

Aplikasi Myostatin

di Bidang Bioteknologi Hewan

Salah satu upaya yang dapat dilakukan untuk meningkatkan produksi hewan ternak (sapi, kambing, ayam) di era modern ini yaitu melalui peningkatan mutu genetik dengan memanfaatkan kemajuan bioteknologi. Artinya gen-gen pada hewan ternak dapat dikontrol melalui rekayasa genetika. Salah satu gen yang merupakan gen utama dan penentu dalam pengontrol sifat pertumbuhan dan produksi daging adalah gen myostatin (MSTN).

Secara spesifik, buku ini membahas dengan komprehensif tentang pemanfaatan myostatin di bidang peternakan. Dalam buku ini pembaca akan menemukan beragam pengetahuan tentang myostatin seperti struktur dan fungsi myostatin, proteolitik dan signaling pathway myostatin, kegaraman, mutasi dan asosiasi gen myostatin pada berbagai jenis ternak di Indonesia seperti sapi bali, ayam kampung, ayam IPB D1 dan aplikasi myostatin di masa depan. Untuk semakin memperdalam kajian tentang pemanfaatan myostatin di bidang peternakan, buku ini juga dilengkapi dengan daftar literatur rujukan, hasil penelitian dan data terbaru, serta soal-soal latihan sehingga buku ini termasuk dalam buku referensi. Maka dari itu, buku ini direkomendasikan untuk dibaca khususnya bagi mahasiswa peternakan.



inara.publisher
 inara.publisher
 0813.3612.0162
 www.inarapublisher.com



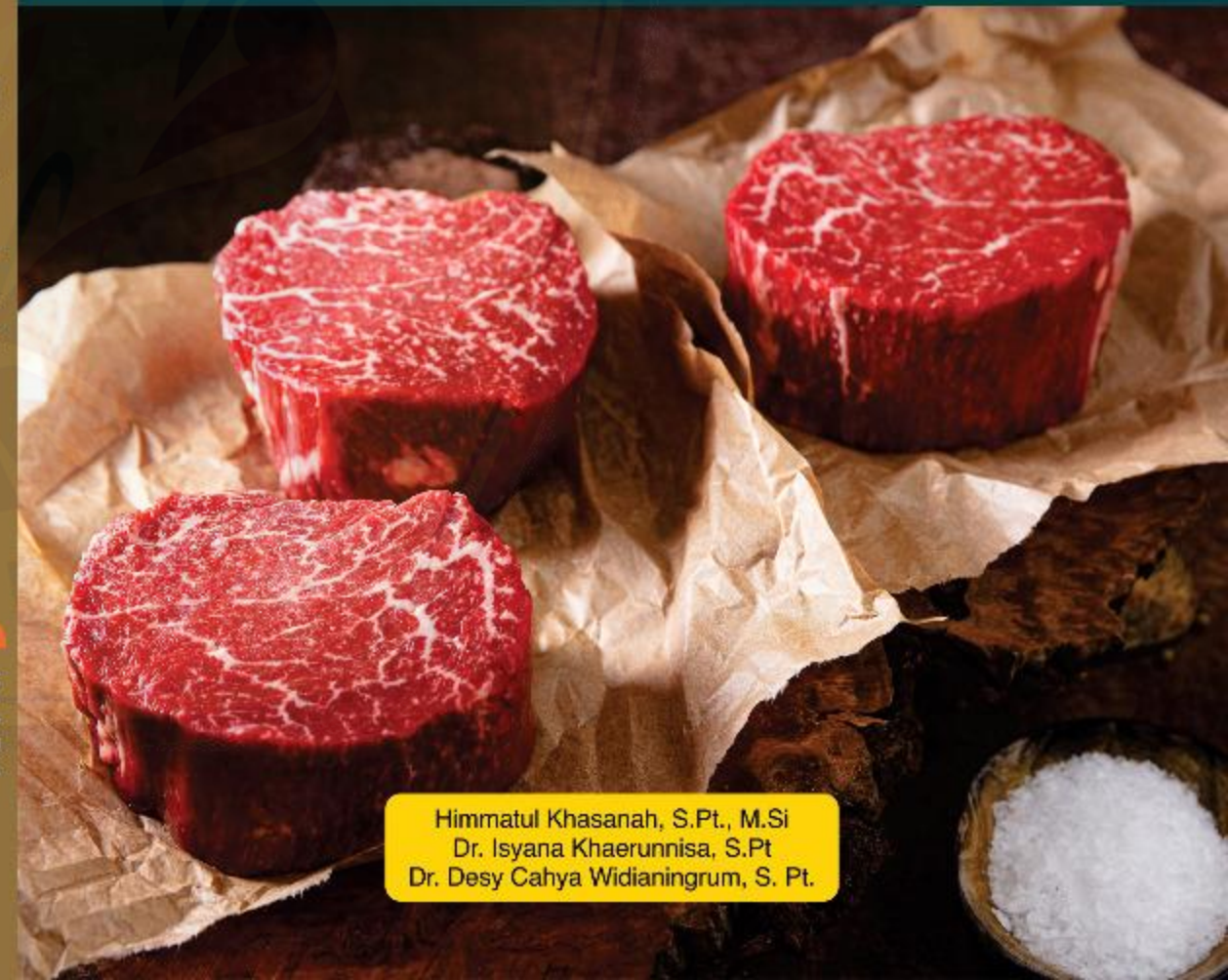
Aplikasi Myostatin

di Bidang Bioteknologi Hewan

INARA PUBLISHER

Aplikasi Myostatin

di Bidang Bioteknologi Hewan



Himmatul Khasanah, S.Pt., M.Si
 Dr. Isyana Khaerunnisa, S.Pt
 Dr. Desy Cahya Widianingrum, S. Pt.

Aplikasi Myostatin di Bidang Bioteknologi Hewan





Himmatul Khasanah, S.Pt., M.Si.
Dr. Isyana Khaerunnisa, S.Pt.
Dr. Desy Cahya Widianingrum, S.Pt.



Aplikasi Myostatin di Bidang Bioteknologi Hewan

Inara Publisher

2022

Perpustakaan Nasional: Katalog dalam Terbitan (KDT)

Himmatul Khasanah, S.Pt., M.Si.

Dr. Isyana Khaerunnisa, S.Pt.

Dr. Desy Cahya Widianingrum, S.Pt.

APLIKASI MYOSTATIN DI BIDANG BIOTEKNOLOGI HEWAN

Ed. 1, -1- Malang: Inara Publisher, 2022

xii + 86 hlm., 15,5x23 cm

ISBN: 978-623-5970-15-8

I. Bioteknologi

I. Judul

660.6

Hak cipta 2022, pada penulis

Dilarang mengutip sebagian atau seluruh isi buku dengan cara apapun, baik berupa fotokopi, scan, PDF, dan sejenisnya.

Anggota IKAPI No. 306/JTI/2021

Cetakan I, September 2022

Hak penerbitan pada Inara Publisher

Desain sampul: Dana Ari

Tata letak: Tim Layout Inara Publisher

Dicetak oleh PT Cita Intrans Selaras (Citila Grup)

Diterbitkan pertama kali oleh Inara Publisher

Jl. Joyosuko Agung RT.3/RW.12 No. 86 Malang

Telp. 0341-588010/CS. 081336120162

Email: inara.publisher@gmail.com

Web: www.inarapublisher.com

Prakata

Puji syukur dan hamdalah penulis panjatkan kepada Allah SWT, karena berkat karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan buku teks yang berjudul *Aplikasi Myostatin di Bidang Bioteknologi Hewan* ini dengan baik. Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan buku ini masih banyak hal yang perlu dibenahi. Namun, penulis juga berharap dengan adanya buku ini dapat memberikan sumbangsih dalam peningkatan wawasan dan pengetahuan, khususnya di bidang bioteknologi pada komoditas peternakan.

Buku ini berisi lima bab yang memuat penjelasan tentang myostatin, struktur, fungsi, dan aplikasi di bidang peternakan serta manfaat myostatin di masa depan. *Muscle development* di ternak salah satu yang berperan penting adalah gen Myostatin yang merupakan anggota dari *Superfamili Transforming Growth Factor β* (TGF- β). Myostatin memiliki peran dalam mediasi pertumbuhan dan perkembangan sel melalui signal transduksi khususnya sel otot rangka. Pada awal bab diberikan gambaran secara jelas mengenai myostatin terutama struktur, fungsi dan mekanisme kerja myostatin pada ternak. Kemudian dalam bab selanjutnya dibahas aplikasi-aplikasi myostatin di bidang pemuliaan DNA produksi ternak sapi, kambing dan domba serta ayam. Pada ternak sapi, keberadaan myostatin sangat berperan dalam karakteristik *double muscle* misalnya pada ternak Belgian Blue yang memiliki deposisi otot rangka yang tinggi terutama pada bagian paha. Karakteristik ini diakibatkan oleh hilangnya fungsi myostatin karena adanya mutasi. Mutasi-mutasi lain penyebab karakteristik *double muscle* juga dibahas

dalam buku ini seperti mutasi F94L di ekson 1 pada sapi limousin, mutasi E291X ekson 3 pada sapi Marchiagiana, mutasi Q204X ekson 2 pada sapi Charolais, mutasi E226X ekson 2 pada sapi Maine-anjou dan mutasi C313Y ekson 3 pada sapi Peidmontese.

