

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

SIMULATION DE L'EFFET D'UN CHANGEMENT DE LONGUEUR SUR LA
PROPAGTION DU POTENTIEL D'ACTION DE LA FIBRE MUSCULAIRE STRIÉE

POUPAK KERMANI

INSTITUT DE GÉNIE BIOMÉDICAL
ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

MÉMOIRE PRÉSENTÉ EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLÔME DE MAÎTRISE
ÈS SCIENCES APPLIQUÉES
(GÉNIE BIOMÉDICAL)

AOÛT 1997



National Library
of Canada

Acquisitions and
Bibliographic Services

395 Wellington Street
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Bibliothèque nationale
du Canada

Acquisitions et
services bibliographiques

395, rue Wellington
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Your file Votre référence

Our file Notre référence

The author has granted a non-exclusive licence allowing the National Library of Canada to reproduce, loan, distribute or sell copies of this thesis in microform, paper or electronic formats.

The author retains ownership of the copyright in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque nationale du Canada de reproduire, prêter, distribuer ou vendre des copies de cette thèse sous la forme de microfiche/film, de reproduction sur papier ou sur format électronique.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur qui protège cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

0-612-33145-8

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

Ce mémoire intitulé:

SIMULATION DE L'EFFET D'UN CHANGEMENT DE LONGUEUR SUR LA
PROPAGATION DU POTENTIEL D'ACTION DE LA FIBRE MUSCULAIRE
STRIÉE

Présenté par: KERMANI Poupak

en vue de l'obtention du diplôme de: Maîtrise ès sciences appliquées

a été dûment accepté par le jury d'examen constitué de:

M. LEON Joshua L., Ph.D., président

M. ROBERGE Fernand A., Ph.D., membre et directeur de recherche

M. HENNEBERG Kaj Å., Ph.D., membre et codirecteur de recherche

M. SAVARD Pierre, Ph.D., membre

Remerciements

Je tiens , tout d'abord, à remercier mon directeur de recherche, Dr. Fernand A. Roberge. Il y a deux ans, lors d'un entretien, il m'a fait découvrir la discipline de la modélisation et a bien voulu accepter de diriger mon projet de maîtrise. Je lui suis hautement reconnaissante pour le temps précieux qu'il a bien voulu me consacrer et pour l'aide qu'il m'a fournie tout au long de ce travail.

Je remercie également mon codirecteur de recherche, Dr. Henneberg.

Je tiens à remercier les cadres du laboratoire de modélisation: M. André Bleau pour son aide en programmation et ses conseils en Word Perfect. M^{me} Kathleen Lennon pour son aide technique. M^{me} Katrine Boyer pour sa gentillesse et son encouragement constant. M^{me} Louise Bélanger pour avoir accéléré les démarches administratives.

Un gros merci à tous mes collègues du laboratoire, à ceux qui m'ont précédés (Maryse et Nicholas) et ceux qui sont encore plongés dans leurs projets (Mohamed, Antoine, Ali et Nelli) pour avoir su créer une ambiance de travail agréable.

Finalement, je désire remercier ma famille: mes parents, Payam et Pouneh et mes amis: Caroline et Mishka pour m'avoir épaulés et encouragés tout au long de mon travail de maîtrise.

Résumé

Un modèle simplifié de fibre musculaire striée de grenouille a été développé pour simuler l'effet du changement de longueur sur la propagation du potentiel d'action. On suppose que la longueur nominale des sarcomères est de $2.5 \mu\text{m}$ et que le système tubulaire transverse se retrouve exclusivement à la jonction entre deux sarcomères adjacents. Le modèle a la forme d'un câble continu qui est discrétisé en segments de longueur uniforme ($\Delta x = 50 \mu\text{m}$). Ainsi, chaque segment représente l'activité intégrée d'une vingtaine de sarcomères et de systèmes tubulaires transverses. Il est constitué d'une surface cylindrique de membrane excitable séparant le milieu résistif interne du milieu résistif externe. A chaque segment, il y a une représentation homogénéisée de l'ensemble des systèmes tubulaires transverses sous la forme d'un câble excitable continu reliant l'axe de la fibre à la surface membranaire. Le milieu extracellulaire a la forme d'un anneau concentrique de volume conducteur.

La formulation mathématique correspond à l'équation de câble à deux dimensions, représentant les variations de potentiels et de courants transmembranaires dans le domaine espace-temps. Les simulations portent sur la variation de longueur de sarcomère en vue de déterminer les effets sur la vitesse de propagation et la forme du potentiel d'action. Pour simplifier, on choisit de maintenir le volume de la fibre constant lors de la variation de longueur et de permettre seulement le changement de surface membranaire.

La présence du système tubulaire transverse dans le modèle de câble modifie la propagation du potentiel d'action de façon importante. Avec les valeurs nominales de paramètres, la vitesse de propagation est réduite de 59% et la forme du potentiel d'action est considérablement modifiée. En plus de l'apparition d'une phase de post-repolarisation prolongée, il y a une réduction du taux de changement de la montée du potentiel d'action de 64.5% et de la valeur maximum du potentiel membranaire de 61.3%.

Pour une fibre de 50 μm de rayon, la vitesse de propagation est proportionnelle à la racine carrée du rayon (b) de l'anneau de volume conducteur extracellulaire lorsque $b < 100 \mu\text{m}$. La vitesse reste constante lorsque b est augmenté au-delà de 100 μm . La forme du potentiel extracellulaire est semblable à la forme inversée du potentiel d'action: son amplitude diminue rapidement avec l'augmentation de la valeur de b et devient négligeable pour $b > 300 \mu\text{m}$.

Le modèle de fibre musculaire striée utilisé dans cette étude implique qu'un changement de longueur de sarcomère entraîne seulement une variation de la résistivité intracellulaire axiale (R_{ix}) et du rayon (b) de l'anneau conducteur extracellulaire. Il y a annulation des effets impliquant les courants membranaires et les propriétés du système tubulaire transverse dus aux changements de surface membranaire, de telle sorte que la forme du potentiel d'action demeure inchangée. Dans un milieu extracellulaire vaste, alors que la vitesse de propagation est constante pour une longueur donnée de sarcomère, on constate que la valeur de R_{ix} est

modifiée de façon appréciable lors du changement de longueur de la fibre. Cependant, vu que la vitesse de propagation est inversement proportionnelle à la racine carrée de R_{ix} , les variations correspondantes de vitesse de propagation sont beaucoup plus faibles et peuvent être considérées négligeables pour des changements de longueur à l'intérieur des limites physiologiques.

De façon semblable, les variations de longueur de sarcomère affectent peu l'épaisseur du volume conducteur extracellulaire, n'ayant ainsi qu'une faible influence sur la vitesse de propagation.

Sur la base des résultats de simulations, nous pouvons conclure que la forme du potentiel d'action et sa vitesse de propagation varient de façon négligeable au cours de la contraction de la fibre musculaire striée.

Abstract

This thesis describes a simplified model of the frog skeletal muscle fibre to simulate the effects of length changes on action potential propagation. The model includes a representation of the transverse tubular system (T system) on propagation. We assume that the nominal length of each sarcomere is $2.5\text{ }\mu\text{m}$ and that the T system is present between two adjacent sarcomere junctions.

The fiber is represented by a continuous cable, discretized uniformly in the longitudinal direction into segments of $\Delta x = 50\text{ }\mu\text{m}$. Each segment includes twenty sarcomers which are represented by a single homogenized T system in the form of an axisymmetric core conductor tubular cable extending from the fiber axis to the fiber surface. The fiber surface is an excitable membrane separating the internal and external resistive compartments. The extracellular space is modeled as a hollow cylinder surrounding the fiber.

The variations of membrane potential and current are expressed mathematically using the core conductor model in time and space domains.

The model assumes that the fiber volume remains constant and that the surface membrane changes during the variation of the sarcomere length.

The presence of the T system in the core conductor model has a strong influence on action

potential propagation. In addition to the appearance of an after-potential, the propagation velocity is decreased by 59%, the peak-to-peak value of the membrane potential is decreased by 61.3%, and the maximum rate of change of the upstroke is decreased by 64.5%.

For a fiber of 50 μm in radius, the propagation velocity is proportional to the square root of the radius (**b**) of the extracellular volume conductor for $b < 100 \mu\text{m}$. For $b > 100 \mu\text{m}$, the conduction velocity reaches a constant value. The wave shape of the extracellular potential is similar to the inverted form of the action potential.

The variation of the sarcomere length from its nominal value affects the intracellular resistivity (R_{ix}) and the radius (**b**) of the extracellular volume conductor. The wave form of the action potential is not affected by the variation of the sarcomere length. When the fiber is placed in a large volume conductor, we can see that the variation of the intracellular resistivity due to the variation of the sarcome length does not affect the conduction velocity.

In the light of these simulation results, it can be concluded that the wave shape and the propagation velocity of the action potential remain unchanged during muscle contraction.

Table des Matières

Remerciements	iv
Résumé	v
Abstract	viii
Table des Matières	x
Liste des Tableaux	xiii
Liste des Figures	xiv
Liste des symboles et sigles.	xvii
Liste des Annexes.	xxiii
Chapitre 1 Introduction	1
1.1 Approche de modélisation	4
1.2 Morphologie et physiologie de la fibre musculaire striée	6
1.2.1 Le sarcolemme	9
1.2.2 Le système tubulaire transverse	9
1.2.3 Le milieu intracellulaire	11
1.2.4 Le milieu extracellulaire	11
Chapitre 2 Conception du modèle	13

2.1	Le modèle simplifié de la structure de la fibre musculaire	13
2.1.1	Les milieux intracellulaire et extracellulaire	13
2.1.2	Le sarcolemme	15
2.1.3	Le système tubulaire transverse	15
2.1.4	Le flux de courant dans le modèle de la fibre	17
2.2	Le circuit électrique équivalent	17
2.3	Définition et estimation des paramètres du modèle électrique	20
2.3.1	Le rayon de la fibre	20
2.3.2	La capacitance et la résistance du sarcolemme	21
2.3.3	La résistance intracellulaire	24
2.3.4	La résistance extracellulaire	29
2.3.5	La capacitance et la conductance de la membrane tubulaire	29
2.3.6	La conductance de la lumière tubulaire	31
2.3.7	La constante d'espace tubulaire	35
2.3.8	La résistance d'accès	39
2.4	Formulation mathématique du modèle simplifié	41
2.4.1	Modèle de câble	41
Chapitre 3	Validation du modèle	45
3.1	Erreurs de calcul numérique	46
3.2	Résultats de validation pour le modèle de câble	51
3.2.1	Fibre placée dans un large volume conducteur	51
3.2.2	Fibre entourée d'un anneau de solution physiologique	57
Chapitre 4	Résultats de simulation	65
4.1	Le comportement de θ' selon la variation de R_{ix}	68
4.2	Le comportement de θ' selon la variation de b	72

Chapitre 5	Discussion	78
5.1	Les principales hypothèses	78
5.2	Les sources d'erreurs	81
5.3	Les effets du système T et du milieu extracellulaire	83
5.4	L'effet de la variation de longueur	85
Références		87
Annexes		90

Liste des Tableaux

Tableau 3.1	Simulation de la propagation sur une fibre entourée d'un anneau de volume conducteur.	60
Tableau 4.1	Simulation de l'effet de la variation de L_s' sur R_{ix}' , θ' et les paramètres du potentiel d'action. La fibre est placée dans un large volume conducteur ($b \rightarrow \infty$, $r_e \rightarrow 0$)	69
Tableau 4.2	Simulation de l'effet de la variation de L_s' sur b' , θ' et les paramètres du potentiel d'action. La résistivité intracellulaire dans la direction axiale (R_{ix}) est maintenue constante.	74

Liste des Figures

- Figure 1.1.** Représentation schématique de la fibre musculaire striée. a) Section de la fibre musculaire montrant les ouvertures tubulaires et les myofibrilles. Pour une fibre musculaire de grenouille, l'espacement longitudinal entre les ouvertures tubulaires est égal à la longueur de sarcomère L_s . La distance circonférentielle entre les ouvertures est dénotée δ_s . Ce schéma est reproduit de la référence [21]. b) Représentation schématique des branches du réseau tubulaire transverse pénétrant le myoplasme au niveau des disques Z. Ce schéma est reproduit de la référence [17]. 8
- Figure 2.1.** Représentation simplifiée de la fibre musculaire. a) Les compartiments de la fibre musculaire. b) L'homogénéisation des tubules transverses. c) L'échange de courant dans le modèle simplifié. 14
- Figure 2.2.** Circuit électrique équivalent d'un segment de 50 μm de fibre musculaire. 19
- Figure 2.3.** La variation de la résistivité intracellulaire axiale (R_{ix}) avec le changement de la longueur de sarcomère (L_s) dans un intervalle physiologique. La courbe en (*) est tirée de la référence [4]. La courbe pleine est calculée à partir des équations (Eq. 2.13) et (Eq.2.17). 27
- Figure 2.4.** La réponse fréquentielle de la constante d'espace du système tubulaire transverse. a) La norme de la constante d'espace tubulaire $|\lambda_{TAC}|$ en fonction de la fréquence. b) Le rapport de la constante d'espace tubulaire sur le rayon de la fibre en fonction de la fréquence. 38

Figure 2.5. La réponse fréquentielle de l'impédance tubulaire. La norme Z_T varie dans un intervalle de 1 à 1000 Hz et par la suite elle demeure approximativement constante. 44

Figure 3.1. La variation du taux maximum de changement du potentiel membranaire ($\dot{V}_{max}$) en fonction du pas de temps Δt . $\dot{V}_{max}$ est constant dans le modèle de câble. L'erreur numérique sur le calcul de $\dot{V}_{max}$ est diminuée en diminuant la valeur de Δt (la fibre est placée dans un large volume conducteur, $b \rightarrow \infty$). 47

Figure 3.2. Spectre d'énergie du potentiel d'action en fonction de la fréquence pour une fibre placée dans un large volume conducteur ($b \rightarrow \infty$). La fibre comprend le système tubulaire transverse. 50

Figure 3.3. Simulation du potentiel membranaire (V_s) en fonction du temps pour une fibre musculaire striée de grenouille incluant le système T. La fibre est entourée d'un large volume conducteur ($b \rightarrow \infty$). 52

Figure 3.4. La variation des courants tubulaire (I_T) et membranaire (I_s) en fonction du temps pour une fibre musculaire placée dans un large volume de solution physiologique ($b \rightarrow \infty$). Le courant membranaire comprend les courants capacitif (I_C), sodique (I_{Na}), potassique (I_K) et de fuite (I_l). Le courant tubulaire est principalement capacitif et il s'oppose au courant membranaire. 54

Figure 3.5. La variation du potentiel membranaire en fonction du temps pour une fibre musculaire placée dans un large volume de solution physiologique. La valeur de la résistance d'accès $R_a \rightarrow \infty$ 56

Figure 3.6. La variation du potentiel extracellulaire (ϕ_o) en fonction du temps à la surface de la fibre musculaire. Le potentiel extracellulaire est simulé pour $b = 52, 60$ et $100 \mu m$, où b est le rayon de la surface externe de l'anneau. 58

Figure 3.7. La variation de la vitesse de conduction en fonction du rayon du milieu extracellulaire. La courbe (*) est simulée à partir du modèle de câble à membrane ondulée et la courbe (x) est calculée à partir de l'équation (Eq. 3.9). 62

Figure 4.1. La variation de la vitesse de propagation en fonction de la longueur du sarcomère lorsque la fibre est placée dans un large volume de solution physiologique ($b \rightarrow \infty$). Les simulations sont effectuées lorsque la résistivité intracellulaire (R_{ix}) est maintenue constante et lorsqu'elle varie avec la longueur du sarcomère. 71

Figure 4.2. La variation de la vitesse de propagation en fonction de la longueur du sarcomère pour une fibre entourée d'un anneau de solution physiologique d'une épaisseur de 2 μm . Les simulations ont été effectuées dans le cas où l'épaisseur du milieu extracellulaire varie par le même facteur que le rayon de la fibre (courbe horizontale) et dans le cas où l'épaisseur du milieu extracellulaire demeure constante (courbe oblique). 76

Liste des symboles et sigles

A :	La surface membranaire cylindrique à la longueur nominale [cm^2].
A' :	La surface membranaire cylindrique à une longueur étirée ou contractée [cm^2].
A_F :	La surface transverse de la fibre à la longueur nominale [cm^2].
A'_F :	La surface transverse de la fibre à une longueur étirée ou contractée [cm^2].
a :	Le rayon de la fibre à la longueur nominale [cm].
a' :	Le rayon de la fibre à une longueur étirée ou contractée [cm].
a_m :	Le rayon d'une seule myofibrille [cm].
b :	Le rayon de l'anneau conducteur à la longueur nominale [cm].
b' :	Le rayon de l'anneau conducteur à une longueur étirée ou contractée [cm].
C :	La capacitance totale du sarcolemme [μF].
C_S :	La capacitance membranaire [$\mu\text{F}.\text{cm}^{-2}$].
C'_S :	La capacitance membranaire à une longueur étirée ou contractée [$\mu\text{F}.\text{cm}^{-2}$].
C_w :	La capacitance de la membrane tubulaire [$\mu\text{F}.\text{cm}^{-2}$].
$\bar{C}_w$:	La capacitance de la membrane tubulaire [$\mu\text{F}.\text{cm}^{-3}$].
Δx :	Segment axial de la fibre [cm].
Δt :	Le pas de temps [msec].
δ_B :	La distance moyenne circonférentielle entre les branches radiales des tubules T à la longueur nominale [cm].
δ'_B :	La distance moyenne circonférentielle entre les branches radiales des tubules T à une longueur étirée ou contractée [cm].
δ_N :	La valeur moyenne de la distance circonférentielle entre les noeuds tubulaires ayant la même distance radiale par rapport au centre de la fibre à la longueur

	nominale [cm].
δ_N :	La valeur moyenne de la distance circonférentielle entre les noeuds tubulaires ayant la même distance radiale par rapport au centre de la fibre à une longueur étirée ou contractée [cm].
δ_S :	La distance circonférentielle entre les ouvertures tubulaires à la longueur de référence [cm].
δ_S' :	La distance circonférentielle entre les ouvertures tubulaires à une longueur étirée ou contractée [cm].
F_S :	La fréquence d'échantillonnage [Hz].
f_i :	La fraction des éléments non-conducteurs du milieu intracellulaire à la longueur nominale.
f_i' :	La fraction des éléments non-conducteurs du milieu intracellulaire à une longueur étirée ou contractée.
$\phi_e(\mathbf{x},t)$:	Le potentiel extracellulaire dans le domaine espace-temps [mV].
$\tilde{\phi}_e(\mathbf{k},t)$:	Le potentiel extracellulaire dans le domaine de Fourier [mV.cm ⁻¹].
$\phi_i(\mathbf{x},t)$:	Le potentiel intracellulaire dans le domaine espace-temps [mV].
$\tilde{\phi}_i(\mathbf{k},t)$:	Le potentiel intracellulaire dans le domaine de Fourier [mV.cm ⁻¹].
$\phi_T(\mathbf{x},t)$:	Le potentiel de la lumière tubulaire dans le domaine espace-temps [mV].
G :	La conductance totale du sarcolemme [mS].
$\tilde{G}_L$:	La conductivité de la lumière tubulaire à la longueur nominale [mS.cm ⁻¹].
$\tilde{G}_L'$:	La conductivité de la lumière tubulaire à une longueur étirée ou contractée [mS.cm ⁻¹].
G_S :	La conductance membranaire passive à la longueur nominale [mS.cm ⁻²].
G_S' :	La conductance membranaire passive à une longueur étirée ou contractée [mS.cm ⁻²].
G_w :	La conductance de la membrane tubulaire par unité de surface [mS.cm ⁻²].
$\tilde{G}_w$:	La conductance de la membrane tubulaire par unité de volume [mS.cm ⁻³].
g_{KS} :	La conductance des canaux potassique [mS.cm ⁻²].
$\tilde{g}_{KS}$:	La conductance maximale des canaux potassique à la longueur nominale [mS.cm ⁻²].

$\bar{g}_{K,S}$:	La conductance maximale des canaux potassique à une longueur étirée ou contractée [mS.cm^{-2}].
$\bar{g}_{K,T}$:	La conductance maximale des canaux potassique de la membrane tubulaire [mS.cm^{-2}].
g_{LS} :	La conductance de fuite à la longueur nominale [mS.cm^{-2}].
$\bar{g}_{LS}$:	La conductance de fuite à une longueur étirée ou contractée [mS.cm^{-2}].
$\bar{g}_{LT}$:	La conductance de fuite de la membrane tubulaire [mS.cm^{-2}].
$\bar{g}_{Na,S}$:	La conductance des canaux sodiques [mS.cm^{-2}].
$\bar{g}_{Na,S}$:	La conductance maximale des canaux sodiques à la longueur nominale [mS.cm^{-2}].
$\bar{g}_{Na,S}$:	La conductance maximale des canaux sodiques à une longueur étirée ou contractée [mS.cm^{-2}].
$\bar{g}_{Na,T}$:	La conductance maximale des canaux sodiques de la membrane tubulaire [mS.cm^{-2}].
$\bar{g}_{K,S}$:	La conductance maximale des canaux ioniques à la longueur nominale [mS.cm^{-2}].
$\bar{g}_{K,S}$:	La conductance maximale des canaux ioniques à une longueur étirée ou contractée [mS.cm^{-2}].
H-H:	La conductance membranaire ionique de type Hodgkin-Huxley [mS.cm^{-2}].
I_C :	Le courant capacitif [$\mu\text{A.cm}^{-2}$].
I_K :	Le courant potassique membranaire [$\mu\text{A.cm}^{-2}$].
$\bar{I}_{\text{ionic}}$:	Le courant ionique membranaire dans le domaine de Fourier [$\mu\text{A.cm}^{-2}$].
I_f :	Le courant de fuite membranaire [$\mu\text{A.cm}^{-2}$].
$I_{m,T}$:	Le courant de la membrane tubulaire [$\mu\text{A.cm}^{-2}$].
I_{Na} :	Le courant sodique membranaire [$\mu\text{A.cm}^{-2}$].
I_S :	Le courant membranaire [$\mu\text{A.cm}^{-2}$].
I_T :	Le courant de la lumière tubulaire [$\mu\text{A.cm}^{-2}$].
$\bar{I}_T$:	Le courant tubulaire dans le domaine de Fourier [$\mu\text{A.cm}^{-2}$].
I_0, K_0 :	Les fonctions modifiées de Bessel d'ordre zéro.
I_1, K_1 :	Les fonctions modifiées de Bessel d'ordre un.

i_i :	Le courant intracellulaire [μA].
i_e :	Le courant extracellulaire [μA].
K :	Le paramètre de l'équation différentielle ordinaire d'ordre deux à la longueur nominale [$msec^{-1}$].
K' :	Le paramètre de l'équation différentielle ordinaire d'ordre deux à une longueur étirée ou contractée [$msec^{-1}$].
k :	La fréquence spatiale [cm^{-1}].
L :	La longueur d'un seul tubule T [cm].
L_S :	La longueur de sarcomère référence [cm].
L'_S :	La longueur étirée ou contractée du sarcomère [cm].
L_T :	La valeur moyenne de la longueur totale des tubules T [cm].
λ :	La constante d'espace d'une fibre non-myélinisée [cm].
$\lambda_{T,AC}$:	La constante d'espace tubulaire [cm].
$\lambda_{T,DC}$:	La constante d'espace tubulaire de base ("DC value") à la longueur de référence [cm].
$\lambda'_{T,DC}$:	La constante d'espace tubulaire de base à une longueur étirée ou contractée [cm].
N_a :	Le nombre d'ouvertures tubulaires dans un segment de $\Delta x = 50 \mu m$.
N_B :	La valeur moyenne du nombre de branches tubulaires par noeud.
N_{BT} :	Le nombre total de branches tubulaires.
N_{NT} :	Le nombre total de noeuds tubulaires.
N_{TS} :	Le nombre total d'ouvertures tubulaires.
n :	Le nombre de myofibrilles dans la fibre.
ω :	La fréquence temporelle [Hz].
ϕ :	L'angle de phase [rad].
$\bar{P}_{Na,S}$:	La perméabilité maximale des canaux sodiques [$cm.msec^{-1}$].
θ :	La vitesse de propagation du potentiel d'action à la longueur nominale [$cm.msec^{-1}$].
θ' :	La vitesse de propagation du potentiel d'action à une longueur étirée ou contractée [$cm.msec^{-1}$].

