



MIOSZTATIN MUTÁCIÓK HATÁSA AZ ÁLLATI SZERVEZETEKRE, KÜLÖNÖS TEKINTETTEL A HÚSMARHÁKRA

CSÜRHÉS TAMÁS ISTVÁN¹- MIKÓ EDIT²-TÖRÖK MÁRTON³- SZABÓ
FERENC¹

¹Széchenyi István Egyetem, Mezőgazdaság- és Élelmiszertudományi Kar; ²Szegedi Tudományegyetem Mezőgazdasági Kar; ³Magyar Charolais Tenyésztők Egyesülete

ÖSSZEFOGLALÓ

A miosztatinok az izomnövekedés negatív regulátorai. Amennyiben valamilyen mutáció lép fel a gén felépítésében, úgy vagy részlegesen, vagy teljesen funkcióját veszítheti. Ennek okán a carcass súlyára, az izomzat mennyiségére (hipertrófia) és minőségére, valamint egyéb, jelentős értékmérő tulajdonságokra is hatással van, mint az elléslefolyás, vagy a szaporaság. A miosztatin mutációk több gerinces fajban is megfigyelhetők. A mutáns allélok más-más mértékben befolyásolják a csontfinomságot, a növekedési erélyt. A miosztatin mutációk vizsgálata kiemelten fontos a tenyésztés számára, hiszen szerteágazó hatásai miatt jelentősen befolyásolni képesek a szarvasmarhák értékmérő tulajdonságait, ezáltal a gazdaságosságot kisebb-nagyobb mértékben pozitív vagy negatív irányba billenteni. A szemleciikk az eddigi fontosabb nemzetközi kutatások eredményeit összegzi.

Kulcsszavak: génmutáció, miosztatin, culard, hipertrofia, charolais, izom, hús

BEVEZETÉS

A genomikai tenyésztértékbecslés alkalmazása lehetővé teszi azoknak a géneknek a meghatározását, amelyek a kvantitatív tulajdonságok kialakításában szerepet játszanak fenotípusos tulajdonságokra, a genetikai terheltségekre, ill. a letális génekre vonatkozó adatok elemzése segítheti egy-egy tenyésztési döntés meghozatalát. Mint minden

állattenyésztési ágazatban, így a szarvasmarha-tenyésztésben is kiemelten fontos szempont a hatékonyság. Célunk, hogy megnöveljük az egyedi és a populációsintű hústermelő képességet, azaz a reprodukció és a hústermelő képesség maximalizálására kell törekednünk.

Egyes húskihozatal javító miosztatin mutációk ronthatják a szaporodásbiológiai mutatókat, ezért fontos, hogy az említett mutatók romlása nélkül érjünk el nagyobb húskihozatalt.

Egyéb genetikai terheltségek tekintetében a legtöbb egyed hazánkban az ataxia, a vakság és a fehér üsző betegség terheli, ami egyébiránt arányaiban azonos mértékű a francia charolais populációéval.

Az immár rendelkezésre álló információk alapján tudatos előszelekcióra van lehetőség, amivel hatékonyabbá tehető a tenyésztés, ugyanis a várhatóan rosszabb teljesítményű, genetikai terheltségekkel bíró; közvetlen, vagy közvetett módon termelékenységet rontó egyedek kikerülnek a potenciális tenyészállatok köréből.

Hosszútávú és következetes munka során pedig akár meg is szüntethető, de mindenképpen minimálisra szorítható a genetikailag terhelt egyedek részaránya a hazai charolais populációban.

A MIOSZTATINOK ÉS SZEREPÜK AZ ÁLLATVILÁGBAN

A miosztatinok alapvetően az izom növekedésének negatív regulátoraként működnek. A miosztatint kódoló gént 1997-ben Si-Jin Lee és Alexandra McPherron genetikusok fedezték fel. Munkájuk során létrehozták a „mighty mice”-t, azaz a dupla izmoltságú egeret, amelyből hiányzik az izomrostok számának meghatározásában szerepet játszó gén, minek következtében nagyságrendileg kétszer annyi izom jött létre ezeken az egereken, mint a normál, nem hordozó egyedeken (Lee, 1997). Tanulmányukban részletezték, hogy a mutáns egyedek súlya két-háromszorosa a nem mutáns egyedekének, de a méretük azonos, az egyetlen különbséget a vázizomzat fejlettsége jelentette közöttük.

A miosztatin gén kódolásának összehasonlítása során megállapításra került, hogy több mint 20 gerinces fajba „másolódott le”, azaz kimutatásra került a GDF-8, a „growth differentiation factor”, amit ma már hivatalosan miosztatin néven ismert.

Jelenléte ezen okból kifolyólag erősen konzerváltnak tekinthető. McPherron és Lee először 1997-ben 9 fajban mutatta ki (*McPherron és mtsai, 1997; Maccatrozzo és mtsai, 2001; Radaelli és mtsai, 2003; Gu és mtsai, 2004; Gregory és mtsai, 2004*).

