

# 돼지 Landrace 품종에서 Myostatin 유전자의 유전적 다형성과 성장형질과의 연관성

조인철\* · 최유림\* · 고문석\* · 김효선\*\* · 이정규\*\* · 전진태\*\* · 한상현\*

농촌진흥청 난지농업연구소\*, 경상대학교 응용생명과학부\*\*

## Association Between *MSTN* Gene Polymorphism and Growth Traits in Landrace Pigs

I. C. Cho\*, Y. L. Choi\*, M. S. Ko\*, H. S. Kim\*\*, J. G. Lee\*\*, J. T. Jeon\*\* and S. H. Han\*

National Institute of Subtropical Agriculture, R.D.A. Jeju 690-150, Republic of Korea\*,  
Division of Applied Life Science, Gyeongsang National University, Jinju 660-701, Republic of Korea\*\*

### ABSTRACT

Porcine myostatin(*MSTN*) gene plays a key role in the differentiation of myoblast and muscle development. Genetic polymorphism was screened by single stranded conformation polymorphism(SSCP) analysis and subsequent DNA sequencing detected a nucleotide substitution(C2150T) in exon 3 of *MSTN* gene. Phenotypic association of the polymorphism was tested in a Landrace population and positive effects of the allele *T* for lean growth traits were found in the population. Even though it is not significant, the pigs have *TT* and *TC* genotypes were heavier for the body weight at birth and at twenty weeks of age than those containing genotype, *CC*. However, the allele *T* was significantly associated with higher eye muscle area( $P < 0.05$ ). As a result of this study, we suggested that the allele *T* in exon 3 of *MSTN* gene comes a significant effect for increasing the eye muscle area without decreasing backfat thickness. This polymorphism did not change the amino acid but *Taq*I-RFLP matched to SSCP band patterns in exon 3 of *MSTN* gene, which will be an useful molecular marker for breeding of Landrace pigs.

(Key words : Association, Genotype, Growth trait, Myostatin, SSCP)

### I. 서 론

Myostatin(*MSTN*)은 동물의 발생과정에서 세포의 분화와 조직발생의 조절인자인 transforming growth factor-beta( $TGF-\beta$ ) family의 일종으로 growth and differentiation factor 8(*GDF-8*)로도 알려져 있으며, 배아 발생과정뿐만 아니라 성체에서도 발현되며 myoblast의 증식을 억제함으로써 골격근 분화를 조절하는 과정에 중

추적인 역할을 한다고 보고되었다(McPherron 등, 1997; Thomas 등, 2000). 소(cattle)와 마우스 등에서 유전자의 돌연변이가 과도한 근육축적을 유도한다고 보고되면서 근점유 발달과정에서 *MSTN*의 기능들이 확인되었다(Grobet 등, 1997; Ferrell 등, 1999; Lin 등, 2002; Nishi 등, 2002). 현재까지 *MSTN* 내에서 11-bp 염기결실에 의한 double muscling이 Belgian Blue와 Piedmontese 등 소 품종에서 알려져 있으며, 암

Corresponding author : Sang-Hyun, Han, National Institute of Subtropical Agriculture, R.D.A. Jeju 690-150, Republic of Korea. Tel : 064-741-2559, Fax : 064-741-0154, E-mail : hansh04@rda.go.kr

호화 영역 상에서 염기치환이나 역위 돌연변이에 의한 경우도 보고되었다(Grobet 등, 1997; Kambadur 등, 1997; Smith 등, 2000; Wiener 등, 2002; Marchitelli 등, 2003). 마우스에서는 돌연변이나 knock-out에 의한 유전자 발현 억제가 지방 함량을 감소시키면서 근섬유 수와 길이의 증가에 의해 야생형보다 골격근의 무게가 증가되는 것으로 보고되었다(McPherron 등, 1997; Lin 등, 2002; Whittemore 등, 2003). 근섬유 소실을 초래하는 근육이영양증(muscular dystrophy) 동물모델에 대한 myostatin 단백질 기능 억제는 근육발달을 향상시키는 결과를 보였으며(Bogdanovich 등, 2002; Wagner 등, 2002; Catipovic, 2004), 비만과 type II 당뇨병에 대한 myostatin 단백질 투여는 근육발달과 함께 병을 지연하거나 방지하는 효과를 보였다(McPherron과 Lee, 2002).

