



**HAL**  
open science

**Papier 3. Modèle mécanique de la contraction musculaire. 3. L'orientation des leviers appartenant aux têtes de myosine en working stroke suit la même loi uniforme dans tous les demi-sarcomères d'une fibre stimulée isométriquement**

Sylvain Louvet

► **To cite this version:**

Sylvain Louvet. Papier 3. Modèle mécanique de la contraction musculaire. 3. L'orientation des leviers appartenant aux têtes de myosine en working stroke suit la même loi uniforme dans tous les demi-sarcomères d'une fibre stimulée isométriquement. 2019. hal-02002995v3

**HAL Id: hal-02002995**

**<https://hal.science/hal-02002995v3>**

Preprint submitted on 5 Oct 2019

**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 3

### **Modèle mécanique de la contraction musculaire. 3. L'orientation des leviers appartenant aux têtes de myosine en *working stroke* suit la même loi uniforme dans tous les demi-sarcomères d'une fibre stimulée isométriquement**

Sylvain LOUVET

11/01/2019

#### **Résumé**

Une tête de myosine II est modélisée durant le *working stroke* (WS) par 3 segments rigides articulés entre eux : le domaine moteur (S1a), le levier (S1b) et la tige (S2). L'hypothèse 4 introduite dans le Papier compagnon 2 énonce que le levier d'une tête en WS se déplace dans un plan fixe où la position de S1b est caractérisée par l'angle  $\theta$ . Ce postulat habilite la géométrisation d'un *cross-bridge*, i.e. de la chaîne poly-articulée constituée de cinq segments rigides : le filament d'actine (Afil), S1a, S1b, S2, et le filament de myosine (Mfil). Les équations établies dans le Papier 2 sont opérantes pour calculer le nombre de têtes potentiellement en WS relativement à un Mfil entouré de six Afil. De plus la valeur des angles  $\theta$  des leviers appartenant à ces têtes en WS est accessible. Ce recensement conduit à un nombre entier ( $N_p$ ) de positions angulaires ( $\theta_i$ ) réparties discrètement entre  $\theta_{up}$  et  $\theta_{down}$ , les 2 valeurs qui bornent  $\theta$  durant le WS. Le nombre de Mfil par demi-sarcomère ( $hs$  pour *half-sarcomere*) est évalué entre 250 et 2000 selon la typologie, chiffres qui induisent une variabilité gaussienne pour chacune des  $N_p$  valeurs  $\theta_i$  calculées pour un seul Mfil. Par sommation des  $N_p$  densités gaussiennes et après normalisation, on obtient une densité de probabilité ( $d_G$ ) de la variable continue  $\theta$  entre  $\theta_{up}$  et  $\theta_{down}$ . La fonction  $d_G$  est calculée pour une longueur du  $hs$  prise au hasard entre 1 et 1.1  $\mu m$  où le taux de liaison des têtes de myosine est maximal. A partir de cette longueur qui sert de référence, le  $hs$  est raccourci 11 fois avec un pas de 1 nm, soit 11 nm au total. A chaque raccourcissement, un décompte des nouvelles positions  $\theta_i$  est effectué qui mène à une nouvelle densité de probabilité  $d_G$ . La loi statistique classique qui se rapproche le plus de ces 12 distributions de  $\theta$  est la loi uniforme entre  $\theta_{up}$  et  $\theta_{down}$ . D'autres conditions et d'autres valeurs apportées aux données de la procédure algorithmique mène à un résultat similaire, d'où la formulation de l'hypothèse 5 : la distribution de l'angle  $\theta$  suit une loi uniforme identique dans tous les  $hs$  d'une fibre musculaire stimulée en conditions isométriques.

Institut P'. Physique et Mécanique des Matériaux. Université de Poitiers,  
Futuroscope Chasseneuil, France

[sylvain.louvet@univ-nantes.fr](mailto:sylvain.louvet@univ-nantes.fr)

## Paper 3

### **Mechanical model of muscle contraction. 3.**

#### **The orientation of the levers belonging to the myosin heads in working stroke follows the same uniform law in all half-sarcomeres of an isometrically stimulated fiber**

### **Abstract**

A myosin II head is modelled during the working stroke (WS) by 3 rigid segments articulated between them: the motor domain (S1a), the lever (S1b) and the rod (S2). Hypothesis 4 introduced in accompanying Paper 2 states that the lever of a WS head moves in a fixed plane where the position of S1b is characterized by the angle  $\theta$ . This assumption allows the geometrization of a cross-bridge, i.e. the poly-articulated chain consisting of five rigid segments: the actin filament (Afil), S1a, S1b, S2, and the myosin filament (Mfil). The equations established in Paper 2 are operative to calculate the number of heads potentially in WS for a Mfil surrounded by six Afil. In addition, the value of the angles  $\theta$  of the levers belonging to these WS heads is accessible. This census leads to an integer number ( $N_p$ ) of angular positions ( $\theta_i$ ) distributed discretely between  $\theta_{up}$  and  $\theta_{down}$ , the 2 values that delimit  $\theta$  during the WS. The number of Mfil per half-sarcomere (hs) is estimated between 250 and 2000 depending on the typology, figures that induce Gaussian variability for each of the  $N_p$  values  $\theta_i$  calculated for a single Mfil. By summing the Gaussian  $N_p$  densities and after normalization, we obtain a probability density ( $d_G$ ) of the continuous variable  $\theta$  between  $\theta_{up}$  and  $\theta_{down}$ . The function  $d_G$  is calculated for a random length of a hs between 1 and 1.1  $\mu\text{m}$  where the binding rate of the myosin heads is maximum. From this reference length, the hs is shortened 11 times with a step of 1 nm, i. e. a total of 11 nm. For each shortening, a count of the new  $\theta_i$  positions is performed, which leads to a new probability density  $d_G$ . The classic statistical law that approximates these 12 distributions of  $\theta$  is the uniform law between  $\theta_{up}$  and  $\theta_{down}$ . Other conditions and values given to the data of the algorithmic procedure lead to a similar result, hence the formulation of hypothesis 5: the distribution of the angle  $\theta$  follows an identical uniform law in all the hs of a muscle fiber stimulated in isometric conditions.

## Commentaire argumenté de l'auteur

Une tête de myosine en WS est constituée de 3 segments rigides (Fig 1a). L'hypothèse 4 du déplacement du levier dans un plan fixe énoncée et démontrée dans le Papier compagnon 2 habilite le calcul des coordonnées géométriques de ces 3 segments dans l'espace inter-filamentaire et permet ainsi de dénombrer les potentialités de WS dans un hs. Ce résultat mène à l'hypothèse 5 où la distribution de la position angulaire ( $\theta$ ) des leviers appartenant aux têtes en WS est uniforme quelque soit la longueur fixée du hs entre 1 et 1.1  $\mu\text{m}$ . Un premier corolaire de l'hypothèse 5 impose que l'uniformité s'applique à tout intervalle angulaire compris entre  $\theta_{\text{up}}$  et  $\theta_{\text{down}}$ , notamment à l'intervalle  $\delta\theta_T$  observé lors du plateau tétanique en conditions isométriques. La perturbation par un échelon de longueur variant de un à quelques dizaines de nanomètres débute par une tétanisation avec mise en isométrie d'une fibre musculaire isolée. L'hypothèse 5 d'uniformité explique pourquoi après cette perturbation, la longueur de la fibre étant de nouveau fixe, la tension remonte toujours vers une valeur égale à  $T_0$ , la tension du plateau tétanique isométrique, car la loi uniforme sur l'intervalle  $\delta\theta_T$  est commune à tous les hs de la fibre avant et à la toute fin de la perturbation (voir Papier compagnon 5).

De l'hypothèse 5, il découle que des hs peuvent présenter la même distribution uniforme tout en ayant une longueur différente, variable entre 1 et 1.1  $\mu\text{m}$ , autorisant ainsi une non-uniformité de la longueur des hs décrite par différents auteurs [1,2].

Une troisième conséquence est que le nombre de têtes de myosine potentiellement en WS décroît linéairement avec la longueur du sarcomère lorsque celle-ci est comprise entre 2.2 et 3.3  $\mu\text{m}$  [3].

## Introduction

Si le postulat du *swinging lever arm* [4] est corroboré, il devient légitime de s'interroger sur la nature de la distribution régissant l'orientation  $\theta$  des leviers des têtes de myosine en WS dans un hs quelconque appartenant à une fibre tétanisée isométriquement. Deux modèles ont été proposés à partir de deux méthodes d'observation : 1/ une distribution Gaussienne selon la mesure de la polarisation de fluorescence après labellisation du levier par introduction de paires de cystéines [5,6,7] ; 2/ une distribution uniforme déterminée à l'aide de l'intensité de la diffraction méridionale nommée M3, obtenue par technique d'interférence aux rayons X [8,9,10,11,12].

Nous abordons le problème d'un point de vue théorique sur la base du postulat 4 de notre modèle. Dans les travaux relatifs au plateau tétanique isométrique cités précédemment, la dispersion de  $\theta$  est donnée égale entre  $\pm 20^\circ$  et  $\pm 25^\circ$ , soit un intervalle de  $40^\circ$  à  $50^\circ$ , chiffres inférieurs à  $70^\circ$ , la valeur retenue pour évaluer l'étendue angulaire maximale durant le WS ( $\delta\theta_{\text{Max}}$ ). Dans un premier temps, notre raisonnement portera sur  $\delta\theta_{\text{Max}}$  puis nous l'appliquerons à un intervalle inférieur à  $\delta\theta_{\text{Max}}$ .

## Méthodes

Tous les sigles apparaissant dans le texte sont explicités à la Table 1. La droite  $O_{\text{Afil}}X$  est l'axe longitudinal du Afil. La droite  $O_{\text{Afil}}Y^\circ$  est l'axe passant par les centres du Afil et du Mfil ( $O_{\text{Afil}}$  et  $O_{\text{Mfil}}$ ) reliés par le *cross-bridge* (Fig 1b), axe perpendiculaire à  $O_{\text{Afil}}X$ . Le levier S1b appartenant à une tête de myosine en WS se déplace dans un plan fixe  $O_{\text{Afil}}XY$  spécifié par l'angle  $\beta$  entre  $O_{\text{Afil}}Y^\circ$  et  $O_{\text{Afil}}Y$  (Fig 1b). L'angle  $\beta$  définit aussi l'orientation du site de fixation (Asit) situé à la surface de la molécule d'actine représenté par le point A. La connaissance d'un deuxième angle ( $\alpha$ ) situé dans le plan transversal  $O_{\text{Mfil}}Y^\circ Z^\circ$  est nécessaire pour la géométrisation complète du *cross-bridge*. Le paramètre  $\alpha$  caractérise l'angle du point d'attache (D) de la tige S2 sur le Mfil, par rapport à  $O_{\text{Mfil}}Y^\circ$  (Fig 1b).

Dans le plan transversal  $O_{\text{Mfil}}Y^\circ Z^\circ$ , un Afil et un Mfil sont représentés par un cercle plein rouge et vert, respectivement (Fig 1c). Sur toute la longueur du Mfil excepté la zone nue, les molécules de myosine (Mmol) se répartissent selon 9 rangées (Mrow) parallèles à l'axe  $O_{\text{Mfil}}X$ . Dans le plan transversal  $O_{\text{Mfil}}Y^\circ Z^\circ$ , ces 9 Mrow sont symbolisées par 9 traits rouges rayonnant autour du Mfil (Fig 1c). Un Mfil se situe au centre d'un hexagone régulier dont chacun des 6 sommets est occupé par le centre d'un Afil adjacent. Cet hexagone se décompose en 6 quadrilatères en forme de cerfs-volants (*kite*) de surfaces égales. Une ou deux Mrow sont présentes dans chacun des 6 *kites* (Fig 1c).

Un hs est idéalisé en considérant : 1/ tous les Mfil du hs sont identiques avec une même orientation dans le plan transversal du hs ; 2/ tous les Afil du hs sont identiques avec une même orientation dans le plan transversal du hs.

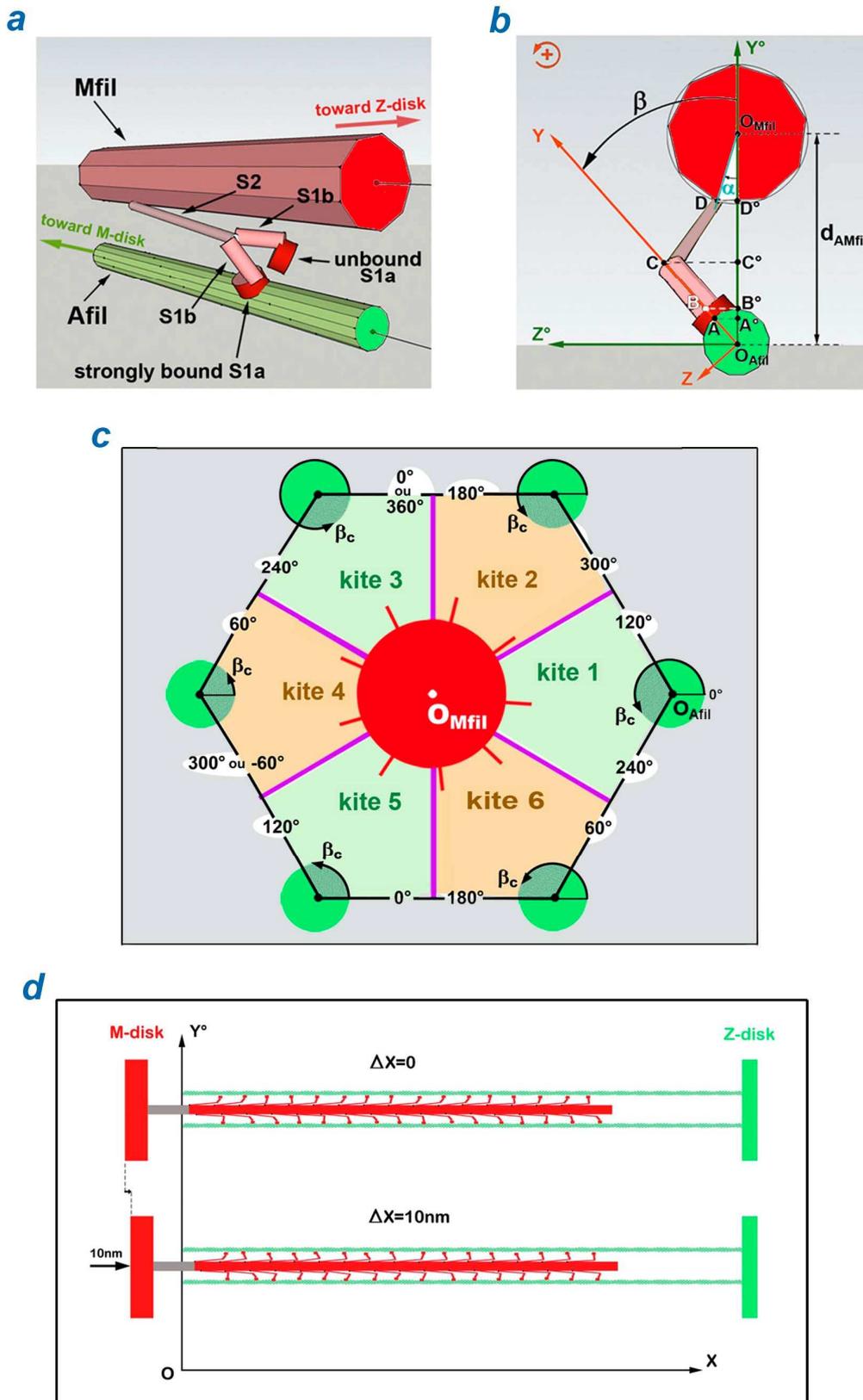
### Détermination des angles $\alpha$ et $\beta$ relatifs à une tête de myosine en WS

Les 9 Mrow de chaque Mfil sont caractérisées par un indice  $r$  variant de 1 à 9. Tous les Mfil du hs étant orientés pareillement, chacune des 9 Mrow de chaque Mfil possède un angle caractéristique  $\alpha_c(r)$  identique dans le plan  $OY^\circ Z^\circ$ . Un Mfil est entouré de 6 Afil (Fig 1c) et chaque Afil est constitué de la répétition d'un même motif hélicoïdal (Amotif) formé par (13/6) molécules d'actine (Amol), chaque Amol présentant un site de fixation (Asit). Les 13 Asit de chacun des 28 Amotif qui se succèdent le long de chaque Afil sont caractérisées par un indice  $s$  variant de 1 à 13 ; voir Supplément S3.G. Tous les Afil du hs étant orientés pareillement, chacun des 13 Asit de chaque motif de chaque Afil possède un angle caractéristique  $\beta_c(s)$  identique dans le plan  $OY^\circ Z^\circ$ . Nous supposons dans un premier temps que les points A et D de la chaîne poly-articulée que forme une tête de myosine potentiellement en WS (Fig 1b et 2A) sont situés dans un seul et même *kite*, i.e. que le Asit auquel est fixé S1a et la Mrow à laquelle est liée la tige S2 appartiennent au même *kite* (Fig 2b et 2c). Dans un *kite* défini par un Mfil et un Afil adjacents, les angles  $\alpha$  et  $\beta$  se définissent par rapport à la diagonale du *kite*, l'axe  $O_{\text{Mfil}}O_{\text{Afil}}$ , où  $O_{\text{Mfil}}$  et  $O_{\text{Afil}}$  sont les centres respectifs du Mfil et du Afil. Connaissant les valeurs respectives de  $\alpha_c$  et  $\beta_c$ , il convient de calculer les angles  $\alpha$  et  $\beta$  selon le *kite* où le *cross-bridge* est localisé. La méthode de calcul est développée au paragraphe G.3 du Supplément S3.G.

