

MAŁGORZATA SUSZEK, JOLANTA NOWAK, MARIA JOLANTA RĘDOWICZ

*Pracownia Molekularnych Podstaw Ruchów Komórkowych
Zakład Biochemii
Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN
Pasteura 3, 02-093 Warszawa
E-mail: j.nowak@nencki.gov.pl
m.suszek@nencki.gov.pl
j.redowicz@nencki.gov.pl*

MIOZYNY NIEKONWENCJONALNE I ICH ROLA W MIĘŚNIACH POPRZECZNIE PRAŻKOWANYCH I KOMÓRKACH MIOGENNYCH

NADRODZINA MIOZYN

Miozyny tworzą ogromną nadrodzinę białek motorycznych, które wykorzystują energię pozyskaną z hydrolizy ATP do wytworzenia siły generującej ruch wzdłuż filamentów aktynowych. Motory te występują powszechnie w komórkach eukariotycznych, od grzybów i roślin po królestwo zwierząt; są obecne zarówno w cytoplazmie, jak i w jądrze komórkowym. Miozynę wykryto po raz pierwszy w mięśniach szkieletowych (ENGELHARDT i LYUBIMOVA 1939). Jak wykazały późniejsze badania, miozyna pełni istotną rolę w generowaniu skurczu wszystkich typów mięśni. Konwencjonalne miozyny mięśniowe występują jako heksamery o łącznej masie cząsteczkowej około 500 kDa; zbudowane są z pary łańcuchów ciężkich (ang. myosin heavy chain) o masie ~200 kDa i dwóch par łańcuchów lekkich (ang. myosin light chains) o masach od 16 do 25 kDa (Ryc. 1A). Łańcuchy ciężkie na końcu aminowym tworzą globularną strukturę (której kształt przypomina gruszkę) zwaną główką (o masie ~95 kDa), natomiast część karboksylowa - ogonek, zwany w przypadku miozyn mięśniowych pałeczką, ma strukturę długiej α -helisy, która wraz z pałeczką drugiego łańcucha ciężkiego tworzy superhelisę (ang. coiled-coil). Pałeczki uczestniczą w powstawaniu filamentów miozynowych, które wraz z filamentami aktynowymi stanowią zasadnicze elementy strukturalne aparatu

skurczu mięśni. W obrębie główki można wyróżnić globularną domenę motoryczną, w której znajdują się miejsca wiązania aktyny i ATP (tu też zachodzi hydroliza tego nukleotydu) oraz wydłużoną helikalną szyjkę z dwoma tzw. motywami IQ, do której siłami niekowalencyjnymi przyłączone są łańcuchy lekkie. Te ostatnie kodowane są przez geny, specyficzne dla każdego z typów łańcuchów lekkich. Wyróżnia się dwa zasadnicze typy łańcuchów lekkich, istotne i regulatorowe. Łańcuchy istotne (ang. essential, ELC) biorą udział w stabilizacji struktury szyjki. Łańcuchy regulatorowe (ang. regulatory, RLC) w mięśniach są fosforylowane przez specyficzną dla nich kinazę lekkich łańcuchów miozyny (ang. myosin light chain kinase, MLCK), aktywowaną przez jony Ca^{2+} i kalmodulinę. Fosforylacja łańcuchów lekkich aktywuje miozynę, przy czym fosforylacja w przypadku mięśni szkieletowych i mięśnia sercowego ma funkcje modulujące, natomiast jest niezbędna do aktywacji miozyny mięśni gładkich (MORACZEWSKA i współaut. 2012).

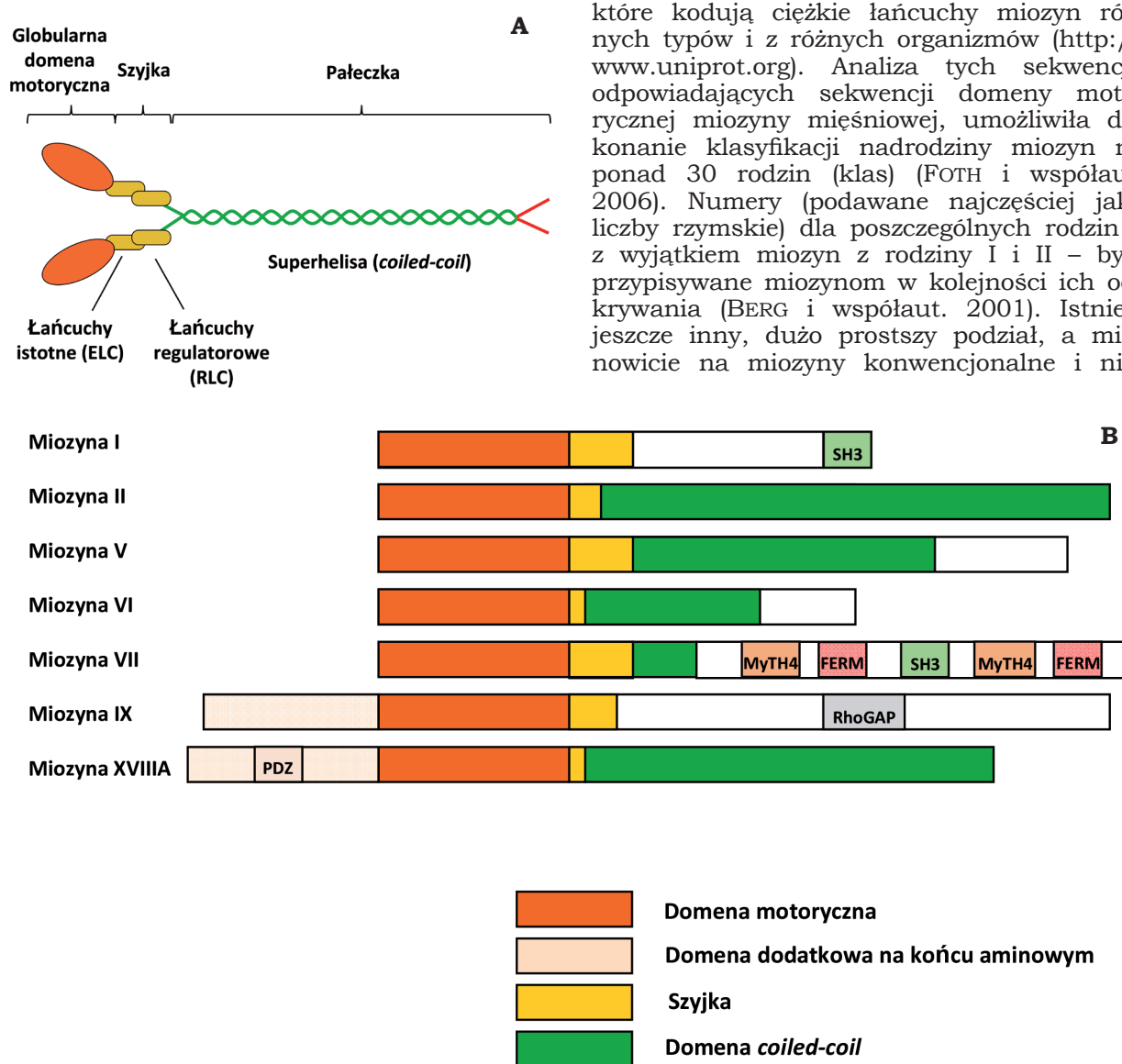
Na początku lat 70. XX w. POLLARD i KORN (1973) wykryli w jednokomórkowym organizmie *Acanthamoeba castellanii* białko, które, podobnie jak miozyna mięśni, wiązało się z aktyną i hydrolizowało ATP. Białko to było jednak znacznie mniejsze (jego wielkość określono za pomocą sita molekularnego na ~160 kDa) i nie było zdolne do tworzenia filamentów. Przez blisko dwie dekady badacze

Słowa kluczowe: mioblasty, miotuby, miozyny, mięsień sercowy, mięsień szkieletowy

miozyn mięśniowych kwestionowali to odkrycie. Dopiero badania z zastosowaniem technik biologii molekularnej umożliwiły identyfikację trzech genów kodujących białka o masie cząsteczkowej od ~120 do 140 kDa, których sekwencja zawierała motywy podobne do tych obecnych w genie kodującym łańcuch ciężki miozyny z mięśni szkieletowych królika. U *Acanthameby* wykryto również gen, który koduje białko o właściwościach zbliżonych do miozyn mięśniowych (HAMMER i współaut. 1984). Nowo odkryta, nietypowa miozyna zawierająca tylko jedną główkę, została nazwana miozyną I, natomiast miozyna podobna do mięśniowej, z dwiema główkami – miozyną II. Obecnie uznaje się od-

krycie POLLARDA i KORNA (1973) za przełom w badaniach nad miozynami i ruchliwością komórek i jest ono wymienione przez czasopismo *Nature Cell Biology* jako jeden z kamieni milowych w biologii komórki (LE BOT 2008).

W ciągu ostatnich kilku dekad nastąpił intensywny rozwój badań nad miozynami (BERG i współaut. 2001). Obecnie wiadomo, że miozyny występują we wszystkich komórkach eukariotycznych, a ich różnorodność strukturalna i funkcjonalna jest ogromna (BERG i współaut. 2001, REDOWICZ 2001). Dla przykładu, w komórkach Hela zidentyfikowano mRNA aż dla 16 różnych miozyn (BERG i współaut. 2001). W bazie danych Uniprot znajduje się kilka tysięcy sekwencji, które kodują ciężkie łańcuchy miozyn różnych typów i z różnych organizmów (<http://www.uniprot.org>). Analiza tych sekwencji, odpowiadających sekwencji domeny motorycznej miozyny mięśniowej, umożliwiła dokonanie klasyfikacji nadrodziny miozyn na ponad 30 rodzin (klas) (FOTH i współaut. 2006). Numery (podawane najczęściej jako liczby rzymskie) dla poszczególnych rodzin – z wyjątkiem miozyn z rodziny I i II – były przypisywane miozynom w kolejności ich odkrywania (BERG i współaut. 2001). Istnieje jeszcze inny, dużo prostszy podział, a mianowicie na miozyny konwencjonalne i nie-



Ryc. 1. Schemat budowy miozyn.

A, wizualizacja budowy miozyny mięśniowej (miozyna II). B, domenowa budowa miozyn zidentyfikowanych w mięśniach poprzecznie prążkowanych i komórkach miogennych. Wyjaśnienie skrótów nazw poszczególnych domen w tekście.

konwencjonalne. Miozyny konwencjonalne należą do rodziny II, obejmującej miozyny mięśniowe i tzw. niemięśniowe, które przypominają strukturalnie i funkcjonalnie miozyny mięśniowe. Tylko te miozyny (kodowane u człowieka przez geny *MYH*) są zdolne do tworzenia filamentów. Miozyny należące do pozostałych rodzin to miozyny niekonwencjonalne (kodowane u człowieka przez geny *MYO*). U ludzi zidentyfikowano 40 genów kodujących łańcuchy ciężkie miozyn należących do 12 rodzin, z czego aż 14 genów koduje miozyny konwencjonalne, w tym trzy tzw. niemięśniowe (IIA, IIB i IIC), występujące we wszystkich tkankach, w tym, jak się później okazało, również w mięśniach. Poza miozynami konwencjonalnymi u ludzi obecne są miozyny niekonwencjonalne z rodzin: I, III, V, VI, VII, IX, X, XV, XVI, XVIII i XIX (BERG i współaut. 2001).

Wszystkie dotychczas poznane miozyny niekonwencjonalne charakteryzują się zbliżoną budową domenową (Ryc. 1B). Tak jak w przypadku łańcuchów ciężkich miozyn mięśniowych (konwencjonalnych), można w nich wyróżnić znajdującą się na końcu aminowym domenę motoryczną z miejscami wiązania aktyny i ATP, po których następuje helikalna szyjka zawierająca od 1 do 7 motywów IQ (które umożliwiają przyłączenie do siedmiu łańcuchów lekkich) oraz znajdujący się na końcu karboksylowym ogonek (ang. tail), który jest najbardziej zróżnicowaną częścią miozyn, warunkującą ich specyficzne funkcje. W przypadku miozyn niekonwencjonalnych, łańcuchami lekkimi są najczęściej cząsteczki kalmoduliny, a ich przyłączanie lub odłączanie jest jednym z mechanizmów regulujących aktywność tych miozyn. Analiza struktury krystalicznej domen motorycznych miozyn (np. z rodziny I, II, V, VI i X) wykazała olbrzymie podobieństwo w ich przestrzennej organizacji. Umożliwiła ona również wyjaśnienie przyczyny często subtelnych różnic w kinetyce hydrolizy ATP przez poszczególne typy miozyn oraz różnice w ich oddziaływaniu z aktyną, a także odmienny kierunek ruchu w przypadku miozyn z rodziny VI (HOUDUSSE i współaut. 2006).

W łańcuchach ciężkich ogonków niektórych miozyn niekonwencjonalnych (np. z rodziny V, VII, VIII czy XVIII) znajdują się sekwencje różnej długości, umożliwiające tworzenie superhelisy, a w efekcie dimeryzację tych miozyn. Należy zaznaczyć, że gdy mowa o monomerycznej lub dimerycznej miozynie, to odnosi się to do tego, czy cząsteczka miozyny zbudowana jest z jednego lub dwóch łańcuchów ciężkich, nie uwzględniając związanych z szyjką łańcuchów lekkich. I tak np., miozyna V, która zbudowana jest z dwóch łańcuchów ciężkich, a więc jest di-

merem, tak naprawdę jest tetradodekamerem (14-merem), gdyż do każdego z łańcuchów ciężkich przyłączonych jest 6 łańcuchów lekkich (BERG i współaut. 2001). Ponadto, niektóre z miozyn (np. z rodziny III, IX, XVI czy XVIII) mają na końcu aminowym łańcucha ciężkiego dodatkowe sekwencje poprzedzające domenę motoryczną, które, obok ogonka, wydają się determinować funkcje tych białek (BERG i współaut. 2001, MORACZEWSKA i współaut. 2012).

