

CHARAKTERYSTYKA STRUKTURALNA, BIOCHEMICZNA I FUNKCJONALNA MIĘŚNI ZEWNĘTRZNYCH GAŁKI OCZNEJ

STRUCTURAL, BIOCHEMICAL AND FUNCTIONAL CHARACTERISTIC
OF THE EXTRAOCULAR MUSCLES

Joanna MAJERCZAK¹, Jerzy Andrzej ŻOŁĄDŹ¹, Krzysztof DUDA^{1,2}

¹Zakład Fizjologii Mięśni, Instytut Fizjologii Człowieka, Akademia Wychowania Fizycznego i ²Klinika Chirurgii Onkologicznej, Centrum Onkologii im. Marii Curie Skłodowskiej w Krakowie

Streszczenie: Mięśnie zewnętrzne gałki ocznej cechuje znakomita kontrola nerwowo-mięśniowa (jeden akson unerwia około 7 włókien mięśniowych) umożliwiającą wysoką precyzję ruchów gałek ocznych i prawidłowe obuoczne widzenie. Mięśnie zewnątrzgałkowe w porównaniu z mięśniami szkieletowymi charakteryzują się m.in. znacznie wyższą maksymalną prędkością skracania oraz istotnie niższą wielkością maksymalnej siły izometrycznej, wyrażonej na jednostkę przekroju poprzecznego mięśnia. Oprócz różnic funkcjonalnych występujących między mięśniami zewnątrzgałkowymi a mięśniami szkieletowymi stwierdza się również różnice w budowie molekularnej m.in. wyższą procentową zawartość szybkich izoform łańcuchów ciężkich miozyny typu II, obecność specyficznych izoform łańcuchów ciężkich miozyny, tj. zewnątrzgałkową (MyHC eom), czy toniczną (MyHC-sto), stałą obecność izoform rozwojowych (MyHC-emb i MyHC-pn), większą gęstość pomp wapniowych w siateczce sarkoplazmatycznej (SERCA). Z nieznanых powodów mięśnie zewnątrzgałkowe nie są podatne na występujące w mięśniach szkieletowych takie choroby, jak: dystrofia mięśniowa Duchenne'a czy Beckera, natomiast wykazują one szczególną podatność na inne choroby, tj. miopatie oczne, które nie obejmują mięśni szkieletowych. Przyczyny różnej podatności na choroby mięśni szkieletowych w odniesieniu do mięśni zewnątrzgałkowych nie są w pełni poznane. Mogą one wynikać z odmiennego pochodzenia tych mięśni. Mięśnie zewnątrzgałkowe wywodzą się bowiem z niesegmentowanej mezodermy głowowej, podczas gdy mięśnie szkieletowe z mezodermy segmentowanej.

Słowa kluczowe: mięśnie szkieletowe, mięśnie zewnątrzgałkowe, ciężkie łańcuchy miozyny.

Summary: Extraocular muscles are characterized by excellent neuromuscular control (one axon innervates about only 7 muscle fibres) which allowed high precision eye movements and normal, binocular vision. In comparison to skeletal muscles extraocular muscles are characterized by higher maximal

*Pracę wykonano w ramach projektu badawczego KBN Nr 3 PO5D 08924

shortening velocity and lower maximal isometric force, expressed by amount of force generated per cross sectional surface area unit. Besides of functional differences occurring between extraocular and skeletal muscles molecular differences are present such as higher proportion of fast myosin heavy chain isoforms, specific myosin heavy chain isoforms: extraocular (MyHC-com) and tonic myosin heavy chain isoforms (MyHC-sto), continuous expression of developmental isoforms (MyHC-emb i MyHC-pn), higher density of sarcoplasmic reticulum calcium ion pumps (SERCA) in extraocular muscle fibres. It is not clear why extraocular muscles, in contrary to skeletal muscles are preferentially spared in muscles diseases such as Duchenne'a or Becker muscular dystrophies and are preferentially susceptible to other diseases such a ocular myopathies. The causes of differences in susceptibility to skeletal muscle diseases in relation to extraocular muscles diseases remain unclear. They might be due to different ontogeny of this group of muscles. Extraocular muscles arise from unsegmented head mesoderm whereas skeletal muscles arise from segmented mesoderm.

Key words: skeletal muscles, extraocular muscles, myosin heavy chain isoforms.

Wykaz stosowanych skrótów: **MyHC** (*myosin heavy chain*) – łańcuch ciężki miozyny; **MyLC** (*myosin light chain*) – łańcuch lekki miozyny; **ELC** (*essential light chain*, łańcuch lekki istotny); **RLC** (*regulatory light chain*) – łańcuch lekki regulujący; **SERCA** (*Sarcoplasmic Reticulum Ca²⁺ ATP-ase*) – Ca²⁺ - zależna ATP-aza siateczki sarkoplazmatycznej

I. WSTĘP

Ruchomość gałki ocznej jest warunkowana pracą mięśni zewnątrzgałkowych, do których zaliczamy dwie pary mięśni prostych (*m. rectus superior et inferior*, *m. rectus medialis et lateralis*) oraz jedną parę mięśni skośnych (*m. obliquus superior et inferior*). Mięśnie zewnątrzgałkowe umożliwiają wykonywanie przez gałkę oczną ruchów zarówno dowolnych, jak i odruchowych, a sprawne ich funkcjonowanie jest jednym z czynników warunkujących prawidłowe obuoczne widzenie [16, 32, 46, 70].

Mięśnie zewnątrzgałkowe, chociaż są to mięśnie poprzecznie prążkowane (podobnie jak mięśnie szkieletowe) [27, 77], cechują się wyższymi prędkościami skracania i niższymi wielkościami generowanej siły w porównaniu z mięśniami szkieletowymi [58]. Prawdopodobnie jedną z przyczyn odmienności mięśni zewnątrzgałkowych jest ich pochodzenie. W przeciwieństwie do mięśni szkieletowych tułowia i kończyn pochodzących z mezodermy segmentowanej, mięśnie zewnątrzgałkowe filogenetycznie wywodzą się z niesegmentowanej mezodermy głowowej [40].

Pochodzenie, odmiennosc czynników transkrypcyjnych na etapie różnicowania, prawdopodobnie wywierają wpływ na specyficzną budowę mięśni zewnątrzgałkowych, tj. niski wskaźnik unerwienia (tzn. mała liczba włókien mięśniowych unerwionych przez jeden akson), rodzaj unerwienia i różnorodność izoform łańcuchów ciężkich miozyny [17, 21, 46].

