



HAL
open science

Papier 1. Modèle mécanique de la contraction musculaire. 1. Relation force-vitesse

Sylvain Louvet

► **To cite this version:**

Sylvain Louvet. Papier 1. Modèle mécanique de la contraction musculaire. 1. Relation force-vitesse. 2019. hal-01965922v2

HAL Id: hal-01965922

<https://hal.science/hal-01965922v2>

Preprint submitted on 13 Aug 2019 (v2), last revised 23 Sep 2019 (v3)

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Papier 1

Modèle mécanique de la contraction musculaire. 1. Relation force-vitesse

Sylvain LOUVET ¹

13/08/2019

Résumé

Les deux paramètres qui déterminent la fonctionnalité d'une fibre musculaire squelettique sont la tension (T) exercée à ses 2 extrémités et la vitesse de raccourcissement (V), deux caractéristiques mécaniques. Nous avons établi une relation entre T et V en élaborant un modèle théorique de la contraction musculaire basé sur le postulat du *swinging lever arm*. A l'échelle nanométrique, force et mouvement sont générés par les têtes de myosine II durant le *working stroke* (WS). Le changement de conformation d'une tête de myosine lors du WS se caractérise par la rotation du levier corrélée au déplacement linéaire du domaine moteur. La position du levier est repérée par l'angle θ . La variation maximale de θ entre les deux extrema θ_{up} et θ_{down} relatifs aux 2 positions *up* et *down* est classiquement donnée égale à 70° . Lorsque l'angle θ se trouve entre θ_{up} et θ_{down} , le WS se déclenche selon 3 modes, rapide, lent ou très lent. En isométrie tétanique, θ est distribué uniformément entre les deux angles θ_{up} et θ_T séparés par un écart usuel de 50° . Conséquemment en isométrie tétanique il se présente un intervalle de 20° entre θ_T et θ_{down} où aucune tête ne se trouve en WS. Nous relierons cette absence au détachement lent des têtes dont l'orientation des leviers est compris entre θ_{down} et θ_T durant la montée jusqu'au plateau tétanique. L'équation entre T et V relève de ces 4 occurrences : initiations rapide, lente ou très lente du WS entre θ_{up} et θ_{down} , puis détachement lent entre θ_T et θ_{down} . L'équation est construite à partir des données géométriques de la tête de myosine et des constantes de temps des réactions du *cross-bridge cycle* associées à ces 4 événements. L'aspect bi-phasique de la courbe est expliqué par le détachement lent qui n'intervient qu'aux vitesses très lentes. Un terme additionnel, procédant de la viscosité présente dès que la vitesse s'élève, complète l'équation. Un ajustement adéquat entre le modèle et des exemples tirés de la littérature physiologique est avéré ($r^2 > 99\%$).

¹ Institut P². Physique et Mécanique des Matériaux. Université de Poitiers,
Futuroscope Chasseneuil, France

Email : sylvain.louvet@univ-nantes.fr

Paper 1

Mechanical model of muscle contraction. I. Force-velocity relationship

Abstract

The two parameters that determine the functionality of a muscle fiber are the tension (T) exerted at both ends and the velocity of shortening (V), two mechanical characteristics. We established a relationship between T and V by developing a theoretical model of muscular contraction based on the swinging lever arm assumption. At the nanoscale, force and motion are generated by myosin II heads during the working stroke (WS). The change in conformation of a myosin head during the WS is characterized by the rotation of the lever correlated to the linear displacement of the motor domain. The position of the lever is marked by the angle θ . The maximum variation of θ between the two extremes θ_{up} and θ_{down} relating to the 2 positions up and down is usually given as 70° . When the angle θ is between θ_{up} and θ_{down} , the WS is triggered in 3 modes, fast, slow or very slow. In tetanus isometry, θ is uniformly distributed between the two angles θ_{up} and θ_T separated by a conventional 50° interval. Consequently in tetanus isometry there is a 20° gap between θ_T and θ_{down} where no head is in WS. We link this absence to the slow detachment of myosin heads. The equation between T and V refers to these 4 occurrences: fast, slow and very slow initiations of WS between θ_{up} and θ_{down} , then slow detachment between θ_T and θ_{down} . The equation is constructed from the geometric data of the myosin head and the time constants of the cross-bridge cycle reactions associated with these 4 events. The biphasic aspect of the curve is explained by the slow detachment which only occurs at very slow speeds. An additional term, derived from the viscosity present as soon as the velocity increases, completes the equation. An adequate fit between the model and examples from the physiological literature is found ($r^2 > 99\%$).

Commentaire argumenté de l'auteur

La relation entre tension et vitesse de raccourcissement est étudiée chez la fibre musculaire squelettique depuis presque un siècle. Plusieurs modèles ont été proposés, et parmi eux le modèle hyperbolique de Hill [1] demeure la référence. Ces modèles empiriques sont prédictifs mais n'intègrent aucune donnée se rapportant à la tête de myosine II, le nano-moteur responsable de la motricité du demi-sarcomère (hs), d'une myofibrille et de la fibre. Notre objectif est de présenter une équation qui associe les caractéristiques mécaniques de la tête de myosine et les caractéristiques temporelles des réactions du *cross-bridge cycle* composé d'une suite de réactions mécano-chimiques précédant et interrompant le WS [2,3]. Notre modèle produit des tracés conformes à ceux présentés dans les travaux publiés depuis 1938 et répond correctement aux variantes expérimentales telles la longueur initiale du sarcomère, la distance inter-filamentaire, la typologie et la température.

Introduction

La relation entre T et V est livrée sans préambule car sa démonstration nécessite cinq autres articles. Basé sur le postulat du *swinging lever arm* [3,4], le papier compagnon 2 analyse la géométrie et la cinétique d'une tête de myosine en WS. Les conclusions du papier 2 autorisent l'étude de la distribution de l'orientation θ des leviers S1b appartenant aux têtes en WS (Fig 1a). Conduit dans le papier compagnon 3, ce travail mène à une densité uniforme pour θ , notamment lors de l'isométrie tétanique entre θ_{up} et θ_T (Fig 1b). Avec les résultats des papiers 2 et 3, le papier compagnon 4 détermine la tension du plateau tétanique (T_0) et la tension atteinte après un raccourcissement brusque de la fibre (T_1) selon un échelon en longueur (stepL). Le papier compagnon 5 calcule la remontée de la tension de T_1 jusqu'à T_0 après un stepL. Le papier compagnon 6 étudie le raccourcissement en escalier, i.e. le raccourcissement d'une succession de stepL. En diminuant petit à petit la taille et la durée du stepL, le raccourcissement en escalier tend vers un raccourcissement à vitesse constante. Les préceptes du calcul infinitésimal et du calcul intégral apportent l'équation entre T et V. La détermination de la tension T_1 au papier 4 révèle la présence de la viscosité durant la phase 1 d'un stepL i.e. lors du raccourcissement effectué à une vitesse constante mais variable d'un échelon à l'autre. Ce résultat mène au calcul de la force de viscosité (T_{visc}) en fonction de la vitesse de raccourcissement d'un hs. L'ajout du terme T_{visc} complète la formulation générale de la modélisation entre T et V.

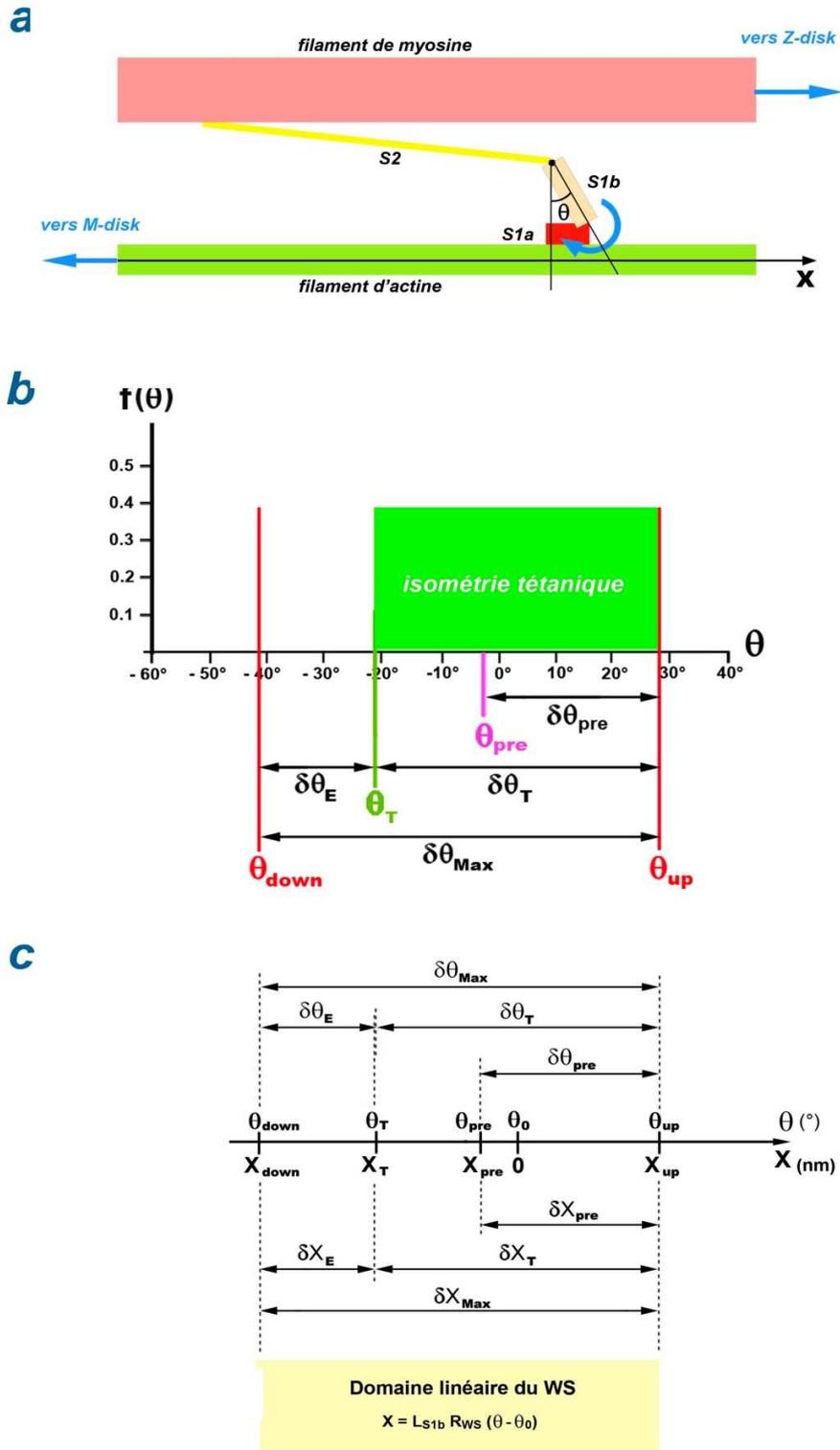


Fig 1 (a) Définition géométrique de l'angle θ caractérisant la position angulaire du levier S1b d'une tête de myosine en WS dans un demi-sarcomère droit. (b) Distribution uniforme de θ , représentée par un rectangle vert borné par θ_T et θ_{up} , dans un demi-sarcomère droit lorsque la fibre est téтанisée isométriquement. (c) Relation affine entre θ et X , l'abscisse du site de fixation de la tête de myosine sur la molécule d'actine selon l'axe OX . Définition des étendues linéaires δX_{Max} , δX_T , δX_E , δX_{pre} correspondant aux étendues angulaires $\delta \theta_{Max}$, $\delta \theta_T$, $\delta \theta_E$, $\delta \theta_{pre}$.

Méthodes

Domaine linéaire propre au *Working Stroke*

Dans le Papier compagnon 2, les valeurs des 2 angles θ_{down} et θ_{up} sont déterminées. Ces 2 bornes définissent un domaine de linéarité (Fig 1c) entre l'abscisse du domaine moteur de la tête de myosine et la position angulaire de son levier (Fig 1a), tel que :

$$X = L_{S1b} \cdot R_{WS} \cdot (\theta - \theta_0) \quad (1)$$

où X est l'abscisse du site de fixation du domaine moteur (S1a) sur la molécule d'actine appartenant au filament d'actine personnalisant l'axe longitudinal (OX) ; θ est l'angle que forme le levier (S1b) avec l'axe perpendiculaire à OX dans le plan fixe où évolue S1b ; L_{S1b} est la longueur de S1b variant entre 8 et 10 nm ; R_{WS} est une donnée sans dimension caractéristique de la géométrie de la tête de myosine évaluée à 0.95, approximativement ; θ_0 est le milieu de $\delta\theta_T$ (Fig 1c).

Avec la fonction affine définie en (1), les deux étendues angulaires $\delta\theta_{\text{Max}}$ et $\delta\theta_T$ présentées dans le résumé correspondent aux deux étendues linéaires δX_{Max} et δX_T (Fig 1b et 1c). Avant l'échelon de longueur (stepL), si les têtes liées fortement et susceptibles d'initier rapidement un WS étaient déjà en WS, l'angle θ de leurs leviers présenterait une valeur supérieure (inférieure) à θ_{up} dans un demi-sarcomère droit (gauche) et serait distribué uniformément sur l'étendue angulaire $\delta\theta_{\text{pre}}$. Après l'échelon de longueur, l'angle θ des leviers des têtes initiant rapidement un WS est distribué entre θ_{pre} et θ_{up} sur une étendue angulaire égale à $\delta\theta_{\text{pre}}$ par symétrie vis-à-vis de θ_{up} , étendue située à l'intérieur du domaine linéaire et conséquemment associée à l'étendue linéaire δX_{pre} (Fig 1c).

Les abscisses X_{down} , X_{up} et X_T , correspondent aux angles θ_{down} , θ_{up} et θ_T (Fig 1c). Leur présence dans certaines des équations suivantes nécessite de les calculer :

$$X_{\text{up}} = \delta X_T / 2 \quad (2a)$$

$$X_T = -\delta X_T / 2 \quad (2b)$$

$$X_{\text{down}} = (-\delta X_{\text{Max}} + \delta X_T / 2) \quad (2c)$$

Relation Tension/Vitesse de raccourcissement

On définit la tension relative (pT) et le module (u) de la vitesse de raccourcissement d'un hs :

$$pT = \frac{T}{T_0} \quad (3)$$

$$u = \frac{V}{N_{\text{hs}}} \quad (4)$$

où T_0 est la tension constante du plateau tétanique précédant les différents échelons de force menant aux points de la relation T/V ; N_{hs} est le nombre de hs par myofibrille.

Avec (3) et (4), il est équivalent de rechercher une relation entre T et V ou entre pT et u.

On pose :

$$pT_{WS}(u) = pT_F(u) + pT_S(u) + pT_{VS}(u) \quad (5)$$

où pT_{WS} est la tension relative générée par l'ensemble des têtes de myosine en WS dans un hs qui se raccourcit à la vitesse u ; pT_F , pT_S et pT_{VS} sont les tensions relatives engendrées par les têtes de myosine en WS ayant initié leur WS rapidement, lentement ou très lentement, respectivement.

Les évènements conduisant à l'initiation d'un WS selon les 3 modes exclusifs, rapide, lent ou très lent, sont présentés au paragraphe B.3 du supplément S1.B du Papier 1.

On introduit :

$$pT_{th}(u) = pT_{WS}(u) - pT_{SDE}(u) \quad (6)$$

où pT_{th} (th pour théorique) est la tension relative avec prise en compte des têtes se détachant lentement ; pT_{SDE} est la tension relative générée par le détachement lent des têtes de myosine préalablement en WS.

L'évènement se rapportant au détachement lent est instruit au paragraphe B.7.

Les 4 termes pT_F , pT_S , pT_{VS} et pT_{SDE} présents dans les équations (5) et (6), sont établis dans le supplément S6.L du Papier compagnon 6 et leurs équations respectives sont délivrées ci-après.

1/ Initiation rapide

L'évènement où une tête de myosine initie rapidement un WS est nommé {startF} ; F pour *Fast*. La tension relative (pT_F) associée à {startF} s'écrit en fonction de u :

$$pT_F(u) = \frac{P_F(u) \cdot \delta X_{Max}}{|X_{down}| \cdot \delta X_T} \cdot \left[\frac{\delta X_{Max}}{2} - u \cdot \tau_{startF} + u^2 \cdot \frac{\tau_{startF}^2}{\delta X_{Max}} \cdot \left(1 - e^{-\frac{\delta X_{Max}}{u \cdot \tau_{startF}}} \right) \right] \quad (7a)$$

où P_F est la proportion de têtes débutant rapidement un WS, fonction de u , telle que :

$$P_F(u) = p_{startF} \cdot \left(1 - e^{-\frac{\delta X_{pre} - u \cdot \tau_{preSB}}{u \cdot \tau_{SB}}} \right) \quad (7b)$$

où p_{startF} est la proportion maximale de têtes ayant initié rapidement un WS lors de la montée jusqu'au plateau tétanique ($u=0$) ; τ_{startF} est la constante de temps de l'évènement {startF} ; τ_{preSB} et τ_{SB} sont la durée de survenue et la constante de temps de l'évènement *Strong Binding*, noté {SB}, évènement conduisant à l'état de liaison forte ; δX_{Max} , δX_T et δX_{pre} sont 3 étendues linéaires qui ont été présentées au paragraphe précédent (Fig 1c) ; X_{down} est une abscisse définie en (2c).

L'évènement {SB} menant à l'état de liaison forte est étudié au paragraphe B.4 du supplément S1.B.

2/ Initiation lente

L'évènement où une tête initie lentement un WS est nommé {startS} ; S pour *Slow*. La tension relative (pT_S) associée à {startS} se formule en fonction de u :

$$pT_S(u) = \frac{P_S(u) \cdot (X_S + |X_{down}|)}{|X_{down}| \cdot \delta X_T} \cdot \left[\frac{(X_S + |X_{down}|)}{2} - u \cdot \tau_{startS} + \frac{u^2 \cdot \tau_{startS}^2}{(X_{VS} + |X_{down}|)} \cdot \left(1 - e^{-\frac{X_S + |X_{down}|}{u \cdot \tau_{startVS}}} \right) \right] \quad (8a)$$

où P_S est la proportion de têtes débutant lentement un WS, fonction de u , telle que :

$$P_S(u) = [p_{startS} + p_{startF} - P_F(u)] \cdot \mathbf{1}_{[u \cdot \tau_{pres} < \delta X_{Max}]}(u) \quad (8b)$$

où X_S est une abscisse dépendante de u en rapport avec l'évènement {startS} telle que :

$$X_S = (X_{up} - u \cdot \tau_{pres}) \cdot \mathbf{1}_{[u \cdot \tau_{pres} < \delta X_{Max}]}(u) \quad (8c)$$

où p_{startS} est la proportion maximale de têtes ayant initié lentement un WS lors de la montée jusqu'au plateau tétanique ; X_{up} est déterminée en (2a) ; τ_{pres} et τ_{startS} sont la durée de survenue et la constante de temps de {startS} ; $\mathbf{1}$ est la fonction indicatrice formulée en (A2b) dans le supplément S1.A.

