонный поток от всех реакций и буферную емкость системы, учитывающую как метаболические буферы (неорганический фосфат), так и белковые (карнозин). Особое внимание уделено балансу свободного и связанного Mg^{2+} , что важно для корректного описания реакций с участием АТФ (формула (3)).

$$\frac{dpH}{dt} = \frac{1}{2.303[H^+]} \left(\frac{\sum_{k=1}^{N_r} \Delta N_H^k \phi_r^k + \sum_i C_i \frac{\partial N_H^i}{\partial [Mg^{2+}]} \frac{dN_H^i}{dt}}{1 + \sum_i \frac{\partial N_H^i}{\partial [H^+]}} \right), \quad (2)$$

где $[H^+]$ – концентрация свободных протонов; ΔN_H^k – стехиометрия потребления/выделения протонов для k -ой биохимической реакции; ϕ_r^k – поток (скорость) биохимической реакции k ; N_r – общее количество биохимических реакций; N_H^i – среднее число связанных протонов на молекулу метаболита i ; C_i – концентрация метаболита i ; $\frac{\partial N_H^i}{\partial [Mg^{2+}]}$ – чувствительность связывания протонов к концентрации Mg^{2+} для метаболита i ; $\frac{d[Mg^{2+}]}{dt}$ – скорость изменения концентрации свободного магния; $\frac{\partial N_H^i}{\partial [H^+]}$ – чувствительность связывания протонов к pH для метаболита i .

$$\frac{dMg_{free}^{2+}}{dt} = -\frac{d}{dt} \left(\sum_i N_{Mg}^i C_i \right) = -\sum_i \frac{d}{dt} (N_{Mg}^i C_i), \quad (3)$$

где N_{Mg}^i – среднее число связанных ионов магния на молекулу метаболита i ; C_i – концентрация метаболита i .

Валидация модели была произведена на *in vitro* данных по ресинтезу креатинфосфата и накоплению лактата. Авторами модели воспроизведена кинетика основных метаболитов, а также выявлена ключевая роль креатинкиназной реакции в изменении

кислотности среды. Показано, что до 90 % начального изменения рН обусловлено именно этим процессом. Интеграция этих компонентов создает замкнутый регуляторный контур, где изменения рН влияют на активность ферментов, что, в свою очередь, изменяет метаболические потоки и дальнейшую динамику рН.

Работа С.М. Kummitha и соавторов [28] посвящена оценке энергозатрат основных органов и тканей мышц на основе измерений метаболических потоков с применением математической модели. Шесть модулей в модели соответствуют органам или тканям: мозгу, сердцу, печени, желудочно-кишечному тракту, скелетным мышцам и жировой ткани. Каждый орган и ткани описываются уникальной системой уравнений, описывающих биохимические реакции ключевых метаболических путей. Модель также учитывает обмен субстратов между органами через кровоток. Для каждого метаболита в каждом органе/ткани составляются уравнения баланса массы. Эти уравнения учитывают производство и утилизацию метаболитов, а также их приток и отток через кровоток.

На вход модели подаются физиологические параметры (масса органов и тканей, скорость кровотока и соотношение между выделяемым углекислым газом и потребляемым кислородом), метаболические потоки (скорости биохимических реакций и скорости поглощения и высвобождения субстратов), энергозатраты органов, скорость появления субстратов в плазме и концентрации субстратов в крови.

Математическая модель, разработанная в данном исследовании, позволила получить количественные оценки энергозатрат, метаболических потоков и утилизации субстратов в скелетной мускулатуре мышц. Разработанная модель имеет ряд ограничений в контексте изучения адаптации скелетной мускулатуры к физической нагрузке. Во-первых, модель основана на данных, полученных на мышцах, которые могут недостаточно точно отражать метаболические процессы у человека. Во-вторых, модель работает в стационарном режиме, поэтому не может описать происходящие во время физических упражнений изменения в клетках.

В статье Wilson [29] описана математическая модель регуляции окислительного фосфорилирования в скелетных мышцах в процессе перехода от работы к состоянию покоя. Рассмотрены изменения ключевых метаболитов (креатинфосфат, креатин, неорганический фосфат и др.) и их зависимости от энергетического состояния клетки, уровня кислорода. Модель использует механистический подход, объединяя кинетические уравнения для цитохром-с-оксидазы с равновесными условиями для сопряженных реакций окислительного фосфорилирования. Ключевая реакция модели – превращение NADH, кислорода, АДФ и фосфатов в NAD^+ , воду и АТФ. Реакция считается обратимой, а ее кинетика находится в согласии с измерениями для изолированных митохондрий. Модель учитывает тканеспецифические параметры: содержание митохондрий, концентрации метаболитов и парциальное давление кислорода в артериальной крови. Важным предположением является поддержание равновесия в реакциях креатинкиназы и аденилаткиназы, что позволяет выражать концентрации свободных АДФ и АМФ через известные параметры. Прогнозы модели согласуются с экспериментальными измерениями временных констант восстановления креатинфосфата после прекращения работы, опубликованными в литературе.

В статье Wang и соавторов представлена математическая модель процессов, лежащих в основе сокращения скелетных мышц с учетом энергетического метаболизма [30]. В основе работы лежит подход, предложенный Shorten и соавторами [31], который описывает мембранные токи в саркомере и Т-трубочках мышечного волокна. Авторы рассматриваемой статьи добавили влияние метаболических систем на процесс генерации силы. В модели сокращение мышц обеспечивается энергией, получаемой из трех метаболических систем, различающихся по скорости синтеза молекул АТФ и продолжительности поддержания мышечной активности: фосфагенной, гликолитической и аэробной (рис. 1). Фосфагенная система обеспечивает наиболее

быструю энергию, но на короткое время (до 8 секунд), тогда как аэробная система генерирует энергию медленнее, но поддерживает активность дольше.

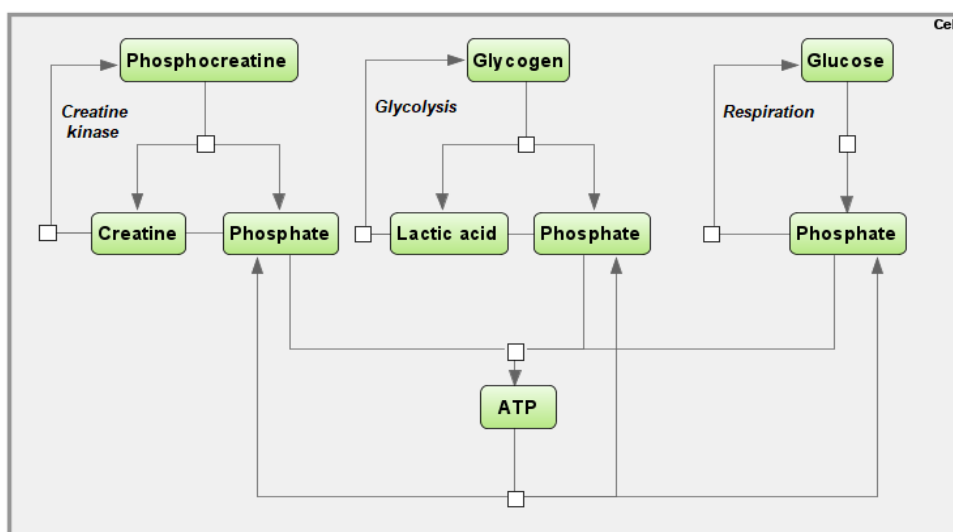


Рис. 1. Схема энергоснабжения скелетной мышечной ткани в модели Wang и соавторов [28]: фосфагенная, гликолитическая и аэробная системы. АТФ – АТФ.

Изменения мембранного потенциала создает условия для выхода ионов кальция из саркоплазматического ретикулума. Ионы взаимодействуют с тропонином, что запускает цикл образования поперечных мостиков между миофибриллами и актином.

Модель из десяти состояний ионных каналов описывала выход ионов кальция из саркоплазматического ретикулума через дигидропиридиновые рецепторы (DHPR). Авторы учитывали конкуренцию ионов кальция и магния за связывание с белками-буферами и АТФ. Концентрация кальция в саркоплазме влияет на интенсивность и скорость сокращений мышц. Для моделирования актин-миозинового взаимодействия используется модель из восьми состояний, описывающая изменения состояний тропонина и тропомиозина, стадии связывания поперечных мостиков. Интенсивность этих взаимодействий различается в зависимости от метаболической системы.

