

ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНА МИОСТАТИНА У ЖИВОТНЫХ (ОБЗОР)

Е.А. Климанова, научный сотрудник

Д.А. Александрова, аспирант

Н.Н. Кочнев, доктор биологических наук, профессор

Новосибирский государственный аграрный университет, Новосибирск, Россия

E-mail: kateri2403@mail.ru

Ключевые слова: миостатин, мышечная гипертрофия, полиморфизмы, мутации.

Реферат. Представлен обзор, посвященный разнообразию полиморфизмов гена миостатина у сельскохозяйственных животных. Миостатин (MSTN), или фактор дифференциации роста 8 (growth/differentiation factor 8, GDF-8), – белок, член суперсемейства трансформирующих факторов роста (TGF- β). Последовательность белка MSTN включает сигнальную последовательность секреции, сайт протеолитического процессинга и карбокси-концевую область с консервативным паттерном из девяти остатков цистеина. Основная функция миостатина – ингибирование роста мышечных волокон. Миостатин регулирует развитие мышц в ключевые моменты процесса внутриутробного развития: пролиферацию предшественников мышц, пролиферацию и дифференцировку миобластов. Экспрессия миостатина наиболее интенсивная в скелетной мышечной ткани. У многих сельскохозяйственных животных имеются мутации, связанные с понижением активности миостатина, из которых наиболее ярко выраженный пример – двойная мускулатура у некоторых мясных пород крупного рогатого скота. Мутации в гене миостатина приводят к качественному и количественному повышению мышечной массы у мясных пород сельскохозяйственных животных, а также изменению иных характеристик, зависящих от мышечной массы. К негативным последствиям мутаций в гене миостатина относятся рак, преждевременное старение, дистрофия.

POLYMORPHISMS OF THE MYOSTATIN GENE IN ANIMALS (OVERREVIEW)

E.A. Klimanova, research assistant

D.A. Alexandrova, PhD student

N.N. Kochnev, Doctor of Biological Sc., Professor

Novosibirsk state agrarian university, Novosibirsk, Russia

E-mail: kateri2403@mail.ru

Keywords: myostatin, muscle hypertrophy, polymorphisms, mutations.

Abstract. A review of publications is presented on the diversity of myostatin gene polymorphisms in farm animals. The quality indicators of animal carcasses largely depend on many factors, of which the genotype of the individual plays an important role. Myostatin (MSTN), or growth/differentiation factor 8 (GDF-8), is a protein member of the transforming growth factor (TGF- β) superfamily. The MSTN protein sequence includes a secretion signal sequence, a proteolytic processing site, and a carboxy-terminal region with a conserved pattern of nine cysteine residues. The main function of myostatin is to inhibit the growth of muscle fibers. Myostatin regulates muscle development at key moments in the intrauterine development process: proliferation of muscle precursors, proliferation and differentiation of myoblasts. Myostatin expression is most intense in skeletal muscle tissue. Many farm animals have mutations associated with decreased myostatin activity, of which the most pronounced example is double muscle in some beef cattle breeds. In general, mutations in the myostatin gene lead to a qualitative and quantitative increase in muscle mass in meat breeds of farm animals, as well as changes in other characteristics that depend on muscle mass, such as running speed in dogs and horses. The negative consequences of mutations in the myostatin gene include cancer, premature aging, dystrophy, etc., to prevent which heterozygotes are usually given preference in selection.

Характеристики туши животных являются важными показателями, дающими ценную информацию о качестве мяса и общем благополучии животного на протяжении всей его жизни [1]. Качество мяса и состав туши зависят от факторов, связанных с наследственностью, технологией выращивания, транспортировкой, методами огулушения, окружающей средой. Основные параметры, используемые для оценки качества мяса, включают pH, цвет, нежность, органолептические качества и текстуру, которые в совокупности определяют приемлемость и желательность мяса для потребителей [2, 3]. Такие характеристики, как мраморность и нежность, наследуются от умеренной до высокой степени, что указывает на возможность их улучшения в процессе селекционного отбора [4]. В целом характеристики туши животных играют важную роль в определении качества мяса [5]. Ген миостатина (MSTN) – ключевой фактор в развитии скелетных мышц животных, что определяет многие характеристики туши. Целью данной статьи является обзор функций миостатина и влияния полиморфизмов гена у различных видов сельскохозяйственных животных.

Миостатин (MSTN), также известный как фактор дифференциации роста 8 (GDF-8), является членом суперсемейства трансформирующих факторов роста (TGF- β) [6, 7]. Последовательность белка MSTN включает сигнальную последовательность секреции, сайт протеолитического процессинга и карбокси-концевую область с консервативным паттерном из девяти остатков цистеина, которые являются общими для всех членов суперсемейства TGF. В результате протеолитического расщепления белка-предшественника с помощью фермента семейства фуринов и BMP1/Tolloid матриксной металлопротеиназы происходит активация MSTN [6].

Миостатин экспрессируется во многих тканях, включая молочную железу, но наиболее заметна его экспрессия в скелетных мышцах. У всех видов, описанных в этом обзоре, экзоны MSTN кодируют латентный белок, состоящий из 375 аминокислот, который подвергается значительной посттрансляционной модификации, чтобы стать биологически активным. Миостатин регулирует развитие мышц в ключевые

моменты процесса внутриутробного развития: пролиферацию предшественников мышц, пролиферацию и дифференцировку миобластов [7, 8].

Документально подтверждено, что другие члены суперсемейства TGF- β , помимо MSTN, являются эффективными негативными мышечными регуляторами. Например, «активин А» является вторым негативным мышечным регулятором. Исследователи обнаружили, что MSTN и «активин А» отрицательно влияют на развитие и функции мышц и мышечной массы тела, а блокирование обоих этих лигандов антителами приводит к значительному увеличению мышечной массы тела у мышей и обезьян, что дает лучший терапевтический эффект, чем ингибирование всех TGF-лигандов [6, 9].