3/ Initiation très lente

L'évènement où une tête initie très lentement un WS est nommé {startVS} ; VS pour *Very Slow*. La tension relative (pT_{VS}) associée à {startVS} s'énonce en fonction de u :

$$pT_{VS}(u) = \frac{P_{VS}(u) \cdot (X_{VS} + |X_{down}|)}{|X_{down}| \cdot \delta X_T} \cdot \left[\frac{(X_{VS} + |X_{down}|)}{2} - u \cdot \tau_{startVS} + \frac{u^2 \cdot \tau_{startVS}^2}{(X_{VS} + |X_{down}|)} \cdot \left(1 - e^{-\frac{X_{VS} + |X_{down}|}{u \cdot \tau_{startVS}}} \right) \right] \quad (9a)$$

où P_{VS} est la proportion maximale de têtes débutant très lentement un WS lors de la montée jusqu'au plateau tétanique, fonction de u , telle que :

$$P_{VS}(u) = (1 - p_{startF} - p_{startS}) \cdot \mathbf{1}_{[u \cdot \tau_{preVS} < \delta X_{Max}]}(u) \quad (9b)$$

où X_{VS} est une abscisse dépendante de u en rapport avec l'évènement {startVS} telle que :

$$X_{VS} = (X_{up} - u \cdot \tau_{preVS}) \cdot \mathbf{1}_{[u \cdot \tau_{preVS} < \delta X_{Max}]}(u) \quad (9c)$$

où τ_{preVS} et $\tau_{startVS}$ sont la durée de survenue et la constante de temps de {startVS}.

4/ Détachement lent

L'évènement où une tête préalablement en WS se détache lentement est nommé {SlowDE}. La tension relative (pT_{SDE}) associé à {SlowDE} s'exprime en fonction de u :

$$pT_{SDE}(u) = \frac{P_{SDE}(u) \cdot (X_{SDE} + |X_{down}|)}{|X_{down}| \cdot \delta X_T} \cdot \left[\frac{(X_{SDE} + |X_{down}|)}{2} - u \cdot \tau_{SDE} + \frac{u^2 \cdot \tau_{SDE}^2}{(X_{SDE} + |X_{down}|)} \cdot \left(1 - e^{-\frac{X_{SDE} + |X_{down}|}{u \cdot \tau_{SDE}}} \right) \right] \quad (10a)$$

où P_{SDE} est la proportion de têtes se détachant lentement, fonction de u , telle que :

$$P_{SDE}(u) = \left[P_F(u) \cdot \left(1 - e^{-\frac{\delta X_T}{u \cdot \tau_{startF}}} \right) + P_S(u) \cdot \left(1 - e^{-\frac{\delta X_T - u \cdot \tau_{preS}}{u \cdot \tau_{startS}}} \right) + P_{VS}(u) \cdot \left(1 - e^{-\frac{\delta X_T - u \cdot \tau_{preVS}}{u \cdot \tau_{startVS}}} \right) \right] \cdot \mathbf{1}_{[u \cdot \tau_{preSDE} < \delta X_E]}(u) \quad (10b)$$

où X_{SDE} est une abscisse dépendante de u en rapport avec l'évènement {SlowDE} telle que :

$$X_{SDE} = (X_T - u \cdot \tau_{preSDE}) \cdot \mathbf{1}_{[u \cdot \tau_{preSDE} < \delta X_E]}(u) \quad (10c)$$

où X_T est déterminée en (2b) ; τ_{preSDE} et τ_{SDE} sont la durée de survenue et la constante de temps de {SlowDE}.

Tous les paramètres apparaissant dans les équations (7a) à (10c) sont explicités dans le supplément S1.B et des valeurs standard sont données à la Table B1.

Présence de la viscosité

Au sous-paragraphe (J.15.3) du supplément S4.J du Papier compagnon 4, il est établi que la tension relative induite par la viscosité (pT_{Visc}) est une fonction affine de u , soit en module :

$$pT_{Visc}(u) = \varepsilon \cdot u \quad (11)$$

où ε est un coefficient de proportionnalité qui dépend de la méthodologie expérimentale.

Le paramètre ε est calculé en conditions standard à une température de 1°C pour une fibre rapide extraite du muscle *tibialis anterior* chez 2 espèces de grenouilles, soit :

$$Rana Temporaria : \quad \varepsilon_{ranaT, 1^\circ C} \approx 0.01 \text{ ms} \cdot \text{nm}^{-1}$$

$$Rana Esculenta : \quad \varepsilon_{ranaE, 1^\circ C} \approx 0.015 \text{ ms} \cdot \text{nm}^{-1}$$

La méthode qui a présidé à la détermination de ces 2 données est utilisée pour évaluer le coefficient visqueux ε lorsque les tests sont effectués avec des procédures différentes. Ainsi, une augmentation de la température occasionne une baisse de ε , et une diminution de la distance inter-filamentaire (*lattice*) engendre une élévation de ε .

Formulation complète de la relation entre tension et vitesse de raccourcissement

Avec les équations (4), (5) et (11), la relation entre pT et u s'énonce :

$$pT(u) = pT_F(u) + pT_S(u) + pT_{VS}(u) - pT_{SDE}(u) - pT_{visc}(u) \quad (12)$$

Relation entre le nombre de têtes en WS et la vitesse de raccourcissement

Le total des têtes de myosine en WS (Λ) participant au raccourcissement à vitesse constante de chaque h_s de la fibre musculaire est la somme de 4 dénombrements liés aux 4 évènements {startF}, {startS}, {startVS} et {SlowDE} telles que :

$$\Lambda(u) = \Lambda_F(u) + \Lambda_S(u) + \Lambda_{VS}(u) - \Lambda_{SDE}(u) \quad (13)$$

où Λ_F , Λ_S et Λ_{VS} sont les nombres de têtes en WS par h_s après initiation rapide, lente ou très lente du WS ; Λ_{SDE} est le nombre de têtes par h_s se détachant lentement.

Les 4 termes du membre de droite de l'expression (13) sont calculés dans le supplément S6.L du Papier 6 et se forment :

$$\Lambda_F(u) = \frac{\Lambda_0 \cdot P_F(u)}{\delta X_T} \cdot \left[\delta X_{Max} - u \cdot \tau_{startF} \cdot \left(1 - e^{-\frac{\delta X_{Max}}{u \cdot \tau_{startF}}} \right) \right] \quad (14a)$$

$$\Lambda_S(u) = \frac{\Lambda_0 \cdot P_S(u)}{\delta X_T} \cdot \left[(X_S + |X_{down}|) - u \cdot \tau_{startS} \cdot \left(1 - e^{-\frac{X_S + |X_{down}|}{u \cdot \tau_{startS}}} \right) \right] \quad (14b)$$

$$\Lambda_{VS}(u) = \frac{\Lambda_0 \cdot P_{VS}(u)}{\delta X_T} \cdot \left[(X_{VS} + |X_{down}|) - u \cdot \tau_{startVS} \cdot \left(1 - e^{-\frac{X_{VS} + |X_{down}|}{u \cdot \tau_{startVS}}} \right) \right] \quad (14c)$$

$$\Lambda_{SDE}(u) = \frac{\Lambda_0 \cdot P_{SDE}(u)}{\delta X_T} \cdot \left[(X_{SDE} + |X_{down}|) - u \cdot \tau_{SDE} \cdot \left(1 - e^{-\frac{X_{SDE} + |X_{down}|}{u \cdot \tau_{SDE}}} \right) \right] \quad (14d)$$

où Λ_0 est le nombre de têtes de myosine en *working stroke* lors du plateau tétanique.

Tensions maximales

A partir des expressions (5), (6) et (12), les tensions maximales $pT0_{ws}$, $pT0_{th}$ et $pT0$ atteintes lors du plateau tétanique, i.e. $u=0$, valent :

$$pT0_{ws} = pT_{ws}(0) = \frac{\delta X_{Max}^2}{2 \cdot \delta X_T \cdot |X_{down}|} \quad (15)$$
$$pT0 = pT0_{th} = pT(0) = \frac{\delta X_{Max}^2 - \delta X_E^2}{2 \cdot \delta X_T \cdot |X_{down}|}$$

En élevant au carré l'égalité « $\delta X_{Max} = \delta X_T + \delta X_E$ », on vérifie avec (2c) :

$$(\delta X_{Max}^2 - \delta X_E^2) = (\delta X_T^2 + 2 \cdot \delta X_T \cdot \delta X_E) = 2 \cdot \delta X_T \cdot |X_{down}|$$

Les égalités « $pT0 = pT0_{th} = 1$ » sont corroborées et il s'en déduit :

$$pT0_{ws} > 1$$

Vitesses maximales de raccourcissement

La vitesse maximale théorique d'un hs ($u_{Max,th}$) correspond à la condition limite de réalisation de l'évènement {SB} qui advient avant {startF}, soit d'après (7b) :

$$u_{Max,th} = \frac{\delta X_{pre}}{\tau_{preSB}} \quad (16a)$$

Avec (4), la vitesse maximale théorique de la fibre ($V_{Max,th}$) s'énonce:

$$V_{Max,th} = \frac{N_{hs} \cdot \delta X_{pre}}{\tau_{preSB}} \quad (16b)$$

Les vitesses maximales réelles u_{Max} et V_{Max} sont inférieures à, respectivement, $u_{Max,th}$ et $V_{Max,th}$, car les forces dues à la viscosité freinent le raccourcissement aux vitesses élevées.

Objectif

Le but du papier est de confronter les équations précédentes avec les points expérimentaux de la relation Force/Vitesse tirés d'exemples de la littérature physiologique.

Statistique

Une régression linéaire est effectuée entre les valeurs de tensions mesurées (points relevés sur les figures des articles recensés) et les valeurs de tensions théoriques calculées à vitesse identique. La droite de régression passe par l'origine, soit :

$$Y = p \cdot X$$

où Y caractérise les valeurs des tensions théoriques et X celles des tensions expérimentales ; p est la pente de la droite de régression égale à :

$$p = \frac{\sum_{i=1}^n X_i \cdot Y_i}{\sum_{i=1}^n X_i^2}$$

Par définition, le coefficient de détermination vaut :

$$r^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n (Y_i - p \cdot X_i)^2}{\sum_{i=1}^n (Y_i - \bar{Y})^2}$$

Algorithmique

Les équations sont programmées (langage Visual Basic 6) en vue d'obtenir le tracé des relations de u ou V en fonction de T, T_{th}, T_{WS}, pT, pT_{th} ou pT_{WS}.

Avec « $p\Lambda = \Lambda/\Lambda_0$ », la relation $p\Lambda/pT_{th}$ se déduit des équations (13) et (6), et la relation $p\Lambda/pT$ de (13) et (12).

Adéquation entre points expérimentaux et tracé théorique

L'ajustement se fait visuellement par la méthode essai-erreur en recherchant les valeurs de p et de r² les plus proches de 1, et en allouant aux paramètres théoriques des valeurs compatibles avec celles de la littérature, d'une part, et avec celles créditées dans les calculs des Papiers compagnons 2 à 6, d'autre part.

Résultats

Tracé référent (Fig 2 associée à la colonne « REF » dans Table 1)

K.A.P. Edman a particulièrement étudié la relation Force/Vitesse de fibres musculaires chez *Rana Temporaria* en mettant en exergue l'aspect bi-phasique de la courbe [5,6,7]. Nous avons choisi les points de la Fig 2A dans [8] comme référence de la relation F-V. Nous rappelons que la force ou tension T est calculée en prenant en compte les 3 événements d'initiation du WS et l'évènement de détachement lent en présence de la viscosité, que la tension T_{th} est évaluée avec les 4 événements en absence de viscosité et que la tension T_{WS} est déterminée avec les 3 événements d'initiation uniquement.

Les calculs sont effectués à l'aide des données de la colonne « REF » de la Table 1 et un bon accord est obtenu pour la relation V/T avec $r^2=99.9\%$ (Fig 2 : trait bleu épais).

Pour $T \geq 0.78 \cdot T_0$, la convexité de V/T est plus marquée que celle de V/T_{WS} (Fig 2 : trait bleu en pointillés), affirmant l'aspect bi-phasique caractéristique de la courbe V/T . La valeur de T_{0WS} est déterminée selon (15). La différence entre les 2 courbes souligne le rôle du détachement lent aux faibles vitesses.

Un écart est observée entre les tracés V/T et V/T_{th} (Fig 2 : trait bleu fin) pour les valeurs de tensions inférieures à 25% de T_0 . La présence de la viscosité est quantifiée à l'aide du coefficient ε introduit à l'équation (11). Il apparait une différence de 7% entre V_{Max} et $V_{Max,th}$: l'influence de la viscosité est minimale mais n'est pas négligeable :

Dans l'insert, le nombre de têtes de myosine en WS est à peu près stable pour les tensions élevées ($pT > 70\%$) puis une décroissance quasi linéaire est constatée de $0.7 \cdot T_0$ jusqu'aux très faibles valeurs de tension.

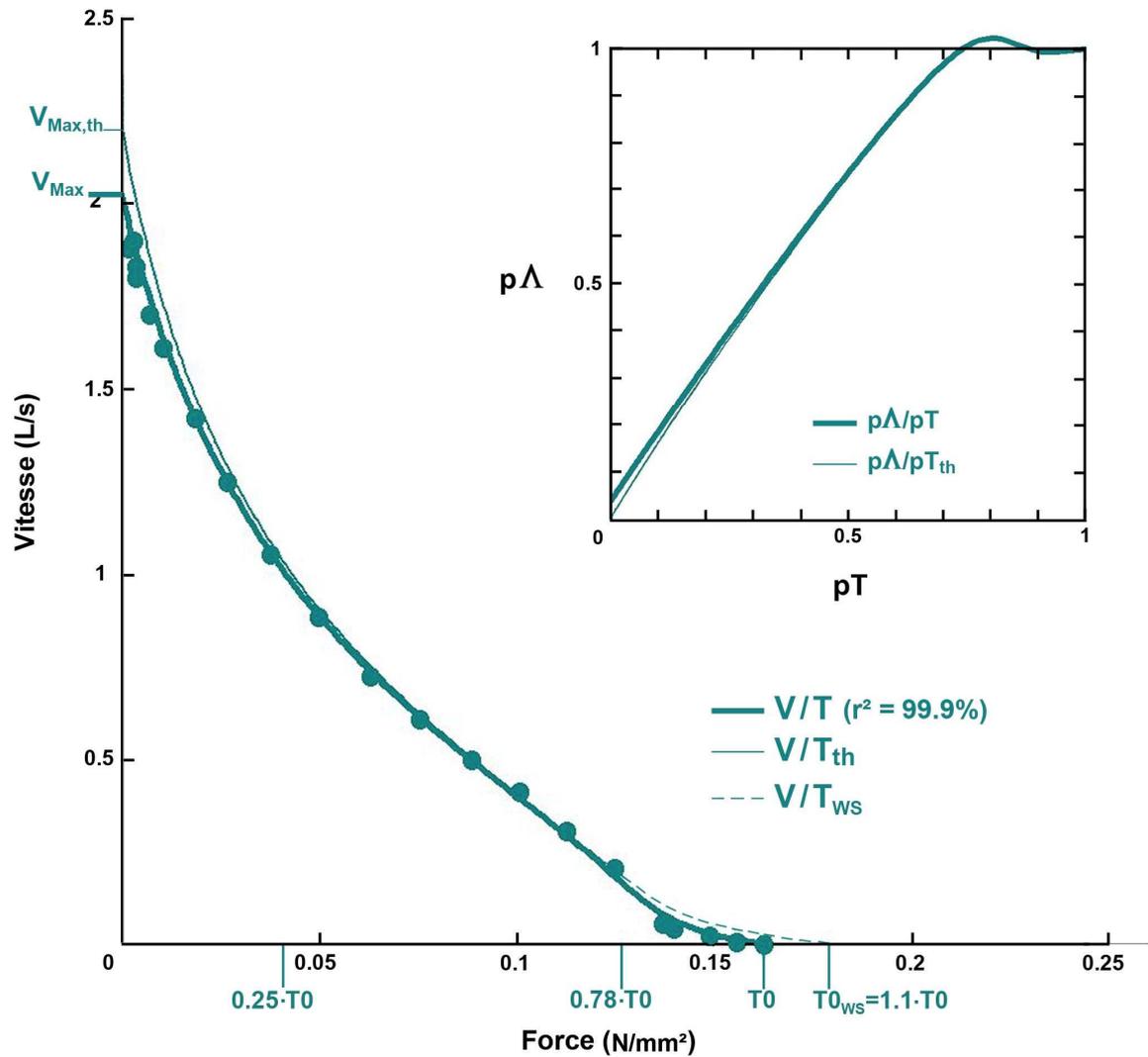


Fig 2 : Relation Force-Vitesse (L est une unité se rapportant à la longueur initiale de la fibre testée, i.e. V mesurée en mm/s est divisée par L0) en trait bleu-vert. Les relations V/T , V/T_{th} et V/T_{ws} sont tracées, respectivement, avec un trait continu épais, un trait continu fin et en pointillés, d'après les équations (12), (6) et (5). Les points proviennent de la Fig 2A dans [8]. En insert, le nombre relatif de têtes en WS ($p\Lambda$) est tracé en fonction des tensions relatives pT et pT_{th} , représentées par un trait continu épais et fin à partir des expressions (13) et (12), respectivement.

Table 1 : Valeurs des paramètres caractéristiques d'une fibre musculaire, d'un demi-sarcomère et d'une tête de myosine extraits du muscle *tibialis anterior* de grenouille (*Rana Temporaria*) relatives aux tracés des Fig 2 et 3.

	REF	1.85 μm	2.1 μm	2.3 μm	2.6 μm
Γ	1°C	1°C	1°C	1°C	1°C
T0	163 kPa	246 kPa	257 kPa	237 kPa	186 kPa
L0	6.3 mm	7.4 mm	8.35 mm	9.15 mm	10.35 mm
N_{hs}	6000	8000	8000	8000	8000
$L0_s$	2.1 μm	1.85 μm	2.1 μm	2.3 μm	2.6 μm
P_{startF}	0.6	0.63	0.62	0.61	0.57
P_{startS}	0.3	0.25	0.28	0.27	0.28
P_{startVS}	0.1	0.12	0.1	0.12	0.15
ε	0.01 ms·nm ⁻¹				
$u_{\text{Max,th}}$	2.31 nm·ms ⁻¹	2.4 nm·ms ⁻¹	2.4 nm·ms ⁻¹	2.4 nm·ms ⁻¹	2.4 nm·ms ⁻¹
u_{Max}	2.14 nm·ms ⁻¹	2.12 nm·ms ⁻¹	2.11 nm·ms ⁻¹	2.04 nm·ms ⁻¹	2.15 nm·ms ⁻¹
δX_{Max}	11.5 nm				
δX_{T}	8 nm	7 nm	8 nm	8 nm	8 nm
δX_{pre}	6 nm				
τ_{preSB}	2.6 ms	2.5 ms	2.5 ms	2.5 ms	2.5 ms
τ_{SB}	6 ms	8 ms	6.5 ms	7 ms	7.5 ms
τ_{startF}	0.7 ms				
τ_{preS}	3.5 ms				
τ_{startS}	25 ms				
τ_{preVS}	80 ms				
τ_{startVS}	90 ms				
τ_{preSDE}	5 ms				
τ_{SDE}	18 ms				
r^2	99.9%	99.9%	99.9%	99.9%	99.9%

où la 1^{ère} partie est relative à la fibre : Γ est la température expérimentale ; T0 est la tension du plateau tétanique ; L0 est la longueur initiale de la fibre.