II. BIAŁKA MIĘŚNIOWE I ICH ZNACZENIE FUNKCJONALNE

Własności mechaniczne mięśni szkieletowych charakteryzuje m.in. maksymalna prędkość skracania, maksymalna siła izometryczna, moc maksymalna oraz zdolność utrzymania mocy maksymalnej [78]. Wielkość wymienionych parametrów zależy

głównie od składu włókien mięśniowych, a podstawowym czynnikiem determinującym właściwości funkcjonalne włókien mięśniowych są łańcuchy ciężkie miozyny (MyHC) [33]. Doświadczalnie wykazano, że łańcuch ciężki miozyny, a ściślej subfragment S1 (tzw. główka miozyny), odpowiedzialny jest w cząsteczce miozyny za przekształcanie energii chemicznej pochodzącej z reakcji hydrolizy ATP w pracę mechaniczną, tj. przesunięcie filamentów miozyny względem filamentów aktyny [64].

Związek pomiędzy kinetyką reakcji hydrolizy ATP a mechaniką współdziałania miozyny z aktyną nie jest w pełni poznany. Przyjmuje się, że siła włókna mięśniowego, tj. miocytu, zależy od siły wytwarzanej przez pojedyncze połączenie aktomiozynowe oraz od stosunku czasu trwania fazy cyklu mostków, w którym miozyna jest silnie połączona z aktyną, do czasu trwania całego cyklu aktomiozynowego (ang. *duty ratio*). Maksymalna prędkość skracania włókna mięśniowego jest wynikiem długości jednostkowego przesunięcia aktyny względem miozyny (ang. *step size*) i szybkości cyklu aktomiozynowego [75]. Etapem odpowiedzialnym bezpośrednio za generowanie siły na poziomie pojedynczego połączenia aktomiozynowego jest uwolnienie ortofosforanu, któremu towarzyszy przejście od słabego do silnego stanu wiązania główek miozyny z aktyną [13, 64]. Prawdopodobnie o maksymalnej prędkości przesunięcia aktyny wobec miozyny decyduje szybkość uwalniania ADP z kompleksu aktomiozynowego [73].

Szybkość cyklu reakcji hydrolizy ATP (aktywność ATP-azowa), zależna od rodzaju łańcucha ciężkiego miozyny, pozostaje w ścisłym związku m.in. z maksymalną prędkością skracania oraz maksymalną mocą włókna mięśniowego [3, 22].

Istotny wpływ na prędkość skracania i siłę wytwarzaną przez włókno mięśniowe mają również łańcuchy lekkie miozyny (MyLC) [2, 15]. Jak wykazano, brak lekkich łańcuchów w cząsteczce miozyny powoduje zmniejszenie prędkości przesuwania filamentów aktynowych względem immobilizowanej miozyny, bez znaczącego wpływu na aktywność ATP-azową miozyny [36]. Z dwu par łańcuchów lekkich brak łańcuchów istotnych (ELC) w cząsteczce miozyny obniża siłę izometryczną włókna mięśniowego o około 50%, natomiast brak łańcuchów regulujących (RLC) nie wywiera wpływu na wielkość tej siły [69].

Włókna mięśniowe, w których występują łańcuchy ciężkie miozyny typu szybkiego, wykazują wyższe wartości maksymalnej prędkości skracania, maksymalnej mocy oraz większe zużycie ATP w stosunku do włókien, w których stwierdza się ekspresję łańcuchów ciężkich miozyny typu wolnego [3, 22]. Co ciekawe w badaniach na poziomie pojedynczego połączenia aktomiozynowego wykazano, że nie ma różnicy w wielkości jednostkowego przesunięcia (5–15 nm) oraz jednostkowej wartości siły (2–10 pN) między miozyną szybką a miozyną wolną [42, 63, 65]. Obserwowane różnice między tymi miozynami wynikają prawdopodobnie z różnic w kinetyce reakcji cyklu aktomiozynowego [74]. Wykazano, że istotnie zarówno czas trwania jednostkowego przesunięcia, jak i czas trwania fazy cyklu mostków, w którym główka miozyny jest silnie związana z aktyną, są o około 40% krótsze dla miozyny o charakterze szybkim niż w przypadku miozyny wolnej [42, 65]. Krótszy czas jednostkowego przesunięcia w przypadku miozyny szybkiej przy tej samej wartości pojedynczego kroku prowadzi do wyższej prędkości skracania w stosunku do miozyny wolnej. Z kolei dłuższy, w przypadku miozyny wolnej, czas trwania fazy cyklu mostków, w którym miozyna jest silnie połączona z aktyną wpływa na wyższą średnią wartość siły wytwarzanej przez miozynę wolną w porównaniu do miozyny szybkiej [42, 65].

Oprócz szybkości narastania siły ważną funkcjonalnie właściwością jest szybkość relaksacji mięśnia, determinowana przez szybkość odłączania jonów Ca^{2+} z troponiny C i wypompowywanie jonów wapnia z cytoplazmy przez Ca^{2+} zależne ATP-azy zlokalizowane w siateczce sarkoplazmatycznej (tzw. SERCA, ang. *Sarcoplasmic Reticulum Ca^{2+} ATP-ase*) [14, 68]. Włókna mięśniowe, w których występuje ekspresja łańcuchów ciężkich miozyny typu szybkiego, wykazują wyższą zawartość siateczki sarkoplazmatycznej, wyższą zawartość pomp wapniowych w siateczce sarkoplazmatycznej (SERCA) oraz wyższą zawartość parwalbuminy (białko cytoplazmatyczne wiążące jony Ca^{2+}) w porównaniu z włóknami mięśniowymi wolnokurczliwymi, co wpływa na wyższe tempo relaksacji włókien szybko kurczliwych w porównaniu z wolnokurczliwymi [8, 50].

III. IZOFORMY ŁAŃCUCHÓW CIĘŻKICH MIOZINY W MIĘŚNIACH PRAŻKOWANYCH CZŁOWIEKA

W miocytach mięśni poprzecznie prążkowanych występują różne izoformy łańcuchów ciężkich miozyny (MyHC) (tab. 1) oraz izoformy łańcuchów lekkich miozyny (MyLC), które są w większości produktami różnych genów albo powstają w drodze alternatywnego wycinania intronów z jednego genu [3, 60].

W genomie ludzkim zidentyfikowano dziesięć genów kodujących łańcuchy ciężkie miozyny mięśni poprzecznie prążkowanych [48, 58, 61, 72]. Z tego sześć genów zlokalizowanych w obrębie chromosomu 17: gen embrionalny (MyHC-emb), MyHC-IIa, MyHC-IIx, MyHC-IIb, gen okołourodzeniowy (MyHC-pn), gen zewnętrzzątkowy (MyHC-eom), dwa geny zlokalizowane w obrębie chromosomu 14: gen MyHC- α oraz MyHC- β (MyHC-I). Prawdopodobnie w obrębie chromosomu 7 zlokalizowany jest gen kodujący izoformę MyHC-IIIM, zaś w obrębie chromosomu 20 gen, który prawdopodobnie koduje wolną, toniczną izoformę łańcuchów ciężkich miozyny MyHC-sto [3, 58].