Реализация и симуляция моделей производились в MATLAB. Авторам удалось воспроизвести изменения мембранного потенциала, концентрации ионов кальция, степень связывания ионов кальция с тропонином и тренд образования поперечных мостиков. Симуляции, проводимые по отдельности для каждой из метаболических систем, показали, что в фосфагенной системе, как в системе с наиболее высокой скоростью образования АТФ, достигается наибольшая концентрация кальция и скорость сокращения мышц.

Модель объединила в себе биофизические и биохимические аспекты мышечного сокращения, что демонстрирует согласованность с известной физиологией процессов. Результаты симуляции модели описали экспериментальные данные [32]. Однако модель изучает каждую из метаболических систем изолированно, что упрощает представление о совместном действии систем в реальных физиологических условиях. На данном этапе модель ограничена в применении к описанию долгосрочной адаптации, поскольку детально описывает начальные этапы сокращения. Несмотря на ограничения, модель является хорошим примером многоуровневого анализа механизма сокращения мышц методами математического моделирования.

МОДЕЛИ ПЕРЕДАЧИ СИГНАЛОВ ПРИ АДАПТАЦИИ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ В ОТВЕТ НА ФИЗИЧЕСКУЮ НАГРУЗКУ

Модели сигналинга направлены на изучение каскадов биохимических реакций, которые активируются в ответ на механические и внутриклеточные метаболические стимулы. Такие модели помогают понять, за счет каких сигнальных механизмов разные типы нагрузок вызывают различные адаптивные ответы и как эти процессы можно оптимизировать для достижения конкретных тренировочных целей.

Работа Ian Coccimiglio и David Clarke [33] является одним из немногих примеров моделирования сигнальных путей в скелетных мышцах человека. Теоретическое исследование посвящено изучению роли аденозиндифосфата (АДФ – ADP) и аденозинмонофосфата (АМФ – AMP) в регуляции активности АМФ-активируемой протеинкиназы (АМПК) в скелетных мышцах во время физической нагрузки. Авторы разработали математическую модель для определения основного регулятора активности АМПК во время упражнений. Модель представлена системой обыкновенных дифференциальных уравнений, описывающих изменение концентраций ключевых молекул в регуляции АМПК в скелетных мышцах во время физической нагрузки. В модель включены три основных модуля: биоэнергетический, регулирующий АМПК и модуль активации (рис. 2).

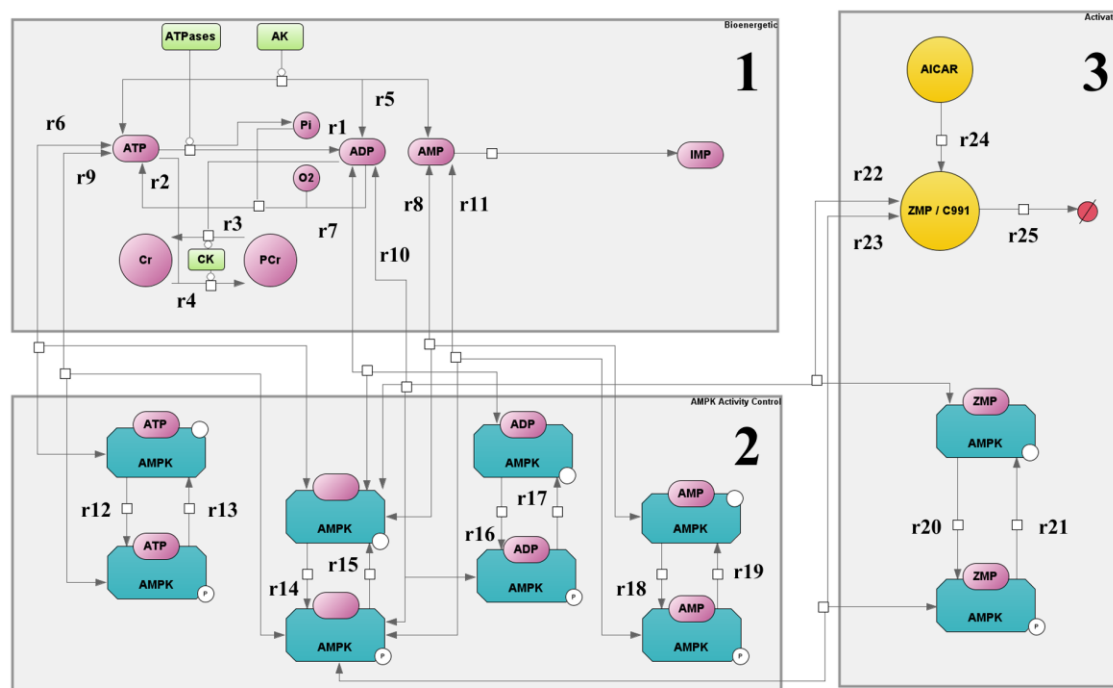


Рис. 2. Схема реакций модели Ian Coccimiglio и David Clarke [30] в SBGN. Модули обозначены цифрами: 1 – биоэнергетический, 2 – модуль регуляции, 3 – модуль активации. Биохимические реакции обозначены стрелками и номером реакции (r1, r2 и т.д.). В модели регуляции АМПК объекты, помеченные кружком с буквой «P», соответствуют фосфорилированным АМПК, объекты, помеченные пустыми кружками, – нефосфорилированным АМПК.

Биоэнергетический модуль описывает динамику концентраций аденозинтрифосфата АТФ, АДФ и АМФ в скелетных мышцах во время физической нагрузки в виде системы дифференциальных уравнений. Регуляторный модуль определяет механизмы регуляции активности АМПК, включая фосфорилирование и аллостерическую активацию. Модуль активации позволяет моделировать эффекты прямых активаторов АМПК. Эти соединения связываются с АМПК и активируют её, подобно АМФ и АДФ.

Модель была валидирована на экспериментальных данных, полученных при различных типах физической нагрузки (непрерывная и интервальная). Численные

расчеты модели позволили воспроизвести динамику фосфорилированной формы АМРК (р-АМРК) и ее активности в ответ на нагрузку, а также – предсказать динамику концентраций АТФ, АДФ и АМФ и активности АМРК. Численный анализ предложенной модели продемонстрировал, что во время физической нагрузки АДФ является основным регулятором активности АМРК благодаря высокой концентрации в клетках. Тем не менее существует ряд недостатков и ограничений в предложенной модели: регуляция АМРК осуществляется преимущественно через АДФ и АМФ, но не учитывает влияние других факторов, сигнальных и метаболических путей, что делает невозможным комплексное изучение реакции скелетной мускулатуры на физическую нагрузку и релаксацию. Модель описывает краткосрочную динамику активности АМРК во время физической нагрузки. Она не учитывает долгосрочные адаптации, такие как изменения экспрессии генов или синтез белков, которые могут происходить в ответ на регулярные тренировки. Несмотря на ограничения, разработанная модель позволяет изучать и прогнозировать изменения в активности АМРК во время физической нагрузки.

В статье Fowler и соавторов [34] описано создание вычислительной модели сигнальных путей в клетках скелетных мышц, которые активируются в ответ на различные физические упражнения – тренировки на выносливость и силу. Авторы моделируют взаимодействие ключевых сигнальных путей для предсказания влияния различных режимов тренировок на молекулярные и фенотипические изменения в мышцах. Модель, основанная на логико-ориентированных обыкновенных дифференциальных уравнениях, представляет собой сеть из 120 узлов и 259 взаимодействий между ними.

Узлы в модели представляют собой биологические компоненты системы: молекулы (белки, рецепторы, малые молекулы, транскрипционные факторы, мРНК), фенотипические результаты (синтез белка, воспаление, ангиогенез, митохондриальный биогенез, рост клеток, изменение типа мышечного волокна и др.), ключевые компоненты сигнальных путей. Стрелки между узлами представляют взаимодействия и влияние одного узла на другой: активация, ингибирование или логические взаимодействия. Каждый узел моделируется уравнением, которое описывает его активность как функцию времени. Активность узла варьируется от 0 (минимальная активность) до 1 (максимальная активность). В модели используются логические операции, такие как “И” и “ИЛИ”, чтобы описать, как несколько узлов совместно влияют на другой узел.