La 2^{ème} partie est relative au sarcomère et au demi-sarcomère (hs) : N_{hs} est le nombre de hs par myofibrille ; $L0_s$ est la longueur initiale du sarcomère ; P_{startF} , P_{startS} et P_{startVS} sont les pourcentage de têtes en WS par hs en conditions isométriques tétaniques selon le mode d'initiation du WS, rapide, lent et très lent ; ε est le coefficient de proportionnalité entre la tension relative d'origine visqueuse et u ; $u_{\text{Max,th}}$ est la vitesse maximale théorique (sans viscosité) de raccourcissement d'un hs égale à $\delta X_{\text{pre}}/\tau_{\text{preSB}}$; u_{Max} est la vitesse maximale expérimentale (avec viscosité) de raccourcissement d'un hs calculée par interpolation.

La 3^{ème} partie est relative à la tête de myosine et à sa géométrie : δX_{Max} , δX_{T} , δX_{pre} sont des étendues linéaires définissant des zones et domaines de raccourcissements associées aux étendues angulaires $\delta\theta_{\text{Max}}$, $\delta\theta_{\text{T}}$, $\delta\theta_{\text{pre}}$ correspondant à des rotations du levier.

La 4^{ème} partie se rapporte aux paramètres temporels des réactions du *cross-bridge cycle* : τ_{preSB} et τ_{SB} sont le retard et la durée moyenne de l'évènement {SB}, i.e. liaison forte ; τ_{startF} , τ_{preS} , τ_{startS} , τ_{preVS} , τ_{startVS} sont les retards et durées moyennes des 3 évènements {startF}, {startS} et {startVS}, i.e. initiations du WS rapide, lente et très lente ; τ_{preSDE} et τ_{SDE} sont le retard et la durée moyenne de l'évènement {SlowDE}, i.e. détachement lent.

r^2 est le coefficient de détermination défini au paragraphe statistique.

Influence de la longueur initiale du sarcomère (Fig 3 et Table 1)

Durant le plateau tétanique précédant l'échelon de force et le raccourcissement à vitesse constante, la fibre est en conditions isométriques, i.e à une longueur fixe (L_0) qui détermine la longueur moyenne de chaque sarcomère (L_{0_s}) telle que :

$$L_{0_s} = L_0 / (N_{hs}/2)$$

La relation Force/Vitesse est testée pour 4 valeurs de L_{0_s} égales à 1.85, 2.1, 2.3 et 2.6 μm .

Si l'on compare les 2 colonnes « REF » et « 2.1 μm » de la Table 1 où $L_{0_s}=2.1 \mu\text{m}$ dans les 2 cas, les chiffres sont similaires mises à part les valeurs se rapportant à la fibre elle-même.

Les données concernant la géométrie de la tête de myosine (δX_{Max} , δX_{T} , δX_{pre}) sont identiques pour les 4 longueurs, excepté la valeur de δX_{T} égale à 7 nm pour $L_{0_s}=1.85 \mu\text{m}$, diminution expliquée par le chevauchement des filaments de myosine et d'actine qui limite le nombre potentiel de *cross-bridges* [9].

Les données temporelles se rapportant aux réactions chimiques du *cross-bridge cycle* sont identiques excepté la valeur de τ_{SB} : la valeur la plus faible est constatée pour $L_{0_s}=2.1 \mu\text{m}$, indiquant une réalisation optimale de l'évènement {SB} ou liaison forte par rapport aux 3 autres longueurs ; ce critère d'efficacité est à associer à la valeur maximale de T_0 .

Comme τ_{preSB} est égal à 2.5 ms dans les 4 cas, les vitesses maximales théoriques sont identiques selon (16a) et (16b). En conformité avec l'hypothèse formulée dans le Papier 4 selon laquelle les éléments massifs (disques Z associés aux filaments d'actine et disques M associés aux filaments de myosine) sont les structures responsables des actions de la viscosité, le nombre de têtes de myosine en WS jouant un rôle négligeable, la même valeur de $0.01 \text{ ms}\cdot\text{nm}^{-1}$ est attribuée à ε pour les 4 longueurs (Table 1). Après interpolation, les vitesses maximales observées sont proches pour les 4 tracés (Fig 3 et Table 1). Un écart supérieur à 12% entre u_{Max} et $u_{\text{Max,th}}$ est constaté, indiquant une influence de la viscosité si $u > 1 \text{ nm/ms}$ par hs ou si $V > 1 \text{ L/s}$ pour la fibre.

Dans l'insert de la Fig 3, aux tensions proches de $0.8\cdot T_0$, le pic du nombre de têtes en WS diminue notamment en fonction de la valeur de p_{startF} . Les 3 tracés de $p\Lambda/pT$ relatifs à 2.1, 2.3 et 2.6 μm sont analogues à celui du graphique référent de la Fig 2. Le tracé se rapportant à $L_{0_s} = 1.85 \mu\text{m}$ est au dessus des 3 autres, notamment pour $pT < 70\%$ où la différence est due à la diminution de l'étendue δX_{T} .

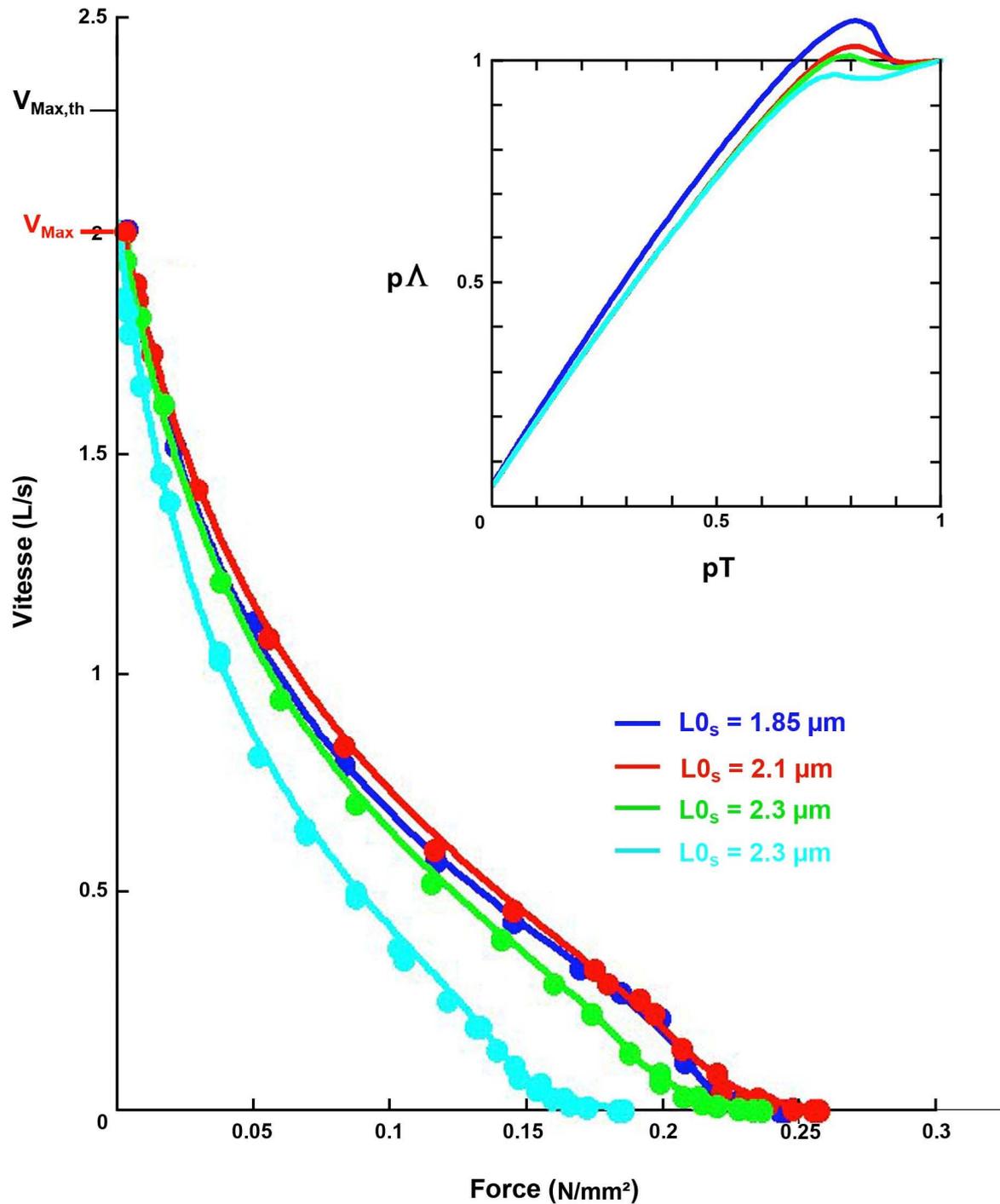


Fig 3 : Relations Force-Vitesse en trait continu d'après l'équation (12) pour 4 longueurs initiales de sarcomères. L est une unité se rapportant à la longueur initiale de la fibre en conditions standard, i.e. V mesurée en mm/s est divisée par « $L_0 = 8.35 \text{ mm}$ » dans les 4 cas. Les points proviennent des Fig 3A, 3B, 3C et 3D dans [8]. En insert, la relation du nombre relatif de têtes en WS ($p\Lambda$) en fonction de la tension relative (pT) pour les 4 longueurs.

Influence de la distance inter-filamentaire (Fig 4 et Table 2)

L'augmentation de la tonicité de la solution *Ringer* de 1 *R* à 1.44 *R* comprime osmotiquement le liquide cellulaire et diminue l'espace inter-filamentaire.

Les valeurs de la colonne « 1 *R* » (Table 3) sont celles d'une solution *Ringer* standard administrée à la fibre ; elles sont voisines de celles du graphe référent ; voir colonne « REF » (Table 1).

L'hypertonie de la solution *Ringer* (1.44 *R*) est analysée au sous-paragraphe J.15.5 du supplément S4.J du papier 4 relativement à une fibre extraite du *tibialis anterior* de *rana Esculenta* [10]. La diminution de la distance inter-filamentaire implique une augmentation de l'étendue angulaire $\delta\theta_T$ et du facteur visqueux ε . Les 2^e espèces sont proches, aussi nous reprenons les chiffres trouvés, soit :

$$\delta X_{T,1.44R} = 9.5 \text{ nm}$$

$$\varepsilon_{1.44R} = 0.014 \text{ ms}\cdot\text{nm}^{-1}$$

A la colonne « 1.44 *R* » (Table 3), les paramètres temporels, τ_{preSB} et τ_{SB} , τ_{preS} et τ_{startS} , τ_{preS} et τ_{startS} , τ_{preSB} et τ_{eSB} , sont plus élevés que ceux relatifs à 1*R*. La diminution de la distance entre les filaments d'actine et de myosine adjacents diminue en nombre et en temps les opportunités de liaisons fortes et de WS : cela se traduit par une chute de T0 et de V_{Max} de 20% et 35% (Fig 4).

Le rétrécissement de l'espace inter-filamentaire accroît la résistance à l'écoulement. Cependant la vitesse maximale étant plus faible, l'influence de la viscosité reste minime pour 1.44*R*.

Dans l'insert de la Fig 4, pour $pT < 80\%$, le tracé de $p\Lambda/pT$ se rapportant à 1.44*R* se situe en dessous de celui relatif à 1*R* ; l'explication provient de l'augmentation de δX_T .

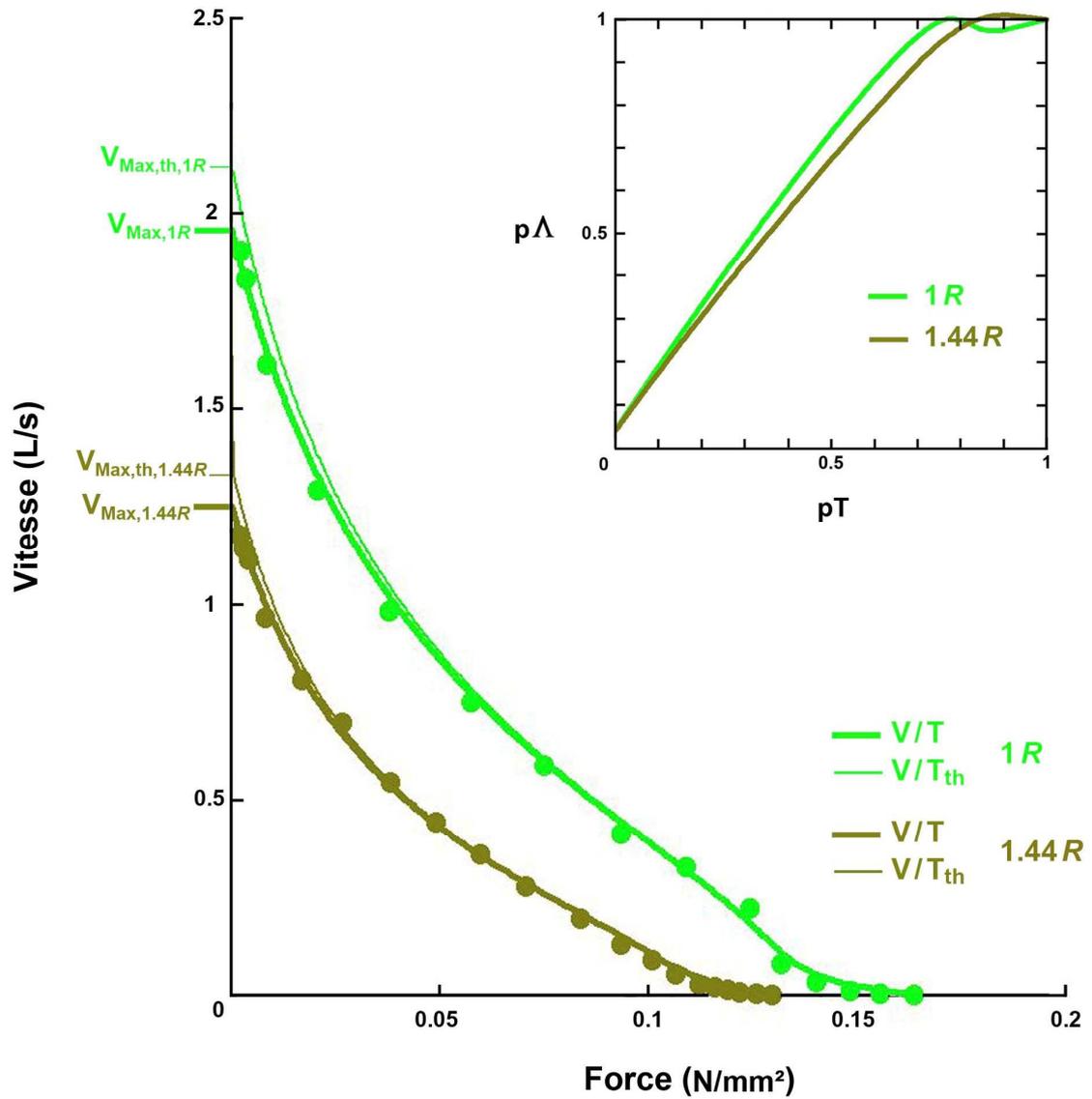


Fig 4 : Relations Force-Vitesse d'après les équations du modèle pour une solution *Ringer* standard 1 *R* (trait vert clair) et une solution hypertonique 1.44 *R* (trait jaune foncé). Les points proviennent des Fig 4A et 4B dans [8]. En insert, la relation du nombre relatif de têtes en WS ($p\Lambda$) en fonction de la tension relative (pT).

Table 2 : Valeurs des paramètres relatifs aux tracés de la Fig 4

	1 R	1.44 R
Animal	Rana T ⁽¹⁾	Rana T ⁽¹⁾
Muscle	MTA ⁽²⁾	MTA ⁽²⁾
Γ	1.6°C	1.6°C
T0	164 kPa	130 kPa
L0	6.3 mm	6.3 mm
N_{hs}	6000	6000
L0_s	2.1 μm	2.1 μm
P_{startF}	0.61	0.61
P_{startS}	0.26	0.3
P_{startVS}	0.13	0.09
ε (ms·nm⁻¹)	0.01	0.014
u_{Max,th} (nm·ms⁻¹ par hs)	2.22	1.4
u_{Max} (nm·ms⁻¹ par hs)	2.06	1.32
δX_{Max}	11.5 nm	11.5 nm
δX_{T}	8 nm	9.5 nm
δX_{pre}	6 nm	6 nm
τ_{preSB}	2.7 ms	4.3 ms
τ_{SB}	6.5 ms	12 ms
τ_{startF}	0.7 ms	0.7 ms
τ_{preS}	3.5 ms	5 ms
τ_{startS}	25 ms	30 ms
τ_{preVS}	90 ms	100 ms
τ_{startVS}	90 ms	120 ms
τ_{preSDE}	5 ms	10 ms
τ_{SDE}	18 ms	25 ms
r²	99.8%	99.9%

⁽¹⁾ *Rana Temporaria* ⁽²⁾ *Muscle Tibialis Anterior*

Influence de la typologie (Fig 5 et Table 3)

Selon des critères mécaniques et histochimiques correspondant à des isoformes spécifiques des chaînes lourde et légère de la myosine, les fibres musculaires squelettiques sont usuellement diversifiées en 3 types : fibre lente (type I), fibre intermédiaire (type IIa) et fibre rapide (type IIb).

Un travail réalisé sur le muscle *semi-tendinosus* de *Rana Temporaria* indique que les 3 types y sont présents [11]. Les 3 fibres étudiées sont classées chacune selon un des 3 types en fonction de leur longueur et de la valeur de T_0 (Table 3). Les valeurs des paramètres temporels, τ_{preSB} et τ_{SB} , τ_{preS} et τ_{startS} , τ_{preS} et τ_{startS} , τ_{preSB} et τ_{eSB} , se rapportant aux événements {SB}, {startS} et {startVS}, varient avec la typologie postulée tandis que les données géométriques intrinsèques des têtes de myosine δX_{Max} , δX_T , δX_{pre} sont identiques (Table 3).

Au sous-paragraphe J.15.6 du supplément S4.J du papier 4, nous avons conduit une étude relative à une fibre extraite du même muscle à partir de la Fig 6B dans [12]. La valeur du coefficient visqueux est donnée en conclusion, soit :

$$\varepsilon = 0.016 \text{ ms}\cdot\text{nm}^{-1}$$

Comme les fibres appartiennent au même muscle, nous supposons que la valeur de ε est commune aux 3 types de fibre (Table 4).

Lorsque l'on passe du type lent au type rapide, on note que τ_{preSB} diminue et conséquemment $u_{Max,th}$ augmente, que le nombre de hs s'accroît et accélère la hausse de $V_{Max,th}$ par le truchement de l'égalité (16b), que l'écart entre V_{Max} et $V_{Max,th}$ augmente, signalant ainsi le rôle de plus en plus influent joué par la viscosité, particulièrement pour les fibres rapides.

Dans l'insert de la Fig 4, aux tensions proches de $0.8\cdot T_0$, le pic du nombre de têtes en WS est prononcé dans les trois cas à cause de la valeur élevée de p_{startF} . Les 3 tracés sont superposables et comparables à celui du graphique référent si $pT < 70\%$.