Terima kasih penulis haturkan pada pihak-pihak telah mengarahkan, mendukung dan membantu penyusunan buku ini. Melalui kesempatan ini dan tanpa mengurangi rasa hormat penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Rektor Universitas Jember.
2. Dekan dan Pengelola Fakultas Pertanian, Universitas Jember.
3. Koordinator Program Studi Peternakan.
4. Badan Riset dan Inovasi Nasional.
5. Kolega dosen di Program Studi Peternakan Fakultas Pertanian UNEJ.
6. LP2M UNEJ.
7. Serta semua pihak yang telah memberikan sumbangsih dalam penyelesaian buku ini.

Penulis sadar bahwasanya dalam penyusunan buku ini masih ada kekurangan, meskipun begitu penulis telah berupaya sebaik mungkin dalam penyelesaian buku ini yang diharapkan kebermanfaatannya bagi para pembaca. Kritik dan saran yang membangun mohon disampaikan guna penyempurnaan buku ini.

Jember, 1 Agustus 2022

Tim penulis

Pengantar Penerbit

Seperti kita ketahui bersama bahwa kebutuhan terhadap produk-produk yang berasal dari hewani semakin meningkat. Hanya saja meningkatnya permintaan tidak diimbangi dengan ketersediaan produk sehingga perlu adanya upaya peningkatan produksi. Salah satu upaya yang dapat dilakukan untuk meningkatkan produksi yaitu melalui peningkatan mutu genetik pada hewan ternak (sapi, kambing, ayam) dengan memanfaatkan kemajuan bioteknologi. Artinya gen-gen pada hewan ternak dapat dikontrol melalui rekayasa genetika.

Salah satu aplikasi dari rekayasa genetika yaitu memanfaatkan gen-gen yang ada pada hewan ternak. Konkretnya dengan memanfaatkan gen tersebut, pertumbuhan pada hewan ternak dapat dikontrol. Gen yang berperan dalam proses ini (rekayasa genetika) adalah gen myostatin. Gen myostatin merupakan anggota dari superfamili Transforming Growth Factor- β (TGF- β) yang menyekresikan protein untuk mengontrol pertumbuhan dan diferensiasi jaringan tubuh. Dengan adanya rekayasa genetika ini, pertumbuhan massa otot dapat dikontrol. Selain itu produksi daging juga dapat ditingkatkan melalui rekayasa genetika tersebut.

Secara spesifik, buku ini membahas dengan komprehensif tentang pemanfaatan myostatin di bidang peternakan. Dalam buku ini pembaca akan menemukan beragam pengetahuan tentang myostatin seperti struktur dan fungsi myostatin, proteolitik dan signaling pathway myostatin, kegaraman, mutasi dan asosiasi gen myostatin pada berbagai jenis ternak di Indonesia seperti sapi bali, ayam kampung, ayam IPB D1 dan aplikasi myostatin di masa depan.

Untuk semakin memperdalam kajian tentang pemanfaatan myostatin di bidang peternakan, buku ini juga dilengkapi dengan daftar literatur rujukan, hasil penelitian dan data terbaru, serta soal-soal latihan sehingga buku ini termasuk dalam buku referensi. Maka dari itu, buku ini direkomendasikan untuk dibaca khususnya bagi mahasiswa peternakan.



Daftar Isi

Prakata ... v

Pengantar Penerbit ... vii

Daftar Isi ... ix

Bab 1. Struktur dan Fungsi Gen Myostatin dalam Perkembangan Otot ... 1

- A. Struktur dan Fungsi Gen Myostatin ... 1
 - B. Regulasi Gen Myostatin dalam Perkembangan Otot Rangka ... 4
 - C. Myostatin di Berbagai Jaringan Lain ... 8
 - D. Penghambatan Myostatin dengan miRNA ... 10
 - E. Bahan Diskusi ... 11
 - F. Latihan Soal ... 11
 - G. Rujukan Lebih Lanjut ... 11
- Referensi ... 12

Bab 2. Myostatin dan Karakteristik *Double Muscle* Pada Sapi ... 15

- A. Karakteristik *Double Muscle* Pada Sapi ... 15
- B. Perkembangan Sapi *Double Muscle* di Indonesia ... 21
- C. Mutasi di Myostatin dan Upaya Pemuliaan Sifat Pertumbuhan dan Perdagingan Pada Sapi Bali ... 23
- D. Identifikasi MAS Pada Sapi Bali Berdasarkan Polimorfisme Promoter Gen Myostatin ... 28

- E. Bahan Diskusi ... 33
- F. Latihan Soal ... 33
- G. Rujukan Lebih Lanjut ... 33
- Referensi ... 34

Bab 3. Mutasi dan Pemanfaatan Gen Myostatin Pada Ayam ... 39

- A. Struktur Gen Myostatin Pada Ayam ... 39
- B. Polimorfisme Gen Myostatin ... 42
- C. Ekspresi Gen Myostatin ... 48
- D. Bahan Diskusi ... 50
- E. Latihan Soal ... 50
- Referensi ... 51

Bab 4. Mutasi dan Pemanfaatan Myostatin Pada Kambing dan Domba ... 57

- A. Gen Myostatin Pada Kambing dan Domba ... 57
- B. Identifikasi Gen *Double Muscling* ... 58
- C. Variasi Gen Myostatin ... 59
- D. Ketidakseimbangan Keterkaitan Gen Myostatin ... 60
- E. Gen Myostatin Terhadap Fenotipik Kambing dan Domba ... 61
- F. Bahan Diskusi ... 63
- G. Latihan Soal ... 63
- H. Rujukan Lebih Lanjut ... 64
- Referensi ... 65

Bab 5. Studi Penghambatan Myostatin untuk Meningkatkan Massa Otot ... 67

- A. Imunisasi Anti-myostatin ... 67
- B. Teknologi Genome Editing ... 69
- Referensi ... 73

Bab 6. Pemanfaatan Myostatin di Masa Depan ... 75

A. Pemanfaatan Myostatin ... 75

Referensi ... 78

Indeks ... 79

Glosarium ... 83

Tentang Penulis ... 85





01.

Struktur dan Fungsi Gen Myostatin dalam Perkembangan Otot

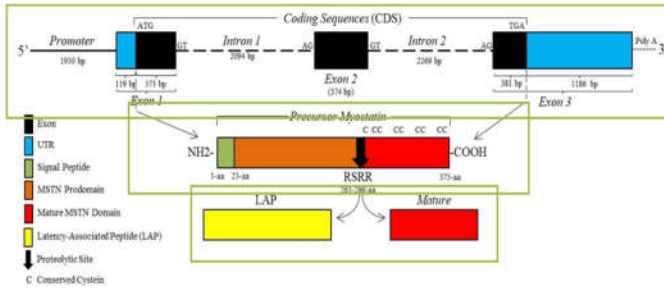
A. Regulasi Gen Myostatin dalam Perkembangan Otot Rangka

Gen myostatin (MSTN) terletak pada kromosom tiga disusun oleh tiga ekson dan dua intron (Gambar 1). Gen MSTN ini diketahui terlibat dalam mediasi pertumbuhan dan perkembangan sel melalui signal transduksi (Lee dan McPherron 2001). Menurut Thomas et al. (2000) myostatin mengikat reseptor permukaan sel dan menghambat proliferasi dan diferensiasi myoblast. Gen MSTN bekerja sebagai inhibitor (negatif regulator) dari myogenesis dan menghambat proliferasi myoblast selama siklus sel dan diferensiasi myogenic (Thomas et al. 2000). Berdasarkan struktur gen, gen MSTN memiliki daerah CpG island yaitu daerah yang kaya ulangan sekuen GC di bagian promoter (Illingworth et al. 2010).

Myostatin atau dikenal dengan GDF 8 adalah salah satu anggota dari superfamili *Transforming Growth Factor* (TGF-B). Myostatin ini merupakan penghambat Autokrin/parakrin pertumbuhan otot rangka (*skeletal muscle*). Myostatin memiliki karakteristik sebagai superfamili TGF B dilihat dari urutan sekuen signal untuk sekresi, daerah terminal carboxy yang memiliki pola conserved dari 9 residu sistein, lokasi proses proteolitik. Myostatin disintesis dari 376 asam amino. Proses proteolitik disintesis dari 52 kDA prekursor protein myostatin yang terjadi di badan golgi di RSRR melalui aksi protease

furin serin atau famili proprotein convertase. Kemudian dari hasil reaksi enzimatik dihasilkan 36/40 kDa *Latency-Associated Peptide* (LAP) dan peptida matang berukuran 12,5/26 kDa. Bentuk myostatin matang dan LAP disekresikan ke dalam sirkulasi darah. Hal ini memungkinkan fungsi myostatin secara autokrin, parakrin, atau endokrin. Peptida myostatin yang matang berinteraksi dengan reseptor Activin Type IIB (ActRIIB) dan reseptor TGF- β tipe I, ALK5, dan memberi sinyal melalui protein smad2/smad3 kanonik (Sharma et al, 2015).