Mimo upływu ponad czterech dekad od wykrycia miozyny, wciąż niewiele wiadomo o funkcjonowaniu miozyn niekonwencjonalnych w komórkach. Wynika to zapewne z olbrzymiego zróżnicowania ich struktury i funkcji. Co więcej, te same izoformy miozyny w tej samej komórce mogą pełnić różne funkcje w zależności od tego, czy znajdują się w cytoplazmie czy jądrze komórkowym. Wciąż niewiele wiadomo, w jaki sposób regulowana jest aktywność miozyn niekonwencjonalnych, o tym co warunkuje ich przyłączanie się do ładunku i jak ładunek jest odłączany.

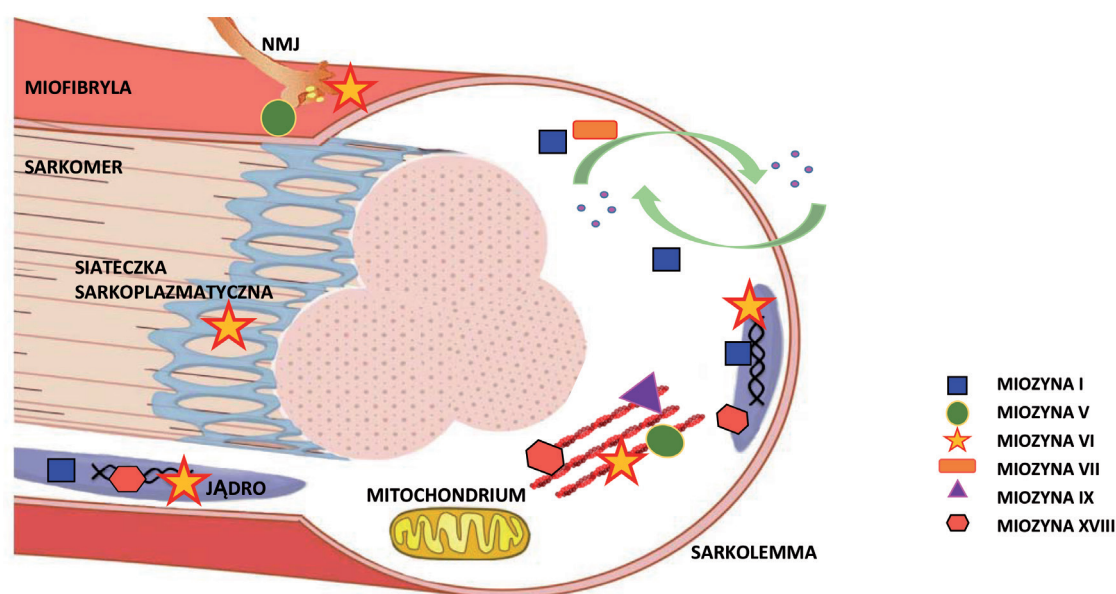
Warto podkreślić, że u ludzi mutacje w kilku miozynach niekonwencjonalnych powodują zaburzenia w funkcjonowaniu niektórych narządów. I tak np., mutacje w miozynach z rodzin I, III, VI, VII i XV powodują utratę słuchu, w miozynie V – zespół Griscelliego związany z defektami neurologicznymi, w miozynie III i VII – upośledzenie wzroku, a w miozynie VI – kardiomiopatię przerostową (RĘDOWICZ 2002).

W niniejszym artykule skupimy się na opisanu funkcji miozyn niekonwencjonalnych, a zwłaszcza tych, które występują w mięśniach i komórkach miogennych. Następny artykuł przeglądowy w tym zeszycie KOSMOSU (patrz NOWAK i RĘDOWICZ), do którego lektury zachęcamy, poświęcony jest stosunkowo niedawno odkrytej i wciąż mało poznanej roli miozyn niekonwencjonalnych (i aktyny) w jądrze komórkowym.

MIOZYN Y NIEKONWENCJONALNE W MIĘŚNIACH I KOMÓRKACH MIOGENNYCH

WPROWADZENIE

Mięśnie stanowią główny element motoryczny organizmu. Odpowiadają za utrzymanie postawy ciała, pracę serca oraz pracę mięśniówki narządów wewnętrznych, takich jak jelita, żołądek i pęcherz moczowy, oraz naczyń krwionośnych. Ze względu na budowę i pełnione funkcje w organizmie możemy wyróżnić trzy główne typy mięśni: mięśnie gładkie, szkieletowe i mięsień sercowy; te dwa ostatnie, z powodu podobieństwa w



Ryc. 2. Lokalizacja miozyn niekonwencjonalnych w mięśniu szkieletowym (wg NEEL i współprac. 2013, zmodyfikowana). NMJ, złącze nerwowo-mięśniowe.

budowie, noszą również nazwę mięśni poprzecznie-prążkowanych. Główną składową mięśni poprzecznie-prążkowanych są regularnie ułożone włókna mięśniowe, które zbudowane są z miofibryli, tworzonych przez filamenty grube i cienkie. Regularne ułożenie tych filamentów i ich skład białkowy stanowią o charakterystycznym prążkowaniu mięśni widocznym w mikroskopie interferencyjnym; fragment miofibryli pomiędzy poszczególnymi prążkowaniami nosi nazwę sarkomeru (Ryc. 2). Filamenty grube zbudowane są głównie z konwencjonalnej miozyny mięśniowej, będącej najlepiej poznanym typem miozyny, zaś filamenty cienkie tworzone są przez aktynę i białka z nią oddziałujące; oba typy filamentów stanowią aparat skurczu. Oddziaływanie główki miozyny i filamentów aktynowych związane z hydrolizą ATP powoduje wzajemne przesuwanie się filamentów i leży u podstawy mechanizmu skurczu wszystkich typów mięśni (CLARK i współaut. 2002). Osoby zainteresowane regulacją oddziaływania aktyny z różnymi miozynami zachęcamy do lektury artykułu MORACZEWSKIEJ i współaut. który ukazał się w 2012 r. w kwartalniku „Postępy Biochemii”.

W mięśniu i towarzyszących włóknom mięśniowym komórkach satelitarnych (zwanych także satelitarnymi), poza klasycznymi miozynami mięśniowymi, występują, podobnie jak we wszystkich typach komórek, również konwencjonalne miozyny niemięśniowe (należące do rodziny II miozyny i przypominające strukturalnie i funkcjonalnie miozyny mięśniowe) i miozyny niekonwencjonalne (RĘDOWICZ 2007).

Dotychczas wykazano, że w komórkach miogennych oraz w różnych typach mięśni obecne są miozyny niekonwencjonalne z następujących rodzin miozyn: I, V, VI, VII, IX i XVIII (WELLS i współaut. 1997). Miozyny te są zaangażowane w procesy związane z różnicowaniem mioblastów oraz tworzeniem i funkcjonowaniem aparatu skurczu (TULLIO i współaut. 1997, SWAILES i współaut. 2006, RĘDOWICZ 2007). Wykryto je w wielu przedziałach (kompartamentach) włókna mięśniowego, m.in. w linii Z, czyli strukturze kotwiczącej filamenty cienkie, w jądrze, siateczce śródplazmatycznej oraz w synapsie nerwowo-mięśniowej, a w przypadku mięśnia sercowego także we wstawkach łączących kardiomiocyty (TAKEDA i współaut. 2000; RĘDOWICZ 2007; RÖDER i współaut. 2008; KAROLCZAK 2013, 2014; WAXSE i współaut. 2017). Opisu budowy i funkcji tych miozyn w mięśniach i komórkach miogennych poświęcona jest dalsza część niniejszego artykułu.

MIOZYNA I

Miozyny I występują u wszystkich organizmów eukariotycznych, z wyjątkiem roślin. Genom ssaków zawiera 8 genów (od *MYO1A* po *MYO1H*), kodujących izoformy miozyny I, odpowiednio, od A do H. W komórce jednocześnie może występować nawet kilka izoform miozyn I, przy czym każda z nich odgrywa inną rolę, a poszczególne izoformy wykazują różny poziom ekspresji w zależności od rodzaju tkanki (SELLERS 1999, BARYLKO i współaut. 2005). W większości typów komórek obecne są *Myo1B*, *Myo1C* i *Myo1E*

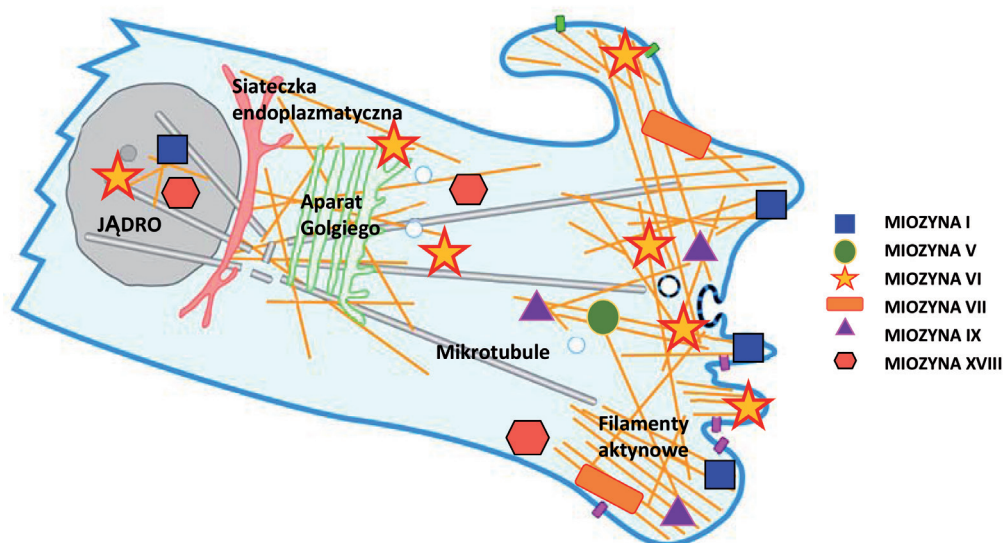
(KRENDEL i współaut. 2009, McINTOSH i OSTAP 2016).

Miozyny I różnią się sekwencją domen motorycznych (krótszych o około 80 początkowych reszt aminokwasowych w stosunku do innych typów miozyn), liczbą domen IQ oraz długością i organizacją ogonka (Ryc. 1B) (MASTERS i współaut. 2017). Wszystkie miozyny I składają się z jednego łańcucha ciężkiego o masie cząsteczkowej 110-140 kDa, do którego, w zależności od izoformy, przylacza się od 1 do 6 cząsteczek kalmoduliny. Ogonek miozyn z rodziny I zawiera unikatowe dla tych białek domeny, które są odpowiedzialne za niezależne od ATP wiązanie aktyny oraz oddziaływanie z kwaśnymi fosfolipidami, co z kolei umożliwia bezpośrednie wiązanie się miozyny I z błonami komórkowymi takich struktur jak filopodia i lamellipodia, które występują w krawędzi wiodącej migrujących komórek (Ryc. 3) (SELLERS 1999). Miozyna I wiąże się również z błonami aparatu Golgiego oraz licznych pęcherzyków i organelli (FATH i BURGESS 1993). Niektóre z izoform miozyny I (np. miozyna IC u ludzi) zawierają na końcu karboksylowym liczącą 55 reszt aminokwasowych domenę SH3 (homologiczną do kinazy Src), która uczestniczy w oddziaływaniach z innymi białkami i w związku z tym może warunkować funkcje tej izoformy (SELLERS i współaut. 1999).

Regulacja aktywności miozyny I odbywa się poprzez fosforylację reszt seryny (lub treoniny) zlokalizowanych w domenie motorycznej lub przez wiązanie jonów wapnia z cząsteczkami kalmoduliny (SELLERS 1999, REDOWICZ 2001; COLUCCIO i współaut. 2008b; MORACZEWSKA i współaut. 2012).

Zdolność miozyny I do oddziaływania z aktyną i wiązania się ze strukturami błonowymi w różnych przedziałach komórki, determinują funkcje tej rodziny miozyn. Biorą one udział w transporcie wewnątrzkomórkowym (w tym endo- i egzocytozie), migracji i adhezji komórek, a także, jak wiadomo z doniesień z ostatnich dwóch dekad, w organizacji jądra komórkowego i procesie transkrypcji (Ryc. 2 i 3) (patrz NOWAK i REDOWICZ w tym zeszycie KOSMOSU). Miozyny I wpływają również na dynamikę polimeryzacji aktyny (biorą więc udział w regulacji organizacji cytoszkieletu aktynowego) oraz na napięcie błony komórkowej, poprzez kotwiczenie lipidów i białek błonowych do cytoszkieletu aktynowego (McINTOSH i OSTAP 2016). Mutacje w miozynie IA prowadzą do utraty słuchu, przy czym rola tego białka w narządzie słuchu oraz wpływ mutacji na rozwój upośledzenia słuchu nie są jasne (KWON i współaut. 2014). Miozyna IC, zawierająca domenę SH3, jest związana z trawami lipidowymi wzbogaconymi w cholesterol, dzięki czemu wydaje się regulować równowagę cholesterolu w organizmie (KRUPPA i współaut. 2016). Miozyna IE występuje także w połączeniach międzykomórkowych w kilku typach komórek (LIU i CHENEY 2012).