R_a^* :	La résistance d'accès totale d'un segment de sarcolemme [$K\Omega$].
R_a :	La résistance d'accès [$K\Omega.cm^2$].
R_e :	La résistivité spécifique extracellulaire [$K\Omega.cm$].
R_i :	La résistivité spécifique du milieu intracellulaire [$K\Omega.cm$].
R_{ip} :	La résistivité intracellulaire dans la direction radiale [$K\Omega.cm$].
R_{ix} :	La résistivité intracellulaire dans la direction axiale à la longueur nominale [$K\Omega.cm$].
R_{ix} :	La résistivité intracellulaire dans la direction axiale à une longueur étirée ou contractée [$K\Omega.cm$].
R_s :	La résistance passive membranaire à la longueur nominale [$K\Omega.cm^{-2}$].
R_s :	La résistance passive membranaire à une longueur étirée ou contractée [$K\Omega.cm^{-2}$].
r_e :	La résistance extracellulaire [$K\Omega.cm^{-1}$].
r_{ix} :	La résistance intracellulaire dans la direction axiale [$K\Omega.cm^{-1}$].
r_{iT} :	La résistance d'un seul tubule T [$K\Omega.cm^{-1}$].
r_m :	La résistance membranaire [$K\Omega.cm^{-1}$].
ρ :	La distance radiale d'un noeud ou d'une branche tubulaire par rapport au centre de la fibre à la longueur nominale [cm].
ρ :	La distance radiale d'un noeud ou d'une branche tubulaire par rapport au centre de la fibre à une longueur étirée ou contractée [cm].
S_T :	La surface réelle de la membrane tubulaire [cm^2].
σ_e :	La conductivité spécifique du milieu extracellulaire [$mS.cm^{-1}$].
σ_i :	La conductivité spécifique du myoplasme [$mS.cm^{-1}$].
σ_{ip} :	La conductivité intracellulaire dans la direction radiale [$mS.cm^{-1}$].
σ_{ix} :	La conductivité intracellulaire dans la direction axiale [$mS.cm^{-1}$].
σ_L :	La conductivité de la lumière tubulaire [$mS.cm^{-1}$].
t :	L'épaisseur de l'anneau conducteur à la longueur nominale [cm].
t :	L'épaisseur de l'anneau conducteur à une longueur étirée ou contractée [cm].
$t_{dépolarisation}$:	La durée de dépolarisation du potentiel d'action [msec].

τ_S :	La constante de temps membranaire à la longueur nominale [msec].
τ'_S :	La constante de temps membranaire à une longueur étirée ou contractée [msec].
τ_W :	La constante de temps tubulaire [msec].
$u(\rho, x, t)$:	Le potentiel de la membrane tubulaire dans le domaine espace-temps [mV].
V_C :	Le volume cylindrique [cm ³].
V_F :	Le volume de la fibre musculaire [cm ³].
$V_{max,S}$:	Le potentiel membranaire maximum [mV].
$\dot{V}_{max}$:	Le taux maximal de la variation du potentiel d'action [V.sec ⁻¹].
$V_S(x, t)$:	Le potentiel membranaire [mV].
$\hat{V}_S$:	Le potentiel membranaire dans le domaine de Fourier [mV. cm ⁻¹].
V_T :	Le volume total du système T [cm ³].
ξ :	Le facteur de tortuosité à la longueur nominale
ξ' :	Le facteur de tortuosité à une longueur étirée ou contractée.
Z_T :	L'impédance tubulaire à la longueur nominale [K Ω .cm ²].
Z'_T :	L'impédance tubulaire à une longueur étirée ou contractée [K Ω .cm ²].

Liste des Annexes

Annexe A	Dérivation de l'équation de câble	90
Annexe B	Dérivation de l'impédance tubulaire	93
Annexe C	Dérivation du filtre H pour différents milieux extracellulaires . .	97
C.1	Dérivation du filtre H pour un anneau conducteur à une dimension	97
C.2	Dérivation du filtre H pour un volume conducteur à deux dimensions . . .	98
Annexe D	Algorithme de résolution	101
D.1	Résolution du potentiel membranaire	101
D.2	Résolution du courant ionique	103

Chapitre 1 Introduction

L'appareil contractile des cellules musculaires striées est constitué de filaments protéiques visibles seulement au microscope électronique. Ces filaments sont généralement associés en faisceaux allongés, appelés myofibrilles, orientés dans l'axe de la fibre et visibles au microscope optique. Ces myofibrilles baignent dans un suc cellulaire, le sarcoplasme ou myoplasme, et le tout est enveloppé par une membrane appelée sarcolemme. Les myofibrilles des muscles striés présentent une différenciation axiale régulière qui leur donne l'aspect d'une série de disques ou de bandes alternées: les unes, optiquement denses et dites anisotropes (bandes A), sont constituées de filaments de myosine; les autres, moins denses et dites isotropes (bandes I), sont constituées de filaments d'actine. Il y a une zone plus claire au milieu de la bande A (la zone H) et une ligne Z très dense au milieu de la bande I. Le sarcomère, unité histologique et fonctionnelle de la myofibrille, est l'intervalle entre deux lignes Z adjacentes. Sa longueur est de 2 à 3 μm au repos, mais elle varie en fonction de la longueur du muscle.

Le modèle de structure musculaire proposé par Huxley [15] implique que les changements de longueur du muscle résultent d'un glissement l'un dans l'autre de deux faisceaux de filaments de longueur invariable. Ainsi, lorsque le muscle est étiré ou qu'il se contracte, la longueur des filaments d'actine et de myosine ne change pas et c'est seulement leur degré

de chevauchement qui varie. La disposition des bandes dans les sarcomères est déterminée uniquement par la longueur du muscle, et ne dépend pas de l'état d'excitation. Quand on étire un muscle relâché, ce sont les bandes I qui s'allongent, tandis que les bandes A gardent une longueur constante. Quand le muscle se raccourcit, les bandes A ne changent toujours pas de longueur, mais les bandes I se raccourcissent et finissent par disparaître lorsque la longueur du muscle correspond à environ 65% de sa longueur de repos.

Lors de la contraction musculaire, le développement de la force et le raccourcissement de la fibre se produisent au niveau de chaque sarcomère. Ce sont des têtes moléculaires issues des fibres épaisses de myosine qui rejoignent les filaments d'actine avoisinants et les forcent à glisser. Ceci se produit par le biais d'un mécanisme moléculaire à charnière qui est activé par l'hydrolyse de l'ATP [3]. Ainsi, la force de contraction est proportionnelle au chevauchement entre les filaments d'actine et les fibres de myosine. Lorsqu'un muscle est étiré, le nombre de têtes de myosine capables d'interagir avec les fibres d'actine est diminué et la force de contraction développée est plus faible.

Le mécanisme de contraction, basé sur la liaison (ou pont) actine-myosine, est déclenché par la concentration intracellulaire de calcium. En autant que la concentration intracellulaire de calcium soit assez élevée et qu'il y ait disponibilité d'ATP, les ponts actine-myosine sont activés et la fibre se contracte. Mais tous les sarcomères des différentes myofibrilles doivent en principe être activés quasi-simultanément pour que la contraction musculaire soit bien

concentrée et efficace. Ceci implique que le signal déclencheur, i.e., l'augmentation de la concentration intracellulaire de calcium, soit généré près du sarcomère et que la diffusion ionique ne soit que minimalement impliquée. A cette fin, chaque myofibrille est entourée d'un réticulum sarcoplasmique (RS) qui est en fait un réservoir d'ions calcium. Sous l'influence de l'excitation électrique, le RS libère des ions calcium dans le voisinage immédiat des sarcomères et l'augmentation résultante de la concentration calcique entraîne la contraction.

Cependant, sachant qu'une fibre musculaire striée a un diamètre d'environ 100 μm , qu'elle contient plusieurs centaines de myofibrilles et que le potentiel d'action se propage sur le sarcolemme, à la surface de la fibre, il faut donc un moyen approprié pour diriger le signal électrique vers les différents sites d'action dans le voisinage des sarcomères. Le signal électrique doit donc pénétrer à l'intérieur de la fibre et atteindre les portions appropriées du réticulum sarcoplasmique. Cette pénétration du signal électrique est assurée par l'entremise du système tubulaire transverse (système T), lequel forme un réseau de canaux qui occupent essentiellement toute la section transverse de la fibre musculaire au niveau de chaque ligne Z. Ce réseau de tubules présente de nombreuses ouvertures à la surface de la fibre, permettant au sarcolemme de se prolonger vers l'intérieur de la fibre pour constituer la membrane délimitant les tubules transverses. Ainsi, vu que les tubules transverses sont constituées d'une membrane excitable, l'excitation électrique présente sur le sarcolemme peut rapidement se propager vers les myofibrilles et déclencher la contraction.

1.1 Approche de modélisation

Des études morphologiques de la fibre musculaire striée ont montré que le sarcolemme prend une forme ondulée qui résulte essentiellement des multiples invaginations associées au système T. Ainsi, la longueur des ondulations et la densité des tubules transverses par unité de longueur de la fibre dépendent de la longueur des sarcomères [5]. D'autre part, la détermination expérimentale des propriétés électriques passives de la membrane plasmique est basée sur un modèle cylindrique de la fibre musculaire, supposant alors une membrane lisse et une absence de tubules transverses [4]. On peut donc se demander si un modèle cylindrique de la fibre musculaire est approprié pour interpréter correctement les observations expérimentales. Nous proposons d'examiner cette question dans le présent travail en utilisant un modèle mathématique de la fibre musculaire striée incorporant une représentation du système T. Cette approche nous permet d'investiguer l'influence des changements de la longueur moyenne des sarcomères sur différents paramètres du modèle de la fibre.

Des études expérimentales ont montré que la membrane de la fibre musculaire se déplie et se replie durant un allongement ou une contraction musculaire [20,19,16], entraînant ainsi des changements de la surface membranaire impliquée dans l'activité électrique. On suppose généralement que le volume de la fibre et la surface totale de la membrane, incluant la membrane des tubules transverses, sont maintenus constants [4,19]. Cependant, le modèle

de la fibre musculaire à membrane lisse ne peut rencontrer simultanément les conditions de volume constant et de surface membranaire constante lors du changement de longueur. Si le volume de la fibre est supposé constant, le rayon devrait varier inversement avec la racine carrée du changement de longueur de la fibre, alors que si la surface est maintenue constante, le rayon devrait varier inversement avec le changement de longueur. Le modèle de fibre à membrane ondulée présenté dans la littérature [4,12] est basé sur la première condition (volume constant), de sorte que la surface de la membrane lisse varie avec la longueur du sarcomère. Conséquemment, tous les paramètres du modèle exprimés en fonction de la surface lisse de la membrane devraient varier en fonction de la longueur du sarcomère afin de compenser pour la variation de surface de la membrane.

La dérivation de l'équation de câble avec le modèle à membrane ondulée montre que les constantes de temps et d'espace restent inchangées malgré un changement de longueur du sarcomère. Conséquemment, la vitesse de propagation et le taux de variation du potentiel membranaire ne sont pas influencés par un tel changement de longueur. Dans le modèle à membrane ondulée pour une fibre musculaire entourée d'un anneau de fluide conducteur, certains auteurs ont supposé que le rapport de la résistance extracellulaire sur la résistance intracellulaire demeure constant et indépendant du changement de longueur du sarcomère [16,19]. Autrement dit, le rayon de l'anneau conducteur concentrique est représenté de la même manière que le rayon de la fibre musculaire. Cependant, il n'existe aucune preuve démontrant la validité de cette supposition pour le cas d'une fibre placée au centre d'un faisceau de fibres musculaires. Afin d'examiner indirectement ce cas particulier, nous allons

simuler la propagation du potentiel d'action sur une fibre musculaire située au centre d'un anneau concentrique de solution physiologique. Deux scénarios seront envisagés: soit un rapport des résistances intra- et extracellulaire constant ou un rapport variant avec la longueur du sarcomère.

Ce mémoire présente dans un premier temps une description des structures morphologiques et de certaines propriétés physiologiques de la fibre musculaire ayant un rôle important dans la propagation du potentiel d'action. Le chapitre 2 est consacré à l'élaboration du modèle mathématique de la fibre musculaire. Une analyse de l'influence du changement de longueur du sarcomère sur les paramètres influençant la propagation est effectuée dans ce chapitre. Le chapitre 3 présente les résultats de simulation concernant la validation du modèle. Le chapitre 4 présente les résultats de simulation de l'effet de la variation de la longueur du sarcomère sur la propagation du potentiel d'action sur une fibre musculaire placée au centre d'un anneau de solution physiologique. Ces résultats sont discutés au chapitre 5.

1.2 Morphologie et physiologie de la fibre musculaire striée

La propagation de l'activité électrique le long de la fibre musculaire dépend de ses propriétés électriques et de ses caractéristiques morphologiques. La fibre musculaire constitue l'unité cellulaire du muscle striée (Figure 1.1). Elle a la forme d'une structure cylindrique de section transverse irrégulière. La membrane plasmique sépare le milieu intracellulaire, ou

myoplasme, du milieu extracellulaire. Les invaginations de la surface de la fibre représentent des prolongements de la membrane plasmique vers l'intérieur de la fibre sous forme de structures tubulaires transverses (système T).

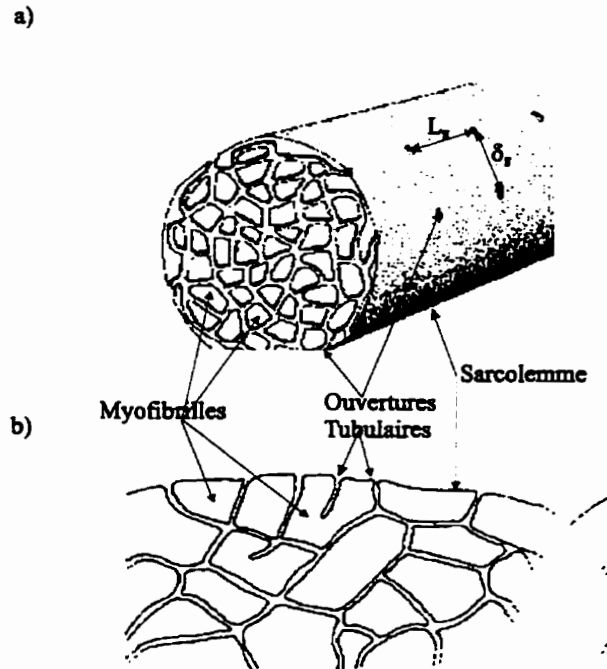


Figure 1.1. Représentation schématique de la fibre musculaire striée. a) Section de la fibre musculaire montrant les ouvertures tubulaires et les myofibrilles. Pour une fibre musculaire de grenouille, l'espacement longitudinal entre les ouvertures tubulaires est égal à la longueur de sarcomère L_s . La distance circonférentielle entre les ouvertures est dénotée δ_s . Ce schéma est reproduit de la référence [21]. b) Représentation schématique des branches du réseau tubulaire transverse pénétrant le myoplasme au niveau des disques Z. Ce schéma est reproduit de la référence [17].

1.2.1 Le sarcolemme

La membrane plasmique ou sarcolemme est constituée de plusieurs composantes, notamment la jonction neuromusculaire, des cavéoles et des ouvertures tubulaires. Les cavéoles et les ouvertures tubulaires font partie des replis et des invaginations de la membrane plasmique. La présence de ces replis et invaginations fait en sorte que la surface totale du sarcolemme est beaucoup plus grande que la surface apparente (lisse) de la fibre musculaire. Ce surplus de membrane plasmique représente une réserve qui peut être impliquée dans la propagation électrique lors de l'allongement des fibres au-delà des conditions physiologiques *in vivo*. Dans les conditions physiologiques, le surplus de membrane plasmique a pour effet d'augmenter considérablement la capacitance du sarcolemme [20].

Le sarcolemme possède non seulement des propriétés capacitives mais il contient aussi des canaux ioniques, à savoir des canaux sodiques et potassiques. L'activation ou l'inactivation de ces canaux, produisant des changements de perméabilité membranaire, est fonction du potentiel transmembranaire et du temps [18].

1.2.2 Le système tubulaire transverse

Le système tubulaire transverse de la fibre musculaire est un réseau de ramifications de tubules issues des structures invaginées du sarcolemme. Ces embranchements tubulaires sont en forme de spirales irrégulières et elles envahissent l'intérieur de la fibre à partir du plan

transverse des bandes A-I chez les cellules de mammifères, et à partir des disques Z chez la grenouille. Dans le plan transverse de la fibre, le système tubulaire s'étend entre les myofibrilles et se rattache à la membrane du réticulum sarcoplasmique en formant une structure tridimensionnelle complexe [20].

Les tubules transverses peuvent avoir soit une forme plate et droite, soit une forme ondulée avec une section ronde. Les tubules transverses de la première catégorie se joignent au réticulum sarcoplasmique, tandis que celles de la deuxième catégorie se joignent à celles de la première catégorie et aboutissent à la surface du sarcolemme[20]. Étant donné sa distribution spatiale à l'intérieur de la fibre, le système T peut s'élargir ou se rétrécir dans les directions radiale et longitudinale lors d'une variation du rayon de la fibre due aux changements de longueur [20]. De plus, parce que le système T est constitué d'une membrane excitable, il agit comme un réseau conducteur qui permet au potentiel d'action du sarcolemme de se rendre jusqu'au centre de la fibre. Ainsi, le courant électrique qui se propage le long des prolongements radiaux du système T conduit le potentiel d'action du sarcolemme à la jonction entre le système T et le réticulum sarcoplasmique [12]. Il se produit alors une libération locale d'ions calcium qui entraîne une activation synchrone de toutes les unités contractiles (sarcomères) de la fibre musculaire.

Des évidences morphologiques et des études physiologiques ont démontré que la membrane tubulaire est en continuité avec le sarcolemme, de sorte que la lumière des tubules

communiqué par diffusion libre avec le milieu extracellulaire. De plus, l'étude des propriétés électriques passives de la membrane plasmique a démontré qu'une grande partie de la capacitance totale de la membrane se trouve dans le système tubulaire transverse [12].

La physiologie de la membrane tubulaire est semblable à celle du sarcolemme, sauf que la densité des canaux sodiques et potassiques est plus faible. L'effet capacitif de la membrane des tubules transverses est de 5 à 6 fois plus grand que celui du sarcolemme. La longueur et le très faible diamètre des tubules transverses induisent une grande résistance à la conduction de courant dans la lumière des tubules [17], ce qui implique une très faible vitesse de propagation le long du système T.

1.2.3 Le milieu intracellulaire

Le milieu intracellulaire de la fibre musculaire est constitué d'un substrat non-homogène comprenant des myofibrilles, le réticulum sarcoplasmique et le myoplasme. La conductance du milieu intracellulaire dépend de la quantité d'ions libres qu'on y retrouve.

1.2.4 Le milieu extracellulaire

La propagation du potentiel d'action le long d'une fibre musculaire peut être étudiée dans des conditions *in vitro*. Une seule fibre musculaire peut être excisée et placée soit dans un

bain de solution Ringer ou dans l'air ambiant ; dans ce dernier cas il subsiste un mince film de solution Ringer à la surface de la membrane. Dans le premier cas, le volume conducteur extracellulaire est considéré comme un milieu isotrope à deux dimensions, alors qu'il n'y a qu'une conductance longitudinale dans le deuxième cas et le milieu extracellulaire peut être considéré unidimensionnel. La variation du rayon du volume extracellulaire a un effet sur la vitesse de conduction et la morphologie du potentiel d'action.

Chapitre 2 Conception du modèle

Afin d'étudier la propagation du potentiel d'action de la fibre musculaire striée, nous allons utiliser un modèle mathématique numérique. Ce modèle est obtenu à partir d'une représentation simplifiée de la géométrie de la fibre musculaire, sous la forme d'un long cylindre avec des insertions tubulaires [9]. Les composantes morphologiques de la fibre sont modélisées par des compartiments résistifs homogènes séparés par une membrane lisse. Un circuit électrique est conçu à partir du modèle à compartiments et les paramètres du circuit sont calculés.

2.1 Le modèle simplifié de la structure de la fibre musculaire

2.1.1 Les milieux intracellulaire et extracellulaire

Le milieu intracellulaire est modélisé par un milieu homogène résistif. Nous négligeons l'effet des composantes intracellulaires non-conductrices, à savoir les myofibrilles et le réticulum sarcoplasmique. R_i représente la résistivité spécifique du milieu intracellulaire et ϕ_i le potentiel intracellulaire. Le compartiment extracellulaire est un volume conducteur ayant une résistivité spécifique R_e et un potentiel ϕ_e (Figure 2.1a).