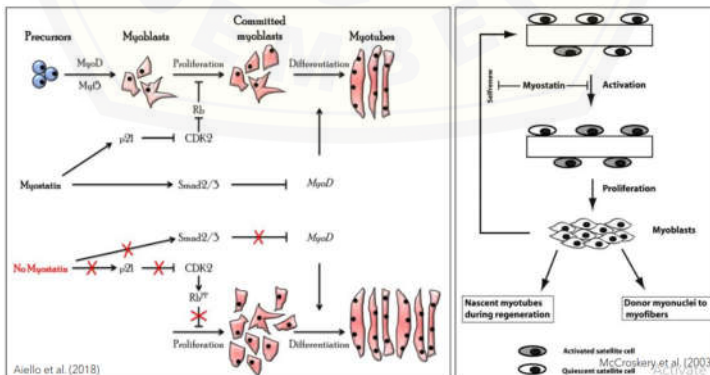
Adapun proses proteolitik dari myostatin disajikan pada Gambar 3. *Mature* myostatin pada manusia, tikus, ayam, kalkun, babi dan anjing adalah sama yaitu memiliki ikatan disulfida dimer dari domain C-terminal. Proses proteolitik protein myostatin dari prekursor myostatin yang terdiri dari signal peptida (SP), domain propeptida terminal-N dan domain terminal-C yang ada di Golgi RSRR (berisi 9 sistein) dipecah oleh enzim furin untuk menghilangkan signal peptida (SP). Peptida menghasilkan dimerisasi melalui ikatan disulfida membentuk mature myostatin dan LAP (Sharma et al. (2015). Pembentukan otot diatur melalui keseimbangan antara replikasi sel otot, sintesis protein, proteolysis otot dan kematian dari sel otot. Laporan dari Suryawan et al. (2006) menunjukkan bahwa myostatin mungkin mengurangi massa otot melalui mekanisme penurunan sintesis protein. Studi in vitro oleh Welle et al. (2011) mengenai sintesis protein myofibrillar pada tikus normal dan pada tikus yang defisiensi myostatin menunjukkan peningkatan sintesis protein myofibrillar. Follistatin merupakan inhibitor dari myostatin yang menstimulasi sintesis protein pada otot rangka (Suryawan et al. 2006).



Gambar 1. Struktur Gen Myostatin

Sumber: No Akses GenBank: AF346599.2 (*Myostatin Ayam*); modifikasi dari Sharma et al. (2015) dan Shin et al. (2015)

Peningkatan sintesis protein myofibrillar juga terjadi pada tikus dengan anti-myostatin. Terjadinya mutasi pada lokasi pemrosesan myostatin RSRR ke asam amino GLDG dilaporkan menghasilkan hipertrofi otot rangka tikus (Zhu et al. 2000). Anggota protein morfogenetik tulang-1/tolloid (*BMP-1/TLD*) famili dari metalloproteinase berfungsi dalam menghilangkan situs myostatin LAP dari kompleks myostatin laten dalam sirkulasi, hal ini mengarah pada aktivasi mature myostatin (Wolfman et al. 2003). Pada saat terjadi diferensiasi myoblast, tingkat pemrosesan proteolitik diturunkan melalui umpan balik ekspresi furin protease serin dikontrol secara negatif oleh myostatin. Mekanisme untuk mengatur level myostatin terutama pada saat perkembangan otot janin sehingga diferensiasi myogenic dapat berlangsung.



Gambar 2. Mekanisme Myostatin Pada Prenatal (A) dan Postnatal (B)

B. Struktur dan Fungsi Gen Myostatin

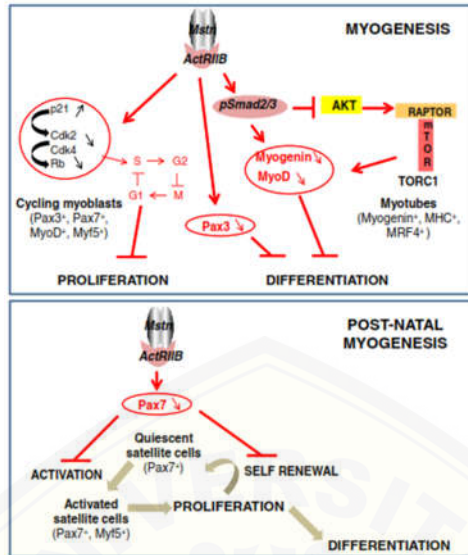
Ketika berbicara tentang daging, maka akan langsung merujuk pada massa otot. Massa otot yang ada dalam tubuh ternak merupakan hasil dari keseimbangan antara sintesis protein dan degradasi protein. Keseimbangan yang dijalankan oleh hasil dari komunikasi sel otot terutama otot rangka. Keseimbangan antara sintesis dan degradasi protein tersebut diatur oleh dua jalur yaitu: AKT (protein kinase B)/jalur mechanistic “mammalian” target dari rapamycin (mTOR) yang berperan dalam sintesis protein dan jalur AKT/forehead box O (FOXO) yang berperan dalam degradasi protein (Rodriguez et al. 2014).

Hubungan antara myostatin dan proteolysis diduga dari pengaruh myostatin yang dapat menurunkan fosforisasi AKT dan signal faktor transkripsi FOXO untuk meningkatkan ekspresi gen-gen terkait dengan atrofi (dikenal sebagai atrogen) (Elliot et al., 2012). Protein myostatin diketahui memiliki fungsi kunci regulasi massa otot. Adanya delesi ataupun hilangnya fungsi myostatin dapat menginduksi kejadian pertumbuhan otot yang berlebih. Di sisi lain, overekspresi myostatin dapat menyebabkan atrofi pada otot. Berbagai hasil penelitian melaporkan bahwa myostatin dapat menghambat hipertrofi dengan cara mendorong hipertrofi secara independent di sel satelit. Myostatin juga berperan dalam perakitan pre-inisiasi translasi sel otot rangka yang merujuk pada potensi pengontrolan efisiensi selama translasi. Berdasarkan penjabaran di atas, maka myostatin memiliki peran pusat dalam jalur pensinyalan seluler yang mengatur respons anabolik dan katabolik di otot (Elliot et al., 2012)

Meskipun myostatin merupakan kunci regulator perkembangan massa otot, namun dalam proses myogenesis (pembentukan jaringan otot rangka selama periode embryogenesis) terdapat beberapa gen yang juga berperan dalam pembentukan otot. Proses myogenesis merupakan proses yang kompleks dalam pertumbuhan dan perkembangan jaringan otot. Myogenesis diawali dengan diferensiasi myoblast kemudian berproliferasi secara aktif, setelah itu akan melebur menjadi myotube yang memiliki banyak inti. Perkembangan ini bersifat

irreversible. Tahap awal perkembangan otot ini diregulasi oleh sekelompok faktor transkripsi spesifik perkembangan otot yaitu Myf5, MyoD, MRF4 dan myogenin. MyoD dan Myf5 dilaporkan berkaitan dengan penentuan garis otot, sedangkan myogenin berperan dalam diferensiasi terminal myoblast dan MRF4 mengatur pematangan serat otot dan MRF4 dilaporkan juga berperan dalam penentuan ini (Dominique dan Gérard, 2006).

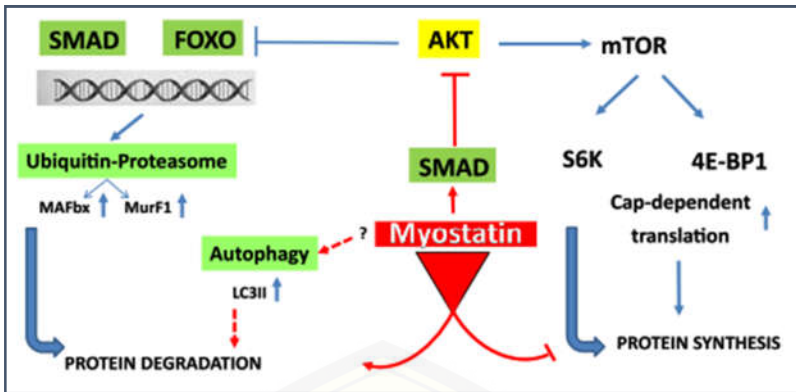
Pada saat perkembangan otot sebelum kelahiran (pre-natal) myostatin juga berperan dalam proliferasi prekursor sel otot, proliferasi dan diferensiasi myoblast. Ekspresi ektopik (dalam otot tungkai) MSTN dilaporkan menurunkan regulasi Pax3 yang merupakan penanda kunci dari proliferasi prekursor otot (Amthor et al. 2002). Selain itu MSTN juga dilaporkan meningkatkan regulasi ekspresi p21, yang dapat menghambat proliferasi myoblast yang mengekspresikan gen MyoD (Thomas et al. 2000). MyoD ini merupakan regulator penting dalam ekspresi MSTN selama proses myogenesis. Hu et al. (2013) menjelaskan bahwa adanya motif E-box yang telah teridentifikasi di promotor region MSTN. Motif tersebut merupakan tempat pengikatan untuk faktor-faktor transkripsi helix-loop-helix dasar (MRFs).