**Table 1 : Données géométriques et numériques caractéristiques des filaments de myosine (Mfil) et d'actine (Afil) dans un demi-sarcomère (hs) d'une fibre squelettique; données d'après [13,14].**

<b>Sigle</b>	<b>Définition</b>	<b>Valeur</b>
<b>A</b>	<i>Point de fixation de S1a sur une Amol, point représentatif du Asit</i>	
<b>AB<sub>X</sub></b>	<i>Projection selon OX du vecteur AB</i>	<b>2 nm</b>
<b>AB<sub>Y</sub></b>	<i>Projection selon OY du vecteur AB</i>	<b>1.5 nm</b>
<b>Afil</b>	<i>Filament d'actine</i>	
<b>Ahel</b>	<i>Hélice entrelacée du Afil</i>	<b>2</b>
<b>Amol</b>	<i>Molécule d'actine</i>	<b>13 par Amotif 360 par Afil</b>
<b>Amotif</b>	<i>Motif hélicoïdal et itératif du Afil formé par (13/6) Amol : 7 Amol appartiennent à une Ahel et 6 à l'autre Ahel, puis alternativement de motif en motif successifs</i>	<b>28 par Afil</b>
<b>Asit</b>	<i>Site de fixation d'une tête de myosine situé à la surface d'une Amol</i>	<b>13 par Amotif 360 par Afil</b>
<b>B</b>	<i>Point représentant la liaison pivot entre S1a et S1b lors du WS</i>	
<b>C</b>	<i>Point représentant la liaison rotule entre S1b et S2</i>	
<b>d<sub>G</sub></b>	<i>Densité de probabilité de <math>\theta</math> entre <math>\theta_{down}</math> et <math>\theta_{up}</math> calculée à partir de <math>f_G</math></i>	
<b>d<sub>T</sub></b>	<i>Densité de probabilité de <math>\theta</math> entre <math>\theta_T</math> et <math>\theta_{up}</math> calculée à partir de <math>f_T</math></i>	
<b>D</b>	<i>Point représentant la liaison rotule entre S2 et le Mfil</i>	
<b>f<sub>G</sub></b>	<i>Fonction densité de <math>\theta</math> entre <math>\theta_{down}</math> et <math>\theta_{up}</math>, somme des <math>N_p</math> distributions gaussiennes centrées sur <math>\theta_i</math> et pondérées du poids <math>p_i</math></i>	
<b>f<sub>T</sub></b>	<i>Fonction densité de <math>\theta</math> entre <math>\theta_T</math> et <math>\theta_{up}</math>, somme des <math>N_p</math> distributions gaussiennes centrées sur <math>\theta_i</math> et pondérées du poids <math>p_i</math></i>	
<b>hs</b>	<i>Demi-sarcomère (half-sarcomere)</i>	
<b>hsL</b>	<i>Demi-sarcomère Gauche (half-sarcomere on Left)</i>	
<b>hsR</b>	<i>Demi-sarcomère Droit (half-sarcomere on Right)</i>	
<b>k</b>	<i>Indice générique caractérisant 1 kite (quadrilatère en forme de cerf-volant)</i>	<b>1 à 6</b>
<b>L<sub>Afil</sub></b>	<i>Longueur du Afil</i>	<b>1000 nm</b>
<b>L<sub>Amol</sub></b>	<i>Longueur selon <math>O_{Afil}X</math> d'une Amol</i>	<b>5.5 nm</b>
<b>L<sub>Amotif</sub></b>	<i>Longueur du Amotif</i>	<b>35.75 nm</b>
<b>L<sub>Mfil</sub></b>	<i>Longueur du Mfil sans la Zone nue</i>	<b>725 nm</b>
<b>L<sub>S1b</sub></b>	<i>Longueur du levier S1b avec <math>L_{S1b} = BC</math></i>	<b>10 nm</b>
<b>L<sub>S2</sub></b>	<i>Longueur de la tige S2 avec <math>L_{S2} = CD</math></i>	<b>50 nm</b>
<b>L<sup>o</sup><sub>S2</sub></b>	<i>Projection de <math>L_{S2}</math> dans le plan <math>O_{Mfil}XY^o</math> avec <math>L^o_{S2} = C^oD^o</math> Longueur calculée selon la relation (3)</i>	
<b>Mfil</b>	<i>Filament de myosine</i>	
<b>Mhel</b>	<i>Hélice du Mfil</i>	<b>3</b>
<b>Mmol</b>	<i>Molécule de myosine composée de 2 S1 et d'1 S2</i>	<b>16 par Mrow 144 par Mfil</b>
<b>Mrow</b>	<i>Rangée de 16 Mmol disposées sur une même longueur parallèle à l'axe <math>O_{Mfil}X</math></i>	<b>9</b>

Sigle	Définition	Valeur
$N_p$	Nombre total d'occurrences de $\theta$	
$P_i$	Poids probabiliste introduit dans le calcul des densités $f_G$ et $f_T$ selon qu'une même tête peut être détectée potentiellement en WS sur deux ou trois Asit adjacents sur une même Ahel	1, 1/2 ou 1/3
$r$	Indice caractérisant 1 Mrow	1 à 9
$r_{Afil}$	Rayon du Afil	3.5 nm
$r_{Mfil}$	Rayon du Mfil (hors zone nue)	7.5 nm
$R_{WS}$	Constante caractéristique de la géométrisation d'un cross-bridge calculée en (13) dans le Papier 2	0.945
$s$	Indice caractérisant le Asit d'un Amotif	1 à 13
$S1$	Sous-fragment 1 constitué du domaine moteur (S1a) et du levier (S1b)	32 par Mrow 288 par Mfil
$S2$	Sous-fragment 2 composé d'une tige	16 par Mrow 144 par Mfil
$\alpha$	Angle entre $O_{Afil}O_{Mfil}$ et $O_{Afil}D$	$]-30^\circ ; +30^\circ]$
$\alpha_C(r)$	Angle formé par la Mrow $n \cdot r$ relativement à l'axe $O_{Afil}Y^*$	
$\alpha_0$	$\alpha_C(1)$	$]-20^\circ ; +20^\circ]$
$\beta$	Angle entre $O_{Mfil}O_{Afil}$ et $O_{Mfil}A$	$]-60^\circ ; +60^\circ]$
$\beta_C(s)$	Angle formé par le point A représentant le Asit $n \cdot s$ relativement à l'axe $O_{Mfil}Y^*$	
$\beta_0$	$\beta_C(1)$	$]-13.9^\circ ; +13.9^\circ]$
$\delta\theta_{Max}$	Etendue maximale de $\theta$ comprise entre $\theta_{up}$ et $\theta_{down}$	$70^\circ$
$\delta\theta_T$	Etendue de $\theta$ comprise entre $\theta_{up}$ et $\theta_T$ observée durant le plateau tétanique en conditions isométriques	$49^\circ$
$\delta X_{Mmol}$	distance entre 2 Mmol adjacentes sur une même Mrow	42.9 nm
$\Delta X$	Changement algébrique de la longueur d'un hs	
$\varphi^\circ$	Angle de $L^*_{S2}$ dans le plan $O_{Mfil}XY^*$ , calculé selon la relation (4)	
$\theta$	Angle du levier S1b durant le WS	$[\theta_{down} ; \theta_{up}]$
$\theta_i$	Occurrence de $\theta$	de 1 à $N_p$
$\theta_{down}$	Valeur de $\theta$ lorsque S1b est en position « down »	$-42^\circ$ dans un hsR $+42^\circ$ dans un hsL
$\theta_T$	Valeur de $\theta$ égale à $(\theta_{up} - \delta\theta_T)$	$-21^\circ$ dans un hsR $+21^\circ$ dans un hsL
$\theta_{up}$	Valeur de $\theta$ lorsque S1b est en position « up »	$+28^\circ$ dans un hsR $-28^\circ$ dans un hsL
$\sigma_0$	Ecart-type d'une distribution gaussienne de moyenne $\theta_i$ , correspondant à un raccourcissement du hs égal à 1 nm	$6.1^\circ$
<b>1</b>	Fonction indicatrice définie en (A2b) au Supplément S1.A du Papier 1	



**Figure 1. Géométrisation du cross-bridge**

(a) Molécule de myosine (Mfil) dont une des 2 têtes est en WS. (b) Angles  $\alpha$  et  $\beta$ . (c) Un filament de myosine (Mfil) entouré de 6 filaments d'actine (Afil) homologues avec caractérisation des 6 kites. (d) Raccourcissement de 10 nm d'un demi-sarcomère droit (hsR) avec Z-disk fixe.

Les 2 têtes d'une Mmol ne peuvent se trouver en état WS simultanément car étant liées fortement à 2 Asit distincts, il est impossible que leurs leviers S1b respectifs se déplacent dans 2 plans fixes caractérisés par 2 angles  $\beta$  différents qui doivent chacun demeurer constants durant le déplacement longitudinal du Afil relativement au Mfil.

Géométriquement, les 2 têtes d'une Mmol jouent un rôle équivalent vis-à-vis du point A. Pour définir quelle tête est la plus à même de transiter dans l'état WS, nous pronostiquons deux cas :

**Cas 1** (Fig 2b) :  $\alpha$  négatif entraîne  $\beta$  positif et seule la tête la plus à gauche peut se lier fortement, soit :

$$-30^\circ < \alpha \leq 0^\circ \quad \Rightarrow \quad 0^\circ \leq \beta < +45^\circ \quad (1a)$$

**Cas 2** (Fig 2c) :  $\alpha$  positif entraîne  $\beta$  négatif et seule la tête la plus à droite peut se lier fortement, soit :

$$0^\circ < \alpha \leq +30^\circ \quad \Rightarrow \quad -45^\circ \leq \beta < 0^\circ \quad (1b)$$

La limite de  $45^\circ$  imposée à  $\beta$  en (1a) et (1b) provient de la condition imposée en (17) dans le Papier compagnon 2.

### Rappel des équations géométriques caractérisant le *cross-bridge* d'une tête en WS

Dans le supplément S2.D du Papier 2, l'abscisse du point A ( $X_A$ ) se calcule à partir de l'abscisse du point D ( $X_D$ ) sur la base des 3 équations (D4), (D2) et (D3) reproduites ci-dessous :

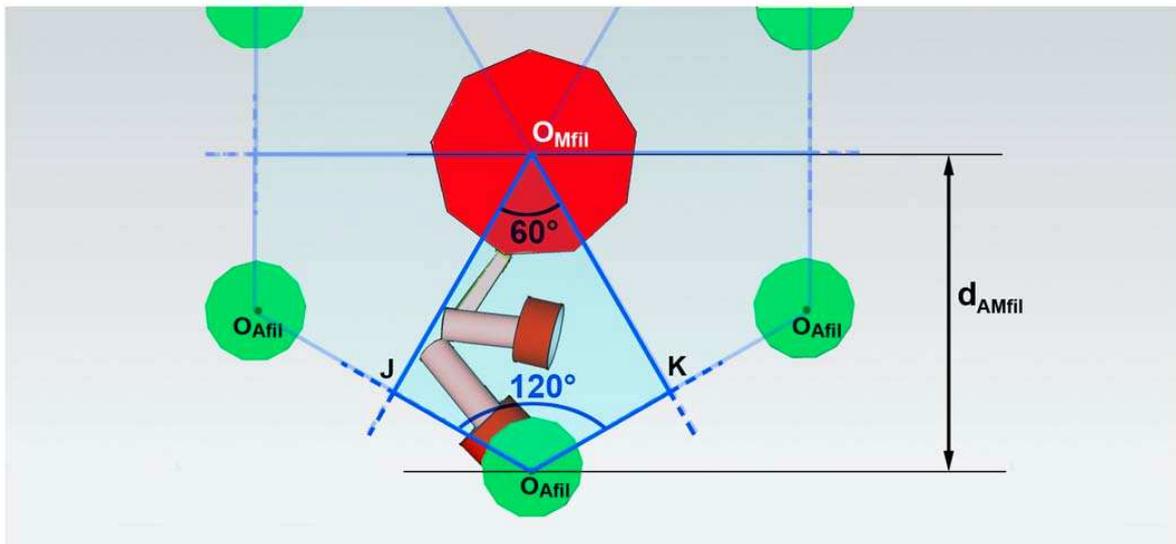
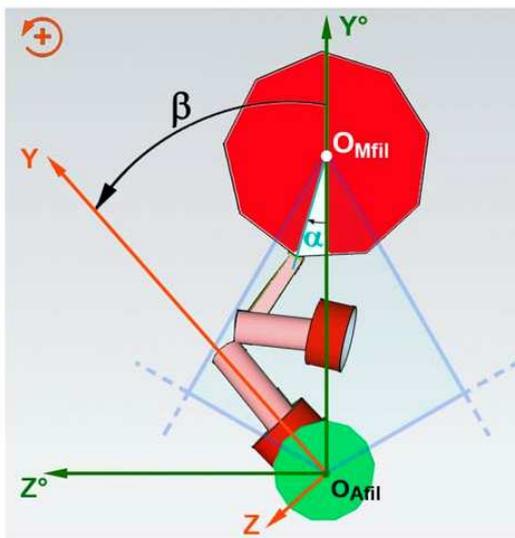
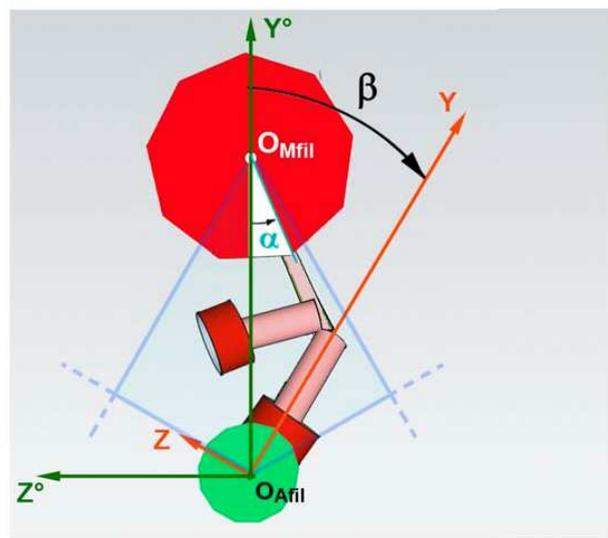
$$X_A(\theta) = X_D - AB_x + L_{S1b} \cdot \sin \theta + L_{S2}^0(\theta) \cdot \cos[\varphi^0(\theta)] \quad (2)$$

avec 
$$L_{S2}^0(\theta) = \sqrt{(L_{S2})^2 - [(r_{Afil} + AB_y + L_{S1b} \cdot \cos \theta) \cdot \sin \beta + r_{Mfil} \cdot \sin \alpha]^2} \quad (3)$$

$$\varphi^0(\theta) = \text{Arc sin} \left( \frac{(r_{Afil} + AB_y + L_{S1b} \cdot \cos \theta) \cdot \cos \beta + r_{Mfil} \cdot \cos \alpha - d_{AMfil}}{\sqrt{(L_{S2})^2 - [(r_{Afil} + AB_y + L_{S1b} \cdot \cos \theta) \cdot \sin \beta + r_{Mfil} \cdot \sin \alpha]^2}} \right) \quad (4)$$

Tous les sigles apparaissant dans ces 3 équations et les valeurs qui leurs sont affectées dans les calculs algorithmiques sont listés à la Table 1. Lorsque les angles  $\alpha$  et  $\beta$  sont fixés, la relation (2) caractérise une bijection entre les 2 variables  $X_A$  et  $\theta$ . La connaissance de  $X_A$  détermine celle de  $\theta$  et inversement. La linéarisation de l'expression (2) apporte la relation entre le déplacement du hs ( $\Delta X$ ) et la rotation du levier ( $\Delta \theta$ ) établie en (19) dans le Papier 2 et dupliquée ci-après :

$$\Delta X \approx (R_{WS} \cdot L_{S1b} \cdot \Delta \theta) \cdot \mathbf{1}_{[\theta_{down}; \theta_{up}]}(\theta) \quad (5)$$

**a****b****c**

**Figure 2. Angles  $\alpha$  et  $\beta$  déterminés relativement à la diagonale  $O_{Afil}O_{Mfil}$  du kite associé à la molécule de myosine dont une des 2 têtes de myosine se trouve en WS.**

(a) Quadrilatère en forme de cerf volant (*kite*) associé à une Mrow. (b) Cas 1 où la tête en WS est située à gauche relativement à  $O_{Afil}O_{Mfil}$  avec  $-30^\circ \leq \alpha < 0^\circ$  et  $0^\circ \leq \beta < +45^\circ$ . (c) Cas 2 où la tête en WS est située à droite relativement à  $O_{Afil}O_{Mfil}$  avec  $0^\circ \leq \alpha < +30^\circ$  et  $-45^\circ \leq \beta < 0^\circ$ .

## Détermination du nombre de têtes de myosine potentiellement en WS

La longueur du hs étant fixée entre 1 et 1.1 $\mu$ m, le plan de la routine informatique qui permet de calculer, d'une part, le nombre d'éventualités de têtes en WS appartenant à un Mfil entouré de 6 Afil et, d'autre part, la valeur exacte de l'angle  $\theta$  associé à chacune de ces éventualités, obéit aux procédures algorithmiques qui suivent. Nous précisons que tous les sigles, qui se présentent sous la forme (Gx) où x est un entier, renvoient aux égalités du Supplément S3.G situé à la fin du document.

Les 6 Afil entourant un Mfil sont immobilisés (Fig 1d). Les 360 Amol constituant un Afil sont numérotés de 1 à 360 par ordre d'abscisse croissante sur l'axe  $O_{Afil}X$ , le bord gauche de la première Amol servant de zéro (Fig 1d). Le point A représentatif du Asit est situé au centre de la Amol associée et les 360 abscisses des 360 Asit sont déterminées. Une valeur de  $\beta_0$  est choisie aléatoirement entre  $-13.85^\circ$  et  $+13.85^\circ$  d'après (G9) et l'angle  $\beta_C$  associé à chacun des 360 Asit est calculé selon (G2). Puis l'angle  $\beta$  des 360 Asit est évalué relativement à la diagonale de chacun des 6 kites associés aux 6 Afil selon (G8). Dans le cas particulier où  $\beta_0 = 0^\circ$ , les résultats sont livrés dans la colonne 4 de Table G2 pour les 13 premiers Asit ; les valeurs des angles  $\beta$  des Asit numérotés de 14 à 360 s'en déduisent par répétition itérative. Une valeur de  $\alpha_0$  est choisie aléatoirement entre  $-20^\circ$  et  $+20^\circ$  d'après (G5). L'angle  $\alpha_C$  de chacune des 9 Mrow numérotée de 1 à 9 par l'indice r est calculé à l'aide de (G1). L'égalité (G3) donne le n° k du kite où se situe la Mrow n° r. L'angle  $\alpha$  associé à chacune des 9 Mrow est évalué relativement à la diagonale du kite n° k selon (G4).