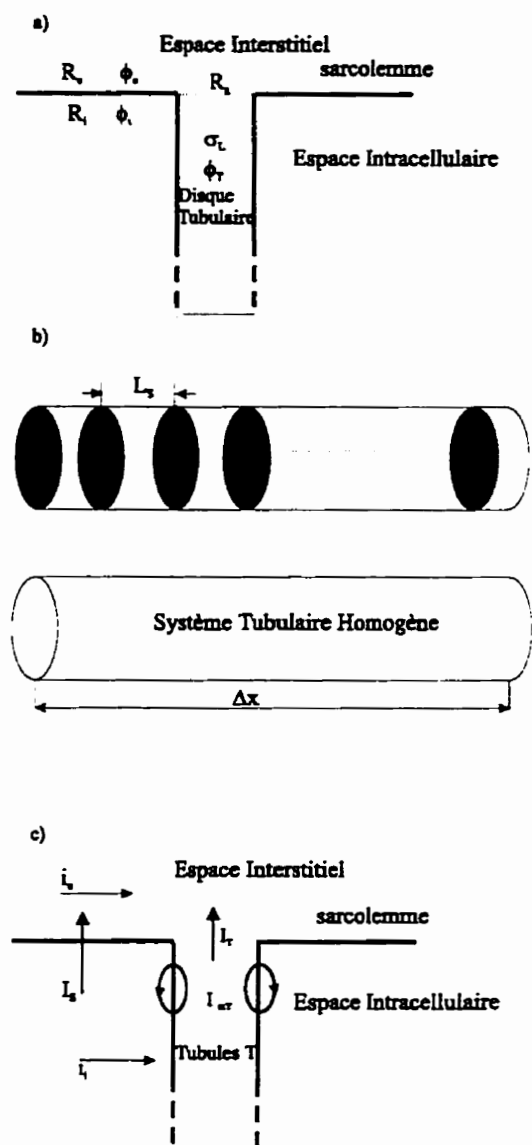


Figure 2.1. Représentation simplifiée de la fibre musculaire. a) Les compartiments de la fibre musculaire. b) L'homogénéisation des tubules transverses. c) L'échange de courant dans le modèle simplifié.

2.1.2 Le sarcolemme

Le sarcolemme est une surface cylindrique lisse séparant les compartiments intracellulaire et extracellulaire. L'effet capacitif du sarcolemme est modélisé par une capacitance linéaire, négligeant ainsi l'effet moléculaire polarisant de la membrane. Les différentes conductances du sarcolemme sont regroupées dans un modèle de Hodgkin-Huxley comprenant les conductances non-linéaires des canaux sodiques et potassiques, et une conductance linéaire de fuite [9]. Nous négligeons la contribution des cavéoles à cause du fait que, dans un intervalle physiologique de changement de longueur du sarcomère ($L_s < 3.0 \mu\text{m}$), ces invaginations demeurent fermées et électriquement isolées. Le potentiel de la membrane est défini par la différence entre les potentiels intracellulaire et extracellulaire ($V_s = \phi_i - \phi_e$) (Figure 2.1a).

2.1.3 Le système tubulaire transverse

Le système tubulaire transverse (système T) est une structure bidimensionnelle localisée à la jonction (disque Z) de sarcomères joints bout-à-bout. Pour une fibre musculaire du grenouille, il existe un système T pour chaque sarcomère. Étant donné que chaque disque Z contient un grand nombre de branches tubulaires, le système T peut être modélisé par un disque circulaire de rayon égal à celui de la fibre. Le rassemblement du réseau tubulaire dans un seul disque homogène peut être justifié par le fait que la constante d'espace de chaque tubule est beaucoup plus grande que le diamètre de la fibre [21] (une justification sera

donnée à la section 2.3.7). Le compartiment tubulaire de chaque disque homogène est de type résistif et modélisé par une conductance spécifique σ_L (Figure 2.1a). Le potentiel de la lumière tubulaire est défini par ϕ_T . Les compartiments tubulaire et intracellulaire sont séparés par une membrane tubulaire circonférentielle. Les propriétés électriques de la membrane tubulaire sont similaires à celles du sarcolemme. Pourtant, la densité des canaux ioniques de la membrane tubulaire est beaucoup plus faible que celle du sarcolemme, soit 1.3 % des canaux sodiques [10] et 3% des canaux potassiques [21] du sarcolemme. De plus, la conductance de fuite est négligeable pour le système tubulaire étant donné que la membrane tubulaire est imperméable aux ions chlore [7]. Ainsi, la membrane tubulaire est modélisée par une conductance linéaire G_w et une capacitance linéaire C_w . Une détubulation de la fibre musculaire par un traitement au Glycérol démontre une diminution de l'effet capacitif de la membrane musculaire [7]. Ceci laisse donc croire que les tubules transverses fournissent une part importante de la capacitance membranaire. Le potentiel de la membrane tubulaire est défini par la différence entre les potentiels intracellulaire et tubulaire ($u = \phi_i - \phi_T$). Dans une fibre musculaire de grenouille, la longueur nominale moyenne de chaque sarcomère est de 2.5 μm (Figure 2.1b). Par conséquent, dans un segment de 50 μm , il existe 20 disques circulaires ou systèmes T individuels. Tous les disques se trouvant dans un segment de 50 μm ont été rassemblés dans un seul écran homogène, superposé au milieu intracellulaire [9]. Ainsi, à chaque segment de la fibre, l'espace tubulaire forme un seul compartiment intégré et il est séparé du milieu intracellulaire, en tout point, par la membrane tubulaire.

Les ouvertures tubulaires à la surface du sarcolemme (Figure 1.1 a) sont modélisées par des passages étranglés ayant une épaisseur négligeable. Dans un segment de 50 μm , il existe approximativement 1200 ouvertures tubulaires. Dans le système T homogénéisé, toutes les ouvertures sont regroupées pour constituer une résistance d'accès, R_a , qui relie le milieu extracellulaire et l'espace tubulaire [9].

2.1.4 Le flux de courant dans le modèle de la fibre

La membrane tubulaire génère un courant membranaire I_{mT} causant un transfert de charge électrique entre le milieu intracellulaire et la lumière tubulaire. Étant donné qu'il y a conservation de charge électrique entre la membrane tubulaire et le sarcolemme, la quantité de charge accumulée dans la lumière tubulaire est évacuée par l'action du courant tubulaire I_T traversant la résistance d'accès R_a . Le courant I_s est généré par l'activité de la membrane du sarcolemme. L'entrée et la sortie des courants I_s et I_T ont pour effet de modifier les courants intracellulaire (i_i) et extracellulaire (i_e) (Figure 2.1c).

2.2 Le circuit électrique équivalent

La Figure 2.2 présente le circuit électrique équivalent d'un segment de 50 μm d'une fibre musculaire. Le sarcolemme est représenté par un arrangement parallèle de la capacitance C_s ,

avec le modèle de Hodgkin-Huxley **H-H**. La résistance équivalente d'entrée aux tubules transverses est représentée par une résistance d'accès R_a . La membrane tubulaire est modélisée par un circuit RC parallèle représenté par $\bar{C}_w$ et $\bar{G}_w$. Les propriétés électriques de la membrane tubulaire sont exprimées par unité de volume, à cause du fait que le système T est modélisé par un écran homogène se trouvant à l'intérieur du volume conducteur intracellulaire. $\bar{G}_L$ représente la conductivité de la lumière tubulaire du système T homogénéisé. r_{ix} et r_{ex} sont les résistances intracellulaire et extracellulaire par unité de longueur dans la direction longitudinale.

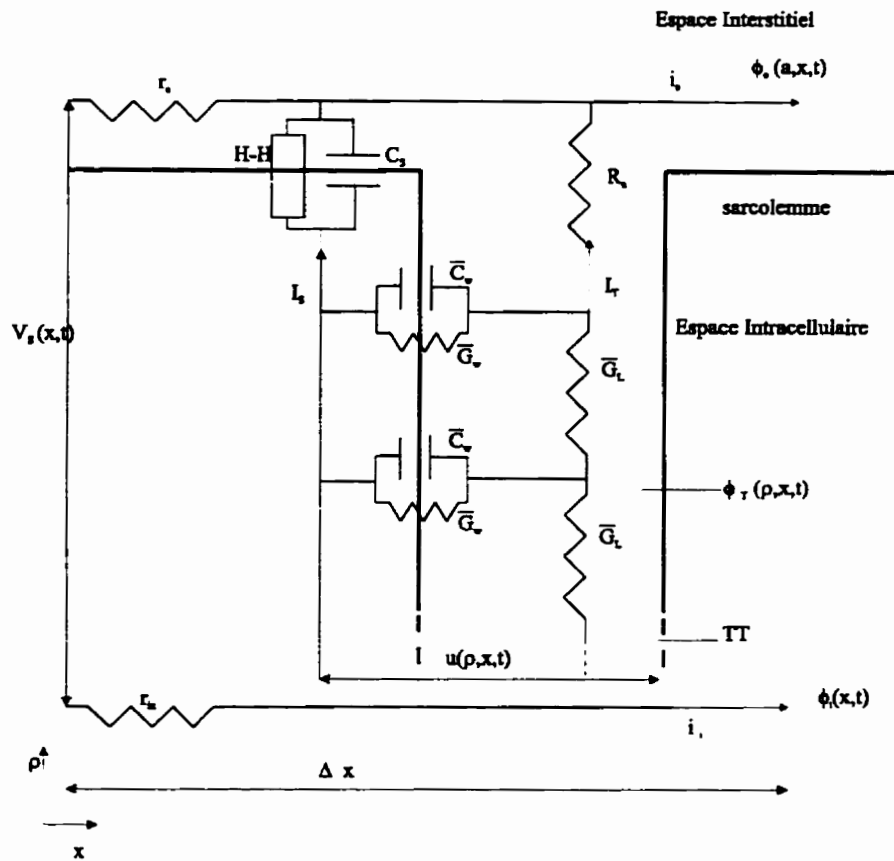


Figure 2.2. Circuit électrique équivalent d'un segment de 50 μm de fibre musculaire.

2.3 Définition et estimation des paramètres du modèle électrique

2.3.1 Le rayon de la fibre

Le volume de la fibre musculaire est considéré cylindrique. Nous supposons qu'une variation de la longueur du sarcomère ne modifie pas le volume cylindrique[12]. de sorte que:

$$V_F = V_C = \pi a^2 L_s = \pi a'^2 L'_s \quad (\text{Eq. 2.1})$$

$$\Rightarrow a' = a \sqrt{\frac{L_s}{L'_s}} \quad (\text{Eq. 2.2})$$

où: V_F est le volume de la fibre musculaire [cm^3].

V_C est le volume cylindrique [cm^3].

a est le rayon nominale de la fibre musculaire [cm].

L_s est la longueur référence du sarcomère [cm].

a' est le rayon modulé de la fibre musculaire [cm].

L'_s est la longueur modulée du sarcomère [cm].

Nous posons $a = 50 \mu\text{m}$ à $L_s = 2.5 \text{ mm}$ [9]. Lorsque L_s varie dans un intervalle de 2.0 à 3.0

μm , a varie de 55.90 à 45.64 μm .

2.3.2 La capacitance et la résistance du sarcolemme

La capacitance totale, C , du sarcolemme est donnée par:

$$C = C_s A = C'_s A' \quad (\text{Eq. 2.3})$$

$$\Rightarrow C'_s = C_s \frac{A}{A'} \quad (\text{Eq. 2.4})$$

où A est la surface de la membrane cylindrique à la longueur nominale ($A=2\pi aL_s$) [cm^2].

A' est la surface de la membrane cylindrique à une longueur modulée ($A'=2\pi a' L'_s$) [cm^2].

C_s est la capacitance membranaire par unité de surface apparente à la longueur de référence (L_s) [$\mu\text{F}/\text{cm}^2$].

C'_s est la capacitance membranaire par unité de surface apparente à la longueur modulée (L'_s) [$\mu\text{F}/\text{cm}^2$].

Par conséquent:

$$C'_s = C_s \sqrt{\frac{L_s}{L'_s}} \quad (\text{Eq. 2.5})$$

Nous posons $C_s = 1.3 \mu\text{F}/\text{cm}^2$ à $L_s = 2.5 \mu\text{m}$ [9]. Pour une variation de L_s dans un intervalle

de 2.0 à 3.0 μm , la capacitance membranaire varie de 1.45 à 1.19 $\mu\text{F}/\text{cm}^2$.

La conductance totale du sarcolemme est définie par:

$$G = G_s A = G'_s A' \quad (\text{Eq. 2.6})$$

$$\Rightarrow G'_s = G_s \sqrt{\frac{L_s}{L'_s}} \quad (\text{Eq. 2.7})$$

où G_s est la conductance membranaire passive par unité de surface apparente à la longueur nominale (L_s) [mS/cm^2].

G'_s est la conductance membranaire passive par unité de surface apparente à la longueur modulée (L'_s) [mS/cm^2].

La résistance membranaire passive par unité de surface apparente est définie par l'inverse de la conductance membranaire ($R_s = 1/G_s$).

Par conséquent R_s est modulée par:

$$R'_s = R_s \sqrt{\frac{L'_s}{L_s}} \quad (\text{Eq. 2.8})$$

Nous posons $R_s = 3.0 \text{ K } \Omega \cdot \text{cm}^2$ à $L_s = 2.5 \mu\text{m}$ [9]. Dans un intervalle de L_s entre 2.0 à 3.0

μm . R_s varie de 2.68 à 3.30 $\text{K}\Omega \cdot \text{cm}^2$.

La constante de temps du sarcolemme est définie par:

$$\tau_s = R_s C_s \quad (\text{Eq. 2.9})$$

Une modulation de la longueur du sarcomère n'influence pas la constante de temps. Ainsi:

$$\tau'_s = R'_s C'_s = R_s \sqrt{\frac{L'_s}{L_s}} C_s \sqrt{\frac{L_s}{L'_s}} \quad (\text{Eq. 2.10})$$

$$\Rightarrow \tau'_s = \tau_s \quad (\text{Eq. 2.11})$$

À partir de la définition de la modulation de la conductance passive par unité de surface apparente (G_s) (Eq. 2.7), nous pouvons déduire la conductance des canaux ioniques comme suit:

$$\bar{g}'_{x,s} = \bar{g}_{x,s} \sqrt{\frac{L_s}{L'_s}} \quad (\text{Eq. 2.12})$$

où $\bar{g}_{x,s}$ peut être la conductance maximale des canaux potassiques ($\bar{g}_{K,s}$), des canaux sodiques ($\bar{g}_{Na,s}$) ou la conductance de fuite ($\bar{g}_{L,s}$). Ces conductances sont utilisées pour

calculer le courant ionique de la membrane plasmique ($I_{\text{ionic}} = I_{Na} + I_K + I_l$) selon l'équation d'Ohm. Cependant, le courant sodique (I_{Na}) peut être calculé à partir de l'équation de Goldman. Dans ce cas $\bar{g}_{Na,S}$ est remplacé par la perméabilité maximale des canaux sodiques du sarcolemme ($\bar{P}_{Na,S}$) (voir l'Annexe D).

2.3.3 La résistance intracellulaire

Nous considérons le milieu intracellulaire comme un volume conducteur homogène et anisotrope dans les directions radiale et longitudinale. Pour cela, il faut tenir compte de la fraction des éléments non-conducteur du milieu intracellulaire (f_i) [22]. Ainsi, les conductances longitudinale et radiale du milieu intracellulaire se calculent par les expressions suivantes [22]:

$$\sigma_{lx} = \sigma_i (1 - f_i) \quad (\text{Eq. 2.13})$$

$$\sigma_{lp} = \sigma_i \frac{(1 - f_i)}{(1 + f_i)} \quad (\text{Eq. 2.14})$$

où σ_i est la conductivité spécifique du myoplasme. En posant $R_i = 1 / \sigma_i = 121 \, \Omega \cdot \text{cm}$ et $f_i = 0.3$ [9], nous aurons les résistivités spécifiques axiale (R_{lx}) et radiale (R_{lp}) suivantes: $R_{lx} =$

$1/\sigma_{ix} = 173 \, \Omega.cm$ et $R_{ip} = 1/\sigma_{ip} = 225 \, \Omega.cm$. Ces valeurs sont en accord avec les résultats expérimentaux de $169 \, \Omega.cm$ [11] et $227 \, \Omega.cm$ [6], respectivement.

Les expériences réalisées par Dulhunty et Franzini-Armstrong [4] sur des fibres musculaires de grenouille ont démontré qu'un changement de la longueur du sarcomère entre 2.0 à $3.0 \, \mu m$ résulte en un changement de la résistivité intracellulaire, R_{ix} , de 125 à $206 \, \Omega.cm$. À la longueur nominale du sarcomère, $L_s = 2.5 \, \mu m$, ces auteurs ont obtenu $R_{ix} = 175 \, \Omega.cm$. La Figure 2.3 est une représentation graphique de la résistivité intracellulaire, R_{ix} , en fonction de la longueur du sarcomère, L_s [4]. Le modèle de la fibre musculaire présenté dans ce mémoire suppose que le milieu intracellulaire est composé de n myofibrilles cylindriques de section circulaire. Chaque myofibrille est entouré d'un anneau cylindrique concentrique de myoplasme. Le fait que R_{ix} augmente dans un intervalle d'élongation physiologique de 2.0 à $3.0 \, \mu m$ suggère que la densité d'empaquetage des myofibrilles, f_i , devrait augmenter selon l'équation (Eq. 2.13). La densité d'empaquetage est définie ainsi:

$$f_i = \frac{n \pi a_m^2}{n \pi b_m^2} = \frac{\pi a_m^2}{\pi b_m^2} \quad (\text{Eq. 2.15})$$

où πa_m^2 représente l'aire de la section circulaire d'une seule myofibrille et b_m est le rayon de l'anneau conducteur entourant la myofibrille. Une variation de la longueur du sarcomère dans une intervalle d'élongation physiologique induit un changement de rayon des anneaux myoplasmiques entourant les myofibrilles (b_m). Ainsi,

$$f'_i = \frac{n\pi a_m^2}{\pi a^2} \Rightarrow f'_i = \frac{n\pi a_m^2}{\pi a^2} \frac{L'_s}{L_s} \quad (\text{Eq. 2.16})$$

$$\Rightarrow f'_i = f_i \frac{L'_s}{L_s} \quad (\text{Eq. 2.17})$$

Dans ce modèle, nous supposons que le rayon des myofibrilles (a_m) ne varie pas dans l'intervalle d'élongation physiologique du sarcomère. Cette supposition est en accord avec la partie linéaire de la Figure 2.3. Le rayon des myofibrilles (a_m) ne sera affecté que pour une variation du sarcomère au-delà de la longueur physiologique ($L_s > 3.0 \mu\text{m}$). Ceci entraîne une variation asymptotique de R_i pour $L_s > 3.0 \mu\text{m}$.

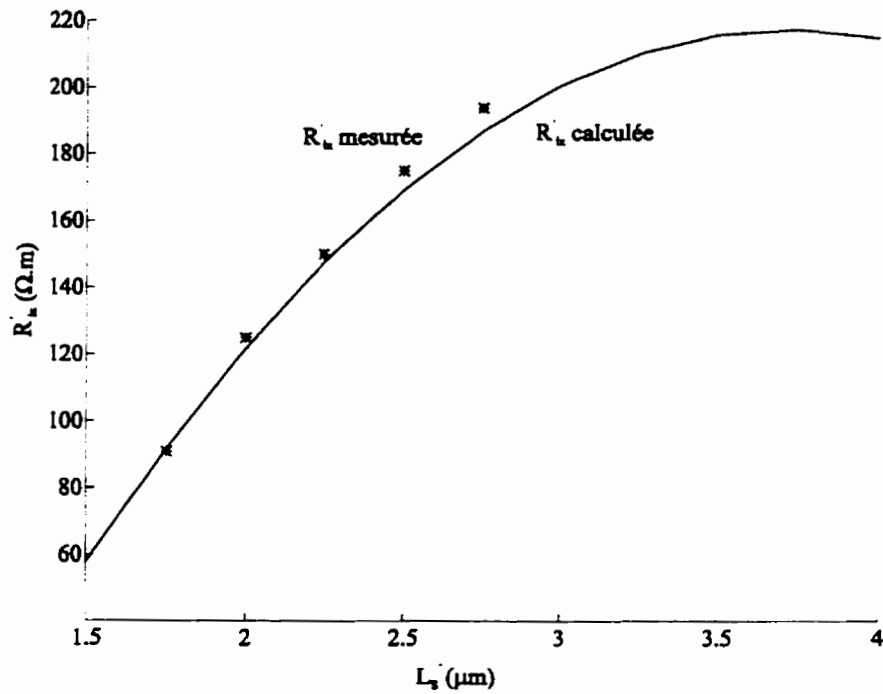


Figure 2.3. La variation de la résistivité intracellulaire axiale (R_{ix}) avec le changement de la longueur de sarcomère (L_s) dans un intervalle physiologique. La courbe en (*) est tirée de la référence [4]. La courbe pleine est calculée à partir des équations (Eq. 2.13) et (Eq. 2.17).

Tel que démontré au chapitre 3, la variation de la résistivité axiale R_{ix} avec un changement de longueur aura un effet sur la vitesse de propagation. Oetliker et Schumperli [19] ont mesuré une vitesse de propagation constante, indépendamment de la variation de longueur, dans le cas d'une seule fibre musculaire. Sur la base de ces observations, ils ont suggéré que la variation de R_{ix} avec le changement de longueur du sarcomère, mesurée par Dulhunty et Franzini-Armstrong [4], serait due à une estimation erronée de l'aire de la surface transverse de la fibre musculaire.

Dans ce mémoire, nous allons tout d'abord considérer le cas où la résistivité myoplasmique, R_{ix} , varie avec une modulation de la longueur du sarcomère et utiliser le modèle de câble pour simuler la vitesse de propagation. Si les résultats de simulation ne dépassent que de $\pm 10\%$ les vitesses de propagation mesurées par Oetliker et Schumperli [19], alors nous allons rejeter l'hypothèse selon laquelle R_{ix} varie de façon significative avec la longueur du sarcomère et nous considérerons que la résistivité myoplasmique reste inchangée lors de la contraction.

La résistance intracellulaire longitudinale par unité de longueur est obtenue par:

$$r_{ix} = \frac{R_{ix}}{\pi a^2} \quad (\text{Eq. 2.18})$$

En posant $R_{ix} = 173 \, \Omega \cdot \text{cm}$ et $a = 50 \, \mu\text{m}$ [9], nous obtenons $r_{ix} = 2.20 \, \text{M}\Omega/\text{cm}$.

2.3.4 La résistance extracellulaire

Lorsqu'une seule fibre musculaire est excisée et suspendue dans l'air, une mince couche de solution Ringer adhère à la surface de la membrane et crée un milieu extracellulaire hautement résistif. La résistance extracellulaire par unité de longueur est obtenue par:

$$r_e = \frac{R_e}{\pi(b^2 - a^2)} \quad (\text{Eq. 2.19})$$

où R_e est la résistivité spécifique de la solution Ringer et $(b-a)$ est l'épaisseur de l'anneau conducteur de la solution Ringer. Dans le cas d'une fibre musculaire suspendue dans l'air, Håkansson [8] a estimé l'épaisseur de la solution Ringer à $2.3 \mu\text{m}$. Dans cette étude, nous posons $R_e = 1/\sigma_e = 88 \Omega.\text{cm}$ et $(b-a) = 2.0 \mu\text{m}$. Ainsi, nous obtenons $r_e = 13.7 \text{ M}\Omega/\text{cm}$.

2.3.5 La capacitance et la conductance de la membrane tubulaire

La capacitance de la membrane tubulaire par unité de volume est exprimée par l'équation suivante [1]:

$$\bar{C}_w = C_w \frac{S_T}{V_T} \frac{V_T}{V_F} \quad (\text{Eq. 2.20})$$

où C_w est la capacitance de 1 cm^2 de la surface réelle de la membrane tubulaire

$[\mu\text{F}/\text{cm}^2]$.