W komórkach miogennych stwierdzono występowanie trzech izoform miozyny I. Są to: 1B (wcześniej znana jako Ia), IC (wcześniej znana jako Ib) i IE (WELLS i współaut. 1997). Poziom ekspresji genów kodujących te miozyny spada podczas różnicowania mioblastów w miotuby, a dodatkowo, miozyna 1B zmienia swoją lokalizację podczas procesu różnicowania. W mioblastach jest ona obecna głównie w krawędzi wiodącej i



Ryc. 3. Lokalizacja miozyn niekonwencjonalnych w mioblastcie (wg BUSS i współprac. 2004, zmodyfikowana).

w wypustkach w tyle migrującej komórki, a także w cytoplazmie (Ryc. 3). Natomiast w miotubach lokalizuje się przede wszystkim w pobliżu błony komórkowej. Zaobserwowano również, że większy poziom tej izoformy występuje w postmitotycznych mioblastach, które tuż przed fuzją w miotuby zaczęły syntetyzować mięśniową izoformę miozyny (WELLS i współaut. 1997). Uważa się zatem, że to właśnie izoforma IB bierze udział we wczesnych etapach różnicowania mioblastów (WELLS i współaut. 1997). Przypuszcza się, że miozyna IB uczestniczy w migracji i adhezji mioblastów, a także w procesach związanych w transportem wewnątrzkomórkowym.

MIOZYNA V

Miozyna V jest jedną z najwcześniej poznanych i najlepiej scharakteryzowanych miozyn niekonwencjonalnych (WEI i współaut. 2013). Miozyny należące do tej klasy występują u wszystkich organizmów eukariotycznych, z wyjątkiem roślin [u roślin obecne są podobne białka, przynależne do rodziny XI (HAMMER i SELLERS 2012)]. Miozyna V składa się z dwóch łańcuchów ciężkich (występuje w formie dimerów) i sześciu łańcuchów lekkich (Ryc. 1B) (MERCER i współaut. 1991, CHENEY i współaut. 1993). Na końcu aminowym łańcucha ciężkiego znajduje się klasyczna domena motoryczna, po której następują: szyjka z sześcioma motywami IQ, do której przyłączają się cztery cząsteczki kalmoduliny, i dwa łańcuchy lekkie (tzw. istotne) typowe dla miozyn konwencjonalnych (ESPINDOLA i współaut. 2000). W ogonku wyróżnia się część helikalną i znajdującą się na końcu karboksylowym domenę globularną (HAMMER i SELLERS 2012). W rejonie helikalnym ogonka znajduje się sekwencja umożliwiająca utworzenie superhelisy, biorąca udział w dimeryzacji łańcuchów ciężkich, natomiast globularna część ogonka odpowiada za wiązanie ładunku (LANGFORD 2002). Miozyna V może przyjmować konformację zamkniętą (nieaktywną), w której domena globularna ogonka wiąże się z domeną motoryczną. Aktywacja miozyny i przyjęcie konformacji otwartej są regulowane poprzez jony Ca^{2+} i cząsteczki kalmoduliny (HOUDUSSE i współaut. 2006).

U ssaków zidentyfikowano trzy geny *MYO5* (A, B i C), kodujące trzy izoformy miozyny V: VA, VB i VC, których ekspresja jest zróżnicowana tkankowo (RECK-PETERSON i współaut. 2000). Miozyna VA występuje głównie w mózgu i melanocytach (MERCER 1991), VB w jądrach, nerkach, płucach, wątrobie i sercu (ZHAO i współaut. 1996), a VC w nabłonku i tkance gruczołowej (RODRIGUEZ i CHENEY 2002).

Miozyna V jest typowym białkiem transportującym i procesywnym, co oznacza, że pozostaje ona w kontakcie z filamentem aktynowym podczas kilku cykli hydrolizy ATP. Dzięki długiej szyjce miozyna V wykonuje krok roboczy o długości aż 36 nm (VALE 2003, TRYBUS 2008). W cytoplazmie miozyna VA jest zaangażowana w transport pęcherzyków, organelli oraz kompleksów białkowych i mRNA (PREKERIS i TERRIAN 1997; MERMALL i współaut. 1998; NAGASHIMA i współaut. 2002; PROVANCE i współaut. 2002; STROM i współaut. 2002; WU i współaut. 2002 a, b; FUKUDA i współaut. 2002; RUDOLF i współaut. 2003; LIBBY i współaut. 2004). W neuronach miozyna VA bierze udział w transporcie ładunku od ciała komórki do neurytów i synaps, dostarczając m.in. błony siateczki śródplazmatycznej do kolców dendrytycznych (HAMMER i WAGNER 2013).

W melanocytach miozyna VA uczestniczy m.in. w transporcie melanosomów. W oddziaływaniu domeny globularnej ogonka miozyny z powierzchnią melanosomów bierze udział białko z rodziny Rab, należące do małych białek wiążących GTP, oraz wiążąca się bezpośrednio z miozyną melanofilina. Melanofilina jest zlokalizowana w błonie melanosomu i pełni rolę łącznika pomiędzy miozyną a białkiem Rab27a (FUKUDA i współaut. 2002; STROM i współaut. 2002; WU i współaut. 2002a, b). Podobnie, miozyna VB oddziałuje z białkiem Rab11 i białkiem adaptorowym Rab11-FIP2 (LAPIERRE i współaut. 2001, HALES i współaut. 2002). Kompleks Rab11/Rab11-FIP2/miozyna VB bierze udział w transporcie receptorów chemokinowych, muskarynowych i acetylocholinowych w różnicujących komórkach neurosekrecyjnych PC12 i nabłonka wątroby (VOLPICELLI i współaut. 2002, FAN i współaut. 2004, WAKABAYASHI i współaut. 2005). Stwierdzono, że wszystkie trzy izoformy miozyny V wiążą się również z Rab 10, a izoformy B i C z Rab8 (RODRIGUEZ i CHENEY 2002, ROLAND i współaut. 2009).

Brak miozyny VA u myszy prowadzi do zaburzeń pigmentacji (jasny kolor futra) oraz poważnych zaburzeń neurologicznych (MERCER i współaut. 1991). U ludzi mutacje w genie miozyny VA powodują zaburzenia w syntezie melaniny i wystąpienie zespołu Griscelliiego (PASTURAL i współaut. 1997, MENASCHE i współaut. 2003).

U myszy we wczesnej fazie postnatalnej miozyna VA odgrywa ważną rolę w rozwoju połączeń (synaps) nerwowo-mięśniowych NMJ (ang. neuromuscular junctions) (Ryc. 2). U dorosłych myszy oddziaływanie kinazy białkowej A (PKA) i miozyny VA jest niezbędne w utrzymaniu funkcji NMJ. Oddziaływanie to ma również wpływ na złącze

nerwowo-mięśniowe podczas regeneracji mięśnia, co może świadczyć o istotnej roli tej miozyny w tym procesie (RÖDER i współaut. 2012). Miozyna VA uczestniczy w neurotransmisji, prawdopodobnie poprzez transport syntazy tlenku azotu (nNOS) w zakończeniach nerwowych (RÖDER i współaut. 2012, CHAUDHURY i współaut. 2014). Udział tej izoformy miozyny w funkcjonowaniu NMJ zaobserwowano również u innych kręgowców oraz jej odpowiednika u *Drosophila melanogaster* (KISIEL i współaut. 2011).

Miozyna VA znajduje się również w komórkach miogennych, gdzie, tak jak w innych typach komórek, bierze najprawdopodobniej udział w transporcie wewnątrzkomórkowym, przy czym jej poziom spada podczas różnicowania mioblastów w miotuby (Ryc. 3) (WELLS i współaut. 1997).

MIOZYNA VI

Miozyna VI jest jedną z najbardziej intrygujących miozyn niekonwencjonalnych, gdyż w odróżnieniu od innych miozyn porusza się w kierunku końca minus filamentu aktynowego (WELLS i współaut. 1997, SWEENEY i HOUDUSSE 2010). Łańcuch ciężki tej miozyny, kodowany u ludzi przez gen *MYO6*, ma ciężar cząsteczkowy ~140 kDa i, poza typową dla miozyn strukturą domenową, ma kilka charakterystycznych sekwencji (Ryc. 1B). W domenie motorycznej znajduje się złożona z 22 reszt aminokwasowych wstawka, która obniża szybkość wiązania ATP, wpływając na właściwości kinetyczne tego białka (MENÉTREY i współaut. 2005). Wstawka ta jest również kluczowa dla mechanicznej koordynacji dwóch domen motorycznych w cząsteczce potencjalnego dimeru. Obecność tej wstawki warunkuje ponadto względnie stabilne oddziaływanie miozyny VI z filamentem aktynowym, dzięki czemu może ona funkcjonować jako białko kotwiczące, zaangażowane w organizację i dynamikę cytoszkieletu aktynowego (SWEENEY i HOUDUSSE 2010). Drugą unikatową sekwencją miozyny VI jest składająca się z 53 reszt aminokwasowych wstawka, zlokalizowana między domeną motoryczną a szyjką. Fragment ten, pomimo braku w sekwencji klasycznego motywu IQ, wiąże cząsteczkę kalmoduliny w sposób niezależny od jonów Ca^{2+} (BAHLOUL i współaut. 2004). Przyłączenie kalmoduliny powoduje zmianę konformacji domeny motorycznej i szyjki, co warunkuje odwrotny, w stosunku do innych znanych miozyn, kierunek ruchu miozyny VI wzdłuż filamentu aktynowego (MENÉTREY i współaut. 2005). Szyjka miozyny VI zawiera także pojedynczy klasyczny motyw IQ, z którym wiąże się druga cząsteczka kalmoduliny, w sposób zależny od jonów Ca^{2+} . Stwierdzono również, że

podobnie jak w przypadku miozyny V, jony Ca^{2+} regulują aktywność miozyny VI poprzez umożliwienie przyjęcia przez to białko konformacji zamkniętej lub otwartej (BATTERS i współaut. 2016). Ponadto, podobnie jak w przypadku miozyn z rodziny I, kinetyka oddziaływania miozyny VI z aktyną jest regulowana przez fosforylację reszty treoninowej zlokalizowanej w domenie motorycznej, w pozycji 406 (NACCACHE i HASSON 2006).

W obrębie ogonka miozyny VI można wyróżnić cztery fragmenty: proksymalny, centralny, dystalny i globularną domenę wiążącą ładunek (cargo). Fragment proksymalny składa się z trzech antyrównoległych α -helis, które ulegają rozwinięciu podczas dimeryzacji (MUKHEREJEA i współaut. 2009). Fragment centralny ogonka zawiera sekwencję umożliwiającą tworzenie stabilnej superhelisy i element SAH (ang. single alfa-helix) (PHICHITH i współaut. 2009, MENÉTREY i współaut. 2012). Przypuszcza się, że obie te sekwencje stabilizują potencjalny dimer miozyny VI (SWEENEY i HOUDUSSE 2010). We fragmencie dystalnym i w domenie globularnej mogą występować dwie unikatowe wstawki, tzw. długa i krótka, które u ssaków w wyniku alternatywnego składania genu warunkują powstawanie czterech izoform białka (DANCE i współaut. 2004). Długa wstawka (ang. large insert), zbudowana z 23 do 31 reszt aminokwasowych (w zależności od gatunku), jest zlokalizowana w dystalnym rejonie ogonka, tuż przed domeną globularną. Natomiast krótka wstawka (ang. small insert), licząca 8 reszt aminokwasowych, znajduje się w domenie globularnej. Obecność lub brak wstawek determinuje lokalizację poszczególnych izoform miozyny w różnych typach komórek i ich przedziałach (BUSS i współaut. 2001, AU i współaut. 2007, KAROLCZAK i współprac. 2015). Izofорма zawierająca długą wstawkę lokalizuje się w apikalnej strefie spolaryzowanych komórek nabłonkowych, gdzie występuje w pobliżu pęcherzyków opłaszczonych klatryną (BUSS i współaut. 2001, AMEEN i APODACA 2007). Natomiast izoformę bez długiej wstawki wykryto w pęcherzykach pozbawionych klatryny w podbłonowej strefie komórki (ASCHENBRENNER i współaut. 2003). Ponadto, zaobserwowano różnice w lokalizacji poszczególnych izoform w zależności od rodzaju tkanki. Izoformy z długą wstawką występują w spolaryzowanych komórkach nabłonka jelita cienkiego, nerek i wątroby (DANCE i współaut. 2004), natomiast izoformy z krótką wstawką (lub bez żadnej wstawki) występują w niespolaryzowanych komórkach jąder i płuc (BUSS i KENDRICK-JONES 2008). Domena globularna miozyny VI uczestniczy w wiązaniu ładunku, którym, tak jak w przypadku izoform

miozyny V, mogą być pęcherzyki, organelle i kompleksy białkowe. W przyłączaniu ładunku biorą udział białka (partnerzy miozyny VI), które oddziałują z miozyną siłami elektrostatycznymi lub hydrofobowymi. W te pierwsze oddziaływania zaangażowany jest motyw RRL (złożony z reszt argininy i leucyny), a w te drugie motyw WWY (złożony z reszt tryptofanu i tyrozyny) (TUMBARELLO i współaut. 2013). Wykazano również, że miozyna VI może, dzięki obecności w domenie globularnej rejonu bogatego w pozytywnie naładowane reszty aminokwasowe, oddziaływać z liposomami (SPUDICH i współaut. 2007). Dotychczas zidentyfikowano kilkadziesiąt białek, które wiążą się z miozyną VI, a wiązanie to wydaje się determinować specyficzne funkcje tego motoru molekularnego w danej tkance i/lub komórce. Partnerami dla tej miozyny są m.in.:

- białka adaptorowe zaangażowane w endocytozę zależną od receptorów: Dab2 (ang. disabled 2) (INOUE i współaut. 2002, MORRIS i współaut. 2002, SPUDICH i współaut. 2007), GIPC (ang. GAIIP-interacting protein COOH terminus) (ASCHENBRENNER i współaut. 2004, ARDEN i współaut. 2007) oraz Sap97 (ang. synapse-associated protein 97) (WU i współaut. 2002a, b; OSTERWEIL i współaut. 2005)

- białka autofagosomalne Tom1 i Tom1L2 (ang. target of myb protein 1) (FINAN i współaut. 2011, TUMBARELLO i współaut. 2012)

- enzymy, takie jak kinaza tyrozynowa LMTK2 (ang. lemur tyrosine kinase 2) zaangażowana w recykling endosomów (CHIBALINA i współaut. 2009, INOUE i współaut. 2008) i fosfolipaza Cδ3, zaangażowana w metabolizm fosfoinozytoli (SAKURAI i współaut. 2011),

- białka stabilizujące strukturę aparatu Golgiego: optyneuryna (SAHLENDER i współaut. 2005) i T6BP/NDP52 (ang. TRAF6-tumor necrosis factor receptor associated factor-binding protein/nuclear dot protein 52 kDa) (MORRISWOOD i współaut. 2007) oraz strukturę siateczki endoplazmatycznej: otoferlina (ROUX i współaut. 2009).