Ekspresja poszczególnych izoform łańcuchów ciężkich miozyny w komórce mięśniowej jest tkankowo specyficzna i tylko nieliczne izoformy są wspólne dla mięśni różnych typów [39]. Zmiana poziomu ekspresji genów w pełni zróżnicowanym mięśniu zachodzić może w następstwie zmiany stężenia hormonów [25, 44], zmian mechanicznych [20] oraz związanych z unerwieniem [38, 44, 45]. W komórkach mięśni szkieletowych za tkankowo specyficzną ekspresję izoform łańcuchów ciężkich miozyny są odpowiedzialne białka z rodziny MyoD (MyoD, miogenina, myf5, Myf6) [18].

W mięśniach szkieletowych ekspresja genów MyHC-IIa, MyHC-IIx występuje w szybkich włóknach mięśniowych. We włóknach szybkich człowieka nie wykryto dotąd izoformy MyHC-IIb, mimo obecności takiego genu [3]. Ekspresja genów MyHC-emb i MyHC-pn związana jest z rozwojem mięśni oraz ich regeneracją [56, 59]. Gen MyHC-eom koduje super szybką izoformę MyHC obecną w mięśniach zewnętrzzątkowych oraz w mięśniu tarczowo-nalewkowym krtani (*m. thyroarythenoideus*) [57, 58]. Ekspresja genu MyHC- β (MyHC-I) zachodzi we włóknach mięśniowych wolnych mięśni szkieletowych oraz we włóknach mięśniowych komór serca, z kolei gen MyHC- α koduje

TABELA 1. Izoformy łańcuchów ciężkich miozyny (MyHC) oraz ich występowanie w mięśniach poprzecznie prążkowanych człowieka (na podstawie [3, 60]).

Izoforma MyHC	Występowanie (rodzaj włókien mięśniowych)
MyHC-emb	włókna mięśniowe niedojrzałe (niezróżnicowane), włókna mięśniowe regenerujące, wrzeciona nerwowo-mięśniowe (włókna intrafuzalne), włókna mięśniowe mięśni zewnątrzgałkowych
MyHC-pn	włókna mięśniowe niedojrzałe (niezróżnicowane), włókna mięśniowe regenerujące, wrzeciona nerwowo-mięśniowe (włókna intrafuzalne), włókna mięśniowe mięśni zewnątrzgałkowych oraz mięśni żwaczy
MyHC- β (MyHC-I)	włókna mięśniowe mięśniówki komór serca, włókna mięśniowe wolnokurczliwe
MyHC- α	włókna mięśniowe mięśniówki przedsionków serca, wrzeciona nerwowo-mięśniowe (włókna intrafuzalne), włókna mięśniowe mięśni zewnątrzgałkowych oraz mięśni żwaczy
MyHC-IIa	włókna mięśniowe szybkoturczliwe
MyHC-IIx	włókna mięśniowe szybkoturczliwe
MyHC-IIb	izoforma dotąd niezidentyfikowana w mięśniach poprzecznie prążkowanych człowieka, pomimo obecności genu MyHC-IIb, u ssaków występuje we włóknach mięśniowych szybkoturczliwych
MyHC-eom	włókna mięśniowe mięśni zewnątrzgałkowych, włókna mięśniowe mięśnia tarczowo-nalewkowego krtani
MyHC-IIIM	izoforma dotąd niezidentyfikowana w mięśniach poprzecznie prążkowanych człowieka, pomimo obecności genu MyHC-IIIM, u ssaków występuje we włóknach mięśniowych mięśni żwaczy
MyHC-sto	włókna mięśniowe mięśni zewnątrzgałkowych, włókna mięśniowe mięśnia tarczowo-nalewkowego, wrzeciona nerwowo-mięśniowe (włókna intrafuzalne)

izoformę MyHC występującą w mięśniówce przedsionków serca [48, 60, 72]. Izoforma MyHC-sto występuje we włóknach mięśniowych intrafuzalnych [3].

IV. UNERWIENIE I TYPY WŁÓKIEN MIĘŚNIOWYCH W MIĘŚNIACH ZEWNĘTRZGAŁKOWYCH

W warunkach fizjologicznych ruchy gałek ocznych są skojarzone. Zsynchronizowany ruch gałek ocznych ma na celu umieszczenie obrazu przedmiotu obserwowanego w obszarze najlepszego widzenia w siatkówce, tj. w plamce żółtej. W prawidłowych warunkach obraz przedmiotu, na który patrzymy, powstaje w siatkówkach obu oczu, a następnie w korze wzrokowej tworzy się pojedyncze wrażenie wzrokowe [41].

Synchroniczne, obuoczne ruchy gałek ocznych w tym samym kierunku, zwane zwrotami mogą mieć charakter wolnych ruchów wodzących za poruszającym się przedmiotem, jak i szybkich ruchów sakadowych, związanych ze zmianą przedmiotu zainteresowania w polu widzenia. Ponadto gałki oczne wykonują ruchy zbieżne i rozbieżne (wergencje) w celu utrzymania obuocznego widzenia. Zarówno zwroty, jak i wergencje mogą mieć charakter dowolny bądź odruchowy. Typowymi ruchami odruchowymi gałek ocznych są ruchy posturalne (w odpowiedzi na zmianę pozycji ciała) oraz ruchy optokinetyczne, do których zalicza się odruch fiksacji (ma na celu utrzymanie obrazu przedmiotu obserwowanego w miejscu najlepszego widzenia, tj. w plamce żółtej), odruch konwergencji (odruch, dzięki któremu następuje obuoczna fiksacja oglądanego przedmiotu) oraz odruch fuzji (odruch, dzięki któremu powstaje pojedyncze wrażenie wzrokowe w korze wzrokowej) [16, 32, 70].

Centralna, korowa reprezentacja dowolnych ruchów oczu znajduje się w płacie czołowym, w płacie ciemieniowym oraz w zakręcie obręczy [43].

Motoneuron okoruchowy obejmujący jądra ruchowe nerwów czaszkowych: III, IV i VI stanowi wspólną końcową drogę kontroli ruchów oczu. Częstotliwość wyładowań motoneuronu okoruchowego zależy od pozycji oczu i w pozycji pierwszorzędowej (przy patrzeniu na wprost) wynosi około 100 wyładowań na sekundę, a w czasie ruchów sakadowych, najszybszych ruchów gałek ocznych, sięga do około 600 wyładowań na sekundę [49]. W odróżnieniu od motoneuronu okoruchowego częstotliwość wyładowań motoneuronów rdzenia kręgowego, zaopatrujących mięśnie szkieletowe wynosi od około 50 do 125 wyładowań na sekundę [46].

Niski wskaźnik unerwienia mięśni wewnątrzgałkowych daje możliwość precyzyjnego kontrolowania narastania siły m.in. w czasie fiksacji gałki ocznej [21, 46].

W mięśniach zewnętrznych gałki ocznej można wyróżnić dwie warstwy: dobrze unaczynioną warstwę oczodołową, zbudowaną głównie z włókien mięśniowych wolnokurczliwych oraz warstwę przylegającą do gałki ocznej, słabiej unaczynioną, w której przeważają włókna szybkokurczliwe [71].