돈육의 육질은 지방 함량, 조직감, 연도에 의해 결정되며, 도축 후 숙성과정에서 육질을 향상시킬 수 있으나 근본적으로 도축 전 비육상태, 품종 등에 의해 결정되어진다. 비록 사육과정에서 관리체계에 따라 육질향상을 어느 정도 기대할 수 있으나, 동물의 기관 형성과 조직 및 세포분화에 관여하는 다양한 유전자 발현의 차이는 근본적으로 경제형질을 결정하는 유전적 요인으로 작용할 것이다.

최근 다양한 돼지 품종들과 이들의 교배조합을 이용하여 양적 유전형질을 조절하는 양적 형질좌위(quantitative traits loci, QTL)에 대한 연구들이 활발히 수행되고 있다. Andersson 등(1994)에 의해 최초로 야생멧돼지와 Large White에서 성장과 지방축적(fatness) 관련 유전자군이 돼지(*Sus scrofa*, SSC) 4번 염색체(SSC4)에 위치한다고 보고된 이래, Marklund 등(1999)이 SSC4 QTL이 성장 및 지방 형질에 대한 주요 효과를 검정교배를 통하여 확인하였다. Iberian 돼지와 Landrace 돼지 품종 간 교배에서는 SSC6 QTL이 등지방두께, 근내지방도, 등심단면적 등과 높은 유의성을 나타낸다고 보고되었고(Ovilo 등, 2002), Meishan과 Duroc의 교배조합에서 SSC7 QTL이 등지방두께, 등심단면적, 근내지방도 등과 유의성을 나타내는 것으로 보고하였다(Sato 등, 2003). 또한 단일유전자 수준에서 유전자형에 의한 표

현형과의 유의성을 검정하고 있다. 특히 육질 및 근내지방관련 유전자들에 대한 다형성 연구들이 활발히 진행되고 있다(Gerbens 등, 2001; Ovilo 등, 2002).

돼지에서 *MSTN*의 발현과 유전적 다형성에 대한 연구들은 고기의 육량 및 육질과의 연관성을 시사해 주고 있다. 돼지 *MSTN*은 SSC15q2.3에 위치하며(Sonstegard 등, 1998; Stratil과 Kopecny, 1999), 출생 이전에 골격근 특이적인 발현양상을 보이다가 출생 후 골격근 이외에 유선(mammary gland)에서도 발현되어 골격근섬유의 분화뿐만 아니라 유선 발달에도 영향을 미치는 것으로 보고되었다(Ji 등, 1998). 또한 바이러스의 면역반응에서도 *MSTN*의 발현 증가가 단백질 유착에 관여하는 것으로 보고되었다(Escobar 등, 2004). 돼지 *MSTN*의 다형성은 Stratil과 Kopecny (1999)에 의해 최초 보고되었으며, Li 등(2002)은 Large White 품종에서 몇 가지 단일염기변이(single nucleotide polymorphism; SNP)들을 검출하고, 등지방두께와 상관관계에 있음을 제안하였고, Jiang 등(2002)은 여러 품종의 돼지집단에서 발견된 promoter 서열의 다형성과 일당증체량과의 유의적인 관련을 제시하였다.

본 연구는 상업적으로 유용하게 이용되고 있는 돼지 Landrace 품종에서 *MSTN*의 유전적 다형성 여부를 분자유전학적 실험기법을 이용하여 검출하고, 유전적 다형성과 경제형질과의 연관성을 구명하고자 수행하였다.

## II. 재료 및 방법

### 1. 공시동물 *MSTN* 유전자 증폭

본 연구에서 공시한 돼지는 농촌진흥청 난지 농업연구소에서 사육하고 있는 Landrace 품종 207 두를 공시하여 분석하였다. 경정맥을 통해 채혈한 말초혈액에서 백혈구를 분리한 후, sucrose-proteinase K 방법(Birren 등, 1997)을 일부 변형하여 DNA를 추출하였다. 추출한 DNA는 RNase(Sigma, USA) 처리와 phenol extraction으로 정제하고 ethanol 침전 후 회수하였다. 회수한 DNA는 TE buffer에 용해하였고 PCR 증폭을 위

Table 1. Primers used for the amplification of each region of porcine *MSTN* gene