Модель позволяет описывать два типа упражнений — тренировки на силу и тренировки на выносливость. Входные данные для упражнений задаются как временные профили активации рецепторов и сигнальных молекул. Начальные условия в модели соответствуют состоянию покоя. Далее моделируется 45-минутная нагрузка с последующим восстановлением продолжительностью 15 часов.

Модель валидирована на основе экспериментальных данных, не использованных при ее построении [35–43]. Модель корректно предсказывает качественные изменения скоростей для 85 % реакций на тренировки с отягощениями и для 75 % реакций на тренировки на выносливость.

Анализ чувствительности позволил выявить узлы, оказывающие большее влияние на фенотипические ответы. Моделировался нокаут каждого узла, то есть снижение его активности на 50 %, и оценивалось влияние этого действия на другие узлы и фенотипические результаты. Ключевыми регуляторами для силовых тренировок выступили пути STARS, кальциевой сигнализации, MAPK, mTOR и NF-κB, для тренировок на выносливость – пути STARS, ROS, кальциевой сигнализации, MAPK, cAMP-AMPK и mTOR.

Моделирование комбинированных тренировок (сила + выносливость) позволило сделать следующие выводы. Во-первых, порядок выполнения упражнений (сила перед выносливостью или наоборот) не оказывает значительного влияния на пиковые фенотипические изменения. Однако, этому выводу противоречат ряд

экспериментальных работ. Так, в обзорах Methenitis [44] и Panissa и соавторов [45], подчеркивается, что порядок выполнения упражнений в рамках комбинированной тренировки, силовой и аэробной, может существенно влиять на адаптацию организма. В работах указывается наличие эффекта интерференции, который выражен в снижении способности мышц выполнять длительное многократное силовое усилие и частичном подавлении мышечной гипертрофии, особенно при выполнении высокообъемной или высокоинтенсивной аэробной нагрузки до силовой. Эти эффекты обусловлены как физиологическим утомлением, так и молекулярными механизмами. Во-вторых, комбинированные тренировки приводят к снижению синтеза белка, росту клеток и повышению воспаления по сравнению с изолированными тренировками на силу или на выносливость.

Модель позволяет предсказывать молекулярные и фенотипические изменения в ответ на различные типы упражнений. Модель может быть использована для разработки тренировочных программ для оптимизации конкретных физиологических адаптаций. Однако модель предоставляет качественные прогнозы и не позволяет получить количественные результаты, динамику процессов во времени. Модель не учитывает энергетические затраты на упражнения, что важно для изучения долгосрочных адаптаций.

МУЛЬТИКОМПАРТМЕНТНЫЕ МОДЕЛИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ

Математические модели скелетных мышц, которые учитывают, как физиологические, так и молекулярные процессы, позволяет повысить точность прогнозов и реалистичность моделирования [46–50]. Реализовать комплексные математические модели, описывающие функционирование и динамику компонент скелетных мышц на разных уровнях их организации, позволяет модульный подход, который основывается на декомпозиции изучаемой живой системы на её элементарные подсистемы или функциональные модули. Каждая подсистема представляет собой отдельную математическую модель, которая изучается и модулируется независимо, после чего интегрируется для исследования поведения целостной живой системы. Таким образом, модульный подход в моделировании отражает иерархическую организацию биологических систем и процессов [51, 52].

Одним из первых примеров применения модульного подхода в изучении динамики функционирования скелетных мышц является модель Dash и соавторов [46], которая направлена на анализ и количественное описание клеточного метаболизма и энергетических процессов в скелетных мышцах. Модель позволяет отследить реакции мышечной ткани на физиологические стрессы в виде физических нагрузок и ишемии, а также восполнить структурно-функциональные и динамические пробелы в знаниях и данных о метаболизме мышц, возникшие из-за ограниченности наборов экспериментальных данных *in vivo* о метаболических путях и концентрациях метаболитов.

В основе модели – система уравнений скоростей реакций, построенная на основе закона сохранения масс. Скелетная мышца в модели представлена двумя модулями: кровяно-капиллярным и клеточным. Модель описывает обмен веществ между капиллярами и тканями, а также процессы внутри клеток. В капиллярном модуле рассматривается транспорт веществ из крови в ткани через межклеточную жидкость. В клеточном модуле представлены биохимические реакции и процессы накопления веществ, необходимых для энергетического обмена. Модель учитывает 30 ключевых химических соединений, включая АТФ, АДФ, NADH, NAD⁺, глюкозу, лактат, пируват и жирные кислоты. Метаболические реакции в клеточном домене представлены в виде обобщенных кинетических уравнений Михаэлиса – Ментен:

$$\phi = V_{\max} \left[\frac{\frac{C_{P1}}{C_{P2}}}{K_m^{PS\pm} + \frac{C_{P1}}{C_{P2}}} \right] \left[\frac{\frac{C_{R1}}{C_{R2}}}{K_m^{RS\pm} + \frac{C_{R1}}{C_{R2}}} \right] \left[\frac{\prod_{i=1}^{N_s} C_{S_i}}{K_m + \prod_{i=1}^{N_s} C_{S_i}} \right], \quad (4)$$

где $V_{\max}$ – максимальная скорость ферментативной реакции; C_{S_i} – концентрации субстратов, участвующих в ферментативной реакции; N_s – количество субстратов, участвующих в ферментативной реакции; $\frac{C_{P1}}{C_{P2}}$ – фосфорилирующее соотношение;

$\frac{C_{R1}}{C_{R2}}$ – редокс-соотношение; $K_m^{PS\pm}$ – константа Михаэлиса фосфорилирующего контроллера; $K_m^{RS\pm}$ – константа Михаэлиса редокс-контроллера; K_m – константа Михаэлиса для соответствующих субстратов.

Для упрощения задачи были созданы «сводные» реакции, объединяющие несколько стадий процессов с общей регуляцией. Для оценки неизвестных параметров (скорости реакций, константы Михаэлиса, объемы) авторы использовали численные методы. Параметры оптимизировались по заданным физиологическим и биохимическим ограничениям. Процесс оптимизации включал итеративный подход, минимизирующий отклонения между модельными предсказаниями и экспериментальными данными. Предложенная модель описывает энергетический обмен в мышцах, обеспечивая возможность количественного представления реакции на ишемию и другие стрессовые состояния. Модель может быть расширена за счет учета субклеточных доменов (цитозоль и митохондрии) и дополнительных метаболических путей, что делает ее применимой для анализа более широкого круга физиологических условий, таких как физическая активность.

Математическая модель, описанная в статье Li и соавторов [47], является логичным развитием предыдущей модели этой группы авторов и предназначена для количественной оценки динамических метаболических реакций различных типов мышечных волокон скелетных мышц человека во время физической нагрузки средней интенсивности. Она разработана на основе существующих на тот момент физиологических данных и включает ключевые метаболические пути: гликолиз, окислительное фосфорилирование, цикл трикарбоновых кислот, метаболизм липидов и реакции с участием высокоэнергетических фосфатов.

Модель рассматривает два типа волокон: тип I, медленные окислительные, аэробные, и тип II, быстрые гликолитические, анаэробные. Для обоих типов волокон учитываются различия в метаболической активации и рекрутировании в зависимости от условий нагрузки. Каждое волокно разделено на два компартмента: цитозоль и митохондрии, что позволяет учитывать транспорт веществ между этими компартментами и их взаимодействие с кровотоком. Изменения концентрации ключевых метаболитов описываются дифференциальными уравнениями, а транспортные потоки между кровью, цитозолем и митохондриями – уравнениями баланса массы. Реакции внутри волокон моделируются с использованием кинетики обратимых ферментативных процессов. В них учитываются концентрации субстратов и продуктов, а также их стехиометрические коэффициенты. Модель различает рекрутирование мышечных волокон (увеличение их объема и кровоснабжения) и их метаболическую активацию (усиление скорости метаболических процессов).

Авторы отмечают, что модель не учитывает различий между подтипами волокон типа II (IIa и IIb) из-за ограниченности доступных количественных данных. Недостаток

экспериментальных данных о рекрутировании волокон накладывает ограничения на точность количественной оценки этого процесса.