Większość (około 80%) włókien mięśniowych mięśni zewnątrzgałkowych to typowe włókna fazowe o pojedynczym połączeniu nerwowo-mięśniowym w postaci płytki motorycznej (zakończenie typu *en plaque*) i odpowiadających na bodziec skurczem pojedynczym [46, 71]. Poza włóknami fazowymi w mięśniach zewnątrzgałkowych występują nietypowe dla mięśni tułowia i kończyn włókna o unerwieniu typu *en grappe* (około 20%), w których połączenie nerwowo-mięśniowe nie jest ograniczone do jednego miejsca, ale włókno mięśniowe styka się z wieloma zakończeniami nerwowymi na swojej powierzchni [24]. Włókna o unerwieniu *en grappe* w warstwie gałkowej charakteryzują się zdolnością do odpowiedzi na pobudzenie skurczem o wydłużonym czasie trwania i jak stwierdzono oprócz MyHC I wykazują ekspresję wolnej, tonicznej izoformy MyHC-sto [28, 46]. W mięśniach szkieletowych człowieka włókna o unerwieniu *en grappe* nie występują [46].

V. IZOFORMY MYHC W MIĘŚNIACH ZEWNĄTRZGAŁKOWYCH CZŁOWIEKA

W zróżnicowanych mięśniach zewnątrzgałkowych człowieka wykazano obecność wielu izoform ciężkich łańcuchów miozyny: MyHC- β (MyHC-I), MyHC- α , MyHC-sto, MyHC-IIa, MyHC-eom, MyHC-emb, MyHC-pn [28, 60].

Dominującą izoformą włókien mięśniowych mięśni zewnątrzgałkowych obu warstw u człowieka jest izoforma szybka łańcuchów ciężkich miozyny typ IIa (MyHC-IIa), występująca w około 60% włókien [28, 71]. „Super” szybka specyficzna izoforma MyHC-eom występuje głównie w warstwie bezpośrednio przylegającej do gałki i stanowi około 25% całkowitej ilości MyHC [28]. Ekspresja MyHC-eom jest tkankowo specyficzna ograniczona do mięśni twarzoczaszki [3, 26, 37, 57, 60]. Miozynę o podobnej ruchliwości elektroforetycznej (zwaną przez niektórych autorów MyHC III) stwierdzono we włóknach mięśniowych mięśnia tarczowo-nalewkowego kratni zarówno w jego części wewnętrznej związanej z fonacją, jak i zewnętrznej związanej z odruchem krtaniowym [12, 37, 61, 76]. Podobnie jak w mięśniach zewnątrzgałkowych obecność „super” szybkiej miozyny w mięśniu tarczowo-nalewkowym wiąże się z niskimi wielkościami maksymalnej siły izometrycznej rozwijanej przez ten mięsień i wysoką maksymalną prędkością skracania włókien mięśniowych [12].

Wolna, toniczna izoforma łańcuchów ciężkich miozyny (MyHC-sto) jest charakterystyczna dla mięśni szkieletowych m.in. gadów i ptaków [24]. Występuje ona we włóknach o unerwieniu typu *en grappe* zwanych tonicznymi, o niskim zużyciu energii, które umożliwiają utrzymywanie części ciała w ustalonej pozycji przez dłuższy czas [15]. W mięśniach zewnątrzgałkowych człowieka izoforma toniczna nie jest jedyną izoformą łańcuchów ciężkich miozyny występującą we włóknach o unerwieniu typu *en grappe*. Większość wolnych włókien mięśni zewnątrzgałkowych ma charakter hybrydowy i obok tonicznej izoformy łańcuchów ciężkich miozyny wykazuje obecność MyHC- β (MyHC-I), jak i MyHC- α [28, 31]. Jak dotąd w mięśniach zewnątrzgałkowych człowieka podobnie jak w mięśniach szkieletowych nie wykazano obecności MyHC-IIb [28].

Poza wymienionymi powyżej izoformami łańcuchów ciężkich miozyny w części włókien mięśni zewnątrzgałkowych, głównie w warstwie oczodołowej, stwierdzono obecność izoform związanych z rozwojem mięśni (MyHC-emb oraz MyHC-pn), które w pełni zróżnicowanych mięśniach szkieletowych nie występują, wyjątek stanowią regenerujące włókna mięśniowe [56, 60].

VI. STRUKTURALNA I FUNKCJONALNA SPECYFIKA MIĘŚNI ZEWNĄTRZGAŁKOWYCH

Mięśnie zewnątrzgałkowe, chociaż są to mięśnie poprzecznie prążkowane, są strukturalnie i funkcjonalnie różne niż mięśnie tułowia i kończyn [40, 52, 58].

Obok typowych dla mięśni szkieletowych izoform łańcuchów ciężkich miozyny (tj. MyHC-I, MyHC-IIa) w zróżnicowanych mięśniach zewnątrzgałkowych występują

izoformy specyficzne tj. MyHC-emb oraz MyHC-pn, które w mięśniach szkieletowych związane są z procesem rozwoju i regeneracji, izoforma toniczna MyHC-sto obecna we włóknach o unerwieniu typu *en grappe* oraz izoforma MyHC-eom (MyHC-eom/III), której ekspresja ograniczona jest do mięśni zewnątrzgałkowych i mięśnia tarczowo-nalewkowego krtani [26, 28].

Tkankowo specyficzna ekspresja izoform łańcuchów ciężkich miozyny w mięśniach zewnątrzgałkowych, a zwłaszcza izoformy MyHC-eom wiąże się prawdopodobnie z odmienną sekwencją czasową pojawiania się czynników transkrypcyjnych z rodziny MyoD (myf5, MyoD, miogenina, Myf6) [40, 58]. Ekspresja myf5 i MyoD jest kluczowa dla prawidłowego rozwoju mięśni - brak ekspresji obu tych genów we wczesnym okresie rozwoju prowadzi do braku mięśni szkieletowych [53]. O ile kolejność pojawiania się podstawowych czynników transkrypcyjnych z rodziny MyoD jest taka sama zarówno w mięśniach wywodzących się z mezodermy segmentowanej, jak i w pochodzących z mezodermy niesegmentowanej (tj. najpierw myf5 potem MyoD), to ich ekspresja w rozwijających się mięśniach pochodzących z mezodermy niesegmentowanej pojawia się później i trwa dłużej w stosunku do mięśni tułowia i kończyn. Stąd w rozwijających się mięśniach trzewioczaszki pochodzących z mezodermy niesegmentowanej dochodzi do opóźnienia w pojawieniu się miozyny w porównaniu z mięśniami szkieletowymi [40]. Ponadto jak wykazano w procesie miogenezy mięśni szkieletowych, istotną rolę w aktywacji MyoD oprócz czynnika transkrypcyjnego myf5 odgrywa czynnik Pax3, podczas gdy w procesie miogenezy w obrębie mięśni trzewioczaszki wywodzących się z mezodermy niesegmentowanej (np. mięśnie zewnątrzgałkowe) nie jest on konieczny. Brak genu *Pax3/myf5* u myszy wyłącza miogenezę w obrębie mięśni tułowia i kończyn, przy zachowanym procesie różnicowania się mięśni trzewioczaszki wywodzących się z mezodermy niesegmentowanej [66]. Przypuszcza się ponadto (przez analogię do regulacji procesu miogenezy u muszki owocowej), że specyficzna i ograniczona do mięśni trzewioczaszki ekspresja genu MyHC-eom może być związana z odmiennymi od MyoD czynnikami transkrypcyjnymi, tj. Dach2, Six1, Eya2, które u muszki owocowej odgrywają podstawową rolę zarówno w procesie miogenezy, w procesie rozwoju gałki ocznej, jak i w procesie rozwoju zdolności widzenia [4, 23].