Name of primer	Nucleotide sequences	GenBank acc. no.
promoter forward	5'-TCTGAGGGCAAACACTGCATTATC-3'	AJ133580
	5'-GATTTTAAAAATCAATACAAT-3'	AJ133580
exon 1 forward	5'-ATGCAAAAACACTGCAAATCTAT-3'	AJ237662
	5'-ACTCTGTAGGCATGGTAATGAT-3'	AJ237662
exon 2 forward	5'-CTGATCTTCTAATGCAAGTG-3'	AJ237920
	5'-CAGCCCATCTTCTCCTGGTC-3'	AJ237920
exon 3 forward	5'-AATCCCTTTTATAGAAGTCAAG-3'	AJ237920
	5'-TATACTGTGCGTTGTGCTTA-3'	AJ237920

한 주형으로 이용하였다. *MSTN*의 유전적 변이를 확인하기 위해 기존에 보고된 돼지 *MSTN* 서열들을 이용하여 promoter, exon 1, exon 2, exon 3을 증폭할 수 있는 PCR primer를 고안하였다 (Table 1). PCR 증폭은 10 × 반응 완충액, 20 mM dNTP, 각각 200 mM primer, 1.5 units *Taq* DNA polymerase (TaKaRa, Japan)와 100 ng genomic DNA 용액에 멸균한 탈이온수를 첨가하여 25 µl 용량으로 반응하였다. PCR 증폭은 PTC-200 (MJ Research, USA)을 이용하여 수행하였고, 조 등(2004)의 방법을 이용하여 수행하였고, 증폭 산물은 agarose gel 상에서 전기영동 확인한 후, Agarose Gel DNA Extraction Kit (Roche, Germany)로 정제하여 SSCP, RFLP 및 cloning에 이용하였다.

2. Single strand conformation polymorphism (SSCP) 분석

증폭한 각 영역에 대한 SSCP 분석은 Oh와 Jung(2001)의 방법을 따라 수행하였다. 정제된 PCR 산물을 변성완충액과 1:3으로 혼합하여 95 °C에서 3분간 가열한 후, 곧바로 ice-water bath로 옮겨 2분간 침지하였다. 준비된 시료들을 8% polyacrylamide gel (acrylamide : bis-acrylamide = 49 : 1) 상에서 200 V 전압 하에서 전개하였다. 전기영동이 끝난 겔은 ethidium bromide (EtBr) 염색법으로 10분간 염색 후 UV image analyzer (Vilber Lourmat, France)로 관찰하였다.

3. Restriction fragment length polymorphism (RFLP) 분석

*MSTN*의 exon 3에서 유전적 변이지역에 대하여 제한효소 *Taq* I -RFLP를 수행하였다. PCR 산물에 대한 제한효소의 처리는 공급자의 manual에 따랐으며, 최적온도에서 overnight 반응하였고, 절편 양상의 확인은 15% PAGE 전기영동 한 후 EtBr 염색법으로 확인하였다.

4. 유전자 Cloning과 염기서열 분석

SSCP에서 검출된 다형성에 대한 유전자 서열의 직접 확인을 위하여 DNA sequencing을 수행하였다. 정제된 PCR 산물은 TOPO TA Cloning Kit (Invitrogen, USA)으로 재조합 한 후, Wizard Plus SV Minipreps (Promega, USA)으로 plasmid DNA를 추출하였다. 추출한 plasmid DNA를 주형으로 dye-termination 반응을 수행하였고 Megabase 500 (Amersham Pharmacia, USA)을 이용하여 염기서열을 결정하였다.

5. 통계분석

Landrace 돼지의 체중(출생시, 3주령, 10주령, 20주령)과 등지방두께(back fat thickness; BFT), 일당증체량(average daily gain; ADG)과 등심단면적(eye muscle area; EMA) 등의 육종가(breeding value)에 대한 유전자형의 효과를

Table 2. Least square analysis for growth traits with the C2150T genotypes in Landrace pigs

Trait <sup>1)</sup>	Genotype			Significance <sup>2)</sup>
	C/C	C/T	T/T	
	(n = 126, 60.9 %)	(n = 68, 32.8 %)	(n = 13, 6.3 %)	
BWB (kg)	1.6 ± 0.3	1.7 ± 0.4	1.9 ± 0.7	n.s.
BW3 (kg)	6.77 ± 0.12	6.96 ± 0.22	6.76 ± 0.24	n.s.
BW10 (kg)	34.6 ± 4.5	34.2 ± 5.3	34.3 ± 2.6	n.s.
BW20 (kg)	103.80 ± 1.09	104.69 ± 2.09	105.75 ± 3.86	n.s.
BFT (cm)	1.63 ± 0.03	1.61 ± 0.04	1.54 ± 0.11	n.s.
ADG (kg)	0.99 ± 0.01	1.00 ± 0.02	1.02 ± 0.05	n.s.
EMA (cm <sup>2</sup> )	44.42 <sup>b</sup> ± 0.66	46.24 <sup>ab</sup> ± 1.19	49.69 <sup>a</sup> ± 2.38	*

<sup>1)</sup> BWB, BW3, BW10 and BW20 are body weight at birth, 3 weeks, 10 weeks and 20 weeks of age, respectively. BFT, WG, ADG and EMA represent back fat thickness, average daily gain and eye muscle area, respectively.