Jeanplong és mtsai (2000) összevetették a humán és szarvasmarha MSTN lókuszekat, azok struktúráját, hogy megítélik, mennyire voltak azok konzervatívak az evolúció során. Megállapították, hogy mind a szarvasmaha, mind a humán miosztatin gén esetében három exon és két intron található meg. Ráadásul az intron-exon határvonalak és azok helyei egyaránt konzerválódtak a két faj MSTN génjében.

Az MSTN mutációk természetes formában több gerinces fajban is megtalálhatóak: az emberben, több szarvasmarhafajtában, valamint juhokban és egyes kutyákban is. Ugyancsak előfordul több sertésfajtában is, mint például a belga pietrain, a nagyfehér, vagy a meishan sertésekben.

Megállapították, hogy a hús márványozottsága, a bőr alatti zsír vastagsága csökkent, ugyanakkor nőtt a sovány hús termelése pietrain és nagyfehér, keresztezésük esetében (*Stinckens és mtsai, 2008*).

Guimaraes és mtsai (2007) szintén végeztek vizsgálatokat a sertésben található miosztatinok expressziójáról. Megállapították, hogy a porhanyósság és saftosság kivételével szinte minden értékmérő szempontban rontja a hús minőségét, mint például a főzési veszteség, márványozottság, íz, vágás utáni pH-értékek alakulása stb.

A juhállományokban, főként a texel, suffolk és charollais terminál fajták esetében találtak MSTN mutációkat, melyek kedvezően hatnak az izmoltsági paraméterekre, valamint a hátsó negyed testtömegére (*Hadjipavlou, 2008, Clop, 2006*).

Mosher és mtsai (2007) vizsgálták az angol szalon agarak (whippet) genomját, és a „bully” típus egyedeiben két bázispáros deléciót fedeztek fel az MSTN harmadik exonjában, ami a 313. aminosav korai stop kodonjához vezet. Ebből kifolyólag funkcióját veszítette a miosztatin.

Megvizsgálták a nem hordozó, a hetero- és homozigóta MSTN mutáns egyedek testméreteit és verseny-teljesítményét. Megállapítást nyert, hogy a testtömeg-magasság index, a nyak és mellkas körmérete paraméterekben a nem hordozó (mh: +/+) egyedek lényegesen szerényebb méretekkel rendelkeznek mind a heterozigóta (mh:mh/+), mind a homozigóta (mh: mh/mh) társaik.

A mellkas, valamint a nyak körméretének mediánjai a vizsgálatban a szukák esetében 10-10cm-el meghaladják a nem hordozók eredményeit a homozigóta hordozókéi, valamint a versenyteljesítményük is nőtt a többlet izomzatnak köszönhetően.

Az angol telivérek versenyteljesítményében is kiemelten fontos szerepet játszik a miosztatin. A homozigóta hordozó egyedek sprint távokon (1000-1400m), a heterozigóta hordozók a középtávon sikeresebbek (1400-2000m). A miosztatin mutációt nem hordozó egyedek a 2000 méternél hosszabb távokon teljesítettek jól (*Hill és mtsai, 2010; Tozaki és mtsai, 2010*).

Humán vonatkozásban az egyik legérdekesebb beszámolót 2004-ben tették közzé a New England Journal of Medicine folyóiratban, *Schuelke* és munkatársai. Egy korábban versenyszerűen sportoló nő életet adott kisfiának, aki természetes úton fogant, és a terhesség normális módon folyt le. A gyermek születési súlya 75 percentilis volt (azaz 100 született gyermekből 75. legnagyobb volt). Az újszülött vizsgálatánál vették észre, hogy extrém izomzattal rendelkezik a combjain, valamint a vállain.

A vizsgálatok minden hormonális és glikémiás zavart kizártak, és megerősítették, hogy a hiperizmolság kiváltója egy MSTN mutáció. A gyermek egészségesen fejlődött, és 4,5 éves korában egyenes kézzel, vízszintesen képes volt tartani két darab, 3 kg-os súlyzót.

LABORATÓRIUMI ÉS EGYÉB ÁLLATOKKAL VÉGZETT VIZSGÁLATOK EREDMÉNYEI

A húskihozatal javításában a sertésnél CRISPR/Cas9 génszerkesztő rendszer (konkrét helyeken mutációkat hozhat létre a genomban) segítségével módosították a miosztatin gént, aminek következtében elvesztette szabályozó szerepét az izomnövekedésben (*Wang és mtsai, 2015*).

A csirkehús-termelés fokozására is végeztek/végeznek kísérleteket, „MSTN-knockout” (MSTN-KO) eljárást alkalmazva (d10a-cas9 nikase), melynek során arra az eredményre jutottak, hogy már a 18. héten 200g-mal többlet nyomnak a „vad típusú” versenytársaiknál, illetve az izomtömeg 13,9% -95,1% -kal volt magasabb a KO csirkékben, mint a kontroll csoportban (*Gap-Don Kim és mtsai, 2020*).

