·特约综述·

DOI：10. 13471/j. cnki. acta. snus. 2022E004

鱼类肌肉生长抑制素 myostatin 研究进展*

杨慧荣[1,2,3]，曾泽乾[1,2]，杨炎[1,2]，何颖琳[1,2]，王庆[1,2]，赵会宏[1]，张勇[3]，林浩然[3]

1. 华南农业大学海洋学院，广东 广州 510640
2. 华南农业大学中山创新中心，广东 中山 528400
3. 中山大学水生经济动物研究所 / 广东省水生经济动物良种繁育重点实验室，广东 广州 510275

摘　要：肌肉生长抑制素（Mstn，myostatin）也称 gdf-8（growth differentiation factor 8），通过负向调控肌肉组织的增殖与分化，参与动物体的生长发育过程。部分鱼类肌肉生长抑制素具有两种或以上基因型，其时空表达特征较为独特，存在调控如脑、性腺等其他组织生长发育的可能性。此外，鱼类肌肉生长抑制素的功能和作用机制与其他动物类似，可通过迟滞细胞周期对成肌细胞产生影响。本文从结构、表达、功能和作用机制等方面对鱼类肌肉生长抑制素的研究进展进行概括，并结合现代生物学技术讨论其应用和研究前景，为深入研究鱼类生长发育机制提供理论基础。

关键词：肌肉生长抑制素；表达调控；细胞周期；多态性

中图分类号：Q175　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**2097 -0137（2022）05 -0001 -08

Research progresses of myostatin in fish muscle

YANG Huirong[1,2,3], *ZENG Zeqian*[1,2], *YANG Yan*[1,2], *HE Yinglin*[1,2], *WANG Qing*[1,2], *ZHAO Huihong*[1], *ZHANG Yong*[3], *LIN Haoran*[3]

1. *College of Marine Sciences, South China Agricultural University, Guangzhou 510640, China*
2. *Zhongshan Innovation Center, South China Agricultural University, Zhongshan 528400, China*
3. *Institute of Aquatic Economic Animals / Guangdong Provincial Key Laboratory for Aquatic Economic Animals, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, China*

Abstract: Myostatin（Mstn），also known as gdf-8（growth differentiation factor 8），participates in the growth and development of animals by negatively regulating the proliferation and differentiation of

* **收稿日期：**2022 -02 -12　　**录用日期：**2022 - 03 - 22　　**网络首发日期：**2022 - 04 - 15

基金项目：广东省海洋经济发展（海洋六大产业）专项资金项目（GDNRC［2022］50）；广东省林业科技创新项目（2021KJCX012，2022KJCX019）；促进经济发展专项资金（现代渔业发展用途）省级项目（SDYY-2018-05）；中山市省科技专项资金“大专项+任务清单”项目（2021sdr003）；华南农业大学新农村发展研究院农业科技合作共建项目（2021XNYNYKJHZGJ022）；省级乡村振兴战略专项资金（渔业产业发展）（粤财农［2020］4）

作者简介：杨慧荣（1977年生），女；**研究方向：**水生经济动物分子内分泌学、渔业种质资源和环境关系研究；E-mail：hry@scau. edu. cn

曾泽乾（1999年生），男；**研究方向：**水生经济动物分子生物学；E-mail：2281216495@qq. com

（杨慧荣、曾泽乾并列第一作者）

通信作者：林浩然（1934年生），男；**研究方向：**鱼类繁殖内分泌学；E-mail：lsslhr@mail. sysu. edu. cn

林浩然，中国工程院院士，中山大学教授，鱼类生理学家和鱼类养殖学家。长期从事水产养殖研究，系统而创造性研究调控鱼类繁殖和生长的理论和技术：建立使用多巴胺受体拮抗剂和促性腺激素释放激素诱导鱼类产卵的新技术；建立埋植性类固醇激素诱导鳗鲡性腺发育成熟的新方法；创建石斑鱼生殖与生长调控和苗种规模化繁育技术、罗非鱼优质品种选育和产业化关键技术、中国大鲵子三代全人工繁殖和苗种规模化培育技术等。

muscle tissue. The myostatin of some fishes has two or more genotypes and the temporal and spatial expression characteristics of these genotypes are unique, and might regulate the growth and development of other tissues such as brain and gonads. In addition, the function and mechanism of fish myostatin are similar to other animals, such as affecting myoblasts by delaying cell cycle. This paper summarizes the research progresses of fish myostatin from the aspects of structure, expression, function and action mechanism, and discusses its application and research prospect together with modern biological technology, so as to provide a theoretical basis for the further study of fish growth and development mechanism.

Key words: myostatin; expression regulation; cell cycle; polymorphism

脊椎动物肌肉组织的生长发育主要与肌源调控因子（*mrfs*）形成家族成员有关，包括 *myod*、*myf5*、*mrf4*、*myogenin*[1]。在低等脊椎动物中，*myod* 和 *myf5* 的初始表达一般与肌肉分化过程的前体期相关，而 *myogenin* 和 *mrf4* 的表达与成肌细胞分化的初始阶段相关[2]。同时，这些动物体的肌肉组织也受到一些因子的负向调控，共同决定肌肉组织的生长发育。如 TGF-β 超家族成员 gdf-8，即肌肉生长抑制素 Mstn[3]。以 McPherron 为代表的学者首先从小鼠骨骼肌中发现 *mstn*，在敲除 *mstn* 后发现由于肌细胞增生和肥大，导致骨骼肌的生长得到了显著的提高[4]。此外，也有学者发现 *mstn* 丧失其抑制功能后可使得牛、猪、羊等脊椎动物的骨骼肌显著增生，产生“双肌”表型[5]。