<sup>2)</sup> \* indicates means are different in 5% significance thresholds and n.s. means not significant. LS Mean ± Standard error values in the same row with different letters are significantly different.

분석하였다(Table 2). 통계분석은 SAS program package(ver. 8.01)의 GLM procedure로 분석하였으며, 이들의 평균값을 이용하여 Duncan's multiple range test로 유전자형별 유의차 검정을 실시하였다.

### III. 결과 및 고찰

염기변이에 의해 근육발달에 중대한 영향을 미치는 *myostatin(MSTN)*의 유전적 다형성을 탐색하였다. 현재까지 소에서는 *MSTN* exon 3에서의 11-bp 염기결실을 포함한 여러 가지 형태의 돌연변이가 double-muscling, 근섬유 발달과 지방 함량 감소 등 다양한 특징을 나타내는 것으로 확인되고 있다(Grobet 등, 1997; Kambadur 등, 1997; Smith 등, 2000; Wiener 등, 2002; Marchitelli 등, 2003). 돼지에서는 *MSTN*을 구성하고 있는 promoter와 각각의 아미노산을 암호화하는 exon 1, exon 2, exon 3을 PCR 기법으로 증폭하고 SSCP 분석을 통하여 각각의 영역에 대한 변이 여부를 탐색한 후 변이여부가 의심되는 시료에 대한 DNA sequencing을 수행하

여 염기서열을 결정하였다. 결정된 서열들을 비교하여 제한효소 인지부위 상의 변이를 검색한 후 RFLP 분석을 통하여 집단 내 유전자형의 빈도를 조사하였다.

본 연구에서는 Landrace 품종 207 두의 돼지에서 증폭한 *MSTN*의 각 영역에 대한 PCR 산물을 SSCP 분석한 결과 promoter와 exon 1, exon 2 영역은 동일 밴드양상을 보였으며, DNA sequencing 결과에서도 유전적 변이는 확인되지 않았다. 반면, *MSTN* exon 3영역에 대한 SSCP 분석에서는 두 가지 동형접합자형과 이들 간의 이형접합자형이 관찰되었다(Fig. 1). 세 가지 밴드 유형에 대한 DNA sequencing 분석 결과 C2150T의 염기치환이 확인되었다. 염기치환에 의한 집단 내 다형성의 빈도를 정확히 산출하기 위하여 *Taq I*-RFLP 분석을 수행하였다(Fig. 2). 제한효소 절편 양상은 SSCP에서 발견된 밴드 유형들(AA, AB, BB)과 정확히 일치하였고, Landrace 품종 집단 내에서 빈도를 조사한 결과 AA(C/C)는 60.9%, BB(T/T) 6.3%, 이형접합자 AB(C/T)는 32.8%로 분포하고 있었다.

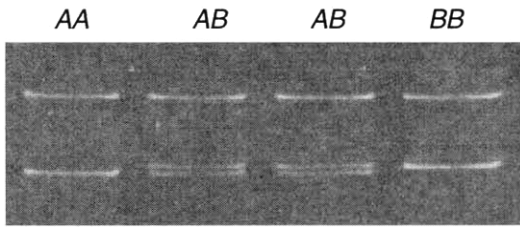


Fig. 1. SSCP band patterns for the *MSTN* exon 3 in Landrace pigs.

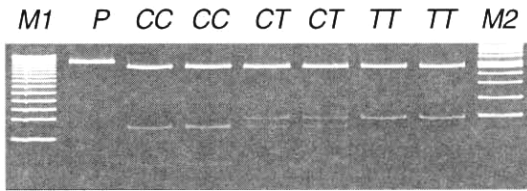


Fig. 2. *Taq I*-RFLP results for the *MSTN* exon 3, representing three genotypes found in SSCP analysis in Landrace pigs. P is the uncut PCR product as a control. M1 and M2 are 50-bp and 100-bp DNA Ladder, respectively.