- białka adhezyjne: E-kadheryna, β-kenatyna (GEISBRECHT i MONTELL 2002) i talina (KAROLCZAK i współaut. 2015b)

- białka sygnałowe: CaBP5 (ang. calcium-binding protein 5) i DOCK7 (ang. dedicator of cytokinesis 7), zaangażowane w procesie neurytogenezy (SOKAL i HAESELEER 2011, MAJEWSKI i współaut. 2012, SOB CZAK i współaut. 2016) oraz białko AKAP9 (ang. a kinase anchoring protein 9), istotne dla regulacji aktywności kinazy białkowej A, PKA (KAROLCZAK i współaut. 2015a, b).

W ogonku miozyny VI zidentyfikowano ponadto dwa odcinki oddziałujące z ubiquityną: motyw MIU (ang. motif interacting

with ubiquitin) (PENENGO i współaut. 2006) oraz zawierający sekwencję RRL motyw MyUB (ang. myosin VI ubiquitin-binding domain) (HE i współaut. 2016).

Miozyna VI może funkcjonować jako monomer lub dimer, przy czym nie jest jasne, co indukuje dimeryzację. Przypuszcza się, że może to być związanie ładunku i/lub fosforylacja reszt serynowych lub treoninowych znajdujących się w karboksylowej domenie globularnej ogonka. Uważa się, że jako dimer, miozyna VI pełni rolę typowego motoru transportującego ładunek, a w postaci monomeru działa jako białko kotwiczące cargo z filamentami aktynowymi. Miozyna VI w postaci dimeru jest motorem procesywnym o długim kroku roboczym (do 36 nm), który zależy od wielkości transportowanego ładunku (ROCK i współaut. 2001, NISHIKAWA i współaut. 2002, ALI i współaut. 2004, ALTMAN i współaut. 2004, YILDIZ i współaut. 2004, OKTEN i współaut. 2004). Wykazano także, że miozyna VI podczas pokonywania odcinka o długości ~200 nm może wykonać kilka różniących się pod względem długości kroków (DE LA CRUZ i współaut. 2001; ROCK i współaut. 2001, 2005; NISHIKAWA i współaut. 2002).

Miozyna VI uczestniczy w wielu procesach, w tym: w egzo- i endocytozie, stabilizacji architektury aparatu Golgiego oraz stereocyliów w komórkach włoskowatych ucha wewnętrznego, adhezji i migracji komórek (Ryc. 3) (GEISBRECHT i MONTELL 2002, BUSS i KENDRICK-JONES 2008). Odgrywa również ważną rolę w spermatogenezie u *Drosophila* i myszy (HICKS i współaut. 1999, ZAKRZEWSKI i współaut. 2017). U ssaków zaburzenie syntezy miozyny VI lub mutacje w genie ją kodującym prowadzą m.in. do zaburzeń słuchu, nowotworów jajnika i prostaty oraz defektów neurologicznych (RĘDOWICZ 2002, YOSHIDA i współaut. 2004, DUNN i współaut. 2006).

U ludzi mutacja punktowa (His246Arg) w rejonie kodującym domenę motoryczną miozyny VI prowadzi, oprócz głuchoty, do wystąpienia objawów kardiomiopatii przerostowej (MOHIDDIN i współaut. 2004). Ponadto, u myszy Snell's waltzer, które nie są zdolne do syntezy miozyny VI, zauważono, obok utraty słuchu i łagodnych objawów neurologicznych, znaczny przerost mięśnia sercowego (HEGAN i współaut. 2015). Obserwacje te sugerują zatem ważną rolę tego białka motorycznego w funkcjonowaniu mięśnia sercowego, a być może i mięśni szkieletowych.

Nasze badania potwierdziły obecność miozyny VI zarówno w mięśniu sercowym, jak i mięśniach szkieletowych kończyny tylnej gryzoni (KAROLCZAK i współaut. 2013). W obu typach mięśni występuje ona w siatecz-

ce śródplazmatycznej, a w mięśniach szkieletowych jest obecna również w jądrach włókna mięśniowego i w postsynaptycznej części złącza nerwowo-mięśniowego (Ryc. 2) (KAROLCZAK i współaut. 2013, 2014). Ponadto, w przypadku mięśnia sercowego występuje ona we wstawkach (ang. intercalated discs) łączących sąsiadujące kardiomiocyty (KAROLCZAK i współaut. 2014, WAXSE i współaut. 2017). Obecność miozyny w złączu sugeruje jej rolę w procesach związanych z transmisją sygnału, gdyż w mięśniach odnerwionych poprzez przecięcie nerwu kulszowego miozyna nie występuje w tej strukturze. Ponadto, odnerwienie powoduje kilkakrotny wzrost poziomu tego białka w całym włóknie mięśniowym, również w jądrze (KAROLCZAK i współaut. 2013). Badania przeprowadzone na biopsjach mięśni pobranych od pacjentów z różnymi rodzajami miopatii potwierdzają wyniki uzyskane na modelu zwierzęcym (KAROLCZAK i współaut. 2014).

Wyniki dotychczasowych badań wskazują na zaangażowanie miozyny VI w funkcjonowanie i organizację struktur mięśnia. Może być ona zatem zaangażowana w transmisję sygnałów w rejonie synapsy mięśniowej, w utrzymanie struktur siateczki śródplazmatycznej oraz organizację cytoszkieletu aktynowego występującego we włóknie mięśniowym (poza aparatem skurczu), a także w procesy zachodzące w jądrze komórkowym (patrz NOWAK i RĘDOWICZ w tym zeszycie KOSMOSU).

Miozyna VI jest również obecna w mioblastach, a uzyskane dotychczas dane wskazują na jej udział w różnicowaniu mioblastów w miotuby (Ryc. 3) (KAROLCZAK i współaut. 2015a). Poziom miozyny VI maleje podczas różnicowania, zmienia się również ekspresja jej izoform. W mioblastach są obecne wszystkie cztery izoformy, a w miotubach (i dojrzałych mięśniach) występują głównie izoformy pozbawione długiej wstawki. Podczas różnicowania zmienia się także lokalizacja miozyny. W mioblastach jest ona rozproszona w cytoplazmie i współwystępuje z markerami siateczki śródplazmatycznej, aparatu Golgiego i mitochondriów oraz jest obecna pod błoną komórkową, gdzie kolokalizuje z winkuliną, taliną i białkami struktur adhezyjnych (Ryc. 3). W miotubach miozyna VI jest obecna w siateczce śródplazmatycznej i w miejscach przyczepu miotub do podłoża oraz w jądrze komórkowym, a także w tworzących się już strukturach złączy nerwowo-mięśniowych (KAROLCZAK i współaut. 2015a). Podobne przemieszczenie miozyny obserwowano w dojrzewaniu kardiomiocytów (KAROLCZAK i współaut. 2015a). Doświadczenia przeprowadzone na linii mioblastów z obniżonym poziomem miozyny VI (co uży-

skało techniką shRNA) wykazały, że jest ona ważna dla migracji i adhezji komórek, organizacji cytoszkieletu aktynowego oraz siateczki śródplazmatycznej i aparatu Golgiego, a także dla fuzji mioblastów (KAROLCZAK i współaut. 2015a). Co więcej, nadekspresja w mioblastach konstruktu kodującego mutantą miozyny VI (His246Arg), związanego z kardiomiopatią przerostową, powoduje tworzenie się dużych, wakuolarnych pęcherzyków (również w kardiomiocytach) oraz powstawanie nietypowych miotub z położonymi centralnie jądrami (KAROLCZAK i współaut. 2015a). Wstępne badania przeprowadzone na linii pierwotnej mioblastów pozyskanych z myszy Snell's waltzer potwierdziły powyższe obserwacje i wskazują, że to zaburzenia w adhezji są najprawdopodobniej główną przyczyną powstawania nieprawidłowych miotub (Suszek i współaut., wyniki nieopublikowane). Zmiany w organizacji sarkolemy, siateczki śródplazmatycznej, otoczki jądrowej oraz błon postsynaptycznych złącza nerwowo-mięśniowego w mięśniach uzyskanych z kończyn tylnych noworodków tych myszy wskazują na zaburzenia w morfologii struktur błonowych włókna (Suszek i współaut. wyniki nieopublikowane).

Poszukiwania partnerów miozyny VI, specyficznych dla mięśni szkieletowych i komórek miogennych, zaowocowały identyfikacją szeregu białek, które mogą potencjalnie oddziaływać z miozyną (KAROLCZAK i współaut. 2013, 2015b). Dotychczas potwierdzono oddziaływanie miozyny VI z AKAP9, regulatorem aktywności kinazy PKA. Mutacje w AKAP9 są związane z arytmia serca (CHEN i współaut. 2007). Podobnie jak w przypadku miozyny VI, poziom białka AKAP9 maleje w czasie różnicowania mioblastów, natomiast w komórkach z obniżonym poziomem miozyny VI obserwuje się wzrost poziomu AKAP9 oraz wzrost poziomu cAMP i PKA (KAROLCZAK i współaut. 2015b). Znaczny wzrost poziomu AKAP9 oraz zmiany w morfologii struktur związanych z tym białkiem, zaobserwowano również w mięśniach noworodków myszy Snell's waltzer. Co więcej, wykazano, iż kinaza PKA bezpośrednio fosforyluje domenę globularną ogonka miozyny (KAROLCZAK i współaut. 2015b). Uzyskane dane świadczą o ważnej roli miozyny VI w szlaku sygnałowym kinazy PKA, istotnym dla funkcjonowania mięśni oraz o możliwym udziale tej kinazy w regulacji funkcji miozyny VI.

MIOZYNA VII

Miozyna VII występująca u wszystkich Metazoa, została odkryta u śluzowca *Dictyostelium discoideum* (TITUS 1997, BERG i współaut. 2001). U ludzi (i innych ssaków) są dwa geny *MYO7A* i *MYO7B* kodują-

ce miozynę VIIA i VIIB, przy czym miozyna VIIA występuje w postaci dwóch izoform, powstałych w wyniku alternatywnego składowania eksonów (ang. splicing). Izoformy te różnią się między sobą długością ogonka (BERG i współaut. 2001). Łańcuch ciężki, powstały w wyniku translacji dłuższego transkryptu, ma masę cząsteczkową ~250 kDa, a krótszego ~138 kDa (HASSON i współaut. 1996). Miozyna VIIA, zbudowana z dłuższego łańcucha ciężkiego, jest obecna głównie w uchu środkowym, siatkówce, jądrach i nerkach, i to ta forma występuje w literaturze jako miozyna VIIA. Krótszy łańcuch jest syntetyzowany tylko w jądrach. Miozyna VIIB, której łańcuch ciężki o masie cząsteczkowej ~200 kDa jest w ponad połowie identyczny z miozyną VIIA, występuje przede wszystkim w nabłonku nerek i jelit (HASSON i współaut. 1996, CHEN i współaut. 2001).

Łańcuch ciężki miozyn VIIA i VIIB zawiera typową domenę motoryczną i szyjkę z pięcioma motywami IQ oraz długi ogonek (Ryc. 1B). Ogonki obu miozyn zawierają dwie domeny MyTH4, obecne również w miozynach z rodziny IV, X, XII, XV i XVIII, domenę SH3, obecną także w miozynach I, IV i XV oraz dwie domeny FERM (ang. band 4.1/ezrin/radixin/moesin), występujące także w miozynach X, XV i XVIII. Obecność tych domen świadczy o oddziaływaniu miozyn z rodziny VII z innymi białkami i/lub lipidami oraz zaangażowaniu w procesie adhezji (CHEN i współaut. 2001, TUXWORTH i współaut. 2001). Cechą różniącą obie izoformy miozyny VII jest obecność jedynie w miozynie VIIA sekwencji umożliwiającej tworzenie superhelisy, a więc jedynie ta izoforma może tworzyć dimery, podczas gdy izoforma VIIB działa jako monomer (CHEN i współaut. 2001). Występowanie w postaci monomeru lub dimeru warunkuje funkcje obu białek. Podczas gdy miozyna VIIA wydaje się głównie pełnić funkcje transportowe, np. w transporcie opsyny w siatkówce, to miozyna VIIB działa jako element sieciujący białka błonowe z cytoszkieletem podbłonowym i warunkujący naprężenia w komórce (CHEN i współaut. 2001, UDOVICHENKO i współaut. 2002, HENN i DE LA CRUZ 2005). Aktywność miozyny VIIA jest regulowana poprzez jony Ca^{2+} , które, podobnie jak w przypadku wspomnianej miozyny V, aktywują miozynę poprzez zmianę konformacji z zamkniętej w otwartą (UDOVICHENKO i współaut. 2002). Miozyna VIIA jest motorem procesywnym i porusza się z prędkością około dwukrotnie mniejszą niż miozyna VA, wykonując kroki robocze o długości około 36 nm. Zatem miozyna VIIA jest stosunkowo wolnym motorem (UDOVICHENKO i współaut. 2002). Podobnie jak w przypadku miozyn V

i VI, w wiązaniu miozyny VIIA z ładunkiem pośredniczą inne białka. Najlepiej opisane jest oddziaływanie miozyny VIIA z białkiem MyRIP (ang. myosin-VIIa- and Rab-interacting protein) w komórkach nabłonka barwnikowego siatkówki. Białko MyRIP wiąże się z białkiem Rab27A zlokalizowanym na błonie melanosomów transportowanych przez miozynę VIIA (EL-AMRAOUI i współaut. 2002). Zidentyfikowano kilkadziesiąt mutacji w genie *MYO7A*, które są związane z głuchotą i upośledzeniem widzenia (REDOWICZ 2002), co świadczy o istotnej roli miozyny VII w działaniu elementów strukturalnych związanych ze słuchem i procesem widzenia.