已有研究表明，在大部分家畜动物中，*mstn* 主要在骨骼肌大量表达，通过负向调控肌肉组织的生长，参与机体的生长发育和代谢过程。通过对不同物种 Mstn 的遗传结构进行比较分析，发现其在物种之间非常相似且保守，仅存在极少数的氨基酸变异，斑马鱼（*Danio rerio*）Mstn 与一些家畜动物如牛和羊的 Mstn 相比具有 88% 的同源性[6]。鱼类作为人类重要的蛋白源，其 Mstn 的研究也变得十分活跃。许多学者对鱼类 *mstn* 的结构、表达与功能开展了大量的研究，并取得了显著的成果。鉴于此，本文系统综述了近年来鱼类肌肉生长抑制素的研究进展，明确下一步的研究方向，为水产养殖与水产遗传育种的发展提供理论基础。

1 *mstn* 的结构与表达特征

与哺乳动物相同的是，鱼类 *mstn* 的结构也包含 3 个外显子和 2 个内含子，两者边界均符合 GT-AG 规则[7]。在产生作用前，*mstn* 会先合成由信号肽、N-末端区和 C-末端区共 3 部分组成的前体蛋白，该蛋白存在一个位于两个末端区之间的蛋白酶水解位点[8]。N-末端区能编码前肽，同时存在 1 个由疏水性氨基酸残基组成的信号肽，该信号肽能协助 Mstn 前体蛋白在核糖体和内质网之间进行转运；C-末端区能编码成熟肽，另外具有一个由 9 个半胱氨酸组成的节点[9]。信号肽的存在，可使 Mstn 前体蛋白在细胞膜系统内进行转运，该蛋白还能通过活化、去除信号肽以及蛋白酶切割位点的切割，形成 N 端-前肽和 C 端-多肽两部分。后者通过二硫键进行结合，最终形成活性蛋白。该活性蛋白在分泌至胞外后经酶加工，位于成熟区的 2 个 C-端单体在成熟蛋白与细胞膜上的受体作用下发挥功能，成熟蛋白进入血液循环，并与 N-端信号肽结合，作用于靶基因调控骨骼肌的生成[10-11]。

在现有鱼类中，*mstn* 的研究包括斑马鱼等多种鱼类（见表 1），其 *mstn* 得到克隆或部分克隆。与哺乳动物不同的是，部分鱼类由于发生基因组倍增，存在 2 种 *mstn* 基因（*mstn-1* 和 *mstn-2*）并具有较高的同源性，如美洲红点鲑（*Salvelinus fontinalis*）两种 *mstn* 的同源性为 92%[12]。部分鲑科鱼类存在 4 种 *mstn* 基因，其中第一进化分枝包括 *mstn-1a* 和 *mstn-1b*，第二进化分枝则包括 *mstn-2a* 和 *mstn-2b*[13]。

哺乳动物 *mstn* 在除肌肉以外的其他组织中均弱表达甚至不表达，而鱼类 *mstn* 在这些组织中存在不同程度的表达，且表达的部位可能受种类影响[6,14-23]。如表 1 所示，鲤 *mstn* 仅存在于肌肉和脑中[16]。而花鲈在肌肉、眼睛和脑组织中检测到 *mstn* 的高表达，在肾、心脏、脾、鳃的表达相对较少[17]。鱼类 *mstn* 的时空表达特征可能存在种属特异性，但目前可以确定的是 *mstn-1* 的表达相对较为广泛，这两种基因型不同的 *mstn* 存在组织特异性的可能性[24]。有学者对斑马鱼两种 *mstn* 的差异进行分析，发现 *mstn-1* 在斑马鱼的整个胚胎发生过程均有表达，*mstn-2* 的表达仅限于体节形成的

表 1　部分鱼类 *mstn* 基因

Table 1　The myostatin genes of some fishes

种　类	*mstn* 基因（GenBank No.）	cDNA/bp	氨基酸数	表达部位	参考文献
斑马鱼（*Danio rerio*）	*gdf-8*（AF540956） *mstn-2*（AY687474）	2 179 1 101	374 366	肝脏、心脏、胃、鳃、性腺、肾脏、肌肉、脑	[6,14]
虹鳟（*Oncorhynchus mykiss*）	*mstn-1*（AF273035） *mstn-2*（AF273036）	1 415 1 410	325 325	脑、心脏、肾、鳃、肠、性腺、肝脏、肌肉	[15]
鲤（*Cyprinus carpio*）	*mstn*（EF551058）	921	306	肌肉、脑	[16]
花鲈（*Lateolabrax japonicus*）	*mstn*（AY965685）	5 396	374	肌肉、脑、小肠、肾脏、鳃、心脏、脾脏、眼	[17]
蓝点马鲛（*Scomberomorus niphonius*）	*mstn*（KP452508）	2 669	376	肝脏、鳃、肾、肌肉、肠、胃、脾脏、性腺、心脏	[18]
松江鲈（*Trachidermus fasciatus*）	*mstn*（GU198192）	2 568	376	肌肉、脑、肠、肝脏	[19]
斜带石斑鱼（*Epinephelus coioides*）	*mstn*（DQ493889）	2 608	376	眼、脑、鳃、心脏、肌肉、头肾、胃、肠、脾脏、肝脏	[20]
黄河裸裂尻鱼（*Schizopygopsis pylzovi*）	*mstn*（JX088635）	2 180	375	心脏、肝脏、肾、肌肉、脑、脂肪、肠、鳃、精巢	[21]
步行鲶鱼（*Clarias macrocephalus*）	*mstn*（JX456396）	1 784	396	脑、骨骼肌、肠、鳃、心脏、胃、皮肤	[22]
鮈鲫（*Gobiocypris rarus*）	*mstn*（FJ482232）	1 128	375	脑、肌肉、眼、肠、睾丸、卵巢、肝脏、鳃	[23]