Gambar 3. Ilustrasi Myostatin Mengontrol Perkembangan Sel Otot dan Pertumbuhan Post Natal

Sumber: Rodriguez et al. (2014)

Diferensiasi otot rangka dalam prosesnya membutuhkan penghambat alami yang dijalankan melalui ekspresi gen spesifik pada waktu tertentu sesuai dengan tahapan pertumbuhan. Berjalannya siklus sel dan fase-fase diferensiasi dikoordinasikan oleh aktivasi spesifik *cyclins*, *cyclin-dependent kinases* (CDK), *CDK inhibitors* (CDKI), dan *muscle regulatory factors* (MRFs) yang mengarah pada induksi protein otot spesifik seperti *myosin heavy chains* (MHC). Selama tahapan proliferasi, myostatin dapat mengatur p21 (a CDKI) yang mengakibatkan turunnya kadar CDK2, CDK4 dan RB terfosforilasi, sehingga mengakibatkan siklus sel berhenti. Fungsi myostatin dalam penghambatan pertumbuhan otot lainnya yaitu pada tahap diferensiasi melalui *down-regulation* MRF (MyoD dan myogenin), faktor transkripsi PAX3 dan PAX7. Blokade RAPTOR juga memfasilitasi myostatin dalam penghambatan diferensiasi otot. Ilustrasi peran myostatin dalam signaling pathway perkembangan otot disajikan pada Gambar 4. Secara singkat, ilustrasi signaling oahway hipertrofi otot dapat disimak pada link <https://www.youtube.com/watch?v=YyE75jGYepw>.



Gambar 4. Ilustrasi Peran Myostatin dalam Protein Sintesis dan Degradasi

Sumber: Rodriguez et al. (2014)

Selain berperan dalam diferensiasi dan poliferasi sel, myostatin juga dilaporkan berperan dalam *cell survival/apoptosis*. Analisis transkripstomik dan proteomik pada tikus yang null myostatin *MSTN*^{-/-} menunjukkan perubahan ekspresi protein-protein yang berhubungan dengan *cell survival/apoptosis* yang mana berpengaruh pada penurunan alpha crystallin-related B6, heat shock protein 9A dan peningkatan pada Dad1, survivin, dan TCTP Rodriguez et al. (2014).

Knockout myostatin menggunakan *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats* (CRISPR/Cas9) telah berhasil dilakukan oleh Huang et al. (2019). Penelitian tersebut menjelaskan bahwa hilangnya *MSTN* mampu meningkatkan regulasi (*up regulate*) tujuh miRNA yang menargetkan jaringan interaksi yang terdiri dari 28 gen yang diturunkan regulasinya (*down regulate*), termasuk *TGFB1*, *FOS* dan *RB1*. Gen-gen ini terkait erat dengan tumorigenesis dan proliferasi sel sehingga dapat membatasi proliferasi sel yang berlebihan melalui aktivasi miRNA.

Inaktivasi fungsi Myostatin (*MSTN*) dapat mengubah proporsi daging tanpa lemak dan kandungan lemak pada babi. Di samping itu genotipe dan komposisi mikrobial dalam usus dilaporkan berpengaruh pada fenotipe inang/host. Studi tentang eksplorasi mikrobial di saluran pencernaan pada Babi Large white memberikan hasil bahwa *Bifidobacterium*, *Clostridium sensu stricto* 1, *Lachnospiraceae* UCG-007, *Ruminococcaceae* UCG-002, *Clostridium sensu stricto* 6,

dan *Ruminococcaceae* UCG-004 mengalami perubahan secara signifikan. Sementara *Treponema 2* dan *T34 unclassified* dilaporkan menurun regulasinya di bagian jejunum babi yang mengalami perubahan pada MSTN. Pada sekum babi tersebut diketahui bahwa *Phascolarctobacterium*, *Succinivibrio*, *Ruminiclostridium 9*, *Longibaculum*, dan *Candidatus Stoquefichus* secara signifikan berubah. Selain itu, di sekum ditemukan ada perubahan signifikan pada metabolit yang berkaitan dengan metabolisme purin, triptofan dan sphingolipid di jejunum. Perubahan metabolit lainnya terjadi di sekum yaitu metabolisme gliserofosfolipid dan pirimidin (Pie et al. 2021).

C. Myostatin di Berbagai Jaringan Lain

1. Myostatin di Hati

Myostatin dikenal sebagai inhibitor dari pertumbuhan otot rangka. MSTN juga dilaporkan terlibat dalam regulasi perkembangan dan pertumbuhan serta memiliki peran terkait dengan fungsi jaringan jantung. Penelitian Butcher et al. (2017) mendeskripsikan bahwa jantung tikus dewasa dengan null-MSTN tidak berpengaruh pada bobot jantung. Hasil penelitian tersebut juga menjelaskan bahwa null-MSTN secara signifikan menurunkan diameter sistolik dan peningkatan pemendekan fraksional.

Penelitian lainnya dari Lim et al. (2018) terhadap tikus myostatin-null (MSTN^{-/-}) dan tikus tipe liar (WT) yang menjalani ligasi arteri desendens anterior kiri untuk menginduksi serangan jantung (infark miokard/MI). Hasilnya yaitu tikus dengan MSTN null berpotensi melindungi fungsi jantung pasca-MI (infark miokard/serangan jantung) dengan peningkatan kelangsungan hidup. Gangguan fungsi jantung dapat terjadi pada tikus yang memiliki ekspresi MSTN berlebihan dan menunjukkan fibrosis interstisial (Biesemann et al. 2015). Myostatin dilaporkan memiliki peran penting untuk mempertahankan homeostasis energi jantung dan mencegah hipertrofi jantung (Biesemann et al. 2014).

2. Myostatin di Otak

Informasi fungsi myostatin sampai saat ini masih terbatas, namun hasil penelitian dari Hayashi et al. (2018) menjadi temuan baru bahwa MSTN diekspresikan secara luas di seluruh sistem saraf pusat tikus dewasa, termasuk sebagian besar neuron, akson, oligodendrosit, astrosit, dan sel endotelial, hal ini mengarah pada myostatin memiliki peran penting di otak. Tikus dengan MSTN null menunjukkan adanya peningkatan jumlah dan ukuran akson (Elashry et al. 2011). Selanjutnya, tikus yang kekurangan MSTN menunjukkan adanya peningkatan myelin ketebalan akson motorik dan peningkatan jumlah akson sensorik (Jones et al. 2017). Tikus-tikus ini juga terbukti memiliki ukuran otak yang lebih kecil daripada tikus tipe normal (*wild tipe*) pada usia 4 bulan. Namun bagaimana regulasi myostatin di otak masih belum jelas dan perlu banyak penelitian lebih lanjut.

3. Myostatin di Tulang

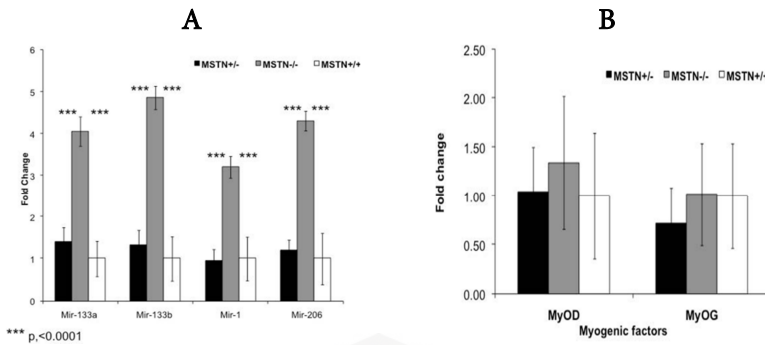
Growth Differentiation Factor 11 (GDF11) dan myostatin (MSTN) memiliki kaitan yang sangat erat dengan *Transforming Growth Factor Beta* (TGF- β), sekuens kedua gen tersebut memiliki similaritas yang tinggi, tetapi fungsi biologisnya cukup berlawanan. Myostatin diketahui sebagai regulator dan bekerja menghambat pertumbuhan otot, sedangkan GDF11 mengatur pola kerangka dan perkembangan organ selama masa embriogenesis. Fungsi GDF11 setelah kelahiran masih belum jelas dan menjadi kontroversi. Defisiensi MSTN pada tulang dapat mengakibatkan peningkatan massa tulang.