L'abscisse du point D de la première Amol appartenant à la Mrow n° 1 localisée dans le kite n° 1 (Fig 1c) est choisie arbitrairement sur la longueur du premier Amotif (Fig 1d). Les abscisses minimales et maximales du point A du *cross-bridge* sont déterminées en ajoutant, respectivement, les distances  $(L_{S2}-L_{S1b}+AB_X)$  et  $(L_{S2}+L_{S1b}-AB_X)$  à l'abscisse du point D. Puis on cherche quels sont les numéros des Asit dont l'abscisse est comprise entre ces 2 bornes et dont la valeur de  $\beta$  vérifie les inégalités (1a) ou (1b) selon le signe de  $\alpha$ . Si les conditions sont avérées, on calcule à l'aide de l'équation (2) les 2 abscisses des 2 points A du *cross-bridge* correspondant aux 2 valeurs,  $\theta_{down}$  et  $\theta_{up}$ . On rappelle que les angles  $\theta_{down}$  et  $\theta_{up}$  sont les bornes de  $\theta$  durant le WS ; leurs valeurs respectives sont calculées dans le Papier 2 et affichées à la Table 1. Si l'abscisse du Asit sélectionné est encadrée par ces 2 nouvelles valeurs, on comptabilise cette possibilité de WS et on calcule  $\theta$  en 1<sup>ère</sup> approximation en interpolant linéairement entre  $\theta_{down}$  et  $\theta_{up}$  relativement à l'abscisse de ce Asit. A partir de cette valeur interpolée, on approche par itération la valeur exacte de  $\theta$  avec une précision de  $0.5^\circ$  à l'aide de l'équation (2). Par boucle on calcule l'abscisse des 15 autres points D de la Mrow n° 1, chaque point D étant espacé du point D précédant selon un pas égal à  $\delta X_{Mmol}$  (Table 1 et Fig 1d). La routine décrite pour le point D de la première Amol est appliquée successivement aux points D des 15 autres Amol de la Mrow n°1. L'indice r est incrémenté, r variant de 2 jusqu'à 9 et la routine précédente est répliquée pour chaque point D des 16 Amol appartenant à la Mrow n° r localisée dans le kite n° k associé.

Puis le Mfil est avancé de 1 nm par rapport aux 6 Afil fixes, mouvement correspondant à un raccourcissement de 1 nm du hs (Fig 1d). La procédure algorithmique décrite précédemment est reproduite pour chacune des 16 Mol de chacune des 9 Mrow du Mfil. Le raccourcissement du hs est itéré par pas de 1 nm jusqu'à une distance totale de 11 nm, i.e. une valeur proche de 11.5 nm, le pas maximal ou *stroke size* d'une tête de myosine ( $\delta X_{Max}$ ).

## Résultats

### Recherche d'une densité de probabilité de l'angle $\theta$ des leviers S1b appartenant aux têtes de myosine potentiellement en WS

Les données géométriques introduites dans la routine informatique sont fournies à la colonne « Valeur » de la Table 1. De plus les 3 conditions suivantes sont posées :

$$\alpha_0 = -5^\circ \quad (6)$$

$$\beta_0 = 0^\circ \quad (7)$$

$$|\beta| \leq 30^\circ \quad (8)$$

La position du point D de la première Mmol de la Mrow n° 1 du Mfil est fixée à 34.5 nm relativement au premier Amotif des 6 Afil. Par rapport à cette position de départ, 11 raccourcissements du hs sont effectués avec un pas de 1 nm, soit une longueur totale de 11 nm. Par économie de place, seuls les pas pairs sont présentés dans les Fig 3 à 6. Avec les 3 conditions adoptées en (6), (7) et (8), de une à quatre possibilités de WS apparaissent par pas selon le numéro de la Mrow, chaque possibilité étant associée à une valeur de  $\theta$  entre  $\theta_{\text{down}}$  et  $\theta_{\text{up}}$ . Dans l'exemple de la Fig 3 qui se rapporte à la Mrow n° 5, on note 2 à 4 occurrences de  $\theta$  repérées par un trait vertical bleu. La hauteur du trait bleu comptabilise le nombre de Asit détectés pour une même valeur de  $\theta$  ; les numéros des Asit concernés sont affichés au dessus du trait vertical bleu. La différence entre 2 numéros successifs est une constante égale à 78, soit 6 fois 13 ; voir par exemple les séries de 3 Asit (68, 146, 224) et (53, 131, 209) qui apparaissent sur les Fig 3b à 3f ; l'explication vient de ce que la conformation du Mfil entouré des 6 Afil se retrouve à l'identique après une translation longitudinale de 6 Amotifs successifs, résultat qui s'interprète avec les données de la Table 1 :

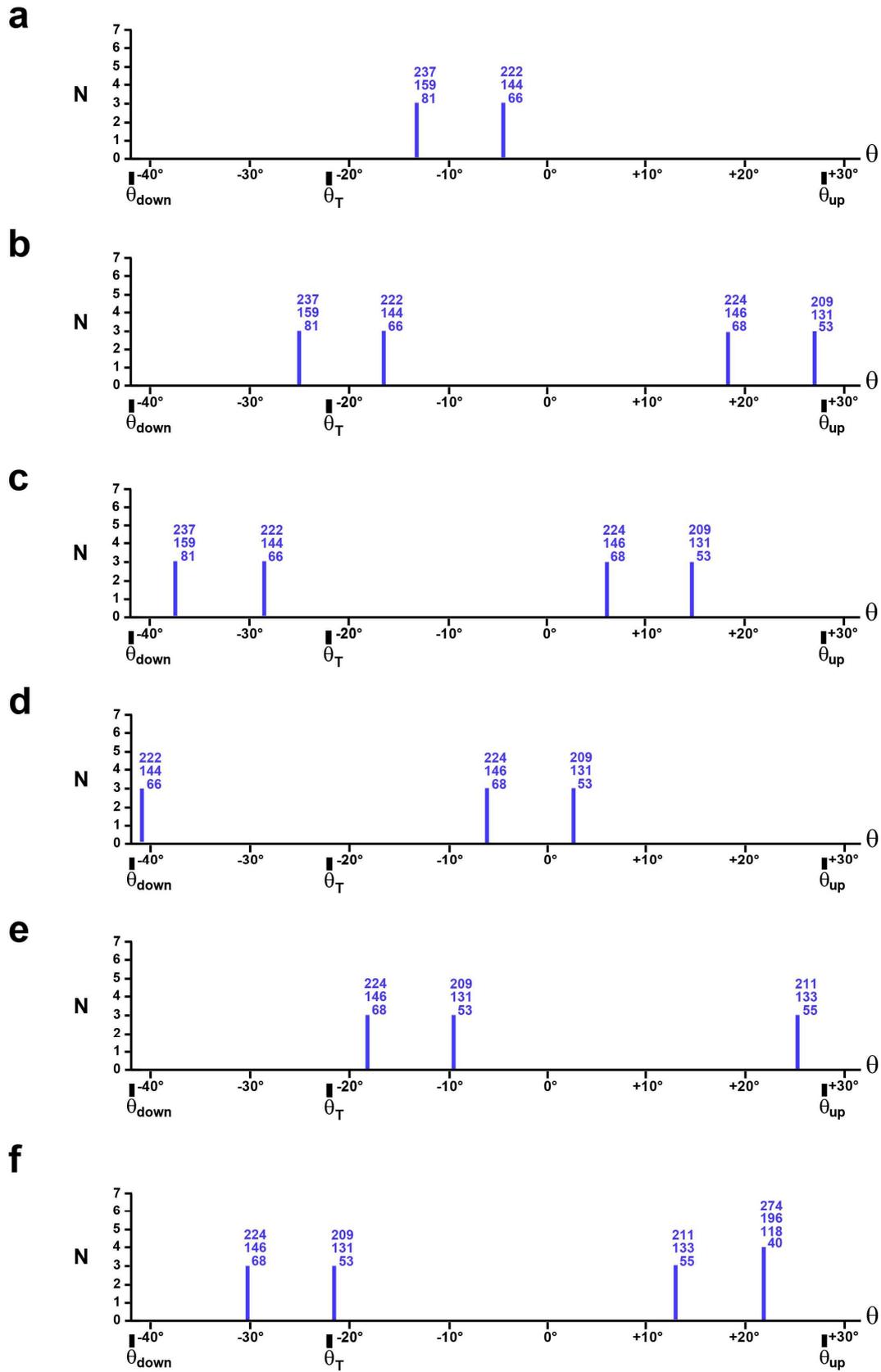
$$78 \cdot L_{\text{Amol}}/2 = 6 \cdot L_{\text{Amotif}} = 5 \cdot \delta X_{\text{Mrow}} = 214.5 \text{ nm} \quad (9)$$

Les égalités de (9) sont signalées à la page 226 dans [13].

Le nombre de Asit pour une même occurrence de  $\theta$  est généralement égal à 3 et de rares fois à 4 (Fig 3a à 3f) ce qui s'explique avec l'égalité (9) puisque :

$$\frac{L_{\text{Mfil}}}{6 \cdot L_{\text{Amotif}}} = \frac{725}{214.5} \approx 3.4 \quad (10)$$

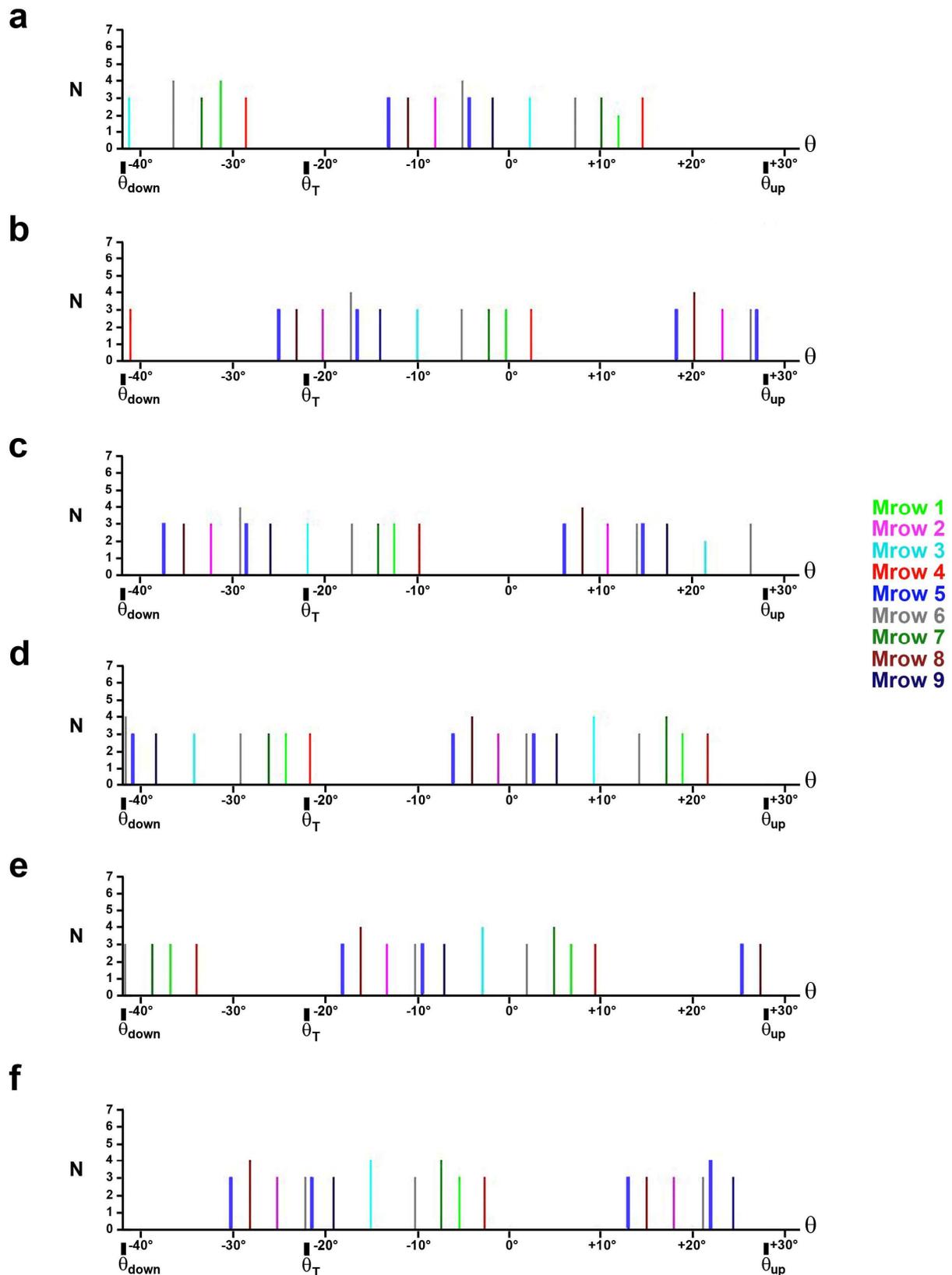
Les constats précédents se reproduisent pour les 8 autres Mrow du Mfil. L'ensemble des possibilités de WS relatives aux 288 têtes d'un Mfil avec les conditions posées en (6), (7) et (8) est présenté dans chacun des 6 graphiques de la Fig 4 associés aux pas pairs de raccourcissement du hs. L'angle  $\theta$  se répartit par valeurs discrètes entre les 2 bornes  $\theta_{\text{down}}$  et  $\theta_{\text{up}}$  de manière relativement homogène avec présence d'un ou deux intervalles vides d'une largeur variant de 15° à 20°.



**Fig 3. Nombres de possibilités de WS pour les 32 têtes de myosine de la Mrow n° 5 avec les conditions :  $\alpha_0 = -5^\circ$ ,  $\beta_0 = 0^\circ$  et  $|\beta| \leq 30^\circ$**

(a) La longueur du hsR est fixée entre 1 et 1.1  $\mu\text{m}$ .

(b), (c), (d), (e) et (f) Après un raccourcissement du hsR égal à 2, 4, 6, 8 et 10 nm, respectivement.



**Fig 4. Nombres de possibilités de WS pour les 288 têtes de myosine appartenant aux 9 Mrow d'un Mfil avec les conditions :  $\alpha_0 = -5^\circ$ ,  $\beta_0 = 0^\circ$  et  $|\beta| \leq 30^\circ$**

(a) La longueur du hsR est fixée entre 1 et 1.1  $\mu\text{m}$ .

(b), (c), (d), (e) et (f) Après un raccourcissement du hsR égal à 2, 4, 6, 8 et 10 nm, respectivement.

Chaque couleur de trait vertical renvoie à la couleur et donc au numéro d'une des 9 Mrow de la légende.

A ce stade, les résultats portent sur un Mfil entouré de 6 Afil. Un hs est composé de plusieurs centaines de Mfil, de 500 Mfil à 2000 Mfil selon la typologie. Dans la réalité, les valeurs géométriques fournies à la Table 1 ne sont pas des constantes absolues mais des données moyennes situées au milieu d'un intervalle de confiance. Consécutivement, les valeurs de  $\theta$  calculées sur la base de ces données doivent *a minima* observer une certaine variabilité. Le nombre entier d'occurrences de  $\theta$  pour les 9 Mrow est appelé «  $N_p$  ». On indice chacune des  $N_p$  angles  $\theta$  dans l'ordre croissant entre  $\theta_{\text{down}}$  et  $\theta_{\text{up}}$  à l'aide de la variable discrète  $\theta_i$ ,  $i$  variant de 1 à  $N_p$ . Dans les exemples de la Fig 4,  $N_p$  est un entier qui varie entre 15 et 20 selon le pas. La variabilité de  $\theta$  est objectivée en attribuant à chaque  $\theta_i$  une densité de probabilité normale de moyenne ( $\theta_i$ ) et d'écart-type commun ( $\sigma_\theta$ ) dont la valeur angulaire correspond dans notre modèle à un raccourcissement du hs ( $\Delta X$ ) égal à 1 nm. La relation (5) apporte :

$$\sigma_\theta = \frac{|\Delta X|}{L_{\text{S1b}} \cdot R_{\text{WS}}} = \left( \frac{1\text{nm}}{9.95\text{nm} \cdot 0.945} \right) \cdot \left( \frac{180^\circ}{\pi} \right) = 6.1^\circ \quad (11)$$

Il reste à déterminer le poids probabiliste à accorder à chacune des  $N_p$  valeurs de  $\theta_i$ . En effet la procédure algorithmique liste tous les cas de WS, et en particulier ceux relatifs à la fixation d'une tête de myosine sur plusieurs Asit voisins sur la même Ahel ; voir en exemple, les duos de Asit numérotés (66 et 68), (144 et 146), (222 et 224) sur les Fig 5b et 5c, ou les duos numérotés (53 et 55), (131 et 133), (209 et 211) sur les Fig 5e et 5f. Or entre les 2 éventualités citées, un seul cas est réalisable.