Landrace 품종의 *MSTN* exon 3에서 관찰된 유전자형에 따른 성장형질의 연관성을 분석한 결과 생식체중과 20주령 체중에서 *C/C* 유전자형의 돼지에서보다 *T/T* 유전자형에서 더 무겁게 나타났으나, 3주령과 10주령 체중에서는 *C/C* 유전자형인 돼지들이 더 무거운 것으로 나타나 체중과의 유의성은 없는 것으로 분석되었다. 일당증체량은 유전자형에 따라 *C/C* ( $0.980 \pm 0.120$ ), *C/T* ( $0.986 \pm 0.148$ ), *T/T* ( $1.021 \pm 0.136$ ) 순으로 증가하여 대립인자 *C*보다 *T*에서 높게 나타났으나 통계적으로 유의한 수준은 아닌 것으로 확인되었다( $P > 0.05$ ). 반면, 등심단면적은 *C/C* ( $44.65 \pm 6.38$ )보다 *T/C* ( $46.13 \pm 7.27$ )와 *T/T* ( $49.69 \pm 6.73$ )에서 월등히 높게 나타났고 이들 간에는 유의적 상관관계( $P < 0.05$ )를 나타내었다(Table 2).

Li 등(2002)은 Large White 품종의 *MSTN* exon 2와 3에서 SNP를 검출하였고, Jiang 등(2002)은 *MSTN* promoter에서 유전적 다형성을 보고하였다. 본 연구에서 조사한 Landrace

돼지에서는 promoter 다형성과 Li 등(2002)이 보고한 exon 2, exon 3의 다형성들은 관찰되지 않았다. 확인된 C2150T는 Stratil과 Kopecny (1999)의 연구와 일치한 결과로 확인되었지만 Landrace 품종 집단에서 다형성의 존재를 언급하고 있을 뿐이어서 경제형질에 대한 유의성 분석 결과는 비교할 수 없었다. Large White 품종에서 exon 3의 *Apa I*-RFLP 다형성(*G* → *A*)이 등지방두께와 유의적인 상관성이 있다고 하였으나(Li 등, 2002), 본 연구에서 *Taq I*-RFLP 분석 결과는 등지방두께는 유전자형의 분포와 유의성이 없으나, 등심단면적은 유전자형에 따라 유의적인 차이를 나타내었다. Li 등(2002)에 의해 보고된 유의적 상관 역시 근육량의 증가에 따른 상대적인 등지방두께의 감소에 의한 것으로 추정되나 등심단면적에 대한 자료는 제시되어 있지 않아 이들 간의 연관성을 추정할 수는 없었다. Jiang 등(2002)은 *MSTN* promoter의 *C* → *T* 다형성이 일당증체량에 대해 유의적 차이를 나타낸다고 보고하였으나, 본 연구에서는 promoter 영역의 유전적 다형성 역시 발견되지 않았다.

돼지의 성장형질에 대한 QTL 및 유전자의 다형성에 대한 연구에서 성장 및 지방 축적에 관련된 주요 유전자들이 다양한 품종 간 차이를 나타내지만, SSC4, SSC6, SSC7과 높은 유의성이 제안되었다(Andersson 등, 1994; Marklund 등, 1999; Gerbens 등, 2001; Ovilo 등, 2002; Sato 등, 2003). 이 중에서도 growth hormone, insulin-like growth factor, TGF- $\beta$ , Leptin과 수용체 등 세포 분화 및 조직 형성을 상위에서 조절하는 조절인자들이 배 발생과정에서부터 중요한 역할을 수행하며 이들 유전자의 돌연변이와 다형성은 표현형에 직접 또는 간접적으로 많은 영향을 미치는 것으로 밝혀지고 있다(Sasaki 등, 1996; Vincent 등, 1997; Brab 등, 2001; Kennes 등, 2001; van Laere 등, 2003; Kopency 등, 2004; Louveau와 Gondret, 2004). SSC15q2.3에 위치하는 *MSTN*은 성장형질에 관여하는 것으로 보고된 SSC4, SSC6, SSC7 상의 QTL과는 독립적인 효과를 나타내고 있