初期[25]。

在动物体胚胎时期至老年时期中，*mstn* 的表达量大体上呈现一种先升后降再升高的规律[26]。所以，基于同种鱼类来说，*mstn* 的表达量可能与鱼体生长发育的时期存在联系，如淇河鲫（*Carassius auratus*）处于卵巢发育早期时 *mstn-2* 的表达量比 *mstn-1* 高，而在孵化后 150~210 d 内后者表达量相对较高。有趣的是，在其体细胞和成鱼颗粒细胞中均发现 Mstn 蛋白，该蛋白通过促进 cyp19a1 的合成对卵巢的生长发育造成影响[27]。此外，*mstn* 在部分鱼类中具有性别二型性，如表 1 鮈鲫 *mstn* 在雄鱼的肌肉、眼、大脑、肠和睾丸，雌鱼的鳃、眼、肠和卵巢中大量表达，而在雄鱼的心脏、鳃和膀胱，雌鱼的肌肉、心脏、大脑和膀胱中 *mstn* 低表达[23]。

总体来说，鱼类 Mstn 与哺乳动物 Mstn 存在不同的时空表达特征，骨骼肌并不是鱼类 Mstn 的唯一来源。从表达特征可知鱼类 Mstn 除调控肌肉组织生长外，还存在调控脑、性腺等组织器官的发育的可能性。鱼类两种 Mstn 在生物学功能上具体存在哪一些差异，还有待进一步研究。

2　*mstn* 的表达调控

在肌肉生长发育过程中，*mstn* 参与类似 *E-box* 和 *mrfs* 等因子的转译调控。Rios 等[28]发现 *mstn* 的过度表达可降低 *myod* 和 *myog* 的表达水平，还能抑制肌肉肌酸激酶（Mck）的活性，从而对生肌过程进行调控；降低 *mstn* 的表达，则可提高这三者的表达及活性，另外这一操作中未发现 *Igf-1*、*myf5* 和 *Desmin* 存在显著的改变，该结果可能与种属特异性有关。在体外实验中，*mstn* 能控制 *myogenin* 和肌球蛋白重链（MHC）的表达，而这两者是成肌细胞分化过程中起负向调节作用。

总体来说，在成肌细胞的增殖和分化过程中，*MRFs* 家族成员先后表达，*mstn* 可对 *myod* 等因子进行表达调控，具体情况如图 1 所示。Cdk 又称细

胞周期蛋白依赖性激酶，是能保证细胞周期过渡的一种限速酶，也是整个细胞周期调控机制的核心[29]。Cdk的活性直接受周期蛋白依赖激酶抑制因子*p21*的影响，而*mstn*能特异性提高后者的表达，降低周期蛋白依赖性激酶2(Cdk2)的活性，使成肌细胞的生长停滞于G1期，其增殖过程受到影响[30]。不过，当成肌细胞处于分化阶段时，*mstn*会抑制*p21*的表达。另外，*mstn*通过*smad3*对*myod*与*myogenin*的表达活性进行调控，保证成肌细胞在正常状态下分化成多核肌管[31]。而在抑制Mstn蛋白的活性后，动物体身上出现增生和肥大的现象可能是成肌细胞增殖和分化失调的结果。

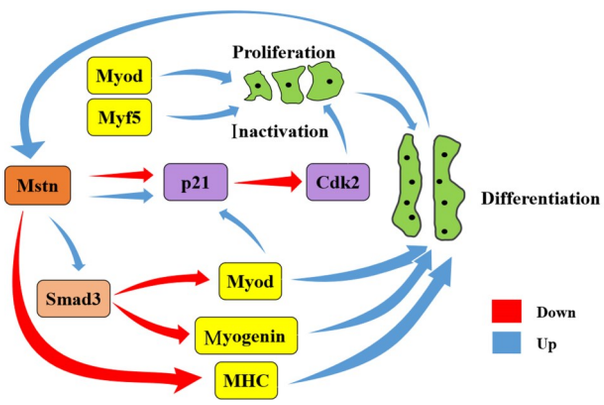

图1 *mstn*在成肌细胞增殖和分化过程中的表达调控

Fig. 1 Expression regulation of *mstn* in myoblast proliferation and differentiation

空间、温度、食物等多种环境因素也会影响*mstn*的表达。已有研究表明，生存空间过度拥挤会使得斑马鱼*mstn* mRNA的表达水平降低[32]。利用布氏鲳鲹(*Trachinotus blochii*)设置4个温度梯度(21、25、29和33 ℃)进行实验，发现鱼体中脑和肌肉中的*mstn-1*在低温时表达量较高，随着温度升高而降低，在29 ℃时表达量最低；中脑中的*mstn-2*在25和29 ℃表达量较低，在21和33 ℃表达量较高[33]。利用大黄鱼(*Larimichthys crocea*)进行饥饿实验，结果显示在饥饿条件下，*mstn-1*在脾中表达量先下降后上升，*mstn-2*在肝中的表达量先上升后下降[34]。