S_T est la surface réelle de la membrane tubulaire $[\text{cm}^2]$.

V_T est le volume total du système T $[\text{cm}^3]$.

V_F est le volume total de la fibre musculaire $[\text{cm}^3]$.

Le produit $C_w \cdot S_T$ représente la capacitance totale de la membrane tubulaire. Cette expression est divisée par V_T afin d'exprimer la capacitance par unité de volume tubulaire. Le modèle présenté dans cette étude utilise un système T homogénéisé se trouvant à l'intérieur de la fibre musculaire. Le rapport V_T/V_F représente l'homogénéisation du système T.

La conductance passive par unité de volume est obtenue par une démarche similaire à celle utilisée pour le calcul de la capacitance de la membrane tubulaire. Ainsi:

$$\bar{G}_w = G_w \frac{S_T}{V_T} \frac{V_T}{V_F} \quad (\text{Eq. 2.21})$$

où G_w est la somme des conductances au repos de tous les canaux ioniques (e.g., $\bar{g}_{K,T}$, $\bar{g}_{Na,T}$, $\bar{g}_{l,T}$). Selon Valdiosera et al. [24] $G_w \approx \bar{g}_{K,T} = 9.2 \mu\text{S}/\text{cm}^2$. En posant $S_T/V_T = 0.69 \times 10^6 \text{ cm}^{-1}$, $V_T/V_F = 0.0032$ et $C_w = 1.2 \mu\text{F}/\text{cm}^2$ [17], nous obtenons $\bar{G}_w = 20.31 \text{ mS}/\text{cm}^3$ et $\bar{C}_w = 2649.60 \mu\text{F}/\text{cm}^3$. Nous supposons que la surface réelle de la membrane tubulaire et le volume total du système T ne varient pas avec un changement de la longueur du sarcomère. Par conséquent, $\bar{C}_w$ et $\bar{G}_w$ demeurent constants malgré une variation de la longueur du sarcomère.

2.3.6 La conductance de la lumière tubulaire

La modélisation du système T au moyen d'un disque circulaire est basée sur l'hypothèse que la fibre musculaire se comporte axisymétriquement. Par conséquent, le courant tubulaire ne peut circuler que dans la direction radiale de la lumière tubulaire. La conductance effective de la lumière du système T homogénéisé par unité de longueur est définie par:

$$\bar{G}_L = \sigma_L \frac{V_T}{V_F} \xi \quad (\text{Eq. 2.22})$$

où σ_L est la conductivité spécifique de la lumière tubulaire [mS/cm].

V_T est le volume total du système T [cm³].

V_F est le volume total de la fibre musculaire [cm³].

ξ est le facteur de tortuosité.

Dans un modèle où le système T est considéré comme un réseau géométrique régulier (e.g., triangulaire, carré ou hexagonal), le facteur de tortuosité est tout simplement une constante géométrique. Adrian et al. [2] ont calculé $\xi = 1/2$ pour les géométries triangulaire, carrée et hexagonale, et $\xi = 1/2.5$ pour un carré tributé. Mathias et al. [17] ont utilisé un modèle plus complexe pour décrire le système tubulaire transverse. Ils ont dérivé l'équation suivante pour le facteur de tortuosité.

$$\xi = \frac{\frac{\delta_N}{\delta_B} \frac{N_B}{2}}{\left[\delta_N \frac{L_T}{A_F} \right]^2} \quad (\text{Eq. 2.23})$$

où δ_N est la valeur moyenne de la distance circonférentielle entre les noeuds tubulaires ayant la même distance radiale par rapport au centre de la fibre [cm].

L_T est la valeur moyenne de la longueur totale des tubules T [cm].

A_F est la surface transverse de la fibre [cm²].

δ_B est la distance moyenne circonférentielle entre les branches radiales des tubules T [cm].

N_B est la valeur moyenne du nombre de branches tubulaires par noeud.

En posant $N_B = 3.2$, $\delta_N = 1.03 \times 10^{-4}$ cm, $\delta_B = 8.3 \times 10^{-5}$ cm et $L_T/A_F = 2.4 \times 10^4$ cm⁻¹ [17], nous obtenons $\xi = 0.32$. Dans le modèle du système tubulaire développé par Mathias et al. [17], il a été supposé que le volume, la surface et la longueur de chaque branche tubulaire ne varient pas avec une modulation du rayon de la fibre. Ces auteurs ont plutôt supposé que le degré d'ondulation de chaque branche varie avec une diminution ou une augmentation du rayon. Ainsi, les branches tubulaires deviennent plus ondulées lorsque le rayon diminue et vice versa. Ce qui entraîne que le nombre total de noeuds tubulaires (N_{NT}) et le nombre total de branches tubulaires (N_{BT}) demeurent inchangés malgré une variation de la longueur du sarcomère. Ainsi:

$$N_{BT} = \frac{2\pi\rho}{\delta_B} = \frac{2\pi\rho'}{\delta'_B} \quad (\text{Eq. 2.24})$$

$$\Rightarrow \frac{\delta'_B}{\delta_B} = \frac{\rho'}{\rho} = \sqrt{\frac{L_S}{L'_S}} \quad (\text{Eq. 2.25})$$

$$N_{NT} = \frac{2\pi\rho}{\delta_N} = \frac{2\pi\rho'}{\delta'_N} \quad (\text{Eq. 2.26})$$

$$\Rightarrow \frac{\delta'_N}{\delta_N} = \frac{\rho'}{\rho} = \sqrt{\frac{L_S}{L'_S}} \quad (\text{Eq. 2.27})$$

où ρ est la distance radiale d'un noeud ou d'une branche tubulaire par rapport au centre de la fibre [cm].

ρ' est la distance radiale modulée d'un noeud ou d'une branche tubulaire par rapport au centre de la fibre [cm].

De plus la surface transverse de la fibre est modulée par l'équation suivante:

$$\frac{A'_F}{A_F} = \frac{\pi a'^2}{\pi a^2} = \frac{L_S}{L'_S} \quad (\text{Eq. 2.28})$$

En insérant les équations (Eq. 2.25), (Eq. 2.27), (Eq. 2.28) dans l'équation (Eq. 2.23), nous obtenons:

$$\frac{\xi}{\xi'} = \frac{L_s}{L'_s} \quad (\text{Eq. 2.29})$$

La conductance luminale sera donc modulée ainsi:

$$\bar{G}'_L = \bar{G}_L \frac{L_s}{L'_s} \quad (\text{Eq. 2.30})$$

Mathias et al. [17] ont calculé $\xi = 0.32$ à $L_s = 2.9 \mu\text{m}$. Adrian et al. [2] ont utilisé $\xi = 0.5$ en supposant que le réseau tubulaire est tendu au maximum. À partir de l'équation (Eq. 2.29), nous pouvons calculer la longueur du sarcomère pour laquelle le système tubulaire est tendu au maximum. Ainsi, $L'_s = 2.9 \mu\text{m} (0.32 / 0.5) = 1.9 \mu\text{m}$. Pour une longueur de $L_s = 2.5 \mu\text{m}$, l'équation (Eq. 2.29), nous donnerait $\xi = 0.37$. En posant $\sigma_L = 10.3 \text{ mS/cm}$, $V_T/V_F = 0.0032$ et $\xi = 0.37$, nous obtenons $\bar{G}_L = 0.0122 \text{ mS/cm}$ à $L_s = 2.5 \mu\text{m}$. Lorsque L_s varie dans une intervalle de 2.0 à $3.0 \mu\text{m}$, ξ décroît de 0.46 à 0.31 et $\bar{G}_L$ décroît de 0.015 à 0.010 mS/cm .

La conductivité radiale du milieu intracellulaire (σ_{ip}) se calcule à partir de l'équation (Eq. 2.14) avec $f_i = 0.3$ et $\sigma_i = 8.26 \text{ mS/cm}$ [9]. Ce qui donnerait $\sigma_{ip} = 4.44 \text{ mS/cm}$. En comparant les valeurs de $\bar{G}_L = 0.010 \text{ mS/cm}$ et σ_{ip} à $L_s = 2.5 \mu\text{m}$, nous constatons que la conductance radiale du milieu intracellulaire est 444 fois plus grande que celle du milieu tubulaire. Donc, la direction radiale du milieu intracellulaire peut être considérée comme un milieu parfaitement conducteur. Par conséquent, le potentiel intracellulaire (ϕ_i) ne varie pas dans

la direction radiale.

2.3.7 La constante d'espace tubulaire

La constante d'espace, λ , d'une fibre non-myélinisée est définie par:

$$\lambda^2 = \frac{r_m}{r_i + r_e} \quad (\text{Eq. 2.31})$$

où r_m est la résistance membranaire [$\text{K}\Omega/\text{cm}$].

r_i est la résistance intracellulaire [$\text{K}\Omega/\text{cm}$].

r_e est la résistance extracellulaire [$\text{K}\Omega/\text{cm}$].

Lorsque le volume extracellulaire est grand, r_e peut être négligée et $\lambda = \sqrt{\frac{r_m}{r_i}}$. Dans le cas du système T, la constante d'espace a une forme complexe. Le terme DC de la constante d'espace tubulaire peut être défini de la même manière que dans l'équation (Eq. 2.31). Ainsi, $1/\bar{G}_w$ joue le rôle de r_m , $1/\bar{G}_L$ est analogue à r_i et la résistance myoplasmique dans la direction radiale (R_{ip}) correspond à r_e . Étant donné que $R_{ip} = 225 \Omega.\text{cm}$ et $1/\bar{G}_L = 81967.2 \Omega.\text{cm}$, la résistance myoplasmique dans la direction radiale peut être négligée. La constante d'espace tubulaire de base ("DC value") est définie par:

$$\lambda_{T,DC} = \sqrt{\frac{\bar{G}_L}{\bar{G}_w}} \quad (\text{Eq. 2.32})$$

À une fréquence autre que zéro, la constante d'espace tubulaire est définie par:

$$\lambda_{T,AC} = \sqrt{\frac{\bar{G}_L}{\bar{G}_W + j\omega \bar{C}_W}} = \lambda_{T,DC} \sqrt{\frac{1}{1 + j\omega \tau_W}} \quad (\text{Eq. 2.33})$$

où $\tau_W = \bar{C}_W / \bar{G}_W = 130$ msec. La constante d'espace tubulaire est affectée par une modulation de la longueur du sarcomère. Ainsi,

$$\lambda'_{T,DC} = \sqrt{\frac{\bar{G}'_L}{\bar{G}_W}} \Rightarrow \lambda'_{T,DC} = \lambda_{T,DC} \sqrt{\frac{L_S}{L'_S}} \quad (\text{Eq. 2.34})$$

Lorsque L_S varie dans un intervalle de 2.0 à 3.0 μm , $\lambda_{T,DC}$ varie de 272 à 222 μm . À $L_S = 2.5$ μm , $\lambda_{T,DC} = 245$ μm , ce qui est 5 fois plus grande que le rayon de la fibre ($a = 50$ μm).

Afin de calculer la norme de $\lambda_{T,AC}$ en fonction de la fréquence, nous avons utilisé l'identité suivante:

$$\sqrt{\frac{1}{1 + j\omega \tau}} = \left[\frac{1}{1 + \omega^2 \tau^2} \right]^{\frac{1}{4}} e^{j\frac{\phi}{2}} \quad (\text{Eq. 2.35})$$

où $\phi = -\tan^{-1}(\omega \tau)$.

La Figure 2.4 a) montre que la constante d'espace tubulaire décroît de 40% à 4 % de sa valeur de base ("DC value") lorsque la fréquence varie de 10 Hz à 1 KHz. Cet intervalle de fréquence correspond à celui d'un potentiel d'action d'une fibre musculaire. Le rapport

$|\lambda_{TAC}|/a$ décroît de 2 à 0.2 pour le même intervalle de fréquence (Figure 2.4 b).

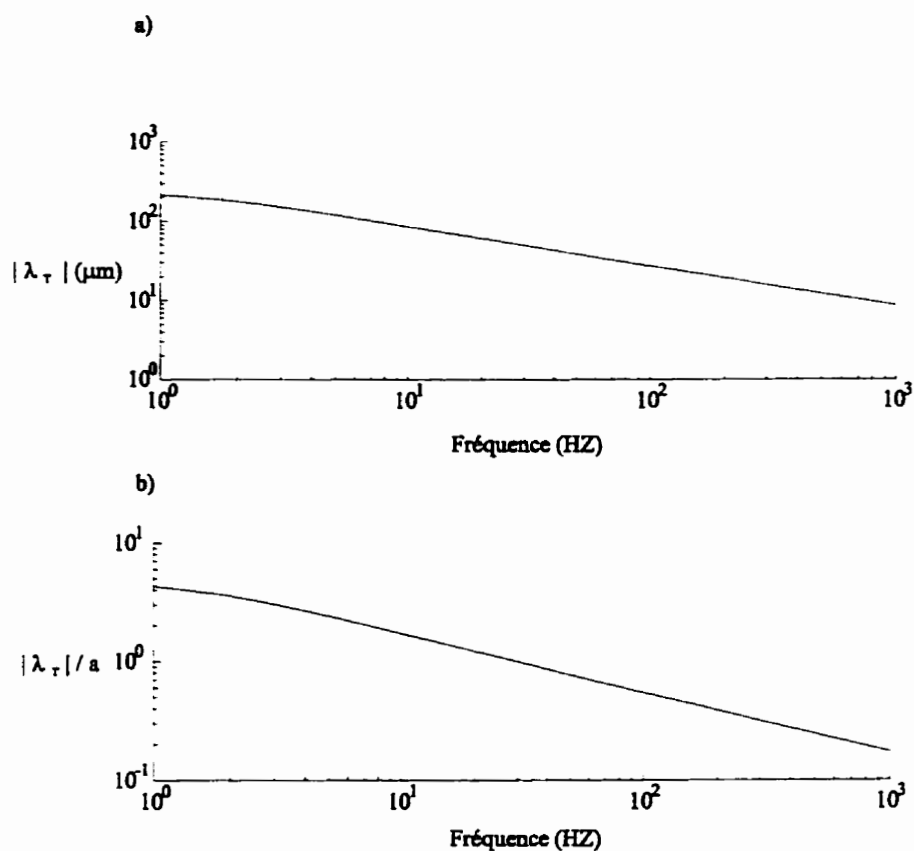


Figure 2.4. La réponse fréquentielle de la constante d'espace du système tubulaire transverse. a) La norme de la constante d'espace tubulaire $|\lambda_{T,AC}|$ en fonction de la fréquence. b) Le rapport de la constante d'espace tubulaire sur le rayon de la fibre en fonction de la fréquence.

2.3.8 La résistance d'accès

Dans le présent modèle, nous avons divisé la longueur de la fibre musculaire en segment de $\Delta x = 50 \mu m$. La surface d'un segment du sarcolemme est donnée par $2 \pi a \Delta x$. Cette section de surface membranaire contient N_a ouvertures tubulaires. La résistance d'accès totale d'un segment du sarcolemme est définie par:

$$R_a = \frac{L r_{IT}}{N_a} \quad (\text{Eq. 2.36})$$

où
$$\frac{1}{N_a} = \frac{\delta_s L_s}{2 \pi a \Delta x}.$$

L est la longueur d'un seul tubule T [cm].

r_{IT} est la résistance par unité de longueur d'un seul tubule T [$K\Omega/cm$].

δ_s est la distance circonférentielle entre les ouvertures tubulaires [cm].

La résistance d'accès par unité de surface est obtenue ainsi:

$$R_a = \delta_s L_s L r_{IT} \quad (\text{Eq. 2.37})$$

Étant donné que le nombre d'ouvertures tubulaires (N_{TS}) ne varie pas avec le changement de la longueur du sarcomère, δ_s devrait être influencé par une variation de la longueur du sarcomère. Ainsi,

$$N_{TS} = \frac{2\pi a}{\delta_s} = \frac{2\pi a'}{\delta'_s} \quad (\text{Eq. 2.38})$$

$$\Rightarrow \frac{\delta'_s}{\delta_s} = \frac{a'}{a} = \sqrt{\frac{L_s}{L'_s}} \quad (\text{Eq. 2.39})$$

En appliquant la modulation de δ_s (Eq. 2.39) dans l'expression de la résistance d'accès (Eq. 2.37), nous obtenons:

$$R'_a = \delta'_s L'_s L r_{IT} = R_a \sqrt{\frac{L'_s}{L_s}} \quad (\text{Eq. 2.40})$$

Ce résultat est d'ailleurs analogue à celui de la résistance passive du sarcolemme, R_s (Eq. 2. 8). Selon les travaux de Mathias et al. [17], $r_{IT} = 2.75 \times 10^{12} \Omega/\text{cm}$, $\delta_s = 5.0 \times 10^{-4} \text{ cm}$, $L_s = 2.9 \times 10^{-4} \text{ cm}$ et $L = 9.0 \times 10^{-5} \text{ cm}$. Nous substituons ces valeurs dans l'équation (Eq. 2.37), pour obtenir $R_a = 35.9 \Omega.\text{cm}^2$. Afin de trouver la valeur de R_a à la longueur nominale du sarcomère, $L_s = 2.5 \mu\text{m}$, nous avons utilisé l'équation (Eq. 2.40) et nous avons obtenu $R_a = 33. \Omega.\text{cm}^2$. Lorsque L_s varie de 2.0 à 3.0 μm , R_a varie de 29.5 à 36.1 $\Omega.\text{cm}^2$.

2.4 Formulation mathématique du modèle simplifié

2.4.1 Modèle de câble

Tel que montré à l'annexe A, l'équation de câble, dans le domaine de la fréquence, correspondant au circuit électrique de la Figure 2.2, est donnée par:

$$\frac{-k^2 a}{2R_{tx}} \tilde{\Phi}_i = C_s \frac{\partial (\tilde{\Phi}_i - \tilde{\Phi}_e)}{\partial t} + \tilde{I}_{ionic} + \tilde{I}_T \quad (\text{Eq. 2.41})$$

où le tilde représente la transformée de Fourier de la variable. L'annexe A montre aussi que le potentiel extracellulaire, $\tilde{\Phi}_e$, peut être exprimé par le produit d'un filtre **H** avec le potentiel intracellulaire. Ainsi,

$$\tilde{\Phi}_e = H \tilde{\Phi}_i \quad (\text{Eq. 2.42})$$

Les filtres **H** pour différents milieux extracellulaires ont été dérivés à l'Annexe C.

En substituant l'équation (Eq. 2.42) dans (Eq. 2.41), nous obtenons:

$$\frac{-k^2 a}{2R_{tx}} \tilde{\Phi}_i = C_s (1 - H) \frac{\partial \tilde{\Phi}_i}{\partial t} + \tilde{I}_{ionic} + \tilde{I}_T \quad (\text{Eq. 2.43})$$

Le courant ionique, $\tilde{I}_{ionic}$, est obtenu par un formalisme de Hodgkin-Huxley. Le courant tubulaire $\tilde{I}_T$ est défini par le rapport du potentiel membranaire ($\tilde{V}_s$) sur l'impédance tubulaire

(Z_T), tel que montré à l'Annexe B.

$$\tilde{I}_T = \frac{\tilde{V}_S}{Z_T} = \frac{(1-H)\Phi_i}{Z_T} \quad (\text{Eq. 2.44})$$

où:

$$Z_T = \left[\frac{1}{R_a} \left(1 - \frac{1}{\frac{R_a \bar{G}_L I_1 \left(\frac{a}{\lambda_{TAC}} \right)}{\lambda_{TAC} I_0 \left(\frac{a}{\lambda_{TAC}} \right)} + 1} \right) \right]^{-1} \quad (\text{Eq. 2.45})$$

λ_{TAC} représente la constante d'espace tubulaire et elle est définie par:

$$\lambda_{TAC} = \sqrt{\frac{\bar{G}_L}{(\bar{G}_w \pm j\theta k \bar{C}_w)}} \quad (\text{Eq. 2.46})$$

où θ représente la vitesse de propagation du potentiel d'action ($\omega = \theta k$).

Une variation de la longueur de sarcomère modifie l'impédance tubulaire, car elle a des effets sur la résistance d'accès (R_a), la constante d'espace (λ_{TAC}), le rayon de la fibre (a) et la conductance de la lumière tubulaire ($\bar{G}_L$). Étant donné que a et λ_{TAC} sont modulés par le même facteur (Eq. 2.2) et (Eq. 2.34), le rapport du rayon sur la constante d'espace tubulaire demeure indépendant de la variation de la longueur de sarcomère. Selon les

équations (Eq. 2.40), (Eq. 2.30) et (Eq. 2.34), le rapport ($R_a \bar{G}_L$) / λ_{TAC} est aussi indépendant de la variation de la longueur. Par conséquent, l'impédance tubulaire (Z_T) est modulée par le même facteur que la résistance d'accès (R_a). Ainsi,

$$Z_T' = Z_T \sqrt{\frac{L_s}{L_s'}} \quad (\text{Eq. 2.47})$$

L'expression de Z_T prend en considération les effets capacitif et résistif de la membrane tubulaire. D'après la Figure 2.5 l'impédance tubulaire varie en fonction de la fréquence dans un intervalle de 1 Hz à 10 KHz. Étant donné que $|Z_T|$ n'est pas constant dans l'intervalle de fréquences correspondant au potentiel d'action, c'est-à-dire entre 10 Hz à 1 KHz, il est donc nécessaire de considérer l'impédance tubulaire séparément de celle du sarcolemme (Dans le cas où $|Z_T|$ demeurerait constant, on pourrait l'ajouter à l'impédance du sarcolemme).

L'équation (Eq. 2.43) est résolue par la méthode numérique des différences finies et la méthode de Crank & Nicholson. Le calcul de ϕ_i nous permettra ensuite d'obtenir le potentiel membranaire V_s . L'algorithme de résolution de l'équation de câble est présenté à l'Annexe D.

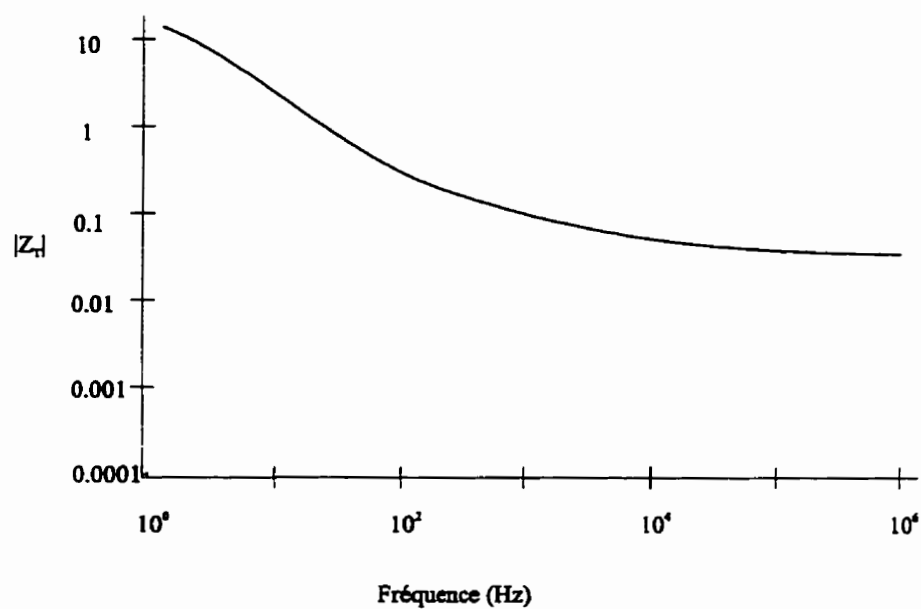


Figure 2.5. La réponse fréquentielle de l'impédance tubulaire. La norme Z_T varie dans un intervalle de 1 à 1000 Hz et par la suite elle demeure approximativement constante.