는 것으로 사료된다. 기존의 보고에서 성장형질의 특성이 근육의 발달과 함께 등지방두께, 근내지방도 등도 밀접한 상관관계를 나타낸 반면, 본 연구에서 확인된 *MSTN* 유전자형은 지방 함량과의 유의성이 낮게 나타남으로써, 근섬유 분화 및 이에 따른 근섬유 수의 증가를 담당하는 *MSTN* 고유한 기능에서의 유전자 기능의 변화로 인해 등심단면적의 차이를 유발하게 되는 것으로 사료된다. 또한, exon 3 C2150T 다형성은 T 대립인자를 갖는 돼지들에게서 일당증체량이 더 높은 수준을 나타냈으나 그 차이가 유의적이지 않은 것으로 보아, 일당증체량의 수준은 *MSTN* 유전자형이 영향을 미칠 수 있으나 주된 요인은 아니며 이외에도 유전적, 환경적인 요인들의 복합적인 작용을 시사해 주었다.

소와 mouse에서는 *MSTN* 돌연변이에 의한 double-muscling이 잘 알려져 있기는 하지만, 이외에도 SNP에 의한 고기 산육형질과의 상관관계를 구명하고자 하는 노력들이 myostatin의 기능이 근육발달에 직접적인 영향을 미친다고 연구되면서, 여러 축종에 대한 유전적 다형성 및 돌연변이에 대한 연구가 활발하게 시도되고 있다. 특히 육질 향상과 함께 육량이 높은 고기의 생산은 축산 분야에서 경제성과 수익성 차원에서 가장 중대한 과제 중 하나로 간주되고 있다. 이와 같은 견지에서 볼 때, 본 연구에서 발견된 *MSTN* exon 3에서의 다형성(C2150T)은 비록 아미노산의 변화를 나타내지는 않아 단백질 기능과의 차이를 제시할 수는 없으나, 등심단면적과 고도의 유의성을 보이므로 Landrace 품종 사육에 있어 모돈 선발 및 육종과정에서 유용한 유전적 표지로서 이용될 것으로 사료된다. 또한, myostatin 단백질의 기능에 직접 또는 간접적인 영향을 미칠 수 있는 돌연변이의 존재여부를 확인하고, 본 연구에서 조사되지 않은 *MSTN*의 다른 영역, 관련 대사 유전자들에 대한 분석 및 유전자형 간 연관분석(linkage analysis)이 요구되며, 연구대상 역시 다른 품종 및 재래돼지 등으로 확대하여 보다 면밀한 검토가 수반되어야 할 것이다.

#### IV. 요약

돼지 myostatin 유전자는 근아세포의 분화와 근육발달에 핵심적인 역할을 수행하는 것으로 알려져 있다. *MSTN* 유전자의 유전적 다형성을 SSCP 분석과 DNA 염기서열 분석 방법으로 조사하여 exon 3에서 단일염기치환(C2150T)를 발견하였다. Landrace 집단에서 다형성과 표현형의 연관을 시험한 결과 대립인자 T가 집단 내에서 돈육 성장형질들에 대한 양의 효과를 확인하였다. 생시 체중과 12주령 체중은 TT나 TC 유전자형이 CC 유전자형에서보다 더 무거운 것으로 드러났으나 유의적인 차이를 보이지 않았다. 반면, 대립인자 T는 등심단면적과 유의적인 상관관계를 나타내었다( $P < 0.05$ ). 본 연구결과에서 *MSTN* exon 3에서 대립인자 T는 등지방두께의 감소와는 상관없이 등심단면적의 증가에 유의적인 효과를 나타내었다. 본 연구에서 확인된 exon 3의 유전적 다형성은 아미노산의 변화는 없지만, SSCP 분석 결과와 정확히 일치하는 *Taq I*-RFLP 기법은 Landrace 돼지 육종에서 중대한 표지 마커로서 유용하게 이용될 것으로 사료된다.

#### V. 인용 문헌

1. Andersson, L., Haley, C. S., Ellergren, H., Knott, S. A., Johansson, M., Andersson, K., Andersson-Eklund, L., Edfor-Lilja, I., Fredholm, M., Hansson, I., Hakansson, J. and Lundstrom, K. 1994. Genetic mapping of quantitative loci for growth and fatness in pigs. *Science* 263:1771-1774.
2. Birren, B., Green, E. D., Klapholz, S., Myers, R. M. and Roskams, J. 1997. *Genome analysis: A laboratory manual*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, USA.
3. Bogdanovich, S., Krag, T. O. B., Barton, E. R., Morris, L. D., Whittemore, L.-A., Ahima, R. S. and Khurana, T. S. 2002. Functional improvement of dystrophic muscle by myostatin blockade. *Nature* 420:418-421.
4. Brab, C. R., Hausman, G. J. and Houseknecht, K. L. 2001. *Biology of leptin in the pig*. Domestic.