此外，*mstn*的表达也受一些激素的影响。Rodgers等[35]发现皮质醇会影响*mstn*在部分鱼类中的表达，如尼罗罗非鱼（*Oreochromis niloticus*）。环境压力会导致皮质醇升高，进而影响能量代谢[36]。Segev-Hadar等[37]在尼罗罗非鱼*mstn*的鉴定和表征实验中分析了血浆中总蛋白和甘油三酯的水平。环境压力会导致应激反应，但多个处理组与对照组的总蛋白和甘油三酯水平无明显差异，而无饲料处理组血浆中的皮质醇水平有升高的趋势。皮质醇对于*mstn*的影响，有待进一步研究。生长激素(GH)是脊椎动物生长的关键启动子，对动物体肌肉组织的生长具有重大影响，所以GH也能调节*mstn*的表达[38]。值得一提的是，虹鳟经GH处理后会导致其*mstn*前体的表达量增加；也有研究发现，转GH基因大麻哈鱼(*Oncorhynchus keta*)白肌组织中*mstn*前体得到高水平的表达[39-40]。这说明GH对*mstn*的作用可能发生在转录和翻译时期中。

3 Mstn的功能和作用机制

鱼类Mstn的时空表达特征较为独特，但其基本功能仍然与两栖类、鸟类和哺乳类的Mstn类似[41]。Mstn在肌肉组织分化过程中的作用模型如图2所示，Mstn通过抑制成肌细胞增殖和多核肌管分化来调节肌肉质量。

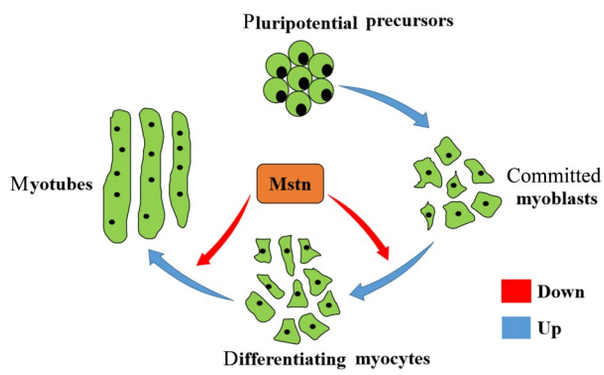

图2 Mstn在肌肉发育中的作用模型

Fig. 2 The role model of Mstn in muscle development

McPherron等[4]构建了*mstn*突变纯合体小鼠，发现小鼠在出生前后其肌纤维数量和体积均得到提升，最终使得肌肉的体积增加。而在鱼类的研究中也得出相似的结果，如利用RNA干扰技术，注射*mstn* C末端dsRNA至斑马鱼的受精卵，可使早期胚胎增生或肥大[42]。利用基因组方法靶向诱导的局部病变制备*mstn*缺陷的青鳉(*Oryzias latipes*)，发现青鳉Mstn在孵化后对肌纤维的大小及数量具有暂时性的调控作用，在成鱼阶段的肌纤维数量比野生型增加了1.3倍，实验组的肌纤维数量、每个标准长度在各个生命阶段中均高于对照组[43]。

在肌肉生长发育的过程中，Mstn与细胞周期密切联系，通过作用于肌细胞控制后者在细胞周期G1期至S期中的转变。另外，Mstn在分泌后可

作用于肌卫星细胞，使其状态保持静止。Wang 等[44]研究表明，抑制小鼠 *mstn* 的表达可激活肌卫星细胞，但在 *mstn*-/-小鼠中，成年小鼠的肌卫星细胞数量保持不变。也有学者发现基于 *mstn* 被敲除的条件下，肌肉发生的肥大现象先于肌卫星细胞的激活[45]。由此可见，肌卫星细胞的活性受 Mstn 的负向调控，但肥大现象和肌卫星细胞的激活之间并无明显关联。不过，关于鱼类肌卫星细胞的研究较少，目前研究仅在斑马鱼、鲤等鱼体内发现肌卫星细胞[46]。有学者利用肌肉注射法对鲤的肌卫星细胞进行标记，为其进一步研究提供了帮助[47]。

Mstn 的作用方式有自分泌、旁分泌、内分泌 3 种[48]。在哺乳动物中，激活素 IIb 型受体（Act RIIB）被认为是 Mstn 和其他 *TGFb* 配体的受体。而在大西洋鲑（*Salmo salar*）[49]、斑马鱼[50]等鱼类的许多组织中均发现该受体的表达，这表明鱼类 Mstn 可能以自分泌的方式在这些组织中发挥作用[51]。Mstn 前体蛋白经过特异性结合后，通过蛋白和非 Smad 蛋白两种信号转导途径实现其生物学功能[52]。

3.1　Smad 蛋白信号通路

在 Mstn 实现其生物学功能的两种信号转导途径中，以 Smad 蛋白介导的信号通路最为典型。如图 3 所示，Mstn 前肽可直接与成熟的 Mstn 结合来阻止整个信号转导过程的发生。激活的肌肉生长抑素二聚体（成熟的 Mstn）与 Act RIIB 结合，通过转磷酸化募集并激活 Act RIB/TβRI。Smad2/Smad3 随后被激活，与 Smad4 形成一个复合体，该复合体会在细胞核激活靶基因的表达。靶基因被激活的同时，Smad7 的表达水平也会相应地提高。在这一过程中，Smad7 的高水平表达与其调控序列上的 *SBE* 有关，它能与 Smad2/Smad3 和 Smad4 组成的复合体结合。Smad7 对 Smad2/3 的磷酸化存在抑制作用，复合体的形成由此会受到影响，使得 *mstn* 的转录水平降低，实现负反馈调节[53]。