Influence de la typologie (Fig 5 et Table 3)

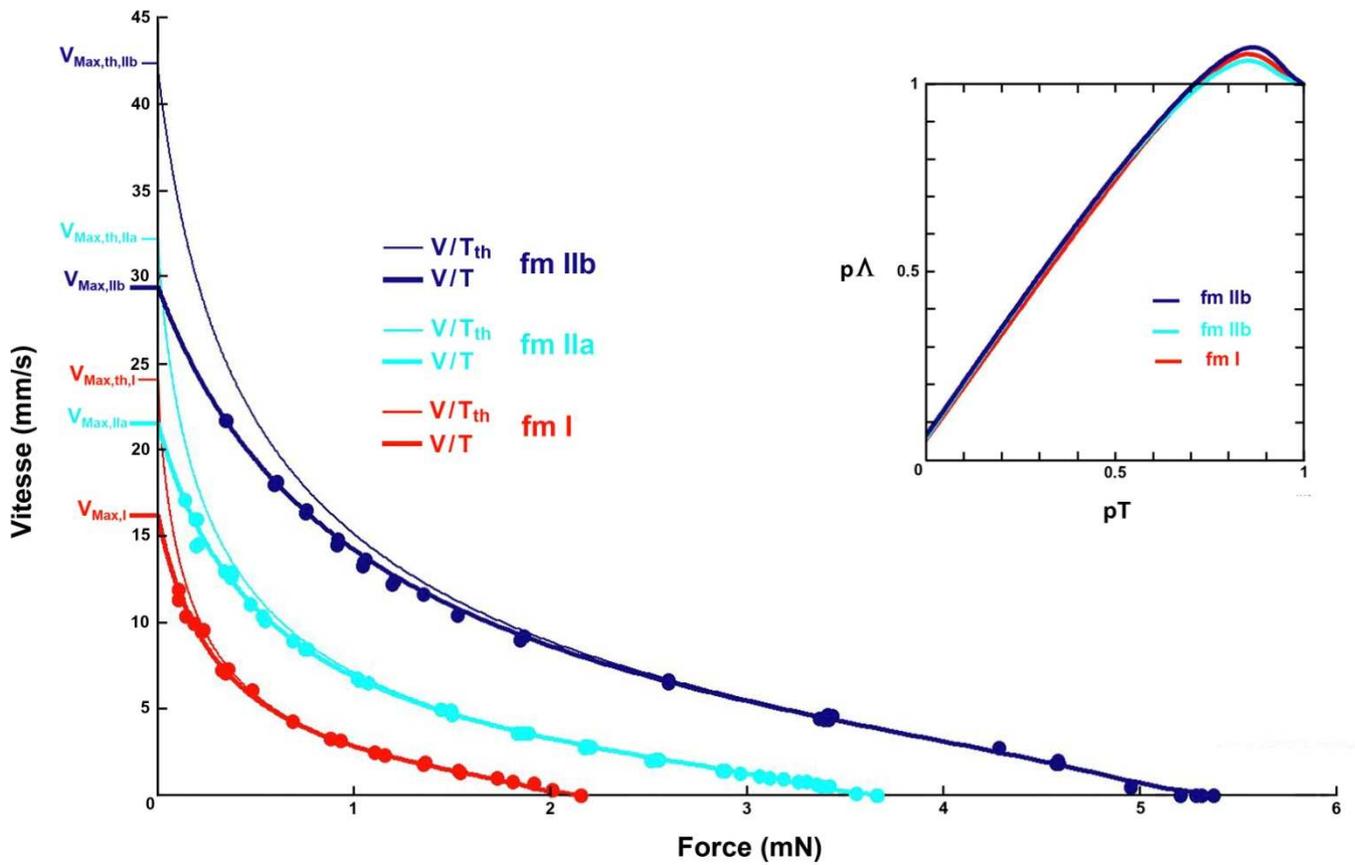


Fig 5 : Relations Force-Vitesse avec la force T en mN et la vitesse |V| en mm/s d'après les équations du modèles pour 3 types de fibre : fm I de type lent (trait rouge), fm IIa de type intermédiaire (trait bleu ciel) et fm IIb de type rapide (trait bleu foncé). Les points rouges, bleus ciel et bleus foncé proviennent de la FIG 3 dans [5]. En insert, la relation du nombre relatif de têtes en WS ($p\Lambda$) en fonction de la tension relative (pT).

Table 3 : Valeurs des paramètres relatifs aux tracés de la Fig 5

	fm I	fm IIa	fm IIb
Animal	Rana T ⁽¹⁾	Rana T ⁽¹⁾	Rana T ⁽¹⁾
Muscle	MST ⁽²⁾	MST ⁽²⁾	MST ⁽²⁾
Γ	2°C	2°C	2.5°C
T0	184 kPa	250 kPa	300 kPa
L0	8.6 mm	11 mm	12.3 mm
N_{hs}	8400	10700	12000
$L0_s$	2.1 μm	2.1 μm	2.1 μm
P_{startF}	0.63	0.63	0.65
P_{startS}	0.33	0.33	0.32
$P_{startVS}$	0.04	0.04	0.03
ϵ ($\text{ms}\cdot\text{nm}^{-1}$)	0.016	0.016	0.016
$u_{Max,th}$ ($\text{nm}\cdot\text{ms}^{-1}$ par hs)	2.85	3	3.5
u_{Max} ($\text{nm}\cdot\text{ms}^{-1}$ par hs)	1.95	2	2.45
δX_{Max}	11.5 nm	11.5 nm	11.5 nm
δX_T	8 nm	8 nm	8 nm
δX_{pre}	6 nm	6 nm	6 nm
τ_{preSB}	2.1 ms	2 ms	1.7 ms
τ_{SB}	19 ms	18 ms	10 ms
τ_{startF}	0.7 ms	0.7 ms	0.7 ms
τ_{startS}	3.5 ms	3.5 ms	3.5 ms
τ_{startS}	50 ms	35 ms	25 ms
τ_{preVS}	110 ms	100 ms	90 ms
$\tau_{startVS}$	110 ms	100 ms	90 ms
τ_{preSDE}	10 ms	7 ms	5 ms
τ_{SDE}	30 ms	20 ms	18 ms
r^2	99.9%	99.9%	99.9%

⁽¹⁾ *Rana Temporaria* ⁽²⁾ Muscle *SemiTendinosis*

Influence de la température interne de la fibre (Fig 6 et Table 4)

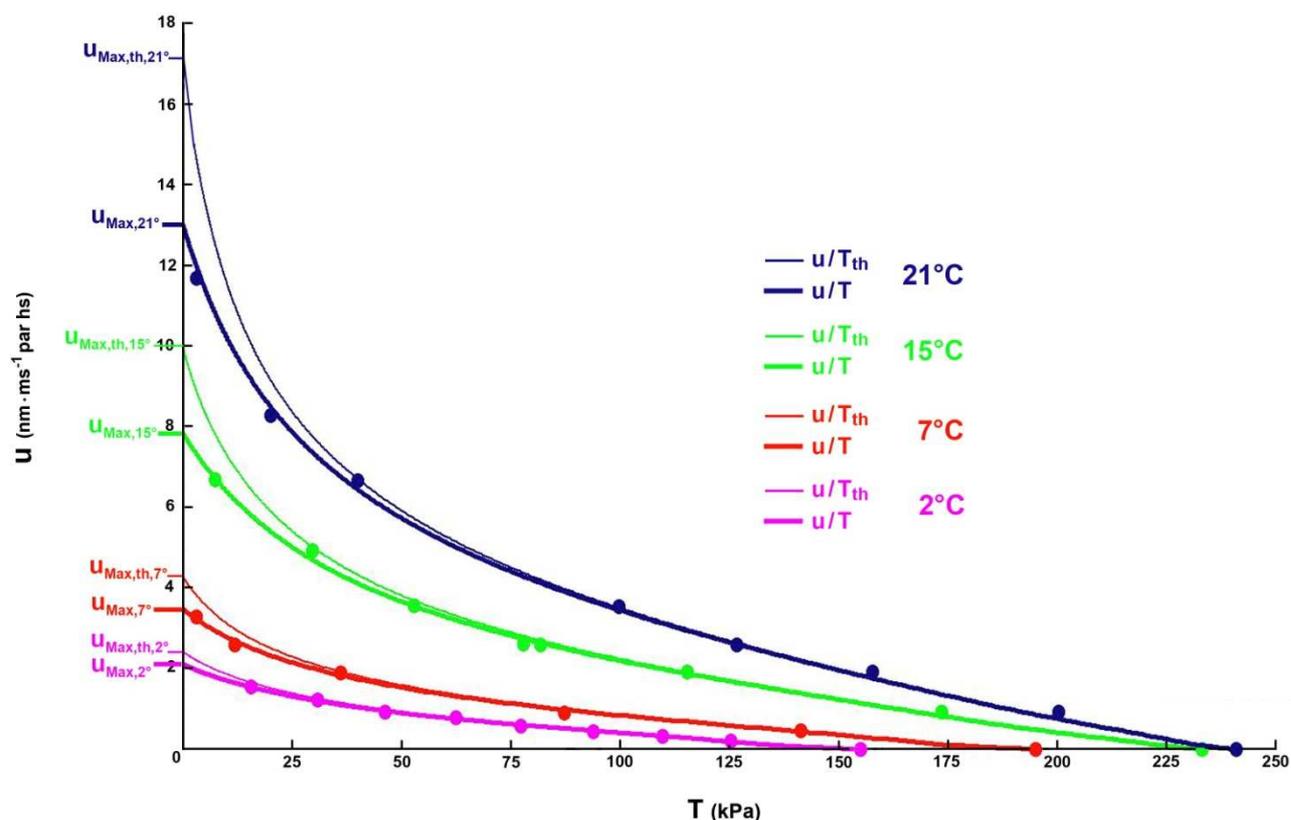


Fig 6 : Relations Force-Vitesse de raccourcissement d'un hs d'après les équations du modèle pour 4 températures expérimentales pour des fibres extraites du muscle *tibialis anterior* de *Rana Esculenta*. Les points mauves proviennent de la Fig 3A dans [13] et les points rouges, verts et bleus de la Fig 5 dans [14].

Les données temporelles de la Table 4 se rapportant aux réactions chimiques du *cross-bridge cycle* sont cohérentes : les temps de survenue et les temps de réponses diminuent, i.e. les vitesses de toutes les réactions augmentent en rapport avec la hausse de la température (T).

Pour 2°C, la valeur de ϵ est égale à $0.015 \text{ ms} \cdot \text{nm}^{-1}$ (voir introduction). Les valeurs affichées à la Table 4 concernant les 3 autres températures sont déterminées au sous-paragraphe J.15.4 du supplément S4.J du papier 4.

Lorsque la température s'élève, l'écart entre V_{Max} et $V_{Max,th}$ augmente, affirmant l'importance de la viscosité aux vitesses élevées même pour de faibles valeurs de ϵ .

Table 4 : Valeurs des paramètres relatives aux tracés de la Fig 6

Γ	2°C	7°C	15°C	21°C
Animal	Rana E ⁽¹⁾	Rana E ⁽¹⁾	Rana E ⁽¹⁾	Rana E ⁽¹⁾
Muscle	MTA ⁽²⁾	MTA ⁽²⁾	MTA ⁽²⁾	MTA ⁽²⁾
T0	155 kPa	195 kPa	230 kPa	241 kPa
L0	5 mm	6 mm	6 mm	6 mm
N_{hs}	4800	5700	5700	5700
$L0_s$	2.1 μm	2.11 μm	2.11 μm	2.11 μm
P_{startF}	0.63	0.6	0.65	0.64
P_{startS}	0.31	0.32	0.3	0.3
$P_{startVS}$	0.06	0.08	0.05	0.06
ε ($\text{ms}\cdot\text{nm}^{-1}$)	0.015	0.009	0.004	0.002
$u_{Max,th}$ ($\text{nm}\cdot\text{ms}^{-1}$ par hs)	2.4	4.3	10	17.15
u_{Max} ($\text{nm}\cdot\text{ms}^{-1}$ par hs)	2.1	3.4	7.85	13.05
δX_{Max}	11.5 nm	11.5 nm	11.5 nm	11.5 nm
δX_T	8 nm	8 nm	8 nm	8 nm
δX_{pre}	6 nm	6 nm	6 nm	6 nm
τ_{preSB}	2.5 ms	1.4 ms	0.6 ms	0.35 ms
τ_{SB}	6.5 ms	4.5 ms	1.6 ms	1 ms
τ_{startF}	0.8 ms	0.7 ms	0.7 ms	0.6 ms
τ_{preS}	3.5 ms	3	2 ms	1
τ_{startS}	25 ms	11 ms	6 ms	3.5ms
τ_{preVS}	80 ms	60 ms	40 ms	30 ms
$\tau_{startVS}$	90 ms	70 ms	40 ms	30 ms
τ_{preSDE}	5 ms	4 ms	2.5 ms	2 ms
τ_{SDE}	18 ms	14 ms	11 ms	7 ms
r^2	99.8%	99.8%	99.8%	99.9%

⁽¹⁾ *Rana Temporaria* ⁽²⁾ *Muscle Tibialis Anterior*

Discussion

Adéquation du modèle

Les expériences réalisées sur la fibre musculaire présentent divers biais. Les tensions sont parfois exprimées en Kilopascal (kPa), soit une unité de pression égale au rapport d'une force sur une surface; les donnée en kPa devraient par conséquent être corrigées en multipliant la valeur de la pression par la surface transversale de la fibre, caractéristique géométrique difficile à quantifier et variable selon les essais. Les montées vers le plateau tétanique préalables aux échelons de force peuvent se révéler différentes d'un point à l'autre et influencer sur les mesures en jouant notamment sur les proportions maximales p_{startF} , p_{startS} et $p_{startVS}$; de plus la répétition des tests est susceptible de modifier la structure interne de la fibre et d'altérer les résultats. Les points sont occasionnellement des moyennes calculées à partir de tests effectués sur plusieurs fibres, augmentant l'étendue des intervalles de confiance. Nonobstant ces facteurs d'erreurs, un bon accord entre points expérimentaux et courbes théoriques est relevé avec $r^2 > 99.75\%$ (Tables 1 à 4).

L'ajustement retenu n'est pas nécessairement le meilleur, d'autres combinaisons de valeurs offriraient des coefficients de détermination supérieurs. Nous avons arrêté nos choix pour être en cohérence avec les données usuelles de la littérature et celles des papiers compagnons. En règle générale, les valeurs de δX_{Max} , δX_T et δX_{pre} sont égales à 11.5 nm, 8 nm et 6 nm, celles de p_{startF} et p_{startS} sont proches de 60% et 30%, celles de τ_{startF} , τ_{startS} , τ_{startS} , $\tau_{startVS}$ et τ_{SDE} sont à basses températures, respectivement, égales à 0.7 ms, 25 ms, 90 ms et 18 ms (Tables 1 à 4).

Pas maximal d'une tête de myosine II (*stroke size*)

La variation angulaire maximale ($\delta\theta_{Max}$) du levier d'une tête de myosine II entre les positions *up* et *down* est classiquement mesurée égale à 70 ° [15,16,17,18,19,20,21,22,23]. Avec une longueur du levier S1b légèrement inférieure à 10 nm [15 ,24], la relation (1) permet de déterminer l'étendue linéaire maximale (δX_{Max}), soit :

$$\delta X_{Max} = L_{S1b} \cdot R_{WS} \cdot \delta\theta_{Max} = 9.95 \text{ nm} \cdot 0.945 \cdot (70^\circ \cdot \pi / 180^\circ) = 11.5 \text{ nm}$$

Le sigle δX_{Max} représente le pas maximal (*stroke size*) d'une tête de myosine II dont la valeur usuelle varie entre 10 et 12 nm [17 ,25 ,26 ,27 ,28,29,30 ,31]. La valeur de δX_{Max} calculée ci-avant est standard dans les tables de l'article.

Pourquoi le pas maximal semble plus court pour les tensions élevées ?

A l'aide des propriétés d'interférence des rayons X, la dispersion angulaire ($\delta\theta_T$) des leviers des têtes de myosine II en WS durant le plateau tétanique est analysée et la mesure de $\delta\theta_T$ varie entre 40° et 50° [31,32,33,34,35]. Pour le modèle, nous avons adopté la valeur de 49° proche de 50°.

La relation (1) fournit un déplacement linéaire (δX_T) correspondant à $\delta\theta_T$ égal à :

$$\delta X_T = L_{S1b} \cdot R_{WS} \cdot \delta\theta_T = 9.95 \text{ nm} \cdot 0.945 \cdot (49^\circ \cdot \pi / 180^\circ) = 8 \text{ nm}$$

Cette valeur de δX_T est commune à tous les exemples examinés dans l'article à l'exception de 2 cas particuliers. M. Reconditi et ses coauteurs [35] indiquent que le pas maximal est évalué à 8 nm pour les charges ou tensions proches de T0, et que le pas s'allonge jusqu'à 13 nm au maximum pour les faibles tensions. H. Huxley et ses coauteurs [33] poursuivent cette recherche en présentant un pas maximal égal à 7.5 nm pour les tensions élevées qui s'accroît jusqu'à 11.2 nm pour les tensions minimales. Notre modèle propose une explication : le pas maximal est une constante mais l'évènement {SlowDE} qui opère aux charges très élevées et aux vitesses très lentes autorise le détachement des têtes en WS dont le levier présente une position angulaire entre θ_{down} et θ_T , soit un pas apparent pour les têtes demeurant en WS correspondant à δX_T . Plus la tension diminue, plus la vitesse de raccourcissement augmente, moins les têtes en WS dont le levier possède une orientation comprise entre θ_T et θ_{down} ont le temps de se détacher, et plus le pas apparent se rapproche de δX_{Max} , pas apparent variant ainsi de 8 nm à 11.5 nm selon les données de notre modèle.

Durées moyennes et retards liées aux réactions du *cross-bridge cycle*

Les données temporelles relatives, d'une part, à l'initiation rapide, lente ou très lente d'un WS, et d'autre part, au détachement lent sont explicitées dans le Supplément S1.B. Des facteurs comme la distance inter-filamentaire, la typologie et la température interfèrent avec les vitesses des réactions et les constantes de temps associées. Les évolutions factorielles des valeurs théoriques de ces paramètres sont en cohérence avec les résultats expérimentaux.

Aspect biphasique de la courbe

Le modèle apporte une solution simple à la convexité marquée pour $T > 0.78 \cdot T_0$: l'évènement {SlowDE} n'intervient qu'aux vitesses très lentes et lentes (Fig 2, 3 et 4).

Nombre de têtes en WS

La relation du nombre relatif de têtes en WS par hs ($p\Lambda$) en fonction de valeur relative de l'échelon de force (pT) est présentée dans les inserts des Fig 2 à 5. Le comportement de $p\Lambda$ est variable pour les tensions élevées ($pT > 70\%$), tantôt il baisse lentement, tantôt il décroît puis remonte jusqu'à 1 et parfois au-deçà avec un pic prononcé si $p_{startF} > 60\%$. Pour les tensions faibles et moyennes ($pT < 70\%$), une diminution quasi-linéaire est observée jusqu'aux faibles tensions.

A la condition « $p_{startF} < 60\%$ », le tracé de $p\Lambda/pT$ est comparable à celui de la Fig 2B dans [31] où l'intensité de la réflexion M3 des rayons X (I_{M3}) est un indicateur du nombre de têtes en WS.

Les trois facteurs limitant de la vitesse maximale de raccourcissement

Selon l'égalité (16a), la vitesse maximale théorique d'un hs ($u_{Max,th}$) est égale au rapport de δX_{pre} sur τ_{preSB} , i.e de l'étendue nécessaire à l'initiation rapide d'un WS sur le temps de survenue de {SB}, l'évènement qui préfigure {startF}. Comme δX_{pre} est une constante (voir Tables 1 à 4), le premier facteur limitant est τ_{preSB} .

Dans l'expression (16b) s'appliquant à la vitesse maximale théorique de la fibre ($V_{Max,th}$), le nombre de hs (N_{hs}) se présente comme un coefficient multiplicateur. Ainsi la longueur de la fibre est le deuxième facteur limitant, illustré à la Fig 5.