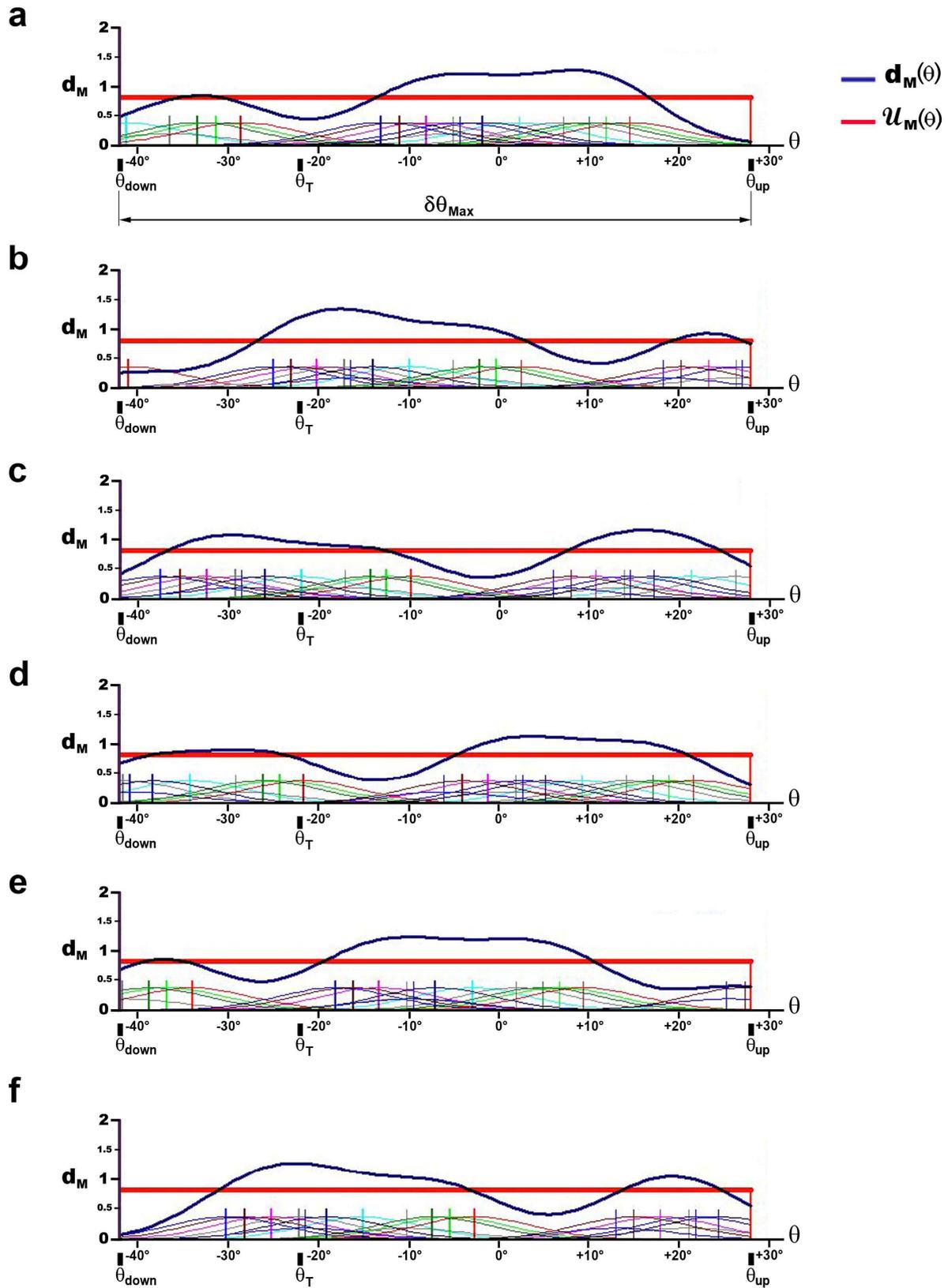
Pour chaque pas de raccourcissement, on définit une fonction ( $f_M$ ) égale à la somme des  $N_p$  gaussiennes centrées chacune sur une des valeurs de  $\theta_i$ . Chaque loi gaussienne est restreinte à l'intervalle  $[\theta_{\text{down}} ; \theta_{\text{up}}]$  et est pondérée par un poids probabiliste ( $p_i$ ). La fonction ( $f_M$ ) se formule :

$$f_M(\theta) = \sum_{i=1}^{N_p} \left( \frac{p_i}{\sigma_\theta \sqrt{2\pi}} \cdot e^{-\frac{(\theta-\theta_i)^2}{2 \cdot \sigma_\theta^2}} \right) \cdot \mathbf{1}_{[\theta_{\text{down}} ; \theta_{\text{up}}]}(\theta) \quad (12)$$

où  $N_p$  est le nombre d'occurrences de  $\theta_i$  correspondant au raccourcissement étudié ;  $p_i$  est égal à 1, 1/2 ou 1/3 selon qu'il existe de 1, 2 ou 3 éventualités de fixation pour une tête en WS sur 1, 2 ou 3 Asit adjacents sur la même Ahel ;  $\sigma_\theta$  est l'écart-type commun donné égal à  $6.1^\circ$  selon (11) ;  $\mathbf{1}$  est la fonction indicatrice présentée en (A2b) dans le Supplément S1.A du Papier 1.

La densité de probabilité ( $d_M$ ) est introduite en normalisant  $f_M$ , soit :

$$d_M(\theta) = \frac{f_M(\theta)}{\int_{\theta_{\text{down}}}^{\theta_{\text{up}}} f_M(\theta) \cdot d\theta} \quad (13)$$



**Fig 5. Densités de probabilité  $d_G$  avec les conditions :  $\alpha_0=-5^\circ$ ,  $\beta_0=0^\circ$  et  $|\beta|\leq 30^\circ$**   
 (a) La longueur du hsR est fixée entre 1 et 1.1  $\mu\text{m}$ .  
 (b), (c), (d), (e) et (f) Après un raccourcissement du hsR égal à 2, 4, 6, 8 et 10 nm, respectivement.

Les calculs des densités énoncées en (12) et (13) sont effectués par programmation informatique pour la position de référence puis pour les 11 raccourcissements du hs. Les tracés des  $N_p$  gaussiennes apparaissent sur les Fig 5a à 5f pour les pas de raccourcissements pairs où la hauteur des gaussiennes est augmentée artificiellement d'un facteur 6 pour des raisons de lisibilité. La densité de probabilité  $d_G$  est représentée par un trait continu bleu sur les 6 graphiques de la Fig 5. Parmi les lois statistiques classiques d'une variable aléatoire continue, la loi la plus probante pour approcher les 12 densités  $d_G$  est la loi uniforme ( $\mathcal{U}_M$ ) qui s'écrit sur l'intervalle  $[\theta_{\text{down}} ; \theta_{\text{up}}]$  :

$$\mathcal{U}_M(\theta) = \frac{1}{\delta\theta_{\text{Max}}} \cdot \mathbf{1}_{[\theta_{\text{down}} ; \theta_{\text{up}}]}(\theta) \quad (14)$$

où  $1/\delta\theta_{\text{Max}} = 0.8185$  avec  $\delta\theta_{\text{Max}} = 70^\circ$  (Table 1), le calcul étant effectué en radian.

La loi uniforme  $\mathcal{U}_M$  donnée en (14) est représentée par un trait continu rouge (Fig 5a à 5f). Le nombre de têtes en WS dépend de nombreux facteurs : taux de calcium, température, présence d'un inhibiteur, pH, etc. Ceci signifie que les conditions testées dans ce paragraphe sont susceptibles d'être modifiées. Dans ce but, nous avons examiné au Supplément S3.H des conditions optimisant le nombre de possibilités de WS, et les conclusions déduites sont identiques. Le supplément S3.H se situe à la fin de l'article.

### **Hypothèse 5 d'uniformité de $\theta$**

De l'hypothèse 4 relative à la géométrisation de l'état WS et avec l'apport des résultats précédents découle la conjecture suivante : si une fibre musculaire est stimulée de manière isométrique et si la longueur de chaque hs est comprise entre 1 et 1.1  $\mu\text{m}$ , alors la distribution des positions angulaires  $\theta$  des leviers appartenant aux têtes de myosine en WS suit la loi uniforme  $\mathcal{U}_M$  sur  $[\theta_{\text{down}} ; \theta_{\text{up}}]$  dans chaque hs.

### **Corolaire d'homogénéité de la loi uniforme**

L'hypothèse d'uniformité vaut pour tout intervalle inclus dans  $[\theta_{\text{down}} ; \theta_{\text{up}}]$ . On peut ainsi définir une loi uniforme ( $\mathcal{U}_L$ ) qui se formule sur l'intervalle  $[\theta_2 ; \theta_1]$  inclus dans l'intervalle  $[\theta_{\text{down}} ; \theta_{\text{up}}]$  :

$$\mathcal{U}_L(\theta) = \frac{1}{\delta\theta_L} \cdot \mathbf{1}_{[\theta_2 ; \theta_1]}(\theta) \quad (15)$$

où  $\theta_1$  et  $\theta_2$  vérifient  $\theta_{\text{down}} \leq \theta_2 < \theta_1 \leq \theta_{\text{up}}$  dans un hsR et  $\theta_{\text{up}} \leq \theta_1 < \theta_2 \leq \theta_{\text{down}}$  dans un hsL ;  $\delta\theta_L = |\theta_2 - \theta_1|$ .

### Application du corollaire

En introduction, il a été mentionné que lors du plateau tétanique deux modèles relatifs à la distribution de l'angle  $\theta$ , l'un uniforme, l'autre gaussien, ont été proposés dans la littérature sur une étendue  $\delta\theta_T$  comprise entre  $40^\circ$  et  $50^\circ$ . Notre propre modèle a consigné une valeur de  $\delta\theta_T$  égale à  $49^\circ$ . Dans un hsR, nous définissons l'angle  $\theta_T$  (T pour Tétanos) tel que :

$$\theta_L = \theta_{up} - \delta\theta_T = 28^\circ - 49^\circ = -21^\circ \quad (16)$$

Parmi les  $N_p$  occurrences comprises entre  $\theta_{down}$  et  $\theta_{up}$ , seules sont retenues les valeurs de  $\theta_i$  comprises entre  $\theta_T$  et  $\theta_{up}$  dont le nombre est égal à  $N_T$  (Fig 4). La variabilité de  $\theta$  est explicitée en attribuant aux  $N_T$   $\theta_i$  une densité de probabilité normale de moyenne  $\theta_i$  et d'écart-type commun  $\sigma_\theta$ . On définit la fonction ( $f_T$ ) égale à la somme des  $N_T$  gaussiennes restreintes à l'intervalle  $[\theta_T; \theta_{up}]$ , pondérées d'un poids probabiliste ( $p_i$ ) :

$$f_T(\theta) = \sum_{i=1}^{N_T} \left( \frac{p_i}{\sigma_\theta \sqrt{2\pi}} \cdot e^{-\frac{(\theta-\theta_i)^2}{2\cdot\sigma_\theta^2}} \right) \cdot \mathbf{1}_{[\theta_T; \theta_{up}]}(\theta) \quad (17)$$

où  $\sigma_\theta$  est l'écart-type commun égal à  $6.1^\circ$  pour les mêmes raisons indiquées en (12).

La densité de probabilité  $d_T(\theta)$  est calculée en normalisant  $f_T(\theta)$ , soit :

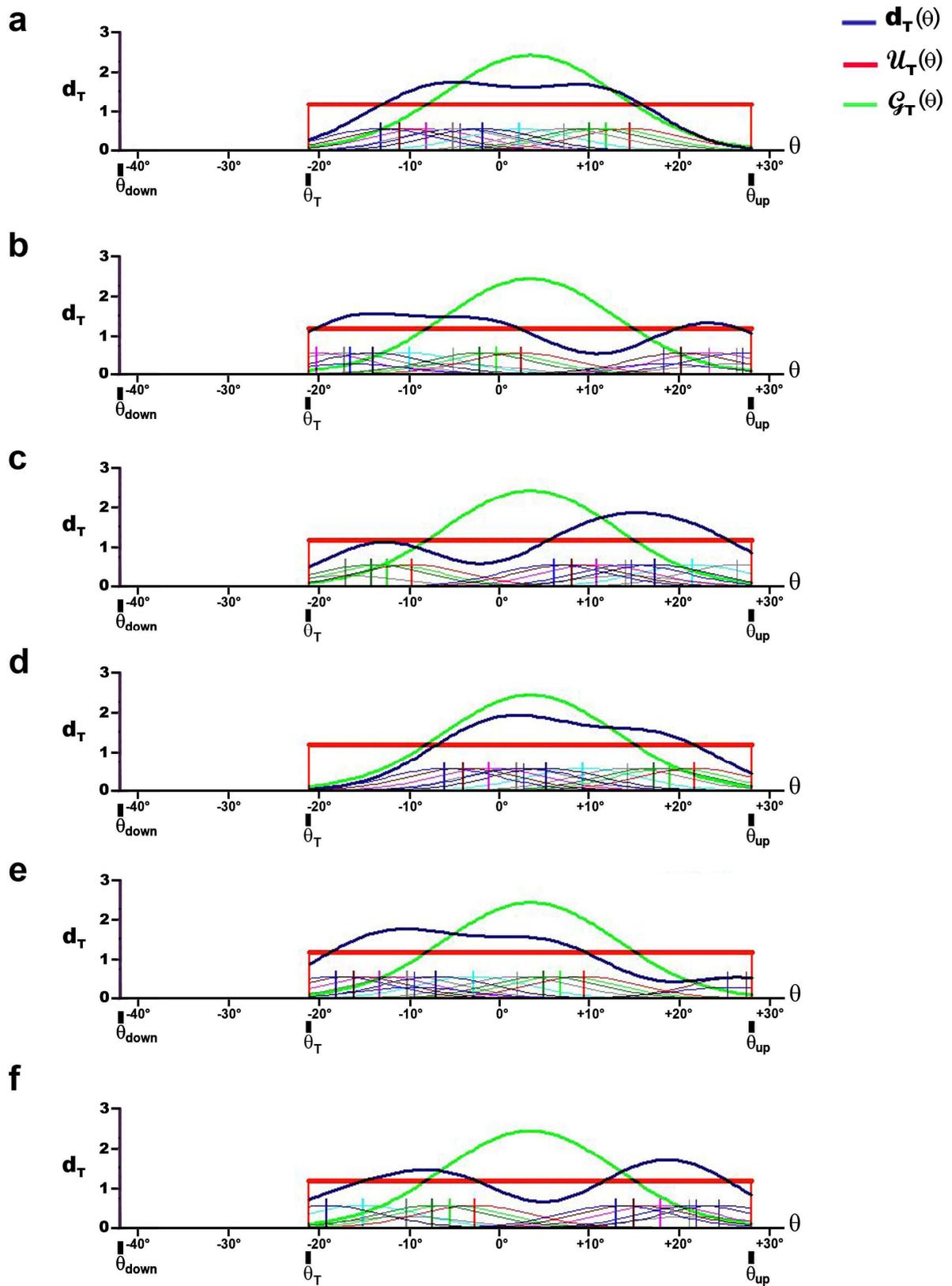
$$d_T(\theta) = \frac{f_T(\theta)}{\int_{\theta_{down}}^{\theta_{up}} f_T(\theta) \cdot d\theta} \quad (18)$$

Les calculs de (17) et (18) sont effectués par programmation informatique pour la position de référence puis pour les 11 raccourcissements. La densité  $d_T$  est représentée par un trait continu bleu (Fig 6a à 6f). Conformément aux observations expérimentales, nous avons testé les modèles uniforme et gaussien.

La loi uniforme ( $\mathcal{U}_T$ ) se formule sur l'intervalle  $[\theta_T; \theta_{up}]$  :

$$\mathcal{U}_T(\theta) = \frac{1}{\delta\theta_T} \cdot \mathbf{1}_{[\theta_T; \theta_{up}]}(\theta) \quad (19)$$

où  $1/\delta\theta_T = 1.1693$  avec  $\delta\theta_T = 49^\circ$ .



**Fig 6. Densités de probabilité  $d_T$  avec les conditions :  $\alpha_0=-5^\circ$ ,  $\beta_0=0^\circ$  et  $|\beta|\leq 30^\circ$**   
 (a) La longueur du hsR est fixée entre 1 et 1.1  $\mu\text{m}$ .  
 (b), (c), (d), (e) et (f) Après un raccourcissement du hsR égal à 2, 4, 6, 8 et 10 nm, respectivement.

La loi gaussienne ( $\mathcal{G}_T$ ) restreinte à l'intervalle  $[\theta_T ; \theta_{up}]$  s'écrit :

$$\mathcal{G}_T(\theta) = \frac{1}{\sigma_G \sqrt{2\pi}} \cdot e^{-\frac{(\theta-\theta_0)^2}{2\sigma_G^2}} \cdot \mathbf{1}_{[\theta_T; \theta_{up}]}(\theta) \quad (20)$$

où  $\theta_0$  est la moyenne sur laquelle est centrée la gaussienne, i.e. le milieu de l'intervalle  $[\theta_T ; \theta_{up}]$  :

$$\theta_0 = (\theta_T + \theta_{up}) / 2 = 3.5^\circ$$

$\sigma_G$  est l'écart-type calculé de manière à ce que l'intervalle  $[\theta_T ; \theta_{up}]$  contienne au moins 99% des valeurs afin que  $\mathcal{G}_T$  soit représentative d'une densité de probabilité, soit :

$$\sigma_G = 24.5^\circ / 2.576 = 9.5^\circ$$

Sur les 6 graphiques de la Fig 6 correspondant à la position de référence et aux raccourcissements pairs, la loi uniforme est tracée avec un trait épais rouge et la gaussienne avec un trait épais vert. Par procédure algorithmique, les écarts  $|d_T(\theta) - \mathcal{U}_T(\theta)|$  et  $|d_T(\theta) - \mathcal{G}_T(\theta)|$  sont sommés pour 100 valeurs de  $\theta$  comprises entre  $\theta_T$  et  $\theta_{up}$  et incrémentées du même pas. Le total des écarts du modèle gaussien est deux fois supérieur à celui des écarts du modèle uniforme. Ce résultat est retrouvé pour les conditions optimisées qui sont testées au Supplément S3.H (Fig H5). A nouveau la loi uniforme prévaut sur les autres lois statistiques et l'hypothèse 5 s'applique à tout intervalle compris entre  $\theta_{up}$  et  $\theta_{down}$ .

## Discussion

### Variabilité des données et stabilité du modèle

Une batterie d'essais a été conduite en recourant à d'autres valeurs assignées aux paramètres constitutifs du modèle fournis à la Table 1, variables utilisées dans les procédures algorithmiques comme les angles  $\alpha_0$  et  $\beta_0$ , la position de départ du Mfil par rapport aux Afil, la distance inter-filamentaire, les longueurs de S1b et de S2, la position du point B relativement au Asit, etc. Chacun des essais a conclu à des résultats similaires à ceux mentionnés précédemment.

Le modèle repose sur différents présupposés : 1/ tous les Afil sont identiques, 2/ tous les Mfil sont identiques, 3/ les paramètres géométrisant un hs de vertébré prennent des valeurs constantes durant les expérimentations, i.e. les elongations, torsions et autres déformations spatiales des éléments constitutifs des hs sont négligées, 4/ la distance inter-filamentaire est fixe, 5/ l'égalité (9) qui est à l'origine du caractère discret et répétitif des occurrences angulaires  $\theta_i$  est censée être vérifiée à tout instant. A ces objections, nous répondons que toute modification qui corrompt notre modélisation de l'architecture d'un hs entraîne *ipso facto* une augmentation du nombre  $N_p$  des positions angulaires  $\theta_i$ , ce qui se traduit mathématiquement par une uniformisation de la densité de la variable aléatoire discrète  $\theta$  entre les 2 bornes  $\theta_{down}$  et  $\theta_{up}$ . Les écarts entre les densités  $d_M$  et  $\mathcal{U}_M$ , d'une part, et  $d_T$  et  $\mathcal{U}_T$ , d'autre part, tendent à se réduire, confortant ainsi l'hypothèse 5 énoncée.