Guo és mtsai (2016) szintén Cas9 rendszer segítségével végeztek génszerkesztést. Embriókat nyertek nyulakból és kecskékből, majd az embrionális fejlődés morula fázisában mikroinjektálták az embriókat az idegen mRNS -el.

Az embrióbeültetés után egy része az anyáknak elvetélt, a megszületett ivadékok egy részét pedig eutanáziában kellett részesíteniük, gyenge egészségi állapotukra tekintettel. A megszületett nyulak 41%-ban abnormálisan nagy nyelvvel rendelkeztek. A halva született ivadékok tömege kétszerese volt az életben maradt egyedekének.

A megmaradt MSTN-KO nyulak testtömege és izmai jóval meghaladták a kontrollcsoport egyedein mért értékeket. A musculus biceps például a teljes testtömeg 0,4%-át tette ki a nem hordozó-, és 0,8%-át a hordozó egyedek esetében.

Ugyanezek a kutatók, ugyanebben a tanulmányban tették közzé eredményeiket a MSTN-KO kecskékkel kapcsolatban. 18 embriót ültettek be, 5 recipiensbe. Az embriótranszfer utáni 30. napon 3 anyakecske maradt vemhes, ám ezekből egy elvetélt a 120. napon, a másik két recipiens megellett, és 4 egészséges kecske, 1 gida és 3 gödölye jött világra (egy hármásiker, és egy egyedüli). Egy előző kísérletükre is hivatkoztak, ahol azonban 5-ből 4 kecske elpusztult.

A legfontosabb, hogy először szolgáltatott közvetlen bizonyítékot arra, hogy az MSTN-KO rendellenességeket okozott a génszerkesztett állatokban, ami azt sugallta, hogy az MSTN-KO nem lehet ideális mód a nyulak, kecskék, sertések izomtömegének javítására (*Guo és mtsai, 2016*).

HÚSMARHÁKKAL VÉGZETT VIZSGÁLATOK EREDMÉNYEI

„A miosztatin fehérjét kódoló gén a szarvasmarha 8. kromoszómáján található, 3 exonból és 2 intronból áll. Az exonok egy 375 aminosavból álló látens (lappangó, inaktív) proteint kódolnak, amely jelentős utólagos módosításon megy keresztül annak érdekében, hogy biológiailag aktívvá váljon.” (*Aiello 2018, Kusza 2019, Spiller és mtsai 2002*).

Charlier (1995) lokalizálta az *mh*(muscular hypertrophy) lókuszt a 2. kromoszómán, s ezzel erős bizonyítékkal alátámasztotta azt az elképzelést, miszerint a szarvasmarha duplaizmolt fenotípusának előidézője egy gén, melynek öröklésmenete autoszomális.

McPherron és mtsai (1997) a fehér-kék belga és a piedmontese fajtáknál végeztek vizsgálatokat, ugyanis ezen fajták erőteljesebb izomzattal rendelkeztek a többi szarvasmarha fajtához képest. A piedmontese fajta esetében a 3. exonon található Missense-mutációt mutattak ki (nukleotid pontmutáció aminosavcserét eredményező változása), melynek eredményeképp a fehérje érett régiójában a tirozin cisztinnel helyettesítődik (C313Y) (*McPherron és mtsai, 1997*).

Megállapították, hogy nem az izomrostok száma növekszik inkább, hanem azok keresztmetszete. Felismerték, hogy az MSTN mutáció a TGF β (Transforming Growth Factor beta family) szupercsalád tagjaként felelős a hipertrofiáért, ez a fehérje elnyomja a myogén sejtek differenciálódását és szaporodását (*Grobet és mtsai, 1997*).

Nem sokkal ezután alátámasztotta ezt egy, az imént említettektől független kutatócsoport vizsgálata is, hogy valóban az mh lókuszhoz kapcsolódott az újonnan felfedezett fehérje (*Smith és mtsai, 1997*).

Az első bizonyítások során az asztúria-völgyi és fehér-kék belga szarvasmarhában pozicionális klónozás eljárással végzett kísérletben bizonyították, hogy a miosztatin-defektusok a felelősek a duplaizomlt fenotípus megjelenéséért (*Vaiman, 1999, Grobet, 1997*). Sikertült is kimutatniuk, hogy a fehér-kék belga fajta genom szekvenciájának 3. exonján egy 11 nukleotid terjedelmű deléció található (-nt821 (del11)), ami „frameshift” (kereteltolódás) mutációt okoz, és gyakorlatilag megszünteti a funkcióját.

Konstatálták, hogy a szarvasmarhában csupán 20-25%-os izomtömeg növekedés figyelhető meg, szemben az egereknél tapasztalt 200-300%-os értékekkel. Ezt a kutatók arra vezették vissza, hogy a szarvasmarha-tenyésztés során a sok éves szelekciónak köszönhetően közelebb kerültek a biológiai határokhoz, míg az egereket nem nemesítették (*Grobet, 1997*).