Les vitesses maximales théoriques $u_{Max,th}$ et $V_{Max,th}$ sont supérieures aux vitesses maximales observées u_{Max} et V_{Max} déterminées par interpolation des courbes u/pT et V/T . la cause provient de la présence de la viscosité, présence quantifiée par le coefficient ε introduit en (11). Le coefficient de viscosité ε est le troisième facteur limitant ; voir Fig 2, 4, 5 et 6.

Présence de la viscosité

Pour la plupart des physiologistes, la viscosité est absente de la relation Force/Vitesse.

AV Hill écrit p. 164 dans [1]: *“It is difficult to think of a force of this kind (viscosity) which might be present in muscle”*.

LE Ford note p. 133 dans [36]: *“All the matches reported in this paper were made with M_0 , representing viscosity in the fibre, set to zero”*.

R Elongovan mentionne page 1237 dans [14]: *“There is negligible viscous drag on the filaments as they are propelled by myosin along their axis”*.

Notre modèle introduit les forces de viscosité dont la présence ne peut être négligée aux vitesses élevées, notamment pour les fibres longues (Fig 5). La viscosité se révèle comme un facteur limitant de la vitesse maximale de raccourcissement.

Conclusion

Un modèle théorique de la relation Force /Vitesse est proposé en bonne adéquation avec les points expérimentaux relevés dans des exemples de la littérature. Il reste à expliciter l'origine des équations à la base de la relation F-V; leur démonstration est un des objectifs des papiers compagnons 2 à 6.

Informations supplémentaires (à lire après les références du Papier 1)

Supplément S1.A associe probabilités et réactions chimiques irréversibles

A.1 Variable aléatoire (v.a.)

A.2 Fonctions indicatrices

A.3 Rappels mathématiques

A.4 Densité de la somme de 2 v.a. indépendantes suivant chacune une loi exponentielle

A.5 Densité de la somme de 3 v.a. indépendantes suivant chacune une loi exponentielle

A.6 Dénombrement

A.7 Succession de n réactions chimiques de décomposition irréversible du 1er ordre avec Fig A2

A.8 Succession de n réactions chimiques irréversibles où le nombre d'étapes est inconnu

A.9 Conclusion

Références du Supplément S1.A

Supplément S1.B est consacré à la mathématisation du *cross-bridge cycle*

B.1 La tête de myosine considérée comme un objet mécanique

B.2 La tête de myosine considérée comme un réacteur chimique

B.3 Initiation de l'état WS

B.4 Préparation de l'évènement {startF} par l'évènement {SB}

B.5 Réalisation de l'état DE suivant l'état WS

B.6 Détachement selon mode rapide

B.7 Détachement selon mode lent

Références du Supplément S1.B

Références du Papier 1

1. Hill AV (1938) The heat of shortening and dynamic constants of muscle. Proc R Soc Lond B Biol Sci 126: 136-15.
2. Lynn RW, Taylor EW (1971) Mechanism of adenosine triphosphate hydrolysis by actomyosin. Biochemistry 10: 4617-4624.
3. Rayment I, Holden HM, Whittaker M, Yohn CB, Lorenz M, et al. (1993) Structure of the actin-myosin complex and its implications for muscle contraction. Science 261: 58-65.
4. Holmes KC (1997) The swinging lever-arm hypothesis of muscle contraction. Curr Biol 7: R112-118.
5. Edman KA, Mulieri LA, Scubon-Mulieri B (1976) Non-hyperbolic force-velocity relationship in single muscle fibres. Acta Physiol Scand 98: 143-156.
6. Edman KA (1979) The velocity of unloaded shortening and its relation to sarcomere length and isometric force in vertebrate muscle fibres. J Physiol 291: 143-159.
7. Edman KA, Mansson A, Caputo C (1997) The biphasic force-velocity relationship in frog muscle fibres and its evaluation in terms of cross-bridge function. J Physiol 503 (Pt 1): 141-156.
8. Edman KA (1988) Double-hyperbolic force-velocity relation in frog muscle fibres. J Physiol 404: 301-321.
9. Gordon AM, Huxley AF, Julian FJ (1966) The variation in isometric tension with sarcomere length in vertebrate muscle fibres. J Physiol 184: 170-192.
10. Piazzesi G, Linari M, Lombardi V (1994) The effect of hypertonicity on force generation in tetanized single fibres from frog skeletal muscle. J Physiol 476: 531-546.
11. Chayen N, Freundlich A, Squire JM (1987) Comparative histochemistry of a flatfish fin muscle and of other vertebrate muscles used for ultrastructural studies. J Muscle Res Cell Motil 8: 358-371.
12. Tsaturyan AK, Bershtitsky SY, Burns R, Ferenczi MA (1999) Structural changes in the actin-myosin cross-bridges associated with force generation induced by temperature jump in permeabilized frog muscle fibers. Biophys J 77: 354-372.
13. Piazzesi G, Lucii L, Lombardi V (2002) The size and the speed of the working stroke of muscle myosin and its dependence on the force. J Physiol 545: 145-151.
14. Elangovan R, Capitanio M, Melli L, Pavone FS, Lombardi V, et al. (2012) An integrated in vitro and in situ study of kinetics of myosin II from frog skeletal muscle. J Physiol 590: 1227-1242.
15. Rayment I, Rypniewski WR, Schmidt-Base K, Smith R, Tomchick DR, et al. (1993) Three-dimensional structure of myosin subfragment-1: a molecular motor. Science 261: 50-58.
16. Geeves MA, Holmes KC (1999) Structural mechanism of muscle contraction. Annu Rev Biochem 68: 687-728.
17. Irving M, Piazzesi G, Lucii L, Sun YB, Harford JJ, et al. (2000) Conformation of the myosin motor during force generation in skeletal muscle. Nat Struct Biol 7: 482-485.
18. Fischer S, Windshugel B, Horak D, Holmes KC, Smith JC (2005) Structural mechanism of the recovery stroke in the myosin molecular motor. Proc Natl Acad Sci U S A 102: 6873-6878.
19. Reconditi M (2006) Recent Improvements in Small Angle X-Ray Diffraction for the Study of Muscle Physiology. Rep Prog Phys 69: 2709-2759.
20. Knowles AC, Ferguson RE, Brandmeier BD, Sun YB, Trentham DR, et al. (2008) Orientation of the essential light chain region of myosin in relaxed, active, and rigor muscle. Biophys J 95: 3882-3891.
21. Baumketner A (2012) The mechanism of the converter domain rotation in the recovery stroke of myosin motor protein. Proteins 80: 2701-2710.

22. **Baumketner A (2012)** Interactions between relay helix and Src homology 1 (SH1) domain helix drive the converter domain rotation during the recovery stroke of myosin II. *Proteins* 80: 1569-1581.
23. **Piazzesi G, Dolfi M, Brunello E, Fusi L, Reconditi M, et al. (2014)** The myofilament elasticity and its effect on kinetics of force generation by the myosin motor. *Arch Biochem Biophys* 552-553: 108-116.
24. **Sherwood JJ, Waller GS, Warshaw DM, Lowey S (2004)** A point mutation in the regulatory light chain reduces the step size of skeletal muscle myosin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101: 10973-10978.
25. **Goldman YE (1998)** Wag the tail: structural dynamics of actomyosin. *Cell* 93: 1-4.
26. **Huxley AF (2000)** Mechanics and models of the myosin motor. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 355: 433-440.
27. **Linari M, Caremani M, Lombardi V (2010)** A kinetic model that explains the effect of inorganic phosphate on the mechanics and energetics of isometric contraction of fast skeletal muscle. *Proc Biol Sci* 277: 19-27.
28. **Holmes KC, Geeves MA (2000)** The structural basis of muscle contraction. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 355: 419-431.
29. **Ferenczi MA, Bershtitsky SY, Koubassova N, Siththanandan V, Helsby WI, et al. (2005)** The "roll and lock" mechanism of force generation in muscle. *Structure* 13: 131-141.
30. **Lombardi V, Piazzesi G, Linari M (1992)** Rapid regeneration of the actin-myosin power stroke in contracting muscle. *Nature* 355: 638-641.
31. **Piazzesi G, Reconditi M, Linari M, Lucii L, Bianco P, et al. (2007)** Skeletal muscle performance determined by modulation of number of myosin motors rather than motor force or stroke size. *Cell* 131: 784-795.
32. **Huxley H, Reconditi M, Stewart A, Irving T (2006)** X-ray interference studies of crossbridge action in muscle contraction: evidence from quick releases. *J Mol Biol* 363: 743-761.
33. **Huxley H, Reconditi M, Stewart A, Irving T (2006)** X-ray interference studies of crossbridge action in muscle contraction: evidence from muscles during steady shortening. *J Mol Biol* 363: 762-772.
34. **Reconditi M, Brunello E, Linari M, Bianco P, Narayanan T, et al. (2011)** Motion of myosin head domains during activation and force development in skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108: 7236-7240.
35. **Reconditi M, Linari M, Lucii L, Stewart A, Sun YB, et al. (2004)** The myosin motor in muscle generates a smaller and slower working stroke at higher load. *Nature* 428: 578-581.
36. **Ford LE, Huxley AF, Simmons RM (1985)** Tension transients during steady shortening of frog muscle fibres. *J Physiol* 361: 131-150.

Supplément S1.A du PAPIER 1

Probabilités et réactions chimiques irréversibles

A.1 Variable aléatoire (v.a.)

Soit ω un évènement élémentaire d'une expérience et Ω l'ensemble de tous les évènements élémentaires de cette expérience. A chaque évènement élémentaire ω est assorti un réel x . On définit la variable aléatoire X comme l'application bijective de Ω dans \mathbb{R} telle que :

$$x = X(\omega) \quad (\text{A1})$$

avec $\omega \in \Omega$ et $x \in \mathbb{R}$.

De la même manière, on associe la v.a. T au temps t et la v.a. Θ à l'angle θ .

En théorie les réels x , t et θ sont sans dimension mais en pratique ils présentent une unité de mesure comme la milliseconde pour t ou le radian pour θ . Pour pallier cet inconvénient, il suffit de diviser le réel mesuré par son unité de mesure.

A.2 Fonctions indicatrices

Soit l'évènement K , un sous-ensemble d'évènements élémentaires de Ω . On note $\mathbf{1}_K$ la fonction indicatrice de l'évènement élémentaire ω relative à E telle que :

$$\mathbf{1}_K(\omega) = \begin{cases} 1 & \text{si } \omega \in K \\ 0 & \text{sin on} \end{cases} \quad (\text{A2a})$$

Soit S le sous-ensemble de \mathbb{R} correspondant au sous-ensemble K de Ω selon la v.a. X définie en (A1). On note $\mathbf{1}_S$ la fonction indicatrice du réel x relative à S telle que :

$$\mathbf{1}_S(x) = \begin{cases} 1 & \text{si } x \in S \\ 0 & \text{sin on} \end{cases} \quad (\text{A2b})$$

A.3 Rappels mathématiques

Soit x un réel et $a_1, a_2, a_3, 3$ constantes positives non nulles avec $a_1 \neq a_2, a_1 \neq a_3$ et $a_2 \neq a_3$.

Le développement en série entière de la fonction exponentielle s'écrit :

$$e^x = 1 + \frac{x}{1!} + \frac{x^2}{2!} + \frac{x^3}{3!} + \dots + \frac{x^n}{n!} + \dots \quad (\text{A3})$$

Soit la fonction $p_1(x)$:

$$p_1(x) = 1 - e^{-\frac{x}{a_1}} \quad (\text{A4a})$$

La fonction p_1 est développée jusqu'au 1^{er} ordre . Si $x \rightarrow 0$, on vérifie :

$$p_1(x) \rightarrow \frac{x}{a_1} \quad (\text{A4b})$$

Soit la fonction $p_2(x)$:

$$p_2(x) = 1 - \frac{a_1 \cdot e^{-\frac{x}{a_1}}}{(a_1 - a_2)} - \frac{a_2 \cdot e^{-\frac{x}{a_2}}}{(a_2 - a_1)} \quad (\text{A5a})$$

La fonction p_2 est développée jusqu'au 2^{ème} ordre . Si $x \rightarrow 0$, on vérifie :

$$p_2(x) \rightarrow \frac{x^2}{2 \cdot a_1 \cdot a_2} \quad (\text{A5b})$$

Soit la fonction $p_3(x)$:

$$p_3(x) = 1 - \frac{a_1^2 \cdot e^{-\frac{x}{a_1}}}{(a_1 - a_2) \cdot (a_1 - a_3)} - \frac{a_2^2 \cdot e^{-\frac{x}{a_2}}}{(a_2 - a_1) \cdot (a_2 - a_3)} - \frac{a_3^2 \cdot e^{-\frac{x}{a_3}}}{(a_3 - a_2) \cdot (a_3 - a_1)} \quad (\text{A6a})$$

La fonction p_3 est développée jusqu'au 3^{ème} ordre . Si $x \rightarrow 0$, on vérifie :

$$p_3(x) \rightarrow \frac{x^3}{6 \cdot a_1 \cdot a_2 \cdot a_3} \quad (\text{A6b})$$

On construit les fonctions $p_4(x), p_5(x), \dots, p_n(x)$ selon un schéma récurrent. Des exemples illustrant le comportement des fonctions p_1, p_2, p_3, p_4 et p_5 sont tracés sur la figure A1a pour des valeurs particulières de a_1, a_2, a_3, a_4 et a_5 .

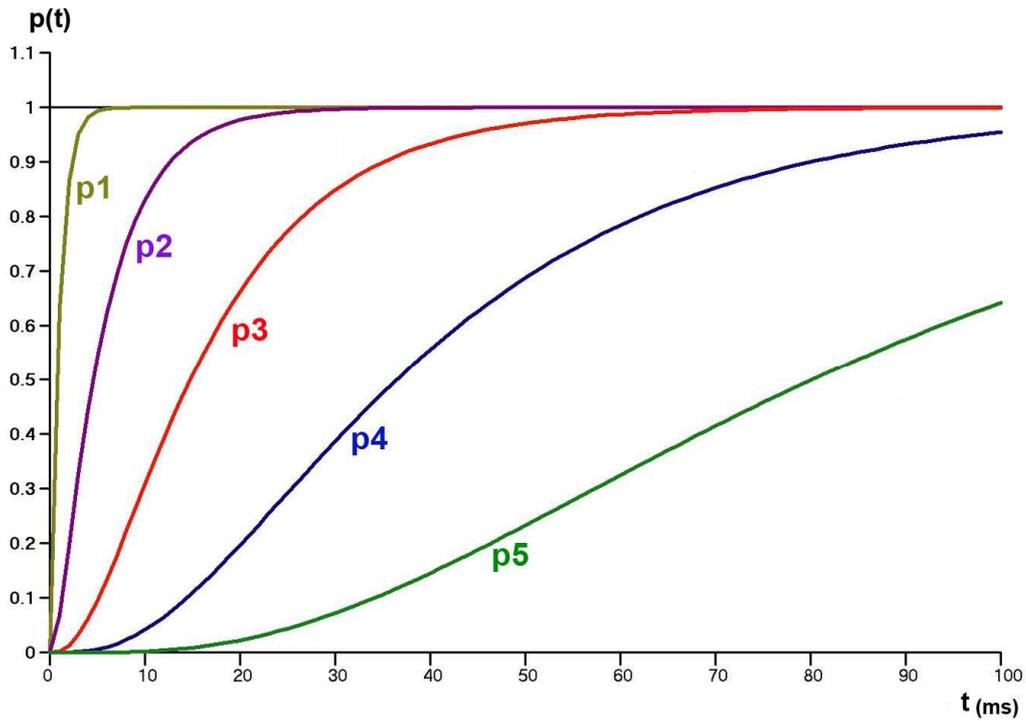
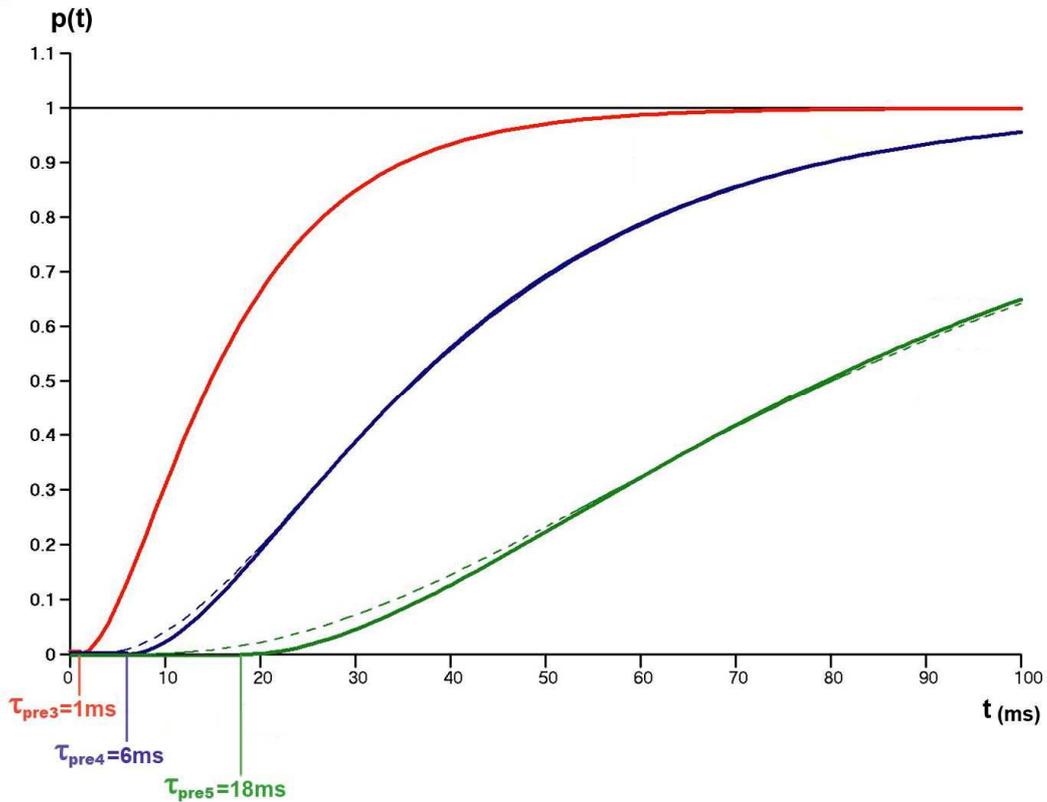
a**b**

Fig A1 Exemple des fonctions p_1 , p_2 , p_3 , p_4 et p_5 où les 5 coefficients, a_1 , a_2 , a_3 , a_4 et a_5 , ont pour valeurs respectives, 1ms, 5ms, 12ms, 25ms et 50ms.

(a) Evolutions temporelles des 5 fonctions. (b) Approximations de p_3 , p_4 et p_5 selon (A22) avec $\tau_{pre3} = a_1$, $\tau_{pre4} = (a_1 + a_2)$ et $\tau_{pre5} = (a_1 + a_2 + a_3)$, respectivement. Les tracés de p_3 , p_4 et p_5 apparaissent en trait pointillé.

A.4 Densité de la somme de 2 v.a. indépendantes suivant chacune une loi exponentielle

Soit T_1 et T_2 , 2 v.a. associées au réel t suivant chacune une loi exponentielle de paramètre respectif λ_1 et λ_2 avec $\lambda_1 \neq \lambda_2$. Les densités de probabilités de T_1 et T_2 , notées respectivement f_1 et f_2 , s'écrivent :

$$f_1(t) = \lambda_1 \cdot e^{-\lambda_1 t} \cdot \mathbf{1}_{\mathbb{R}_+}(t) \quad (\text{A7a})$$

$$f_2(t) = \lambda_2 \cdot e^{-\lambda_2 t} \cdot \mathbf{1}_{\mathbb{R}_+}(t) \quad (\text{A7b})$$

où t est un réel positif représentant le temps instantané ; $\mathbf{1}$ est la fonction indicatrice définie en (A2b).