В отличие от описанных выше, модель, разработанная Акбердиным и соавторами [49] и включающая в структуру модель [47], имеет иерархическую структуру и описывает изменения метаболизма, сигнальной трансдукции и экспрессии генов в скелетных мышцах человека в ответ на физические упражнения.

Верхний уровень модели описывает капиллярный кровоток, обеспечивающий мышцам как доставку кислорода и субстратов, так и удаление продуктов метаболизма во время физической нагрузки. Скорость кровотока зависит от интенсивности физической нагрузки. Модель предполагает, что изменения кровотока происходят линейно в зависимости от мощности выполняемого упражнения. Модуль мышц на верхнем уровне представлен волокнами типа I и типа II. Модули имеют одинаковую структуру и различаются значениями некоторых параметров, отражающих разницу в физиологической адаптации мышечных волокон соответствующего типа в ответ на физические нагрузки разной интенсивности. При переходе от состояния покоя к физической нагрузке происходит увеличение активного объема мышц, что связано с рекрутированием большего количества мышечных волокон. Также изменяется объем крови, протекающей через активные мышечные ткани, что учитывается в модели как функция, зависящая от интенсивности работы. Транспорт веществ между кровью и мышечной тканью включает как пассивную диффузию, так и облегченный транспорт метаболитов через мембраны клеток. В транспортных реакциях представлены такие вещества, как кислород, углекислый газ, лактат, пируват, глюкоза, свободные жирные кислоты и другие.

Следующий уровень – клеточный. В данном подмодуле описываются процессы, протекающие в отдельных клетках скелетных мышц человека: метаболизм, сигналинг и регуляция экспрессии генов. Каждый из типов процессов описывается соответствующим вложенным подмодулем в модели.

Модуль метаболизма описывает основные метаболические пути, активизирующиеся во время физических упражнений: гликолиз, гликогенолиз, цикл трикарбоновых кислот, β -окисление и окислительное фосфорилирование. Эта подмодель основана на математической модели мышечного метаболизма, разработанной Li и соавторами [47]. Модель была интегрирована в общую с изменениями некоторых параметров и в соответствии с используемой методологией. Метаболические процессы разделены на два подмодуля: цитозольный и митохондриальный. Цитозольный модуль описывает реакции гликолиза и промежуточные этапы метаболизма, тогда как митохондриальный отвечает за окислительные процессы и преобразование энергии. Третий подмодуль описывает транспорт метаболитов между цитозолем и митохондриями. Для моделирования адаптации мышц к нагрузкам учтено изменение скорости метаболических процессов, зависящих от интенсивности физических упражнений.

Модуль сигналинга включает основные сигнальные пути, которые активируются во время физической нагрузки. В модель включены пути, связанные с активацией AMPK и Ca^{2+} -зависимой сигнализацией. Для каждого из них был разработан отдельный модуль. Более того, модуль AMPK-зависимого пути учитывает функционирование трёх различных изоформ данной киназы и разницу уровней их фосфорилирования в скелетных мышцах человека при физических нагрузках.

Модуль регуляции экспрессии генов описывает изменения экспрессии генов в ответ на физическую нагрузку. Набор известных генетических маркеров, значимо изменяющих свою экспрессию в ответ на физическую нагрузку, был разделён на гены раннего и позднего ответов. Экспрессия генов раннего ответа изменяется в течение 1–3 часов после упражнений, генов позднего ответа – в течение 3–6 часов после упражнений. Первая группа представлена генами *NR4A2* и *NR4A3*, вторая – *PPARGC1 α* . Модели

экспрессии генов учитывают участие транскрипционных факторов, таких как CREB и CRTS, а также взаимодействие с промежуточными регуляторами.

Основополагающий механизм адаптации скелетных мышц человека в ответ на физическую нагрузку на метаболическом уровне описан в модели помощью линейной функции изменения скорости ферментативных реакций от интенсивности нагрузки:

$$F = \left(\frac{\frac{V_{\max}^f}{K_M^{\text{enzyme}}} * C_A - \frac{V_{\max}^b}{K_M^{\text{enzyme}}} * C_B}{1 + \frac{C_A}{K_M^{\text{enzyme}}} + \frac{C_B}{K_M^{\text{enzyme}}}} \right) \cdot \left(1 + \alpha_{\text{enzyme}} * W * \left(1 - e^{-\frac{t_{\text{start}} - t}{\tau_{\text{enzyme}}}} \right) \right), \quad (5)$$

где $V_{\max}^f$ – максимальная скорость прямой ферментативной реакции; $V_{\max}^b$ – максимальная скорость обратной ферментативной реакции; K_M^{enzyme} – константа Михаэлиса прямой ферментативной реакции; K_M^{enzyme} – константа Михаэлиса обратной ферментативной реакции; C_A – концентрация продукта в прямой ферментативной реакции; C_B – концентрация продукта в обратной ферментативной реакции; α_{enzyme} – коэффициент активации; W – интенсивность нагрузки; t_{start} – время начала выполнения упражнения; τ_{enzyme} – задержка времени изменения скорости метаболических реакций в ответ на физическую нагрузку.

Этот подход, предложенный в оригинальной модели Li и соавторов [45], позволяет описывать влияние физической активности на метаболизм, предполагая, что скорость реакции увеличивается пропорционально уровню нагрузки, в основном, из-за изменения активного объема мышц и кровотока. Однако введение соответствующей феноменологической стресс-функции и дополнительных параметров является недостаточно физиологически обоснованным, поскольку не учитывает адаптацию мышц: изменения концентраций ферментов и других белков в результате длительного воздействия тренировок, что является ограничением рассматриваемой модели. Решением данной проблемы может стать представление изменения скорости ферментативной реакции через изменение концентрации фермента, участвующего в процессе. Известно, что максимальная скорость ферментативной реакции описывается формулой (6):

$$V_{\max} = K_{\text{kat}} * E, \quad (6)$$

где K_{kat} – каталитическая константа; E – концентрация фермента.

Таким образом, уравнение скорости ферментативной реакции может быть представлено в виде:

$$F = \frac{\frac{K_{\text{kat}}^{\text{enzyme}} * E}{K_M^{\text{enzyme}}} * C_A - \frac{K_{\text{kat}}^{\text{enzyme}} * E}{K_M^{\text{enzyme}}} * C_B}{1 + \frac{C_A}{K_M^{\text{enzyme}}} + \frac{C_B}{K_M^{\text{enzyme}}}}, \quad (7)$$

где $K_{\text{kat}}^{\text{enzyme}}$ – каталитическая константа прямой ферментативной реакции; $K_{\text{kat}}^{\text{enzyme}}$ – каталитическая константа обратной ферментативной реакции; E – концентрация фермента; K_M^{enzyme} – константа Михаэлиса прямой ферментативной реакции; K_M^{enzyme} – константа Михаэлиса обратной ферментативной реакции;

C_A – концентрация субстрата в прямой ферментативной реакции; C_B – концентрация субстрата в обратной ферментативной реакции.

Предлагаемый подход позволит физиологически обоснованно учесть изменение скоростей каталитических реакций энергетического метаболизма через регуляцию синтеза ферментов, которая является важным механизмом адаптации мышц к физической нагрузке. Таким образом, замена стресс-функции на производство каталитических констант и концентраций самих ферментов в соответствующих скоростях реакций позволит более физиологично и детально описать процесс активации и адаптации метаболизма мышечных волокон за счет включения дополнительных механизмов регуляции, связанных с синтезом и деградацией ферментов. Но стоит отметить, что для адекватного моделирования адаптации скелетных мышц человека к физическим нагрузкам потребуются учет механизмов рекрутирования и утомляемости мышечных волокон в зависимости от интенсивности и продолжительности соответствующей нагрузки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ опубликованных математических моделей, описывающих адаптацию скелетной мускулатуры к физическим нагрузкам на различных уровнях их организации, показал, что для описания комплексных механизмов регуляции и адаптации мышечных волокон к различным типам нагрузок используются различные математические подходы и рассматриваются, в большинстве своем, различные комбинации подсистем регуляции (таблица 1 дополнительных материалов).