Obecność wielu różnych izoform łańcuchów ciężkich miozyny zarówno o niskich (MyHC-sto), jak i wysokich wartościach aktywności ATP-azy miozynowej (MyHC-eom) umożliwia gałce ocznej wykonywanie różnych rodzajów ruchów, począwszy od wolnych ruchów wodzących, poprzez ruchy zbieżne i rozbieżne, ruchy posturalne, optokinetyczne, aż do najszybszych ruchów człowieka zwanych sakadami, związanych z szybką zmianą punktu fiksacji [16, 32]. Uważa się, że istotną rolę w tych ostatnich odgrywa „super” szybka izoforma łańcuchów ciężkich miozyny MyHC-eom, stanowiąca około 25% całkowitej ilości MyHC w mięśniach zewnątrzgałkowych [35].

Jednym z głównych czynników wpływających na regulację ekspresji genów łańcuchów ciężkich miozyny są czynniki mechaniczne [19, 20, 35]. Niewielkie i stałe zewnętrzne obciążenie, jakie w warunkach prawidłowych stanowi masa gałki ocznej (7–8 gramów) tłumaczy zarówno małe wartości maksymalnej siły izometrycznej rozwijanej przez te mięśnie, jak i większą maksymalną prędkość skracania w porównaniu z mięśniami szkieletowymi [9]. Doświadczalnie wykazano, że wartość maksymalnej

siły izometrycznej stanowi 30–50% wartości uzyskiwanych przez mięśnie kończyn (mięśnie kończyn: ok. $0,3 \text{ N} \cdot \text{mm}^{-2}$, mięśnie zewnątrzgałkowe: ok. $0,1 \text{ N} \cdot \text{mm}^{-2}$), a maksymalna prędkość skracania mięśni zewnątrzgałkowych jest o około 40% wyższa od najszybszych mięśni kończyn [1, 3, 9, 11].

Mniejsza wartość siły generowanej przez mięśnie zewnątrzgałkowe wynikać może z niższych wartości siły rozwijanej przez pojedyncze połączenie aktomiozynowe, z krótszego czasu trwania fazy cyklu mostków, w którym główka miozyny jest silnie związana z aktyną bądź też z niższej liczby główek miozyny związanych z aktyną w czasie generowania siły [22, 35, 51, 75]. Wysoka prędkość skracania mięśni zewnątrzgałkowych jest związana z większym tempem relaksacji, które jest odzwierciedleniem szybkości odłączania główek miozyny od aktyny [51].

W obrębie mięśni zewnątrzgałkowych więcej pracy mechanicznej związanej z poruszaniem gałką oczną wykonuje warstwa oczodołowa [46]. Stąd prawdopodobnie większa liczba włókien z ekspresją wolnych izoform łańcuchów ciężkich miozyny w obrębie warstwy oczodołowej w porównaniu z warstwą bezpośrednio przylegającą do gałki ocznej [71]. Ponadto w obrębie części dystalnej warstwy oczodołowej mięśni zewnątrzgałkowych stwierdza się obecność izoform MyHC-emb i MyHC-pn, których ekspresja w mięśniach szkieletowych jest ograniczona do procesu rozwoju i regeneracji [56, 59]. Ostatnio wykazano w warstwie oczodołowej zróżnicowanych mięśni zewnątrzgałkowych obecność komórek satelitarnych w stanie aktywnym, co potwierdzałoby tezę o ciągłym procesie przebudowy pewnej populacji włókien w odpowiedzi na mechaniczne rozciąganie [6, 34].

Należy podkreślić, że cechą charakterystyczną włókien mięśniowych mięśni zewnątrzgałkowych jest występowanie włókien hybrydowych, w których występuje więcej niż jedna izoforma łańcuchów ciężkich miozyny w obrębie włókna [31, 52, 71]. W typowych, zróżnicowanych mięśniach szkieletowych przeważają włókna, w których z reguły występuje ekspresja jednego z trzech rodzajów łańcucha ciężkiego miozyny (włókno typu I z ekspresją MyHC I; włókno typu IIA z ekspresją MyHC IIA; włókno typu IIX z ekspresją MyHC IIX) lub dwóch rodzajów łańcucha ciężkiego miozyny (włókno typu IIX z ekspresją MyHC IIA i MyHC IIX) [55]. Zmiana w poziomie ekspresji łańcuchów ciężkich miozyny w zróżnicowanych włóknach mięśniowych zachodzi np. w wyniku zwiększenia lub redukcji obciążenia mechanicznego [19, 20], odnerwienia [59], zastosowania elektrycznej stymulacji [45] czy też zmian stężenia hormonów [25].

Duża częstotliwość wyładowań motoneuronu okoruchowego, niski wskaźnik unerwienia oraz różnorodność izoform łańcuchów ciężkich miozyny, jak i obecność licznych włókien hybrydowych pozwala na lepszą kontrolę narastania siły w mięśniach zewnątrzgałkowych w porównaniu z mięśniami szkieletowymi [46]. Ponadto obecność zarówno SERCA 1a, jak i SERCA 2a w przeważającej liczbie włókien mięśniowych (w przeciwieństwie do mięśni szkieletowych kończyn, gdzie SERCA 1a występuje w siateczce sarkoplazmatycznej włókien szybko kurczliwych, a SERCA 2a występuje w siateczce sarkoplazmatycznej włókien wolno kurczliwych) świadczyć może o konieczności zapewnienia wyjątkowo sprawnej regulacji tempa relaksacji mięśni zewnątrzgałkowych [29].