Si T_1 et T_2 sont 2 v.a. indépendantes, la densité de probabilité de la somme de T_1 et T_2 (f_{1+2}) est égale au produit de convolution de f_1 et f_2 [1], soit :

$$f_{1+2}(t) = (f_1 * f_2)(t) = \int_{-\infty}^{+\infty} f_1(t-z) \cdot f_2(z) \cdot dz$$

où « * » est le symbole du produit de convolution.

L'expression précédente se reformule avec (A7a) et A7b) :

$$f_{1+2}(t) = \int_{-\infty}^{+\infty} \left[\lambda_1 \cdot e^{-\lambda_1(t-z)} \cdot \mathbf{1}_{\mathbb{R}_+}(t-z) \cdot \lambda_2 \cdot e^{-\lambda_2 z} \cdot \mathbf{1}_{\mathbb{R}_+}(z) \right] \cdot dz \quad (\text{A8})$$

Le produit des 2 indicatrices se réécrit [2] :

$$\begin{aligned} \mathbf{1}_{\mathbb{R}_+}(t-z) \cdot \mathbf{1}_{\mathbb{R}_+}(z) &= \begin{cases} 1 & \text{si } z \geq 0 \text{ et } (t-z) \geq 0 \\ 0 & \text{sinon} \end{cases} \\ &= \begin{cases} \mathbf{1}_{[0;t]}(z) & \text{si } t \geq 0 \\ 0 & \text{sinon} \end{cases} \\ &= \mathbf{1}_{\mathbb{R}_+}(t) \cdot \mathbf{1}_{[0;t]}(z) \end{aligned} \quad (\text{A9})$$

En introduisant (A9) dans (A8), on obtient :

$$f_{1+2}(t) = \mathbf{1}_{\mathbb{R}_+}(t) \cdot \lambda_1 \cdot \lambda_2 \cdot e^{-\lambda_1 t} \cdot \int_{-\infty}^{+\infty} e^{-z(\lambda_2 - \lambda_1)} \cdot \mathbf{1}_{[0;t]}(z) \cdot dz$$

Soit avec la définition d'une fonction indicatrice :

$$f_{1+2}(t) = \mathbf{1}_{\mathbb{R}_+}(t) \cdot \lambda_1 \cdot \lambda_2 \cdot e^{-\lambda_1 t} \cdot \int_0^t e^{-z(\lambda_2 - \lambda_1)} \cdot dz$$

Et après intégration :

$$f_{1+2}(t) = \frac{\lambda_1 \cdot \lambda_2 \cdot e^{-\lambda_1 t}}{\lambda_2 - \lambda_1} \cdot \left[1 - e^{-t(\lambda_2 - \lambda_1)} \right]$$

La densité de probabilité de la somme de 2 v.a. suivant chacune une loi exponentielle se formule :

$$f_{1+2}(t) = \frac{\lambda_1 \cdot \lambda_2}{(\lambda_2 - \lambda_1)} \cdot e^{-\lambda_1 \cdot t} + \frac{\lambda_1 \cdot \lambda_2}{(\lambda_1 - \lambda_2)} \cdot e^{-\lambda_2 \cdot t} \quad (\text{A10})$$

On obtient directement ce résultat avec le produit des fonctions caractéristiques des densités f_1 et f_2 (voir paragraphe suivant consacré au cas $n=3$). Cette démonstration a été choisie car la réécriture du produit d'indicatrices en (A9) souligne que le temps de survenue d'un des 2 évènements précède celui de l'autre et s'applique bien à 2 évènements qui se succèdent dans le temps.

A.5 Densité de la somme de 3 v.a. indépendantes suivant chacune une loi exponentielle

On définit la fonction caractéristique d'une v.a. par la transformée de Fourier de la densité de cette v.a., soit :

$$\mathcal{F}[f(x)] = \int f(t) \cdot e^{i \cdot x \cdot t} \cdot dt \quad (\text{A11})$$

où i représente l'unité des nombres imaginaires purs.

Soit T_1, T_2 et T_3 , 3 v.a. suivant chacune une loi exponentielle de paramètre respectif λ_1, λ_2 et λ_3 avec avec $\lambda_1 \neq \lambda_2, \lambda_1 \neq \lambda_3$ et $\lambda_2 \neq \lambda_3$.

Les densités de probabilités de T_1, T_2 et T_3 s'écrivent :

$$f_1(t) = \lambda_1 \cdot e^{-\lambda_1 \cdot t} \cdot \mathbf{1}_{\mathbf{R}_+}(t) \quad (\text{A12a})$$

$$f_2(t) = \lambda_2 \cdot e^{-\lambda_2 \cdot t} \cdot \mathbf{1}_{\mathbf{R}_+}(t) \quad (\text{A12b})$$

$$f_3(t) = \lambda_3 \cdot e^{-\lambda_3 \cdot t} \cdot \mathbf{1}_{\mathbf{R}_+}(t) \quad (\text{A12c})$$

Considérons la v.a. T somme de T_1, T_2 et T_3 et la densité de T (f_{1+2+3}). La fonction caractéristique de la densité de la somme de 3 v.a. indépendantes est égale au produit des fonctions caractéristiques des 3 densités de ces 3 v.a. [1 ,3].

D'après ce qui précède, avec (A11), (A12a), (A12b) et (A12c) et par distributivité de la somme et du produit de convolution, la fonction caractéristique de f_{1+2+3} s'écrit :

$$\mathcal{F}[f_{1+2+3}(x)] = \left(\int_0^{\infty} \lambda_1 \cdot e^{-(\lambda_1 - i \cdot x) \cdot t} \cdot dt \right) \cdot \left(\int_0^{\infty} \lambda_2 \cdot e^{-(\lambda_2 - i \cdot x) \cdot t} \cdot dt \right) \cdot \left(\int_0^{\infty} \lambda_3 \cdot e^{-(\lambda_3 - i \cdot x) \cdot t} \cdot dt \right)$$

Après intégration, on obtient :

$$\mathcal{F}[f_{1+2+3}(x)] = \frac{\lambda_1}{(\lambda_1 - i \cdot x)} \cdot \frac{\lambda_2}{(\lambda_2 - i \cdot x)} \cdot \frac{\lambda_3}{(\lambda_3 - i \cdot x)}$$

Et après développement :

$$\mathcal{F}[f_{1+2+3}(x)] = \frac{\lambda_1 \cdot \lambda_2 \cdot \lambda_3}{(\lambda_2 - \lambda_1) \cdot (\lambda_3 - \lambda_1)} \cdot \left(\frac{1}{\lambda_1 - i \cdot x} \right) + \frac{\lambda_1 \cdot \lambda_2 \cdot \lambda_3}{(\lambda_1 - \lambda_2) \cdot (\lambda_3 - \lambda_2)} \cdot \left(\frac{1}{\lambda_2 - i \cdot x} \right) + \frac{\lambda_1 \cdot \lambda_2 \cdot \lambda_3}{(\lambda_1 - \lambda_3) \cdot (\lambda_2 - \lambda_3)} \cdot \left(\frac{1}{\lambda_3 - i \cdot x} \right)$$

En passant par la transformation inverse de la transformée de Fourier, on obtient la densité de la somme de 3 v.a. indépendantes :

$$f_{1+2+3}(t) = \frac{\lambda_1 \cdot \lambda_2 \cdot \lambda_3}{(\lambda_2 - \lambda_1) \cdot (\lambda_3 - \lambda_1)} \cdot e^{-\lambda_1 \cdot t} + \frac{\lambda_1 \cdot \lambda_2 \cdot \lambda_3}{(\lambda_1 - \lambda_2) \cdot (\lambda_3 - \lambda_2)} \cdot e^{-\lambda_2 \cdot t} + \frac{\lambda_1 \cdot \lambda_2 \cdot \lambda_3}{(\lambda_1 - \lambda_3) \cdot (\lambda_2 - \lambda_3)} \cdot e^{-\lambda_3 \cdot t} \quad (\text{A13})$$

A.6 Dénombrement

Soit N têtes de myosine concernées par un événement **K** dont la probabilité de survenue entre les instants 0 et t est notée p. Considérons N v.a. indépendantes, nommées génériquement A_b (avec $b = 1, 2, \dots, N$) qui correspondent au temps de survenue de **K** entre les instants 0 et t pour chacune des N têtes. Soit B_b la v.a. de Bernouilli égale à $\mathbf{1}_K(t)$ pour la tête n° b.

Les N B_b (avec $b = 1, 2, \dots, N$) sont des v.a. de Bernouilli indépendantes de paramètre p. Par définition la somme des N B_b est une v.a. nommée N_K qui suit une loi binomiale de paramètres N et p. On en déduit que le nombre moyen de têtes de myosine pour lesquelles **K** est survenu entre 0 et t est égal à :

$$E(N_K) = N \cdot p \quad (\text{A14})$$

où E est l'espérance mathématique de N_K .

Cas particulier 1

Soit **K**, un événement survenant au hasard dans le temps; la densité de probabilité de **K** est une loi exponentielle de paramètre λ , soit $f(t) = \lambda \cdot e^{-\lambda \cdot t}$. Les N v.a. A_b (avec $b = 1, 2, \dots, N$) concernés par **K** suivent indépendamment la même densité $f(t)$. La probabilité p de survenue de **K** avant t pour la tête n° b est égale par définition à :

$$p = \int_0^t \lambda \cdot e^{-\lambda \cdot z} \cdot dz = 1 - e^{-\lambda \cdot t}$$

Soit avec (A14) :

$$E_1(N_K) = N \cdot \left(1 - e^{-\lambda \cdot t} \right) \quad (\text{A15})$$

On reconnaît $p_1(t)/N$ où la fonction p_1 a été introduite en (A4a) avec $\lambda_1 = 1/a_1$.

Cas particulier 2

Soit K, la succession de 2 événements K_1 et K_2 survenant chacun au hasard dont les densités de probabilité respectives sont f_1 et f_2 , les 2 exponentielles définies en (A7a) et (A7b) ; la densité de probabilité de K est f_{1+2} déterminée en (A10). Les N v.a. A_b suivent indépendamment la même densité f_{1+2} . La probabilité p de survenue de K avant t pour la tête n° b vaut par définition :

$$p = \int_0^t f_{1+2}(z).dz$$

Soit après l'intégration apportée en (A10) et avec (A14) :

$$E_2(N_K) = N \cdot \left[1 - \frac{\lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1} \cdot e^{-\lambda_1 \cdot t} - \frac{\lambda_1}{\lambda_1 - \lambda_2} \cdot e^{-\lambda_2 \cdot t} \right] \quad (A16)$$

On reconnaît $p_2(t)/N$ où la fonction p_2 a été introduite en (A5a) avec $\lambda_1=1/a_1$ et $\lambda_2=1/a_2$.

Cas particulier 3

Soit K, la succession de 3 événements K_1 , K_2 et K_3 survenant chacun au hasard dont les densités de probabilité respectives sont f_1 , f_2 et f_3 , les 3 exponentielles définies en (A12a), (A12b) et (A12c); la densité de probabilité de K est f_{1+2+3} déterminée en (A13). Les N v.a. A_b suivent indépendamment la même loi densité de probabilité f_{1+2+3} . Par définition, la probabilité p de survenue de K avant t pour la tête n° b se formule selon :

$$p = \int_0^t f_{1+2+3}(z).dz$$

Soit après l'intégration délivrée en (A13) et avec (A14) :

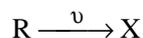
$$E_3(N_K) = N \cdot \left[1 - \frac{\lambda_2 \cdot \lambda_3 \cdot e^{-\lambda_1 \cdot t}}{(\lambda_2 - \lambda_1) \cdot (\lambda_3 - \lambda_1)} - \frac{\lambda_1 \cdot \lambda_3 \cdot e^{-\lambda_2 \cdot t}}{(\lambda_1 - \lambda_2) \cdot (\lambda_3 - \lambda_2)} - \frac{\lambda_1 \cdot \lambda_2 \cdot e^{-\lambda_3 \cdot t}}{(\lambda_1 - \lambda_3) \cdot (\lambda_2 - \lambda_3)} \right] \quad (A17)$$

On reconnaît $p_3(t)/N$ où la fonction p_3 a été introduite en (A6a) avec $\lambda_1=1/a_1$, $\lambda_2=1/a_2$ et $\lambda_3=1/a_3$.

A.7 Succession de n réactions chimiques de décomposition irréversible du 1^{er} ordre

Cas n=1

On considère une réaction chimique de décomposition irréversible du 1^{er} ordre, au cours de laquelle le réactif R est transformé en produit X, soit :



où ν est le nombre de moles de R qui disparaît (ou de X qui apparaît) pendant le temps moyen τ , i.e. ν est la vitesse de la réaction chimique homogène à l'inverse d'un temps ($\nu \propto 1/\tau_r$)

La solution stationnaire de l'équation de bilan macroscopique de X conduit classiquement [4,5] à :

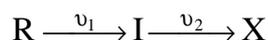
$$\frac{X(t)}{R_0} = \left(1 - e^{-\nu \cdot t}\right) \quad (\text{A18})$$

où R_0 est le nombre de moles de réactif présentes au début de la réaction ($t=0$) avec $X(0) = 0$.

L'équation (A18) qui est équivalente aux équations (A4a) et (A15), fournit la proportion (ou la probabilité moyenne) temporelle de réactif transformé en produit durant une réaction chimique de décomposition irréversible du 1^{er} ordre.

Cas n=2

On considère une succession de 2 réactions chimiques de décomposition irréversible du 1^{er} ordre, au cours de laquelle le réactif R est transformé en produit X en passant par un état intermédiaire nommé I, où I est à la fois le produit de la 1^{ère} réaction et le réactif de la seconde, soit :



où ν_1 et ν_2 sont les vitesses des 2 réactions successives homogènes à l'inverse d'un temps et vérifiant $\nu_1 \neq \nu_2$.

Si $\nu_1 \neq \nu_2$, on obtient un système de 3 équations à 3 inconnues, dont la résolution mène classiquement [4] à :

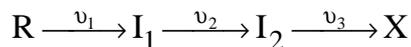
$$\frac{X(t)}{R_0} = \left(1 - \frac{\nu_2}{\nu_2 - \nu_1} \cdot e^{-\nu_1 \cdot t} - \frac{\nu_1}{\nu_1 - \nu_2} \cdot e^{-\nu_2 \cdot t}\right) \quad (\text{A19})$$

où R_0 est le nombre de moles de réactif présentes au début de la réaction ($t=0$) avec $X(0) = 0$.

L'équation (A19) qui est équivalente aux équations (A5a) et (A16) fournit la proportion (ou la probabilité moyenne) temporelle de réactif transformé aléatoirement en produit au cours d'une succession de 2 réactions chimiques de décomposition irréversible du 1^{er} ordre.

Cas n=3

On considère une succession de 3 réactions chimiques de décomposition irréversible du 1^{er} ordre, au cours de laquelle le réactif **R** est transformé en produit **X** en passant par 2 états intermédiaire nommés **I₁** et **I₂**, soit :



où ν_1 , ν_2 et ν_3 sont les vitesses des 3 réactions successives homogènes à l'inverse d'un temps, vérifiant $\nu_1 \neq \nu_2$, $\nu_1 \neq \nu_3$ et $\nu_2 \neq \nu_3$.

On obtient un système de 4 équations à 4 inconnues dont la solution est équivalente aux équations (A6a) et (A17), Cette solution apporte la proportion (ou probabilité moyenne) temporelle de réactif transformé aléatoirement en produit au cours d'une succession de 3 réactions chimiques de décomposition irréversible du 1^{er} ordre.

Cas général

Un lien évident apparaît entre probabilités moyennes se rapportant à des évènements successifs survenant au hasard dans le temps et les équations cinétiques de réactions chimiques en cascade, réactions irréversibles et productrices d'entropie.

Par récurrence, on calcule la densité de la somme de n v.a. indépendantes suivant chacune une loi exponentielle. On en déduit la probabilité de survenue de n évènements aléatoires successifs, qui est équivalente à la proportion (ou la probabilité moyenne) temporelle de réactif transformé en produit au cours d'une succession de n réactions chimiques de décomposition irréversible du 1^{er} ordre.

Remarques :

La solution est identique quel que soit l'ordre des n réactions.

Les fonctions p_1 , p_2 , p_3 , p_4 et p_5 (Fig A1a) dont les équations ont été présentées au paragraphe A.3 sont les solutions des équations cinétiques de 1, 2, 3, 4 et 5 réaction(s) irréversible(s) successive(s).

En raisonnant par récurrence à la suite des approximations conduites en (A4b), (A5b) et (A6b) vis-à-vis des fonctions $p_1(x)$, $p_2(x)$ et $p_3(x)$, respectivement, on vérifie avec le développement en (A3) de la fonction exponentielle jusqu'au $n^{\text{ème}}$ ordre qu si $x \rightarrow 0$, alors :

$$p_n(x) \rightarrow \frac{x^n}{(n!) \cdot \prod_{i=1}^n a_i} \quad (\text{A20})$$

où a_i est une constante homogène à l'inverse d'un temps appartenant à R_+^* vérifiant $a_i \neq a_j$ ($i=1,2,\dots,n$; $j=1,2,\dots,n$ avec $i \neq j$).

L'approximation (A21) donne la probabilité de survenue pour le démarrage (t proche de 0) de n réactions chimiques successives où chaque constante a_i est l'inverse de la vitesse de la réaction n° i . On observe ainsi qu'au démarrage d'une succession de n réactions, la courbe représentative de la probabilité de cet évènement et approchée par (A21) s'aplatit lorsque n augmente, phénomène analogue à un retard temporel (Fig A1b).

A.8 Succession de n réactions chimiques irréversibles où le nombre d'étapes est inconnu

Maints mécanismes du *cross-bridge cycle* lors de la mise en place du *Working Stroke* ou au cours du *Recory Stroke* demeurent incompris, et par conséquence, le nombre exact de réactions impliquées reste inconnu. Pour se faire, nous adoptons la méthode suivante déduite des résultats obtenus précédemment.

Le *cross-bridge cycle* est considéré comme un ensemble d'états caractéristiques de la tête de myosine. On passe d'un état à l'autre par un évènement global (G) constitué de n_r évènements élémentaires survenant successivement au hasard, équivalent à n_r réactions successives irréversibles ($n_r > 2$).

L'ensemble de la chaîne d'évènements menant à l'évènement global G est modélisé par les 2 évènements successifs aléatoires K_1 et K_2 représentant les 2 réactions irréversibles possédant les 2 vitesses de réactions les plus lentes qui sont disposées aux 2 dernières étapes, n_{r-1} et n_r , puisque la cinétique résultante est indépendante de l'ordre des réactions. La solution apportant la probabilité moyenne de réalisation de G s'identifie à celle donnée en (A19), et pour tenir compte de la succession des (n_r-2) réactions irréversibles préalables, nous introduisons à la suite de l'approximation (A20) et de la remarque associée un décalage temporel (τ_{preK}) égal à la somme des constantes de temps des (n_r-2) autres réactions irréversibles. Soit :

$$p_G = \left(1 - \frac{e^{-\frac{t-\tau_{preK}}{\tau_{K1}}}}{\tau_{K1} - \tau_{K2}} - \frac{e^{-\frac{t-\tau_{preK}}{\tau_{K2}}}}{\tau_{K2} - \tau_{K1}} \right) \cdot \mathbf{1}_{[\tau_{preK}; +\infty]}(t) \quad (A21)$$

où τ_{K1} et τ_{K2} sont 2 constantes exprimant les durées moyennes respectives des 2 réactions les plus lentes parmi les n_r réactions irréversibles successives ; τ_{preK} est le décalage temporel nécessaire à la mise en place de ces 2 réactions, paramètre calculé à partir de la somme des durées moyennes des

(n_r-2) autres réactions irréversibles (si $n_r > 2$), i.e. $\tau_{preK} = \sum_{i=1}^{n_r-2} a_i$.