Отмечается участие MSTN в мышечной атрофии, что вызвало интерес к MSTN как терапевтической мишени для противодействия потере мышечной массы у пациентов в случаях, связанных с атрофией мышц. Было обнаружено, что у мышей с дефицитом MSTN масса скелетной мускулатуры в 2–3 раза превышает массу мышц дикого типа, что указывает на то, что MSTN действует как негативный регулятор мышечных клеток *in vivo*. Во время эмбриогенеза MSTN продуцируется клетками миотома, развивает скелетную мускулатуру и регулирует общее количество образующихся мышечных волокон. У взрослых MSTN секретируется в скелетной мускулатуре, циркулирует в крови и ингибирует рост мышечных волокон [6, 7, 10].

Благодаря своей уникальной тканеспецифической функции MSTN является основной мишенью для разработки методов лечения хронической мышечной дегенерации (например, саркопении или дегенеративных заболеваний мышц), острой потери мышечной массы (например, кахексии) и даже метаболических заболеваний (таких как ожирение и диабет I типа). В настоящее время изучается несколько фармакологических стратегий подавления пути MSTN [11].

У чистокровных лошадей было обнаружено, что вставка SINE в промоторе гена MSTN, вызывающая снижение экспрессии миостатина, связана с увеличением мышечной массы. Кроме того, вставки SINE в ген MSTN лошадей также положительно влияли на аэробные спо-

способности, скорость и выносливость животных. Аналогичный феномен повышения спортивных результатов наблюдался у гоночных собак уиппет с мутацией MSTN, приводящей к преждевременному образованию стоп-кодона [12].

Из-за влияния MSTN на мышечную массу, рост и другие характеристики, вариации уровней экспрессии MSTN в скелетных мышцах представляют большой интерес в области селекции животных. Знание нулевых аллелей

и полиморфизмов в MSTN используется в селекции мясного скота и овец [13]. Далее в статье будут подробно рассмотрены мутации в гене миостатина у некоторых видов животных.

Мутации в гене миостатина у собак

Собаки породы уиппет – маленькие стройные собаки, относящиеся к группе борзых. Недавно заводчики сообщили о появлении особей с сильно развитой мускулатурой (рис. 1), фенотип которых напоминает двойную мускулатуру [11].

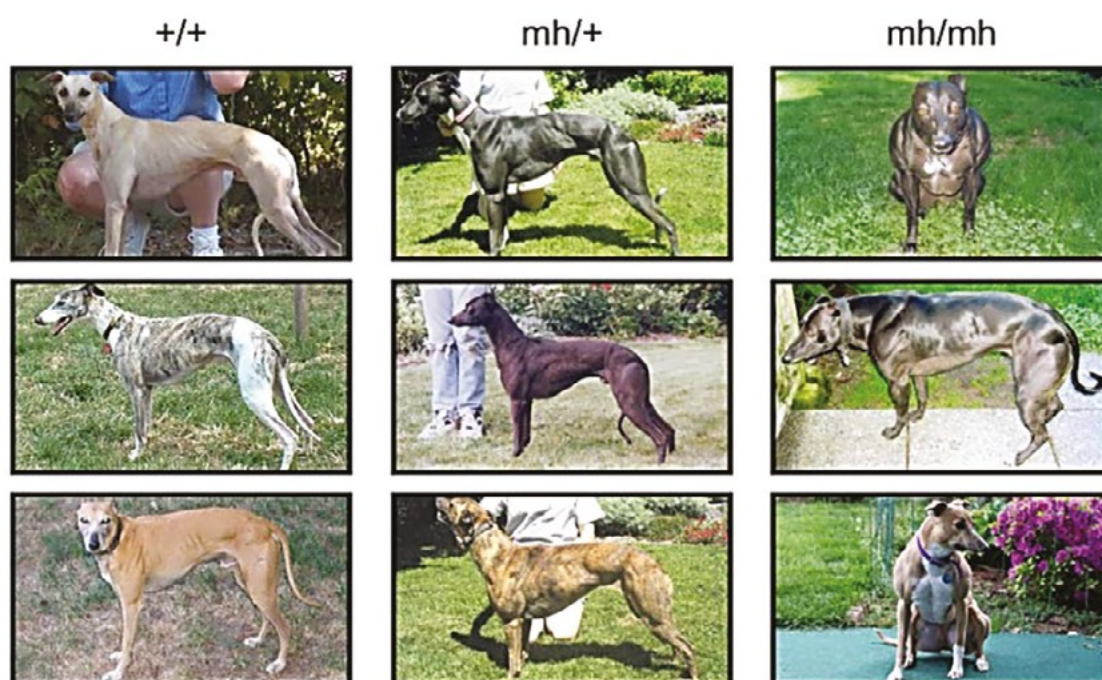


Рис. 1. Собаки породы уиппет с различными генотипами по гену миостатина [14]: генотип $+/+$ – гомозиготы по дикому типу; $mh/+$ – гетерозиготы, несущие одну копию мутантного аллеля; mh/mh – гомозиготы по дикому типу с фенотипом двойной мускулатуры

Whippet dogs with different genotypes for the myostatin gene: genotype $+/+$ – wild type homozygotes; $mh/+$ – heterozygotes carrying one copy of the mutant allele; mh/mh – wild-type homozygotes with double muscle phenotype

У собак породы уиппет было обнаружено, что делеция 2 п.н. в третьем экзоне MSTN связана с фенотипом двойной мускулатуры. В результате делеции удаляются нуклеотиды 939 и 940 в третьем экзоне (с.939-940delTG), что приводит к образованию преждевременного стоп-кодона на месте цистеина в положении 313 и выпадению 63 аминокислот из белка (в норме миостатин состоит из 375 аминокислот) [7]. Генотипы по этому аллелю тесно связаны с показателями мышечной массы, такими как соотношение массы к росту или обхват шеи и груди. Отмечена более высокая частота мутаций в гене MSTN у спортивных пород собак

по сравнению с выставочными породами. Это позволяет предположить, что MSTN может влиять на показатели бега у собак [11].