Chapitre 3 Validation du modèle

Le modèle de câble formulé sous forme mathématique à la section 2.4 a été implanté numériquement afin de simuler la propagation du potentiel d'action sur la membrane d'une fibre musculaire striée de grenouille. Cette représentation simplifiée comporte plusieurs sources d'erreur. La première provient de l'estimation expérimentale des paramètres morphologiques et électriques. La deuxième vient du fait que les structures physiologiques complexes sont remplacées par des compartiments simplifiés à une dimension (e.g., le sarcolemme et la membrane tubulaire sont remplacés par le modèle de câble à une dimension) et que le mécanisme de transfert de charge à travers la membrane est représenté par le modèle empirique de type Hodgkin-Huxley.

Le modèle mathématique tel que présenté à la section 2.4 peut introduire une troisième source d'erreur s'il est implanté incorrectement. Lorsque le centre de la fibre est stimulé, un potentiel d'action se propage vers chacune des extrémités de la fibre avec la même vitesse mais dans des directions opposées. Or, le courant tubulaire est calculé par la convolution du potentiel membranaire avec la réponse impulsionnelle de l'impédance tubulaire. Étant donné que l'impédance tubulaire est fonction de la vitesse de propagation (θ), une estimation erronée de la direction de θ affectera la propagation du potentiel d'action.

La résolution numérique de l'équation de câble (Eq. 2.43) crée la quatrième source d'erreur. L'échantillonnage, le recouvrement spectral, la stabilité, la convergence, la troncation et

l'arrondissement constituent des sources d'erreur qui dépendent du choix de la méthode numérique.

Afin de valider le modèle de câble présenté dans cette étude, une série de simulations ont été effectuées pour apprécier l'importance des différentes sources d'erreur dans le modèle. Les erreurs des première et deuxième catégories sont exposées en comparant les résultats de simulation avec les résultats expérimentaux (sections 3.2.1, 3.2.2). La troisième source d'erreur est détectée en comparant les résultats de simulation avec les résultats obtenus analytiquement (section 3.2.2). Les erreurs dues à la discrétisation de l'équation de câble, provenant du choix de Δx et de Δt , sont discutées à la section 3.1.

3.1 Erreurs de calcul numérique

Le potentiel membranaire (V_s) a été approximé à l'aide de différences finies par la méthode de Crank & Nicholson (voir l'Annexe D). Il s'agit d'une méthode implicite convergente et inconditionnellement stable. Cependant, le choix du pas de temps, Δt , est important afin de minimiser l'erreur de calcul. Selon le modèle de câble, $\dot{V}_{max}$ doit demeurer constant [12]. Par conséquent, une variation de $\dot{V}_{max}$ dans le modèle ne serait due qu'à une erreur de calcul. La Figure 3.1 présente la valeur de $\dot{V}_{max}$ simulée aux différents pas de temps allant de 0.002 msec à 0.01 msec.

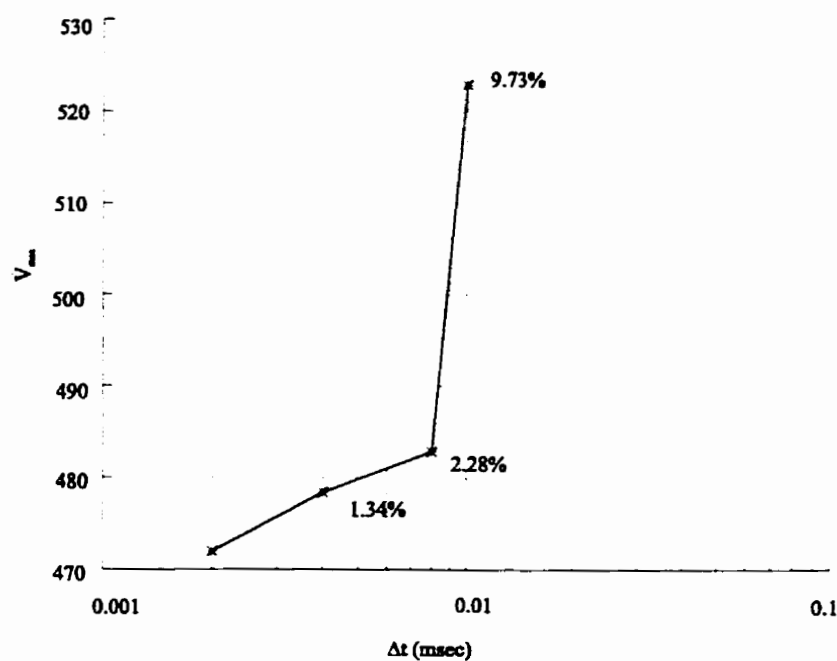


Figure 3.1. La variation du taux maximum de changement du potentiel membranaire ($\dot{V}_{\max}$) en fonction du pas de temps Δt . $\dot{V}_{\max}$ est constant dans le modèle de câble. L'erreur numérique sur le calcul de $\dot{V}_{\max}$ est diminuée en diminuant la valeur de Δt (la fibre est placée dans un large volume conducteur, $b \rightarrow \infty$).

Le pourcentage d'erreur, indiqué sur la Figure 3.1 à chaque valeur de Δt , a été calculé par l'expression suivante:

$$\% \text{ erreur} = \frac{\left| \dot{V}_{\max} |_{\Delta t=0.002(msec)} - \dot{V}_{\max} |_{\Delta t} \right|}{\dot{V}_{\max} |_{\Delta t=0.002(msec)}} \times 100\% \quad (\text{Eq. 3.1})$$

Selon la Figure 3.1, la valeur de $\dot{V}_{\max}$ demeure constante pour $\Delta t \leq 0.002$ msec, cependant la durée de simulation est doublée à chaque fois que Δt est diminué de deux fois (voir l'Annexe D). L'erreur de calcul varie de 1.34 % à 9.73 % pour Δt allant de 0.004 à 0.01 msec. Dans le présent modèle, nous avons utilisé $\Delta t = 0.004$ msec, ce qui donne un pourcentage d'erreur inférieur à 2% et une durée de simulation inférieure à 30 minutes.

La résolution de l'équation de câble (Eq. 2.43) se fait par une conversion du domaine de l'espace au domaine de Fourier. Le choix du pas d'espace Δx a une influence sur la discrétisation de l'équation de câble. Il se produit un recouvrement spectral si sa valeur est mal choisie. Comme l'indique la Figure 3.2, le spectre d'énergie du potentiel d'action d'une fibre musculaire est négligeable pour des fréquences plus grandes que 10 KHz. Il est donc tout à fait raisonnable de choisir une fréquence d'échantillonnage (F_s) plus grande ou égale à 20 KHz:

$$F_s = \frac{1}{\Delta t} = \frac{\theta}{\Delta x} \geq 20 \text{ KHz} \quad (\text{Eq. 3.2})$$

Ce qui entraîne:

$$\Delta x \leq \frac{\theta}{20KHz} \leq \frac{1 \frac{m}{sec}}{20000 \text{ sec}^{-1}} = 50 \mu m \quad (\text{Eq. 3.3})$$

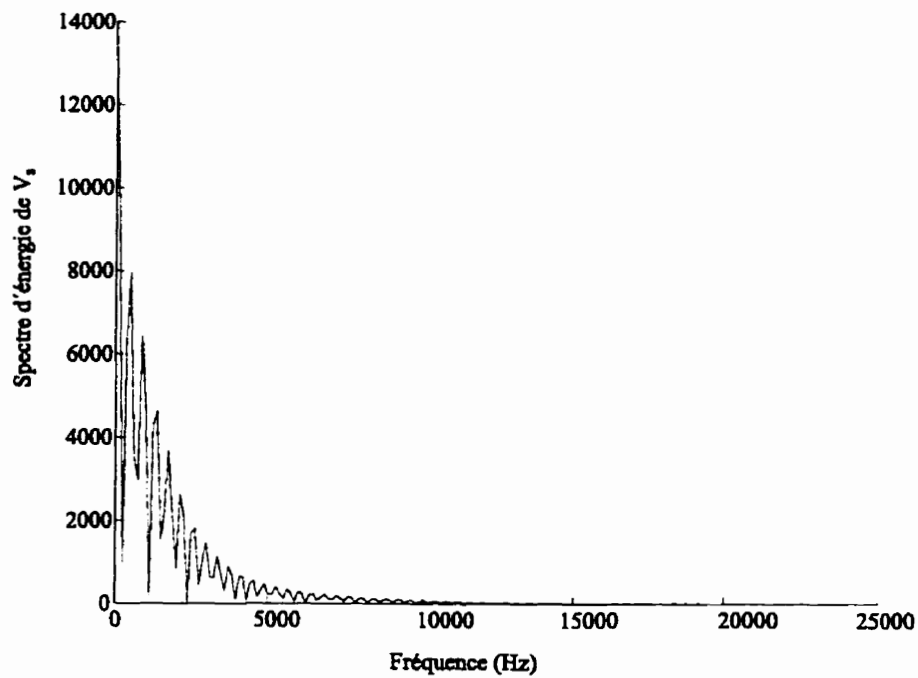


Figure 3.2. Spectre d'énergie du potentiel d'action en fonction de la fréquence pour une fibre placée dans un large volume conducteur ($b \rightarrow \infty$). La fibre comprend le système tubulaire transverse.

3.2 Résultats de validation pour le modèle de câble

3.2.1 Fibre placée dans un large volume conducteur

La Figure 3.3 présente la simulation d'un potentiel d'action dans le modèle de câble à membrane ondulée pour une fibre musculaire striée de grenouille incluant le système T. La fibre est entourée d'un large volume de solution conductrice ($b \rightarrow \infty$). La phase de dépolarisation rapide du potentiel d'action a une durée de 0.38 msec, avec $\dot{V}_{\max} = 465$ V/sec. Le potentiel d'action atteint un maximum de 35.32 mV. La phase de repolarisation a une durée de 1.36 msec. La zone de repolarisation est suivie d'une zone de post-repolarisation lente au cours de laquelle le potentiel membranaire retourne progressivement à sa valeur de repos. Le potentiel d'action se propage à une vitesse de 1.97 m/sec.

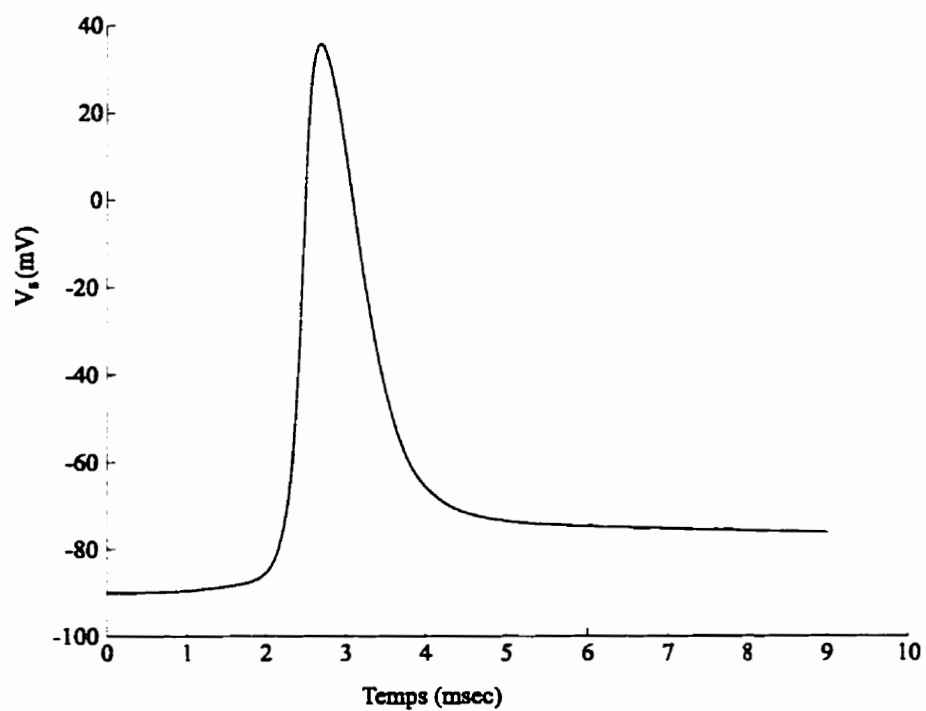


Figure 3.3. Simulation du potentiel membranaire (V_s) en fonction du temps pour une fibre musculaire striée de grenouille incluant le système T. La fibre est entourée d'un large volume conducteur ($b \rightarrow \infty$).

La Figure 3.4 présente les courants tubulaire et membranaire. Le courant membranaire (I_s) comprend des courants capacitif, sodique, potassique et de fuite. I_s est principalement dominé par le courant sodique durant la phase de dépolarisation et par le courant potassique durant la phase de repolarisation. Le courant tubulaire s'oppose au courant membranaire, ce qui a pour effet de diminuer la valeur de $\dot{V}_{\max}$ et la valeur maximale du potentiel d'action durant la phase de repolarisation. Après un temps dépassant 6 msec, l'amplitude du courant tubulaire devient égale, mais de signe opposé à celle du courant potassique, ce qui a pour effet d'éliminer la zone d'hyperpolarisation observée habituellement lors du potentiel d'action d'une fibre nerveuse et de la remplacer par une zone de post-repolarisation.

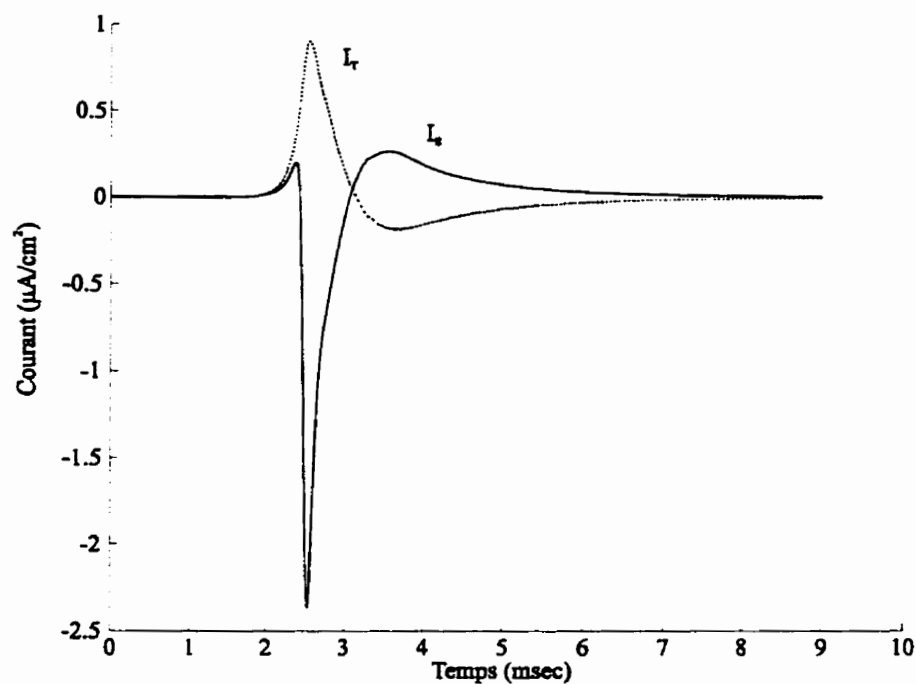


Figure 3.4. La variation des courants tubulaire (I_T) et membranaire (I_M) en fonction du temps pour une fibre musculaire placée dans un large volume de solution physiologique ($b \rightarrow \infty$). Le courant membranaire comprend les courants capacitif (I_C), sodique (I_{Na}), potassique (I_K) et de fuite (I_f). Le courant tubulaire est principalement capacitif et il s'oppose au courant membranaire.

Lorsque la valeur de la résistance d'accès (R_a) tend vers l'infini, l'impédance tubulaire tend aussi vers l'infini (Eq. 2.45). Ceci a pour effet de réduire le courant tubulaire à zéro, éliminant ainsi l'effet du système T (détubulisation). L'activité électrique de la fibre musculaire devient donc semblable à celle d'une fibre nerveuse. La Figure 3.5 montre l'allure du potentiel d'action d'une fibre musculaire détubulisée située dans un large volume conducteur. La phase de dépolarisation du potentiel d'action a une durée de 0.30 msec et $\dot{V}_{\max} = 722$ V/sec. Le potentiel d'action atteint un maximum de 49.1 mV. La phase de repolarisation a une durée de 0.76 msec. La zone de repolarisation est suivie d'une zone d'hyperpolarisation avant que le potentiel membranaire ne soit ramené à sa valeur de repos. Le potentiel d'action se propage sur le sarcolemme à une vitesse de 3.38 m/sec.

Le système tubulaire transverse a donc trois effets sur la morphologie et la propagation du potentiel d'action. Lorsqu'il est présent la vitesse de propagation est diminuée de 59%, $\dot{V}_{\max}$ est diminué de 64.5% et la valeur maximale du potentiel d'action est diminuée de 61.3%. Dans le cas d'une fibre musculaire striée de grenouille de rayon $a = 50$ μm placée dans un large volume conducteur, Håkansson[8] a mesuré une vitesse de propagation de 1.95 ± 0.12 m/sec pour un potentiel d'action ayant une durée de dépolarisation de 0.52 ± 0.04 msec et un maximum de 18 ± 7 mV. Ces valeurs sont raisonnablement comparables à la vitesse de 1.97 m/sec et au potentiel maximum de 35.32 mV obtenus avec le modèle incluant le système T.

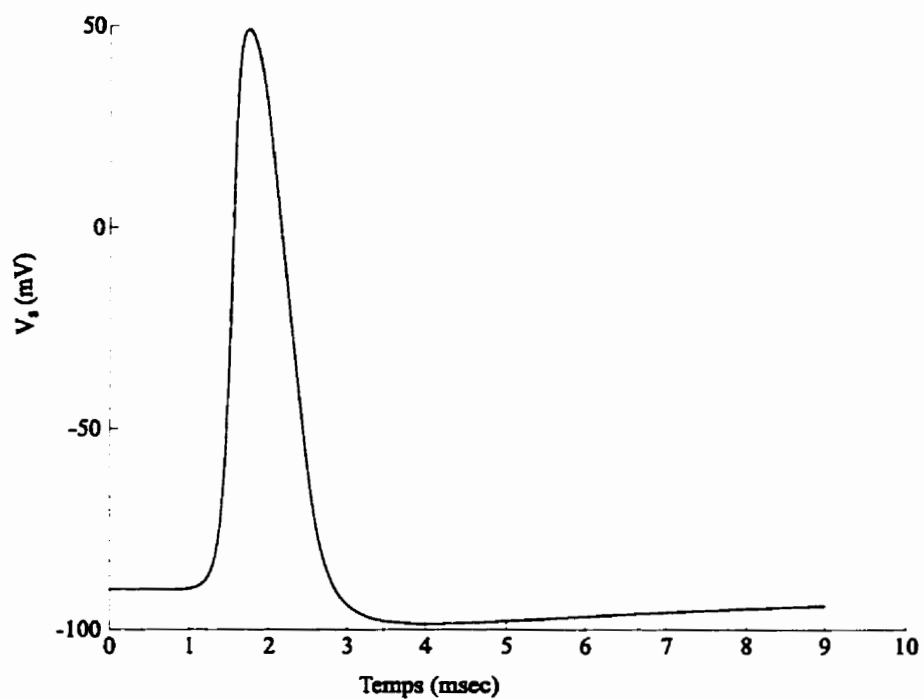


Figure 3.5. La variation du potentiel membranaire en fonction du temps pour une fibre musculaire placée dans un large volume de solution physiologique. La valeur de la résistance d'accès $R_a \rightarrow \infty$.

3.2.2 Fibre entourée d'un anneau de solution physiologique

Les simulations effectuées dans le cas où la fibre se trouve dans un large volume de solution physiologique ne peuvent pas exprimer l'influence du potentiel extracellulaire sur la propagation, étant donné que ϕ_e est très faible. Afin d'éviter cette difficulté, une série de simulations a été effectuée lorsque la fibre musculaire est placée à l'intérieur d'un anneau conducteur concentrique.

La Figure 3.6 présente la forme du potentiel extracellulaire en fonction de temps pour différents rayons de l'anneau conducteur. ϕ_e a une allure monophasique et sa forme n'est pas modifiée par un changement de rayon de l'anneau conducteur. Un changement de rayon affecte plutôt la valeur pic-à-pic de ϕ_e qui diminue de 109 mV à 18 mV pour une variation de b allant de 52 à 100 μm . La forme du potentiel extracellulaire est semblable à la forme inversée du potentiel d'action.

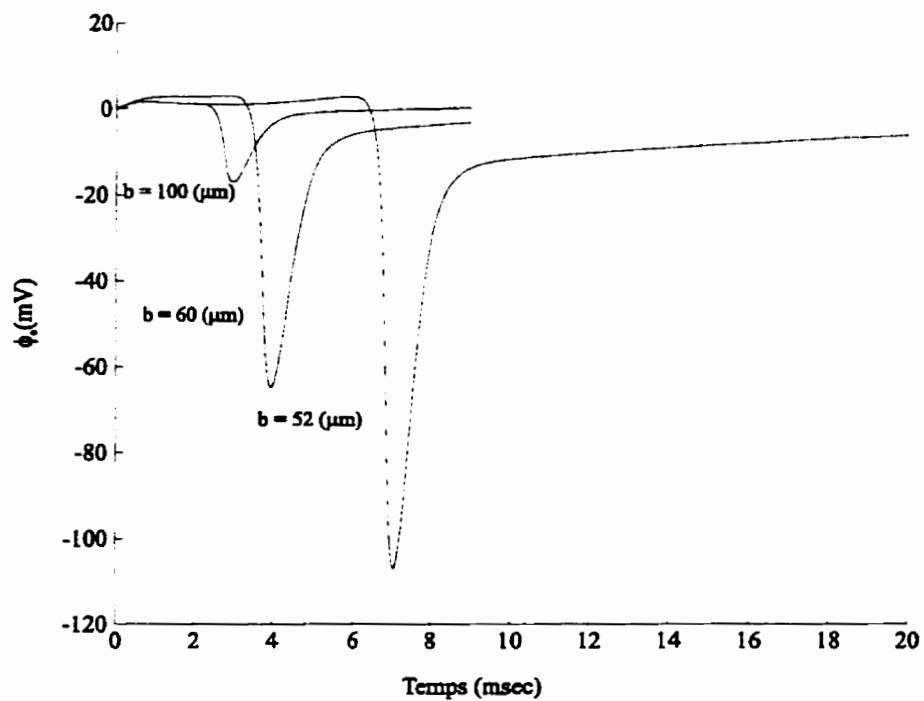


Figure 3.6. La variation du potentiel extracellulaire (ϕ_e) en fonction du temps à la surface de la fibre musculaire. Le potentiel extracellulaire est simulé pour $b = 52, 60$ et $100 \text{ } \mu\text{m}$, où b est le rayon de la surface externe de l'anneau.