### **Uniformité de la distribution lors du plateau tétanique en conditions isométriques**

Le corolaire de l'hypothèse 5 spécifie que l'uniformité s'applique à tout intervalle angulaire compris entre  $\theta_{up}$  et  $\theta_{down}$  et donc à l'intervalle  $\delta\theta_T$  compris entre  $\theta_{up}$  et  $\theta_T$  (Fig 5), postulat en adéquation avec plusieurs observations expérimentales [9,12]. Il est à noter que le modèle concurrent gaussien est souvent utilisé de manière incorrecte car l'écart-type  $\sigma_G$  introduit dans la loi est égal, voir supérieur, à  $\delta\theta_T/2$  ; aussi l'intervalle de confiance à 99% devient dans ce cas :  $[-2.576 \cdot \delta\theta_T/2 ; +2.576 \cdot \delta\theta_T/2]$ , i.e. plus du double de l'étendue de l'intervalle annoncé.

L'hypothèse d'uniformité présente une autre conséquence : si l'angle  $\theta$  est considéré comme une variable aléatoire discrète, alors le nombre de têtes est identique dans tous les hs de la fibre téтанisée de manière maximale en conditions isométriques. Ce résultat sera démonté par les lois de la mécanique classique dans le Papier compagnon 4. Ce constat est admis implicitement par d'autres chercheurs [3,10,15,16].

### **L'hypothèse d'uniformité reste valide avec des hs de longueurs différentes**

L'hypothèse est formulée à partir de 11 raccourcissements d'une longueur totale de 11 nm à partir d'une position initiale du Mfil par rapport au Afil, position donnée égale à 34.5 nm. D'autres valeurs comprises dans l'intervalle  $] 0 ; L_{Amotif} ]$  ont été testées et la conclusion reste inchangée. Nous en déduisons que certains hs peuvent présenter la même distribution uniforme tout en ayant une longueur différente, variable entre 1 et 1.1  $\mu\text{m}$ . L'hypothèse 5 apporte une explication à la non-uniformité de la longueur du sarcomère observée durant le plateau tétanique en conditions isométriques [1,2].

Ce résultat explique pourquoi après une perturbation par un échelon de longueur, la tension remonte toujours vers une valeur quasi égale à celle de la tension isométrique tétanique de référence ( $T_0$ ), car *in fine* on retrouve la même loi uniforme sur  $\delta\theta_T$  qui était présente dans tous les hs durant le plateau précédant la perturbation (voir Papier compagnon 5). Nous rappelons que l'absence de têtes en WS pour  $\theta$  compris entre  $\theta_{down}$  et  $\theta_T$  lors du plateau tétanique isométrique provient du détachement lent, événement étudié dans le Supplément S1.B du Papier 1.

### **Le nombre de têtes en WS varie proportionnellement à la longueur du hs**

Les densités de probabilité  $d_G$  ont été déterminées comme des fonctions des occurrences  $\theta_i$  mais sans que la répétition des  $\theta_i$  selon l'égalité (10) ne soit prise en compte; conséquemment l'hypothèse d'uniformité de  $\theta$  s'étend à n'importe quelle zone de recouvrement Afil/Mfil comprise entre 0 et  $L_{Mfil}=725$  nm. Il en ressort que le nombre de têtes de myosine en WS doit décroître linéairement avec la longueur de la zone de recouvrement, i.e. avec la longueur du sarcomère lorsque celle-ci est comprise entre 2.2 et 3.3  $\mu\text{m}$  [3].

## Nombre de WS par hs

Le pourcentage de têtes en WS (pWS) durant le plateau tétanique en conditions isométriques est donné inférieur à 20 % pour certains auteurs [5,17,18], égal ou inférieur à 43% pour d'autres [19]. Depuis une dizaine d'années, un consensus apparent se fait autour de la valeur de 30% [10,16,20,21]. Il est notable que ces chiffres se rapportent à des expérimentations réalisées à basse température entre 0°C à 6°C et qu'il n'est jamais clairement précisé si le pourcentage est calculé sur le nombre total de molécule de myosine (144 par hs) ou sur le nombre total de têtes de myosine (288 par hs).

La tension mesurée durant le plateau tétanique d'une fibre stimulée isométriquement double lorsque la température expérimentale augmente de 0°C à 30°C [22,23]. Comme la tension de la fibre stimulée est supposée dépendre du nombre de têtes en WS [10,16], il est logique de supposer qu'il y a environ deux fois plus de têtes à température élevée qu'à température basse.

A ces fins nous avons calculé au Paragraphe H.3 du Supplément S3.H plusieurs pourcentages théoriques en isométrie tétanique sur l'intervalle  $\delta\theta_T$  (pWS<sub>T</sub>) égal pour l'un à 22% avec l'égalité de Laplace et pour l'autre à 25% (moyenne au bas de la colonne « conditions optimisées » de la Table H2). On note que l'on obtient un pourcentage de 13%, soit deux fois moindre pour la moyenne de la colonne « conditions normales » (Table H2).

## Conclusion

Dans notre modèle, le WS est considéré comme un état purement mécanique (Fig B1 du Supplément S1.B du Papier 1) mais la préparation du WS possède une composante de nature entropique. La première manifestation du caractère entropique de la contraction musculaire se trouve dans la distribution uniforme et donc aléatoire de l'orientation des leviers S1b formulée avec l'hypothèse 5.

## Informations supplémentaires (à lire après les références de l'article)

**Supplément S3.G** détaille le calcul des angles  $\alpha$  et  $\beta$

G.1 Description géométrique idéalisée d'un demi-sarcomère de vertébré avec Fig G1 et G2, Table G1

G.2 Calcul de de l'indice k, numéro du kite où se trouve la rangée Mrow n° r avec Fig G3

G.3 Détermination des angles  $\alpha$  et  $\beta$  avec Fig G4 et Table G2

Références du Supplément S3.G

**Supplément S3.H** teste de nouvelles conditions en optimisant les possibilités de WS

H.1 Densités de probabilité de  $\theta$  en conditions « optimisées » sur  $\delta\theta_{Max}$  avec Fig H1, H2 et H3

H.2 Densités de probabilité de  $\theta$  en conditions « optimisées » sur  $\delta\theta_T$  avec Fig H4 et H5

H.3 Calcul du pourcentage maximal de têtes de myosine en WS avec Table H1 et H2

## Références

1. **Edman KA, Reggiani C (1984)** Redistribution of sarcomere length during isometric contraction of frog muscle fibres and its relation to tension creep. *J Physiol* 351: 169-198.
2. **Pavlov I, Novinger R, Rassier DE (2009)** Sarcomere dynamics in skeletal muscle myofibrils during isometric contractions. *J Biomech* 42: 2808-2812.
3. **Gordon AM, Huxley AF, Julian FJ (1966)** The variation in isometric tension with sarcomere length in vertebrate muscle fibres. *J Physiol* 184: 170-192.
4. **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.
5. **Corrie JE, Brandmeier BD, Ferguson RE, Trentham DR, Kendrick-Jones J, et al. (1999)** Dynamic measurement of myosin light-chain-domain tilt and twist in muscle contraction. *Nature* 400: 425-430.
6. **Hopkins SC, Sabido-David C, van der Heide UA, Ferguson RE, Brandmeier BD, et al. (2002)** Orientation changes of the myosin light chain domain during filament sliding in active and rigor muscle. *J Mol Biol* 318: 1275-1291.
7. **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.
8. **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.
9. **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.
10. **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.
11. **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.
12. **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.
13. **Squire JM, Knupp C (2005)** X-ray diffraction studies of muscle and the crossbridge cycle. *Adv Protein Chem* 71: 195-255.
14. **Squire JM, Al-Khayat HA, Knupp C, Luther PK (2005)** Molecular architecture in muscle contractile assemblies. *Adv Protein Chem* 71: 17-87.
15. **Huxley AF (1957)** Muscle structure and theories of contraction. *Prog Biophys Biophys Chem* 7: 255-318.
16. **Tsaturyan AK, Bershitsky SY, Koubassova NA, Fernandez M, Narayanan T, et al. (2011)** The fraction of myosin motors that participate in isometric contraction of rabbit muscle fibers at near-physiological temperature. *Biophys J* 101: 404-410.
17. **Huxley HE, Faruqi AR, Kress M, Bordas J, Koch MH (1982)** Time-resolved X-ray diffraction studies of the myosin layer-line reflections during muscle contraction. *J Mol Biol* 158: 637-684.
18. **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.
19. **Linari M, Dobbie I, Reconditi M, Koubassova N, Irving M, et al. (1998)** The stiffness of skeletal muscle in isometric contraction and rigor: the fraction of myosin heads bound to actin. *Biophys J* 74: 2459-2473.

20. **Linari M, Caremani M, Piperio C, Brandt P, Lombardi V (2007)** Stiffness and fraction of Myosin motors responsible for active force in permeabilized muscle fibers from rabbit psoas. *Biophys J* 92: 2476-2490.
21. **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.
22. **Tsaturyan AK, Bershitsky 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.
23. **Ranatunga KW (2010)** Force and power generating mechanism(s) in active muscle as revealed from temperature perturbation studies. *J Physiol* 588: 3657-3670.

## Supplément S3.G

L'architecture d'un demi-sarcomère (hs) de vertébré présentée ici se conforme aux descriptions classiques [1,2,3,4]. La longueur du sarcomère est présumée varier sur l'étendue de longueur où la zone de recouvrement inter-filamentaire des têtes de myosines est maximale [5,6] ; comme une majorité d'expérimentations sont réalisées avec des fibres de grenouilles, nous retenons les bornes 2 et 2.2  $\mu\text{m}$  pour l'étendue de longueur de référence d'un sarcomère individuel [5].

Les définitions des sigles apparaissant dans le texte sont précisées à la Table G1.

### G.1 Description géométrique d'un demi-sarcomère « idéalisé »

Dans le plan de coupe d'un hs représenté par le plan transversal  $O_{\text{Mfil}}Y^{\circ}Z^{\circ}$  (Fig G1), un filament de myosine (Mfil) est modélisé par un rond rouge. Chaque Mfil se situe au centre d'un hexagone régulier dont chacun des 6 sommets est occupé par le centre d'un Mfil adjacent. L'hexagone est formé de 6 triangles équilatéraux (Fig G1 ; traits violets) dont chaque orthocentre coïncide avec le centre d'un filament d'actine (Afil) modélisé par un rond vert. La réunion de ces 6 orthocentres forme un nouvel hexagone régulier (Fig G1; pointillés verts) qui se compose de 6 quadrilatères en forme de cerfs-volants (*kite*) numérotés de 1 à 6 dans le sens trigonométrique. Les axes longitudinaux d'un Mfil et d'un Afil sont parallèles à  $O_{\text{Mfil}}X$ , l'axe longitudinal du hs, et perpendiculaires au plan  $O_{\text{Mfil}}Y^{\circ}Z^{\circ}$  (Fig G2b). Un Mfil est constitué de 3 hélices (Mhel) intercalées formant 9 rangées (Mrow) parallèles à l'axe longitudinal ; les 9 Mrow sont représentées par 9 traits rouges rayonnants autour de chaque Mfil sur les Fig G1 et G2a, et par 9 lignes verticales et parallèles sur la Fig G2b. Une molécule de myosine est nommée « Mmol » et chaque Mrow présentent 16 Mmol espacées de  $\delta X_{\text{Mmol}}$  pour un total de 144 Mmol par Mfil (Fig G2b et Table G1). Dans notre modèle de hs idéalisé, tous les Mfil sont identiques avec la même orientation (Fig G1), i.e. chacune des 9 Mrow de chaque Mfil présente un angle  $\alpha_C$  identique par rapport à l'axe de référence  $O_{\text{Mfil}}Y^{\circ}$ .

L'angle  $\alpha_C$  se calcule selon :

$$\alpha_C(r) = \alpha_0 + (r-1) \cdot \alpha_{\text{Mrow}} \quad (\text{GI})$$

où  $r$  est le numéro de Mrow qui varie de 1 à 9 ;  $\alpha_0$  est la valeur de  $\alpha$  relative à la Mrow n° 1 située dans le kite n° 1 avec  $\alpha_0 \in [ -\alpha_{\text{Mrow}}/2 ; +\alpha_{\text{Mrow}}/2 [$  ;  $\alpha_{\text{Mrow}}$  est l'angle constant entre 2 Mrow adjacentes dans le plan transversal  $O_{\text{Mfil}}Y^{\circ}Z^{\circ}$  tel que  $\alpha_{\text{Mrow}} = 360^{\circ}/9 = 40^{\circ}$  ; le zéro angulaire correspond à l'axe  $O_{\text{Mfil}}Y^{\circ}$  de la Fig G1.

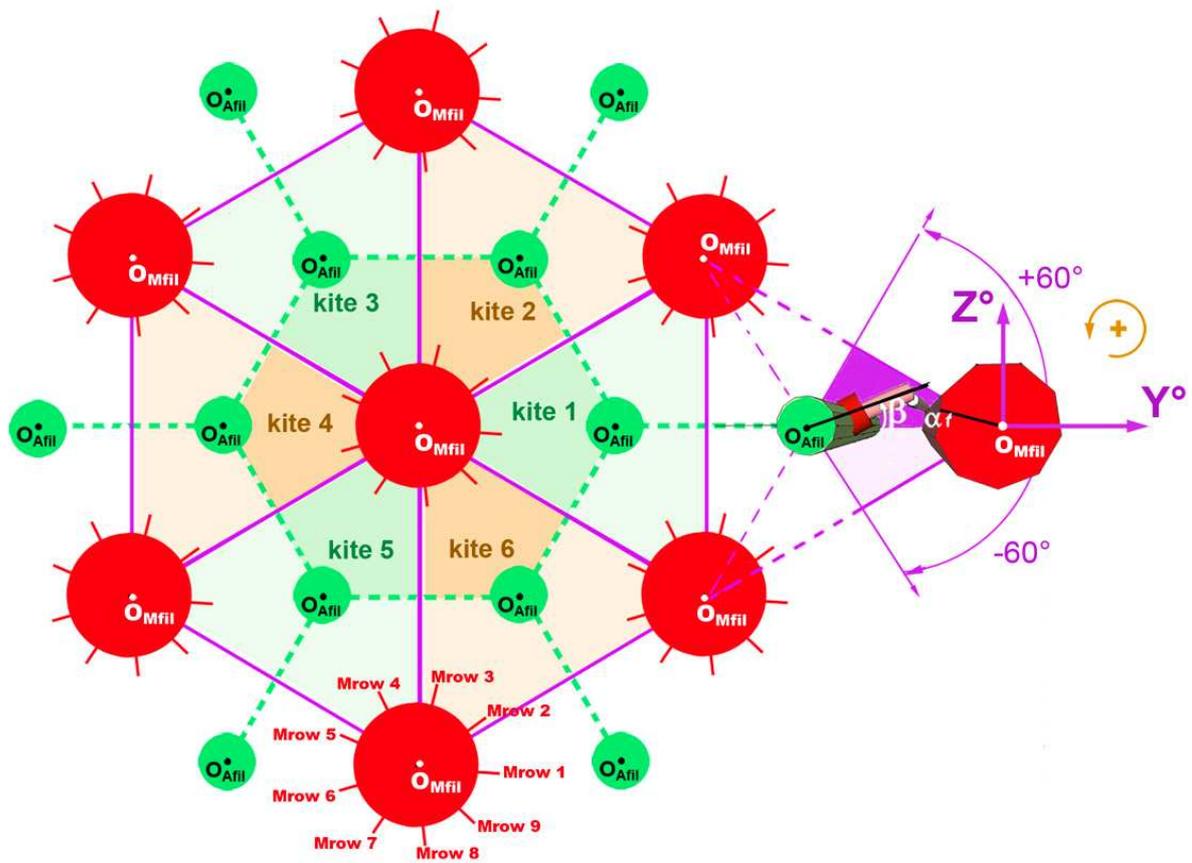
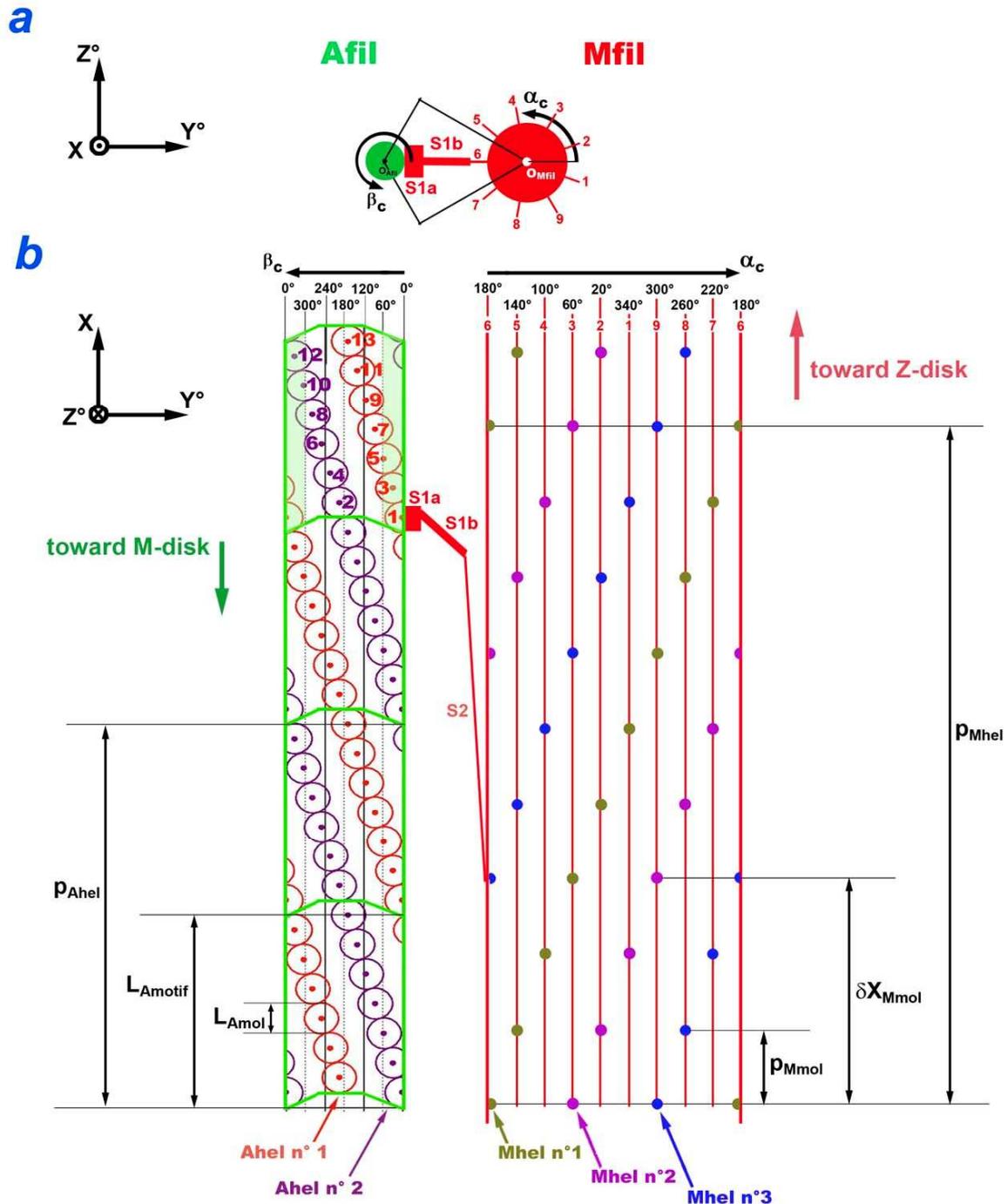


Figure G1. Maillages hexagonaux des filaments d'actine et de myosine inter-digités dans un demi-sarcomère de vertébré.