Мутации в гене миостатина у крупного рогатого скота

Породой крупного рогатого скота (КРС), у которой мышечная гипертрофия и ее последствия были проанализированы наиболее подробно, является бельгийская голубая порода. Было показано, что двойная мускулатура наследуется как основной аутосомный локус, на который влияют несколько локусов-модификаторов, что проявляется неполной пенетрантностью. О мутации потери функции MSTN у

бельгийской голубой породы впервые сообщили Grobet et al., а вскоре после этого последовали работы McPherron и Lee, которые не только обосновали выводы Grobet, но также сообщили о миссенс-мутации в экзоне 3 у пьемонтской породы KPC [7, 15].

В бычьем MSTN было идентифицировано около 20 различных типов генетических вариантов (делеций, инсерций и нуклеотидных замен (SNP)). Некоторые из этих генетических вариантов приводят к мышечной гипертрофии из-за инактивации гена. Улучшение качественных показателей туши и мяса у этих животных происходит за счет уменьшения содержания жира (на 50 %), увеличения мышечной массы (на 20 %), меньшей доли костей, а также меньшего количества соединительной ткани, что способствует нежности мяса [15]. Однако у KPC с двойной мускулатурой часто наблюдаются проблемы, связанные с дистоцией, поскольку гиперплазия возникает еще до рождения, в результате чего телята становятся более крупными [16].

Удаление и ингибирование MSTN у животных приводит главным образом к увеличению мышечной массы и снижению жировой массы. В производстве мясного скота скрещивание с бельгийским голубым скотом показывает, что, хотя этот ген является рецессивным и монофакторным, его эффект очевиден даже у гетерозиготных животных из-за его частичного доминирования. Такая же мутация была обнаружена у астуриана де лос вальес, испанской породы мясного скота [7].

У крупного рогатого скота породы пьемонт фенотип двойной мускулатуры проявляется в результате замены гуанина на аденин в положении 938 (3 экзон), которая приводит к аминокислотной замене p.Cys313Tyr в высококонсервативной области структурного мотива белка с цистеиновым узлом. В результате мутации происходит разрушение дисульфидного мостика, необходимого для правильной конформации белка [17].

Маркиджана — одна из итальянских пород мясного скота, известная своими крупными размерами тела, высокими привесами и превосходными процентами разделки туши. Особи маркиджанской породы имеют мутацию g.874G>T в 3 экзоне, транслирующуюся

в аминокислотную замену p.Glu291X в гене MSTN. Эта точечная мутация оказывает заметное влияние на ген MSTN, поскольку заменяет кодон глутаминовой кислоты на стоп-кодон [18]. У маркиджанской породы, как и у других пород с двойной мускулатурой, генотипы по SNP (g.874G>T) MSTN дают три различных фенотипа. Гомозиготные особи G/G демонстрируют нормальный фенотип, тогда как у животных с генотипом T/T проявляется фенотип с двойной мускулатурой. У животных с генотипом T/T сохраняется небольшой размер тела и часто наблюдаются дефекты скелета и серьезные проблемы с жизнеспособностью из-за макроглоссии и гипоплазии сердца, легких и других жизненно важных органов. Особи с гетерозиготным генотипом G/T демонстрируют хорошо мускулистую, крупную структуру тела и отличное телосложение без вышеупомянутых дефектов. Поэтому в качестве производителей часто выбирают гетерозиготных животных [6, 7, 19].

В дополнение к генетическим вариантам, обнаруженным у *Bos taurus*, в кодирующей части MSTN генома Зебу (*Bos indicus*) зарегистрировано 14 полиморфизмов (три в экзоне 1, семь в экзоне 2 и четыре в экзоне 3). Однако являются ли эти полиморфизмы функциональными мутациями, еще предстоит выяснить [7].

Полиморфизм миостатина у коз

Аллельная изменчивость MSTN у различных пород коз продолжает быть темой для многих научных исследований. Однако ген MSTN у коз все еще недостаточно изучен. На сегодняшний день последовательности MSTN зарегистрированы у некоторых пород коз китайского происхождения и некоторых других пород, включая ангорскую, санненскую, нубийскую и бурскую и только одну породу коз американского происхождения. У китайских пород коз были выявлены две мутации в гене MSTN — делеция длиной 5 п.о. (1256 TTTTA/-) в области 5'-UTR и замена (1388T/A) в экзоне 1. Гетерозиготы по каждой из мутаций ассоциированы с более высокой массой тела при рождении [20]. Еще два SNP были идентифицированы у бурской и анхойской белой пород коз — замена, расположенная в области 5'-UTR (g.197G>A) и g.345A>T в 1 экзоне [11]. Также Singh S.P. и др. (2014) сообщили о клониро-

вании и характеристике кодирующей области гена MSTN у индийских пород коз и открытии девяти несинонимичных мутаций в гене MSTN [21].

Полиморфизм миостатина у лошадей

В 2002 г. Хосояма и др. выделили и секвенировали кДНК MSTN чистокровной лошади. Ген MSTN у лошадей картирован на 18 хромосоме. Были идентифицированы мутации в MSTN лошади, которые связаны с фенотипами, влияющими на гоночные результаты и пропорции мышечных волокон. Например, полиморфизм (g.2115A>G) связан со спринтерскими способностями и гоночной выносливостью у чистокровных лошадей. Полиморфизм g.66493737C>T, который связан с оптимальной дистанцией у чистокровных лошадей, был идентифицирован у четырех египетских пород [22].