近年来，不少学者对鱼类 Smad 蛋白信号通路也进行了研究。如在牙鲆（*Paralichthys olhaceus*）中发现了 4 种 *smad4s*（PoSMAD4a、PoSMAD4b、PoSMAD4c、PoSMAD4d），它们在蛋白结构、表达模式和亚细胞定位等方面的特性存在一定程度的差异[54]。在斑马鱼补偿性生长实验中，使用显性阴性 LAPD76A 重组蛋白灭活 Mstn，导致 Smad 蛋白信号通路失活。与对照组相比，经过处理的斑马鱼肌肉肥大，其生长性能得到改善[55]。*mstn* 表达量的降低对于肌肉补偿性生长具有重要的调节作用，这一结果为制定提高鱼类生长速度的策略提供了理论依据。另外，也有学者指出鱼类肌肉中 Smad 的磷酸化可能会随着鱼类的种类或发育阶段的改变而改变，这个问题需要进一步研究[43]。

3.2　非 Smad 蛋白信号通路

除 Smad 蛋白外，Mstn 还可以通过非 Smad 蛋白途径进行信号转导，如 MAPK 信号通路。Smad 蛋白信号通路与 MAPK 信号通路存在某种协同作用，不同的是，Mstn 可通过后者引起心肌细胞的定向表达，导致心肌细胞纤维化，损害老年小鼠的心脏功能，但这一结论缺乏直接证据[56]。此外，*p38* 信号转导的激活与 Mstn 促进骨骼肌纤维化的活性无显著性关联[57]。MAPK 信号通路的主要过程是激活 TAK1 和 MKK3/6，从而刺激 *p38*，后者促进 I 型胶原蛋白的表达，该表达受 p38MAPK 激酶抑制剂影响。有学者研究发现，该抑制剂可在 C2C12 细胞中利用 TAK1-MKK6 信号通路激活，从而实现 Mstn 对成肌细胞的抑制作用[58]。至于 Mstn 对鱼类心脏是否具有类似纤维化的影响，需要进一步讨论。

另外，Mstn 也激活了由 Ras 介导的 ERK 通路。该通路诱导细胞周期阻滞、肌管的形成以及肌源蛋白和其他肌肉特异性蛋白的表达，阻止肌细胞的分化和再生[59]。图 3 中，DA-Raf 是 ERK 通路的显性负向拮抗剂，也是肌源性分化的正向调控因子。研究表明，在 ERK 通路中，MEK 抑制剂 U0126 和曲美替尼可以解除 *mstn* 诱导的抑制作用，这些药物可能适用于治疗肌少症或肌肉萎缩[60]。

4　鱼类 Mstn 的应用和研究前景

鱼类 Mstn 具有十分广泛的应用和研究前景。以生长相关候选基因的多态性与生长性状的关联性为基础，筛选出与优良经济性状相关的位点，有利于在繁殖亲本的早期培育过程中提高选育效率，达到缩短良种培育时间的目的[61-62]。近年许多研究中，*mstn* 被视为鱼类生长性状遗传改良的重要候选基因之一，与鱼类的生长性状进行关联性分析。如张世勇等[63]在斑点叉尾鮰（*Ictalurus punctatus*）中发现了其 *mstn* 第 2 内含子上存在 1 个 SNP 位点，该位点与鱼体质量和体长显著性相关。目前的研究说明，鱼类 *mstn* 上的 SNP 位点与某些特定的生长性状相互关联，但种类、环境等因素导致 SNP 位点和相关特性存在差异。