**Table G1 : Données géométriques et numériques caractéristiques des filaments de myosine (Mfil) et d'actine (Afil) dans un demi-sarcomère (hs) de muscle squelettique; valeurs d'après [2].**

	<b>Sigle</b>	<b>Définition</b>	<b>Valeur</b>	<b>Formule</b>
<b>Mfil</b>	$L_{Mfil}$	Longueur du Mfil sans la zone nue	725 nm	
	$r_{Mfil}$	Rayon du Mfil (hors zone nue)	7.5 nm	
	$Mhel$	Hélice du Mfil		
	$N_{Mhel}$	Nombre de Mhel coaxiales du Mfil	3	
	$p_{Mhel}$	Pas d'une Mhel	128.7 nm	$= p_{Mmol} \cdot N_{Mrow}$
	$p_{Mmol}$	Selon $O_{Mfil}X$ , pas entre 2 Mmol successives appartenant à la même Mhel	14.3 nm	$= p_{Mhel} / N_{Mrow}$
	$Mrow$	Rangée de 16 Mmol liées par S2 à un Mfil sur une même longitude parallèle à l'axe $O_{Mfil}X$		
	$N_{Mrow}$	Nombre de Mmol par tour de Mhel Nombre de Mrow par Mfil	9	
	$\alpha_{Mrow}$	Angle entre 2 Mrow adjacentes dans le plan transversal $O_{Mfil}Y^*Z^*$	40°	$= 360^\circ / N_{Mrow}$
	$\delta X_{Mmol}$	Selon $O_{Mfil}X$ , distance entre 2 Mmol adjacentes dans une même Mrow	42.9 nm	$= p_{Mhel} / N_{Mhel}$ $= p_{Mmol} \cdot N_{Mhel}$
	$N_{Mmol,Mrow}$	Nombre de Mmol par Mrow	16	$= L_{Mfil} / \delta X_{Mmol}$
	$N_{Mmol}$	Nombre de Mmol par Mfil	144	$= N_{Mmol,Mrow} \cdot N_{Mrow}$
$N_{S1}$	Nombre de têtes de myosine II par Mfil	288	$= 2 \cdot N_{Mmol}$	
<b>Afil</b>	$L_{Afil}$	Longueur du Afil	1000 nm	
	$r_{Afil}$	Rayon du Afil	3.5 nm	
	$Ahel$	Hélice entrelacée du Afil		
	$N_{Ahel}$	Nombre de Ahel	2	
	$Amotif$	Motif hélicoïdal et itératif du Afil formé par (13/6) Amol : 7 Amol appartiennent à l'une des Ahel et 6 à l'autre Ahel, puis alternativement de motif en motif successifs		
	$N_{Amol,Amotif}$	Nombre de Amol par tour de Ahel ou par Amotif	13	
	$L_{Amol}$	Longueur selon $O_{Afil}X$ d'une Amol	5.5 nm	$L_{Amol}$
	$L_{Amotif}$	Longueur de Amotif	35.75 nm	$= N_{Amol,Amotif} \cdot L_{Amol} / 2$
	$p_{Ahel}$	Pas de Ahel	71.5 nm	$= N_{Amol,Amotif} \cdot L_{Amol}$
	$\beta_{Asit}$	Angle entre 2 Asit successifs situés sur 2 Amol appartenant à la même Ahel dans le plan transversal $O_{Afil}Y^*Z^*$	27.7°	$= 360^\circ / N_{Amol,Amotif}$
	$N_{Amotif}$	Nombre de Amotif par Afil	~28	$= L_{Afil} / L_{Amotif}$
	$N_{Amol,Ahel}$	Nombre de Amol par Ahel	~180	$= L_{Afil} / L_{Amol}$
	$N_{Amol}$ $N_{Asit}$	Nombre de Amol ou de Asit par Afil	~360	$= N_{Amol,Ahel} \cdot N_{Ahel}$ $= N_{Amol,Amotif} \cdot N_{Amotif}$



**Fig G2. Un filament de myosin (Mfil) et un filament d'actine (Afil) relié par une tête de myosine en WS avec  $\alpha_0 = -20^\circ$  et  $\beta_0 = 0^\circ$ .**

(a) Plan de coupe dans  $OY^\circ Z^\circ$  du Mfil et Afil localisés dans le *kite* n° 4 ; la tête de myosine en WS appartient à la Mrow n° 6 et est liée fortement au Asit n° 1. (b) Mfil et Afil déroulés dans le plan  $OXY^\circ$ . Chaque cercle rouge ou mauve du Afil représente une Amol. Les points de couleur kaki, mauve ou bleu présents sur le Mfil correspondent aux liaisons rotule des tiges S2 des Mmol.

Une molécule d'actine est nommée « Amol ». Un Afil est constitué de 2 hélices entrelacées (Fig G2b ; Ahel 1 et Ahel 2). Sur un Afil, on observe la répétition (28 fois) d'un même motif délimité par un trait épais vert sur la Fig G2b, nommé « Amotif », constitué de (13/6) Amol [2,7]. Au total, il y a environ 360 Amol par Afil (Table G1). A la surface de chaque Amol est présent un site de fixation destiné à la tête de myosine, ce site est nommé « Asit ». Pour chaque Amotif se présentent 13 Asit numérotés de 1 à 13 (Fig G2b).

Dans notre modèle idéalisé, tous les Afil sont identiques avec la même orientation (Fig G1), i.e. les 13 Asit d'un Amotif présentent 13 angles  $\beta_C$  constants relativement à  $O_{Afil}Y^\circ$ , formulés selon :

$$\beta_C(s) = \beta_0 + \left[ \frac{(s-1) + 13 \cdot \mathbf{1}_{h=2}}{2} \right] \cdot \beta_{Asit} \quad (G2)$$

où s est l'indice du Asit variant de 1 à 13 par ordre d'abscisse croissante sur l'axe  $O_{Afil}X$  (colonnes 1 et 3 de la Table G2) ;  $\beta_0 \in [-\beta_{Asit}/2 ; +\beta_{Asit}/2 [$  ;  $\beta_{Asit}$  est l'angle constant entre 2 Asit successifs sur la même Ahel dans le plan transversal  $O_{Mfil}Y^\circ Z^\circ$  tel que  $\beta_{Asit} = 360^\circ/13 = 27.7^\circ$  ; h est le numéro de Ahel égal à 1 ou 2 (Table G2 ; col 2) ;  $\mathbf{1}$  est la fonction indicatrice définie en (A2b) dans le Supplément S1.A du Papier compagnon 1.

Les 13 valeurs de  $\beta_C$  apparaissent à la colonne 4 de la Table G2 pour le cas particulier «  $\beta_0=0^\circ$  ».

## G.2 Calcul de l'indice k du kite où se trouve la Mrow n° r

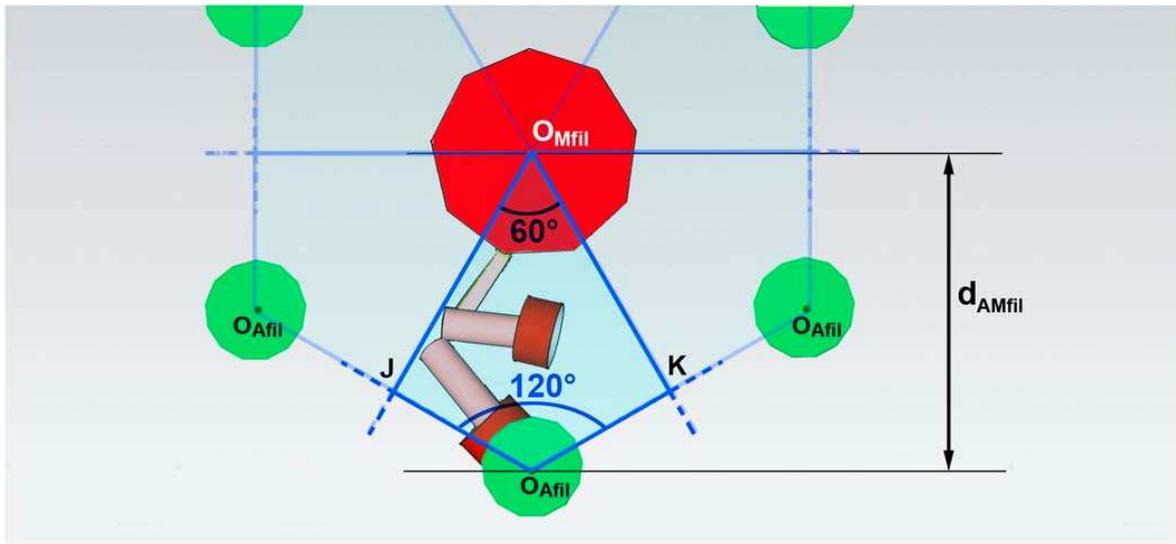
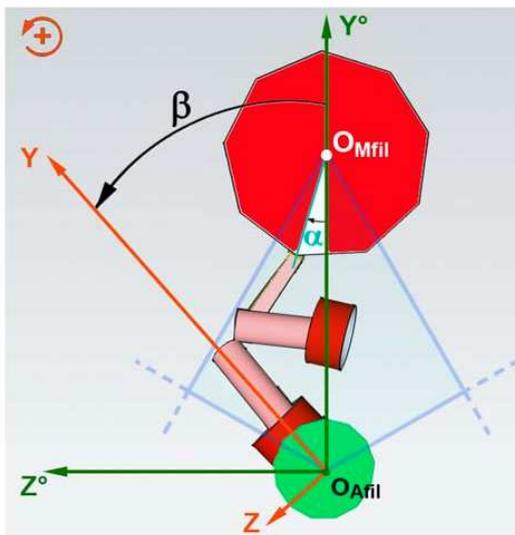
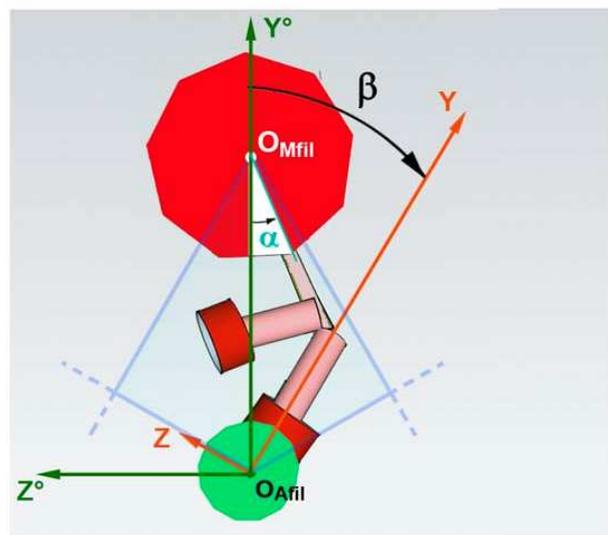
Chaque tête en *working stroke* (WS) occupe un kite, dont les 4 sommets sont  $O_{Mfil}$ ,  $O_{Afil}$ , J et K (Fig G3a). Les deux points J et K sont les milieux des segments réunissant  $O_{Afil}$  aux centres des deux Afil adjacents à droite et à gauche, respectivement. Quelque soit la distance entre  $O_{Mfil}$  et  $O_{Afil}$ , l'angle formé par les 2 segments  $O_{Mfil}J$  et  $O_{Mfil}K$  est égal à  $60^\circ$  et l'angle formé par les 2 segments  $O_{Afil}J$  et  $O_{Afil}K$  est égal à  $120^\circ$  (Fig G3a).

L'indice k du kite dans lequel se situe la Mrow n° r se formule :

$$k(r) = \text{int} \left( \frac{\alpha_C(r) + 30^\circ}{60^\circ} \right) + 1 \quad (G3)$$

où r est le numéro de la Mrow variant de 1 à 9 ; le sigle « int » signifie partie entière ;  $\alpha_C(r)$  est l'angle défini en (G1).

Dans le cas particulier où  $r=9$  et  $\alpha_C(9) \geq 330^\circ$ , le calcul en (G3) fournit un indice k égal à 7 qui de fait correspond au kite n° 1.

**a****b****c**

**Figure G3. Angles  $\alpha$  et  $\beta$  exprimés relativement à la diagonale  $O_{Afil}O_{Mfil}$  du kite associé à la molécule de myosine dont une des 2 têtes de myosine se trouve en WS.**

(a) Quadrilatère en forme de cerf volant (*kite*) associé à une Mrow. (b) Cas 1 où la tête en WS est située à gauche relativement à  $O_{Afil}O_{Mfil}$  avec «  $-30^\circ \leq \alpha < 0^\circ$  » et «  $0^\circ \leq \beta < +60^\circ$  ». (c) Cas 2 où la tête en WS est située à droite relativement à  $O_{Afil}O_{Mfil}$  avec «  $0^\circ \leq \alpha < +30^\circ$  » et «  $-60^\circ \leq \beta < 0^\circ$  ».

### G.3 Détermination des angles $\alpha$ et $\beta$

La droite  $O_{Mfil}O_{Afil}$  est un axe de symétrie du *kite*, qui sert d'axe de référence, à la fois, pour l'angle  $\alpha$  de la Mrow à laquelle appartient la tête en WS, et pour l'angle  $\beta$  du Asit auquel S1a est fortement lié (Fig G1, G3b et G3c). Les angles  $\alpha$  et  $\beta$  sont calculés par rapport à la diagonale du *kite* n° k où sont positionnés la Mrow n° r et le Asit n° s.

#### G.3.1 Calcul de $\alpha$

L'angle  $\alpha$  correspondant à la diagonale du *kite* n° 1 est égal à  $0^\circ$  et les diagonales de 2 *kites* adjacents sont espacés de  $60^\circ$  (Fig G1 et G3a). Ainsi l'angle  $\alpha$  d'une tête de myosine en WS appartenant à la Mrow n° r se calcule par rapport à la diagonale du *kite* n° k selon (G1) :

$$\alpha(r) = \alpha_0 + (r - 1) \cdot \alpha_{Mrow} - [k(r) - 1] \cdot 60^\circ \quad (G4)$$

où  $k(r)$  est défini en (G3).

Il est à noter :

$$\forall \alpha_0 \in [-20; +20[^\circ, \quad \alpha \in [-30; +30[^\circ \quad (G5)$$

#### G.3.2 Calcul de $\beta$

La tête en WS appartenant à la Mrow n° r est localisée dans un des 6 *kites* d'indice k. Chaque *kite* a pour sommet commun  $O_{Mfil}$ , le centre du Mfil, et pour sommet opposé un des 6 centres des 6 Afil entourant le Mfil (Fig G1 et G4). L'angle  $\beta_C$  du Asit sur lequel la tête est fixée doit appartenir à la zone vert-grisé propre à chacun des 6 Afil (Fig G4). Cette zone est comprise entre deux bornes indiquées à la Fig. G4. On introduit l'entier « m » tel que :

$$m = (k + 2) \cdot \text{mod } 6 \quad (G6)$$

où k est le numéro du *kite* calculé en (G3).

A l'appui de la Fig G4, l'angle  $\beta_C$  du sitA n° s localisé dans le *kite* k doit vérifier les conditions suivantes:

$$[(m - 1) \cdot 60^\circ] \leq \beta_C(s) < [(m + 1) \cdot 60^\circ] \quad (G7)$$

Comme l'angle de la diagonale de chaque *kite* se trouve au milieu de l'intervalle défini par les 2 bornes données en (G7), l'angle  $\beta_C$  correspondant à cette diagonale est égal à  $(m \cdot 60^\circ)$  On en déduit que l'angle  $\beta$  d'une tête de myosine en WS appartenant à la Mrow n° r se calcule par rapport à la diagonale du *kite* n° k selon (G2) avec (G6) et (G7) :

$$\beta(s, k) = \beta_0 + \left[ \frac{(s - 1) + 13 \cdot \mathbf{1}_{h=2}}{2} \right] \cdot 27.7^\circ - [(k + 2) \text{ mod } 6] \cdot 60^\circ \quad (G8)$$

Il est à noter :

$$\forall \beta_0 \in [-13.85; +13.85[^\circ, \quad \beta(s, k) \in [-60; +60[^\circ \quad (G9)$$

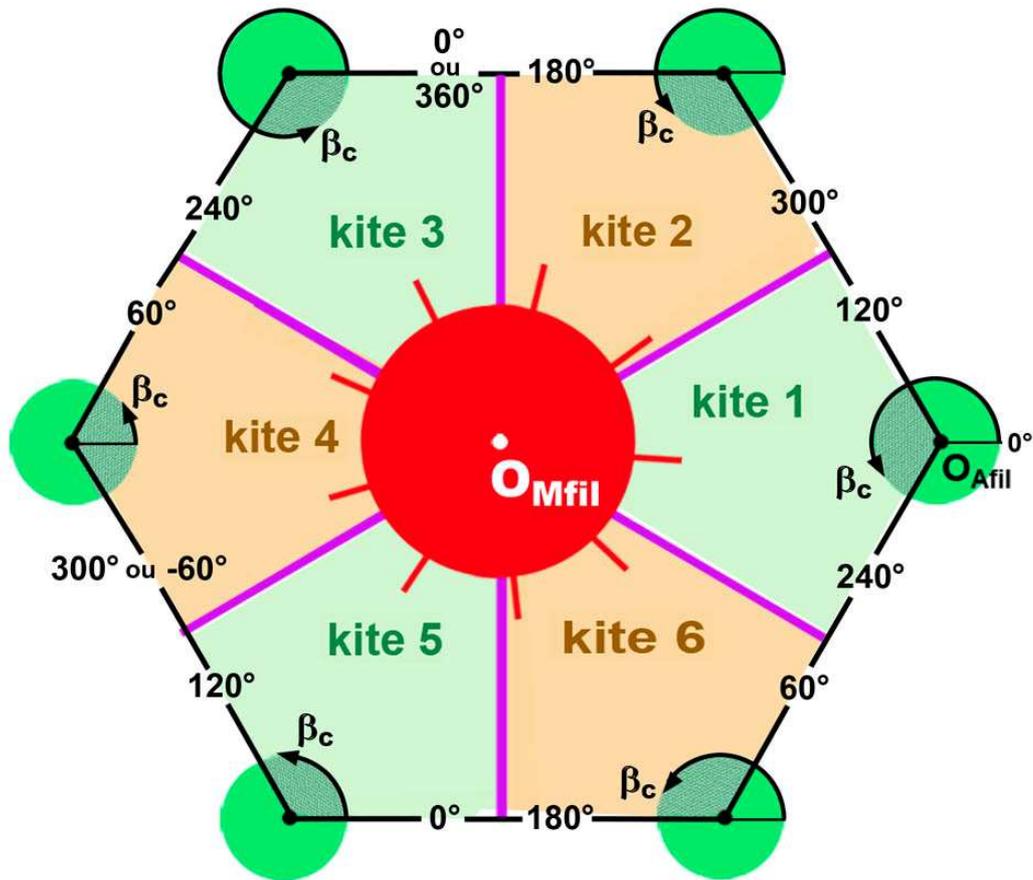


Figure G4. Bornes minimales et maximales de  $\beta_c$  dans les 6 kites entourant un Mfil.