Jak wykazano za pomocą techniki RT-PCR, miozyna VIIB jest obecna w niezróżnicowanych mioblastach myszy, natomiast jej poziom spada (podobnie jak w przypadku miozyny IB, VA i VI) podczas różnicowania mioblastów w miotuby. Sugeruje to jej zaangażowanie we wczesnym etapie rozwoju mięśni, prawdopodobnie poprzez zaangażowanie w adhezję komórek (Ryc. 3) (WELLS i współaut. 1997). Niestety, dotychczas brak jest informacji na temat lokalizacji oraz roli miozyny VIIB w mioblastach oraz w dojrzałym mięśniu.

MIOZYNA IX

Miozyna IX występuje we wszystkich organizmach tkankowych sklasyfikowanych w systematyce wyżej niż nicienie. Miozyna ta została odkryta u nicienia *Caenorhabditis elegans*. U ludzi występują dwa geny *MYO9A* i *MYO9B*, kodujące izoformy A i B, których łańcuchy ciężkie różnią się przede wszystkim długością ogonka oraz liczbą domen IQ w szyjce: 6 w miozynie IXA i 4 w miozynie IXB (Ryc. 1B). Masa cząsteczkowa łańcucha miozyny IXA wynosi około 283 kDa, a miozyny IXB około 240 kDa (POST i współaut. 1998, GORMAN i współaut. 1999). Cechami charakterystycznymi dla tej rodziny miozyn są: (i) występowanie na końcu aminowym białka sekwencji poprzedzającej domenę motoryczną, homologicznej do domeny wiążącej białko Ras (należące do nadrodziny małych białek wiążących GTP), (ii) obecność w domenie motorycznej długiej wstawki (zawierającej 150 reszt aminokwasowych) oraz (iii) obecność w ogonku domeny wiążącej jony cynku oraz aktywnej domeny RhoGAP (BÄHLER 2000). Niewiele wiadomo o udziale domeny wiążącej Ras w funkcjonowaniu miozyny IX; wydaje się, iż jest ona nieaktywna. Natomiast wstawka w domenie motorycznej wspomaga wiązanie z aktyną i zapewnia tej monomerycznej miozynie możliwość udziału w transporcie jako motor procesywny, działając jako swoista mechaniczna podpora (BÄHLER 2000, XIE 2010). Z kolei domena

RhoGAP aktywnie uczestniczy w wymianie GTP na GDP w małych białkach GTP z rodziny Rho, wpływając na dynamikę cytoskieletu aktynowego (BÄHLER 2000).

W porównaniu do innych procesywnych miozyn, jak na przykład miozyny V, która posiada strukturę dimeru, miozyny IXA i IXB występują tylko w postaci monomeru. Obie miozyny IX są bardzo wolnymi motorami, poruszającymi się kilkunastokrotnie wolniej niż wspomniana miozyna V, wykonując krok roboczy ~16,5 nm, a więc prawie 2,5 razy mniejszy niż miozyna V (XIE 2010).

Miozyny IX występują w różnych tkankach i typach komórek (WIRTH i współaut. 1996, GORMAN i współaut. 1999). Transkrypty *MYO9A* występują w mózgu, nerwach, mięśniach szkieletowych i jądrach, zaś transkrypty *MYO9B* są obecne również w mózgu i mięśniach szkieletowych, a także w sercu i nabłonku jelit (GORMAN i współaut. 1999). Co ciekawe, *MYO9B* jest rozważany jako gen ryzyka w schorzeniach związanych z zaburzeniami funkcjonowania jelit jak np.: celiakia, choroba Leśniowskiego-Crohna czy nieswoiste zapalenie jelit (ang. inflammatory bowel disease) (BÄHLER i współaut. 2011). Miozyny IX biorą udział w migracji komórek i związanych z tym procesach morfogenezy, regeneracji tkanek, w przerzutowaniu i rozprzestrzenianiu nowotworów (OMELCHENKO 2012).

Chociaż wiadomo, że transkrypty obu izoform miozyny IX występują w mięśni szkieletowym i sercowym, w zasadzie nie ma informacji o ich roli w tych tkankach (POST i współaut. 1998, GORMAN i współaut. 1999). Wyjątkiem jest opublikowany artykuł WELLS i współaut. (1997), w którym wykazano że miozyna IXB jest obecna w cytoplazmie mioblastów (Ryc. 3) uzyskanych z kończyn tylnych myszy, a więc już na wczesnych etapach rozwoju mięśnia. Poziom miozyny IX spada w trakcie różnicowania mioblastów w miotuby, co może świadczyć o roli tego białka motorycznego w rozwoju mięśni (WELLS i współaut. 1997).

MIOZYNA XVIII

Miozyna XVIII została zidentyfikowana w komórkach hematopoetycznych. Występuje w postaci dwóch izoform, jako miozyna XVIIIA i miozyna XVIIIB, kodowanych u ludzi przez dwa geny, *MYO18A* i *MYO18B*. Miozyna XVIIIA występuje głównie w komórkach hematopoetycznych szpiku kostnego, w jeliach cienkich oraz w mięśniach poprzecznie prążkowanych, zaś miozyna XVIIIIB, przede wszystkim w mięśniach poprzecznie-prążkowanych, a w mniejszym stopniu w trzustce, łożysku, prostaty i grasicy (SALAMON i

współaut. 2003, MORI i współaut. 2005, CAO i współaut. 2016, BUSCHMAN i FIELD 2017).

Łańcuchy ciężkie obu izoform posiadają podobne domeny motoryczne, szyjki z jednym motywem IQ oraz fragment ogonka z sekwencją umożliwiającą tworzenie superhelisy, co pozwala tym miozynom dimeryzować (Ryc. 1B). Mimo iż ten odcinek ogonka wykazuje bardzo duże podobieństwo do pałeczki miozyn konwencjonalnych, to jednak miozyny te nie są w stanie samodzielnie tworzyć filamentów. Wykazano natomiast że dimeryczne (złożone z dwóch łańcuchów ciężkich) cząsteczki miozyny XVIIIA są w stanie tworzyć ułożone anty-równolegle struktury (dimery w rozumieniu monomeru jako całej cząsteczki miozyny) oraz kofilamenty z konwencjonalną miozyną niemięśniową IIA tak *in vitro*, jak i *in celulo* (BILLINGTON i współaut. 2015). Izoformy miozyny XVIII różnią się wielkością. Masa cząsteczkowa dłuższej miozyny XVIIIA wynosi ~240 kDa, a miozyny XVIIIIB ~300 kDa. Występują również krótsze transkrypty obu izoform różniące się przede wszystkim brakiem dodatkowych sekwencji na końcu aminowym, występujących w długich izoformach obu miozyn (SALAMON i współprac. 2003, BUSCHMAN i FIELD 2017). Na końcu aminowym miozyny XVIIIA znajduje się poprzedzający domenę motoryczną fragment o masie cząsteczkowej około 45 kDa, w którym wyróżniono klasyczną domenę PDZ (stąd ta miozyna jest też znana jako MysPDZ), odpowiedzialną za interakcje z innymi białkami i zakotwiczanie receptorów białkowych w błonie komórkowej. Znajdują się w nim także motywy KE (bogate w lizynę i kwas glutaminowy), odpowiedzialne za jądrową lokalizację tego białka (BUSCHMAN i FIELD 2017). Rola miozyny XVIIIA w jądrze komórkowym została opisana w artykule NOWAK i RĘDOWICZ w tym zeszycie KOSMOSU. Wykazano, że w domenie poprzedzającej domenę motoryczną obecne jest dodatkowe miejsce wiązania aktyny, które nie jest regulowane obecnością ATP (w przeciwieństwie do klasycznego miejsca w domenie motorycznej). Bierze ono także udział w oddziaływaniu z występującym w aparacie Golgiego białkiem GOLPH3, istotnym dla organizacji aparatu, co tłumaczy obserwacje o udziale miozyny XVIIIA w funkcjonowaniu tej struktury komórkowej (BUSCHMAN i FIELD 2017). W części karboksyłowej ogonka znajduje się globularna domena, do której przyłącza się białko β PIX, uczestniczące w regulacji organizacji struktur adhezyjnych, co wyjaśnia zaangażowanie miozyny XVIIIA w dynamikę tych struktur oraz w migrację komórek, także nowotworowych. Co więcej, gen *MYO18A* jest przez niektórych uważany za jeden z czynników

promujących nowotworzenie, np. w przypadku raka prostaty (BUSCHMAN i FIELD 2017).

Na końcu aminowym miozyny XVIIIIB znajduje się długi fragment o masie cząsteczkowej ~60 kDa, nie wykazujący homologii do znanych domen. Podobnej wielkości fragment, zawierający sekwencję lokalizacji jądrowej NLS, znajduje się na końcu karboksylowym ogonka (SALAMON i współaut. 2003). Ponadto, w ogonku, w sąsiedztwie odcinka zaangażowanego w dimeryzację miozyny XVIIIIB, wyróżniono szereg innych domen/motywów, m.in. domenę ERM (ang. ezrin/radixin/moesin domain), która jest obecna w białkach uczestniczących w adhezji komórek. Brak jednak badań potwierdzających funkcjonalność tych domen (SALAMON i współaut. 2003).

Informacje o funkcjach motorycznych obu miozyn XVIII są sprzeczne; dotyczy to zwłaszcza lepiej poznanej miozyny XVIIIA. Część badaczy twierdzi, że miozyna ta nie jest zdolna do hydrolizy ATP i poruszania się po filamentach aktynowych, część zaś twierdzi, że domena motoryczna jest aktywna i pełni podobne funkcje do innych miozyn, acz oddziaływania z aktyną są dużo słabsze (BUSCHMAN i FIELD 2017). Być może zatem te miozyny działają jako czynnik sieciujący filamenty aktynowe z błonami komórkowymi, „niechętnie” zmieniając swoją lokalizację, albo też współdziałają z miozynami konwencjonalnymi (dotyczy to zwłaszcza miozyny XVIIIA), współuczestnicząc w tworzeniu filamentów miozyn II.

W mięśniach miozyna XVIIIA może tworzyć kompleks z kinazą MRCK (ang. myotonic dystrophy kinase-related CDC42-binding kinase) oraz białkiem LRAP35a (ang. leucine-rich adaptor protein 1) (TAN i współaut. 2008), przy czym LRAP35a pośredniczy w wiązaniu MRCK i miozyny XVIIIA, co umożliwia fosforylację miozyny przez MRCK. Nadprodukcja tych trzech białek powoduje zmiany w organizacji cytoszkieletu aktynowego, przejawiające się obecnością większej liczby wypustek filopodialnych (TAN i współaut. 2008). Z kolei badania przeprowadzone na danio pręgowanym (*Danio rerio*) wykazały, iż miozyna XVIIIA jest niezbędna dla integralności mięśni podczas ich rozwoju, jednak mechanizm nie został do końca poznany. Zaobserwowano również, że brak miozyny XVIIIA, jak i nadekspresja kodującego ją genu zakłóca lokalizację dystrofiny w sarkomerze oraz prowadzi do uszkodzenia mięśni (CAO i współaut. 2014). Ponadto, miozyna ta oraz oddziałujące z nią białka (np. wspomniany wyżej GOLPH3), są niezbędne dla prawidłowej organizacji aparatu Golgiego, a także organizacji cytoszkieletu aktynowego

i związana z tym adhezją i migracją mioblastów (CAO i współaut. 2016).

Miozyna XVIIIIB została sklonowana w mięśniach szkieletowych i mięśniu sercowym (SALAMON i współaut. 2003). W miofibrylach dojrzałych mięśni szkieletowych występuje w sąsiedztwie linii Z (kotwiczącej filamenty cienkie) oraz w jądrze komórkowym i sarkoplazmie (Ryc. 2). Jest to jedyne białko z rodziny miozyn niekonwencjonalnych, którego poziom nie spada w trakcie miogenezy (SALAMON i współaut. 2003). W mioblastach miozyna XVIIIIB występuje głównie w cytoplazmie (Ryc. 3), jednak podczas różnicowania mioblastów w miotuby część białka przemieszcza się do jądra, co pozwala przypuszczać, że miozyna ta bierze udział również w procesie transkrypcji genów (patrz NOWAK i RĘDOWICZ w tym zeszycie KOSMOSU). Miozyna XVIIIIB występuje na każdym etapie rozwoju myszy i danio pręgowanego, od stadium embrionalnego aż do dorosłości (AJIMA i współaut. 2008, GURUNG i współaut. 2017). W warunkach *in vitro* w procesie różnicowania mioblastów w miotuby obserwujemy znaczny wzrost poziomu tego białka. Stwierdzono również, że u danio jest ono syntetyzowane przede wszystkim we włóknach typu szybkiego (zawierających głównie tzw. szybką izoformę miozyny mięśniowej) (BERGER i współaut. 2017, GURUNG i współaut. 2017). Ponadto, mutacje w genie kodującym miozynę XVIIIIB powodują zaburzenia w organizacji miofibryli w kardiomiocytach i skutkują wczesnym zatrzymaniem rozwoju embrionalnego tak u myszy, jak i u danio (AJIMA i współaut. 2008; GURUNG i współaut. 2017). Badania nad rozwojem mięśni u *Drosophila melanogaster* wykazały, że miozyna XVIIIIB jest także istotna podczas fuzji mioblastów w miotuby, prawdopodobnie poprzez oddziaływanie z białkiem Rolling pebbles 7 (Rols7), biorącym udział w oddziaływaniach pomiędzy komórkami (BONN i współaut. 2013). Z kolei MALFATTI i współaut. (2015) wykazali powiązanie pomiędzy miozyną XVIIIIB i patologią mięśni u ludzi. Zidentyfikowali oni mutację typu *nonsense*, prowadzącą do syntezy białka pozbawionego części karboksylowej, u pacjenta z objawami miopatii nemalinowej (cechującej się m.in. obecnością elektronogęstych pałeczkowatych struktur we włóknach mięśniowych) oraz kardiomiopatii.