由于部分鱼类在时空表达特征上存在差异，

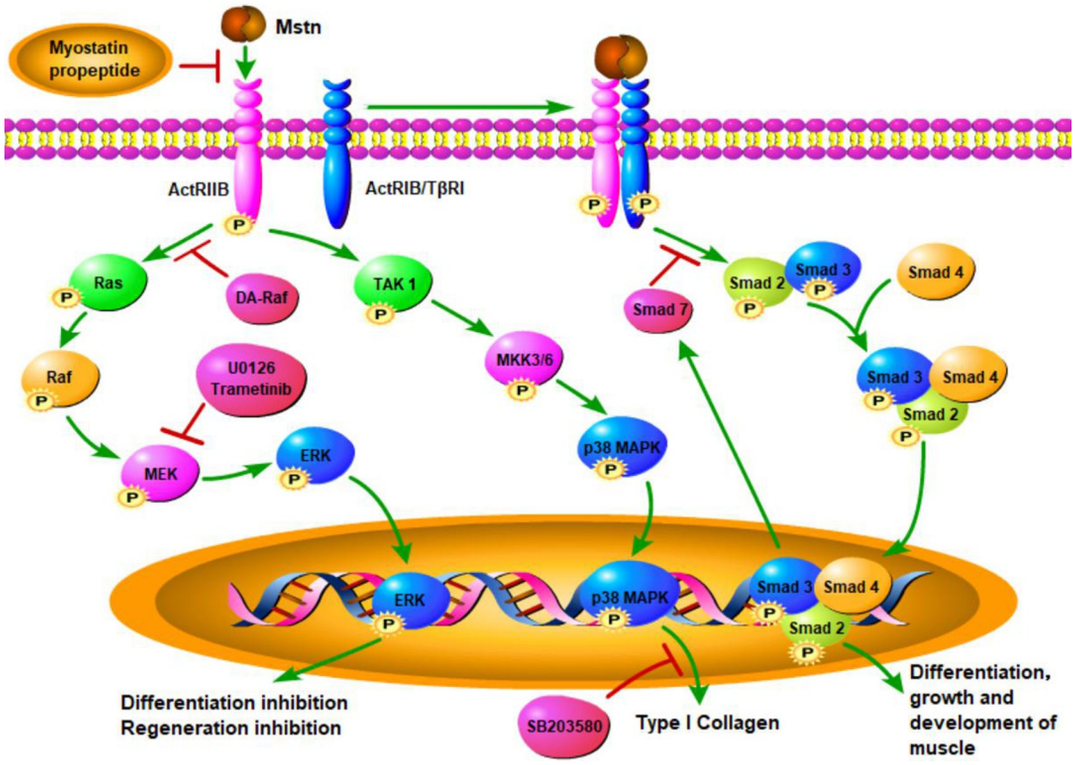

图3 *mstn*信号通路

Fig. 3 The *mstn* signaling pathway

在未来的研究中可利用基因敲除技术，探究Mstn在鱼类其他组织中的生物学功能。如构建泥鳅（*Misgurnus anguillicaudatus*）*mstn*敲除模型，发现该基因的缺失除了促进肌肉组织生长外，还会导致组织中的脂肪合成减少，从而降低脂肪的沉积，该结果通过影响能量代谢来实现[64]。不过，Mstn影响鱼类脂肪代谢的机制还未知，且Mstn对脂肪可能具有双重调节作用，需要进一步的研究。斑马鱼*mstn*被敲除后发现其F2代存活率降低，并对免疫系统造成损害[65]。构建大口黑鲈（*Micropterus salmoide*）的*mstn*真核表达载体，研究其在肌肉中的表达，结果意外发现Mstn前肽的表达水平与时间相关[66]。这一研究方向可能会遇到如敲除基因后出现肌纤维肥大，但不增生、体质量或体长没有明显变化等现象，需要进一步探讨。

5 小 结

与哺乳动物相比，鱼类Mstn存在不同的时空表达特征，具有调控其他组织生长发育的生物学功能，主要以Smad蛋白等途径负向调控肌肉组织的生长。此外，鱼类Mstn的研究在水产养殖和水产遗传育种方面得到了一定程度的应用。但是除了肌肉组织外，Mstn对鱼类脑、性腺等组织的作用机制未知，需要进一步深入研究；Mstn如何与皮质醇等因子互作、如何调控鱼类脂代谢等生理过程仍不清楚；Mstn是否会通过MAPK信号通路影响鱼类心肌纤维化，*mstn*表达的信号转导机制网络需要进一步完善。只有阐明上述机制，才能更好地了解Mstn参与鱼类生长发育的过程，为Mstn的实际应用提供理论基础。

参考文献：

[1] 李伟，赵金波．肌肉调节因子基因家族与肌肉形成关系的研究进展[J]．现代畜牧科技，2021(11)：22-23.

[2] RESCAN P Y. Regulation and functions of myogenic regulatory factors in lower vertebrates[J]. Comparative Biochemistry and Physiology (Part B): Biochemistry & Molecular Biology, 2001, 130(1): 1-12.

[3] 张增荣，朱庆．肌肉生长抑制素(MSTN)基因的研究进展[J]．黑龙江畜牧兽医，2007(1)：19-21.

[4] McPHERRON A C, LAWLAR A M, LEE S J. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF－beta superfamily member[J]. Nature, 1997, 387(6628): 83-90.

[5] WANG K, OUYANG H, XIE Z, et al. Efficient generation of myostatin mutations in pigs using the CRISPR/Cas9 system [J]. Scientific Reports, 2015, 5: 16623.

[6] McPHERRON A C，LEE S J. Double muscling in cattle due to mutations in the myostatin gene[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America，1997，94(23)：12457-12461.

[7] 王建起，曹文广. Myostatin基因及其与动物双肌性状间关系的研究进展[J]. 中国农业科学，2014(8)：1577-1587.

[8] 张冬雷，丁斐，刘梅，等. Myostatin：TGF-β超家族的新成员[J]. 神经解剖学杂志，2004(1)：99-102.

[9] DENG B，ZHANG F，WEN J，et al. The function of myostatin in the regulation of fat mass in mammals[J]. Nutrition & Metabolism，2017，14：29.

[10] VITT U A，HSU S Y，HSUEH A J. Evolution and classification of cystine knot-containing hormones and related extracellular signaling molecules[J]. Molecular Endocrinology，2001，15(5)：681-694.

[11] WOLFMAN N M, McPHERRON A C, PAPPANO W N, et al. Activation of latent myostatin by the BMP-1/tolloid family of metalloproteinases[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences，2003，100(26)：15842-15846.

[12] ROBERTS S B，GOETZ F W. Differential skeletal muscle expression of myostatin across teleost species，and the isolation of multiple myostatin isoforms[J]. FEBS Letters，2001，491(3)：212-216.

[13] GARIKIPATI D K，GARH S A，ROALSON E H，et al. Characterization of rainbow trout Myostatin-2 genes（rtMSTN-2a and-2b）：Genomic organization，differential expression，and pseudogenization[J]. Endocrinology，2007，148(5)：2106-2115.

[14] AMALI A A，LIN C J，CHEN Y，et al. Up-regulation of muscle-specific transcription factors during embryonic somitogenesis of zebrafish（*Danio rerio*）by knock-down of myostatin-1[J]. Developmental Dynamics，2003，229：847-856.

[15] RESCAN P，JUTEL I，RALLIERE C. Two myostatin genes are differentially expressed in myotomal muscles of the trout（*Oncorhynchus mykiss*）[J]. Journal of Experimental Biology，2001，204(20)：3523-3529.

[16] 李兴美，范巍，张彬，等. 鲤鱼肌肉生长抑制素基因(Mstn)的克隆及其组织表达特征[J]. 水生生物学报，2007(5)：643-648.