Mięśnie zewnątrzgałkowe nie są podatne na ogólnie mięśniowe procesy chorobowe, takie jak dystrofia Duchenne'a czy Beckera, natomiast wykazują one szczególną podatność na inne choroby, tj. miopatie oczne (pierwotna miopatia oczna, dystrofia gardłowo-oczna, zespół Kearnsa-Sayrego) [34, 37]. Jedną z możliwych przyczyn różnej podatności na choroby mięśni poprzecznie prążkowanych, jest odmienne pochodzenie mięśni zewnątrzgałkowych (niesegmentowana mezoderma głowowa) i mięśni szkieletowych (mezoderma segmentowana) [40]. Pochodzenie mięśni zewnątrzgałkowych nie tłumaczy jednakże w pełni oporności mięśni zewnątrzgałkowych na dystrofinopatie, w tym na najczęściej występującą dystrofię Duchenne'a. Prawdopodobnie istotną rolę w oporności mięśni zewnątrzgałkowych na zmiany dystroficzne włókien mięśniowych odgrywa możliwość syntezy w miocytach mięśni zewnątrzgałkowych utrofiny, białka homologicznego do dystrofiny [47, 54]. We włóknach mięśni prążkowanych znacząca ekspresja utrofiny występuje w okresie płodowym oraz w procesie regeneracji włókien, podczas gdy w mięśniu w pełni zróżnicowanym stwierdza się niewielkie ilości tego białka w złączu mięśniowo-ścięgnistym oraz w złączu nerwowo-mięśniowym [54]. Uważa się, że w mięśniach zewnątrzgałkowych utrofina zastępuje dystrofinę w kompleksie dystrofinowo-glikoproteinowym (ang. *dystrophin-glycoprotein complex*, *DGC*) przejmując rolę dystrofiny w stabilizacji błony komórkowej miocytu w czasie cyklu skurczowo-rozkurczowego, co przeciwdziałać może zmianom patologicznym w miocytach [10, 47, 54].

Poszukiwanie przyczyn oporności mięśni zewnątrzgałkowych na dystrofinopatie obejmujące mięśnie szkieletowe może być pomocne w znalezieniu odpowiedniej terapii tych schorzeń [47].

VII. UWAGI KOŃCOWE

Rodzina eukariotycznych białek miozyny obejmuje 18 klas białek zaangażowanych w różne formy ruchu komórki [67]. Wspólną cechą miozyn jest obecność jednego bądź dwóch identycznych łańcuchów ciężkich miozyny o masie ok. 110 do 250 kDa oraz jednego bądź więcej łańcuchów lekkich miozyny o masie ok. 15 do 20 kDa [67]. Prawdopodobnie miozyny konwencjonalne (klasa II) zdolne do tworzenia filamentów oraz niekonwencjonalne, monomeryczne miozyny (klasa I) stanowiły ewolucyjnie najwcześniejszą grupę miozyn [30, 67].

Filogenetycznie gen MYH13, kodujący „super” szybką izoformę MyHC-eom reprezentuje linię genów, które pojawiły się w rozwoju jeszcze przed genami związanymi z rozwojem mięśni (MyHC-emb i MyHC-pn) [5]. Prawdopodobnie ekspresja genu MYH13 w mięśniach zewnątrzgałkowych jest włączona w szerszy program rozwojowy związany nie tylko z rozwojem mięśni zewnątrzgałkowych, ale również z rozwojem procesu widzenia [5].

Eksperymentalnie wykazano, że brak bodźców wzrokowych w ważnym, początkowym etapie rozwoju procesu widzenia prowadzi do istotnego spadku ekspresji tkankowo specyficznego genu kodującego super szybką izoformę MyHC-eom w mięśniach zewnątrzgałkowych [7]. Zatem rozwój mięśni zewnątrzgałkowych jest związany z rozwojem procesu widzenia, a zaburzenia procesu widzenia w początkowym

etapie rozwoju prowadzą do zmian w poziomie ekspresji łańcuchów ciężkich miozyny w mięśniach zewnątrzgałkowych [7].

LITERATURA

- [1] ASMUSSEN G, BECKERS-BLEUKX G, MARECHAL G. The force-velocity relation of the rabbit inferior oblique muscle; influence of temperature. *Pflugers Arch* 1994; **426**: 542–547.
- [2] BOTTINELLI R, BETTO R, SCHIAFFINO S, REGGIANI C. Unloaded shortening velocity and myosin heavy chain and alkali light chain isoform composition in rat skeletal muscle fibres. *J Physiol* 1994; **478**: 341–349.
- [3] BOTTINELLI R, REGGIANI C. Human skeletal muscle fibres: molecular and functional diversity *Prog Biophys Mol Biol* 2000; **73**: 195–262.
- [4] BRIGGS MM, SCHACHAT F. Early specialization of the superfast myosin in extraocular and laryngeal muscles. *J Exp Biol* 2000; **203**: 2485–2494.
- [5] BRIGGS MM, SCHACHAT F. The superfast extraocular myosin (MYH13) is localized to the innervation zone in both the global and orbital layers of rabbit extraocular muscle. *J Exp Biol* 2002; **205**: 3133–3142.
- [6] BRUECKNER JK, ITKIS O, PORTER JD. Spatial and temporal patterns of myosin heavy chain expression in developing rat extraocular muscle. *J Muscle Res Cell Motil* 1996; **17**: 297–312.
- [7] BRUECKNER JK, PORTER JD. Visual system maldevelopment disrupts extraocular muscle-specific myosin expression. *J Appl Physiol* 1998; **85**: 584–592.
- [8] CARROLL S, NICOTERA P, PETTE D. Calcium transients in single fibers of low-frequency stimulated fast-twitch muscle of rat. *Am J Physiol* 1999; **277**: C1122–C1129.
- [9] CLOSE RJ, LUFF AR. Dynamic properties of inferior rectus muscle of the rat. *J Physiol* 1974; **236**: 259–270.
- [10] COHN RD, CAMPBELL KP. Molecular basis muscular dystrophies. *Muscle Nerve* 2000; **23**: 1456–1471.
- [11] COOPER S, ECCLES JC. The isometric responses of mammalian muscles. *J Physiol* 1930; **69**: 377–385.
- [12] D'ANTONA G, MEGIGHIAN A, BORTOLOTTI S, PELLEGRINO MA, RAGONA RM, STAFFIERI A, BOTTINELLI R, REGGIANI C. Contractile properties and myosin heavy chain isoform composition in single fibre of human laryngeal muscles. *J Muscle Res Cell Motil* 2002; **23**: 187–195.
- [13] DANTZIG JA, BARSOTTI RJ, MANZ S, SWEENEY HL, GOLDMAN YE. The ADP release step of the smooth muscle cross-bridge cycle is not directly associated with force generation. *Biophys J* 1999; **77**: 386–397.
- [14] DĄBROWSKA R. Molekularne mechanizmy zależnej od Ca²⁺ regulacji skurczu różnych typów mięśni. *Post Biochem* 1996; **42**: 195–203.
- [15] DĄBROWSKA R, STĘPKOWSKI D. Wpływ łańcuchów lekkich miozyny na jej funkcjonowanie. *Post Biochem* 1997; **43**: 143–150.
- [16] ENDERLE JD. Neural control of saccades. *Prog Brain Res* 2002; **140**: 21–49.
- [17] GOLDBERG SJ, SHALL MS. Motor units of extraocular muscles: recent findings. *Prog Brain Res* 1999; **123**: 221–232.
- [18] GOLDHAMER DJ, FAERMAN A, SHANI M, EMERSON CP. Regulatory elements that control the lineage-specific expression of myoD. *Science* 1992; **256**: 538–542.
- [19] GOLDSPINK G. Changes in muscle mass and phenotype and the expression of autocrine and systemic growth factors by muscle in response to stretch and overload. *J Anat* 1999; **194**: 323–334.
- [20] GOLDSPINK G. Gene expression in skeletal muscle. *Biochem Soc Trans* 2002; **30**: 285–290.
- [21] HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ I. Rola elektromiografii w diagnostyce chorób mięśni. [w] Hausmanowa-Petrusewicz I [red.] Choroby nerwowo-mięśniowe. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN 1999: 26–62.
- [22] HE Z-H, BOTTINELLI R, PELLEGRINO MA, FERENCZI MA, REGGIANI C. ATP consumption and efficiency of human single muscle fibers with different myosin isoform composition. *Biophys J* 2000; **79**: 945–961.
- [23] HEANUE TA, RESHEF R, DAVIS RJ, MARDON G, OLIVER G, TOMAREV S, LASSAR AB, TABIN CJ. Synergistic regulation of vertebrate muscle development by Dach2, Eya2, and Six1, homologs of genes required for Drosophila eye formation. *Genes Dev* 1999; **13**: 3231–3243.
- [24] HESS A. Vertebrate slow muscle fibers. *Physiol Rev* 1970; **50**: 40–62.