La démonstration de (A21) est triviale. Dans la Fig A1b sont présentées 3 approximations modélisées selon (A21) pour 3, 4 et 5 réactions successives avec des constantes de temps identiques à celles de la Fig A1a.

Remarque

si $n_r = 1$, (A18) est équivalente à (A21) avec $\tau_{K2} = 0$ et $\tau_{preK} = 0$

si $n_r = 2$, (A19) est équivalente à (A21) avec $\tau_{preK} = 0$

A.9 Conclusion

Tout enchainement de n réactions chimiques irréversibles, avec n entier supérieur ou égal à 1, est modélisable par l'équation temporelle (A21).

Références du Supplément S1.A du PAPIER 1

1. **Roddir F (1988)** Distributions et transformations de Fourier. Paris: McGRAW-HILL.
2. **Suquet C (2013)** Probabilités via l'intégrale de Riemann. Paris: Ellipses.
3. **Aslangul C (2011)** Des mathématiques pour la science. Bruxelles: De Boek.
4. **Destriau M, Dorthe G, Ben-Aim R, editors (1981)** Cinétique et dynamiques chimiques. Paris: Editions Technip.
5. **Nicolis G (2005)** Dynamique Chimique. Thermodynamique, cinétique et mécanique statistique. Paris: Dunod.

Supplément S1.B du PAPIER 1

Mathématisation du *cross-bridge cycle*

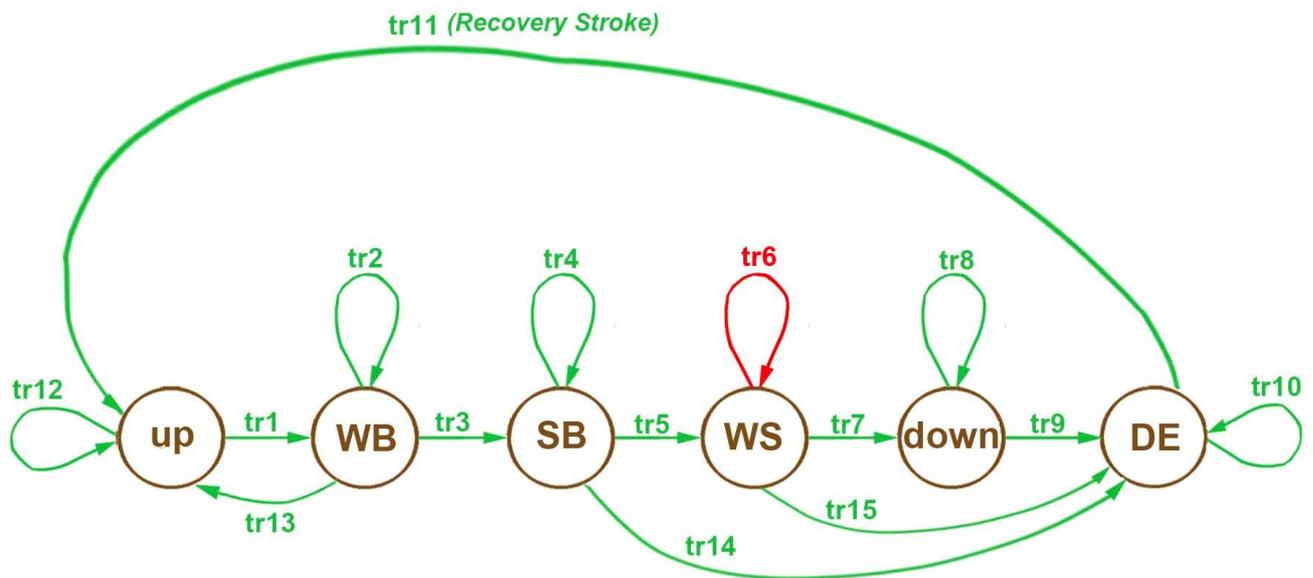


Fig B1 : Graphe des états mécaniques et des transitions d'état(s) relatifs à une tête de myosine au cours du *cross-bridge cycle*.

Les 6 cercles bruns représentent 6 états mécaniques d'une tête de myosine.

Les 15 flèches vertes et rouge sont des transitions d'état(s).

Les flèches vertes indiquent des réactions chimiques d'origine entropique.

La flèche rouge correspondant à la transition n° 6 du WS désigne une évolution intra-état modélisable mécaniquement.

La série d'évènements advenant à une tête de myosine et analysée dans cet appendix est conforme à la description conventionnelle du « *cross-bridge cycle* » [1,2] ou du « cycle de Lymn-Taylor » [3], *i.e.* du cycle d'interactions chimico-mécaniques des têtes de myosine avec les filaments d'actine dont plusieurs mécanismes fondamentaux restent, à ce jour, non élucidés.

B.1 La tête de myosine considérée comme un objet mécanique

Une tête de myosine II est modélisée par 3 segments matériels [2], articulés entre eux : le domaine moteur (S1a), le levier (S1b) et la tige (S2). Six états mécaniques relatifs à une tête de myosine (Fig B1) sont classiquement distingués durant le *cross-bridge cycle* [2,4,5,6,7,8] :

Etat up (aussi appelé *pre-powerstroke*, *postrecovery*, ou M^{**}) caractérisé par l'angle θ_{up} du levier S1b après « réarmement » suite au *Recovery Stroke*. Le terme « réarmement » signifie « régénération de l'énergie potentielle élastique dont dérive le moment moteur ».

Etat WB (liaison faible ; *Weaking Binding*) : S1a est à proximité d'une molécule d'actine sur laquelle S1a est susceptible de se lier fortement. Le mot « faible » signifie que des chocs thermiques des molécules environnantes peuvent rompre cette liaison.

Etat SB (liaison forte ; *Strong Binding*) : S1a est encastré dans une molécule d'actine; le terme « fort » signifie que les chocs thermiques contre S1a et S1b ne peuvent pas rompre aisément la liaison.

Etat WS (Action exercée; *Working Stroke*) caractérisé par 4 conditions : (1) la rigidité de S1a, S1b et S2, (2) l'état SB, (3) un moment moteur exercé sur S1b, moment qui induit une traction du filament de myosine par l'intermédiaire de S2, (4) le déplacement de S1b dans un plan fixe, l'orientation de S1b dans ce plan étant définie avec l'angle θ borné par les 2 extrema θ_{down} et θ_{up} , paramètres définis avec l'égalité (8) établie dans le Papier compagnon 2 et dont les valeurs sont calculés en (11) et (12).

Etat down (aussi nommée *post-powerstroke*, *prerecovery*, *like-rigor* ou M^*) caractérisé par l'angle θ_{down} du levier S1b. Cet état clôture l'état WS avec S1a toujours lié et avec S1b n'exerçant plus de force de traction sur le filament de myosine, à l'exception de la phase 1 d'un échelon de longueur (voir paragraphes H.4.3 et H.4.4 du supplément S4.H du Papier compagnon 4).

Etat DE (détaché ; *DEtached*) : S1a n'est pas lié, ni faiblement, ni fortement à une molécule d'actine et la position angulaire du levier S1b n'est pas θ_{up} .

Ces 6 états sont reliés par 15 transitions d'état(s), 14 de nature aléatoire car produites par des réactions chimiques d'origine entropique (Fig B1 ; flèches vertes), et une de nature déterministe car modélisable mécaniquement (Fig B1 ; flèche rouge). Les 6 transitions intra-état n° 2, 4, 6, 8, 10 et 12 indiquent qu'une tête peut rester un temps variable dans l'état respectif correspondant, WB, SB, WS, down, DE et up, et éventuellement évoluer dans cet état au cours du *cross-bridge cycle*.

B.2 La tête de myosine considérée comme un réacteur chimique

Hypothèse 1 d'irréversibilité des réactions localisées dans la tête de myosine

En conditions physiologiques, les tables thermodynamiques donnent pour la variation d'enthalpie libre de l'hydrolysée de l'ATP (ΔG_{ATP}), la gamme de valeurs suivantes :

$$\Delta G_{\text{ATP}} \in [-40 \text{ kJ.mole}^{-1} ; -50 \text{ kJ.mole}^{-1}]$$

Une réaction chimique est considérée comme irréversible dès que sa variation d'enthalpie libre est inférieure à -30 kJ.mole^{-1} . A la suite de ce constat, nous formulons l'hypothèse 1 : toute transition d'état(s) menant ou sortant de l'état WS est constituée d'une succession de réactions chimiques irréversibles du 1^{er} ordre.

L'hypothèse 1 est illustrée à la Fig B1 où toutes les états sont reliés par des flèches uniques, à l'exception des états up et WB unis par les transitions réversibles 1 et 13.

La justification de l'hypothèse d'irréversibilité est à lire dans l'article de D. Chowdhury [9]. L'irréversibilité de certaines étapes du cycle a été décrite [7,10 ,11 ,12 ,13 ,14,15 ,16,17]. Cependant pour de nombreux physiologistes la réversibilité des réactions constitutives du cross-bridge cycle demeure la règle [3 ,18 ,19 ,20 ,21 ,22].

Probabilité de réalisation d'un état mécanique du cross-bridge cycle

L'hypothèse 1 mentionne que les transitions menant et sortant de l'état WS sont irréversibles et concerne les 5 états SB, WS, down, DE et up. Comme cela est démontré dans le supplément S1.A, la probabilité (p_G) de survenue d'un de ces 5 états après un événement global nommé « G », composé d'une succession de n_r évènements aléatoires, se calcule exactement comme la proportion moyenne d'un produit chimique issu d'une suite en cascade de n_r réactions irréversibles et cette probabilité est réductible à l'expression (A21) reproduite ci-dessous :

$$p_G = \left(1 - \frac{\tau_{K1} \cdot e^{-\frac{t-\tau_{\text{preK}}}{\tau_{K1}}}}{(\tau_{K1} - \tau_{K2})} - \frac{\tau_{K2} \cdot e^{-\frac{t-\tau_{\text{preK}}}{\tau_{K2}}}}{(\tau_{K2} - \tau_{K1})} \right) \cdot \mathbf{1}_{[\tau_{\text{preK}}; +\infty)}(t) \quad (\text{B1a})$$

où τ_{K1} et τ_{K2} sont 2 constantes exprimant les durées moyennes respectives des 2 réactions les plus lentes parmi les n_r réactions irréversibles successives ; τ_{preK} est le décalage temporel nécessaire à la mise en place de ces 2 réactions, paramètre calculé à partir de la somme des durées moyennes des (n_r-2) autres réactions irréversibles (si $n_r > 2$) ; $\mathbf{1}$ est la fonction indicatrice définie en (A2b) dans le supplément S1.A.

On distingue le cas particulier où une réaction parmi les n_r réactions successives est nettement plus lente que les (n_r-1) autres. L'équation (A21) se simplifie dans ce cas et s'écrit :

$$p_K(t) \approx 1 - e^{-\frac{t - \tau_{preK}}{\tau_K}} \cdot \mathbf{1}_{[\tau_{preK}; +\infty]}(t) \quad (B1b)$$

où τ_K est la constante de temps caractéristique de l'évènement K le plus lent menant à la réalisation de l'état du cross-bridge cycle, i.e. de la réaction la plus lente parmi les n_r réactions ($n_r \geq 1$) ; τ_{preK} est la constante de temps caractéristique de la mise en préalable de K, i.e. la somme des durées moyennes des (n_r-1) réactions les plus rapides.

Si l'évènement global G consiste en une seule réaction irréversible, les 2 évènements G et K sont confondus et l'équation temporelle (B1b) reste compatible avec la condition « $\tau_{preK}=0$ ».

B.3 Initiation de l'état WS

Trois circonstances occasionnent la réalisation d'un WS dont la survenue présuppose l'accomplissement de 4 conditions rappelées dans le 1^{er} paragraphe.

a/ Montée lente en isométrie tétanique avec l'évènement {startS}

Durant la mise en isométrie d'une fibre téтанisée, l'augmentation de la tension s'effectue avec des temps de montée lente de quelques dizaines de ms [23,24,25,26,27 ,28 ,29].

L'évènement consistant à une initiation lente d'un WS est nommé {startS} (S pour *Slow*).

b/ Composante très lente de la montée en isométrie avec l'évènement {startV}

Le plateau n'est en général pas parfait et une légère augmentation est parfois observable; voir par exemple Fig 3 et 6 dans [25] et Fig 11 dans [24].

L'évènement consistant à une initiation très lente d'un WS est nommé {startVS} (VS pour *Very Slow*).

c/ Remontée rapide avec l'évènement {startF}

Cet évènement concerne la remontée rapide constatée lors de la phase 2 d'un échelon de longueur avec un temps de montée de l'ordre de la milliseconde [24,26,30,31 ,32,33,34] .

L'évènement consistant à une initiation rapide d'un WS est nommé {startF} (F pour *Fast*).

Hypothèse 2

L'évènement d'initiation menant à l'état WS est nommé {WSstart}.

Nous posons l'hypothèse 2 : {WSstart} advient lorsque l'angle θ du levier appartient à l'intervalle $\delta\theta_{Max}$ délimité par θ_{down} et θ_{up} ; {WSstart} se décline selon les 3 modes décrits précédemment, soit :

{startF}	évènement global relatif à une initiation rapide
{startS}	évènement global relatif à une initiation lente
{startVS}	évènement global relatif à une initiation très lente

Autrement formulée :

$$\{ \text{WSstart} \} \equiv \{ \text{startF} \} \cup \{ \text{startS} \} \cup \{ \text{startVS} \}$$

On distingue 2 cas selon que l'évènement $\{ \text{startF} \}$ est réalisable ou non.

Cas 1 où la survenue de $\{ \text{startF} \}$ est possible

$\{ \text{WSstart} \}$ est la réunion des 3 événements globaux $\{ \text{startF} \}$, $\{ \text{startS} \}$ et $\{ \text{startVS} \}$ et comme une tête de myosine initiant un WS utilise un seul des 3 modes, ces 3 événements sont disjoints 2 à 2, soit :

$$P_{\text{WSI}}(t) = p_{\text{F}}(t) + p_{\text{S}}(t) + p_{\text{VS}}(t) \quad (\text{B3})$$

où $P_{\text{WSI}}(t)$, $p_{\text{F}}(t)$, $p_{\text{S}}(t)$, $p_{\text{VS}}(t)$ sont les probabilités instantanées de réalisation de $\{ \text{WSstart} \}$, $\{ \text{startF} \}$, $\{ \text{startS} \}$ et $\{ \text{startVS} \}$, respectivement, dans le cas 1 présent.

Au bout d'un temps infini, i.e. au bout de quelques dizaines de ms en conditions d'isométrie tétanique, ces 4 probabilités vont tendre vers 4 constantes définies ci-dessous :

$$p_{\text{F}}(t) \rightarrow p_{\text{startF}} \quad (\text{B4a})$$

$$p_{\text{S}}(t) \rightarrow p_{\text{startS}} \quad (\text{B4b})$$

$$p_{\text{VS}}(t) \rightarrow p_{\text{startVS}} \quad (\text{B4c})$$

$$P_{\text{WSI}}(t) \rightarrow (p_{\text{startF}} + p_{\text{startS}} + p_{\text{startVS}}) = 1 \quad (\text{B4d})$$

A la suite des hypothèses 1 et 2, nous conjecturons que chacun des 3 modes est un évènement global dont la probabilité de réalisation est fourme en (B1b). En prenant en compte les proportions données en (B4a), (B4b) et (B4c) nous posons :

$$p_{\text{F}}(t) = p_{\text{startF}} \cdot \left(1 - e^{-\frac{t}{\tau_{\text{startF}}}} \right) \quad (\text{B5a})$$

$$p_{\text{S}}(t) = p_{\text{startS}} \cdot \left(1 - e^{-\frac{t - \tau_{\text{preS}}}{\tau_{\text{startS}}}} \right) \cdot \mathbf{1}_{[\tau_{\text{preS}}; +\infty]}(t) \quad (\text{B5b})$$

$$p_{\text{VS}}(t) = p_{\text{startVS}} \cdot \left(1 - e^{-\frac{t - \tau_{\text{preVS}}}{\tau_{\text{startVS}}}} \right) \cdot \mathbf{1}_{[\tau_{\text{preVS}}; +\infty]}(t) \quad (\text{B5c})$$

Les caractéristiques de chaque mode sont détaillées à la Table B1.

Avec (B4d) et les 3 égalités précédentes, l'équation (B3) se reformule :

$$P_{\text{WSI}}(t) = p_{\text{startF}} \cdot \left(1 - e^{-\frac{t}{\tau_{\text{startF}}}} \right) + p_{\text{startS}} \cdot \left(1 - e^{-\frac{t - \tau_{\text{preS}}}{\tau_{\text{startS}}}} \right) + (1 - p_{\text{startF}} - p_{\text{startS}}) \cdot \left(1 - e^{-\frac{t - \tau_{\text{preVS}}}{\tau_{\text{startVS}}}} \right) \quad (\text{B6})$$

Table B1 : Caractéristiques des évènements globaux participant à la remontée de la tension après la phase 1 d'un échelon de longueur et à la relation Force/Vitesse.

Evènement	Transition(s) (N° affiché sur la Fig B1)	τ_{preK}	Valeurs* (ms)	τ_K	Valeurs* (ms)
{SB}	6	τ_{preSB}	2 à 3	τ_{SB}	6 à 8
{startF}	5	τ_{preF}	0	τ_{startF}	0.6 à 0.8
{startS}	1+2+3+4+5+6	τ_{preS}	2 à 4	τ_{startS}	25 à 30
{startVS}	11++12+1+3+6	τ_{preVS}	50 à 80	$\tau_{startVS}$	70 à 130
{FastDE}	9	τ_{preFDE}	~1	τ_{FDE}	3 à 5
{SlowDE}	15	τ_{preSDE}	5 à 7	τ_{SDE}	15 à 20

(*) Données relatives, à des fibres musculaires isolée extraites du *tibialis anterior* de 2 espèces de grenouilles, *rana Temporaria* et *rana Esculenta* dans des conditions standard avec une température comprise entre 0° et 5°C.

Cas 2 où la survenue de {startF} est impossible

Dans ce cas {WSstart} est la réunion des 2 événements globaux {startS} et {startVS}, soit :

$$P_{WS2}(t) = p_{S2}(t) + p_{VS2}(t) \quad (B3)$$

où $P_{WS2}(t)$, $p_{S2}(t)$, $p_{VS2}(t)$ sont les probabilités instantanées de réalisation de {WSstart}, {startS} et {startVS}, respectivement, dans le cas 2.