PODSUMOWANIE

Niniejszy artykuł miał za zadanie przybliżyć czytelnikowi aktualny stan wiedzy o nadrodzinie miozyn, ze szczególnym uwzględnieniem roli miozyn niekonwencjonal-

nych w mięśniach poprzecznie-prążkowanych i w komórkach miogennych. Wiedza o miozynach niekonwencjonalnych, w porównaniu z tą o miozynach mięśniowych, jest ograniczona; wynikać to może nie tylko z faktu, że zostały one znacznie później odkryte (różnica to niemal trzy i pół dekady), ale i z tego, że są one dużo bardziej zróżnicowane, zarówno pod względem budowy, jak i pełnionych funkcji. Dodatkowo, miozyny niekonwencjonalne są syntetyzowane w śladowych ilościach (uważa się, że aż 95% aktywności akto-miozynowej w komórce mięśniowej przypada na miozyny konwencjonalne, a jedynie 5% na miozyny niekonwencjonalne). Natomiast na 16 różnych miozyn obecnych w danej komórce są syntetyzowane tylko dwie miozyny konwencjonalne (IIA i IIB) (BERG i współaut. 2001).

Z zaprezentowanych w artykule danych wynika, że niektóre izoformy, np. miozyny VI oraz XVIIIA i XVIIIIB, odgrywają ważną rolę w funkcjonowaniu mięśni, także podczas ich różnicowania i rozwoju. Kolejne badania powinny wyjaśnić, jaka jest rola pozostałych miozyn niekonwencjonalnych, które zostały znalezione w mięśniach i komórkach miogennych.

Streszczenie

Miozyny to oddziałujące z aktyną białka motoryczne, zaangażowane w skurcz mięśni, migrację komórek i transport wewnątrzkomórkowy. Występują one we wszystkich organizmach eukariotycznych, w tym w pierwotniakach i roślinach. Miozyny zbudowane są z jednego lub dwóch łańcuchów ciężkich oraz kilku łańcuchów lekkich (1-7 na łańcuch ciężki). Zidentyfikowano kilka tysięcy sekwencji łańcuchów ciężkich miozyn występujących w kilkuset gatunkach. W łańcuchach ciężkich miozyn wyróżniono główkę obejmującą domenę motoryczną (miejsce oddziaływania z aktyną i wiązania ATP) i szyjkę z motywami IQ (miejsce niekowalencyjnego wiązania się z łańcuchami lekkimi) oraz ogonek (zawierający domeny warunkujące specyficzne funkcje poszczególnych izoform miozyn). Na podstawie różnic w sekwencji aminokwasowej domeny motorycznej wyróżniono ponad trzydzieści rodzin w nadrodzinie miozyn, z czego 12, reprezentowanych przez 40 izoform, występuje u człowieka. Miozyny mięśniowe (tworzące rodzinę II) zwane są konwencjonalnymi, a pozostałe - niekonwencjonalnymi. Niniejszy artykuł opisuje nadrodzinę miozyn, a w szczególności budowę i funkcje tych miozyn niekonwencjonalnych, które są obecne w komórkach miogennych i mięśniach poprzecznie-prążkowanych.

LITERATURA

- AJIMA R., AKAZAWA H., KODAMA M., TAKESHITA F., OTSUKA A., KOHNO T., KOMURO I., OCHIYA T., YOKOTA J., 2008. *Deficiency of Myo18B in mice results in embryonic lethality with cardiac myofibrillar aberrations*. Genes Cells 13, 987-999.
- ALI M. Y., HOMMA K., IWANE A. H., ADACHI K., ITOH H., KINOSITA K. Jr, YANAGIDA T., IKEBE M., 2004. *Unconstrained steps of myosin VI appear longest among known molecular motors*. Biophys. J. 86, 3804-3810.
- ALTMAN D., SWEENEY H. L., SPUDICH J. A., 2004. *The mechanism of myosin VI translocation and its load-induced anchoring*. Cell 116, 737-749.
- AMEEN N., APODACA G., 2007. *Defective CFTR apical endocytosis and enterocyte brush border in Myosin VI-deficient mice*. Traffic 8, 998-1006.
- ARDEN S. D., PURI C., AU J. S., KENDRICK-JONES J., BUSS F., 2007. *Myosin VI is required for targeted membrane transport during cytokinesis*. Mol. Biol. Cell 18, 4750-4761.
- ASCHENBRENNER L., LEE T. T., HASSON T., 2003. *Myo6 facilitates the translocation of endocytic vesicles from cell peripheries*. Mol. Biol. Cell 14, 2728-2743.
- ASCHENBRENNER L., NACCACHE S. N., HASSON T., 2004. *Uncoated endocytic vesicles require the unconventional myosin, Myo6, for rapid transport through actin barriers*. Mol. Biol. Cell 15, 2253-2263.
- AU J. S.-Y., PURI C., IHRKE G., KENDRICK-JONES J., BUSS F., 2007. *Myosin VI is required for sorting of AP-1B-dependent cargo to the basolateral domain in polarized MDCK cells*. J. Cell Biol. 177, 103-114.
- BÄHLER M., 2000. *Are class III and class IX myosins motorized signalling molecules?* Biochim. Biophys. Acta 1496, 52-59.
- BÄHLER M., ELFRINK K., HANLEY P. J., THELEN S., XU Y., 2011. *Cellular functions of class IX myosins in epithelia and immune cells*. Biochem. Soc. Trans. 39, 1166-1168.
- BAHLOUL A., CHEVREUX G., WELLS A. L., MARTIN D., NOLT J., YANG Z., CHEN L. Q., POTIER N., VAN DORSSELAER A., ROSENFELD S., HOUDUSSE A., SWEENEY H. L., 2004. *The unique insert in myosin VI is a structural calcium calmodulin binding site*. Proc. Natl. Acad. Sci USA 101, 4787-4792.
- BARYLKO B., JUNG G., ALBANESI J. P., 2005. *Structure, function, and regulation of myosin 1C*. Acta Biochim. Polon. 52, 373-380.
- BATTERS C., BRACK D., ELLRICH H., AVERBECK B., VEIGEL C., 2016. *Calcium can mobilize and activate myosin-VI*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 113, E1162-E1169.
- BERG J. S., POWELL B. C., CHENEY R. E., 2001. *A millennial myosin census*. Mol. Biol. Cell 12, 780-794.
- BERGER J., BERGER S., LI M., CURRIE P. D., 2017. *Myo18b is essential for sarcomere assembly in fast skeletal muscle*. Human Mol. Genet. 26, 1146-1156.
- BILLINGTON N., BEACH J. R., HEISSLER S. M., REMMERT K., GUZIK-LENDNUM S., NAGY A., TAKAGI Y., SHAO L., LI D., YANG Y., ZHANG Y., BARZIK M., BETZIG E., HAMMER J. A., 3RD, SELLERS J. R., 2015. *Myosin 18A coassembles with nonmuscle myosin 2 to form mixed bipolar filaments*. Curr. Biol. 25, 942-948.
- BONN B. R., RUDOLF A., HORNBRUCH-FREITAG C., DAUM G., KUCKWA J., KASTL L., BUTTGEREIT D., RENKAWITZ-POHL R., 2013. *Myosin heavy chain-like localizes at cell contact sites during Drosophila myoblast fusion and interacts in vitro with Rolling pebbles 7*. Exp. Cell Res. 319, 402-416.
- BUSCHMAN M. D., FIELD S. J., 2017. *MYO18A: An unusual myosin*. Adv. Biol. Regul. S2212-4926, 30147-1.
- BUSS F., KENDRICK-JONES J., 2008. *How are the cellular functions of myosin VI regulated within the cell?* Biochem. Biophys. Res. Comm. 369, 165-175.

- BUSS F., ARDEN S.D., LINDSAY M., LUZIO J. P., KENDRICK-JONES J., 2001. *Myosin VI isoform localized to clathrin-coated vesicles with a role in clathrin-mediated endocytosis*. EMBO J. 20, 3676-3684.
- BUSS F., SPUDICH G., KENDRICK-JONES J., 2004. *Myosin VI: cellular functions and motor properties*. Ann. Rev. Cell Dev. Biol. 20, 649-676.
- CAO J., LI S., SHAO M., CHENG X., XU Z., SHI D., 2014. *The PDZ-containing unconventional Myosin XVIIIa regulates embryonic muscle integrity in zebrafish*. J. Genet. Gen. 41, 417-428.
- CAO J. M., CHENG X. N., LI S. Q., HELLER S., XU Z. G., SHI D. L., 2016. *Identification of novel MYO18A interaction partners required for myoblast adhesion and muscle integrity*. Sci. Rep. 6, 36768.
- CHAUDHURY A., DE MIRANDA-NETO M. H., PEREIRA R. V. F., ZANONI N. J., 2014. *Myosin Va but not NNOSa is significantly reduced in jejunal musculomotor nerve terminals in diabetes mellitus*. Front. Med. 1, 17.
- CHEN L., MARQUARDT M. L., TESTER D. J., SAMPSON K. J., ACKERMAN M. J., KASS R. S., 2007. *Mutation of an A-kinase-anchoring protein causes long-QT syndrome*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 104, 20990-20995.
- CHEN Z. Y., HASSON T., ZHANG D. S., SCHWENDER B. J., DERFLER B. H., MOOSEKER M. S., COREY D. P., 2001. *Myosin-VIIIb, a novel unconventional myosin, is a constituent of microvilli in transporting epithelia*. Genom. 272, 285-296.
- CHENEY C. M., KRAVIT N. G., VERBSKY J. W., 1993. *A New myosin I gene in Drosophila*. Biochem. Biophys. Res. Comm. 195, 1280-1288.
- CHIBALINA M. V., PURI C., KENDRICK-JONES J., BUSS F., 2009. *Potential roles of myosin VI in cell motility*. Biochem. Soc. Trans. 37, 966-970.
- CLARK K. A., MCELHINNY A. S., BECKERLE M. C., GREGORIO C. C., 2002. *Striated muscle cytoarchitecture: an intricate web of form and function*. Ann. Rev. Cell Develop. Biol. 18, 637-706.
- COLUCCIO L. M., 2008. *Myosin I*. [W:] *Myosins: a superfamily of molecular motors*, vol. 7. COLUCCIO L. M. (red.). Springer Verlag, New York, 95-124.
- DANCE A. L., MILLER M., SERAGAKI S., ARYAL P., WHITE B., ASCHENBRENNER L., HASSON T., 2004. *Regulation of myosin-VI targeting to endocytic compartments*. Traffic 5, 798-813.
- DE LA CRUZ E. M., OSTAP E. M., SWEENEY H. L., 2001. *Kinetic mechanism and regulation of myosin VI*. J. Biol. Chem. 276, 32373-32381.
- DUNN T. A., CHEN S., FAITH D. A., HICKS J. L., PLATZ E. A., CHEN Y., EWING C. M. i współprac., 2006. *A novel role of myosin VI in uuman prostate mancer*. Am. J. Pathol. 169, 1843-1854.
- EL-AMRAOUI A., SCHONN J. S., KÜSSEL-ANDERMANN P., BLANCHARD S., DESNOS C., HENRY J. P., WOLFRUM U., DARCHEN F., PETIT C., 2002. *MyRIP, a novel Rab effector, enables myosin VIIa recruitment to retinal melanosomes*. EMBO Rep. 3, 463-470.
- ENGELHARDT V. A., LYUBIMOVA M. N., 1939. *Myosin and adenosotriphosphatase*. Nature 144, 668-669.
- ESPINDOLA F. S., SUTER D. M., PARTATA L. B., CAO T., WOLENSKI J. S., CHENEY R. E., KING S. M., MOOSEKER M. S., 2000. *The light chain composition of chicken brain myosin-Va: calmodulin, myosin-II essential light chains, and 8-kDa dynein light chain/PIN*. Cell Motil Cytosk. 47, 269-281.
- FAN G. H., LAPIERRE L. A., GOLDENRING J. R., SAI J., RICHMOND A., 2004. *Rab11-family interacting protein 2 and myosin Vb are required for CXCR2 recycling and receptor-mediated chemotaxis*. Mol. Biol. Cell 15, 2456-2469.
- FATH K. R., BURGESS D. R., 1993. *Golgi-derived vesicles from developing epithelial cells bind actin filaments and possess Myosin-I as a cytoplasmically oriented peripheral membrane protein*. J. Cell Biol. 120, 117-127.
- FINAN D., HARTMAN M. A., SPUDICH J. A., 2011. *Proteomics approach to study the functions of Drosophila myosin VI through identification of multiple cargo-binding proteins*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 108, 5566-5571.
- FOTH B. J., GOEDECKE M. C., SOLDATI D., 2006. *New insights into myosin evolution and classification*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103, 3681-3686.
- FUKUDA M., KURODA T. S., MIKOSHIBA K., 2002. *Slac2-a/melanophilin, the missing link between Rab27 and myosin Va. Implications of a tripartite protein complex for melanosome transport*. J. Biol. Chem. 277, 12432-12436.
- GEISBRECHT E. R., MONTELL D. J., 2002. *Myosin VI is required for E-cadherin-mediated border cell migration*. Nat. Cell Biol. 4, 616-620.
- GORMAN S. W., HAIDER N. B., GRIESHAMMER U., SWIDERSKI R. E., KIM E., WELCH J. W., SEARBY C., LENG S., CARMİ R., SHEFFIELD V. C., DUHL D. M., 1999. *The cloning and developmental expression of unconventional myosin IXA (MYO9A) a gene in the Bardet-Biedl syndrome (BBS4) region at chromosome 15q22-q23*. Genomics 59, 150-160.
- GURUNG R., ONO Y., BAXENDALE S., LEE S. L., MOORE S., CALVERT M., INGHAM P. W., 2017. *A zebrafish model for a human myopathy associated with mutation of the unconventional myosin MYO18B*. Genetics 205, 725-735.
- HALES C. M., VAERMAN J. P., GOLDENRING J. R., 2002. *Rab11 family interacting protein 2 associates with myosin Vb and regulates plasma membrane recycling*. J. Biol. Chem. 277, 50415-50421.
- HAMMER J. A., SELLERS J. R., 2012. *Walking to work: roles for class V myosins as cargo transporters*. Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 13, 13-26.
- HAMMER J. A. 3RD, WAGNER W., 2013. *Functions of class V myosins in neurons*. J. Biol. Chem. 288, 28428-28434.
- HAMMER J. A. 3RD, KORN E. D., PATERSON B. M., 1984. *Acanthamoeba myosin IA, IB, and II heavy chains are synthesized in vitro from Acanthamoeba messenger RNA*. J. Biol. Chem. 259, 11157-11159.
- HASSON T., SKOWRON J. F., GILBERT D. J., AVRAHAM K. B., PERRY W. L., BEMENT W. M., ANDERSON B. L. i współprac., 1996. *Mapping of unconventional myosins in mouse and human*. Genomics 36, 431-439.
- HE F., WOLLSCHIED H. P., NOWICKA U., BIANCO-SPINO M., VALENTINI E., EHLLINGER A., ACCONCIA F., MAGISTRATI E., POLO S., WALTERS K. J., 2016. *Myosin VI contains a compact structural motif that binds to ubiquitin chains*. Cell Rep. 14, 2683-2694.
- HEGAN P. S., LANAHAN A. A., SIMONS M., MOOSEKER M. S., 2015. *Myosin VI and cardiomyopathy: Left ventricular hypertrophy, fibrosis, and both cardiac and pulmonary vascular endothelial cell defects in the Snell's waltzer mouse*. Cytoskeleton 72, 373-387.