В обзоре выделены несколько типов моделей в зависимости от описываемых процессов и механизмов. Одни позволяют исследовать динамику функционирования метаболических путей в мышечных волокнах скелетной мускулатуры, тогда как другие описывают процессы передачи сигналов при адаптации скелетных мышц к физическим нагрузкам. Перспективным процессом для моделирования на клеточном уровне является регуляция экспрессии генов в ответ на физическую нагрузку. Разработанная Акбердиным И.Р. и соавторами модель адаптации мышц к физической нагрузке [49] является единственной, включающей блок регуляции экспрессии генов раннего и позднего ответа на физическую нагрузку.

Математические модели, рассмотренные в обзоре, различаются по масштабу описываемых моделей. Существуют модели, сосредоточенные на описании и изучении динамики отдельных метаболических и сигнальных путей. Такие модели служат основой для создания более сложных систем. Масштабные модели могут описывать как один тип процессов (метаболизм, передача сигнала), так и взаимосвязь биохимических, биологических и физиологических аспектов в рамках модульного принципа организации живых систем [46–50, 53–56].

Все модели подтверждают важность математического моделирования для изучения процессов адаптации, происходящих в скелетных мышцах при физической нагрузке и в состоянии покоя. Актуальным и перспективным направлением в разработке математических моделей адаптации скелетных мышц к физическим нагрузкам может стать создание мультикомпарментных систем, учитывающих как регуляцию экспрессии генов, кодирующих ферменты энергетического метаболизма, так и синтез соответствующих белков. Современные экспериментальные методы обеспечивают точные представления о регуляторных факторах и механизмах транскрипционной регуляции, а полученные численные данные позволяют количественно описывать кинетику изменения мРНК в ответ на те или иные воздействия, включая непрерывную физическую нагрузку [57–61]. Однако даже самые подробные современные модели имеют ряд ограничений: скорости транспорта молекул описываются как зависимость от мощности нагрузки, не учитываются изменение градиента концентрации, активизация транспортных протеинов [62]. Тем не менее, создание физиологически обоснованных

модульных моделей с учетом регуляции экспрессии генов энергетического метаболизма делает возможным изучение сложных молекулярных процессов и взаимодействий, происходящих в клетках скелетной мускулатуры в ответ на физическую нагрузку, и открывает новые перспективы для оптимизации и персонализированного подхода в планировании тренировок.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-14-20031, <https://rscf.ru/project/24-14-20031/>.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Таблица А.1. Сравнение существующих моделей адаптации мышечных волокон к физическим нагрузкам

Авторы, год и ссылка	Уровень описания	Рассматриваемые процессы	Основные характеристики	Преимущества	Недостатки
Модели метаболизма					
Korzeniewski, 1998 [21]	Клеточный уровень	Метаболизм	Первая версия модели окислительного фосфорилирования, направленная на анализ регуляции синтеза АТФ	Учитывает ключевые ферментативные системы, позволяет анализировать энергетический баланс	Ограничена только окислительным фосфорилированием, не позволяет судить о поведении всей метаболической системы
Korzeniewski, 1999 [22]	Клеточный уровень	Метаболизм	Три версии динамической модели окислительного фосфорилирования: для изолированных митохондрий печени, интактных клеток печени и изолированных митохондрий мышц	Учитывает ключевые ферментативные системы, позволяет анализировать энергетический баланс. Универсальная модель, применима для разных клеток	Ограничена только окислительным фосфорилированием, не позволяет судить о поведении всей метаболической системы
Vicini, Kushmerick, 2000 [23]	Клеточный уровень, уровень волокон	Метаболизм	Математическая модель энергетического баланса в скелетных мышцах человека, основанная на данных ³¹ P ЯМР-спектроскопии, воспроизводит динамику фосфокреатина, неорганического фосфата и АТФ в условиях покоя, ишемии, стимуляции и восстановления	Описывает все фазы эксперимента, учитывает индивидуальные различия в метаболических параметрах	Не учитывает гликолиз, точность предсказаний модели зависит от метода ЯМР-спектроскопии
Korzeniewski, Zoladz, 2001 [24]	Клеточный уровень	Метаболизм	Динамическая модель окислительного фосфорилирования с учетом креатинкиназы	Учитывает метаболизм в интактных мышцах, описывает ключевые процессы синтеза и потребления АТФ	Не учитывает долгосрочные механизмы адаптации мышц

Lambeth, Kushmerick, 2002 [25]	Клеточный уровень	Метаболизм	Термодинамически сбалансированная модель гликогенолиза в мышцах	Точно моделирует регуляцию гликогенолиза	Ограничена процессами гликогенолиза, не учитывает другие пути энергообеспечения
Korzeniewski, Liguzinski, 2004 [26]	Клеточный уровень	Метаболизм	Расширенная модель метаболических процессов в скелетных мышцах	Включает взаимодействие нескольких энергетических систем	Не учитывает долгосрочные адаптивные изменения
Vinnakota, et al., 2006 [27]	Клеточный уровень	Метаболизм	Динамическая модель гликогенолиза в скелетных мышцах с учетом динамики pH и ферментативных реакций	Учет влияния pH на ферментативную активность и метаболические потоки, использование экспериментальных данных для расчета кинетики ферментов	Ограничена гликогенолизом
Kummitha, et al., 2014 [28]	Модель на уровне организма, включает мышцы как компартмент	Метаболизм, физиология	Модель энергозатрат органов и тканей мышцей, включает шесть модулей	Учитывает обмен субстратов через кровотоки	Адаптирована для мышечной, не описывает процессы на молекулярном уровне
Wilson, 2016 [29]	Клеточный уровень	Метаболизм	Модель регуляции окислительного фосфорилирования в процессе перехода от работы к состоянию покоя	Прогнозы модели согласуются с экспериментальными данными, модель предсказывает динамику восстановления метаболитов после прекращения работы	Не учитывает возможные взаимодействия с другими метаболическими путями
Wang, et al., 2020 [30]	Клеточный уровень	Метаболизм, физиология	Модель энергоснабжения мышц (фосфагенная, гликолитическая и аэробная системы)	Описывает вклад различных энергетических систем	Не учитывает молекулярные механизмы регуляции
Модели передачи сигналов					
Coccimiglio, Clarke, 2020 [33]	Клеточный уровень	Передача сигнала	Динамическая модель, описывающая изменение концентраций ключевых молекул в регуляции AMPK в скелетных мышцах во время физической нагрузки	Детальное описание регуляции AMPK	Не учитывает долгосрочные адаптивные изменения