Suh et al. (2020) menjelaskan bahwa myostatin inhibitor mampu meningkatkan massa otot namun sebaliknya dapat melemahkan tulang. Tikus dengan MSTN-null dilaporkan menunjukkan adanya peningkatan terhadap kepadatan mineral tulang di berbagai bagian kerangka. Efek MSTN pada tulang dapat langsung dan tidak langsung melalui pengaruh otot rangka. Sementara efek positif tidak langsung dari peningkatan massa otot rangka pada kekuatan tulang dibuktikan pada tikus MSTN-null (Hamrick et al. 2006).

D. Penghambatan Myostatin dengan miRNA

Berbagai metode banyak dikembangkan guna menghilangkan atau mereduksi ekspresi dari gen myostatin baik melalui *gene editing* maupun *knockout* serta penggunaan myostatin inhibitor. Menurunkan ekspresi gen myostatin dapat dilakukan dengan menggunakan miRNA. miRNA telah menarik perhatian para peneliti terkait mekanisme penghambatan dan biosintesisnya. MikroRNAs (miRNAs) adalah golongan famili RNA yang merupakan bagian *noncoding* dan berukuran kecil (18 hingga 25 nukleotida) yang sangat terkonservasi dengan kemungkinan peran dalam regulasi ekspresi gen dengan mengikat ke daerah 3' yang tidak diterjemahkan (3'-UTRs) dari mRNA target (Hobert, 2007).

Pada tahun 2004 Samper et al. pertama kali mengidentifikasi ekspresi miRNA spesifik pada otot di antaranya miR-1, -133a dan -206. Mikro RNA tersebut terekspresi cukup banyak di jantung dan otot rangka manusia dan tikus. Ekspresi miR-1 dan miR-133 diamati secara *in vitro* menunjukkan perkembangan tubuh embrioid dari embrio tikus sel induk (*stem cell*) yang berbeda dalam tahapan perkembangan otot yaitu bersifat interaksi yang saling mendukung dan interaksi yang berlawanan antara miR-1 dan miR-133. Kejadian hilangnya fungsi myostatin mengakibatkan peningkatan signifikan ($p < .001$) pada mikroRNA miR-1, miR-133a, miR-133b, dan ekspresi miR-206. Di sisi lain, genotipe myostatin (MSTN^{-/-}; MSTN^{+/-} dan MSTN^{+/+}) tidak berpengaruh nyata pada tingkat ekspresi miR-24. Kondisi myostatin dapat meregulasi ekspresi dari miRNA di antaranya miR-133a, miR-133b, miR-1, dan miR-206 di otot rangka dan ekspresinya ditemukan lebih tinggi secara signifikan pada myostatin tikus null MSTN dibandingkan dengan tikus tipe liar dan heterozigot. Kemudian genotipe myostatin tidak memengaruhi tingkat ekspresi gen lainnya yang berhubungan dengan perkembangan otot di antaranya MyoD atau Myogenin (Rachagani et al. 2010).



Gambar 5. Ekspresi miRNA Pada Berbagai Genotype Myostatin

Sumber: Callis et al. 2009

E. Bahan Diskusi

Myostatin dikenal sebagai faktor penting dalam menghambat pertumbuhan otot rangka. Jelaskan kenapa demikian!

F. Latihan Soal

1. Jelaskan fungsi myostatin!
2. Jelaskan fungsi myostatin pada fase prenatal!
3. Jelaskan bagaimana regulasi myostatin dalam perkembangan otot rangka!

G. Rujukan Lebih Lanjut

Sumber buku lain yang dapat dijadikan rujukan lebih lanjut terkait materi bab ini yaitu:

1. Dolores Christensen (Edt). 2016. Myostatin: Structure, Role in Muscle Development and Health Implications. Nova Science Publishers, Incorporated.

Referensi

- Biesemann, N., Mendler, L., Kostin, S., Wietelmann, A., Borchardt, T., & Braun, T. (2015). Myostatin induces interstitial fibrosis in the heart via TAK1 and p38. *Cell and tissue research*, 361(3), 779-787.
- Biesemann, N., Mendler, L., Wietelmann, A., Hermann, S., Schäfers, M., Krüger, M., ... & Braun, T. (2014). Myostatin regulates energy homeostasis in the heart and prevents heart failure. *Circulation research*, 115(2), 296-310.
- Butcher, J. T., Ali, M. I., Ma, M. W., McCarthy, C. G., Islam, B. N., Fox, L. G., ... & Stepp, D. W. (2017). Effect of myostatin deletion on cardiac and microvascular function. *Physiological reports*, 5(23), e13525.
- Callis, T. E., Pandya, K., Seok, H. Y., Tang, R. H., Tatsuguchi, M., Huang, Z. P., ... & Wang, D. Z. (2009). MicroRNA-208a is a regulator of cardiac hypertrophy and conduction in mice. *The Journal of clinical investigation*, 119(9), 2772-2786.
- Clop, A., Marcq, F., Takeda, H., Pirottin, D., Tordoir, X., Bibé, B., ... & Georges, M. (2006). A mutation creating a potential illegitimate microRNA target site in the myostatin gene affects muscularity in sheep. *Nature genetics*, 38(7), 813-818.
- Hobert, O. (2007). miRNAs play a tune. *Cell*, 131(1), 22-24.
- Dominique, J. E., & Gérard, C. (2006). Myostatin regulation of muscle development: molecular basis, natural mutations, physiopathological aspects. *Experimental cell research*, 312(13), 2401-2414.
- Drummond, M. J., Glynn, E. L., Fry, C. S., Dhanani, S., Volpi, E., & Rasmussen, B. B. (2009). Essential amino acids increase microRNA-499, -208b, and -23a and downregulate myostatin and myocyte enhan
- Elashry, M. I., Otto, A., Matsakas, A., El-Morsy, S. E., Jones, L., Anderson, B., & Patel, K. (2011). Axon and muscle spindle hyperplasia in the myostatin null mouse. *Journal of anatomy*, 218(2), 173-184.

- Elliott B, Renshaw D, Getting S, Mackenzie R (2012) The central role of myostatin in skeletal muscle and whole body homeostasis. *Acta Physiol (Oxf)* 205(3):324–340.
- Hamrick, M. W., Samaddar, T., Pennington, C., & McCormick, J. (2006). Increased muscle mass with myostatin deficiency improves gains in bone strength with exercise. *Journal of bone and mineral research*, 21(3), 477-483.
- Hayashi, Y., Mikawa, S., Ogawa, C., Masumoto, K., Katou, F., & Sato, K. (2018). Myostatin expression in the adult rat central nervous system. *Journal of chemical neuroanatomy*, 94, 125-138.
- Huang, Z., Chen, X., & Chen, D. (2011). Myostatin: a novel insight into its role in metabolism, signal pathways, and expression regulation. *Cellular signalling*, 23(9), 1441-1446.
- Illingworth RS, Gruenewald-Schneider U, Webb S, Kerr ARW, James KD, Turner DJ, Smith C, Harrison DJ, Andrews R, Bird AP. 2010. Orphan cpg islands identify numerous conserved promoters in the mammalian genome. *PLoS Genet*. 6(9):1-15.
- Jones, M. R., Villalón, E., Northcutt, A. J., Calcutt, N. A., & Garcia, M. L. (2017). Differential effects of myostatin deficiency on motor and sensory axons. *Muscle & nerve*, 56(6), E100-E107.
- Lim, S., McMahon, C. D., Matthews, K. G., Devlin, G. P., Elston, M. S., & Conaglen, J. V. (2018). Absence of myostatin improves cardiac function following myocardial infarction. *Heart, Lung and Circulation*, 27(6), 693-701.
- Rachagani, S., Cheng, Y., & Reecy, J. M. (2010). Myostatin genotype regulates muscle-specific miRNA expression in mouse pectoralis muscle. *BMC research notes*, 3(1), 1-5.
- Rodriguez, J., Vernus, B., Chelh, I., Cassar-Malek, I., Gabillard, J. C., Sassi, A. H., ... & Bonniou, A. (2014). Myostatin and the skeletal muscle atrophy and hypertrophy signaling pathways. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 71(22), 4361-4371.
- Sempere, L. F., Freemantle, S., Pitha-Rowe, I., Moss, E., Dmitrovsky, E., & Ambros, V. (2004). Expression profiling of mammalian microRNAs uncovers a subset of brain-expressed microRNAs with possible roles in murine and human neuronal differentiation. *Genome biology*, 5(3), 1-11.