Е. Pira и др. (2021) провели анализ гена MSTN у англо-арабской породы лошадей. Установлено, что локус MSTN в анализируемой популяции имел относительно высокую изменчивость, а некоторые SNP были зарегистрированы впервые. Что касается анализа ассоциации генетического полиморфизма со

спортивными показателями, было подтверждено, что rs397152648 (T>C) влиял на скорость у этой породы [23].

Полиморфизм миостатина у свиней

Цзян и др. в 2002 г. сообщили о трех SNP в гене MSTN у свиней: T>A, G>A и C>T (AF393396, AF393397 и AF393398), в промоторе, 1 интроне и 3 экзоне соответственно. Только одна мутация из трех (g.383T>A) была связана со среднесуточным приростом в период выращивания (от 60 до 100 кг живой массы) у йоркширских свиней. Более того, масса тела у свиней с гетерозиготной мутацией была выше [7, 24].

Были попытки получить свиней с нокаутом по миостатину с помощью редактирования генома, однако такие животные не доживали до половой зрелости. Только в 2017 г. J.-D. Kang и др. проведено исследование по инактивации миостатина у свиней (рис. 2). В этой работе для получения поросят с инактивированным геном применяли технологию редактирования генома в сочетании с переносом ядер соматических клеток [25].

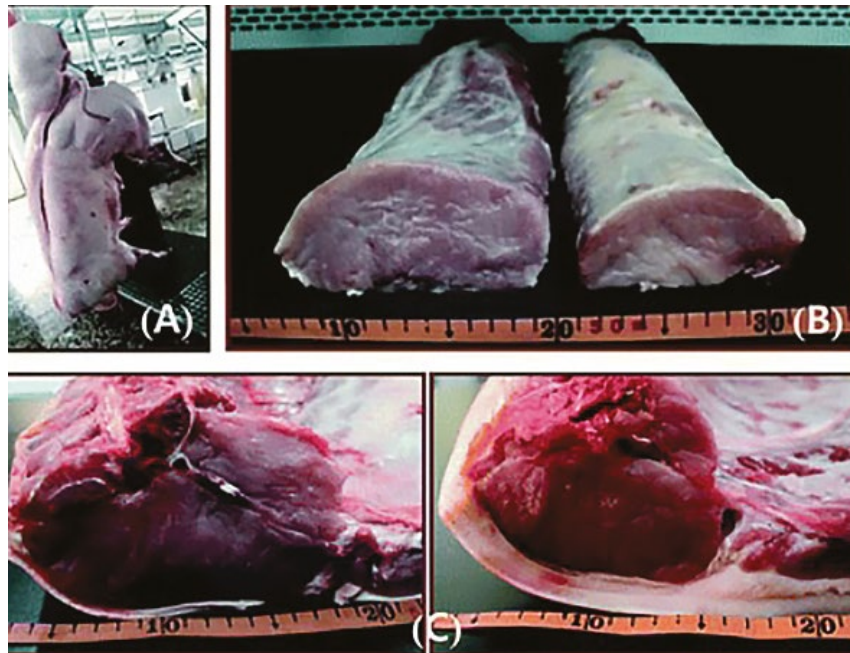


Рис. 2. Фотографии: А – 6-месячной свиньи с инактивированным геном MSTN; В – длиннейших мышц спины свиней с инактивированным геном MSTN (слева) и диким типом (справа); С – поперечных срезов длиннейшей мышцы спины, или филейной части, на последнем ребре свиней с инактивированным геном MSTN (слева) и диким типом (справа) [25]

Photograph of a 6-month-old pig with the MSTN gene inactivated; (B) Longissimus dorsi muscles of pigs with the MSTN gene inactivated (left) and wild type (right); (C) Photographs of cross-sections of the longissimus dorsi muscle, or loin eye, of the last rib of MSTN gene-inactivated (left) and wild-type (right) pigs

В результате им удалось получить гомозиготных хряков с инактивацией MSTN. Эти хряки нормально развивались и росли до половой зрелости, демонстрируя фенотипические характеристики двойной мускулатуры, наблюдаемые у КРС и овец.

Полиморфизмы миостатина у овец

У овец миостатин также является негативным регулятором мышечного роста. Установлено, что делеция и вставка одной пары оснований в кодирующей области гена MSTN положительно влияют на характеристики туши овец (увеличение мышечной массы и веса). Кроме того, SNP с.101A>G (rs417816017) в первом экзоне была обнаружена у некоторых пород овец в Китае и Новой Зеландии. Инактивация миостатина в результате замены G>A в области 3'UTR приводит к мышечной гипертрофии у овец породы тексель [26].

Имеются также доказательства наличия еще не охарактеризованных мутаций, локализованных в промоторной области, 1-м и 2-м интроне и в области 3'-UTR у различных популяций овец [27].

Полиморфизмы миостатина у кроликов

В 2011 г. Фонтанези и др. исследовали вариабельность полиморфизмов MSTN на производственные характеристики кроликов. Четыре SNP были идентифицированы путем сравнительного секвенирования 14 кроликов, представляющих разные породы и имеющих различную конформацию и мышечную массу. Один редкий синонимичный SNP в экзоне 1 (с.108C>T), один синонимичный SNP в экзоне 2 (с.713T>A), один SNP в области 3'-UTR (с.*194A>G) и SNP в 2 интроне (с.747+34C>T) установлены у бельгийского кролика, клетчатого гигантского кролика и серого великана (рис. 3) [9, 17].



Рис. 3. Кролики с мутацией в гене MSTN (2-месячный возраст): +/- – гетерозигота; WT – дикий тип [9]

Rabbits with a mutation in the gene MSTN (2-month old): +/- – heterozygote; WT – wild type

Что касается коммерческих гибридов, то SNP установлен в 5'-регуляторной области – g.476T>C. Однако не было обнаружено сайтов

мутаций в области экзонов. Корреляционный анализ показал, что данный SNP связан с увеличением массы печени и тушки. Эти результаты

позволяют предположить, что SNP в гене MSTN могут использоваться в качестве молекулярных маркеров для отбора качества мяса у кроликов [6, 9].