Fowler, et al., 2024 [34]	Клеточный уровень	Передача сигнала	Вычислительная модель сигнальных путей в мышцах, основанная на логических обыкновенных дифференциальных уравнениях, учитывает адаптацию к физическим нагрузкам и влияние различных типов тренировок (аэробных и анаэробных) на клеточные процессы	Описывает реакции и качественное изменение их скорости в ответ на разные типы тренировок, включает анализ временной динамики адаптации	Модель предоставляет качественные прогнозы и не позволяет получить количественные результаты
Мультикомпарментные модели					
Dash, et al., 2008 [46]	Многоуровневая модель	Метаболизм, физиология	Динамическая модель, направленная на анализ и количественное описание клеточного метаболизма и энергетических процессов в скелетных мышцах в ответ на стресс-факторы	Позволяет предсказывать метаболические изменения в ответ на стрессовые состояния, например, при физических нагрузках	Ограничена специфическими условиями (ишемия, реперфузия), требует значительного количества входных параметров и их значений, соответственно
Li, et al., 2012 [47]	Многоуровневая модель	Метаболизм, физиология	Динамическая модель метаболизма аэробных и анаэробных мышечных волокон	Описание механизмов адаптации на разных уровнях организации: клеточном, тканевом, органном.	Не учитывает различия между подтипами волокон типа II (IIa и IIb), недостаток данных о рекрутировании волокон ограничивает точность количественной оценки моделируемого процесса. На молекулярном уровне не учитывает передачу сигнала и регуляцию экспрессии генов.
Akberdin, et al., 2021 [49]	Многоуровневая модель	Метаболизм, передача сигналов, регуляция экспрессии генов, физиология	Физиологически обоснованная вычислительная модель скелетных мышц. Объединяет энергетический метаболизм, сигнальные пути Ca^{2+} и AMPK (AMP-зависимая протеинкиназа) и регуляцию экспрессии генов раннего (NR4A2, NR4A3) и позднего ответа (PPARGC1 α)	Первая математическая модель, описывающая регуляцию экспрессии генов в скелетных мышцах человека. Позволяет моделировать комплексные молекулярные процессы в скелетных мышцах человека в ответ на разные режимы физической нагрузки.	Адаптация скелетной мускулатуры на уровне метаболизма описывается как линейная зависимость скорости ферментативной реакции от интенсивности нагрузки, не учитывая нелинейные молекулярные эффекты.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dubinkina V., Bhogale S., Hsieh P., Dibaeinia P., Nambiar A., Maslov S., Yoshikuni Y., Sinha S. A transcriptomic atlas of acute stress response to low pH in multiple *Issatchenkia orientalis* strains. *Microbiology Spectrum*. 2024. V. 12. Article No. e02536-23. doi: [10.1128/spectrum.02536-23](https://doi.org/10.1128/spectrum.02536-23)
2. Bouillet S., Bauer T. S., Gottesman S. RpoS and the bacterial general stress response. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2024. V. 88. No. 1. Article No. e00151-22. doi: [10.1128/mnbr.00151-22](https://doi.org/10.1128/mnbr.00151-22)
3. Li Z., Huang Z., Gu C. Response of *Escherichia coli* to Acid Stress: Mechanisms and Applications – A Narrative Review. *Microorganisms*. 2024. V. 12. No. 9. Article No. 1774. doi: [10.3390/microorganisms12091774](https://doi.org/10.3390/microorganisms12091774)
4. Hu W., Huo X., Ma T., Li Z., Yang T., Yang H., Feng S. Insights into the role of cyclopropane fatty acid synthase (CfaS) from extreme acidophile in bacterial defense against environmental acid stress. *Extremophiles*. 2025. V. 29. No. 1. P. 1–14. doi: [10.1007/s00792-024-01368-w](https://doi.org/10.1007/s00792-024-01368-w)
5. Mordente K., Ryder L., Bekker-Jensen S. Mechanisms underlying sensing of cellular stress signals by mammalian MAP3 kinases. *Molecular Cell*. 2024. V. 84. No. 1. P. 142–155. doi: [10.1016/j.molcel.2023.11.028](https://doi.org/10.1016/j.molcel.2023.11.028)
6. Gehring N. H., Roignant J. Y. Anything but ordinary – emerging splicing mechanisms in eukaryotic gene regulation. *Trends in Genetics*. 2021. V. 37. No. 4. P. 355–372. doi: [10.1016/j.tig.2020.10.008](https://doi.org/10.1016/j.tig.2020.10.008)
7. Dai Z., Ramesh V., Locasale J. W. The evolving metabolic landscape of chromatin biology and epigenetics. *Nature Reviews Genetics*. 2020. V. 21. No. 12. P. 737–753. doi: [10.1038/s41576-020-0270-8](https://doi.org/10.1038/s41576-020-0270-8)
8. Lundby C., Jacobs R. A. Adaptations of skeletal muscle mitochondria to exercise training. *Experimental Physiology*. 2016. V. 101. No. 1. P. 17–22. doi: [10.1113/EP085319](https://doi.org/10.1113/EP085319)
9. Egan B., Zierath J. R. Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. *Cell Metabolism*. 2013. V. 17. No. 2. P. 162–184. doi: [10.1016/j.cmet.2012.12.012](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.12.012)
10. Touron J., Costes F., Coudeyre E., Perrault H., Richard R. Aerobic Metabolic Adaptations in Endurance Eccentric Exercise and Training: From Whole Body to Mitochondria. *Frontiers in Physiology*. 2021. V. 11. Article No. 596351. doi: [10.3389/fphys.2020.596351](https://doi.org/10.3389/fphys.2020.596351)
11. Philp A. M., Saner N. J., Lazarou M., Ganley I. G., Philp A. The influence of aerobic exercise on mitochondrial quality control in skeletal muscle. *The Journal of Physiology*. 2021. V. 599. No. 14. P. 3463–3476. doi: [10.1113/JP279411](https://doi.org/10.1113/JP279411)
12. Preobrazenski N., Islam H., Gurd B. J. Molecular regulation of skeletal muscle mitochondrial biogenesis following blood flow-restricted aerobic exercise: a call to action. *European Journal of Applied Physiology*. 2021. V. 121. No. 7. P. 1835–1847. doi: [10.1007/s00421-021-04669-6](https://doi.org/10.1007/s00421-021-04669-6)
13. Thomas A. C. Q., Stead C. A., Burniston J. G., Phillips S. M. Exercise-specific adaptations in human skeletal muscle: Molecular mechanisms of making muscles fit and mighty. *Free Radical Biology and Medicine*. 2024. V. 223. P. 341–356. doi: [10.1016/j.freeradbiomed.2024.08.010](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2024.08.010)
14. Refalo M. C., Hamilton D. L., Pavai D. R., Gallagher I. J., Feros S. A., Fyfe J. J. Influence of resistance training load on measures of skeletal muscle hypertrophy and improvements in maximal strength and neuromuscular task performance: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Sports Sciences*. 2021. V. 39. No. 15. P. 1723–1745. doi: [10.1080/02640414.2021.1898094](https://doi.org/10.1080/02640414.2021.1898094)

15. Mang Z. A., Ducharme J. B., Mermier C., Kravitz L., de Castro Magalhaes F., Amorim F. Aerobic Adaptations to Resistance Training: The Role of Time under Tension. *International Journal of Sports Medicine*. 2022. V. 43. No. 10. P. 829–839. doi: [10.1055/a-1664-8701](https://doi.org/10.1055/a-1664-8701)
16. Zeng X., Li L., Xia Z., Zou L., Kwok T., Su Y. Transcriptomic Analysis of Human Skeletal Muscle in Response to Aerobic Exercise and Protein Intake. *Nutrients*. 2023. V. 15. No. 15. Article No. 3485. doi: [10.3390/nu15153485](https://doi.org/10.3390/nu15153485)
17. Nie M., Liu Q., Yan C. Skeletal muscle transcriptomic comparison between men and women in response to acute sprint exercise. *Frontiers in Genetics*. 2022. V. 13. Article No. 860815. doi: [10.3389/fgene.2022.860815](https://doi.org/10.3389/fgene.2022.860815)
18. Hostrup M., Lemminger A. K., Stocks B., Gonzalez-Franquesa A., Larsen J. K., Quesada J. P., Thomassen M., Weinert B. T., Bangsbo J., Deshmukh A. S. High-intensity interval training remodels the proteome and acetylome of human skeletal muscle. *eLife*. 2022. V. 11. Article No. e69802. doi: [10.7554/eLife.69802](https://doi.org/10.7554/eLife.69802)
19. Леднев Е. М., Вепхвадзе Т. Ф., Смирнов И. П., Султанов Р. И., Желанкин А. В., Каныгина А. В., Попов Д. В., Генерозов Э. В. Протеомный и транскриптомный ответ скелетной мышцы человека на 12-недельную силовую тренировку. *Гены и клетки*. 2024. Т. 19. № 2. С. 279–295. doi: [10.17816/gc624325](https://doi.org/10.17816/gc624325)
20. Pataky M. W., Kumar A. P., Gaul D. A., Moore S. G., Dasari S., Robinson M. M., Klaus K. A., Kumar A. A., Fernandez F. M., Nair K. S. Divergent skeletal muscle metabolomic signatures of different exercise training modes independently predict cardiometabolic risk factors. *Diabetes*. 2024. V. 73. No. 1. P. 23–37. doi: [10.2337/db23-0142](https://doi.org/10.2337/db23-0142)
21. Korzeniewski B. Regulation of ATP supply during muscle contraction: theoretical studies. *Biochemical Journal*. 1998. V. 330. No. 3. P. 1189–1195. doi: [10.1042/bj3301189](https://doi.org/10.1042/bj3301189)
22. Korzeniewski B. Theoretical studies on how ATP supply meets ATP demand. *Biochemical Society Transactions*. 1999. V. 27. No. 2. P. 271–276. doi: [10.1042/bst0270271](https://doi.org/10.1042/bst0270271)
23. Vicini P., Kushmerick M. J. Cellular energetics analysis by a mathematical model of energy balance: estimation of parameters in human skeletal muscle. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2000. V. 279. No. 1. P. C213–C224. doi: [10.1152/ajpcell.2000.279.1.C213](https://doi.org/10.1152/ajpcell.2000.279.1.C213)
24. Korzeniewski B., Zoladz J. A. A model of oxidative phosphorylation in mammalian skeletal muscle. *Biophysical Chemistry*. 2001. V. 92. No. 1–2. P. 17–34. doi: [10.1016/s0301-4622\(01\)00184-3](https://doi.org/10.1016/s0301-4622(01)00184-3)
25. Lambeth M. J., Kushmerick M. J. A computational model for glycogenolysis in skeletal muscle. *Annals of Biomedical Engineering*. 2002. V. 30. P. 808–827. doi: [10.1114/1.1492813](https://doi.org/10.1114/1.1492813)
26. Korzeniewski B., Liguzinski C. Theoretical studies on the regulation of anaerobic glycolysis and its influence on oxidative phosphorylation in skeletal muscle. *Biophysical Chemistry*. 2004. V. 110. No. 1–2. P. 147–169. doi: [10.1016/j.bpc.2004.01.011](https://doi.org/10.1016/j.bpc.2004.01.011)
27. Vinnakota K., Kemp M. L., Kushmerick M. J. Dynamics of muscle glycogenolysis modeled with pH time course computation and pH-dependent reaction equilibria and enzyme kinetics. *Biophysical Journal*. 2006. V. 91. No. 4. P. 1264–1287. doi: [10.1529/biophysj.105.073296](https://doi.org/10.1529/biophysj.105.073296)
28. Kummitha C. M., Kalhan S. C., Saidel G. M., Lai N. Relating tissue/organ energy expenditure to metabolic fluxes in mouse and human: experimental data integrated with mathematical modeling. *Physiological Reports*. 2014. V. 2. No. 9. Article No. e12159. doi: [10.14814/phy2.12159](https://doi.org/10.14814/phy2.12159)