- Sharma, M., McFarlane, C., Kambadur, R., Kukreti, H., Bonala, S., & Srinivasan, S. (2015). Myostatin: expanding horizons. *IUBMB life*, 67(8), 589-600.
- Suh, J., Kim, N. K., Lee, S. H., Eom, J. H., Lee, Y., Park, J. C., ... & Lee, Y. S. (2020). GDF11 promotes osteogenesis as opposed to MSTN, and follistatin, a MSTN/GDF11 inhibitor, increases muscle mass but weakens bone. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(9), 4910-4920.
- Suryawan, A., Frank, J. W., Nguyen, H. V., & Davis, T. A. (2006). Expression of the TGF- β family of ligands is developmentally regulated in skeletal muscle of neonatal rats. *Pediatric research*, 59(2), 175-179.
- Thomas M, Langley B, Berry C, Sharma M, Kirk S, Bass J, Kambadur R . 2000. Myostatin. a negative regulator of muscle growth. functions by inhibiting myoblast proliferation. *Bio Chem*. 275 (51):40235–40243.
- Welle, S., Mehta, S., & Burgess, K. (2011). Effect of postdevelopmental myostatin depletion on myofibrillar protein metabolism. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 300(6), E993-E1001.
- Wolfman, N. M., McPherron, A. C., Pappano, W. N., Davies, M. V., Song, K., et al. (2003) Activation of latent myostatin by the BMP-1/tolloid family of metalloproteinases. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100, 15842–15846.
- Zhu, X., Hadhazy, M., Wehling, M., Tidball, J. G., and McNally, E. M. (2000) Dominant negative myostatin produces hypertrophy without hyperplasia in muscle. *FEBS Lett*. 474, 71–75.

02.

Myostatin dan Karakteristik *Double Muscle* pada Sapi

A. Karakteristik *Double Muscle* pada Sapi

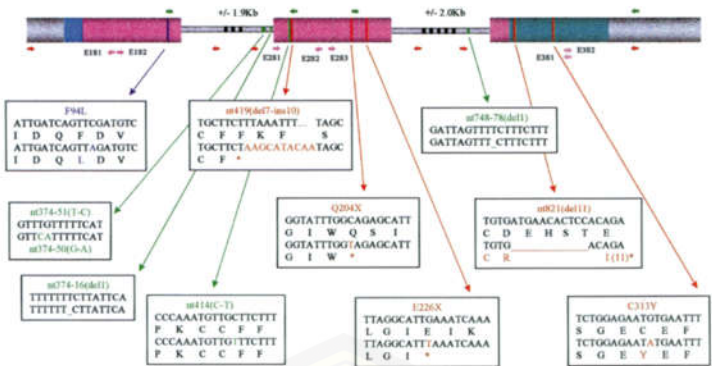
Double muscle, salah satu karakteristik fenotipe dari ternak sapi yang saat ini menjadi perbincangan hangat di Indonesia. Karakteristik *double muscle* ini ditandai dengan hipertrofi otot yaitu perbesaran sel otot pada bagian proksimal depan dan belakang, otot-otot yang menonjol, batas intermuscular dan alur jelas terlihat di bawah kulit (Menissier 1982). Karakteristik fisik lainnya seperti tulang tungkai lebih halus, alat kelamin luar kurang berkembang, lidah membesar pada anak yang baru lahir (Kieffer & Cartwright, 1980).

Ternak *double muscle* memiliki pertulangan dan perlemakan yang lebih kecil dan perototan yang melimpah. Laporan pertama tentang karakteristik *double muscle* atau hipertrofi otot sapi ditulis oleh seorang petani Inggris (Culley 1807), dan kemudian dijelaskan lebih detail oleh Kaiser (1888). Fenotipe *double muscle* (DM) ini dapat terjadi karena perkembangan otot yang berlebihan. Banyak ahli menyebutkan istilah lain untuk karakteristik *double muscle* ini seperti *culard*, *agroppa dopia*, *paha botol*, *doppellender* (atau pinggang ganda), *yorkshire*, *perut anjing greyhound*, *teeswater*, dan *pantat ganda*. Para ahli juga memberikan simbol untuk membedakan karakteristik antara sapi *double muscle* dan sapi normal yaitu: DM atau normal, DM atau N, DM atau dm, C atau N, A atau a dan mh atau + (Bellinge et al. 2005).

Ekspresi otot ganda pada sapi pertama kali ditemukan pada Sapi Belgian Blue dan Piedmontase. Otot ganda Belgian blue disebabkan karena terjadi 11 delesi nukleotida sepanjang 931-936 pb. Delesi nukleotida tersebut terjadi pada daerah ekson 3. Fenomena delesi menyebabkan terjadinya kehilangan daerah aktif pada molekul protein myostatin (McPherron & Lee 1997). Myostatin juga ditemukan pada myogenesis pada embrio dan ekspresinya berlanjut pada otot setelah ternak lahir (McPherron et al. 1997).

Karakteristik *double muscle* ini disebabkan oleh mutasi pada gen myostatin. Di ternak sapi myostatin ini terletak pada kromosom 2 yang terdiri dari 3 ekson dan 2 intron. Mutasi pada gen myostatin ini dapat menyebabkan kehilangan fungsi dari aktivitas penghambat perkembangan otot. Teridentifikasi ada 6 mutasi di gen myostatin yang menyebabkan hipertrofi otot pada sapi yaitu pada sapi Belgian blue, genotype mh karena delesi 11 basa nukleotida 821-831 dikenal sebagai nt821 (del11) yang menyebabkan pergeseran (*a frame shift*) dan penghentian premature/dini pada domain karboksil bioaktif dari gen myostatin; pada sapi Piedmontese dan Gascome transisi basa G menjadi A mengubah asam amino sistein menjadi tirosin dikenal dengan C313Y dan terjadi pada posisi 938 di ekson 3 yang menyebabkan gangguan pada jembatan disulfida yang penting dalam konformasi protein yang tepat.

Mutasi lain pada sapi yaitu indel 10 basa diinsersikan dalam lokasi 7 basa yang telah hilang pada posisi 419 ekson 2 yang dikenal sebagai nt419 (del 7-ins10). Mutasi lainnya yaitu transisi C ke T pada nukleotida 610 di ekson 2 yang dikenal sebagai Q204X, transversi G ke T pada basa nukleotida ke 676 di ekson 2 yang dikenal dengan E226X dan transversi G ke T pada nukleotida 874 di ekson 3 yang dikenal dengan E291X. Mutasi-mutasi tersebut mengakibatkan inaktivasi protein myostatin yang menyebabkannya tidak dapat meregulasi penghentian deposisi dan pertumbuhan serat otot. Selanjutnya ada juga transisi basa C menjadi A pada posisi 282 ekson 1 yang menghasilkan substitusi konservatif dari fenilalanin menjadi leusin pada posisi 94 dikenal sebagai F94L (McPherron and Lee, 1997; Grobet et al. 1997; Bellinge et al. 2005). Mutasi lain yang telah diidentifikasi di antaranya adalah S105C dan D182N terjadi pada ekson 1 dan 2 (Miranda et al. 2000).



Gambar 6. Skema Mutasi Pada Gen Myostatin Sapi dengan Posisi dan Definisi Polimorfisme Urutan DNA yang Teridentifikasi

Sumber: Grobet et al. (1998)

Keterangan: Kotak abu-abu besar adalah bagian *untranslated region*, garis abu-abu dengan diameter kecil adalah bagian intron, kotak biru adalah bagian *coding sequence*, pink adalah n-terminal, hijauan adalah *domain bioactive carboxyterminal*.

Penelitian identifikasi mutasi penyebab karakteristik *double muscle* ini sering kali dilakukan guna mengevaluasi potensi genetik sapi-sapi lokal di berbagai negara. Adapun primer yang dapat digunakan sebagaimana tersaji dalam Tabel 1. Beberapa mutasi lainnya yang dilaporkan pada sapi disajikan pada Tabel 2.

Tabel 1. Sekuen Primer yang Dapat Digunakan untuk Mengidentifikasi Karakteristik Sapi *Double Muscle*

Intro n1-58	5'- GAAGACGATGACTACCACG CCAGGACG-3*	Intro n1-38	5'- CTAGTTTATTGTATTGTAT CTTAGAGC-3*
Intro n2-58	5'- AGACTCCTACAACAGTGTTT GT-3*	Intro n2-38	5'- ATACTCWAGGCCTAYAGC CTGTGGT-3*
Exon 1-58	5'- ATTCACTGGTGTGGCAAGTT GTCTCAGAG-3*	Exon 1-38	5'- CCCTCCTCCTTACATACA AGCCAGCAG-3*
Exon 2-58	5'- GTTTCATAGATTGATATGGAG GTGTTCCG-3*	Exon 2-38	5'- ATAAGCACAGGAAACTGG TAGTTATT-3*

Exon 3-58	5'- GAAATGTGACATAAGCAAA ATGATTAG-3'	Exon 3-38	5'- ATACTCWAGGCCTAYAGC CTGTGGT-3'
Exon 1-Seq1	5'- TTGAGGATGTAGTGTTTTCC- 3'	Exon 1-Seq2	5'- GCCATAAAAATCCAAATC CTCAG-3'
Exon 2-Seq1	5'- CATTATAGCTGATCTTCTA ACGCAAG-3'	Exon 2-Seq2	5'- TGTCGCAGGAGTCTTGAC AGGCCTCAG-3'
Exon 2-Seq3	5'- GTACAAGGTATACTGGAATC CGATCTC-3'		
Exon 3-Seq1	5'- AGCAGGGGCCGGCTGAACC TCTGGG-3'	Exon 3-Seq2	5'- CCCCAGAGGTTTCAGCCGG CCCCTGC-3'