Полиморфизм миостатина у домашней птицы

У кур ген MSTN картирован на участке 7 хромосомы p11 и, как и у млекопитающих, состоит из трех экзонов (373, 374 и 1567 п.н. соответственно) и двух интронов. Было показано, что ген MSTN у домашних птиц не только регулирует развитие скелетных мышц, но также участвует в метаболизме и распределении жи-

ров. Дальнейшие исследования особенностей роста показали, что SNP в гене MSTN у куриц могут влиять на вес и процентное содержание брюшного жира, вес и процентное содержание грудных мышц, а также вес при рождении [28–30].

Мутация в миостатине у перепелок (C42del) приводит к увеличению массы тела, мышечной массы и массы сердца (рис. 4), а также к уменьшению массы жировых подушечек, что соответствует фенотипическим характеристикам других животных с нокаутом MSTN [31].

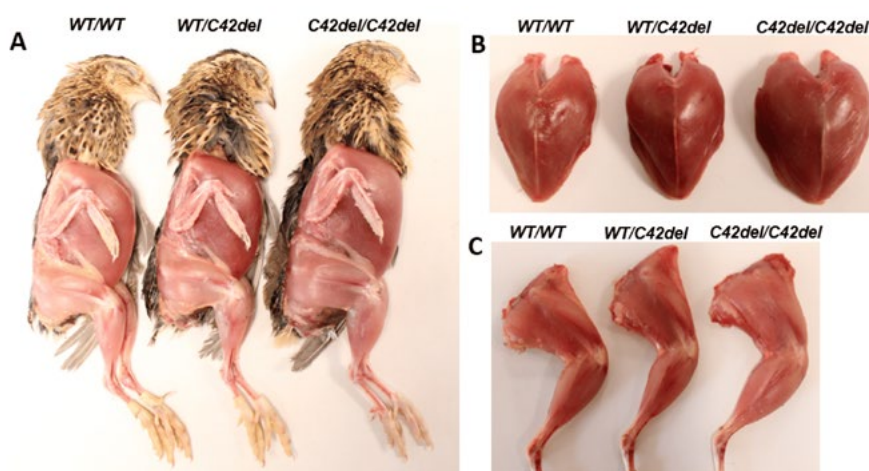


Рис. 4. Фенотипическое сравнение между группами 6-недельных перепелок: А – всего тела птиц, В – мышц груди, С – мышц ног [31]

Phenotypic comparison between groups of 6-week-old quails: A – the whole body of birds, B – chest muscles, C – leg muscles

Исследования были также проведены на утках с целью изучения связи полиморфизмов в MSTN с убойными характеристиками, массой грудных мышц, процентом грудных мышц, массой мышц ног и процентом мышц ног. Анализ 5'-регуляторной области MSTN показал, что три полиморфизма (g.753G>A, g.658G>T и g.235G>C) были связаны с процентом грудных мышц и уровнем брюшного жира [7, 28].

В целом ген миостатина является ключевым фактором в контроле роста и развития мышц у многих видов животных. Миостатин является мощным ингибитором роста мышц во время развития, а также регулирует размер мышечных волокон после созревания. Таким образом, миостатин играет решающую роль в регулировании роста мышц, действуя как негативный регулятор мышечной массы, а его ингибирование или дефицит могут привести к

увеличению мышечной массы и гипертрофии у животных, что подчеркивает его важность в развитии и поддержании мышц. Мутации в гене влияют на мышечную массу, формирование скелетных мышц и гомеостаз тканей после рождения.

ВЫВОДЫ

1. Миостатин играет значительную роль в контроле роста отдельных тканей или органов, особенно скелетных мышц, путем ингибирования чрезмерного роста. Кроме того, снижение уровня активного миостатина может привести к значительному росту мышц и увеличению мышечной массы при таких состояниях, как рак, старение и мышечная дистрофия.

2. У КРС, коз, овец, свиней, кроликов и домашней птицы, полиморфизмы в гене мио-

статина связаны с продуктивными признаками, в частности, с увеличением мышечной массы и снижением процента жира. Это позволяет использовать ген миостатина у мясных пород животных для повышения качества и количества мяса. Однако на крупном рогатом скоте