29. Wilson D. F. Regulation of metabolism: the work-to-rest transition in skeletal muscle. *American Journal of Physiology -Endocrinology and Metabolism*. 2016. V. 310. No. 8. P. E633–E642. doi: [10.1152/ajpendo.00512.2015](https://doi.org/10.1152/ajpendo.00512.2015)
30. Wang M., Han J., Yang Q. Modeling and simulation of skeletal muscle based on metabolism physiology. *Journal of Mechanics in Medicine and Biology*. 2020. V. 20. No. 9. Article No. 2040018. doi: [10.1142/S0219519420400187](https://doi.org/10.1142/S0219519420400187)
31. Shorten P. R., O'Callaghan P., Davidson J. B., Soboleva T. K. A mathematical model of fatigue in skeletal muscle force contraction. *Journal of Muscle Research and Cell Motility*. 2007. V. 28. P. 293–313. doi: [10.1007/s10974-007-9125-6](https://doi.org/10.1007/s10974-007-9125-6)
32. Baylor S. M., Hollingworth S. Model of sarcomeric Ca^{2+} movements, including ATP– Ca^{2+} binding and diffusion, during activation of frog skeletal muscle. *Journal of General Physiology*. 1998. V. 112. No. 3. P. 297–316. doi: [10.1085/jgp.112.3.297](https://doi.org/10.1085/jgp.112.3.297)
33. Coccimiglio I. F., Clarke D. C. ADP is the dominant controller of AMP-activated protein kinase activity dynamics in skeletal muscle during exercise. *PLoS Computational Biology*. 2020. V. 16. No. 7. Article No. e1008079. doi: [10.1371/journal.pcbi.1008079](https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1008079)
34. Fowler A., Knaus K. R., Khuu S., Khalilimeybodi A., Schenk S., Ward S. R., Fry A. C., Rangamani P., McCulloch A. D. Network model of skeletal muscle cell signalling predicts differential responses to endurance and resistance exercise training. *Experimental Physiology*. 2024. V. 109. No. 6. P. 939–955. doi: [10.1113/EP091712](https://doi.org/10.1113/EP091712)
35. Aronson D., Violan M. A., Dufresne S. D., Zangen D., Fielding R. A., Goodyear L. J. Exercise stimulates the mitogen-activated protein kinase pathway in human skeletal muscle. *The Journal of Clinical Investigation*. 1997. V. 99. No. 6. P. 1251–1257. doi: [10.1172/JCI119282](https://doi.org/10.1172/JCI119282)
36. Camera D. M., Edge J., Short M. J., Hawley J. A., Coffey V. G. Early time course of Akt phosphorylation after endurance and resistance exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2010. V. 42. No. 10. P. 1843–1852. doi: [10.1249/MSS.0b013e3181d964e4](https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3181d964e4)
37. Figueiredo V. C., Caldow M. K., Massie V., Markworth J. F., Cameron-Smith D., Blazeovich A. J. Ribosome biogenesis adaptation in resistance training- induced human skeletal muscle hypertrophy. *American Journal of Physiology -Endocrinology and Metabolism*. 2015. V. 309. No. 1. P. E72–E83. doi: [10.1152/ajpendo.00050.2015](https://doi.org/10.1152/ajpendo.00050.2015)
38. Galpin A. J., Fry A. C., Chiu L. Z., Thomason D. B., Schilling B. K. High-power resistance exercise induces MAPK phosphorylation in weightlifting trained men. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2011. V. 37. No. 1. P. 80–87. doi: [10.1139/h11-131](https://doi.org/10.1139/h11-131)
39. Lessard S. J., MacDonald T. L., Pathak P., Han M. S., Coffey V. G., Edge J., Rivas D. A., Hirshman M. F., Davis R. J., Goodyear L. J. JNK regulates muscle remodeling via myostatin/SMAD inhibition. *Nature Communications*. 2018. V. 9. No. 1. Article No. 3030. doi: [10.1038/s41467-018-05439-3](https://doi.org/10.1038/s41467-018-05439-3)
40. Liu Y., Mayr S., Opitz-Gress A., Zeller C., Lormes W., Baur S., Lehmann M., Steinacker J. M. Human skeletal muscle HSP70 response to training in highly trained rowers. *Journal of Applied Physiology*. 1999. V. 86. No. 1. P. 101–104. doi: [10.1152/jappl.1999.86.1.101](https://doi.org/10.1152/jappl.1999.86.1.101)
41. Louis E., Raue U., Yang Y., Jemiolo B., Trappe S. Time course of proteolytic, cytokine, and myostatin gene expression after acute exercise in human skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology*. 2007. V. 103. No. 5. P. 1744–1751. doi: [10.1152/japplphysiol.00679.2007](https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00679.2007)
42. Vissing K., McGee S. L., Farup J., Kjølhede T., Vendelbo M. H., Jessen N. Differentiated mTOR but not AMPK signaling after strength vs endurance exercise in training-