- [25] JAKUBIEC-PUKA A, CIECHOMSKA I, MACKIEWICZ U, LANGFORD J, CHOMONTOWSKA H. Effect of thyroid hormone on the myosin heavy chain isoforms in slow and fast muscles of the rat. *Acta Biochim Pol* 1999; **46**: 823–835.
- [26] JUNG HH, LIEBER RL, RYAN AF. Quantification of myosin heavy chain mRNA in somatic and branchial arch muscles using competitive PCR. *Am J Physiol* 1998; **275**: C68–C74.
- [27] KILARSKI W, BIGAJ J. Organization and fine structure of extraocular muscles in *Carassius* and *Rana*. *Z Zellforsch* 1969; **94**: 194–204.
- [28] KJELGREN D, THORNELL LE, ANDERSEN J, PEDROSA-DOMELLÖF F. Myosin heavy chain isoforms in human extraocular muscles. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; **44**: 1419–1425.
- [29] KJELGREN D, RYAN M, OHLENDIECK K, THORNELL LE, PEDROSA-DOMELLÖF F. Sarco(endoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPases (SERCA1 and -2) in human extraocular muscles. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; **44**: 5057–5062.
- [30] KORN ED. Coevolution of head, neck, and tail domains of myosin heavy chains. *Proc Natl Acad Sci* 2000; **97**: 12559–12564.
- [31] KRANJC BS, SKETELJ J, D'ALBIS A, AMBROZ M, ERZEN I. Fibre types and myosin heavy chain expression in the ocular medial rectus muscle of the adult rat. *J Muscle Res Cell Motil* 2000; **21**: 753–761.
- [32] KRZYSTKOWA K, KUBATKO-ZIELIŃSKA A, PAJAŁKOWA J, NOWAK-BRYGOWA H. Mechanizm ruchów gałek ocznych. [w] Widłak-Piernikowa T [red.] Choroba zezowa. Rozpoznawanie i leczenie. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL 1997: 53–65.
- [33] LARSSON L, MOSS RL. Maximum velocity of shortening in relation to myosin isoform composition in single fibres from human skeletal muscles. *J Physiol* 1993; **472**: 595–614.
- [34] McLOON LK, WIRTSCHAFTER J. Activated satellite cells in extraocular muscles of normal adult monkeys and humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; **44**: 1927–1932.
- [35] M LI ZB, ROSSMANITH GH, HOH JFY. Cross-bridge kinetics of rabbit single extraocular and limb muscle fibers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; **41**: 3770–3774.
- [36] LOWEY S, WALLER GS, TRYBUS KM. Skeletal muscle myosin light chains are essential for physiological speeds of shortening. *Nature* 1993; **365**: 454–456.
- [37] LUCAS CA, RUGHANI A, HOH JFY. Expression of extraocular myosin heavy chain in rabbit laryngeal muscle. *J Muscle Res Cell Motil* 1995; **16**: 368–378.
- [38] MAJERCZAK J, DUDA K, ŻOŁĄDŹ J.A. Wpływ unerwienia, czynników hormonalnych i mechanicznych na ekspresję izoform miozyny w mięśniach szkieletowych. *Folia Med Cracov* 2001; **XLII**: 89–104.
- [39] NIEZAŃSKI K. Regulacja ekspresji genów miozyny mięśniowych ssaków. *Post Biochem* 1999; **45**: 12–20.
- [40] NODEN DM, MARCUCIO R, BORYCKI AG, EMERSON CP. Differentiation of avian craniofacial muscles: I. Patterns of early regulatory gene expression and myosin heavy chain synthesis. *Dev Dyn* 1999; **216**: 96–112.
- [41] PALACZ O. Zmysł wzroku. [w] Traczyk WZ, Trzebski A. [red.] Fizjologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2001: 100–120.
- [42] PALMITER KA, TYSKA MJ, DUPUIS DE, ALPERT NR, WARSHAW DM. Kinetic differences at the single molecule level account for the functional diversity of rabbit cardiac myosin isoforms. *J Physiol* 1999; **519**: 669–678.
- [43] PIERROT-DESEILLIGNY C, MILEA D, MÜRI RM. Eye movement control by the cerebral cortex. *Curr Opin Neurol* 2004; **17**: 17–25.
- [44] PETTE D, STARON RS. Mammalian skeletal muscle fiber type transitions. *Int Rev Cytol* 1997; **170**: 143–223.
- [45] PETTE D, VRBOVA G. What does chronic electrical stimulation teach us about muscle plasticity? *Muscle Nerve* 1999; **22**: 666–677.
- [46] PORTER JD, BAKER RS, RAGUSA RJ, BRUECKNER JK. Extraocular muscles: basic and clinical aspects of structure and function. *Surv Ophthalmol* 1995; **39**: 451–484.
- [47] PORTER JD, MERRIAM AP, KHANNA S, ANDRADE FH, RICHMONDS CR, LEAHY P, CHENG G, KARATHANASIS P, ZHOU X, KUSNER LL, ADAMS ME, WILLEM M, MAYER U, KAMINSKI HJ. Constitutive properties, not molecular adaptations, mediate extraocular muscle sparing in dystrophic *mdx* mice. *FASEB J* 2003; **17**: 893–925.
- [48] REGGIANI C, BOTTINELLI R, STIENEN GJM. Sarcomeric Myosin Isoforms: Fine Tuning of a Molecular Motor. *News Physiol Sci* 2000; **15**: 26–33.
- [49] ROBINSON DA. Oculomotor unit behavior in the monkey. *J Neurophysiol* 1970; **33**: 393–403.
- [50] ROME LC, SYME DA, HOLLINGWORTH S, LINDSTEDT SL, BAYLOR SM. The whistle and the rattle: the design of sound producing muscles. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; **93**: 8095–8100.