- HENN A., DE LA CRUZ E. M., 2005. *Vertebrate myosin VIIb is a high duty ratio motor adapted for generating and maintaining tension.* J. Biol. Chem. 280, 39665-39676.
- HICKS J. L., DENG W. M., ROGAT A. D., MILLER K. G., BOWNES M., 1999. *Class VI unconventional myosin is required for spermatogenesis in Drosophila.* Mol. Biol. Cell 10, 4341-4353.
- HOUDUSSE A., GAUCHER J. F., KREMENTSOVA E., MUI S., TRYBUS K. M., COHEN C., 2006. *Crystral structure of apo-calmodulin bound to the first two IQ motifs of myosin V reveals essential recognition features.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103, 19326-19331.
- INOUE A., SATO O., HOMMA K., IKEBE M., 2002. *DOC-2/DAB2 is the binding partner of myosin VI.* Biochem. Biophys. Res. Comm. 292, 300-307.
- INOUE T., KON T., OHKURA R., YAMAKAWA H., OHARA O., YOKOTA J., SUTOH K., 2008. *BREK/LMTK2 is a myosin VI-binding protein involved in endosomal membrane trafficking.* Gen. Cells 13, 483-495.
- KAROLCZAK J., SOBCZAK M., MAJEWSKI L., YEGHI-AZARYAN M., JAKUBIEC-PUKA A., EHLE E., SŁAWIŃSKA U., WILCZYŃSKI G. M., REDOWICZ M. J., 2013. *Myosin VI in skeletal muscle: its localization in the sarcoplasmic reticulum, neuromuscular junction and muscle nuclei.* Histochem. Cell Biol. 139, 873-885.
- KAROLCZAK J., WEIS S., EHLE E., KIERDASZUK B., BERDYŃSKI M., ZEKANOWSKI C., KAMIŃSKA A. M., REDOWICZ M. J., 2014. *Myosin VI localization and expression in striated muscle pathology.* Anat. Rec. 297, 1706-1713.
- KAROLCZAK J., PAVLYK I., MAJEWSKI L., SOBCZAK M., NIEWIADOMSKI P., RZHEPETSYY Y., SIKORSKA A., NOWAK N., POMORSKI P., PRÓSZYŃSKI T., EHLE E., REDOWICZ M. J., 2015a. *Involvement of unconventional myosin VI in myoblast function and myotube formation.* Histochem. Cell Biol. 144, 21-38.
- KAROLCZAK J., SOBCZAK M., SKOWRONEK K., REDOWICZ M.J., 2015b. *A kinase anchoring protein 9 is a novel myosin VI binding partner that links myosin VI with the PKA pathway in myogenic cells.* Biomed. Res. Int. 2015, 816019.
- KISIEL M., MAJUMDAR D., CAMPBELL S., STEWART B. A., 2011. *Myosin VI contributes to synaptic transmission and development at the Drosophila neuromuscular junction.* BMC Neurosci. 12, 65.
- KRENDEL M., KIM S. V., WILLINGER T., WANG T., KASHGARIAN M., FLAVELL R. A., MOOSEKER M. S., 2009. *Disruption of myosin 1e promotes podocyte injury.* J. Am. Soc. Nephrol. 20, 86-94.
- KRUPPA A. J., KENDRICK-JONES J., BUSS F., 2016. *Myosins, actin and autophagy.* Traffic 17, 878-90.
- KWON T.-J., OH S.-K., PARK H.-J., SATO O., VENSELAAR H., CHOI S. Y., KIM S. i współaut., 2014. *The effect of novel mutations on the structure and enzymatic activity of unconventional myosins associated with autosomal dominant non-syndromic hearing loss.* Open Biol. 4.
- LANGFORD G. M., 2002. *Myosin-V, a versatile motor for short-range vesicle transport.* Traffic 3, 859-865.
- LAPIERRE L. A., KUMAR R., HALES C. M., NAVARRE J., BHARTUR S. G., BURNETTE J. O., PROVANCE D. W. JR, MERCER J. A., BAHLE M., GOLDENRING J. R., 2001. *Myosin Vb is associated with plasma membrane recycling systems.* Mol. Biol. Cell 12, 1843-1857.
- LE BOT N., 2008. *Isolation of the first non-conventional myosin. The unconventional ones.* (1973). Nat. Cytosk. Milestone, doi:10.1038/nrm2562.
- LIBBY R. T., LILLO C., KITAMOTO J., WILLIAMS D. S., STEEL K. P., 2004. *Myosin Va is required for normal photoreceptor synaptic activity.* J. Cell Sci. 117, 4509-4515.
- LIU K. C., CHENEY R. E., 2012. *Myosins in cell junctions.* Bioarchitecture 2, 158-170.
- MAJEWSKI L., SOBCZAK M., HAVRYLOV S., JOZWIAK J., REDOWICZ M. J., 2012. *Dock7:a GEF for Rho-family GTPases and a novel myosin VI-binding partner in neuronal PC12 cells.* Biochem. Cell Biol. 90, 565-574.
- MALFATTI E., BÖHM J., LACÈNE E., BEUVIN M., ROMERO N. B., LAPORTE J., 2015. *A premature stop codon in MYO18B is associated with severe nemaline myopathy with cardiomyopathy.* J. Neuromusc. Dis. 2, 219-227.
- MASTERS T. A., KENDRICK-JONES J., BUSS F., 2017. *Myosins: domain organisation, motor properties, physiological roles and cellular functions.* Handbook Exp. Pharmacol. 235, 77-122.
- MCINTOSH B. B., OSTAP M. E., 2016. *Myosin-I molecular motors at a glance.* J. Cell Sci. 129, 2689-2695.
- MENASCHE G., HO C. H., SANAL O., FELDMANN J., TEZCAN I., ERSOY F., HOUDUSSE A., FISCHER A., DE SAINT BASILE G., 2003. *Griscelli syndrome restricted to hypopigmentation results from a melanophilin defect (GS3) or a MYO5A F-exon deletion (GS1).* J. Clin. Invest. 112, 450-456.
- MENÉTREY J., BAHLOUL A., WELLS A. L., YENGO C. M., MORRIS C. A., SWEENEY H. L., HOUDUSSE A., 2005. *The structure of the myosin VI motor reveals the mechanism of directionality reversal.* Nature 435, 779-785.
- MENÉTREY J., ISABET T., ROPARS V., MUKHERJEA M., PYLYPENKO O., LIU X., PEREZ J., VACHETTE P., SWEENEY H. L., HOUDUSSE A. M., 2012. *Processive steps in the reverse direction require uncoupling of the lead head lever arm of myosin VI.* Mol. Cell 48, 75-86.
- MERCER J.A., SEPERACK P.K., STROBEL M.C., COPELAND N.G., JENKINS N.A., 1991. *Novel Myosin Heavy Chain Encoded by Murine Dilute Coat Colour Locus.* Nature 349, 709-713.
- MERMALL V., POST P. L., MOOSEKER M. S., 1998. *Unconventional myosins in cell movement, membrane traffic, and signal transduction.* Science 279, 527-533.
- MOHIDDIN S. A., AHMED Z. M., GRIFFITH A. J., TRIPODI D., FRIEDMAN T. B., FANANAPAZIR L., MORELL R. J., 2004. *Novel association of hypertrophic cardiomyopathy, sensorineural deafness, and a mutation in unconventional myosin VI (MYO6).* J. Med. Genet. 41, 309-314.
- MORACZEWSKA J., SŁIWIŃSKA M., REDOWICZ M. J., 2012. *Udział jonów wapnia w regulacji oddziaływań aktyny z miozyną.* Post. Biochem. 58, 437-451.
- MORI K., MATSUDA K., FURUSAWA T., KAWATA M., INOUE T., OBINATA M., 2005. *Subcellular localization and dynamics of MysPDZ (Myo18A) in live mammalian cells.* Biochem. Biophys. Res. Comm. 326, 491-498.
- MORRIS S. M., ARDEN S. D., ROBERTS R. C., KENDRICK-JONES J., COOPER J. A., LUZIO J. P., BUSS F., 2002. *Myosin VI binds to and localises with Dab2, potentially linking receptor-mediated endocytosis and the actin cytoskeleton.* Traffic 3, 331-341.