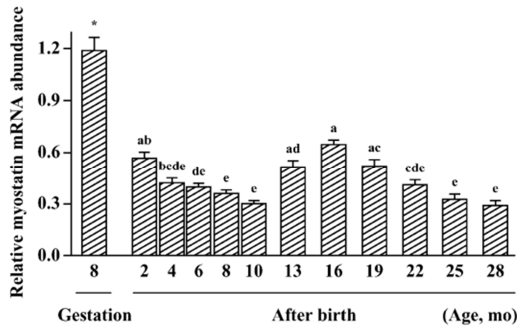
Sumber: Grobet et al. (1998)

Karakteristik *double muscle* (*M*) yang ada di sapi tidak menunjuk-kan adanya duplikasi otot, namun adanya peningkatan dalam jumlah serat otot (hyperplasia) dan peningkatan ukuran serat otot (hipertrofi). Laporan dari Gerrard et al. (1991) sapi DM memiliki dua kali lipat serat otot saat lahir dibanding ternak normal, persentase serat otot putih yang lebih besar, kadar kolagen yang lebih rendah dan memiliki jaringan pengikat lebih sedikit yang berhubungan dengan keempukan (*tenderness*). Ternak DM memiliki level plasma darah, insulin, konsentrasi serum kreatin dan kreatinin lebih rendah dibanding ternak normal (Bellinge et al. 2005). Secara normal, myostatin ini akan terekspresi pada ternak saat prenatal dan postnatal. Adapun ekspresi dari myostatin selama perkembangan ternak disajikan pada Gambar 7. Ternak sapi pada usia 13-16 bulan level myostatin mulai tinggi sehingga pertumbuhan mulai terhambat dan tidak sepesat saat ternak berumur kurang dari 1 tahun.

Tabel 2. Polimorfisme Gen Myostatin di Berbagai Bangsa Sapi Berhubungan dengan Karakteristik *Double Muscle*

Bangsa	Mutasi	Posisi	Referensi
Belgian Blue	del11	c.821	McPherron & Lee (1997)
Asturiana de los Valles	del11	c.821	Grobet et al. (1997)
Blonde d'Aquitaine	del11	c.821	Kambadur et al. (1997)

	T>G	g.3811	Bouyer et al. (2014)
Gasconne	G>A		
Charolaise	C>T	c.610	Kambadur et al. (1997)
Limousin	Del11	c.821	Kambadur et al. (1997)
	C>T	c.610	Cappuccio et al. (1998)
	C>A	g.433	Sellick et al. (2007)
Marchigiana	G>T	g.874	Cappuccio et al. (1998)
Maine-Anjou	del-7-ins10	c.419	McPherron & Lee (1997)
	G>T	c.676	Grobet et al. (1997)
Nellore	A>T	g.76	Grisolia et al. (2009)
	G>T	g.111	
	A>G	g.267	
	del16	g.374	
	C>T	g.414	
	T>G	g.420	
	A>T	g.433	
	A>T	g.445	
	T>A	g.527	
	G>A	g.641	
	G>A	g.694	
	A>G	g.840	
	T>G	g.951	
	C>T	g.1083	
Piedmontese	G>A	c.938	Kambadur et al. (1997)
Parthenoise	del11	c.821	Kambadur et al. (1997)
Rubia Gallega	del11	c.821	Kambadur et al. (1997)
Peranakan ongole, Beligian Blue X PO cross, Rambon, PO X Bali cross Jabres, Galekan, Sragen, Donggala, Madura	G>C	c.262	Prihandini et al. 2021
Pasundan	C>A	c.282	Anwar et al. (2020)



Gambar 7. Perubahan Ekspresi Gen Myostatin di Otot *Semitendinosus* Sapi Japanese Black di Berbagai Umur.

Sumber: Shibata et al. (2006).

Karakteristik DM pada sapi memang menjanjikan untuk produksi daging dan konformasi yang sangat baik. Namun ada konsekuensi yang harus diterima dengan perubahan yang terjadi pada ternak DM seperti perubahan pada organ-organ vital yang menyebabkan sapi DM lebih rentan terkena penyakit pernapasan, lebih mudah stres dan distokia. Kualitas karkas memiliki kandungan intramuskuler fat dan asam lemak jenuh yang lebih rendah. Ternak DM juga membutuhkan perhatian ekstra dalam budidaya termasuk manajemen pakan yang baik. Secara ringkas efek dari DM terhadap ternak dapat dilihat pada Gambar 8.



Gambar 8. Dampak Double Muscle pada Beberapa Karakteristik Fisiologis dan Kualitas Produk Sapi

Ternak dengan karakteristik DM perlu dikembangkan lebih lanjut karena dapat menguntungkan pelaku industri peternakan baik dari peternak, industri perdagangan maupun konsumen. Hal ini karena ternak ini memiliki kemampuan konversi pakan yang efisien, konformasi besar, daging empuk dengan kandungan lemak yang rendah sehingga lebih sehat. Namun ternak DM ini juga memiliki kekurangan seperti lebih rentan terhadap penyakit, distokia, masalah pergerakan (*lameness*), membutuhkan kondisi yang nyaman karena mudah terkena *heat stress*. Upaya caesar dilakukan untuk mencegah distokia (Fiems, 2012). Meskipun ada beberapa kekurangan dari sapi DM ini, seiring perkembangan waktu telah dilakukan berbagai upaya untuk meningkatkan mutu genetik dari sapi DM ini terutama dengan cara menyeleksi ternak-ternak yang lebih unggul baik dari segi produksi, pakan, reproduksi dan *maintenance*.

B. Perkembangan Sapi *Double Muscle* di Indonesia

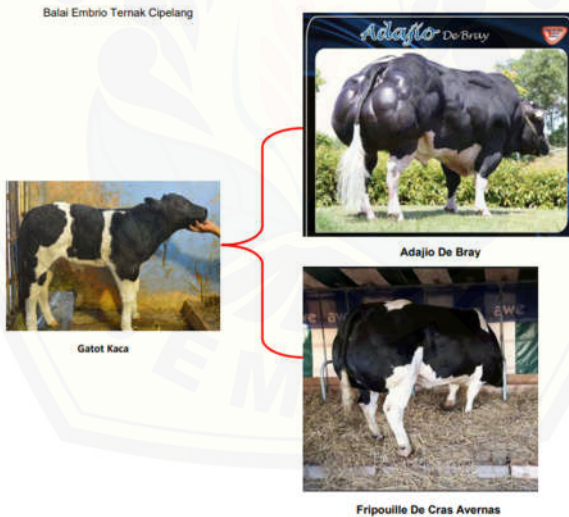
Di Indonesia sendiri, persilangan dengan sapi Belgian Blue dilakukan sebagai upaya percepatan guna pemenuhan kebutuhan daging. Introduksi bangsa baru ini dilakukan pertama kali pada tahun 2013 di PT KAR Bogor dengan menyilangkan induk Sumba Ongole (SO) dengan semen Belgian Blue (Gambar 9A). Keberhasilan pengembangan dan introduksi sapi Belgian Blue di PT Kar ini menunjukkan keturunan Belgian blue yang memiliki mutasi 11 basa pada ekson 3 nt821 (del11) (Gambar 9B). Pengembangan ternak *double muscle* dilanjutkan oleh Balai Embrio Transfer (BET) Cipelang pada tahun 2016 dengan menyilangkan induk FH dan Simental dengan pejantan Belgian Blue melalui teknik inseminasi buatan dan transfer embrio. Pada tahun 2017 lahir keturunan pertama Belgian Blue di Indonesia yang diberi nama Gatot Kaca dengan bobot lahir sebesar 62,5 kg dengan cara Caesar (Gambar 10). Gatot kaca memiliki karakteristik warna bulu hitam (*pie-nore*).



Gambar 9. Performa Sapi Hasil Silangan FH dengan Belgian Blue di PT KAR.

Sumber: Putra (2017).

Keterangan: (A) Putri/Betina, Sapi silangan Belgian Blue (pejantan) dan Sumba Ongole (induk). Bobot lahir 34,5 kg, bobot 205 hari 214,02 kg, bobot setahun 267,35 kg. (B) Dini/Betina, Sapi silangan Belgian Blue (pejantan) dan FH (induk). Bobot lahir 37,20 kg, bobot 205 hari 263,41 kg, bobot setahun 347,77 kg.