A hiperizomtság fenotípusos megjelenését több fajtában is leírták, és a fentebb említett kutatócsoportéhoz hasonlóan fehér-kék belga és piemonti fajtákban *Kambadur és mtsai (1997)*, a vázizomzat cca. 20%-os növekedését figyelték meg.

A Q204x mutáció esetében a 2. kromoszóma 610. nukleotidján egy citozin timinre cserélődik; a 204. aminosav glutaminra. Így az általa kódolt miosztatin hatástalan lesz, így hiperizomtságot eredményez (*Charlier és mtsai, 1995; Dunner és mtsai, 1997; Smith és mtsai, 1997*).

Allais és mtsai (2009) vizsgálták a Q204x mutáció hatását charolais vágóállatokban Franciaországban. Kimondták, hogy kis mértékben, de megbízható gyakorisággal nő a borjak születési súlya a génmutáció hatására, ám az értékes húsrészek aránya is nőtt.

Mivel ez a gén a hús mennyiségét és minőségét is befolyásolja, sőt egyéb termelési mutatókra (termékenység, elléslefolyás) is hatással van, így a szarvasmarha-tenyésztés szempontjából fontos figyelembe venni különböző mutáns alléljait (*Kusza, 2020*).

Allais és mtsai (2010) is beszámolnak a vágások során tapasztalt mennyiségi javulásról, és minőségi romlásról. Kutatása szerint romlik a márványozottság, az íz, csökken a pH és a bőr alatti faggyú vastagsága.

A hús porhanyósságát több, vágás előtti és utáni tényező is befolyásolja, de bizonyított tény, hogy az izomzat szerkezete is nagymértékben befolyásolja, mint például az izomrostok és kötőszövet felépítése, valamint a szarkomerek hossza, s az anatómiai elhelyezkedés (*Brooks és Savell, 2004; Crouse, Koohmaraie és Seideman, 1991; Palka, 2003; Torrescano és mtsai, 2003*).

A húsminőségre gyakorolt hatást *Uytterhaegen és mtsai (1994)* és *Ngapo és mtsai (2002)* is leírták, mindketten arra az eredményre jutottak, hogy az izmok kollagéntartalma csökken a heterozigóta állatok körében. Velük egybehangzó eredményt közöltek *Arnold és mtsai (2001)*, miszerint a dupla-izmoltságú állatok húsa porhanyósabb, s ezt ők is a kollagén sűrűségének csökkenésével indokolták.

Az mh gént hordozó szarvasmarhák esetében az izomzat növekedésén kívül több kutató is azonos megállapításra jutott egyéb hátrányos velejárók tekintetében: (*Hanset és mtsai, 1987; Wheeler és mtsai, 1996; Casas és mtsai, 1999*).

- -romlik a márványozottság
- -megnövekedik a születési súly
- -több nehézellés fordul elő

Az mh gén jelenlétét összefüggésbe hozták az ivari későn éréssel, az ivadékok csökkent életképességével és a tehének szaporodásbiológiai mutatóinak romlásával is (*McPherron és mtsai, 1997*).

Vissac és mtsai (1973, 1974), valamint *Hanset (1986,1991)* több kutatásukban is leírták, s azonos következtetésre jutottak, miszerint a culard jellegű tehének esetében a vemhességi idő hosszabb, ami nagyobb születési súlyt eredményez, így nagyobb a nehézellés valószínűsége, (*Wiener és mtsai 2002*).

Aggodalomra adott okot, hogy *Vissac és mtsai (1973, 1974)* eredményei szerint a dystocia mértéke 85%-volt a culard jellegű, míg 43% a nem culard tehének esetében. Ezekből a culard teheneknél 62%, a normál izomzatúaknál csupán 20% volt a császármetszések aránya.

Ezt a problémát tovább súlyosbítja a tehének esetleges nagyobb izomtömege, ami a lágy szülőtutak tágulását és a medence rugalmasságát csökkenti (*Bellinge és mtsai, 2005*).

A homozigóta hordozó egyedek nagyon kicsi eséllyel tudnak közbeavatkozás nélkül megelleni, a heterozigóta hordozók viszont nem ellenek nehezebben a miosztatin mutációt nem hordozó egyedeknél (*Hanset, 1991*).