- Anim. Endocrinol. 21:297-317.
5. Catipovic, B. 2004. Myostatin mutation associated with gross muscle hypertrophy in a child. *New Eng. J. Med.* 351:1030.
  6. Escobar, J., van Alstine, W. G., Baker, D. H. and Johnson, R. W. 2004. Decreased protein accretion in pigs with viral and bacterial pneumonia is associated with increased myostatin expression in muscle. *J. Nutr.* 134:3047-3053.
  7. Ferrell, R. E., Conte, V., Lawrence, E. C., Roth, S. M., Hagberg, J. M. and Hurley, B. F. 1999. Frequent sequence variation in the human *myostatin* (*GDF8*) gene as a marker for analysis of muscle-related phenotypes. *Genomics* 62:203-207.
  8. Gerbens, F., Verburg, F. J., van Moerkerk, H. T. B., Engel, B., Buist, W., Veerkamp, J. H. and te Pas, M. F. W. 2001. Associations of the heart and adipocyte fatty acid-binding protein gene expression with intramuscular fat content in pigs. *J. Anim. Sci.* 79:347-354.
  9. Grobet, L., Martin, L. J. R., Poncelet, D., Pirottin, D., Brouwers, B., Riquet, J., Schoeberlein, A., Dunner, S., Menissier, F., Massabanda, J., Fries, R., Hanset, R. and Georges, M. 1997. A deletion in the bovine *myostatin* gene causes the double-muscling phenotype in cattle. *Nature Genet.* 17:71-74.
  10. Ji, S., Losinski, R. L., Cornelius, S. G., Frank, G. R., Willis, G. M., Gerrard, D. E., Depreux, F. F. S. and Spurlock, M. E. 1998. Myostatin expression in porcine tissues: tissue specificity and developmental and postnatal regulation. *Am. J. Physiol.* 275:R1265-1273.
  11. Jiang, Y. L., Li, N., Du, L. X. and Wu C. X. 2002. Relationship of T→A mutation in the promoter region of *myostatin* gene with growth traits in swine. *Yi Chuan Xue Bao* 29:413-416.
  12. Kambadur, R., Sharma, M., Smith, T. P. L. and Bass, J. J. 1997. Mutations in *myostatin*(*GDF8*) in double-muscling Belgian Blue and Piedmontese cattle. *Genome Res.* 7:910-915.
  13. Kennes, Y. M., Murphy, B. D., Pothier, F. and Palin, M. -F. 2001. Characterization of swine *leptin* (*LEP*) polymorphisms and their association with production traits. *Anim. Genet.* 32:215-218.
  14. Kopency, M., Stratil, A., van Poucke, M., Bartenschlager, H., Geldermann, H. and Peelman, L. J. 2004. PCR-RFLPs, linkage and RH mapping of the porcine *TGFBI* and *TGFBR1* genes. *Anim. Genet.* 35:245-264.
  15. Li, S. H., Xiong, Y. Z., Li, A. Y., Deng, C. Y., Jiang, S. W., Lei, M. G., Wen, Y. Q. and Cao, G. C. 2002. Polymorphism of porcine *myostatin* gene. *Yi Chuan Xue Bao* 29:326-331.
  16. Lin, J., Arnold, H. B., Della-Fera, M. A., Azain, M. J., Hartzell, D. L. and Baile, C. A. 2002. Myostatin knockout in mice increases myogenesis and decreases adipogenesis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 291:701-706.
  17. Louveau, I. and Gondret, F. 2004. Regulation of development and metabolism of adipose tissue by growth hormone and the insulin-like growth factor system. *Domest. Anim. Endocrinol.* 27:241-255.
  18. Marchitelli, C., Savarese, M. C., Crisa, A., Nardone, A., Marsan, P. A. and Valentini, A. 2003. Double muscling in Marchigiana beef breed is caused by a stop codon in the third exon of *myostatin* gene. *Mamm. Genome* 14:392-395.
  19. Marklund, L., Nystrom, P., Stern, S., Andersson-Eklund, L. and Andersson L. 1999. Confirmed quantitative trait loci for fatness and growth on pig chromosome 4. *Heredity* 82:134-141.
  20. McPherron, A. C. and Lee, S.-J. 2002. Suppression of body fat accumulation in myostatin-deficient mice. *J. Clin. Invest.* 109:595-601.
  21. McPherron, A. C., Lawler, A. M. and Lee, S.-J. 1997. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member. *Nature* 387:83-90.
  22. Nishi, M., Yasue, A., Nishimatu, S., Nohno, T., Yamaoka, T., Itakura, M., Moriyama, K., Ohuchi, H. and Noji, S. 2002. A missense mutation myostatin causes hyperplasia without hypertrophy in the mouse muscle. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 293:247-251.
  23. Oh, M. Y. and Jung, Y. H. 2001. Mitochondrial DNA polymorphism in Cheju and Tsushima native horses using SSCP analysis. *Korean J. Genet.* 23:35-43.
  24. Ovilo, C., Oliver, A., Noguera, J. L., Clop, A., Barragan, C., Varona, L., Rodriguez, C., Toro, M., Sanchez, A., Perez-Enciso, M. and Sileo, L. 2002. Test for positional candidate genes for body composition on pig chromosome 6. *Genet. Sel. Evol.* 34:465-479.
  25. Sasaki, S., Clutter, A. C. and Pomp, D. 1996. Assignment of the porcine obese(leptin) gene to chromosome 18 by linkage analysis of a new PCR-based polymorphism. *Mamm. Genome* 7: 471-472.