Table G2 : Caractéristiques géométriques des 13 Asit d'1 Amotif avec  $\beta_0=0^\circ$

Asit	Ahel	$X_{Asit}$ (nm)	$\beta_c(s)$ (°)	$\beta(s,k)$ (°)					
				kite 1	kite 2	kite 3	kite 4	kite 5	kite 6
s	h								
1	1	1.75	0				0	-60	
2	2	5.5	193.8	+13.9	-46.2				
3	1	8.25	27.7				+27.7	-31.3	
4	2	11	221.5	+41.5	-18.5				
5	1	13.75	55.4				+55.4	-4.6	
6	2	16.5	249.2		+9.2	-50.8			
7	1	19.25	83.1					+23.1	-36.9
8	2	22	276.9		+36.9	-23.1			
9	1	24.75	110.8					+50.8	-9.2
10	2	27.5	304.6			+4.6	-55.4		
11	1	30.25	138.5	-41.5					+18.5
12	2	33	331.3			+31.3	-27.7		
13	1	35.75	166.2	-13.9					+46.2

### **Cas particulier avec $\beta_0=0^\circ$**

Dans l'exemple de la Fig G2a, la tête en WS appartient à la Mrow n° 6 est localisée dans le *kite* n°4. Seuls les Asit dont l'angle  $\beta_C$  est compris entre  $-60^\circ$  et  $+60^\circ$ , i.e supérieur à  $300^\circ$  et inférieur à  $60^\circ$ , sont situés dans le *kite* 4 (Fig G4), soit d'après la colonne 4 de la Table G2, les Asit n° 1, 3, 5, 10 et 12 ; voir les deux aires teintées en vert pale du Amotif le plus élevé du Afil dans la Fig G2b.

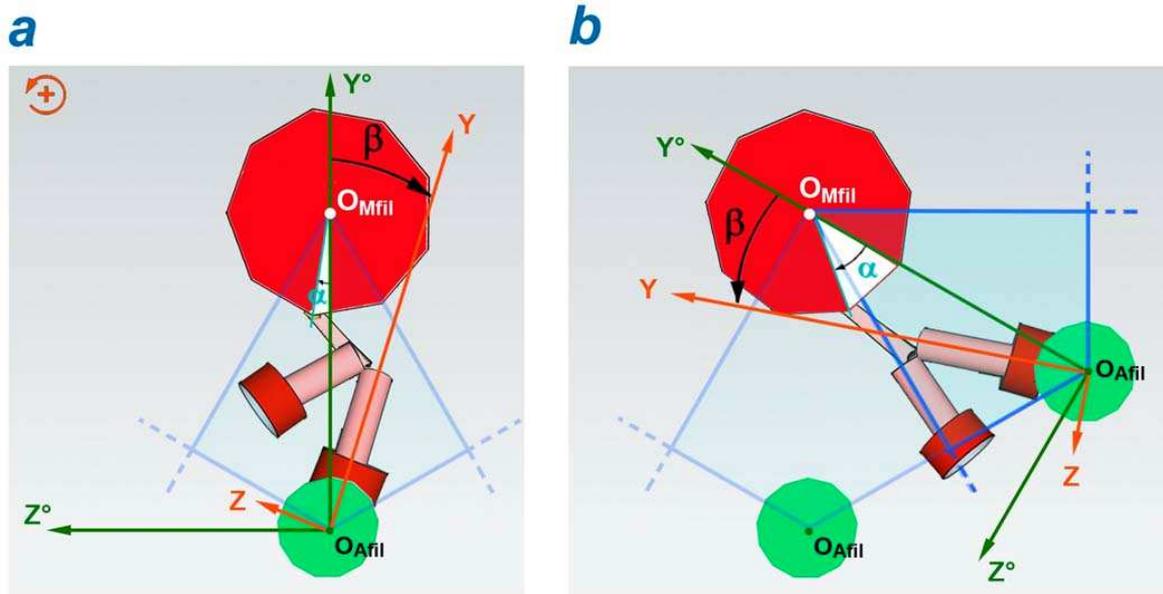
Nous avons appliquée la formule (G8) avec  $\beta_0$  nul. Les 26 calculs de  $\beta$  rapportés aux 6 *kites* figurent dans les 6 dernières colonnes de la Table G2.

Dans notre modèle, si nous appliquons la condition  $|\beta| \leq 45^\circ$  édictée dans le Papier compagnon 2, alors une tête en WS n'a la possibilité de se fixer que sur 3 à 4 Asit au maximum parmi les 13 Asit d'un Amotif.

### **REFERENCES du Supplément S3.G du PAPIER 3**

1. **Millman BM (1998)** The filament lattice of striated muscle. *Physiol Rev* 78: 359-391.
2. **Squire JM, Al-Khayat HA, Knupp C, Luther PK (2005)** Molecular architecture in muscle contractile assemblies. *Adv Protein Chem* 71: 17-87.
3. **Huxley H, Hanson J (1954)** Changes in the cross-striations of muscle during contraction and stretch and their structural interpretation. *Nature* 173: 973-976.
4. **Huxley AF, Niedergerke R (1954)** Structural changes in muscle during contraction; interference microscopy of living muscle fibres. *Nature* 173: 971-973.
5. **Gordon AM, Huxley AF, Julian FJ (1966)** The variation in isometric tension with sarcomere length in vertebrate muscle fibres. *J Physiol* 184: 170-192.
6. **Rassier DE, MacIntosh BR, Herzog W (1999)** Length dependence of active force production in skeletal muscle. *J Appl Physiol* (1985) 86: 1445-1457.
7. **Holmes KC, Popp D, Gebhard W, Kabsch W (1990)** Atomic model of the actin filament. *Nature* 347: 44-49.

## Supplément S3.H



**Fig H1.** Angles  $\alpha$  et  $\beta$  exprimés relativement à la diagonale  $O_{Afil}O_{Mfil}$  du *kite* associé à la molécule de myosine dont une des 2 têtes de myosine se trouve en WS.

(a) Cas particulier 1 où la tête en WS est située à droite relativement à  $O_{Afil}O_{Mfil}$  avec «  $0 \leq \alpha \leq +5^\circ$  » et «  $0^\circ \leq \beta < +45^\circ$  ». (c) Cas particulier 2 où la tête en WS est située à droite relativement à  $O_{Afil}O_{Mfil}$  avec «  $+25^\circ \leq \alpha < +30^\circ$  » et «  $0^\circ \leq \beta < +45^\circ$  », avec  $\beta$  calculé dans le *kite* adjacent situé à droite.

### H.1 Densités de probabilité de $\theta$ en conditions « optimisées » sur l'intervalle $\delta\theta_{\text{Max}}$

Les règles (1a) et (1b) édictées dans la section Méthodes du Papier 3 sont modifiées dans les trois cas particuliers suivants :

1/ Si  $\alpha$  proche de  $0^\circ$ , alors  $\beta$  peut être positif ou négatif (Fig H1a) :

$$-5^\circ \leq \alpha \leq +5^\circ \Rightarrow \begin{cases} -45^\circ \leq \beta \leq 0^\circ \\ \text{ou} \\ 0^\circ \leq \beta \leq +45^\circ \end{cases} \quad (\text{H1})$$

2/ Possibilité pour une tête en WS de se trouver dans les *kites* n° k ou n° (k-1)

Si  $\alpha$  est proche de la frontière entre 2 *kites*, alors une tête de myosine en WS peut être localisée dans le *kite* adjacent :

$$-30^\circ \leq \alpha \leq -25^\circ \Rightarrow \begin{cases} 0^\circ \leq \beta \leq +45^\circ \\ \text{ou} \\ \text{changement} \Rightarrow +30^\circ \leq \alpha \leq +35^\circ \Rightarrow -45^\circ \leq \beta \leq 0^\circ \end{cases} \quad (\text{H2a})$$

3/ Possibilité pour une tête en WS de se trouver dans les *kites* n° k ou n° (k+1)

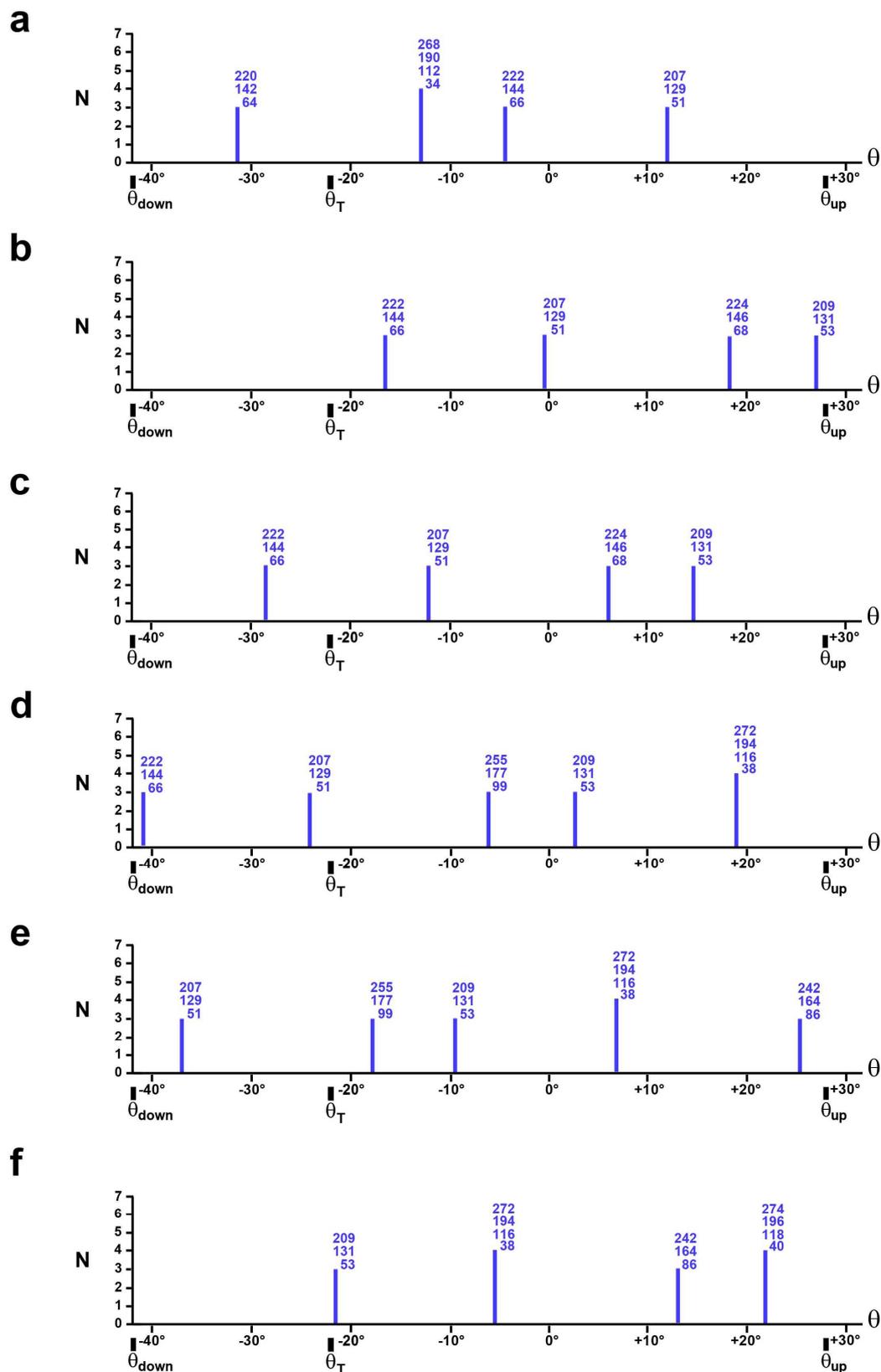
Second cas de localisation dans le *kite* adjacent illustré à la Fig H1b :

$$+25^\circ \leq \alpha \leq +30^\circ \Rightarrow \begin{cases} -45^\circ \leq \beta \leq 0^\circ \\ \text{ou} \\ \text{changement} \Rightarrow -35^\circ \leq \alpha \leq -30^\circ \Rightarrow 0^\circ \leq \beta \leq +45^\circ \end{cases} \quad (\text{H2b})$$

Les 4 valeurs  $\pm 5^\circ$  et  $\pm 25^\circ$  sont choisis arbitrairement. Hors ces 3 cas particuliers, les règles (1a) et (1b) du Papier 3 restent appliquées. Les conditions (6) et (7) sont conservées mais la condition (8) est modifiée par augmentation de l'étendue de  $\beta$ , conformément aux limites indiquées en (16) dans le Papier compagnon 2, soit :

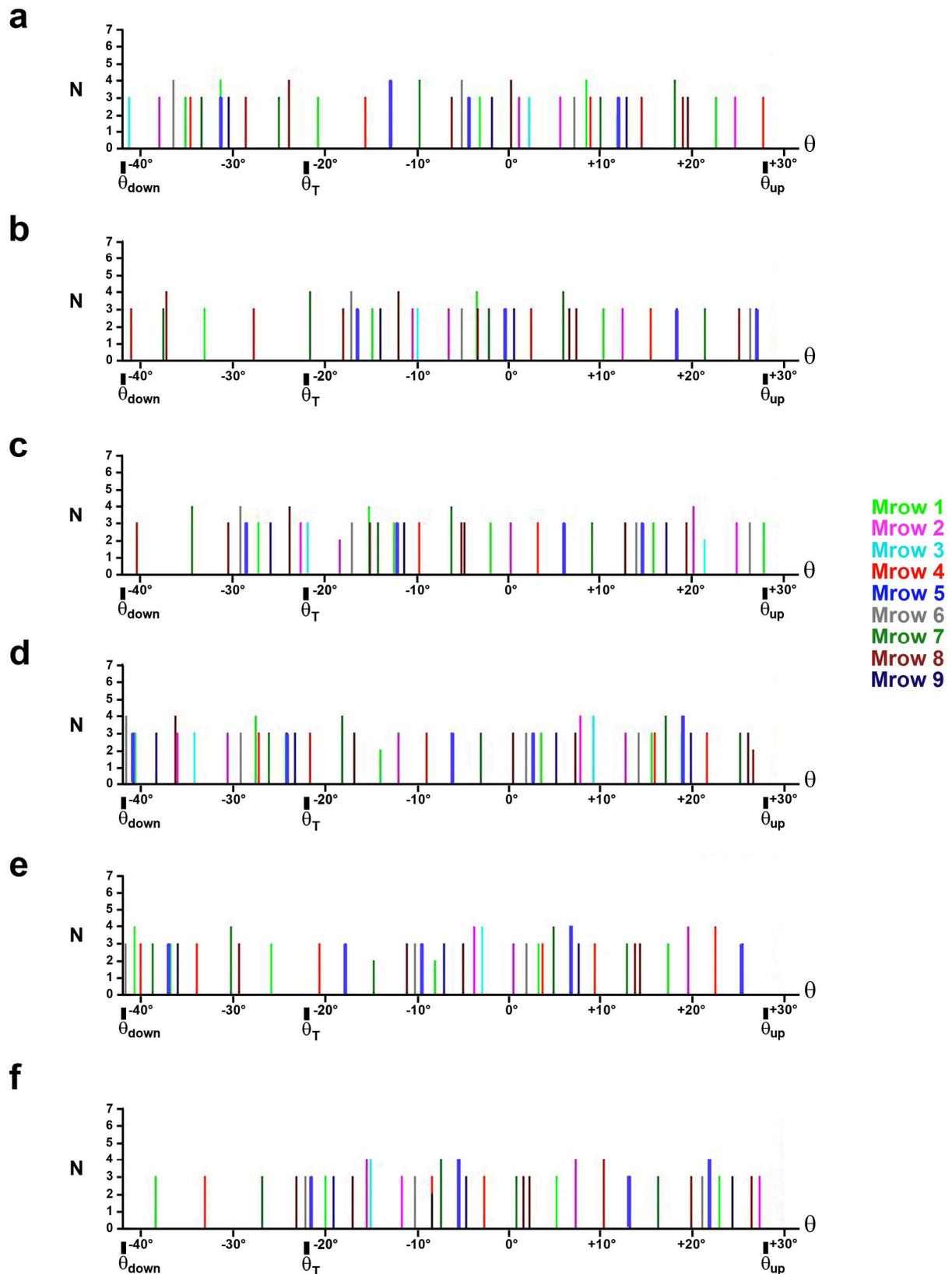
$$|\beta| \leq 45^\circ \quad (\text{H3})$$

Lorsque l'angle  $\alpha$  vérifie une des conditions énoncées en (H1), (H2a) ou (H2b), une routine informatique teste les alternatives proposées tout en suivant les règles (6) et (7) du Papier 3 complétées par (H3) et on retient le cas où un WS advient. Avec ces conditions optimisées, les potentialités de WS sont dénombrées et ordonnées en fonction de l'angle  $\theta$ . En exemple les occurrences  $\theta_i$  pour la Mrow n° 5 apparaissent sur les 6 graphiques de la Fig H2 qui se rapportent aux pas de raccourcissements pairs. Comparativement à la Fig 3 du Papier 3, on note une augmentation du nombre d'occurrences de 4 à 5 valeurs. Parmi les 288 têtes appartenant à un Mfil, toutes les possibilités de WS en conditions optimisées sont affichées dans les 6 graphiques de la Fig H3. Les répartitions discrètes des  $\theta_i$  entre  $\theta_{\text{down}}$  et  $\theta_{\text{up}}$  apparaissent plus homogènes par rapport à celles de la Fig 4 du Papier 3.