Au bout d'un temps infini, i.e. au bout de quelques dizaines de ms dans la réalité, ces 3 probabilités vont tendre vers 3 constantes définies ci-dessous :

$$p_{S2}(t) \rightarrow p_{startS2} \quad (B8a)$$

$$p_{VS2}(t) \rightarrow p_{startVS2} \quad (B8b)$$

$$P_{WS2}(t) \rightarrow (p_{startS2} + p_{startVS2})=1 \quad (B8c)$$

Logiquement $p_{startVS}$ est une constante et reste identique entre (B4c) et (B8b) :

$$p_{startVS2} = p_{startVS} \quad (B9a)$$

On déduit avec (B4d), (B8c) et (B9a) :

$$p_{startS2} = p_{startF} + p_{startS} \quad (B9b)$$

Chaque mode est un événement global composé d'une ou de plusieurs transitions d'états avec pour probabilité de réalisation l'expression (B1b). Les caractéristiques des 2 modes présentés à la Table B1 ne changent pas de celles du cas 1, et l'équation (B7) se reformule avec (B8c), (B9a) et (B9b) :

$$P_{WS2}(t) = (p_{startF} + p_{startS}) \cdot \left(1 - e^{-\frac{t - \tau_{preS}}{\tau_{startS}}} \right) + (1 - p_{startF} - p_{startS}) \cdot \left(1 - e^{-\frac{t - \tau_{preVS}}{\tau_{startVS}}} \right) \quad (B10)$$

B.4 Préparation de l'évènement {startF} par l'évènement {SB}

L'évènement {startF} où le WS est initié rapidement n'est observé que pour les échelons de longueur de courte dimension, autrement dit la phase 2 n'advient que pour un raccourcissement inférieur à 13 nm par hs; voir Fig 9 dans [26] et Fig 3B dans [31]. D'autre part la remontée rapide observée durant la phase 2 est d'autant plus importante que la durée de la mise en isométrie avant l'échelon de longueur est importante ; voir Fig 7 dans [35]. Lorsque un échelon de 5 nm par hs suit un échelon de 2 nm, la remontée rapide de la tension est fonction de la durée entre les 2 échelons ; voir Fig 2 dans [36]. On note de plus que cette remontée rapide s'atténue si la vitesse de raccourcissement de la fibre augmente ; voir Fig 3, 4 et 5 dans [37].

Tous ces éléments suggèrent que l'évènement {startF} nécessite une étape préparatoire avant l'échelon de longueur où des têtes sont liées fortement en état SB.

Nous complétons l'hypothèse 2 en introduisant la probabilité de réalisation de l'évènement {SB} avant l'évènement {startF} conformément à l'expression (M1b) :

$$P_{SB}(t) = p_{startF} \cdot \left(1 - e^{-\frac{t - \tau_{preSB}}{\tau_{SB}}} \right) \quad (B11)$$

où p_{startF} est la proportion maximale de têtes susceptibles d'initier un WS en mode rapide après un raccourcissement qui succède à la mise en isométrie tétanique de la fibre, proportion définie en (B4a) ; τ_{SB} est la durée moyenne de la réaction la plus lente menant à l'état SB ; τ_{preSB} est le temps de mise en place de cette réaction.

Remarque : les évènements {SB} et {startF} sont indépendants puisqu'une action mécanique de raccourcissement est nécessaire pour que {startF} survienne après {SB}

L'évènement {SB} ne concerne que {startF} et non {startS} et {startVS}, car inclus dans ceux-ci. On doit en conséquence vérifier les inégalités suivantes :

$$\begin{aligned} \tau_{preSB} &< \tau_{preS} < \tau_{preVS} \\ \tau_{SB} &< \tau_{startS} < \tau_{startVS} \end{aligned}$$

B.5 Réalisation de l'état DE suivant l'état WS

L'état DE concerne le détachement de la tête de myosine de la molécule d'actine à laquelle elle était liée fortement. A la sortie de l'état WS, deux transitions vers l'état DE apparaissent à la Fig B1 associées à 2 évènements :

1/ Un détachement rapide nommé {FastDE} : l'angle θ atteint la borne θ_{down} caractérisant l'état *down* avec la transition n° 7, puis le détachement proprement dit s'effectue en quelques ms avec la transition n° 9. Cet évènement est postulé par plusieurs chercheurs [30,36]. Il est étudié dans les papiers compagnons 4 et 5 lors des phases 1 à 3 d'un échelon de longueur.

2/ Un détachement lent nommé {SlowDE} : lorsque l'angle θ est compris entre θ_T et θ_{down} , le moment exercé est faible par rapport à la valeur maximale du moment moteur impliquant des actions de liaisons amoindries facilitant la sortie de l'état SB à la suite de chocs concomitants d'origine thermique (voir calculs théoriques du Supplément S2.C du Papier compagnon 2). Cet évènement qui intervient par la transition n° 15 a été conjecturé par plusieurs chercheurs [15,22,38,39].

Hypothèse 3

Nous postulons l'hypothèse 3 : l'évènement global menant à l'état DE se décompose en 2 évènements disjoints :

{FastDE} évènement survenant rapidement (*Fast*) à partir de l'état *down*, i.e. $\theta \leq \theta_{up}$

{SlowDE} évènement survenant lentement (*Slow*) à partir de l'état WS, i.e. $\theta_{up} \leq \theta \leq \theta_T$

Les inégalités sont valables dans un demi-sarcomère droit et sont inversées dans un demi-sarcomère gauche.

A la suite des hypothèses 1 et 3, nous conjecturons que chacun des 2 modes est un évènement global dont la probabilité de réalisation est apportée en (M1a) ou (M1b). Les 2 évènements {FastDE} et {SlowDE} ne concernent pas les mêmes têtes et sont incompatibles.

B.6 Détachement selon mode rapide

Réalisation de {FastDE}

Le détachement rapide fait suite au raccourcissement par un échelon de longueur. La probabilité de réalisation de l'évènement (P_{FDE}) se calcule selon (M1b) :

$$P_{FDE}(t) = \left(1 - e^{-\frac{t - \tau_{preFDE}}{\tau_{FDE}}} \right) \cdot \mathbf{1}_{[-\delta X_{Max}; -\delta X_{z1}]}(\Delta X) \quad (B12)$$

où τ_{preFDE} est le temps moyen de mise en place de {FastDE}; τ_{FDE} est la constante de temps de {FastDE}; δX_{z1} est une étendue linéaire définie dans le Supplément S4.G du Papier compagnon 4.

Un ordre de grandeur des caractéristiques de τ_{preFDE} et de τ_{FDE} sont données à la Table B1.

B.7 Détachement selon mode lent

Réalisation de {SlowDE}

Cet évènement ne concerne que les têtes en WS dont le levier présente une position angulaire θ variant entre θ_T et θ_{down} . Cependant selon la valeur de l'échelon de longueur, l'état WS de ces têtes présente différentes origines.

Option 1 où l'état WS est présent avant l'échelon de longueur

Dans cette option, la probabilité de réalisation de l'évènement (P_{SDE_T} avec « T » pour Tétanos) se calcule selon (B1b) :

$$P_{SDE_T}(t) = \left(1 - e^{-\frac{t - \tau_{preSDE}}{\tau_{SDE}}} \right) \quad (B13)$$

où τ_{SDE} est le temps moyen de réalisation de {SlowDE} ; τ_{preSDE} est le décalage temporel nécessaire à la survenue de {SlowDE}.

Les caractéristiques de τ_{SDE} et de τ_{preSDE} sont données à la Table B1.

On vérifie pour t infini :

$$P_{SDE_T}(+\infty) = 1$$

Option 2 où l'état WS est initié après l'échelon de longueur

Comme étudié précédemment, la survenue de l'évènement global {WSstart} procède de 2 cas selon que l'évènement {startF} est réalisable ou non.

Option 2 avec cas 1 où la survenue de {startF} est possible après l'échelon de longueur

On pose :

$$P_{SDE_1}(t) = p_{startF \rightarrow SDE}(t) + p_{startS \rightarrow SDE}(t) + p_{startVS \rightarrow SDE}(t) \quad (B14)$$

où P_{SDE_1} est la probabilité instantanée de réalisation de l'évènement {SlowDE} pour l'option 2 dans le cadre du cas 1 ; $p_{startF \rightarrow SDE}$, $p_{startS \rightarrow SDE}$ et $p_{startVS \rightarrow SDE}$ sont les probabilités instantanées de réalisation de l'évènement {SlowDE} lorsque cet évènement succède soit à {startF}, soit à {startS}, soit à {startVS}, respectivement, dans le cas 1 présent.

Comme τ_{startF} , la durée moyenne de {startF}, est très inférieure à τ_{SDE} , la durée moyenne de {SlowDE}, la probabilité $p_{startF \rightarrow SDE}$ se calcule selon (B1b) :

$$p_{startF \rightarrow SDE}(t) = p_{startF} \cdot \left(1 - e^{-\frac{t - \tau_{preSDE}}{\tau_{SDE}}} \right) \quad (B15a)$$

Comme τ_{startS} et $\tau_{startVS}$, les durées moyennes de {startS} et {startVS}, sont du même ordre de grandeur que τ_{SDE} , la durée moyenne de {SlowDE}, la formule (B1a) est appliquée avec (B5b) d'une part et avec (B5c) d'autre part pour les calculs de $p_{startS \rightarrow SDE}$ et de $p_{startF \rightarrow SDE}$:

$$p_{startS \rightarrow SDE}(t) = p_{startS} \cdot \left(1 - \frac{\tau_{startS} \cdot e^{-\frac{t - (\tau_{preS} + \tau_{preSDE})}{\tau_{startS}}}}{(\tau_{startS} - \tau_{SDE})} - \frac{\tau_{SDE} \cdot e^{-\frac{t - (\tau_{preS} + \tau_{preSDE})}{\tau_{SDE}}}}{(\tau_{SDE} - \tau_{startS})} \right) \quad (B15b)$$

$$p_{startVS \rightarrow SDE}(t) = (1 - p_{startF} - p_{startS}) \cdot \left(1 - \frac{\tau_{startVS} \cdot e^{-\frac{t - (\tau_{preVS} + \tau_{preSDE})}{\tau_{startVS}}}}{(\tau_{startVS} - \tau_{SDE})} - \frac{\tau_{SDE} \cdot e^{-\frac{t - (\tau_{preVS} + \tau_{preSDE})}{\tau_{SDE}}}}{(\tau_{SDE} - \tau_{startVS})} \right) \quad (B15c)$$

Les constantes de temps relatives à tous ces évènements sont données à la Table B1 avec leur valeurs respectives se rapportant à des fibres rapides de grenouilles.

Pour t infini, c'est à dire $t > 100$ ms dans la réalité, on vérifie :

$$P_{SDE_1}(+\infty) = 1$$

Option 2 avec cas 2 où la survenue de {startF} est impossible après l'échelon de longueur

On pose :

$$P_{SDE_2}(t) = p_{startS2 \rightarrow SDE}(t) + p_{startVS2 \rightarrow SDE}(t) \quad (B16)$$

où $P_{WSD1_2}(t)$ est la probabilité instantanée de réalisation de l'évènement {SlowDE} dans l'option avec le cas 2 ; $p_{startS2 \rightarrow SDE}(t)$ et $p_{startVS2 \rightarrow SDE}(t)$ sont les probabilités instantanées de réalisation de l'évènement {SlowDE} lorsque cet évènement succède soit à {startS}, soit à {startVS}, respectivement, dans le cas 2 présent.

Avec (B9a) et (B9b), ces probabilités se formulent selon (M1a) :

$$p_{startS2 \rightarrow SDE}(t) = (p_{startF} + p_{startS}) \cdot \left(1 - \frac{\tau_{startS} \cdot e^{-\frac{t - \tau_{preS} - \tau_{preSDE}}{\tau_{startS}}}}{(\tau_{startS} - \tau_{SDE})} - \frac{\tau_{SDE} \cdot e^{-\frac{t - \tau_{preS} - \tau_{preSDE}}{\tau_{SDE}}}}{(\tau_{SDE} - \tau_{startS})} \right) \quad (B17a)$$

$$p_{startVS2 \rightarrow SDE}(t) = p_{startVS \rightarrow SDE}(t) \quad (B17b)$$

Les caractéristiques de chaque mode sont détaillées dans la Table B1.

On note pour t infini :

$$P_{SDE_2}(+\infty) = 1$$

Références du Supplément S1.B du Papier 1

1. **Huxley HE (1969)** The mechanism of muscular contraction. *Science* 164: 1356-1365.
2. **Rayment I, Holden HM, Whittaker M, Yohn CB, Lorenz M, et al. (1993)** Structure of the actin-myosin complex and its implications for muscle contraction. *Science* 261: 58-65.
3. **Lynn RW, Taylor EW (1971)** Mechanism of adenosine triphosphate hydrolysis by actomyosin. *Biochemistry* 10: 4617-4624.
4. **Cooke R (1997)** Actomyosin interaction in striated muscle. *Physiol Rev* 77: 671-697.
5. **Geeves MA, Holmes KC (2005)** The molecular mechanism of muscle contraction. *Adv Protein Chem* 71: 161-193.
6. **Houdusse A, Kalabokis VN, Himmel D, Szent-Gyorgyi AG, Cohen C (1999)** Atomic structure of scallop myosin subfragment S1 complexed with MgADP: a novel conformation of the myosin head. *Cell* 97: 459-470.
7. **Bloemink MJ, Geeves MA (2011)** Shaking the myosin family tree: biochemical kinetics defines four types of myosin motor. *Semin Cell Dev Biol* 22: 961-967.
8. **Behrmann E, Muller M, Penczek PA, Mannherz HG, Manstein DJ, et al. (2012)** Structure of the rigor actin-tropomyosin-myosin complex. *Cell* 150: 327-338.
9. **Chowdhury D (2013)** Modeling stochastic kinetics of molecular machines at multiple levels: from molecules to modules. *Biophys J* 104: 2331-2341.
10. **Gyimesi M, Kintses B, Bodor A, Perczel A, Fischer S, et al. (2008)** The mechanism of the reverse recovery step, phosphate release, and actin activation of Dictyostelium myosin II. *J Biol Chem* 283: 8153-8163.
11. **Muretta JM, Petersen KJ, Thomas DD (2013)** Direct real-time detection of the actin-activated power stroke within the myosin catalytic domain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110: 7211-7216.
12. **Davis JS, Rodgers ME (1995)** Indirect coupling of phosphate release to de novo tension generation during muscle contraction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92: 10482-10486.
13. **He ZH, Chillingworth RK, Brune M, Corrie JE, Trentham DR, et al. (1997)** ATPase kinetics on activation of rabbit and frog permeabilized isometric muscle fibres: a real time phosphate assay. *J Physiol* 501 (Pt 1): 125-148.
14. **Nesmelov YE, Agafonov RV, Negrashov IV, Blakely SE, Titus MA, et al. (2011)** Structural kinetics of myosin by transient time-resolved FRET. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108: 1891-1896.
15. **Caremani M, Lehman S, Lombardi V, Linari M (2011)** Orthovanadate and orthophosphate inhibit muscle force via two different pathways of the myosin ATPase cycle. *Biophys J* 100: 665-674.
16. **Houdusse A, Szent-Gyorgyi AG, Cohen C (2000)** Three conformational states of scallop myosin S1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97: 11238-11243.
17. **Llinas P, Isabet T, Song L, Ropars V, Zong B, et al. (2015)** How actin initiates the motor activity of Myosin. *Dev Cell* 33: 401-412.
18. **Dantzig JA, Goldman YE, Millar NC, Lacktis J, Homsher E (1992)** Reversal of the cross-bridge force-generating transition by photogeneration of phosphate in rabbit psoas muscle fibres. *J Physiol* 451: 247-278.
19. **Gordon AM, Homsher E, Regnier M (2000)** Regulation of contraction in striated muscle. *Physiol Rev* 80: 853-924.
20. **Sleep J, Irving M, Burton K (2005)** The ATP hydrolysis and phosphate release steps control the time course of force development in rabbit skeletal muscle. *J Physiol* 563: 671-687.
21. **Caremani M, Melli L, Dolfi M, Lombardi V, Linari M (2013)** The working stroke of the myosin II motor in muscle is not tightly coupled to release of orthophosphate from its active site. *J Physiol* 591: 5187-5205.

22. **Linari M, Caremani M, Lombardi V (2010)** A kinetic model that explains the effect of inorganic phosphate on the mechanics and energetics of isometric contraction of fast skeletal muscle. *Proc Biol Sci* 277: 19-27.
23. **Brunello E, Fusi L, Reconditi M, Linari M, Bianco P, et al. (2009)** Structural changes in myosin motors and filaments during relaxation of skeletal muscle. *J Physiol* 587: 4509-4521.
24. **Ford LE, Huxley AF, Simmons RM (1977)** Tension responses to sudden length change in stimulated frog muscle fibres near slack length. *J Physiol* 269: 441-515.
25. **Gordon AM, Huxley AF, Julian FJ (1966)** The variation in isometric tension with sarcomere length in vertebrate muscle fibres. *J Physiol* 184: 170-192.
26. **Huxley AF (1974)** Muscular contraction. *J Physiol* 243: 1-43.
27. **Piazzesi G, Reconditi M, Dobbie I, Linari M, Boesecke P, et al. (1999)** Changes in conformation of myosin heads during the development of isometric contraction and rapid shortening in single frog muscle fibres. *J Physiol* 514 (Pt 2): 305-312.
28. **Vandenboom R, Claflin DR, Julian FJ (1998)** Effects of rapid shortening on rate of force regeneration and myoplasmic [Ca²⁺] in intact frog skeletal muscle fibres. *J Physiol* 511 (Pt 1): 171-180.
29. **Reconditi M, Brunello E, Linari M, Bianco P, Narayanan T, et al. (2011)** Motion of myosin head domains during activation and force development in skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108: 7236-7240.
30. **Lombardi V, Piazzesi G, Linari M (1992)** Rapid regeneration of the actin-myosin power stroke in contracting muscle. *Nature* 355: 638-641.
31. **Piazzesi G, Lombardi V (1995)** A cross-bridge model that is able to explain mechanical and energetic properties of shortening muscle. *Biophys J* 68: 1966-1979.
32. **Huxley AF, Simmons RM (1971)** Proposed mechanism of force generation in striated muscle. *Nature* 233: 533-538.
33. **Ranatunga KW, Coupland ME, Mutungi G (2002)** An asymmetry in the phosphate dependence of tension transients induced by length perturbation in mammalian (rabbit psoas) muscle fibres. *J Physiol* 542: 899-910.
34. **Piazzesi G, Reconditi M, Linari M, Lucii L, Bianco P, et al. (2007)** Skeletal muscle performance determined by modulation of number of myosin motors rather than motor force or stroke size. *Cell* 131: 784-795.
35. **Ford LE, Huxley AF, Simmons RM (1981)** The relation between stiffness and filament overlap in stimulated frog muscle fibres. *J Physiol* 311: 219-249.
36. **Piazzesi G, Linari M, Reconditi M, Vanzi F, Lombardi V (1997)** Cross-bridge detachment and attachment following a step stretch imposed on active single frog muscle fibres. *J Physiol* 498 (Pt 1): 3-15.
37. **Ford LE, Huxley AF, Simmons RM (1985)** Tension transients during steady shortening of frog muscle fibres. *J Physiol* 361: 131-150.
38. **Persson M, Bengtsson E, ten Siethoff L, Mansson A (2013)** Nonlinear cross-bridge elasticity and post-power-stroke events in fast skeletal muscle actomyosin. *Biophys J* 105: 1871-1881.
39. **Reconditi M, Linari M, Lucii L, Stewart A, Sun YB, et al. (2004)** The myosin motor in muscle generates a smaller and slower working stroke at higher load. *Nature* 428: 578-581.