26. Sato, S., Oyamada, Y., Atsuji, K., Nade, T., Sato, S-I., Kobayashi, E., Mistuhashi, T., Nirasawa, K., Komatsuda, A., Saito, Y., Terai, S., Hayashi, T. and Sugimoto, Y. 2003. Quantitative trait loci analysis for growth and carcass traits in a Meishan × Duroc F2 resource population. *J. Anim. Sci.* 81: 2938-2949.
  27. Smith, J. A., Lewis, A. M., Wiener, P. and Williams, J. L. 2000. Genetic variation in the bovine *myostatin* gene in UK beef cattle: allele frequencies and haplotype analysis in the South Devon. *Anim. Genet.* 31:306-309.
  28. Sonstegard, T. S., Rohrer, G. A. and Smith, T. P. L. 1998. Myostatin maps to porcine chromosome 15 by linkage and physical analysis. *Anim. Genet.* 29:19-22.
  29. Stratil, A. and Kopečný, M. 1999. Genomic organization, sequence and polymorphism of the porcine *myostatin*(*GDF8*; *MSTN*) gene. *Anim. Genet.* 30: 468-470.
  30. Thomas, M., Langley, B., Berry, C., Sharma, M., Kirk, S. and Bass, J. 2000. Myostatin, a negative regulator of muscle growth, functions by inhibiting myoblast proliferation. *J. Biol. Chem.* 275:40235-40243.
  31. van Laere, A. S., Nguyen, M., Braunschweig, M., Nezer, C., Collette, C., Moreau, L., Archibald, A. L., Haley, C. S., Buys, N., Tally, M., Andersson, G., Georges, M. and Andersson, L. 2003. A regulatory mutation in *IGF2* causes a major QTL effect on muscle growth in the pig. *Nature* 425:832-836.
  32. Vincent, A. L., Wang, L. and Rothschild, M. F. 1997. A restriction fragment length polymorphism in the porcine *leptin receptor*(*LEPR*) gene. *J. Anim. Sci.* 75:2287.
  33. Wagner, K. R., McPherron, A. C., Winik, N. and Lee, S.-J. 2002. Loss of myostatin attenuates severity of muscular dystrophy in *mdx* mice. *Ann. Neurol.* 52:832-836.
  34. Whittemore, L.-A., Song, K., Li, X., Aghajanian, J., Davies, M., Girgenrath, S., Hill, J. J., Jalenak, M., Kelly, P., Knight, A., Maylor, R., O'hara, D., Pearson, A., Quazi, A., Ryerson, S., Tan, X-Y., Tomkinson, K. N., Veldman, G. M., Widom, A., Wright, J. F., Wudyka, S., Zhao, L. and Wolfman, N. M. 2003. Inhibition of myostatin in adult mice increases skeletal muscle mass and strength. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 300:965-971.
  35. Wiener, P., Smith, J. A., Lewis, A. M., Woolliams, J. A. and Williams, J. L. 2002. Muscle-related traits in cattle: The role of the myostatin gene in the South Devon breed. *Genet. Sel. Evol.* 34: 221-232.
- (접수일자 : 2005. 1. 21. / 채택일자 : 2005. 3. 16.)