**Fig H2. Nombres de possibilités de WS pour les 32 têtes de myosine de la Mrow n° 5 en conditions optimisées avec  $\alpha_0 = -5^\circ$ ,  $\beta_0 = 0^\circ$  et  $|\beta| \leq 45^\circ$**

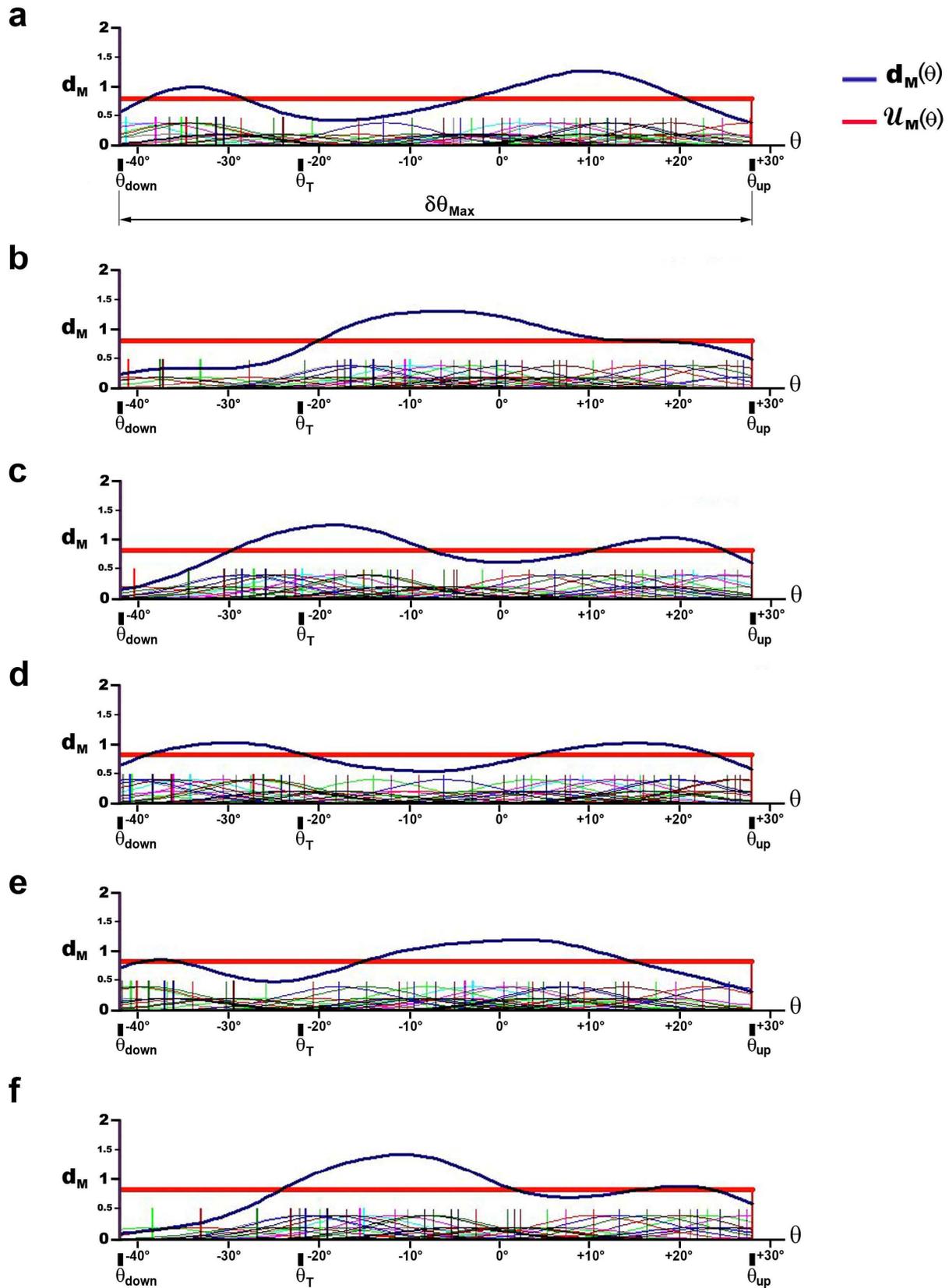
(a) Position de référence du hsR dont la longueur fixe est comprise entre 1 et 1.1  $\mu\text{m}$ . (b), (c), (d), (e) et (f) Après un raccourcissement du hsR égal à 2, 4, 6, 8 and 10 nm, respectivement.



**Fig H3. Nombres de possibilités WS pour les 288 têtes de myosine des 9 Mrow d'un Mfil en conditions optimisées avec  $\alpha_0 = -5^\circ$ ,  $\beta_0 = 0^\circ$  et  $|\beta| \leq 45^\circ$**

(a) Position de référence du hsR dont la longueur fixe est comprise entre 1 et 1.1  $\mu\text{m}$ . (b), (c), (d), (e) et (f) Après un raccourcissement du hsR égal à 2, 4, 6, 8 and 10 nm, respectivement.

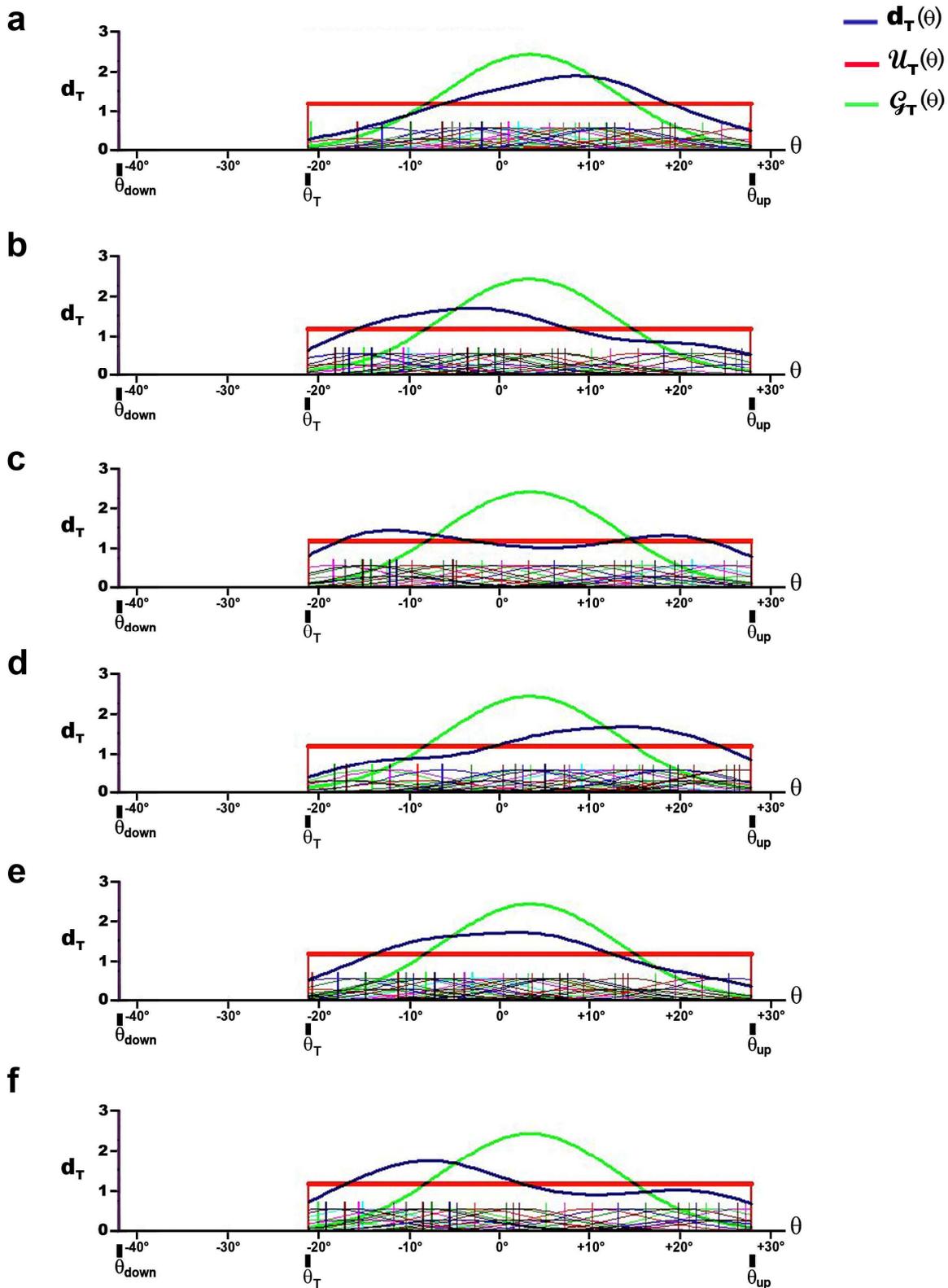
Chaque couleur de trait vertical renvoie à la couleur et donc au numéro d'une des 9 Mrow de la légende.



**Fig H4. Densités de probabilité  $d_G$  calculée en conditions optimisées avec  $\alpha_0 = -5^\circ$ ,  $\beta_0 = 0^\circ$  et  $|\beta| \leq 45^\circ$ .**

(a) La longueur du hsR est fixée entre 1 et 1.1  $\mu\text{m}$ .

(b), (c), (d), (e) et (f) Après un raccourcissement du hsR égal à 2, 4, 6, 8 et 10 nm, respectivement.



**Fig H5. Densités de probabilité  $d_T$  calculée en conditions optimisées avec  $\alpha_0 = -5^\circ$ ,  $\beta_0 = 0^\circ$  et  $|\beta| \leq 45^\circ$ .**

(a) La longueur du hsR est fixée entre 1 et 1.1  $\mu\text{m}$ .

(b), (c), (d), (e) et (f) Après un raccourcissement du hsR égal à 2, 4, 6, 8 et 10 nm, respectivement.

A nouveau, la variabilité de  $\theta$  est explicitée en attribuant à chaque  $\theta_i$  une densité de probabilité normale avec une moyenne ( $\theta_i$ ) et un écart-type commun ( $\sigma_\theta$ ) égal à  $6.1^\circ$ . Pour la position de référence et pour chacun des 11 raccourcissements du hs, une fonction ( $f_M$ ) et la densité de probabilité associée ( $d_M$ ) sont déterminées selon les équations (12) et (13), respectivement. La densité  $d_M$  est représentée par un trait continu bleu sur les 6 graphiques de la Fig H4, graphes correspondants aux raccourcissements pairs. Parmi les lois statistiques classiques, la loi la plus probante pour approcher les 12 densités  $d_M$  est à nouveau la loi uniforme exprimée en (14) dans le Papier 3, loi caractérisée par un trait horizontal rouge sur les 6 graphiques de la Fig H4.

### **H.2 Densités de probabilité de $\theta$ en conditions « optimisées » sur l'intervalle $\delta\theta_T$**

L'angle  $\theta_T$  est caractérisé en (16). On sélectionne les valeurs discrètes  $\theta_i$  comprises entre  $\theta_T$  et  $\theta_{up}$  (Fig H3). Pour la position de référence et chacun des 11 raccourcissements du hs, une fonction ( $f_T$ ) et la densité de probabilité associée ( $d_T$ ) sont calculées selon les expressions (17) et (18). La densité  $d_T$  est tracée avec un trait épais bleu sur les 6 graphiques de la Fig H5. Chaque densité de probabilité  $d_T$  est comparée avec la loi uniforme ( $\mathcal{U}_T$ ) et la loi gaussienne ( $\mathcal{G}_T$ ) définies sur l'intervalle  $\delta\theta_T$  selon (19) et (20). La loi  $\mathcal{U}_T$  est représentée par un trait horizontal rouge et la loi  $\mathcal{G}_T$  par un trait vert (Fig H5). Par procédure algorithmique, les écarts  $|d_T(\theta) - \mathcal{U}_T(\theta)|$  et  $|d_T(\theta) - \mathcal{G}_T(\theta)|$  sont sommés pour 100 valeurs de  $\theta$  comprises entre  $\theta_T$  et  $\theta_{up}$  et incrémentées du même pas. Le modèle gaussien donne un total des écarts 2.2 fois supérieur à celui du modèle uniforme.

### **H.3 Calcul du pourcentage théorique maximal de têtes de myosine en WS**

Les têtes en WS sont comptabilisées en tenant compte du poids probabiliste ( $\pi_i$ ) introduit dans l'expression (12), i.e. lorsque plusieurs sites voisins sont éligibles pour le WS d'une tête, une seule option est retenue. Le chiffre obtenu est divisé par le nombre total de têtes par hs, soit 288 d'après la Table 1, rapport qui fournit le pourcentage maximal de têtes en WS par hs.

Le pourcentage ( $pWS_M$ ) est calculé sur l'étendue  $\delta\theta_{Max}$ .

En moyenne sur les 12 pas de raccourcissement (Table H1 ; colonnes 3 et 5) :

$pWS_M$  est égal à 18% en conditions normales définies par (1a), (1b), (6), (7) et (8).

$pWS_M$  est égal à 29% en conditions optimisées avec les cas supplémentaires précisés en (H1), (H2a), (H2b) et (H3).

Le pourcentage ( $pWS_T$ ) est calculé sur l'étendue  $\delta\theta_T$ .

En moyenne sur les 12 pas de raccourcissement (Table H2 ; colonnes 3 et 5) :

$pWS_T$  est égal à 13% en conditions normales.

$pWS_M$  est égal à 25% en conditions optimisées.

**Table H1 : Pourcentage de WS sur  $\delta\theta_{\text{Max}}$  ( $\text{pWS}_M$ ) pour les raccourcissements du hsR de 0 à 11 nm selon 2 types de condition**

$\Delta X$	« Conditions normales » avec $ \beta  \leq 30^\circ$		« Conditions optimisées » avec $ \beta  \leq 45^\circ$	
	Fig <sup>(1)</sup>	$\text{pWS}_M$	Fig <sup>(2)</sup>	$\text{pWS}_M$
0	5a	16%	H4a	29%
-1 nm		17%		29%
-2 nm	5b	16%	H4b	25%
-3 nm		18%		29%
-4 nm	5c	19%	H4c	31%
-5 nm		21%		34%
-6 nm	5d	19%	H4d	34%
-7 nm		17%		28%
-8 nm	5e	17%	H5e	29%
-9 nm		17%		26%
-10 nm	5f	17%	H4e	28%
-11 nm		19%		31%
<b>Moyenne</b>		<b>17.8%</b>		<b>29.4%</b>
<b>Ecart-type</b>		<b>1.5%</b>		<b>2.7%</b>

<sup>(1)</sup> Les figures appartiennent au Papier 3.

<sup>(2)</sup> Les figures appartiennent au Supplément S3.H.

**Table H2 : Pourcentage de WS sur  $\delta\theta_T$  ( $\text{pWS}_T$ ) pour les raccourcissements du hsR de 0 à 11 nm selon 2 types de condition**

$\Delta X$	« Conditions normales » avec $ \beta  \leq 30^\circ$		« Conditions optimisées » avec $ \beta  \leq 45^\circ$	
	Fig	$\text{pWS}_T$	Fig	$\text{pWS}_T$
0	6a	12%	H5a	24%
-1 nm		13%		26%
-2 nm	6b	13%	H5b	25%
-3 nm		13%		27%
-4 nm	6c	12%	H5c	25%
-5 nm		16%		26%
-6 nm	6d	13%	H5d	24%
-7 nm		13%		22%
-8 nm	6 <sup>e</sup>	14%	H5e	25%
-9 nm		14%		26%
-10 nm	6f	13%	H5e	26%
-11 nm		14%		27%
<b>Moyenne</b>		<b>13.3%</b>		<b>25.3%</b>
<b>Ecart-type</b>		<b>1.1%</b>		<b>1.4%</b>

Le pas maximal d'une tête en WS ou *stroke size* ( $\delta X_{\text{Max}}$ ) est égal à 11.5 nm d'après (5) avec  $\delta\theta_{\text{Max}}=70^\circ$ . On vérifie (Table 1) :

$$2 \cdot L_{\text{Amol}} = 11 \text{ nm} \quad (\text{H4})$$

Soit la distance séparant 3 Asit adjacents sur la même Ahel, longueur proche de  $\delta X_{\text{Max}}$ . D'après la définition de Laplace, la probabilité maximale théorique de réalisation de WS sur  $\delta\theta_{\text{Max}}$  ( $p\text{WS}_{\text{Max,th}}$ ) est égale au rapport du nombre de cas favorables sur le nombre de cas possibles. Géométriquement,  $p\text{WS}_{\text{M,theor}}$  se calcule comme le rapport de la distance entre 3 Asit sur la longueur du Amotif, soit d'après (H4) et les données de la Table 1 :

$$p\text{WS}_{\text{Max,theor}} \approx \frac{2 \cdot L_{\text{Amol}}}{L_{\text{Amotif}}} \approx 30\% \quad (\text{H5})$$

Ce chiffre est proche de 29%, la moyenne de  $p\text{WS}_{\text{M}}$  recueillie au bas de la colonne « conditions optimisées » dans la Table H1.

La probabilité maximale théorique de réalisation de WS sur  $\delta\theta_{\text{T}}$  ( $p\text{WS}_{\text{T,theor}}$ ) se calcule selon une règle de trois :

$$p\text{WS}_{\text{T,theor}} = p\text{WS}_{\text{M,theor}} \cdot \frac{\delta\theta_{\text{T}}}{\delta\theta_{\text{Max}}} = 30\% \cdot \frac{49^\circ}{70^\circ} \approx 22\% \quad (\text{H6})$$

Ce chiffre est légèrement inférieur à 25%, la moyenne de  $p\text{WS}_{\text{T}}$  recueillie au bas de la colonne « conditions optimisées » dans la Table H2.