- [51] ROME LC, COOK C, SYME DA, CONNAUGHTON MA, ASHLEY-ROSS M, KLIMOV A, TIKUNOV B, GOLDMAN YE. Trading force for speed: why superfast crossbridge kinetics leads to superlow forces. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; **11**: 5826–5831.
- [52] RUBINSTEIN NA, HOH JFY. The distribution of myosin heavy chain isoforms among rat extraocular muscle fiber types. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; **41**: 3391–3398.
- [53] RUDNICKI MA, SCHNEGELSBERG PN, STEAD RH, BRAUN T, ARNOLD HH, JAENISCH R. MyoD or Myf-5 is required for the formation of skeletal muscle. *Cell* 1993; **75**: 1351–1359.
- [54] RYBAKOVA IN, PATEL JR, DAVIES KE, YURCHENKO PD, ERVASTI JM. Utrophin binds laterally along actin filaments and can couple costameric actin with sarcolemma when overexpressed in dystrophin-deficient muscle. *Mol Biol Cell* 2002; **13**: 1512–1521.
- [55] SARGEANT AJ. Neuromuscular determinants of human performance. [w] Whipp BJ, Sargeant AJ [red.] Physiological determinants of exercise tolerance in humans. London: Portland Press 1999: 13–28.
- [56] SARTORE S, GORZA L, SCHIAFFINO S. Fetal myosin heavy chains in regenerating muscle. *Nature* 1982; **298**: 294–296.
- [57] SARTORE S, MASCARELLO F, ROWLERSON A, GORZA L, AUSONI S, VIANELLO M, SCHIAFFINO S. Fibre types in extraocular muscles: a new myosin isoform in the fast fibres. *J Muscle Res Cell Motil* 1987; **8**: 161–172.
- [58] SCHACHAT F, BRIGGS MM. Phylogenetic implications of the superfast myosin in extraocular muscles. *J Exp Biol* 2002; **205**: 2189–2201.
- [59] SCHIAFFINO S, GORZA L, PITTON G, SAGGIN L, AUSONI S, SARTORE S, LOMO T. Embryonic and neonatal myosin heavy chain in denervated and paralyzed rat skeletal muscle. *Dev Biol* 1988; **127**: 1–11.
- [60] SCHIAFFINO S, REGGIANI C. Molecular diversity of myofibrillar proteins: gene regulation and functional significance. *Physiol Rev* 1996; **76**: 371–423.
- [61] SCIOTE JJ, MORRIS TJ, HORTON MJ, BRANDON CA, ROSEN C. Unloaded shortening velocity and myosin heavy chain variations in human laryngeal muscle fibers. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002; **111**: 120–127.
- [62] SHRAGER JB, DESJARDINS PR, BURKMAN JM, KONIG SK, STEWART DR, SU L, SHAH MC, BRICKLIN E, TEWARI M, HOFFMAN R, RICKELS MR, JULLIAN EH, RUBINSTEIN NA, STEDMAN HH. Human skeletal myosin heavy chain genes are tightly linked in the order embryonic-IIa-IIb/x-ILb-perinatal-extraocular. *J Muscle Res Cell Motil* 2000; **21**: 345–355.
- [63] SPUDICH JA. How molecular motors work. *Nature* 1994; **372**: 515–518.
- [64] STRZELECKA-GOŁASZEWSKA H. Molekularny mechanizm generacji siły (ruchu) przez aktomiozynę. *Post Biochem* 1999; **42**: 185–194.
- [65] SUGIURA S, KOBAYAKAWA N, FUJITA H, YAMASHITA H, MOMOMURA S, CHAEN S, OMATA M, SUGI H. Comparison of unitary displacements and forces between 2 cardiac myosin isoforms by the optical trap technique: molecular basis for cardiac adaptation. *Circ Res* 1998; **82**: 1029–1034.
- [66] TAJBAKSH S, ROCANCOURT D, COSSU G, BUCKINGHAM M. Redefining the genetic hierarchies controlling skeletal myogenesis: Pax-3 and Myf-5 act upstream of MyoD. *Cell* 1997; **89**: 127–138.
- [67] THOMPSON RF, LANGFORD GM. Myosin superfamily evolutionary history. *Anat Rec* 2002; **268**: 276–289.
- [68] TUPLING AR, GREEN HJ, ROY BD, GRANT S, OUYANG J. Paradoxical effects of prior activity on human sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase response to exercise. *J Appl Physiol* 2003; **95**: 138–144.
- [69] VANBUREN P, WALLER GS, HARRIS DE, TRYBUS KM, WARSHAW DM, LOWEY S. The essential light chain is required for full force production by skeletal muscle myosin. *Proc Natl Acad Sci* 1994; **91**: 12403–12407.
- [70] VON NOORDEN GK, CAMPOS EC. Physiology of the ocular movement. [w] Lampert R [red.] Binocular Vision and Ocular Motility. St. Louis: Mosby 2002: 52–84.
- [71] WASICKY R, ZIYA-GHAZVINI F, BLUMER R, LUKAS JR, MAYR R. Muscle fiber types of human extraocular muscles: a histochemical and immunohistochemical study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; **41**: 980–990.
- [72] WEISS A, SCHIAFFINO S, LEINWAND LA. Comparative sequence analysis of the complete human sarcomeric myosin heavy chain family: implications for functional diversity. *J Mol Biol* 1999; **290**: 61–75.
- [73] WEISS S, ROSSI R, PELLEGRINO MA, BOTTINELLI R, GEEVES MA. Differing ADP release rates from myosin heavy chain isoforms define the shortening velocity of skeletal muscle fibers. *J Biol Chem* 2001; **49**: 45902–45908.
- [74] WINEGRAD S. How actin-myosin interactions differ with different isoforms of myosin. *Circ Res* 1998; **82**: 1109–1110.

- [75] WOLEDGE RC, CURTIN NA, HOMSHER E. Crossbridge theories of muscle contraction. [w] Energetic aspects of muscle contraction. London: Academic Press 1985: 277–308.
- [76] WU YZ, CRUMLEY RL, ARMSTRONG WB, CAIOZZO VJ. New perspectives about human laryngeal muscle: single-fiber analyses and interspecies comparisons. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; **126**: 857–864.
- [77] ZAWADOWSKA B. Ultrastructural characteristic of extrinsic eye muscles of the carp (*Cyprinus carpio* L.) and Pike (*Esox lucius* L.). *Z Mikrosk Anat Forsch* 1988; **102**: 796–810.
- [78] ŻOŁĄDŹ JA. Wydolność fizyczna człowieka. [w] Górski J [red.] Fizjologiczne podstawy wysiłku fizycznego. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2001: 456–522.

Redaktor prowadzący – Wincent Kilarski

Otrzymano: 05.01.2005 r.

Przyjęto: 14.04.2005 r.

Al. Jana Pawła II 78, 31-571 Kraków,

e-mail: wfmajerc@cyf-kr.edu.pl