Le Tableau 3.1 présente les valeurs pic-à-pic du potentiel extracellulaire simulé (5ième colonne) pour un milieu extracellulaire à deux dimensions à partir de l'expression:

$$\Phi_e(\rho, k, t) = \frac{-k^2 a R_e}{2R_i} \frac{K_1(b|k|)I_0(\rho|k|) + I_1(b|k|)K_0(\rho|k|)}{|k| [I_1(b|k|)K_1(a|k|) - I_1(a|k|)K_1(b|k|)]} \cdot \Phi_i \quad (\text{Eq. 3.4})$$

L'équation (Eq. 3.4) est obtenue en insérant l'équation (Eq. A.10) dans l'équation (Eq. C.7). La définition des différents symboles se retrouve dans la liste fournie au début du mémoire.

Le calcul pour un milieu extracellulaire à une dimension (Tableau 3.1, 4ième colonne) utilise l'expression:

$$\Phi_e = \frac{-r_e}{r_i + r_e} V_S \quad (\text{Eq. 3.5})$$

Le rapport des potentiels extracellulaires calculés et simulés montre que le filtre $H = -r_e / r_i$ (dérivé à l'Annexe C) ne peut être utilisé que pour b n'excédant pas 100 μm . D'après les résultats du Tableau 3.1, $\dot{V}_{\max}$ peut être considéré constant pour toutes les valeurs de b car la variation de $\dot{V}_{\max}$ est moins de 2% , ce qui correspond à l'erreur numérique du modèle.

Tableau 3.1 Simulation de la propagation sur une fibre entourée d'un anneau de volume conducteur.

b (μm)	r_{ex} ($\text{M}\Omega/\text{cm}$)	$\dot{V}_{max}$ (V/sec)	ϕ_e calculé $\phi_{e(c)}$ (mV)	ϕ_e simulé $\phi_{e(s)}$ (mV)	$\phi_{e(c)} / \phi_{e(s)}$	θ (m/sec)	K (msec^{-1})
52.	13.7	468.83	108.23	109.63	0.99	0.71	3.28
55.	5.34	465.57	89.04	89.60	0.99	1.03	3.24
60.	2.55	466.28	67.72	67.82	1.00	1.30	3.26
70.	1.17	471.64	43.96	43.74	1.00	1.57	3.36
100.	0.37	472.60	18.33	18.31	1.00	1.83	3.42
150.	0.14	472.92	7.27	7.60	0.96	1.92	3.52
200.	0.075	472.25	4.21	4.28	0.98	1.95	3.47
250.	0.047	472.40	2.67	2.88	0.93	1.96	3.47
300.	0.032	472.85	1.83	2.16	0.85	1.97	3.46
∞		471.32	0.	1.36	0.	1.97	3.45

La vitesse de propagation (θ) du potentiel d'action varie de 0.71 à 1.97 m/sec au fur et à mesure que b augmente (Tableau 3.1). La Figure 3.7 présente la vitesse de propagation calculée analytiquement dans le cas d'un milieu extracellulaire à une dimension et simulée numériquement pour une fibre placée dans un milieu conducteur à deux dimensions pour différentes valeurs de b .

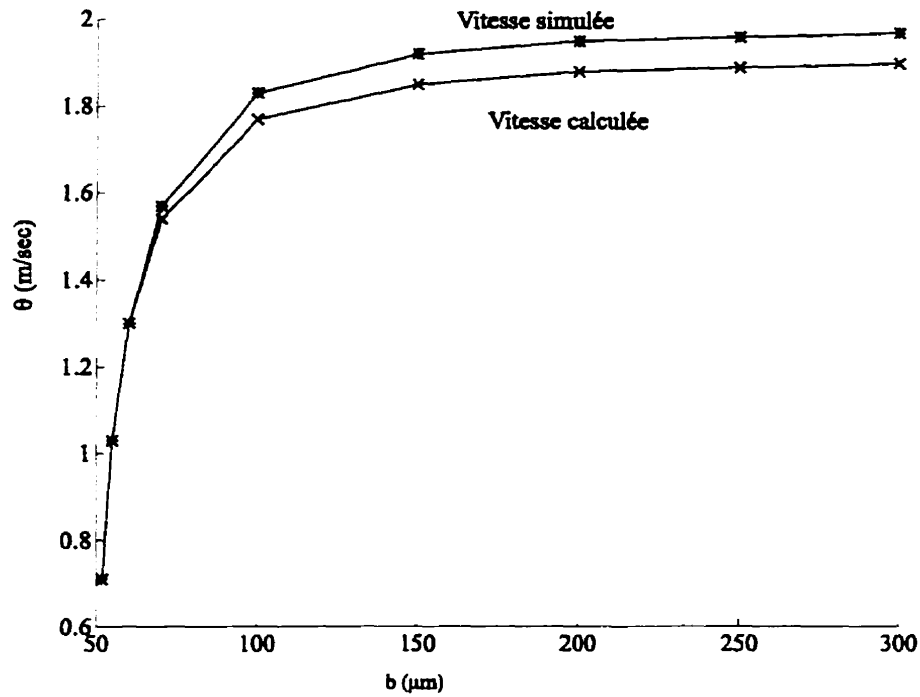


Figure 3.7. La variation de la vitesse de conduction en fonction du rayon du milieu extracellulaire. La courbe (*) est simulée à partir du modèle de câble à membrane ondulée et la courbe (x) est calculée à partir de l'équation (Eq. 3.9).

En supposant que θ est constante ($\theta = \Delta x / \Delta t$), le modèle de câble tel que décrit par l'équation (Eq. A.4) deviendrait:

$$\frac{1}{2\pi a r_{ix} C_S \theta^2} \frac{\partial^2 V_S}{\partial t^2} = \frac{\partial V_S}{\partial t} + \frac{I_{ionic}}{C_S} + \frac{I_T}{C_S} - \frac{1}{2\pi a r_{ix} C_S} \frac{\partial^2 \phi_e}{\partial x^2} \quad (\text{Eq. 3.6})$$

En remplaçant le terme ϕ_e par son expression de l'équation (Eq. 3.5) dans l'équation (Eq. 3.6), nous aurons:

$$\frac{1}{2\pi a (r_{ix} + r_e) C_S \theta^2} \frac{\partial^2 V_S}{\partial t^2} = \frac{\partial V_S}{\partial t} + \frac{I_{ionic}}{C_S} + \frac{I_T}{C_S} \quad (\text{Eq. 3.7})$$

L'équation (Eq. 3.7) est une équation différentielle ordinaire non-homogène d'ordre 2. À partir de cette équation nous pouvons définir la vitesse de propagation par:

$$\theta = \sqrt{\frac{K}{2\pi a (r_{ix} + r_e) C_S}} \quad (\text{Eq. 3.8})$$

Où K représente le paramètre de l'équation différentielle et est une fonction de I_{ionic}/C_S et I_T/C_S ($K = \mathfrak{F} (I_{ionic}/C_S, I_T/C_S)$). En remplaçant les valeurs de r_{ix} et de r_e par les équations (Eq. 2.18) et (Eq. 2.19), l'équation (Eq. 3.8) devient:

$$\theta = \sqrt{\frac{K}{2 a C_S \left(\frac{R_{ix}}{a^2} + \frac{R_e}{(b^2 - a^2)} \right)}} \quad (\text{Eq. 3.9})$$

Selon l'équation (Eq. 3.9), la vitesse de propagation (θ) est proportionnelle à la racine carrée du rayon du milieu extracellulaire (b). Cette relation est bien représentée à la Figure 3.7. La courbe montre que la vitesse de propagation dévie de moins de 2% pour b inférieur à 100 μm . Par conséquent, le modèle de l'anneau conducteur ne peut être appliqué que pour $b < 100 \mu\text{m}$.

Ces résultats sont en accord avec les résultats expérimentaux obtenus par Håkansson [8] dans le cas d'une fibre musculaire de grenouille suspendue dans l'air, laquelle est alors enveloppée dans une solution physiologique de 2.3 μm d'épaisseur. Håkansson a mesuré une valeur pic-à-pic de $\phi_e = 108 \pm 4 \text{ mV}$ et une vitesse de conduction de $0.9 \pm 0.07 \text{ m/sec}$. Ces valeurs se comparent bien avec les résultats de simulation de $\phi_e = 109 \text{ mV}$ et $\theta = 0.7 \text{ m/sec}$.

Chapitre 4 Résultats de simulation

Le potentiel d'action est une onde régénérative se propageant sur la membrane de la fibre musculaire. Cette propagation est conditionnée par les propriétés électriques de la fibre. Comme il a été expliqué au chapitre 2, un changement de la longueur du sarcomère affectera les paramètres électriques de la fibre. L'objectif de ce chapitre est d'examiner sous quelles conditions les changements apportés aux propriétés électriques de la fibre, à la suite d'une modification de la longueur du sarcomère, peuvent modifier la propagation du potentiel d'action. Un changement de longueur de la fibre modifie les paramètres tels que le rayon de la fibre (a) (Eq. 2.2), la capacitance du sarcolemme (C_s) (Eq. 2.5), la conductivités des portes ioniques ($g_{K,S}$, $g_{Na,S}$, $g_{L,S}$) (Eq. 2.12), la résistivité intracellulaire (R_{ix}) (section 2.3.3) et l'impédance tubulaire (Z_T) (Eq. 2.47). Dans le cas d'une fibre musculaire entourée d'un anneau de solution conductrice à une dimension, la vitesse de propagation (θ) à la longueur nominale du sarcomère ($L_s = 2.5 \mu m$) est exprimée par l'équation (Eq. 3.9). Le changement des paramètres énumérés ci-dessus affecte la vitesse de propagation (θ') lors d'une variation de la longueur du sarcomère (L_s'). Ainsi,

$$\theta' = \frac{\sqrt{\frac{K'}{2a' C_s \left(\frac{R'_{ix}}{a'^2} + \frac{R_e}{(b'^2 - a'^2)} \right)}}}{\sqrt{\frac{a' K'}{2C_s' R_{ix'} \left(1 + \frac{R_e}{R'_{ix}} \frac{1}{\left(\frac{b'}{a'} \right)^2 - 1} \right)}}} \quad (\text{Eq. 4.1})$$

Où K' représente le paramètre de l'équation différentielle ordinaire non-homogène (Eq. 3.7) à une longueur du sarcomère L_s' . K' est fonction des courants ioniques (I_{ionic}') et tubulaire (I_T') et de la capacitance du sarcolemme (C_s') ($K' = \mathfrak{F}' (I_{ionic}' / C_s', I_T' / C_s')$). L'influence de la variation de longueur sur la fonction $\mathfrak{F}'$ n'est pas connue. étant donné qu'un changement du potentiel d'action (V_s) dû à une variation de L_s' pourrait modifier I_{ionic}' et I_T' d'une manière imprévisible. Cependant, en faisant l'hypothèse qu'une variation de la longueur du sarcomère n'affecterait pas la morphologie du potentiel membranaire, les courants membranaire et tubulaire ne seront modifiés que par l'influence de la conductivité des portes ioniques, dans le cas de I_{ionic}' , et que par celle de l'impédance tubulaire, dans le cas de I_T' . D'après les équations (Eq. 2.12) et (Eq. 2.5), la conductivité des portes ioniques ($\bar{g}_{Ks}'$, $\bar{g}_{NaS}'$, $\bar{g}_{LS}'$) est modulée par le même facteur que la capacitance du sarcolemme (C_s'): c'est pourquoi, le rapport I_{ionic}' / C_s' demeurera indépendant de la variation de la longueur du sarcomère (L_s'). Le courant tubulaire est défini par le rapport du potentiel membranaire sur l'impédance tubulaire (voir l'Annexe B (Eq. B.4). D'après les équations (Eq. 2.47) et (Eq. 2.5), Z_T' et C_s' sont modulés inversement par rapport à une variation de longueur du sarcomère (L_s'); le terme ($Z_T' * C_s'$) et par le fait même le rapport I_T' / C_s' resteront indépendants de la variation de L_s' . Par conséquent, la fonction $\mathfrak{F}'$ peut être considérée comme indépendante de la variation de la longueur du sarcomère. Nous avons donc $K' = K$ et on peut écrire:

$$\theta' = \sqrt{\frac{a' K}{2 C_s' R_{ix'} \left(1 + \frac{R_e}{R_{ix'}} \frac{1}{\left(\frac{b'}{a'} \right)^2 - 1} \right)}} \quad (\text{Eq. 4.2})$$

L'objectif de ce chapitre est d'étudier, dans un premier temps, l'influence de la variation de la résistivité intracellulaire dans la direction axiale (R_{ix}') sur la vitesse de propagation (θ'), lors d'un changement de la longueur du sarcomère (L_s'). À cette fin, la section 4.1 présente les simulations d'une fibre musculaire placée dans un large volume conducteur ($r_e \rightarrow 0$). Dans ce cas, l'équation (Eq. 4.2) devient:

$$\theta' = \sqrt{\frac{a' K}{2 C_s' R_{ix'}}} \quad (\text{Eq. 4.3})$$

Étant donné que le rayon de la fibre (a') (Eq. 2.2) et la capacitance du sarcolemme (C_s') (Eq. 2.5) sont modulés par le même facteur, le rapport a'/C_s' reste indépendant de la longueur du sarcomère. Par conséquent, en raison de l'équation (Eq. 4.2), un changement de θ' ne sera dû qu'à l'influence de R_{ix}' .

Dans un deuxième temps, le rôle que la modulation du rayon du milieu extracellulaire (b) joue sur la vitesse de propagation sera étudié à la section 4.2.

4.1 Le comportement de θ selon la variation de R_{ix}

Tel quel montré à la Figure 2.3 (section 2.3.3), Dulhanty et Armstrong ont mesuré une augmentation de la résistivité intracellulaire axiale, lorsque la longueur du sarcomère était augmentée dans un intervalle physiologique de 2 à 3 μm . Le changement de R_{ix} avec L_s est reproduit analytiquement, tel qu'illustré à Figure 2.3.

Afin d'étudier l'influence de R_{ix} sur la propagation lors d'une variation de la longueur du sarcomère, nous avons placé la fibre dans un large volume de solution physiologique afin d'éliminer la résistance extracellulaire ($r_e \rightarrow 0$). Ainsi, le rayon du milieu extracellulaire (b) ne joue aucun rôle dans l'expression de θ (Eq. 4.3) et la vitesse de propagation n'est affectée que par la variation de R_{ix} .

D'après les résultats du Tableau 4.1, les caractéristiques morphologiques du potentiel d'action ne varient pas avec un changement de la résistivité intracellulaire axiale (R_{ix}) lors d'une variation de la longueur du sarcomère (L_s). Les valeurs de la durée de dépolarisation $t_{\text{dépolarisation}} = 0.38$ msec, le taux de variation maximum du potentiel $\dot{V}_{\text{max}} = 468$ V/sec et du potentiel maximum $V_{\text{max},S} = 35.3$ mV sont comparables à celle de la fibre à la longueur nominale ($L_s = 2.5$ μm) rapporté à la section 3.2.1.

Tableau 4.1 Simulation de l'effet de la variation de L_s' sur R_{ix}' , θ' et les paramètres du potentiel d'action. La fibre est placée dans un large volume conducteur ($b = \infty$, $r_e = 0$).

L_s' (μm)	R_{ix}' ($\text{K}\Omega\cdot\text{cm}$)	θ' (m/sec)	$\dot{V}_{\text{max}}$ (V/sec)	$V_{\text{max},S}$ (mV)	$t_{\text{dépolarisation}}$ (msec)
0.159	2	2.38	468	35.35	0.38
0.148	2.25	2.13	465	35.03	0.38
0.170	2.5	1.98	465	35.32	0.38
0.188	2.75	1.88	468	35.13	0.38
0.220	3	1.84	468	35.24	0.38

La Figure 4.1 montre les résultats de simulation de la vitesse de propagation en fonction de L_s lorsque $b \rightarrow \infty$. Tel que prédit par le modèle de câble à membrane ondulée (Eq. 4.3), la vitesse de propagation demeure constante lorsque R_{ix}' est maintenue constante. Ces résultats concordent bien avec les résultats expérimentaux de Oetliker et Schumperli [19] Ces auteurs ont constaté que la vitesse de propagation est indépendante de la variation de longueur. $1.9 \mu m < L_s' < 5.2 \mu m$, lorsqu'une seule fibre musculaire est placée dans un large volume de solution Ringer. Dans le cas où R_{ix}' varie, θ' varie inversement avec la racine carrée de L_s' . D'après les résultats d'Oetliker et Schumperli [19], la vitesse de propagation est considérée constante si elle varie de $\pm 10\%$ de sa valeur nominale ($L_s = 2.5 \mu m$) lorsque la résistivité intracellulaire varie avec la longueur du sarcomère.. Les résultats présentés à la Figure 4.1 montrent une variation de -6% à $+17\%$ entre les valeurs de θ' à R_{ix}' variable et à R_{ix} constant, ce qui donne une variation moyenne de $\pm 11\%$. Ceci nous amène à rejeter l'hypothèse de Dulhunty et Armstrong à l'effet que θ varie appréciablement avec le changement de longueur du sarcomère et à considérer que la valeur de R_{ix} est essentiellement indépendante de L_s' .

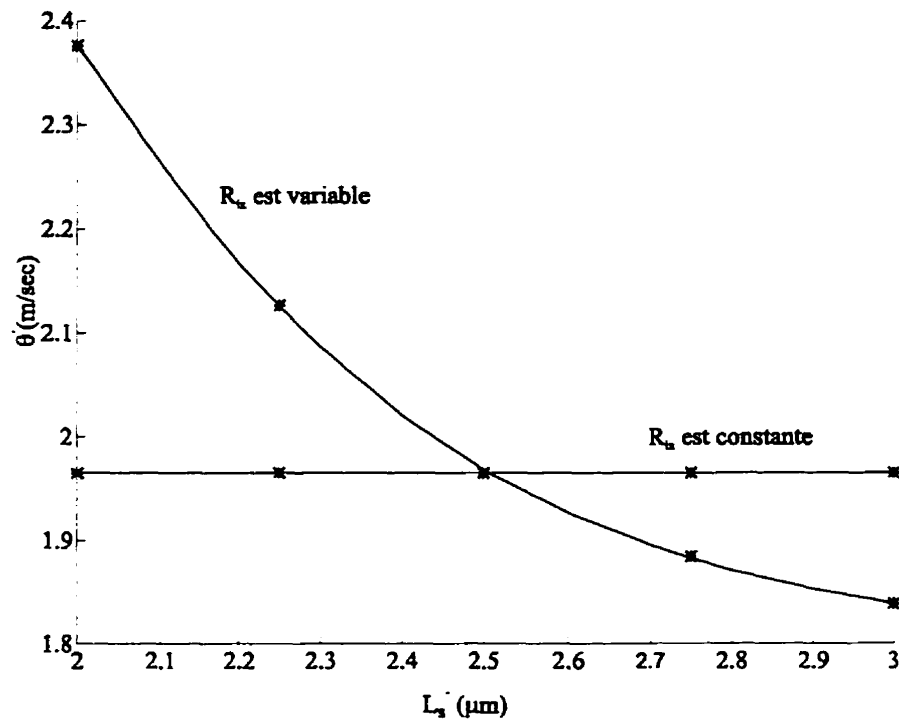


Figure 4.1. La variation de la vitesse de propagation en fonction de la longueur du sarcomère lorsque la fibre est placée dans un large volume de solution physiologique ($b \rightarrow \infty$). Les simulations sont effectuées lorsque la résistivité intracellulaire (R_{ix}) est maintenue constante et lorsqu'elle varie avec la longueur du sarcomère.

4.2 Le comportement de θ' selon la variation de b

Lorsque la résistivité intracellulaire dans la direction axiale est constante, le changement de la vitesse de propagation (θ') (Eq. 4.2) ne dépend que de la variation du rayon de l'espace extracellulaire(b') . Or, le comportement du rayon du milieu extracellulaire n'est pas étudié dans la littérature, nous ne savons pas comment b' varie avec un changement de la longueur L_s' . Sachant que b' est défini par la somme du rayon de la fibre (a') avec l'épaisseur du milieu extracellulaire (t') ($b' = a' + t'$), nous avons envisagé deux hypothèses. Dans un premier cas, nous considérons que t' est modulé par le même facteur que le rayon de la fibre.

$$t' = t \sqrt{\frac{L_s}{L_s'}} \quad (\text{Eq. 4.4})$$

Dans ce cas, a' et b' sont modulés par le même facteur et selon l'équation (Eq. 4.2), θ' devrait demeurer constant.

Dans un deuxième cas, nous considérons le fait que l'épaisseur du milieu extracellulaire demeure invariable malgré une variation de L_s' . Ceci implique que la vitesse de propagation sera modifiée lors d'une variation de la longueur du sarcomère.

Le Tableau 4.2 présente les caractéristiques du potentiel d'action lors d'un changement du rayon du milieu extracellulaire (b') dû à une variation de la longueur du sarcomère (L_s').

Comme nous pouvons le constater la variation de la longueur du sarcomère n'a aucun effet

sur les caractéristiques morphologiques de la fibre ($t_{\text{dépolarisation}}$, $\dot{V}_{\text{max}}$ et $V_{\text{max},S}$). Un changement de b' dû à une variation de L_s' n'influence que la vitesse de propagation (θ').

Tableau 4.2 Simulation de l'effet de la variation de L_s' sur b' , θ' et les paramètres du potentiel d'action. La résistivité intracellulaire dans la direction axiale (R_{ix}) est maintenue constante.

b' (μm)	L_s' (μm)	θ' (m/sec)	$\dot{V}_{\text{max}}$ (V/sec)	$V_{\text{max},S}$ (mV)	$t_{\text{dépolarisation}}$ (msec)
57.9	2	0.70	472	35.35	0.38
54.7	2.25	0.72	472	35.32	0.38
52	2.5	0.73	472	35.42	0.38
49.7	2.75	0.75	472	35.43	0.38
47.6	3	0.76	472	35.43	0.38

La Figure 4.2 présente les résultats de simulation de la variation de θ' en fonction de L_s' pour une fibre entourée d'un anneau de solution conductrice d'une épaisseur de $2 \mu\text{m}$. Dans le cas où b' est modulé par le même facteur que a' , θ' demeure constant.. Ces résultats sont vérifiés par le modèle de câble à membrane ondulée proposé par Hodgkin [12]. D'autres part, θ' croît linéairement avec L_s' lorsque l'épaisseur du milieu extracellulaire demeure constante. Ces résultats contredisent ceux trouvés expérimentalement par Martin [16] qui rapporte une diminution de la vitesse de conduction lors d'une augmentation de la longueur de la fibre; et cet auteur a attribué ce phénomène à un remodelage du milieu extracellulaire lors de la variation de la longueur. Cependant, il n'a pas clairement établi la nature du remodelage du milieu extracellulaire. De plus, la variation de la longueur de la fibre lors des expériences dépassait l'intervalle physiologique du changement de la longueur du sarcomère ($L_s > 3 \mu\text{m}$).