[17] 叶寒青. 花鲈肌肉生长抑素基因(MSTN)克隆、表达及其基因打靶载体的构建[D]. 青岛：中国海洋大学，2006.

[18] 史钧信，薛良义，黄红丽，等. 蓝点马鲛mstn克隆及表达分析[J]. 生物学杂志，2015，32(6)：12-16.

[19] 卢祥云，张营，王星果，等. 松江鲈肌肉生长抑制素基因克隆和序列特征分析[J]. 动物学研究，2010，31(4)：387-394.

[20] KO C，CHIOU T，CHEN T T，et al. Molecular cloning of myostatin gene and characterization of tissue-specific and developmental stage-specific expression of the gene in orange spotted grouper，*Epinephelus coioides*[J]. Marine Biotechnology，2007，9(1)：20-32.

[21] CHAO Y，ZHAO L，LI C，et al. cDNA cloning and expression analysis of MSTN gene from *Schizopygopsis pylzovi*[J]. Zoological Research，2012，33(5)：473-480.

[22] KANJANAWORAKUL P，SRISAPOOME P，SAWATDICHAIKUL O，et al. cDNA structure and the effect of fasting on myostatin expression in walking catfish（*Clarias macrocephalus*，Gunther 1864）[J]. Fish Physiology and Biochemistry，2015，41(1)：177-191.

[23] YANG Y，PENG K，LIU X，et al. Effects of sex steroids on expression of myostatin in rare minnow，*Gobiocypris rarus*[J]. Aquaculture，2012，350：1-7.

[24] OSTBYE T，GALOOWAY T F，NIELSEN C，et al. The two myostatin genes of Atlantic salmon（*Salmo salar*）are expressed in a variety of tissues[J]. European Journal of Biochemistry，2001，268(20)：5249-5257.

[25] KERR T，ROALSON E H，RODGERS B D. Phylogenetic analysis of the myostatin gene sub-family and the differential expression of a novel member in zebrafish[J]. Evolution & Development，2005，7(5)：390-400.

[26] PARSONS S A，MILLAY D P，SARGENT M A，et al. Age-dependent effect of myostatin blockade on disease severity in a murine model of limb-girdle muscular dystrophy[J]. American Journal of Pathology，2006，168(6)：1975-1985.

[27] 张一帆，冯世坤. Mstn在淇河鲫的表达研究[J]. 河南水产，2021(4)：20-23.

[28] RIOS R，CARNEIRO I，ARCE V M，et al. Myostatin is an inhibitor of myogenic differentiation[J]. American Journal of Physiology-Cell Physiology，2002，282(5)：C993-C999.

[29] NIGG E A. Cyclin-dependent protein kinases：Key regulators of the eukaryotic cell cycle[J]. Bioessays，1995，17(6)：471-480.

[30] THOMAS M，LANGLEY B，BERRY C，et al. Myostatin，a negative regulator of muscle growth，functions by inhibiting myoblast proliferation[J]. Journal of Biological Chemistry，2000，275(51)：40235-40243.

[31] 赵浩斌，彭扣，王玉凤，等. 鱼类肌肉生长抑制素研究进展[J]. 水生生物学报，2006(2)：227-231.

[32] VIANELLO S，BRAZZODURO L，VALLE L D，et al. Myostatin expression during development and chronic stress in zebrafish（*Danio rerio*）[J]. Journal of Endocrinology，2003，176(1)：47-59.

[33] 叶恒振. 温度和饥饿对布氏鲳鲹MSTN与MyoG基因表达的影响[D]. 海口：海南大学，2018.

[34] 董海阳. 饥饿对大黄鱼MSTN基因表达的影响[D]. 宁波：宁波大学，2011.

[35] RODGERS B D，WEBER G M，KELLEY K M，et al. Prolonged fasting and cortisol reduce myostatin mRNA levels in tilapia larvae；short-term fasting elevates[J]. American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology，2003，284(5)：R1277-R1286.

[36] MOMMSEN T P，VIJAYAN M M，MOON T W. Cortisol in teleosts：Dynamics，mechanisms of action，and metabolic regulation[J]. Reviews in Fish Biology and Fisheries，1999，9(3)：211-268.

[37] SEGEV-HADAR A，ALUPO G，TAL K，et al. Identification and characterization of a non-muscular myostatin in the *Nile Tilapia*[J]. Frontiers in Endocrinology，2020，11：94.

[38] FUENTES E N，VALDES J A，MOLINA A，et al. Regulation of skeletal muscle growth in fish by the growth hormone

- Insulin-like growth factor system[J]. General and Comparative Endocrinology, 2013, 192:136-148.

[39] BIGA P R, CAIN K D, HARDY R W, et al. Growth hormone differentially regulates muscle myostatin-1 and -2 and increases circulating cortisol in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*)[J]. General and Comparative Endocrinology, 2004, 138(1):32-41.

[40] ROBERTS S B, McCAULEY L, DEVLIN R H, et al. Transgenic salmon overexpressing growth hormone exhibit decreased myostatin transcript and protein expression[J]. Journal of Experimental Biology, 2004, 207(21): 3741-3748.

[41] KIMMEL C B, BALLARD W W, KIMMEL S R, et al. Stages of embryonic development of the zebrafish[J]. Developmental Dynamics: An Official Publication of the American Association of Anatomists, 1995, 203(3):253-310.

[42] ACOSTA J, CARPIO Y, BORROTO I, et al. Myostatin gene silenced by RNAi show a zebrafish giant phenotype[J]. Journal of Biotechnology, 2005, 119(4):324-331.