- accustomed individuals. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*. 2013. V. 23. No. 3. P. 355–366. doi: [10.1111/j.1600-0838.2011.01395.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2011.01395.x)
43. Vissing K., Rahbek S. K., Lamon S., Farup J., Stefanetti R. J., Wallace M. A., Vendelbo M. H., Russell A. Effect of resistance exercise contraction mode and protein supplementation on members of the STARS signalling pathway. *The Journal of Physiology*. 2013. V. 591. No. 15. P. 3749–3763. doi: [10.1113/jphysiol.2012.249755](https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.249755)
 44. Methenitis S. A brief review on concurrent training: from laboratory to the field. *Sports*. 2018. V. 6. Article No. 127. doi: [10.3390/sports6040127](https://doi.org/10.3390/sports6040127)
 45. Panissa V. L. G., Greco C. C., Ribeiro N., Julio U. F., Tricoli V., Franchini E. Concurrent training and the acute interference effect on strength: Reviewing the relevant variables. *Strength & Conditioning Journal*. 2022. V. 44. No. 3. P. 46–57. doi: [10.1519/SSC.0000000000000668](https://doi.org/10.1519/SSC.0000000000000668)
 46. Dash R. K., Li Y., Kim J., Saidel G. M., Cabrera M. E. Modeling cellular metabolism and energetics in skeletal muscle: large-scale parameter estimation and sensitivity analysis. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2008. V. 55. No. 4. P. 1298–1316. doi: [10.1109/TBME.2007.913422](https://doi.org/10.1109/TBME.2007.913422)
 47. Li Y., Lai N., Kirwan J. P., Saidel G. M. Computational model of cellular metabolic dynamics in skeletal muscle fibers during moderate intensity exercise. *Cellular and Molecular Bioengineering*. 2012. V. 5. P. 92–112. doi: [10.1007/s12195-011-0210-y](https://doi.org/10.1007/s12195-011-0210-y)
 48. Kiselev I. N., Akberdin I. R., Vertyshev A. Y., Popov D. V., Kolpakov F. A. A modular visual model of energy metabolism in human skeletal muscle. *Mathematical Biology and Bioinformatics*. 2019. V. 14. No. 2. P. 373–392. doi: [10.17537/2019.14.373](https://doi.org/10.17537/2019.14.373)
 49. Akberdin I. R., Kiselev I. N., Pintus S. S., Sharipov R. N., Vertyshev A. Yu., Vinogradova O. L., Popov D. V., Kolpakov F. A. A modular mathematical model of exercise-induced changes in metabolism, signaling, and gene expression in human skeletal muscle. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. V. 22. No. 19. Article No. 10353. doi: [10.3390/ijms221910353](https://doi.org/10.3390/ijms221910353)
 50. Carstensen P. E., Bendtsen J., Reenberg A. T., Ritschel T. K., Jørgensen J. B. A whole-body multi-scale mathematical model for dynamic simulation of the metabolism in man. *IFAC-PapersOnLine*. 2022. V. 55. No. 23. P. 58–63. doi: [10.1016/j.ifacol.2023.01.015](https://doi.org/10.1016/j.ifacol.2023.01.015)
 51. Kiselev I., Kolpakov F. Modular modeling of biological systems. *Virtual Biology*. 2013. V. 1. No. 1. P. 30–44. doi: [10.12704/vb/e11](https://doi.org/10.12704/vb/e11)
 52. Pan M., Gawthrop P. J., Cursons J., Crampin E. J. Modular assembly of dynamic models in systems biology. *PLoS Computational Biology*. 2021. V. 17. No. 10. Article No. e1009513. doi: [10.1371/journal.pcbi.1009513](https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1009513)
 53. Hallow K.M., Lo A., Beh J., Rodrigo M., Ermakov S., Friedman S., de Leon H., Sarkar A., Xiong Y., Sarangapani R., Schmidt H., Webb R., Kondic A.G. A model-based approach to investigating the pathophysiological mechanisms of hypertension and response to antihypertensive therapies: extending the Guyton model. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2014. V. 306. No. 9. P. R647–R662. doi: [10.1152/ajpregu.00039.2013](https://doi.org/10.1152/ajpregu.00039.2013)
 54. Kutumova E. O., Kiselev I. N., Sharipov R. N., Lavrik I. N., Kolpakov F. A. A modular model of the apoptosis machinery. In: *Advances in Systems Biology*. New York: Springer, 2012. P. 235–245. doi: [10.1007/978-1-4419-7210-1_13](https://doi.org/10.1007/978-1-4419-7210-1_13)
 55. Kutumova E., Kiselev I., Sharipov R., Lifshits G., Kolpakov F. Thoroughly calibrated modular agent-based model of the human cardiovascular and renal systems for blood pressure regulation in health and disease. *Frontiers in Physiology*. 2021. V. 12. Article No. 746300. doi: [10.3389/fphys.2021.746300](https://doi.org/10.3389/fphys.2021.746300)

56. Alberghina L., Colangelo A. M. The modular systems biology approach to investigate the control of apoptosis in Alzheimer's disease neurodegeneration. *BMC Neuroscience*. 2006. V. 7. No. 1. Article No. S2. doi: [10.1186/1471-2202-7-S1-S2](https://doi.org/10.1186/1471-2202-7-S1-S2)
57. Makhnovskii P. A., Bokov R. O., Kolpakov F. A., Popov D. V. Transcriptomic signatures and upstream regulation in human skeletal muscle adapted to disuse and aerobic exercise. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. V. 22. No. 3. Article No. 1208. doi: [10.3390/ijms22031208](https://doi.org/10.3390/ijms22031208)
58. Rubenstein A.B., Hinkley J.M., Nair V.D., Nudelman G., Standley R.A., Yi F., Yu G., Trappe T.A., Bamman M.M., Trappe S.W., Sparks L.M., Goodpaster B.H., Vega R.B., Sealfon S.C., Zaslavsky E., Coen P.M. Skeletal muscle transcriptome response to a bout of endurance exercise in physically active and sedentary older adults. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2022. V. 322. No. 3. P. E260–E277. doi: [10.1152/ajpendo.00378.2021](https://doi.org/10.1152/ajpendo.00378.2021)
59. Beiter T., Zügel M., Hudemann J., Schild M., Fragasso A., Burgstahler C., Krüger K., Mooren F.C., Steinacker J.M., Nieß A.M. The acute, short-, and long-term effects of endurance exercise on skeletal muscle transcriptome profiles. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024. V. 25. No. 5. Article No. 2881. doi: [10.3390/ijms25052881](https://doi.org/10.3390/ijms25052881)
60. Dreher S. I., Irmeler M., Pivovarov O., Kessler K., Jürchott K., Sticht C., Fritsche L., Schneeweiss P., Machann J., Pfeiffer A.F.H., et al. Acute and long-term exercise adaptation of adipose tissue and skeletal muscle in humans: a matched transcriptomics approach after 8-week training-intervention. *International Journal of Obesity*. 2023. V. 47. P. 313–324. doi: [10.1038/s41366-023-01271-y](https://doi.org/10.1038/s41366-023-01271-y)
61. Popov D. V., Makhnovskii P. A., Shagimardanova E. I., Gazizova G. R., Lysenko E. A., Gusev O. A., Vinogradova O. L. Contractile activity-specific transcriptome response to acute endurance exercise and training in human skeletal muscle. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2019. V. 316. No. 4. P. E605–E614. doi: [10.1152/ajpendo.00449.2018](https://doi.org/10.1152/ajpendo.00449.2018)
62. Vertyshev A. Y., Akberdin I. R., Kolpakov F. A. Numerous trigger-like interactions of kinases/protein phosphatases in human skeletal muscles can underlie transient processes in activation of signaling pathways during exercise. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. V. 24. No. 13. Article No. 11223. doi: [10.3390/ijms241311223](https://doi.org/10.3390/ijms241311223)

Рукопись поступила в редакцию 18.07.2025, переработанный вариант поступил 03.10.2025.
Дата опубликования 23.10.2025.

===== REVIEW ARTICLES =====

Mathematical modelling of skeletal muscle adaptation to exercise: from expression regulation to metabolism

Melikhova E.V.¹, Vertyshev A.Yu.², Kolpakov F.A.¹, Akberdin I.R.¹

¹*Scientific Center for Genetics and Life Sciences, Sirius University of Science and Technology, Sirius, Russia*

²*JSC «Sites-Tsentr», Moscow, Russia*

Abstract. The complex structural and functional organization of biological systems causes the application of mathematical modelling methods in the study of cause-and-effect relationships in living systems, as well as their regulatory mechanisms in

response and adaptation to various environmental conditions. In particular, in the field of studying the adaptation mechanisms of one of the key human physiological systems, skeletal muscles, in response to physical exercise, multiscale models describing the mechanisms of muscle tissue response during exercise and at rest at the molecular, cellular and tissue levels of their organization have been built. These models and the simulations performed supplement the understanding of adaptive processes occurring in muscles and their metabolic consequences. In this overview, we describe the main advantages, limitations and drawbacks of existing models of muscle fibers adaptation to an exercise at different hierarchical levels. We also consider the modular modelling approach on the example of human skeletal muscle as one of the most adequate theoretical approach for studying the mechanisms and processes of adaptation of physiological systems to various stress conditions from the regulatory level of transcription-translation of enzymes associated with the energy metabolism to the interaction of the human muscular and blood systems.

Key words: *human skeletal muscles, metabolism, signaling pathways, regulation of gene expression, mathematical modeling, modular modeling approach*