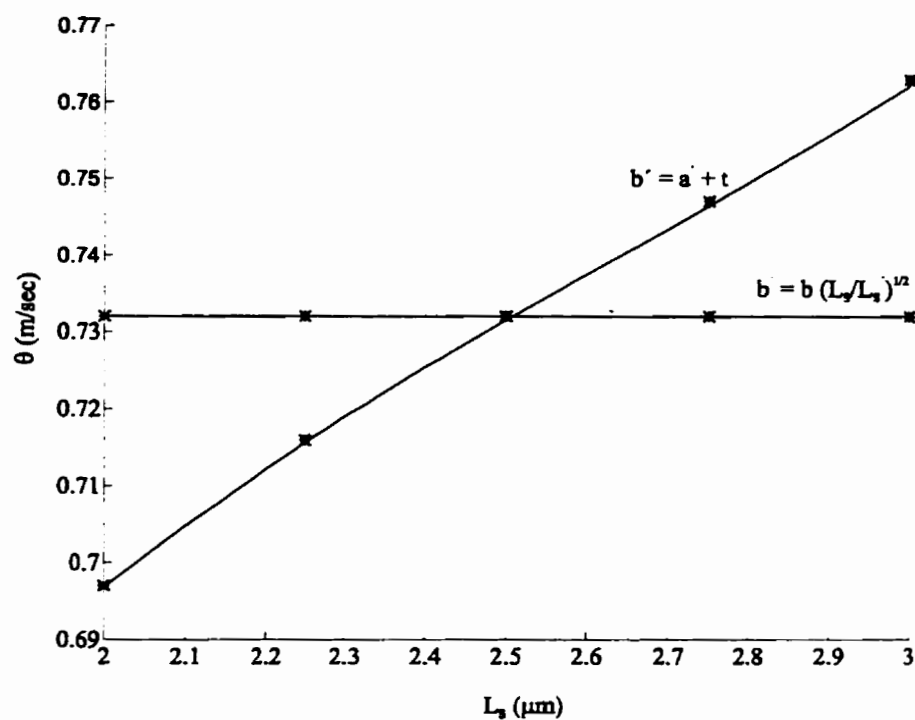


Figure 4.2. La variation de la vitesse de propagation en fonction de la longueur du sarcomère pour une fibre entourée d'un anneau de solution physiologique d'une épaisseur de 2 μm . Les simulations ont été effectuées dans le cas où l'épaisseur du milieu extracellulaire varie par le même facteur que le rayon de la fibre (courbe horizontale) et dans le cas où l'épaisseur du milieu extracellulaire demeure constante (courbe oblique).

Afin de vérifier l'hypothèse selon laquelle la fonction $\mathfrak{F}'$ est invariable lors d'un changement de la longueur du sarcomère, nous avons calculé la vitesse de propagation (θ') par rapport à la vitesse nominale (θ) ($L_s = 2.5$) par l'équation suivante:

$$\theta' = \theta \left[\frac{1 + \frac{R_e}{R_{\alpha}} \left(\frac{1}{\left(1 + \frac{t}{a}\right)^2 - 1} \right)}{1 + \frac{R_e}{R_{\alpha}} \left(\frac{1}{\left(1 + \frac{t}{a'}\right)^2 - 1} \right)} \right]^{\frac{1}{2}} \quad (\text{Eq. 4.5})$$

Dans le cas, où $L_s' = 2 \mu\text{m}$ et $L_s' = 3 \mu\text{m}$, nous obtenons respectivement $\theta' = 0.68 \text{ m/sec}$ et $\theta' = 0.75 \text{ m/sec}$; en comparaison avec les résultats simulés $\theta' = 0.698 \text{ m/sec}$ pour $L_s' = 2 \mu\text{m}$ et $\theta' = 0.765 \text{ m/sec}$ pour $L_s' = 3 \mu\text{m}$. Les résultats calculés sont raisonnablement en accord avec les résultats simulés, avec un écart d'environ 2%. Par conséquent l'hypothèse selon laquelle $\mathfrak{F}'$ est invariable lors d'une variation de la longueur du sarcomère est acceptable.

Chapitre 5 Discussion

Ce travail porte sur la mise au point et l'utilisation d'un modèle du fonctionnement électrique de la fibre musculaire striée. Le modèle inclut une représentation de la microstructure de la fibre musculaire, sous la forme d'un cylindre de membrane excitable avec des milieux conducteurs interne et externe, et incorpore une représentation du système tubulaire transverse (système T). Les propriétés électriques de la membrane excitable sont représentées par un modèle de conductance ionique de type Hodgkin-Huxley mise en parallèle avec un compartiment capacitif, tandis que la membrane de la paroi du système tubulaire est représenté par un circuit RC. Le changement de la longueur de la fibre au cours de la contraction, correspondant à une variation de la longueur des sarcomères, est un paramètre du modèle qui permet d'examiner les effets de la contraction sur la forme du potentiel d'action et sur la vitesse de propagation.

5.1 Les principales hypothèses

Les hypothèses qui soutendent le développement du modèle sont un compromis entre, d'une part, une représentation aussi précise que possible de la morphologie et de la physiologie de la fibre musculaire striée et, d'autre part, la construction d'un modèle pratique qui peut être utilisé de façon convenable pour simuler divers aspects de l'activité électrique de la fibre. Les principales hypothèses sont les suivantes:

1. Fibre cylindrique: Le modèle représente la fibre sous la forme d'un cylindre de membrane lisse et à diamètre constant. Ceci est une approximation de la forme réelle de la fibre qui a une membrane ondulée et une section transverse plus grande en son milieu qu'à ses extrémités.

2. Absence de jonction neuromusculaire: La présence de la jonction neuromusculaire est négligée. Celle-ci est souvent localisée vers le milieu de la fibre et elle n'implique qu'une petite partie de la surface.

3. Le milieu extracellulaire: On le suppose continu, isotrope et avec une résistivité fixe. Il a une épaisseur uniforme tout autour et tout au long de la fibre, sous la forme d'un anneau cylindrique de volume conducteur. En réalité, dans le muscle strié, le volume conducteur extracellulaire peut être d'épaisseur variable et parfois même être négligeable à certains endroits dû à la présence de tissu conjonctif. De plus, le modèle tel qu'utilisé dans ce travail néglige la présence de fibres musculaires entourant le milieu extracellulaire.

4. Le milieu intracellulaire: On néglige la présence des myofibrilles, du réticulum sarcoplasmique, des mitochondries et d'autres composants intracellulaires. On suppose que le milieu intracellulaire est uniforme et isotrope, avec une résistivité constante et un potentiel uniforme sur tout l'ensemble du volume intracellulaire.

5. Le système tubulaire transverse (système T): Il est représenté de façon simplifiée en supposant qu'il ne comprend que des projections radiales localisées au niveau de la ligne Z. On suppose également que l'ensemble des systèmes T pour une longueur de fibre donnée

peut être représenté par un seul disque transverse homogène. Ainsi, pour un segment de câble de longueur Δx , les sarcomères correspondants sont considérés comme un tout homogène superposé au milieu intracellulaire. Également, les systèmes T individuels sont homogénéisés en un seul disque transverse, représenté par un court segment de câble continu qui relie la surface et l'axe de la fibre.

6. La membrane: On suppose que la membrane tubulaire est en continuité avec le sarcolemme.

7. L'équation de câble: On suppose que la fibre musculaire est entourée par un volume conducteur isotrope en forme d'un anneau concentrique de conductivité fixe. Nous supposons que les potentiels intracellulaire (ϕ_i) et extracellulaire (ϕ_e) sont reliés par un filtre (H) de sorte que l'équation de câble peut être exprimé exclusivement en terme de ϕ_i dans le domaine de Fourier (Eq. 2.43). Le potentiel membranaire ($V_s(x,t)$) est finalement défini par la différence des potentiels intra- et extracellulaire dans le domaine espace-temps.

8. La contraction: Le raccourcissement de la fibre musculaire lors de la contraction est représentée par une diminution fixe de la longueur des sarcomères. On suppose que le volume de la fibre reste constant lors du raccourcissement, ce qui implique une diminution effective de la surface membranaire en proportion inverse de l'augmentation du rayon. La variation de la surface apparente de la fibre se manifeste dans les propriétés morphologiques et électriques de la fibre, affectant l'équation de câble, tels que le rayon (Eq. 2.2), la capacitance membranaire (Eq. 2.5), la conductance membranaire (Eq. 2.12) et l'impédance tubulaire (Eq. 2.47).

5.2 Les sources d'erreurs

Le but de ce modèle simplifié est de permettre l'étude de l'influence de la variation de la longueur du sarcomère, lors d'une contraction musculaire, sur la propagation du potentiel d'action. Mais avant de procéder à cette étude, le modèle de câble a été validé en considérant les principales sources d'erreur possibles.

Le modèle comporte trois sources principales d'erreurs:

1. La résolution numérique: La résolution numérique de l'équation de câble peut susciter des erreurs associées à l'échantillonnage, au recouvrement spectral, à la stabilité, à la convergence, au tronquage et à l'arrondissement, selon le choix de la méthode de différences finies utilisée. Les erreurs dues à l'échantillonnage et au recouvrement spectral ont été évitées en choisissant un pas d'espace satisfaisant la théorie de Shannon-Nyquist ($\Delta x = 50 \mu m$). De plus, l'équation de câble est résolue par la méthode implicite de Crank & Nicholson présentant une solution convergente et inconditionnellement stable. Les erreurs numériques ont été réduites à moins de 2% en choisissant un pas de temps $\Delta t = 0.004$ msec.
2. Le modèle simplifié: La simplification des structures physiologiques complexes de la fibre en compartiments unidimensionnels et l'estimation expérimentale des paramètres du modèle constituent la deuxième source d'erreur. La modélisation de la fibre musculaire par un câble unidimensionnel a été justifiée en comparant les résultats des simulations avec des résultats expérimentaux.

Dans le cas où la fibre se trouve dans un large volume conducteur ($b \rightarrow \infty$, $r_e \rightarrow 0$), la

propagation n'est pas influencée par le milieu extracellulaire ($\phi_e \approx 0$). Nos résultats de simulation présentent une phase de dépolarisation du potentiel d'action d'une durée de 0.38 msec, un potentiel maximum de 35.32 mV et une vitesse de propagation de 1.97 m/sec. Ces résultats sont comparables à ceux de Håkansson [8] mesurés expérimentalement sur le muscle semi-tendineux de grenouille. Håkansson a rapporté une durée de dépolarisation du potentiel d'action de 0.5 ± 0.04 msec, un potentiel maximum de 18 ± 7 mV et une vitesse de propagation de 1.95 ± 0.12 m/sec.

Dans le cas où la fibre est entourée d'un anneau conducteur d'une épaisseur de 2 μm , nous avons simulé une valeur pic-à-pic du potentiel extracellulaire de 109 mV et une vitesse de propagation de potentiel d'action de 0.7 m/sec. Pour une fibre de muscle semi-tendineux se trouvant dans la même situation, Håkansson [8] a mesuré une valeur pic-à-pic du potentiel extracellulaire de 108 ± 4 mV et une vitesse de propagation de 0.9 ± 0.07 m/sec.

3. Le modèle implanté: Une implantation erronée de la forme numérique de l'équation de câble peut survenir lorsque la direction de la vitesse de propagation est mal choisie. Le potentiel d'action se propage du centre vers chacune des extrémités de la fibre, avec la même vitesse mais dans des directions opposées. Étant donné que l'impédance tubulaire est fonction de la vitesse de propagation (Eq. 2.45) et (Eq. 2.46), la variation du potentiel intracellulaire par rapport au temps dans le domaine de Fourier doit être représentée par deux ondes se propageant dans les directions opposées à partir du centre de la fibre, afin de tenir compte de la bidirectionnalité de la propagation.

5.3 Les effets du système T et du milieu extracellulaire

Au-delà de la validation du modèle simplifié, le chapitre 3 examine l'influence du système tubulaire transverse et de l'épaisseur du milieu extracellulaire sur la propagation et la morphologie du potentiel d'action.

1. Le rôle du système T: Une comparaison des résultats de simulation d'une fibre musculaire comprenant le système T et d'une fibre détubulisée ($R_a \rightarrow \infty$) montre que le système tubulaire transverse a divers effets sur le potentiel d'action. Sa présence cause une diminution de la vitesse de propagation de 59%, une diminution de $\dot{V}_{max}$ de 64.5% et une diminution de la valeur maximum du potentiel membranaire de 61.3%. De plus, la zone d'hyperpolarisation qui suit la phase de repolarisation, observée sur un potentiel d'action d'une fibre détubulisée, est remplacée par une zone de post-repolarisation.

Ces effets sont causés par le fait que le courant tubulaire agit en opposition au courant membranaire. La phase de dépolarisation du potentiel d'action créé par le courant entrant sodium est atténuée par la partie positive du courant tubulaire (courant sortant). Ceci induit une diminution de la durée de dépolarisation et de la valeur de $\dot{V}_{max}$. La phase de repolarisation du potentiel d'action créée par l'inactivation du courant sodique et l'activation du courant potassique (courant sortant) est atténuée par la partie négative du courant tubulaire (courant entrant). Ce qui cause un ralentissement de la période de repolarisation et l'élimination de la zone d'hyperpolarisation.

De plus, la disparité qui existe entre les résultats simulés d'une fibre sans le système T et les

résultats de Håkansson ($\theta = 3.38$ m/sec. $V_{\max,S} = 49.1$ mV versus $\theta = 1.95 \pm 0.12$ m/sec, $V_{\max,S} = 18 \pm 7$ mV) démontre à quel point il est important d'inclure le système T dans le modèle de câble dans le cas d'une fibre musculaire striée.

2. Le rôle du milieu extracellulaire: Les résultats du Tableau 3.1 montrent qu'une variation du rayon du milieu extracellulaire ne modifie pas la morphologie du potentiel d'action ($\dot{V}_{\max}$ demeure constant) mais affecte la vitesse de propagation. Celle-ci augmente de 0.7 à 1.97 m/sec pour $52 \mu\text{m} < b < 300 \mu\text{m}$. cette variation est bien vérifiée par l'équation (Eq. 3.9) dans laquelle la vitesse de propagation est proportionnelle à la racine carrée du rayon du milieu extracellulaire (b). Les vitesses de propagation présentées au Tableau 3.1 sont simulées selon un modèle dans lequel le milieu extracellulaire est un volume conducteur isotrope à deux dimensions. D'autre part, l'équation (Eq. 3.9) montre la relation entre la vitesse de propagation et le rayon **b** pour un milieu extracellulaire à une dimension. Une comparaison des vitesses simulées et des vitesses calculées démontre que le milieu extracellulaire peut être considéré comme unidimensionnel lorsque $b < 100 \mu\text{m}$. Dans ces cas, le potentiel extracellulaire est une forme inversée du potentiel d'action suivant l'expression:

$$\phi_e = -\frac{r_e}{r_i + r_e} V_s$$

5.4 L'effet de la variation de longueur

À l'aide du modèle de câble à membrane ondulée conçu à partir d'une formulation simplifiée de la fibre musculaire, nous avons simulé le potentiel d'action sur la surface membranaire. Ce modèle a servi de vérifier l'effet de la variation de la longueur du sarcomère sur la propagation du potentiel d'action. Une analyse des paramètres physiologiques et électriques affectant la vitesse de propagation (Eq. 4.2) démontre que deux paramètres de l'équation (Eq. 4.2), à savoir la résistivité intracellulaire dans la direction axiale et le rayon du milieu extracellulaire, peuvent jouer un rôle dans la modification de la vitesse de propagation lors de la variation de la longueur du sarcomère.

1. La résistivité intracellulaire: Dulhunty et Franzini-Armstrong [4] ont mesuré une variation de la résistivité interne de la fibre musculaire lorsque la longueur du sarcomère changeait dans un intervalle physiologique ($L_s < 3.0 \mu\text{m}$). Afin d'étudier l'influence de la résistivité intracellulaire dans la direction axiale sur la vitesse de propagation, on a supposé que la fibre musculaire était placée dans un large volume de solution physiologique ($b \rightarrow \infty$) afin d'éliminer l'effet du milieu extracellulaire (Eq. 4.3). Les résultats de la Figure 4.1 montre que la variation de la vitesse de propagation s'écarte de sa valeur nominale de $\pm 10\%$ en moyenne pour $2 \mu\text{m} < L_s < 3 \mu\text{m}$. D'après Oetliker et Schumperli [19], cet écart peut être considéré négligeable et il est permis de conclure que la résistivité intracellulaire dans la direction axiale ne change pas avec un changement de la longueur de la fibre.

2. Le rayon du milieu extracellulaire: Dans le cas où la fibre est entourée d'un anneau

conducteur d'épaisseur de 2 μm , les résultats de la Figure 4.2 montrent que lorsque le rayon du milieu extracellulaire et le rayon de la fibre sont modulés par le même facteur, la vitesse de propagation est indépendante de la variation de la longueur du sarcomère.

Dans le cas où le rayon du milieu extracellulaire est modulé de manière à conserver une épaisseur constante de l'anneau autour de la fibre, la vitesse de propagation augmente linéairement avec une augmentation de la longueur de la fibre.

Il est à noter toutefois que ce changement de vitesse de propagation est faible (environ 10%) en dépit d'une grande variation de la longueur du sarcomère (● 20%). Sur la base de ces résultats, nous pouvons conclure que le remodelage du milieu extracellulaire causé par la contraction de la fibre a peu d'effet sur la propagation du potentiel d'action.

Sur la base de ces résultats de simulation, nous pouvons conclure que la forme du potentiel d'action et sa vitesse de propagation varient de façon négligeable au cours de la contraction de la fibre musculaire striée.

Références

1. ADRIAN, R.H., PEACHEY, L.D., (1973). Reconstruction of the Action Potential of Frog Sartorius Muscle. J. Physiol., Vol. 235, pp.103-131.
2. ADRIAN, R.H., CHANDLER, W.K., HODGKIN, A.L., (1969). The kinetics of mechanical activation in frog muscle. J. Physiol. (Lond.), Vol. 204, pp: 207-230.
3. DARNELL, J, LODISH, H, BALTIMOR, D., (1990). Molecular Cell Biology. Second Edition, New York: W.H. Freeman & Company.
4. DULHUNTY, A.F., FRANZINI-ARMSTRONG, C., (1977) .The Passive Electrical Properties of Frog Skeletal Muscle Fibers at Different Sarcomere Lengths. J. Physiol., Vol. 266, pp: 687-711.
5. DULHUNTY, A.F., FRANZINI-ARMSTRONG, C., (1975). The Relative Contributions of the Folds and Caveolae to the Surface Membrane of Frog Skeletal Muscle Fibers at Different Sarcomere Lengths. J. Physiol., Vol. 266, pp: 687-711.
6. FATT, P., (1964). An analysis of the transverse electrical impedance of striated muscle. Proc. R. Soc. Lond. B., Vol. 159, PP: 606-651.
7. GAGE, P.W., EISENBERG, R.S., (1969). Capacitance of the Surface and Transverse Tubular Membrane of Frog Sartorius Muscle Fibers. The Journal of General Physiology, Vol. 53, pp: 265-277.
8. HÅKANSSON, C.H, (1957). Action potentials recorded intra- and extracellularly from the isolated frog muscle fiber in Ringer's solution and in air. Acta Physiol. Scand., Vol. 41, pp:

190-216.

9. HENNEBERG, K.A., ROBERGE, F.A., (1997). Simulation of Propagation Along an Isolated Skeletal Muscle Fiber in an Isotropic Volume Conductor. Annals of Biomedical Engineering, Vol. 25, pp: 15- 28.
10. HILLE, B., CAMPBELL, D.T., (1976). An Improved Vaseline Gap Voltage Clamp for Skeletal Muscle Fibers. The Journal of General Physiology, Vol. 67, pp: 265-293.
11. HODGKIN, A.L., NAKAJIMA, S., (1972). The effect of diameter on electrical constants of frog skeletal muscle fibers. J. Physiol. (Lond.), Vol. 22, PP: 105-120.
12. HODGKIN, A.L., (1954). A Note on Conduction Velocity. J. Physiol., Vol. 125, pp: 221-224.
13. HUXLEY, A.F., (1971). The Activation of Striated Muscle and Its Mechanical Response. Proceedings of the Royal Society of London, Series B Vol. 178, pp: 1-27.
14. HUXLEY, A.F., Taylor, R.E., (1958). Local Activation of Striated Muscle Fibers. J. Physiol. (Lond), Vol. 144, pp: 426-441.
15. HUXLEY, A.F., (1957 a). Muscle Structure and Theories of Contraction. Progress in Biophysics and Biophysical Chemistry, Vol. 7, pp: 255-318.
16. MARTIN, A.R., (1954). The Effect of Change in Length on Conduction Velocity in Muscle. J.physiol., Vol. 125, pp: 215-220.
17. MATHIAS, R.T., EISENBERG, R.S., VALDIOSERA, R., (1977). Electrical Properties of

- Frog Skeletal Muscle Fibers Interpreted with a Mesh Model of tubular System. Biophysical Journal, Vol. 17, pp: 57-93.
18. MATTESON, D.R., (1994). Ionic Channels in Excitable Cells. In: Myology, Vol. 1. Second edition, edited by Engel and Franzini-Armstrong, pp:391-402.
 19. OETLIKER, H. , SCHUMPELI, R.A., (1982). Influence of Sarcomere Length, Tonicity, and External Sodium Concentration on Conduction Velocity in Frog Muscle Fibers. J. Physiol., Vol. 332, pp: 203-221.
 20. PEACHEY, L.D. , FRANZINI-ARMSTRONG, C., (1983). Structure and Function of Membrane Systems of Skeletal Muscle Cells. In: Handbook of physiology, Vol. 10: Skeletal Muscle, edited by L.D. Peachey. Bethesda, MD: American Physiol Society, pp:23-73.
 21. PEACHEY, L.D., ADRAIN, R.H., (1973). Electrical Properties of the Transverse Tubular System. In: Structure and Function of Muscle, Vol. 3, edited by G. Bourne. New York: Academic press, pp: 1-29.
 22. PLONSEY, R., (1990). Effect of Intracellular Anisotropy on Electrical Source Determination in a Muscle Fiber. Med. & Biol. Eng. & Comput., Vol 28, pp: 312-316.
 23. TEUKOLSKY, VETTERLING, FLANNERY, (1992). Numerical Recipes in C, Second Edition, Cambridge University Press, pp: 496-532.
 24. VALDIOSERA, R., CLAUSER, C., EISENBERG, R.S., (1974) . Impedance of frog skeletal muscle fibers in various solutions. J. Gen. Physiol., Vol 63, pp: 460-491.