была показана предпочтительность отбора гетерозигот, так как у них не наблюдаются дефекты скелета и снижение жизнеспособности. Для лошадей и собак ген миостатина может служить маркером выносливости и скорости животных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Генетические маркеры в селекции овец* / Г.М. Гончаренко, Т.Н. Хаамируев, С.М. Дашиинимаев [и др.] // Вестник НГАУ (Новосибирский государственный аграрный университет). – 2023. – № 4 (69). – С. 147–161. – DOI: 10.31677/2072-6724-2023-69-4-147-161.
2. *Carcass characteristics, meat quality and composition of lambs finished in cultivated pastures* / C.G.F. de Araújo, M.G. Costa, G.S. Difante [et al.] // Food Science and technology. – 2022. – N 42. – P. 71420. – DOI: 10.1590/fst.71420.
3. *Carcass characteristics and meat quality of karacabey merino lambs reared under triticales and oat pastures compared with stall-fed lambs* / O.H. Hanoglu, P.D. Kecici, F. Alaturk [et al.] // Animals. – 2023. – N 13 (21). – P. 3322. – DOI: 10.3390/ani13213322.
4. *A role of multi-omics technologies in sheep and goat meats: progress and way ahead* / J. Wang, Y. Fu, T. Su [et al.] // Foods. – 2023. – N 12 (22). – P. 4069. – DOI: 10.3390/foods12224069.
5. *Влияние мутаций в гене FGF-5 на показатели шерсти у овец (ОБЗОР)* / Е.А. Климанова, Д.А. Александрова, О.И. Себежко [и др.] // Вестник НГАУ (Новосибирский государственный аграрный университет). – 2023. – № 3 (68). – С. 225–235. – DOI: 10.31677/2072-6724-2023-68-3-225-235.
6. *Myostatin and its regulation: a comprehensive review of myostatin inhibiting strategies* / M.H. Baig, K. Ahmad, J.S. Moon [et al.] // Front physiol. – 2022. – N 13. – DOI: 10.3389/fphys.2022.876078.
7. *Aiello D., Patel K., Lasagna E. The myostatin gene: an overview of mechanisms of action and its relevance to livestock animals* // Anim. Genet. – 2018. – N 49. – P. 505–519. – DOI: 10.1111/age.12696.
8. *Alnajm H.R., Imari Z.K., Alrubaye T.A. Study of genetic variation of myostatin (MSTN) and calpastatin (CAST) genes in two native Iraqi sheep by PCR-RFLP technique* // Iraqi journal of veterinary sciences. – 2024. – Vol. 38, N 1. – P. 97–103.
9. *Efficient generation of myostatin gene mutated rabbit by CRISPR/Cas9* / Q. Lv., L. Yuan, J. Deng [et al.] // Sci. Rep. – 2016. – N 6. – DOI: 10.1038/srep25029.
10. *Яцык О.А., Телегина Е.Ю. Полиморфизм гена миостатина (MSTN) у овец породы маньчжурский меринос* // Аграрный вестник Верхневолжья. – 2017. – № 3 (20). – P. 47–53.
11. *Georges M. When less means more: impact of myostatin in animal breeding* // Immunology, endocrine & metabolic agents in medicinal chemistry. – 2010. – N 10 (4). – P. 240–248. – DOI: 10.2174/187152210793663793.
12. *Refining the Camelus dromedarius myostatin gene polymorphism through worldwide whole-genome sequencing* / S. Bruno, V. Landi, G. Senczuk [et al.] // Animals. – 2022. – N 12 (16). – DOI: 10.3390/ani12162068.
13. *Генетические маркеры мясной продуктивности овец (Ovis aries L.). Сообщение I. Миостатин, кальпаин, кальпаастин (обзор)* / В.И. Трухачев, М.И. Селионова, А.Ю. Криворучко [и др.] // Сельскохозяйственная биология. – 2018. – Т. 53. – С. 1107–1119. – DOI: 10.15389/agrobiology.2018.6.1107rus.
14. *A mutation in the myostatin gene increases muscle mass and enhances racing performance in heterozygote dogs* / D.S. Mosher, P. Quignon, C.D. Bustamante [et al.] // PLoS Genet. – 2007. – N 3 (5). – P. 79. – DOI: 10.1371/journal.pgen.0030079.
15. *A preliminary investigation of myostatin gene (MSTN) variation in Red Deer (Cervus elaphus) and its implications for venison production in New Zealand* / L. Cunningham, H. Zhou, Q. Fang [et al.] // Animals. – 2022. – N 12 (13). – DOI: 10.3390/ani12131615.
16. *Genetic variations and haplotypic diversity in the myostatin gene of different cattle breeds in Russia* / E. Konovalova, O. Romanenkova, A. Zimina [et al.] // Animals. – 2021. – N 11 (10). – DOI: 10.3390/ani11102810.

17. *Myostatin* and its implications on animal breeding: A review / R.H.S. Bellinge, D.A. Liberles, S.P.A. Iaschi [et al.] // *Animal genetics*. – 2005. – N 36. – P. 1–6. – DOI: 10.1111/j.1365-2052.2004.01229.x.
18. *Effect* of myostatin gene mutation on slaughtering performance and meat quality in marchigiana bulls / S. Ceccobelli, F. Perini, M.F. Trombetta [et al.] // *Animals*. – 2022. – N 12 (4). – DOI: 10.3390/ani12040518.
19. Исследование полиморфизма гена MSTN у монгольского скота / И.Ф. Горлов, Г.В. Федотова, М.И. Сложенкина [и др.] // *Известия Нижневолжского агроуниверситетского комплекса: наука и высшее профессиональное образование*. – 2020. – № 2 (58). – С. 195–206.
20. *Polymorphisms* of myostatin gene (MSTN) in four goat breeds and their effects on Boer goat growth performance / C. Zhang, Y. Liu, D. Xu [et al.] // *Molecular biology reports*. – 2011. – N 39 (3). – P. 3081–3087. – DOI: 10.1007/s11033-011-1071-0.
21. *Molecular* characterization and phylogeny based analysis of complete coding sequence of myostatin (MSTN) gene in Indian goat breeds / S.P. Singh, P. Kumari, R. Kumar [et al.] // *Small ruminant research*. – 2014. – N 116 (2). – P. 100–110. – DOI: 10.1016/j.smallrumres.2013.10.
22. *Grade C.V.C., Mantovani C.S., Alvares L.E.* Myostatin gene promoter: structure, conservation and importance as a target for muscle modulation // *J. Animal. Sci. Biotechnol.* – 2019. – N 10. – DOI: 10.1186/s40104-019-0338-5.
23. *Polymorphisms* at myostatin gene (MSTN) and the associations with sport performances in anglo-arabian racehorses / E. Pira, G.M. Vacca, M.L. Dettori [et al.] // *Animals (Basel)*. – 2021. – N 11 (4). – P. 964. – DOI: 10.3390/ani11040964.
24. Идентификация мутаций генов MSTN и RyR 1, связанных с мясной продуктивностью животных / С.В. Тюлькин, Ф.М. Нургалиев, Т.М. Ахметов [и др.] // *Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана*. – 2012. – № 4. – С. 390–395.
25. *Generation* of cloned adult muscular pigs with myostatin gene mutation by genetic engineering / J.-D. Kang, S. Kim, H.-Y. Zhu [et al.] // *RSC Advances*. – 2017. – N 7 (21). – P. 2541–12549. – DOI: 10.1039/c6ra28579a.
26. *Grochowska E., Borys B., Mroczkowski S.* Effects of intronic SNPs in the myostatin gene on growth and carcass traits in colored polish merino sheep // *Genes (Basel)*. – 2019. – N 11 (1). – P. 1–18. – DOI: 10.3390/genes11010002.
27. *Genes* contributing to genetic variation of muscling in sheep / R.L. Tellam; N.E. Cockett, T. Vuocolo [et al.] // *Frontiers in genetics*. – 2012. – N 3. – P. 1–18. – DOI: 10.3389/fgene.2012.00164.
28. *Myostatin* mutation in Japanese quail increased egg size but reduced eggshell thickness and strength / J. Lee, C. McCurdy, C. Chae [et al.] // *Animals*. – 2022. – N 12 (1). – P. 1–7. – DOI: 10.3390/ani12010047.
29. *Скорость* роста и продуктивность бройлерного кросса кур с разными полиморфными типами гена миостатина / Н.В. Дементьева, О.В. Митрофанова, В.И. Тыщенко [и др.] // *Вавиловский журнал генетики и селекции*. – 2016. – Т. 20. – № 1. – С. 39–43. – DOI:10.18699/VJ16.154.
30. *Effects* of myostatin mutation on onset of laying, egg production, fertility, and hatchability / J. Lee, D.-H. Kim, A.M. Brower [et al.] // *Animals*. – 2021. – N 11 (7). – DOI: 10.3390/ani11071935.
31. *Lee J., Kim D.-H., Lee K.* Muscle hyperplasia in japanese quail by single amino acid deletion in MSTN propeptide // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – N 21 (4). – P. 1504. – DOI: 10.3390/ijms21041504.