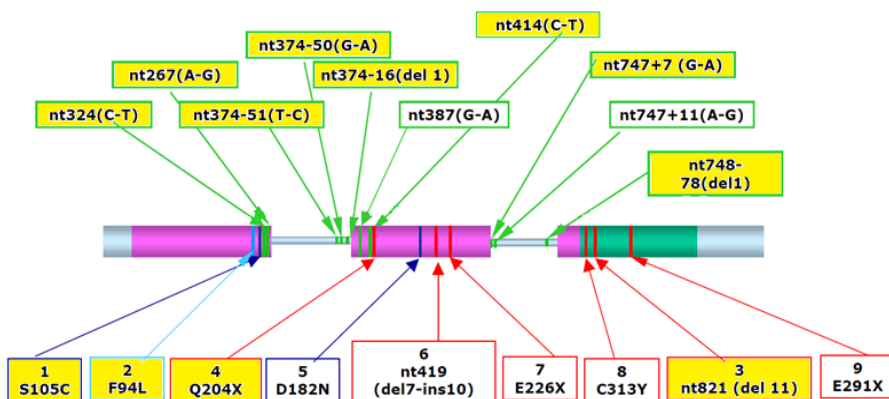
Megállapítást nyert továbbá, hogy a dupla izmoltságú állatok esetében a szív és a tüdő fejletlenebb, ezáltal a stressztűrő képességük kisebb, a légzőszervi problémák kialakulásának esélye pedig magasabb a nem hordozó egyedeknél (*Hanset, 1991*).

Oliver (1968) valamint *Halnan (1970)* vizsgálat alá vonták a culard géneket hordozók szívizomzatát és azok szerkezetét, funkcióját. Megfigyelték, hogy csökken a szív mérete, és ez összefüggésbe hozható az mh génnel.

A szarvasmarha erős izomzatát nem csupán egy, hanem (eddig ismertén) 20 különböző génvariáns befolyásolja. A mutációk közül a legerőteljesebbek az izomnövekedés szempontjából a q204x, nt821 és a C313Y. A két allélt hordozó, vagy homozigóta hordozó állatok hústermelése kiugró (*Grobet és mtsai, 1998*), megnő az eladható húsmennyiség, ami többletprofitot eredményez, csökken a hasított féltest intramuszkuláris zsírtartalma, csökken az emésztőtraktus mérete, és itt is említik a fertilitás romlását (*Arthur, 1995*).

Van azonban egy kivétel, amely az eddigi kutatások alapján nem jár a fentebb tárgyalt, nem kívánt mellékhatásokkal.

Az F94L allél egy az aminosavban létrejövő szubsztitúció, ahol a fenil-alanin helyére leucin kerül a szekvencia 94. pozíciójában. Ezt a konzervatív aminosav-szubsztitúciót számos szarvasmarhafajtában leírták, beleértve a charolais, limousine, blonde d'aquitaine és angus szarvasmarhákat (*Dunner és mtsai, 2003; Sellick és mtsai, 2006*). Emellett mérsékelt izomnövekedést eredményez a többi mutációnál, így kisebb a valószínűsége a nehézellésnek. Legnagyobb részt a limousine állományokban van jelen ez a mutáció. (*Short és mtsai, 2002*), sőt nagy részük homozigóta hordozó (*Grobet és mtsai, 1998*).



1. ábra: Az ismert myostatin mutációk elhelyezkedése húshasznú szarvasmarhákban

Figure 1: Location of known myostatin mutations in meat cattle

(Dunner, 2003).

Az F94L mutációt „köztes” hatású mutációnak tekintik, mivel az izomrostok átmérője nem változik, viszont a számuk igen, tehát hiperpláziát okoz, de fenotípusosan nem mondható annyira kiugró, mint a többi nagy hatású mutáció által előidézett izomzati hipertrófia (Sellick és mtsai, 2007). Ezt annak tulajdonítják, hogy csupán egy aminosavszubsztitúció okozza, ennek okán nem teljesen veszítette el szabályozó képességét az izomnövekedésre, differenciálódásra vonatkozóan (Esmailizadeh és mtsai, 2008). Ha teljesen elveszett volna a regulátor-funkció, akkor hasonló izomzatot eredményezne, mint például az Nt-811 (del) mutáció (Lines és mtsai, 2009).

A francia aubrac egyesület ügyvezetőjének közlése szerint az aubrac 80%-ban homozigóta és további 15% heterozigóta erre a myostatin variánsra (Domokos, 2019).

Franciaországban a közvetlen közelmúltig általában nem jelölték, hogy ezek közül a mutációk közül melyik génvariánsot hordozza az adott egyed (Géne mh:+/-). Ez a gyakorlat nem kielégítő, ugyanis nem egyforma mértékű a hatásuk, illetve egyéb fontos tulajdonságokra akár negatív hatással is lehetnek (Domokos, 2019).

Az F94L esetében minden hordozó előnyösnek számít, akár homozigóta formában is. Ezt alátámasztja a francia Institut de l’Élevage vizsgálata is, amelyet a Q204X és F94L mutáció—hatásainak vizsgálatára végeztek el 50.000 charolais egyed genomikai eredménye alapján.

Az összehasonlítás alapjául a génmutációt nem hordozó állatok teljesítménye szolgált, a vizsgálat eredményei az alábbi táblázatban láthatóak (1. táblázat).