[43] CHISADA S, OKAMOTO H, TANIGUCHI Y, et al. Myostatin-deficient medaka exhibit a double-muscling phenotype with hyperplasia and hypertrophy, which occur sequentially during post-hatch development[J]. Developmental Biology, 2011, 359(1):82-94.

[44] WANG Q, McPHERRON A C. Myostatin inhibition induces muscle fibre hypertrophy prior to satellite cell activation[J]. Journal of Physiology, 2012, 590(9):2151-2165.

[45] 伏智亮，沈如玉，王绮绮，等. 肌肉生长抑制素调控肌肉和脂肪组织代谢的研究进展[J]. 畜牧与兽医，2019，51(7)：121-126.

[46] KOUMANS J T, AKSTER H A, WITKAM A, et al. Numbers of muscle nuclei and myosatellite cell nuclei in red and white axial muscle during growth of the carp (*Cyprinus carpio*)[J]. Journal of Fish Biology, 1994, 44(3):391-408.

[47] 于佳丽，王伯驹，刘哲铭，等. 鲤鱼肌肉卫星细胞的体内标记方法[J]. 黑龙江畜牧兽医，2014(1):159-161.

[48] ELLIOTT B, RENSHAW D, GETTING S, et al. The central role of myostatin in skeletal muscle and whole body homeostasis[J]. Acta Physiologica, 2012, 205(3):324-340.

[49] OSTBYE T K, WETTEN O F, TOOMING-KLUNDERUD A, et al. Myostatin (MSTN) gene duplications in Atlantic salmon (*Salmo salar*): Evidence for different selective pressure on teleost MSTN-1 and -2[J]. Gene, 2007, 403(1/2):159-169.

[50] GARG R R, BALLY-CUIF L, LEE S E, et al. Cloning of zebrafish activin type IIB receptor (ActRIIB) cDNA and mRNA expression of ActRIIB in embryos and adult tissues[J]. Molecular and Cellular Endocrinology, 1999, 153(1/2): 169-181.

[51] GABILLARD J, BIGA P R, RESCAN P, et al. Revisiting the paradigm of myostatin in vertebrates: Insights from fishes[J]. General and Comparative Endocrinology, 2013, 194: 45-54.

[52] HUANG Z, CHEN X, CHEN D. Myostatin: A novel insight into its role in metabolism, signal pathways, and expression regulation[J]. Cell Signal, 2011, 23(9):1441-1446.

[53] ZHU X, TOPOUZIS S, LIANG L, et al. Myostatin signaling through Smad2, Smad3 and Smad4 is regulated by the inhibitory Smad7 by a negative feedback mechanism[J]. Cytokine, 2004, 26:262-272.

[54] YU H, WANG Y, JIN C, et al. The functional differentiation of four smad4 paralogs in TGF-beta signaling pathway of Japanese flounder (*Paralichthys olivaceus*)[J]. Cellular Signalling, 2020, 71:109601.

[55] FUENTES E N, PINO K, NAVARRO C, et al. Transient inactivation of myostatin induces muscle hypertrophy and overcompensatory growth in zebrafish via inactivation of the SMAD signaling pathway[J]. Journal of Biotechnology, 2013, 168(4):295-302.

[56] BIESEMANN N, MENDLER L, KOSTIN S, et al. Myostatin induces interstitial fibrosis in the heart via TAK1 and p38[J]. Cell and Tissue Research, 2015, 361(3): 779-787.

[57] WAGNER K R, McPHERRON A C, WINIK N, et al. Loss of myostatin attenuates severity of muscular dystrophy in mdx mice[J]. Annals of Neurology, 2002, 52(6):832-836.

[58] PHILIP B, LU Z, GAO Y. Regulation of GDF-8 signaling by the p38MAPK[J]. Cell Signal, 2005, 17(3):365-375.

[59] YOKOYAMA T, TAKANO K, YOSHIDA A, et al. DA-Raf1, a competent intrinsic dominant-negative antagonist of the Ras-ERK pathway, is required for myogenic differentiation[J]. Journal of Cell Biology, 2007, 177(5): 781-793.

[60] MASUZAWA R, TAKAHASHI K, TAKANO K, et al. DA-Raf and the MEK inhibitor trametinib reverse skeletal myocyte differentiation inhibition or muscle atrophy caused by myostatin and GDF11 through the non-Smad Ras-ERK pathway[J]. Journal of Biochemistry, 2021, 171(1):109-122.

[61] 陈义培，吴廉，陈晓雯，等. 中华绒螯蟹MSTN基因SNPs多态性及与生长性状的关联分析[J]. 水生生物学报，2018，42(3):293-299.

[62] 于爱清，施永海，徐嘉波. 刀鲚MSTN基因遗传多态性与生长性状的关联分析[J]. 水产科技情报，2021，48(2)：69-76.

[63] 张世勇，王明华，钟立强，等. 斑点叉尾鮰Mstn基因4个Snp位点及其与生长性状的相关性[J]. 江苏农业科学，2017，45(1):30-33.

[64] 李建勋. mstn基因降低鱼类脂肪沉积的作用研究[D]. 武汉:华中农业大学，2020.

[65] WANG C, CHEN Y, BIAN W, et al. Deletion of mstna and mstnb impairs the immune system and affects growth performance in zebrafish[J]. Fish & Shellfish Immunology, 2018, 72:572-580.

[66] 张宁宁，白俊杰，何小平，等. 大口黑鲈肌肉生长抑制素前肽真核表达载体的构建及其在肌肉组织中的表达[J]. 广东海洋大学学报，2009，29(1):16-20.

（责任编辑　张　冰）