REFERENCES

1. Goncharenko G.M., Khamiruev T.N., Dashinimaev S.M., Khoroshilova T.S., Khalina O.L., Soloshenko V.A., Ermolaev V.I., Kochnev N.N., *Vestnik NGAU*, 2023, No. 4 (69), pp. 147–161, DOI: 10.31677/2072-6724-2023-69-4-147-161. (In Russ).
2. de Araújo C.G.F., Costa M.G., Difante G.S., Neto J.V.E., Gurgel A.L.C., COSTA C.M., de Araújo I.M.M., Silva M.G.T., Medeiros M.C., Carcass characteristics, meat quality and composition of lambs finished in cultivated pastures, *Food Science and Technology*, 2022, No. 42, pp. 71420, DOI: 10.1590/fst.71420.
3. Hanoglu O.H., Kecici P.D., Alaturk F., Tolu C., Ekiz B., Gokkus A., Carcass characteristics and meat quality of karacabey merino lambs reared under triticale and oat pastures compared with stall-fed lambs, *Animals*, 2023, No. 13 (21), pp. 3322, DOI: 10.3390/ani13213322.

4. Wang J., Fu Y., Su T., Wang Y., Soladoye O.P., Huang Y., Zhao Z., Zhao Y., Wu W., A role of multi-omics technologies in sheep and goat meats: progress and way ahead, *Foods*, 2023, No. 12 (22), pp. 4069, DOI: 10.3390/foods12224069.
5. Klimanova E.A., Aleksandrova D.A., Sebezshko O.I., Kulikova S.G., Gart V.V., *Vestnik NGAU*, 2023, No. 3 (68), pp. 225–235, DOI: 10.31677/2072-6724-2023-68-3-225-235. (In Russ).
6. Baig M.H., Ahmad K., Moon J.S., Park S.Y., Ho Lim J., Chun H.J., Qadri A.F., Hwang Y.C., Jan A.T., Ahmad S.S., Ali S., Shaikh S., Lee E.J., Choi I., Myostatin and its regulation: a comprehensive review of myostatin inhibiting strategies, *Front. Physiol.*, 2022, No. 13, DOI: 10.3389/fphys.2022.876078.
7. Aiello D., Patel K., Lasagna E., The myostatin gene: an overview of mechanisms of action and its relevance to livestock animals, *Anim. Genet.*, 2018, No. 49, pp. 505–519, DOI: 10.1111/age.12696.
8. Alnajm H.R., Imari Z.K., Alrubaye T.A., Study of genetic variation of myostatin (MSTN) and calpastatin (CAST) genes in two native Iraqi sheep by PCR-RFLP technique, *Iraqi journal of veterinary sciences*, 2024, Vol. 38, No. 1, pp. 97–103.
9. Lv Q., Yuan L., Deng J., Chen M., Wang Y., Zeng J., Li Z., Lai L., Efficient generation of myostatin gene mutated rabbit by CRISPR/Cas9, *Sci. Rep.*, 2016, No. 6, DOI: 10.1038/srep25029.
10. Yatsyk O.A., Telegina E.Yu., *Agrarnyi vestnik Verkhnevolzh'ya*, 2017, No. 3 (20), pp. 47–53. (In Russ).
11. Georges M., When less means more: impact of myostatin in animal breeding, *Immunology, endocrine & metabolic agents in medicinal chemistry*, 2010, No. 10 (4), pp. 240–248, DOI: 10.2174/187152210793663793.
12. Bruno S., Landi V., Senczuk G., Brooks S.A., Almathen F., Faye B., Gaouar S.S.B., Piro M., Kim K.S., David X., Refining the Camelus dromedarius myostatin gene polymorphism through worldwide whole-genome sequencing, *Animals*, 2022, No. 12 (16), DOI: 10.3390/ani12162068.
13. Trukhachev V.I., Selionova M.I., Krivoruchko A.Yu., Aibazov A.M.M., *Sel'skokhozyaistvennaya biologiya*, 2018, Vol. 53, pp. 1107–1119, DOI: 10.15389/agrobiology.2018.6.1107rus. (In Russ).
14. Mosher D.S., Quignon P., Bustamante C.D., Sutter N.B., Mellersh C.S., Parker H.G., Ostrander E.A., A mutation in the myostatin gene increases muscle mass and enhances racing performance in heterozygote dogs, *PLoS Genet.*, 2007, No. 3 (5), pp. 79, DOI: 10.1371/journal.pgen.0030079.
15. Cunningham L., Zhou H., Fang Q., Tapley M., Hickford J.G.H., A preliminary investigation of myostatin gene (MSTN) variation in Red Deer (*Cervus elaphus*) and its implications for venison production in New Zealand, *Animals*, 2022, No. 12 (13), DOI: 10.3390/ani12131615.