1. táblázat. Az-F94L és Q204x mutáció-hatása a francia charolais populációban

Table 1. Effect of F94L and Q204x mutations in the French Charolais population

	Homozigóta		Heterozigóta	
	Előnyös hatás	Hátrányos hatás	Előnyös hatás	Hátrányos hatás
Q204x	DM: +25 FOS:+30	FNAIS:-6-14 DS:-21 CR:-10 Alait:-4 AFpsf:-6	DM:+8 FOS:+8	FNAIS:-3-4 DS:-4 CR:= Alait:-1 AFpsd:-1
F94L	DM:+9 FOS:+2 CR:+1 CR/AF/CS:+2-3	FNAIS:-4 DS:-2 Alait:-2	DM:+4 FOS:+1	Fnaiss:-4 DS:-2 Alait:-2 CR: =

AFpsf = funkcionális tulajdonságok (30 hónapos korban); IFNAIS= Közvetlen elléslefolyás; CRsev = Növekedés; DMsev = Izmoltság; DSsev = Vázfejlettség, ráma; FOSsev = Csontfinomság; Alait = Tejtermelő képesség

EFFECTS OF MYOSTATIN MUTATIONS ON ANIMAL ORGANISMS, ESPECIALLY ON BEEF CATTLE

CSÜRHÉS TAMÁS ISTVÁN¹- MIKÓ EDIT²-TÖRÖK MÁRTON³- SZABÓ
FERENC¹

¹ Faculty of Agricultural and Food Sciences, Szechenyi Istvan University; ² University of Szeged Faculty of Agriculture; ³ National Association of Hungarian Charolais Cattle Breeders

Myostatin is a negative regulator of muscle growth. If a mutation occurs in the structure of the gene, it loses its function either partially or completely. For this reason, it also affects the weight of the carcass, the mass (hypertrophy) and quality of the muscles, as well as other important value-measuring properties such as calving or fertility. Myostatin mutations have been observed in several vertebrate species. Mutant alleles affect bone fineness, and growth vigor, to varying degrees. Investigation of the effects of myostatin mutations is particularly important for breeding, as their ability to significantly

affect the value-measuring properties of cattle due to ~~its~~ their diversified effects, thereby tilting the cost effectiveness in a more or less positive or negative direction. The review article summarizes the main results of international research to date.

Keywords: myostatin, culard, charolais, hypertrophy, muscle

IRODALOM

Aiello, D., Patel, K. and Lasagna, E. (2018): The Myostatin gene: an overview of mechanisms of action and its relevance to livestock animals. *Animal Genetics*, 49 (6). p. 505519. ISSN 13652052

Allais, S., Levéziel, H., Payet-Duprat, N., Hocquette, J. F., Lepetit, J., Rousset, S., Renand, G. (2010): The two mutations, Q204X and nt821, of the myostatin gene affect carcass and meat quality in young heterozygous bulls of French beef breeds 1. *Journal of Animal Science*, 88 (2), 446–454.

Arnold, H., Della-Fera, M. A., & Baile, C. A. (2001): Review of myostatin history, physiology and applications. *International Archives of Bioscience*, 1014–1022.

Arthur, P. F. (1995): Double muscling in cattle: A review. *Aust. J. Agric. Res.* 46:1493–1515.

Balkemore, W.F. (1974): Progressive ataxia of Charolais cattle associated with disordered myelin

Bellinge R. H. S., Liberles D. A., Iaschi S. P., O'brien P. A., Tay G. K. (2005): Myostatin and its implications on animal breeding: A review. *Animal Genetics*, 36. 1-6.

Brooks, J. C., & Savell, J. W. (2004): Perimysium thickness as an indicator of beef tenderness. *Meat Science*, 67, 329–334

Casas, E., Keele, J. W., Fahrenkrug, S. C., Smith, T. P. L., Cundiff, L. V., and Stone, R. T. (1999): Quantitative analysis of birth, weaning, and yearling weights and calving difficulty in Piedmontese crossbreeds segregating an inactive myostatin allele. *J. Anim. Sci.* 77:1686–1692

Charlier C, Coppieters W, Farnir F, et al (1995): The mh gene causing double-muscling in cattle maps to bovine Chromosome 2. *Mamm Genome* 6: 788-92

Clop A., Marcq F., Takeda H. et al. (2006): A mutation creating a potential illegitimate microRNA target site in the myostatin gene affects muscularity in sheep. *Nature Genetics* 38, 813–8.