Annexe A Dérivation de l'équation de câble

L'application des lois d'Ohm et de Kirchoff au circuit électrique de la Figure 2.2 nous donne l'équation de câble:

$$\frac{1}{2\pi a r_{ix}} \frac{\partial^2 \phi_i}{\partial x^2} = I_s + I_T \quad (\text{Eq. A.1})$$

où :

$$I_s = C_s \frac{\partial V_s}{\partial t} + I_{ionic} \quad (\text{Eq. A.2})$$

Par définition:

$$V_s = \phi_i - \phi_e \quad (\text{Eq. A.3})$$

L'équation (Eq. A.1) devient:

$$\frac{1}{2\pi a r_{ix}} \frac{\partial^2 \phi_i}{\partial x^2} = C_s \frac{\partial (\phi_i - \phi_e)}{\partial t} + I_{ionic} + I_T \quad (\text{Eq. A.4})$$

Le potentiel intracellulaire dans le domaine de la fréquence, $\tilde{\phi}_i$, est fourni par la transformée de Fourier:

$$\tilde{\phi}_i = \int \phi_i e^{ikx} dx \quad (\text{Eq. A.5})$$

L'expression de l'équation (Eq. A.4) dans le domaine de la fréquence par rapport à la variable x est:

$$\frac{-k^2 a}{2 R_{ix}} \tilde{\Phi}_i = C_s \frac{\partial (\tilde{\Phi}_i - \tilde{\Phi}_e)}{\partial t} + \tilde{I}_{ionic} + \tilde{I}_T \quad (\text{Eq. A.6})$$

où le tilde indique la transformée de Fourier. Le potentiel extracellulaire dans le domaine de la fréquence, $\tilde{\Phi}_e$, peut être exprimé par le produit d'un filtre H' avec le courant membranaire. Ainsi,

$$\tilde{\Phi}_e = H' (\tilde{I}_{ionic} + \tilde{I}_T) \quad (\text{Eq. A.7})$$

La transformée de Fourier de l'équation (Eq. A.1) par rapport à x nous donnerait:

$$(\tilde{I}_{ionic} + \tilde{I}_T) = \frac{-k^2 a}{2 R_{ix}} \tilde{\Phi}_i \quad (\text{Eq. A.8})$$

Par conséquent,

$$\tilde{\Phi}_e = H \tilde{\Phi}_i \quad (\text{Eq. A.9})$$

où

$$H = \frac{-k^2 a}{2 R_{ix}} H' \quad (\text{Eq. A.10})$$

Le filtre H représente les propriétés électriques et la géométrie du milieu extracellulaire.

L'équation (Eq. A.6) peut s'écrire:

$$\frac{-k^2 a}{2R_x} \Phi_i = C_s(1-H) \frac{\partial \Phi_i}{\partial t} + \tilde{I}_{ionic} + \tilde{I}_T \quad (\text{Eq. A.11})$$

Annexe B Dérivation de l'impédance tubulaire

Le courant tubulaire est défini par:

$$\tilde{I}_T = \frac{(\tilde{\Phi}_T - \tilde{\Phi}_e)}{R_a} \quad (\text{Eq. B.1})$$

où le tilde représente la transformée de Fourier de la variable.

Par définition:

$$\tilde{V}_S = \tilde{\Phi}_i - \tilde{\Phi}_e \quad (\text{Eq. B.2})$$

$$\tilde{u} = \tilde{\Phi}_i - \tilde{\Phi}_T \quad (\text{Eq. B.3})$$

Ce qui donne:

$$\tilde{I}_T = \frac{(\tilde{V}_S - \tilde{u}(a))}{R_a} = \frac{\tilde{V}_S}{Z_T} \quad (\text{Eq. B.4})$$

Comme l'indique l'équation (Eq. B.4), l'impédance tubulaire Z_T est fonction du potentiel $\tilde{u}$. Le potentiel $\tilde{u}$ est obtenu en appliquant l'équation de câble dans le direction radiale du circuit électrique de la Figure 2.2. Une combinaison des lois d'Ohm et de Kirchhoff dans la direction radiale, nous donne:

$$-\left(\bar{G}_L \frac{\partial \phi_r}{\partial \rho} + \bar{G}_L \rho \frac{\partial^2 \phi_r}{\partial \rho^2} \right) = \rho \bar{C}_w \frac{\partial u}{\partial t} + \rho \bar{G}_w u \quad (\text{Eq. B.5})$$

$$\frac{\partial \phi_r}{\partial \rho} = \frac{-\partial u}{\partial \rho} \quad (\text{Eq. B.6})$$

Comme il a été mentionné à la section 2.3.3, le potentiel intracellulaire ne varie pas dans la direction radiale. Nous avons alors:

$$\frac{\partial^2 \phi_r}{\partial \rho^2} = \frac{-\partial^2 u}{\partial \rho^2} \quad (\text{Eq. B.7})$$

L'équation (Eq. B.5) devient donc,

$$\bar{G}_L \rho \frac{\partial^2 u}{\partial \rho^2} + \bar{G}_L \frac{\partial u}{\partial \rho} = \rho \bar{C}_w \frac{\partial u}{\partial t} + \rho \bar{G}_w u \quad (\text{Eq. B.8})$$

En supposant la vitesse de propagation, θ , constante, nous avons:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \frac{\partial u}{\partial x} \cdot \frac{\partial x}{\partial t}, \quad (\text{Eq. B.9})$$

$$\frac{\partial x}{\partial t} = \theta \quad (\text{Eq. B.10})$$

L'équation (Eq. B.8) devient:

$$\bar{G}_L \rho \frac{\partial^2 u}{\partial \rho^2} + \bar{G}_L \frac{\partial u}{\partial \rho} = \rho \bar{C}_w \theta \frac{\partial u}{\partial x} + \rho \bar{G}_w u \quad (\text{Eq. B.11})$$

En définissant:

$$\lambda^2_{T,AC} = \frac{\bar{G}_L}{(\bar{G}_W + j\theta k \bar{C}_W)} \quad (\text{Eq. B.12})$$

et effectuant un changement de variable:

$$\rho' = \frac{\rho}{\lambda_{T,AC}} \quad (\text{Eq. B.13})$$

La transformée de Fourier de l'équation (Eq. B.11) nous donne:

$$\frac{\partial^2 \tilde{u}}{\partial \rho^2} + \frac{1}{\rho} \frac{\partial \tilde{u}}{\partial \rho} = \frac{(\bar{G}_W + j\theta k \bar{C}_W)}{\bar{G}_L} \tilde{u} \quad (\text{Eq. B.14})$$

L'équation (Eq. B.14) peut être écrite:

$$\frac{\partial^2 \tilde{u}}{\partial \rho'^2} + \frac{1}{\rho'} \frac{\partial \tilde{u}}{\partial \rho'} = \tilde{u} \quad (\text{Eq. B.15})$$

L'équation (Eq. B.15) est une équation différentielle ordinaire d'ordre deux de type Bessel modifié ayant pour solution:

$$\tilde{u}(\rho) = A I_0\left(\frac{\rho}{\lambda_{T,AC}}\right) + B K_0\left(\frac{\rho}{\lambda_{T,AC}}\right) \quad (\text{Eq. B.16})$$

où I_0 et K_0 sont les fonctions de Bessel modifiées d'ordre zéro. A et B sont les constantes de

l'équation. Pour trouver **A** et **B**, nous disposons de deux conditions frontières:

① Par symétrie: $\frac{\partial \tilde{u}}{\partial \rho} \rightarrow 0$ *lorsque* $\rho \rightarrow 0$

② Par continuité: $\tilde{I}_T = \bar{G}_L \frac{\partial \tilde{u}}{\partial \rho} \Big|_{\rho=a} = \frac{\tilde{V}_S - \tilde{u}(a)}{R_a}$

En introduisant ces deux conditions frontières dans l'équation (Eq. B.16), nous avons l'expression suivante pour le potentiel $\tilde{u}$ au rayon **a**:

$$\tilde{u}(a) = \tilde{V}_S \left[\frac{1}{\frac{R_a \bar{G}_L I_1 \left(\frac{a}{\lambda_{T,AC}} \right)}{\lambda_{T,AC} I_0 \left(\frac{a}{\lambda_{T,AC}} \right)} + 1} \right] \quad (\text{Eq. B.17})$$

En remplaçant $\tilde{u}(a)$ dans l'équation (Eq. B.4) , nous obtenons une expression pour Z_T :

$$Z_T = \left[\frac{1}{R_a} \left(1 - \frac{1}{\frac{R_a \bar{G}_L I_1 \left(\frac{a}{\lambda_{T,AC}} \right)}{\lambda_{T,AC} I_0 \left(\frac{a}{\lambda_{T,AC}} \right)} + 1} \right) \right]^{-1} \quad (\text{Eq. B.18})$$

Annexe C Dérivation du filtre H pour différents milieux extracellulaires

Deux types de milieux extracellulaires sont considérés dans cette étude. Les filtres **H** reliant les milieux intracellulaire et extracellulaire sont dérivés pour les milieux extracellulaires à une et deux dimensions.

C.1 Dérivation du filtre H pour un anneau conducteur à une dimension

Le milieu extracellulaire est considéré comme une mince couche de solution physiologique ayant une conductivité seulement dans la direction longitudinale. Une combinaison des lois d' Ohm et de Kirchoff dans la direction longitudinale du circuit électrique (Figure 2.2), pour les milieux intra- et extracellulaire, nous donne:

$$\frac{-1}{r_{ix}} \frac{\partial^2 \phi_i}{\partial x^2} = \frac{1}{r_e} \frac{\partial^2 \phi_e}{\partial x^2} \quad (\text{Eq. C.1})$$

En appliquant la transformée de Fourier à l'équation (Eq. C.1) par rapport à x: $\tilde{\phi}_e = \frac{-r_e}{r_{ix}} \tilde{\phi}_i$.

Par conséquent:

$$H = \frac{-r_e}{r_{ix}} \quad (\text{Eq. C.2})$$

En posant $r_e = 13.7 \text{ M}\Omega/\text{cm}$ et $r_{ix} = 2.2 \text{ M}\Omega/\text{cm}$, nous obtenons: $H = -6.23$.

C.2 Dérivation du filtre H pour un volume conducteur à deux dimensions

Le milieu extracellulaire est considéré comme un volume conducteur isotrope cylindrique ayant des conductivités dans les directions radiale et longitudinale. La distribution du potentiel extracellulaire est régit par l'équation de Laplace:

$$\nabla \cdot (\sigma_e \nabla \phi_e) = 0 \Rightarrow \sigma_e \nabla^2 \phi_e = 0 \quad (\text{Eq. C.3})$$

L'équation de Laplace peut s'écrire en coordonnées cylindriques:

$$\frac{\partial^2 \phi_e}{\partial \rho^2} + \frac{1}{\rho} \frac{\partial \phi_e}{\partial \rho} + \frac{\partial^2 \phi_e}{\partial x^2} = 0 \quad (\text{Eq. C.4})$$

En prenant la transformée de Fourier de l'équation (Eq. C.4) par rapport à x:

$$\frac{\partial^2 \tilde{\phi}_e}{\partial \rho^2} + \frac{1}{\rho} \frac{\partial \tilde{\phi}_e}{\partial \rho} - k^2 \tilde{\phi}_e = 0 \quad (\text{Eq. C.5})$$

L'équation (Eq. C.5) est une équation différentielle ordinaire d'ordre deux ayant pour

solution:

$$\Phi_e(\rho, k, t) = A(k, t) I_0(\rho k) + B(k, t) K_0(\rho |k|) \quad (\text{Eq. C.6})$$

où I_0 et K_0 sont des fonctions de Bessel modifiées. A et B sont les constantes de l'équation.

obtenus à partir de deux conditions de frontières:

$$\textcircled{1} \text{ Par continuité: } -\sigma_e \frac{\partial \Phi_e}{\partial \rho} \Big|_{\rho=a} = (\tilde{I}_{ionic} + \tilde{I}_T)$$

$$\textcircled{2} \quad \sigma_e \frac{\partial \Phi_e}{\partial \rho} \Big|_{\rho=b} = 0$$

Par conséquent,

$$\Phi_e(\rho, k, t) = \frac{K_1(b|k|)I_0(\rho|k|) + I_1(b|k|)K_0(\rho|k|)}{\sigma_e |k| [I_1(b|k|)K_1(a|k|) - I_1(a|k|)K_1(b|k|)]} \cdot (\tilde{I}_S + \tilde{I}_T) \quad (\text{Eq. C.7})$$

Dans le cas où le rayon du milieu extracellulaire tend vers infini, l'expression du potentiel extracellulaire devient:

$$\Phi_e(\rho, k, t) = \frac{K_0(\rho|k|)}{\sigma_e |k| K_1(a|k|)} \cdot (\tilde{I}_S + \tilde{I}_T) \quad (\text{Eq. C.8})$$

les filtres **H** reliant les milieux intra- et extracellulaire deviennent donc:

$$H = \frac{|k| a R_e}{2 R_x} \frac{K_1(b|k|)I_0(\rho|k|) + I_1(b|k|)K_0(\rho|k|)}{|k| [I_1(b|k|)K_1(a|k|) - I_1(a|k|)K_1(b|k|)]} \quad (\text{Eq. C.9})$$

$$H = \frac{|k| a R_e K_0(\rho|k|)}{2 R_x K_1(a|k|)} \quad (\text{Eq. C.10})$$

Annexe D Algorithme de résolution

D.1 Résolution du potentiel membranaire

L'équation de câble est une équation différentielle ordinaire non-homogène d'ordre 2 dans le domaine espace-temps:

$$\frac{1}{2 \pi a r_x} \frac{\partial^2 \phi_i}{\partial x^2} = C_s \frac{\partial(\phi_i - \phi_e)}{\partial t} + I_{ionic} + I_T \quad (D.1)$$

L'équation (Eq. D.1) est convertie dans le domaine de Fourier et le potentiel extracellulaire (ϕ_e) est exprimé en fonction du potentiel intracellulaire (ϕ_i) par un filtre **H**:

$$\frac{-k^2 a}{2 R_x} \tilde{\phi}_i = C_s (1 - H) \frac{\partial \tilde{\phi}_i}{\partial t} + \tilde{I}_{ionic} + \frac{(1 - H) \tilde{\phi}_i}{Z_T} \quad (D.2)$$

L'équation (Eq. D.2) par rapport à la variable de temps s'écrit:

$$\frac{-k^2 a}{2 R_x} \tilde{\phi}_i = C_s (1 - H) \frac{\tilde{\phi}_i(t + \Delta t) - \phi_i(t)}{\Delta t} + \tilde{I}_{ionic} + \frac{(1 - H) \tilde{\phi}_i}{Z_T} \quad (D.3)$$

L'équation (Eq. D.3) est résolue numériquement par la méthode implicite de Crank & Nicholson afin d'assurer une solution stable et convergente:

$$\tilde{\Phi}_i(t+\Delta t) = \frac{\tilde{\Phi}_i(t) \left[\frac{k^2 a}{4 C_s R_{ix}} - \frac{1-H}{\Delta t} \right] + \frac{\tilde{I}_{ionic} + \tilde{I}_T}{C_s}}{\left[\frac{-k^2 a}{4 C_s R_{ix}} - \frac{1-H}{\Delta t} \right]} \quad (\text{D.4})$$

Pour chaque pas de temps (Δt), le potentiel extracellulaire est calculé en multipliant le potentiel intracellulaire par le filtre **H**:

$$\tilde{\Phi}_e = H \tilde{\Phi}_i \quad (\text{D.5})$$

Les potentiels intracellulaire et extracellulaire sont ensuite reconvertie dans le domaine de l'espace par la transformation inverse de Fourier [23].

Le potentiel membranaire ($V_s(x, \Delta t)$) pour chaque pas de temps est ensuite calculé par:

$$V_s(x, \Delta t) = \Phi_i - \Phi_e \quad (\text{D.6})$$

Cet algorithme est répété 3750 fois pour couvrir une durée de 15 msec.

D.2 Résolution du courant ionique

Le courant ionique du sarcolemme comprend les courants sodique (I_{Na}), potassique (I_K) et de fuite (I_l). Les courants potassique et de fuite sont exprimés par la l'équation d'Ohm et le courant sodique peut être exprimé soit par la l'équation d'Ohm soit l'équation de Goldman. Ainsi.

$$I_l = g_{lS}(V_S - E_l) \quad (D.7)$$

$$I_K = g_{KS}(V_S - E_K) \quad (D.8)$$

ou

$$I_{Na} = P_{NaS}[Na]_e \frac{F^2 V_S}{RT} \frac{e^{\frac{(V_S - E_{Na})F}{RT}} - 1}{e^{\frac{V_S F}{RT}} - 1} \quad (D.9)$$

La conductivité ou la perméabilité des portes sodiques et potassiques sont de type Hodgkin et Huxley et sont exprimées par:

$$g_{KS} = \bar{g}_{KS} n^4 \quad (D.10)$$

$$g_{Na,S} = \bar{g}_{Na,S} m^3 h \quad (D.11)$$

ou

$$P_{Na,S} = \bar{P}_{Na,S} m^3 h \quad (D.12)$$

Les variables n , m et h sont définies par:

$$\frac{dn}{dt} = n(-\alpha_n - \beta_n) + \alpha_n \quad (D.13)$$

$$\frac{dh}{dt} = h(-\alpha_h - \beta_h) + \alpha_h \quad (D.14)$$

$$\frac{dm}{dt} = m(-\alpha_m - \beta_m) + \alpha_m \quad (D.15)$$

Les équations (Eq. D.14), (Eq. D.15) et (Eq. D.16) sont résolues par la méthode de Crank & Nicholson à chaque pas de temps (Δt) après avoir résolu V_s . Ainsi:

$$n(t + \Delta t) = \frac{n \left[\frac{1}{\Delta t} - \frac{\alpha_n + \beta_n}{2} \right] + \alpha_n}{\left[\frac{1}{\Delta t} + \frac{\alpha_n + \beta_n}{2} \right]} \quad (\text{D.16})$$

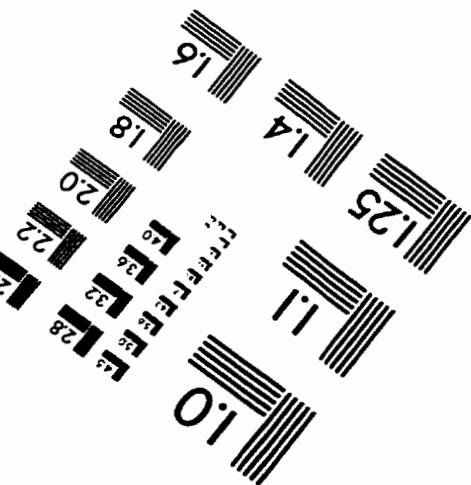
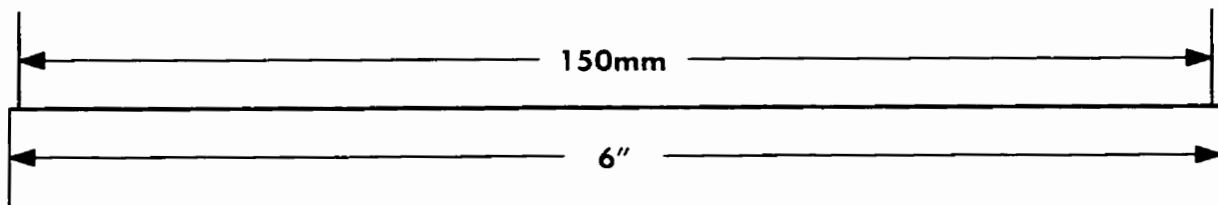
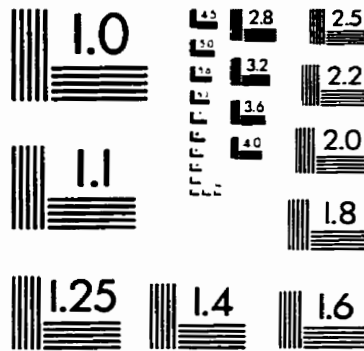
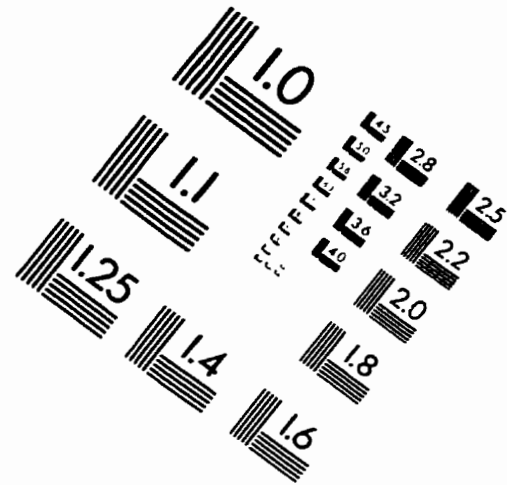
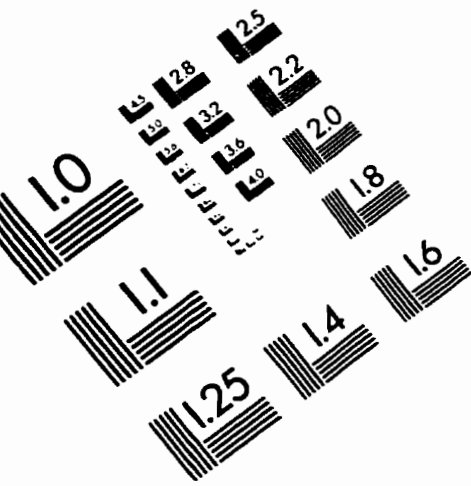
$$m(t + \Delta t) = \frac{m \left[\frac{1}{\Delta t} - \frac{\alpha_m + \beta_m}{2} \right] + \alpha_m}{\left[\frac{1}{\Delta t} + \frac{\alpha_m + \beta_m}{2} \right]} \quad (\text{D.18})$$

$$h(t + \Delta t) = \frac{h \left[\frac{1}{\Delta t} - \frac{\alpha_h + \beta_h}{2} \right] + \alpha_h}{\left[\frac{1}{\Delta t} + \frac{\alpha_h + \beta_h}{2} \right]} \quad (\text{D.17})$$

L'algorithme de résolution du potentiel d'action est codé en langage C dans l'environnement Unix et simulé pour 3750 pas de temps pour une durée de 30 minutes de CPU.

Une documentation détaillée sur la conception du logiciel est disponible au Laboratoire de modélisation biomédicale à l'Université de Montréal.

IMAGE EVALUATION TEST TARGET (QA-3)



APPLIED IMAGE, Inc.
1653 East Main Street
Rochester, NY 14609 USA
Phone: 716/482-0300
Fax: 716/288-5989

© 1993, Applied Image, Inc.. All Rights Reserved