16. Konovalova E., Romanenkova O., Zimina A., Volkova V., Sermiyagin A., Genetic variations and haplotypic diversity in the myostatin gene of different cattle breeds in Russia, *Animals*, 2021, No. 11 (10), DOI: 10.3390/ani11102810.
17. Bellinge R.H.S., Liberles D.A., Iaschi S.P.A., O'brien P.A., Tay G.K., Myostatin and its implications on animal breeding: A review, *Animal genetics*, 2005, No. 36, pp. 1–6, DOI: 10.1111/j.1365-2052.2004.01229.x.
18. Ceccobelli S., Perini F., Trombetta M.F., Tavoletti S., Lasagna E., Pasquini M., Effect of myostatin gene mutation on slaughtering performance and meat quality in marchigiana bulls, *Animals*, 2022, No. 12 (4), DOI: 10.3390/ani12040518.
19. Gorlov I.F., Fedotova G.V., Slozhenkina M.I., Anisimova E.Yu., Mosolova D.A., Tsitsige, *Izvestiya NV AUK*, 2020, No. 2 (58). (In Russ)
20. Zhang C., Liu Y., Xu D., Wen Q., Li X., Zhang W., Yang, L., Polymorphisms of myostatin gene (MSTN) in four goat breeds and their effects on Boer goat growth performance, *Molecular biology reports*, 2011, No. 39 (3), pp. 3081–3087, DOI: 10.1007/s11033-011-1071-0.
21. Singh S.P., Kumari P., Kumar R., Negi M., Sharma S.K., Gangwar M., Kumar S., Mitra A., Molecular characterization and phylogeny based analysis of complete coding sequence of myostatin (MSTN) gene in Indian goat breeds, *Small ruminant research*, 2014, No. 116 (2–3), pp. 100–110, DOI: 10.1016/j.smallrumres.2013.10.
22. Grade C.V.C., Mantovani C.S., Alvares L.E., Myostatin gene promoter: structure, conservation and importance as a target for muscle modulation, *J. Animal. Sci. Biotechnol.*, 2019, No. 10, DOI: 10.1186/s40104-019-0338-5.
23. Pira E., Vacca G.M., Dettori M.L., Piras G., Moro M., Paschino P., Pazzola M., Polymorphisms at myostatin gene (MSTN) and the associations with sport performances in anglo-arabian racehorses, *Animals (Basel)*, 2021, No. 11 (4), p. 964, DOI: 10.3390/ani11040964.

24. Tyul'kin S.V., Nurgaliev F.M., Akhmetov T.M., Vafin R.R., *Uchenye zapiski KGAVM im. N.E. Baumana*, 2012, No. 4, pp. 390–395. (In Russ)
25. Kang J.-D., Kim S., Zhu H.-Y., Jin L., Guo Q., Li X.-C., Zhang Y.-C., Xing X.-X., Xuan M.-F., Zhang G.-L., Luo Q.-R., Kim Y.S., Cui C.D., Li W.-X., Cui Z.-Y., Kim J.-S., Yin X.-J., Generation of cloned adult muscular pigs with myostatin gene mutation by genetic engineering, *RSC Advances*, 2017, No. 7 (21), pp. 12541–12549, DOI:10.1039/c6ra28579a.
26. Grochowska E., Borys B., Mroczkowski S., Effects of intronic SNPs in the myostatin gene on growth and carcass traits in colored polish merino sheep, *Genes (Basel)*, 2019, No. 11 (1), pp. 1–18, DOI: 10.3390/genes11010002.
27. Tellam R.L., Cockett N.E., Vuocolo T., Bidwell C.A., Genes contributing to genetic variation of muscling in sheep, *Frontiers in genetics*, 2012, No. 3, pp.1–18, DOI: 10.3389/fgene.2012.00164.
28. Lee J., McCurdy C., Chae C., Hwang J., Karolak M.C., Kim D-H., Baird C.L., Bohrer B.M., Lee K., Myostatin mutation in Japanese quail increased egg size but reduced eggshell thickness and strength, *Animals*, 2022, No. 12 (1), pp. 1–7, DOI: 10.3390/ani12010047.
29. Dement'eva N.V., Mitrofanova O.V., Tyshchenko V.I., Terletskii V.P., Yakovlev A.F., *Vavilovskii zhurnal genetiki i seleksii*, 2016, Vol. 20, No. 1, pp. 39–43, DOI: 10.18699/VJ16.154. (In Russ)
30. Lee J., Kim D-H., Brower A.M., Schlachter I., Lee K., Effects of myostatin mutation on onset of laying, egg production, fertility, and hatchability, *Animals*, 2021, No. 11 (7), DOI: 10.3390/ani11071935.
31. Lee J., Kim D-H., Lee K., Muscle hyperplasia in japanese quail by single amino acid deletion in MSTN propeptide, *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, No. 21 (4), pp. 1504, DOI:10.3390/ijms21041504.