- MORRISWOOD B., RYZHAKOV G., PURI C., ARDEN S. D., ROBERTS R., DENDROU C., KENDRICK-JONES J., BUSS F., 2007. *T6BP and NDP52 are myosin VI binding partners with potential roles in cytokine signalling and cell adhesion*. J. Cell Sci. 120, 2574-2585.
- MUKHERJEA M., LINAS P., KIM H. J., TRAVAGLIA M., SAFER D., MENÉTREY J., FRANZINI-ARMSTRONG C., SELVIN P. R., HOUDUSSE A., SWEENEY H. L., 2009. *Myosin VI dimerization triggers an unfolding of a 3-helix bundle in order to extend its reach*. Mol. Cell 35, 305-315.
- NACCACHE S. N., HASSON T., 2006. *Myosin VI altered at threonine 406 stabilizes actin filaments in vivo*. Cell Motil. Cytoskel. 63, 633-645.
- NAGASHIMA K., TORII S., YI Z., IGARASHI M., OKAMOTO K., TAKEUCHI T., IZUMI T., 2002. *Melanophilin directly links Rab27a and myosin Va through its distinct coiled-coil regions*. FEBS Lett. 517, 233-238.
- NEEL B. A., LIN Y., PESSIN J. E., 2013. *Skeletal muscle autophagy: a new metabolic regulator*. Trends Endocrinol. Metabol. 24, 635-643.
- NISHIKAWA S., HOMMA K., KOMORI Y., IWAKI M., WAZAWA T., HIKIKOSHI IWANE A., SAITO J., IKEBE R., KATAYAMA E., YANAGIDA T., IKEBE M., 2002. *Class VI myosin moves processively along actin filaments backward with large steps*. Biochem. Biophys. Res. Comm. 290, 311-317.
- OKTEN Z., CHURCHMAN L. S., ROCK R. S., SPUDICH J. A., 2004. *Myosin VI walks hand-over-hand along actin*. Nat. Struct. Mol. Biol. 11, 884-887.
- OMELCHENKO T., 2012. *Regulation of collective cell migration by RhoGAP myosin IXA*. Small GTPases 3, 213-218.
- OSTERWEIL E., WELLS D. G., MOOSEKER M. S., 2005. *A role for myosin VI in postsynaptic structure and glutamate receptor endocytosis*. J. Cell Biol. 168, 329-338.
- PASTURAL E., BARRAT F. J., DUFOURCQ-LAGELOUSE R., CERTAIN S., SANAL O., JABADO N., SEGER R., GRISCELLI C., FISCHER A., DE SAINT-BASILE G., 1997. *Griscelli disease maps to chromosome 15q21 and is associated with mutations in the myosin-Va gene*. Nat. Genet. 16, 289-292.
- PENENGO L., MAPELLI M., MURACHELLI A. G., CONFALONIERI S., MAGRI L., MUSACCHIO A., DI FIORE P. P., POLO S., SCHNEIDER T. R., 2006. *Crystal structure of the ubiquitin binding domains of rabex-5 reveals two modes of interaction with ubiquitin*. Cell 124, 1183-1195.
- PHICHITH D., TRAVAGLIA M., YANG Z., LIU X., ZONG A. B., SAFER D., SWEENEY H. L., 2009. *Cargo binding induces dimerization of myosin VI*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 106, 17320-17324.
- POLLARD T. D., KORN E. D., 1973. *Acanthamoeba myosin. I. Isolation from Acanthamoeba castellanii of an enzyme similar to muscle myosin*. J. Biol. Chem. 248, 4682-4690.
- POST P. L., BOKOCH G. M., MOOSEKER M. S., 1998. *Human myosin-IXb is a mechanochemically active motor and a GAP for rho*. J. Cell Sci. 111, 941-950.
- PREKERIS R., TERRIAN D., 1997. *Brain myosin V is a synaptic vesicle-associated motor: protein evidence for a Ca²⁺-dependent interaction with the synaptobrevin-synaptophysin complex*. J. Cell Biol. 137, 1589-1601.
- PROVANCE D. W., JAMES T. L., MERCER J. A., 2002. *Melanophilin, the product of the leaden locus, is required for targeting of myosin-Va to melanosomes*. Traffic 3, 124-132.
- RECK-PETERSON S. L., PROVANCE D. W., MOOSEKER M. S., MERCER J. A., 2000. *Class V myosins*. Biochim. Biophys. Acta 1496, 36-51.
- REDOWICZ M. J., 2001. *Miozyna a patologia*. Kosmos 50, 315-324.
- REDOWICZ M. J., 2002. *Myosins and pathology: genetics and biology*. Acta Biochim. Polon. 49, 789-804.
- REDOWICZ M. J., 2007. *Unconventional myosins in muscle*. Eur. J. Cell Biol. 86, 549-558.
- ROCK R. S., RAMAMURTHY B., DUNN A. R., BECCAFICO S., RAMI B. R., MORRIS C., SPINK B. J., FRANZINI-ARMSTRONG C., SPUDICH J. A., SWEENEY H. L., 2005. *A flexible domain is essential for the large step size and processivity of myosin VI*. Mol. Cell 17, 603-609.
- ROCK R. S., RICE S. E., WELLS A. L., PURCELL T. J., SPUDICH J. A., SWEENEY H. L., 2001. *Myosin VI is a processive motor with a large step size*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98, 13655-13659.
- RÖDER I. V., PETERSEN Y., CHOI K. R., WITZEMANN V., HAMMER J. A. 3RD, RUDOLF R., 2008. *Role of myosin Va in the plasticity of the vertebrate neuromuscular junction in vivo*. PLoS One 3, e3871.
- RÖDER I. V., STRACK S., REISCHL M., DAHLEY O., KHAN M. M., KASSEL O., ZACCOLO M., RUDOLF R., 2012. *Participation of myosin Va and PKA type I in the regeneration of neuromuscular junctions*. PLoS One 7, e40860.
- RODRIGUEZ O. C., CHENEY R. E., 2002. *Human myosin-Vc is a novel class v myosin expressed in epithelial cells*. J. Cell Sci. 115, 991-1004.
- ROLAND J. T., LAPIERRE L. A., GOLDENRING J. R., 2009. *Alternative splicing in class v myosins determines association with rab10*. J. Biol. Chem. 284, 1213-1223.
- ROUX I., HOISE S., JOHNSON S. L., BAHLOUL A., CAYET N., NOUAILLE S., KROS C. J., PETIT C., SAFIEDDINE S., 2009. *Myosin VI is required for proper maturation and function of inner hair cell ribbon synapses*. Hum. Mol. Gen. 18, 4615-4628.
- RUDOLF R., KOGEL T., KUZNETSOV S. A., SALM T., SCHLICKE O., HELLWIG A., HAMMER J. A. 3RD, GERDES H. H., 2003. *Myosin Va facilitates the distribution of secretory granules in the F-actin rich cortex of PC12 cells*. J. Cell Sci. 116, 1339-1348.
- SAHLENDER D. A., ROBERTS R. C., ARDEN S. D., SPUDICH G., TAYLOR M. J., LUZIO J. P., KENDRICK-JONES J., BUSS F., 2005. *Optineurin links myosin VI to the Golgi complex and is involved in Golgi organization and exocytosis*. J. Cell Biol. 169, 285-295.
- SAKURAI K., HIRATA M., YAMAGUCHI H., NAKAMURA Y., FUKAMI K., 2011. *Phospholipase Cδ3 is a novel binding partner of myosin VI and functions as anchoring of myosin VI on plasma membrane*. Adv. Enzyme Regul. 51, 171-181.
- SALAMON M., MILLINO C., RAFFAELLO A., MONGILLO M., SANDRI C., BEAN C., NEGRISOLO E. i współprac., 2003. *Human MYO18B, a novel unconventional myosin heavy chain expressed in striated muscles moves into the myonuclei upon differentiation*. J. Mol. Biol. 326, 137-149.
- SELLERS J. R., 1999. *Myosin. Protein Profile*. Oxford University Press, Oxford.
- SOBCZAK M., CHUMAK V., POMORSKI P., WOJTERA E., MAJEWSKI Ł., NOWAK J., YAMAUCHI J., REDOWICZ M. J., 2016. *Interaction of myosin VI and its binding partner DOCK7 plays an important role in NGF-stimulated protrusion for*

- mation in PC12 cells.* Biochim. Biophys. Acta 1863, 1589-1600.
- SOKAL I., HAESELEER F., 2011. *Insight into the role of Ca²⁺-binding protein 5 in vesicle exocytosis.* Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 52, 9131-9141.
- SPUDICH G., CHIBALINA M. V., AU J. S., ARDEN S. D., BUSS F., KENDRICK-JONES J., 2007. *Myosin VI targeting to clathrin-coated structures and dimerization is mediated by binding to Disabled-2 and PtdIns(4,5)P₂.* Nat. Cell Biol. 9, 176-183.
- STROM M., HUME A. N., TARAFDER A. K., BARKAGIANNI E., SEABRA M. C., 2002. *A family of Rab27-binding proteins. Melanophilin links Rab27a and myosin Va function in melanosome transport.* J. Biol. Chem. 277, 25423-25430.
- SWAILES N. T., COLEGRAVE M., KNIGHT P. J., PECKHAM M., 2006. *Non-muscle myosins 2A and 2B drive changes in cell morphology that occur as myoblasts align and fuse.* J. Cell Sci. 119, 3561-3570.
- SWEENEY H. L., HOUDUSSE A., 2010. *Myosin VI rewrites the rules for myosin motors.* Cell 141, 573-582.
- TAKEDA K., YU Z. X., QIAN S., CHIN T. K., ADELSTEIN R. S., FERRANS V. J., 2000. *Nonmuscle Myosin II localizes to the Z-Lines and Intercalated discs of cardiac muscle and to the z-lines of skeletal muscle.* Cell Motil. Cytoskel. 46, 59-68.
- TAN I., YONG J., DONG J. M., LIM L., LEUNG T., 2008. *A tripartite complex containing MRCK modulates lamellar actomyosin retrograde flow.* Cell 135, 123-136.
- TITUS M. A., 1999. *A class VII Unconventional myosin is required for phagocytosis.* Curr. Biol. 9, 1297-1303.
- TRYBUS K. M., 2008. *Myosin V from head to tail.* Cell Mol. Life Sci. 65, 1378-1389.
- TULLIO A. N., ACCILI D., FERRANS V. J., YU Z. X., TAKEDA K., GRINBERG A., WESTPHAL H., PRESTON Y. A., ADELSTEIN R. S., 1997. *Nonmuscle myosin II-B is required for normal development of the mouse heart.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94, 12407-12412.
- TUMBARELLO D. A., WAXSE B. J., ARDEN S. D., BRIGHT N. A., KENDRICK-JONES J., BUSS F., 2012. *Autophagy receptors link myosin VI to autophagosomes to mediate Tom1-dependent autophagosome maturation and fusion with the lysosome.* Nat. Cell Biol. 14, 1024-1035.
- TUMBARELLO D. A., KENDRICK-JONES J., BUSS F., 2013. *Myosin VI and its cargo adaptors - linking endocytosis and autophagy.* J. Cell Sci. 126, 2561-2570.
- TUXWORTH R. I., WEBER I., WESSELS D., ADDICKS G. C., SOLL D. R., GERISCH G., TITUS M. A., 2001. *A Role for myosin VII in dynamic cell adhesion.* Curr. Biol. 11, 318-329.
- UDOVICHENKO I. P., GIBBS D., WILLIAMS D. S., 2002. *Actin-based motor properties of native myosin VIIa.* J. Cell Sci. 115, 445-450.
- VALE R. D., 2003. *Myosin V motor proteins: marching stepwise towards a mechanism.* J. Cell Biol. 163, 445-450.
- VOLPICELLI L. A., LAH J. J., FANG G., GOLDENRING J. R., LEVEY A. I., 2002. *Rab11a and myosin Vb regulate recycling of the M4 muscarinic acetylcholine receptor.* J. Neurosci. 22, 9776-9784.
- WAKABAYASHI Y., DUTT P., LIPPINCOTT-SCHWARTZ J., ARIAS I. M., 2005. *Rab11a and myosin Vb are required for bile canaliculi formation in WIF-B9 cells.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102, 15087-15092.
- WAXSE B. J., SENGUPTA P., HESKETH G. G., LIPPINCOTT-SCHWARTZ J., BUSS F., 2017. *Myosin VI facilitates connexin 43 gap junction accretion.* J. Cell Sci. 130, 827-840.
- WEI Z., LIU X., YU C., ZHANG M., 2013. *Structural basis of cargo recognitions for class V myosins.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA 110, 11314-11319.
- WELLS C., COLES D., ENTWISTLE A., PECKHAM M., 1997. *Myogenic cells express multiple myosin isoforms.* J. Muscle Res. Cell Motil. 18, 501-515.
- WIRTH J. A., JENSEN K. A., POST P. L., BEMENT W. M., MOOSEKER M. S., 1996. *Human myosin-IXb, an unconventional myosin with a chimerin-like Rho/Rac GTPase-activating protein domain in its tail.* J. Cell Sci. 109, 653-661.
- WU X., WANG F., RAO K., SELLERS J. R., HAMMER J. A. 3RD., 2002a. *Rab27a is an essential component of melanosome receptor for myosin Va.* Mol. Biol. Cell 13, 1735-1749.
- WU X. S., RAO K., ZHANG H., WANG F., SELLERS J. R., MATEJIC L. E., COPELAND N. G., JENKINS N. A., HAMMER J. A. 3RD., 2002b. *Identification of an organelle receptor for myosin-Va.* Nat. Cell Biol. 4, 271-278.
- XIE P., 2010. *A Model for Processive Movement of Single-Headed Myosin-IX.* Biophys. Chem. 151, 71-80.
- YILDIZ A., PARK H., SAFER D., YANG Z., CHEN L. Q., SELVIN P. R., SWEENEY H. L., 2004. *Myosin VI steps via a hand-over-hand mechanism with its lever arm undergoing fluctuations when attached to actin.* J. Biol. Chem. 279, 37223-37226.
- YOSHIDA H., CHENG W., HUNG J., MONTELL D., GEISBRECHT E., ROSEN D., LIU J., NAORA H., 2004. *Lessons from border cell migration in the drosophila ovary: a role for myosin VI in dissemination of human ovarian cancer.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101, 8144-8149.
- ZAKRZEWSKI P., LENARTOWSKI R., REDOWICZ M. J., MILLER K. G., LENARTOWSKA M., 2017. *Expression and localization of myosin VI in developing mouse spermatids.* Histochem. Cell Biol. 148, 445-462.
- ZHAO L. P., KOSLOVSKY J. S., REINHARD J., BÄHLER M., WITT A. E., PROVANCE D. W., MERCER J. A., 1996. *Cloning and characterization of Myr 6, an unconventional myosin of the dilute/myosin-V family.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93, 10826-10831.

KOSMOS Vol. 67, 1, 57–74, 2018

MALGORZATA SUSZEK, JOLANTA NOWAK I MARIA JOLANTA RĘDOWICZ

*Laboratory of Molecular Basis of Cell Motility, Department of Biochemistry, Nencki Institute of Experimental Biology PAS,
3 Pasteur Str., 02-093 Warsaw, E-mail: j.nowak@nencki.gov.pl, m.suszek@nencki.gov.pl, j.redowicz@nencki.gov.pl*

UNCONVENTIONAL MYOSINS AND THEIR FUNCTIONS IN STRIATED MUSCLES AND MYOGENIC CELLS

Summary

Myosins, actin-dependent molecular motors, are engaged in muscle contraction, cell migration and intracellular transport. They are present in all eukaryotic organisms including protists and plants. They are composed of one or two heavy chains, and a number of light chains (1-7 per a heavy chain). Several thousands of myosin heavy chains have been sequenced in hundreds of species. The heavy chain is composed of a motor domain (with actin and ATP binding sites), a neck with IQ motifs (where light chains bind to) and a tail (with domains determining specific functions of a given myosin). A myosin superfamily is divided into over 30 families based on differences in the motor domain primary sequence. Twelve families represented by 40 isoforms are expressed in humans. Well known muscle myosins forming a family II are termed as conventional while all others are termed as unconventional. The article describes the myosin superfamily with emphasis on structure and function of unconventional myosins present in myogenic cells and striated muscles.

Keywords: cardiac muscle, myoblasts, myosins, myotubes, skeletal muscle