- Crisa A, Marchitelli C, Savarese MC, Valentini A. (2003):* Sequence analysis of myostatin promoter in cattle. *Cytogenet Genome Res* 102:48–52.
- Crouse, J. D., Koohmaraie, M., & Seideman, S. D. (1991):* The relationship of muscle fibre size to tenderness of beef. *Meat Science*, 30, 295–302
- Duchesne (2018):* Progressive ataxia of Charolais cattle highlights a role of KIF1C in sustainable myelination
- Dunner S., Miranda M.E., Amigues Y. et al. (2003):* Haplotype diversity of the myostatin gene among beef cattle breeds. *Genetics Selection Evolution* 35, 103–18.
- Esmailzadeh, A. K., Bottema, C. D. K., Sellick, G. S., Verbyla, A. P., Morris, C. A., Cullen, N. G., et al. (2008):* Effect of the myostatin F94L substitution on beef traits. *Journal of Animal Science*, 86, 1038–1046.
- Friend J.(1978):* Cattle of the World. Poole, UK: Blandford Press Ltd
- Gregory DJ, Waldbieser GC, Bosworth BG. (2004).* Cloning and characterization of myogenic regulatory genes in three lctalurid species. *Animal Genet* 35 (6):425–430.
- Grobet L, Martin LJ, Poncelet D, et al (1997):* A deletion in the bovine myostatin gene causes the double-muscléd phenotype in cattle. *Nat Genet* 17: 71-4
- Grobet, L., D. Poncelet, L. J. Royo, B. Brouwers, D. Pirottin, C. Michaux, F. Ménéssier, M. Zanotti, S. Dunner, and M. Georges. (1998):* Molecular definition of an allelic series of mutations disrupting the myostatin function and causing double-muscling in cattle. *Mamm. Genome* 9:210–213.
- Gu Z, Zhang Y, Shi P, Zhang YP, Zhu D, Li H. (2004).* Comparision of avain myostatin genes. *Animal Genet* 35(6):470–471.
- Guo, R. et al. (2016):* Generation and evaluation of Myostatin Knock-out Rabbits and Goats Using CRISPR/Cas9 system. *Sci. Rep.* 6, 29855
- Hadjipavlou, G., Matika, O., Clop, A., & Bishop, S. C. (2008).* Two single nucleotide polymorphisms in themyostatin (GDF8) gene have significant association with muscle depth of commercial Charollais sheep. *Animal Genetics*, 39 (4), 346–353
- Halnan, CR (1970):* Ventricular septal defect in a double-muscléd Angus dwarf heifer. *Aust Vet J* 46: 549-51,
- Hanset R (1986):* Exploiting New Technologies in Animal Breeding - Genetic Developments. Oxford University Press

- Hanset, R., Michaux C., and Stasse A. (1987)*. Relationship between growth rate carcass composition, feed intake, feed conversion ratio and income in four biological types of cattle. *Genet. Sel. Evol.* 19:225–248
- Hanset R. (1991)* Breeding for disease resistance in farm animals. In: CAB International (Ed. by J. B. Owen & R. F. E. Axford), pp. 467–78. Axford, Wallingford, UK.
- Hill, E.W. – McGivney, B.A. – Gu, J. – Whiston, R. – Machugh, D.E. (2010)*: A genome-wide SNP association study confirms a sequence variant (g.66493737C>T) in the equine myostatin (MSTN) gene as the most powerful predictor of optimum racing distance for Thoroughbred racehorses. *BMC Genomics*, 11. 552-562.
- Jeanplong, F., Sharma, M., Somers, W. G., Bass, J. J., & Kambadur, R. (2001)*. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 220 (1/2), 31–37
- Kambadur R, Sharma M, Smith TP, Bass JJ (1997)*. "Mutations in myostatin (GDF8) in double-musled Belgian Blue and Piedmontese cattle"
- Kim, G-D, Lee, JH, Song, S, et al. (2020)*: Generation of myostatin-knockout chickens mediated by D10A-Cas9 nickase. *The FASEB Journal*. 34: 688–5696.
- Kusza Sz, Domokos Z. (2020)* Útmutató a Weatherbys Scientific Bovine VersaSNP 50K chip-en található génvariánsok értelmezéséhez
- Lines, D. S., Pitchford, W. S., Kruk, Z. A., & Bottema, C. D. K. (2009)*. Limousin myostatin F94L variant affects semitendinosus tenderness. *Meat Science*, 81 (1), 126–131
- Maccatrozzo L, Bargelloni L, Cardazzo B, Rizzo G, Patarnello T. (2001)*. A novel second myostatin gene is present in teleost fish. *FEBS Lett* 509:36–40.
- McPherron, A. C., & Lee, S.-J. (1997)*. Double muscling in cattle due to mutations in the myostatin gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94 (23), 12457–12461.
- McPherron, A. C., Lawler, A. M., & Lee, S.-J. (1997)*. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-p superfamily member. *Nature*, 387(6628), 83–90
- McRae A.F., Bishop S.C., Walling G.A., Wilson A.D. & Visscher P.M. (2005)* Mapping of multiple quantitative trait loci for growth and carcass traits in a complex commercial sheep pedigree. *Animal Science* 80, 135–41.
- Mosher D. S., Quignon P., Bustamante C. D., Sutter N. B., Mellersh C. S., Parker H. G., and Ostrander E. A. r, (2007)*: “A mutation in the myostatin gene increases muscle mass

and enhances racing performance in heterozygote dogs,” *PLoS Genetics*, vol. 3, no. 5, pp. 779–786

Ngapo, T. M., Berge P., Culioli J., Dransfield E., De Smet S., and Claeys E. (2002). Perimysial collagen crosslinking and meat tenderness in Belgian Blue double-muscled cattle. *Meat Sci.* 61:91–102.

Oliver WM, TC C (1968): Double muscling in cattle: a review of expression genetics and economic implication. Texas Agricultural Experiment Department of Animal Science Technical Report 12

Palka, K. (2003). The influence of post-mortem ageing and roasting on the microstructure, texture and collagen solubility of bovine semitendinosus muscle. *Meat Science*, 64, 191–198.

Radaelli G, Rowlerson A, Mascarello F, Patrino M, Funkenstein B. (2003). Myostatin precursor is present in several tissues in teleost fish: A comparative immunolocalization study. *Cell Tissue Res* 311:239–250

Sellick G.S., McGrice H., Bouwman A., Kruk B. & Bottema C.D.K. (2006) Polymorphisms within the cattle myostatin gene. *Proceedings of the 30th International Congress of Animal Genetics* 30, A494.

Schuelke, M., Wagner, K. R., Stolz, L. E., Hübner, C., Riebel, T., Kömen, W., Lee, S.-J. (2004). Myostatin Mutation Associated with Gross Muscle Hypertrophy in a Child. *New England Journal of Medicine*, 350 (26), 2682–2688

Short R.E., MacNeil M.D., Grosz M.D., Gerrard D.E. & Grings E.E. (2002) Pleiotropic effects in Hereford, Limousin and Piedmontese F2 crossbred calves of genes controlling muscularity including the Piedmontese myostatin allele. *Journal of Animal Science* 80, 1–11

Smith TP, Lopez-Corrales NL, Kappes SM, et al (1997): Myostatin maps to the interval containing the bovine mh locus. *Mamm Genome* 8: 742-4,

Spiller, M.P., Kambadur, R., Jeanplong, F., Thomas, M., Martyn, J.K., Bass, J.J., Sharma, M., (2002). The Myostatin gene is a downstream target of basic helix–loop–helix transcription factor MyoD. *Molec. Cell Biol.* 22, 7066–7082

Stinckens, A., Luyten, T., Bijttebier, J., Van den Maagdenberg, K., Dieltiens, D., Janssens, S., Buys, N. (2008). Characterization of the complete porcine MSTN gene and expression levels in pig breeds differing in muscularity. *Animal Genetics*, 39 (6), 586–596

Torrescano, G., Sanchez-Escalante, A., Gimenez, B., Roncales, P., & Beltran, J. A. (2003). Shear values of raw samples of 14 bovine muscles and their relation to muscle collagen characteristics. *Meat Science*, 64, 85–91.

Tozaki, T. – Miyake, T. – Kakoi, H. – Gawahara, H. – Sugita, S. – Hasegawa, T. – Ishida, N. – Hirota, K. – Nakano, Y. (2010): A genome-wide association study for racing performances in Thoroughbreds clarifies a candidate region near the MSTN gene. *Anim. Genet.*, 41. 28-35.

Vaiman D (1999): The molecular genetics of cattle. CABI Publishing

Vissac B, Perreau B, Mauleon P, et al (1974): Etude du caractère culard. IX. Fertilité des femelles et aptitude maternelle. *Ann Genet Sel Anim* 6: 35-48

Vissac B, Menissier F, Perreau B (1973) Etude du caractère culard. VII. Croissance et musculature des femelles, déséquilibre morphologique au vêlage. *Ann Genet Sel Anim* 5: 23-38

Wang, K., Ouyang, H., Xie, Z. et al. (2015). Efficient Generation of Myostatin Mutations in Pigs Using the CRISPR/Cas9 System. *Sci Rep* 5, 16623

Wheeler, T. L., L. V. Cundiff, R. M. Koch, and J. D. Crouse. (1996). Characterization of biological types of cattle (Cycle IV): Carcass traits and longissimus palatability. *J. Anim. Sci.* 74:1023–1035.

Wiener P., Smith J.A., Lewis A.M., Woolliams J.A. & Williams J.L. (2002) Muscle-related traits in cattle: the role of the myostatin gene in the South Devon breed. *Genetics Selection Evolution* 34, 221–32.

<https://www.g-plus.it/sites/default/files/cataloghi/pdf/2020-11/cataloguecu20202109a.pdf>

A szerzők levélcíme-Adress of authors:

Csürhész Tamás István

Széchenyi István Egyetem, Mezőgazdaság- és Élelmiszertudományi Kar /

Faculty of Agricultural and Food Sciences, Szechenyi Istvan University

csurhest@yahoo.com

Mikó Edit

Szegedi Tudományegyetem Mezőgazdasági Kar /

University of Szeged Faculty of Agriculture

miko.edit@mgk.u-szeged.hu

Török Márton

Magyar Charolais Tenyésztők Egyesülete /

National Association of Hungarian Charolais Cattle Breeders

torokm@charolais.hu

Szabó Ferenc

Széchenyi István Egyetem, Mezőgazdaság- és Élelmiszertudományi Kar /

Faculty of Agricultural and Food Sciences, Szechenyi Istvan University

szabo.ferenc@sze.hu