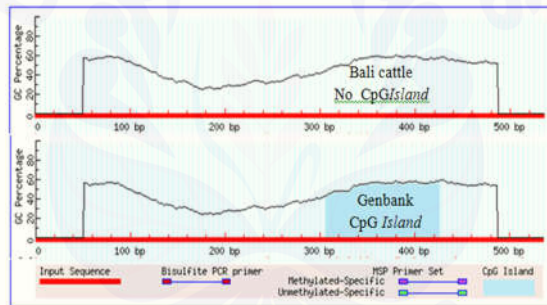
Gambar 10. Gatot Kaca—Keturunan Belgian Blue Hasil TE di BET Cipelang.

C. Mutasi di Myostatin dan Upaya Pemuliaan Sifat Pertumbuhan dan Perdagangan Pada Sapi Bali

Eksplorasi mutasi pada myostatin terus dilakukan guna mengidentifikasi mutasi-mutasi yang menguntungkan termasuk pada bagian

promoter dan intron. Berdasarkan strukturnya gen myostatin pada sapi ini memiliki bagian *CpG island* yang merupakan bagian sekuen kaya akan GC (70-80%) yang terdapat pada promoter gen. *CpG island* ini merupakan bagian metilasi yang menghubungkan kondensasi kromatin dan *gene silencing*. Mutasi di bagian *CpG island* ini dapat mengubah regulasi ekspresi gen dan mengubah target lokasi transkripsi.

Hal yang menarik di sapi Bali yang merupakan sapi asli Indonesia ini tidak ditemukan area *CpG island*. kejadian ini memungkinkan bahwa regulasi myostatin di sapi Bali dan sapi *Bos taurus* berbeda. Pada sapi Bali tidak ditemukan adanya area *CpG island* karena pada daerah tersebut ditemukan 7 buah SNP yang menyebabkan berkurangnya kandungan GC yaitu SNP g.-7799T>C, g.-8029T>C, g.-8016C>T, g.-8077G>A, g.-8078C>T, g.-8028A>G, g.-7996G>C. Mutasi di *promoter* gen menyebabkan penurunan ekspresi karena perubahan pola *splicing* (Santagostino *et al.* 2015).



Gambar 11. Prediksi CpG Island Gen Myostatin di Sapi Bali.

Sumber: Khasanah et al. (2016).

Keterangan: Berdasarkan <http://www.urogene.org/methprimer/> dengan kriteria: panjang basa >100bp, persentase GC >50% dan Obs/Exp >0.6. Gambar 11 menunjukkan hasil prediksi CpG island pada sapi Bali dan genbank.

Allen dan Du (2008) menjelaskan bahwa myostatin merupakan parakrin atau autokrin yang memperlambat pertumbuhan otot dan mutasinya mengakibatkan aktivitas atau ekspresi yang menghasilkan peningkatan pada massa otot pada beberapa spesies. Ekspresi otot tikus jauh lebih besar pada ekspresi pada otot sapi. Aktivitas 1200 bp myostatin promoter pada tikus signifikan lebih besar daripada pada

sapi pada myotubes C2C12. Sebaliknya, aktivitas dari bagian yang diapit satu atau dua UTRs berbeda secara signifikan antara dua spesies tersebut. Analisis sekuen mengidentifikasi beberapa daerah promoter yang berbeda antara spesies yang lebih besar (sapi, babi, kambing, domba dan manusia) dan lebih kecil (tikus) termasuk sekuen TATA box, CACCC box, dua region yang kaya AT (AT1 dan AT 2) dan palindromic sekuen (PAL). Mutagenesis sekuen dari TATA, CACCC dan AT1 pada tikus secara signifikan menurunkan aktivitas daerah promoter dibanding *wild type*, namun mutasi pada sekuen AT2 dan PAL cenderung meningkatkan aktivitas promoter.

Mutasi yang ada di gen myostatin ini diketahui secara signifikan menyebabkan perubahan karakteristik fenotipe baik pertumbuhan maupun perdagingan (Sarti et al. 2014, Coles et al. 2015). Mutasi-mutasi pada ternak tersebut dapat menimbulkan keragaman yang nantinya dapat dimanfaatkan untuk data dasar upaya pemuliaan. Sebagai contoh, pada sapi Bali bagian promoter gen myostatin teridentifikasi ada 20 SNPs (*Single Nucleotide Polymorphism*) yang menunjukkan keragaman yang rendah. Identifikasi keragaman genotipe dapat dilakukan dengan beberapa metode yaitu:

1. PCR-RFLP yaitu metode deteksi genotype berdasarkan situs potong yang dikenali oleh suatu enzim restriksi. Perbedaan muncul karena mutasi (insersi, delesi, substitusi. Mutasi dapat menyebabkan berubahnya titik pemotongan (*restriction site*). Keuntungan metode ini adalah sangat reliable, dapat mendeteksi kodominan dan memberikan hasil yang sama pada berbagai kondisi. Namun kekurangannya adalah tenaga kerja dan waktu banyak dan hanya bisa digunakan untuk mutasi spesifik dengan enzim spesifik.
2. RAPD (*Random Amplified Polymorphic DNA*) adalah metode genotyping memanfaatkan sekuen primer pendek (10bp) untuk mengamplifikasi genom secara acak. Temperatur *annealing* 35-40 C, apabila temperatur tepat primer menempel pada template secara acak. Produknya berukuran 0.5-5 kb. Adapun penyebab polimorfisme pada RAPD adalah terjadi insersi atau penambahan fragmen yang besar/panjang sehingga tempat penempelan primer menghilang tidak terdeteksi, insersi/delesi kecil menghasilkan

perubahan ukuran fragmen amplifikasi, sedangkan delesi salah satu site penempelan primer menyebabkan fragmen menghilang/ ukuran fragmen berkurang.

3. SNPs (*Single Nucleotide Polymorphism*) merupakan metode yang saat ini banyak digunakan karena dapat melihat beberapa mutasi sekaligus dalam produk amplifikasi. Membutuhkan sekuensing untuk mengidentifikasi adanya mutasi titik.
4. Metode genotyping lainnya adalah berbasis data sekuen lengkap dari suatu gen menggunakan teknik RNA sekuensing, whole genome sekuensing atau bahkan sekarang ini dapat memanfaatkan teknologi *next generation sequencing* (NGS).

Keragaman dalam populasi ini sangat penting untuk menentukan strategi pemuliaan yang akan dilakukan dalam populasi tersebut. Jika populasinya beragam, program seleksi dapat diaplikasikan. Dan jika populasinya seragam, program persilangan akan lebih baik untuk meningkatkan mutu genetik populasi tersebut. Seleksi menggunakan marka molekuler di ternak sapi salah satunya dapat menggunakan gen myostatin yang memiliki peranan penting dalam perkembangan otot.

Salah satu sifat ekonomis perdagangan adalah tebal otot longissimus dorsi, tebal lemak subkutan dan skor marbling. Pada sapi Bali, SNPs yang teridentifikasi yaitu 18 SNPs tergolong dalam tipe transversi dan 2 SNPs tipe transisi. Terdapat 3 genotype pada SNPs gen myostatin bagian promoter kecuali SNPs g.-8109T>G dan g.-7905T>C hanya teridentifikasi dua genotype homozigot. Frekuensi alal pada SNPs yang ditemukan juga sangat beragam. Sarti et al. (2014) melaporkan bahwa polimorfisme promoter gen myostatin pada sapi Marchiagiana posisi -37A>T dengan genotype AA, AT dan TT sebesar 0.03, 0.26 dan 0.72.

Ketidakeimbangan SNPs sapi Bali dimungkinkan karena tiga faktor yaitu seleksi, *non-random mating* dan mutasi. Karena populasi sapi Bali yang diamati berasal dari BPTU HMT Sapi Bali yang dalam budidayanya memang dilakukan proses seleksi.

Banyak metode yang dapat diaplikasikan untuk mengetahui variasi gen myostatin di sapi. Haruna et al (2020) mengidentifikasi

variasi gen myostatin pada sapi di New Zealand melalui metode gabungan antara *Polymorphism Chain Reaction* (PCR) dengan analisis *Single Strand Conformational Polymorphism* (SSCP) pada jenis sapi Hereford, Charolais, Angus, Simmental, South Devon, Red Poll, Shorthorn, persilangan Holstein Friesian × Sapi jersey, Murray Grey dan breed sapi komposit lainnya. Variasi genetik diidentifikasi guna menggambarkan sifat yang *conserved* dan polimorfik dari *coding region* dan *non-coding region* masing-masing bangsa sapi. Hal ini dapat dijadikan sebagai dasar untuk studi lebih lanjut tentang bagaimana variasi dalam gen dapat memengaruhi pertumbuhan dan sifat karkas pada sapi.

Identifikasi variasi menggunakan metode PCR-RFLP juga dilakukan oleh Konovalova (2021) untuk menentukan frekuensi haplotype polimorfisme MSTN F94L dan nt821(del11) sapi-sapi di Rusia. Variasi alel mutan nt821(del11) MSTN yang ditemukan pada satu populasi Aberdeen Angus pada frekuensi 2,18%, tetapi tidak ditemukan pada populasi sapi Limousin dan Simmental. Pada sapi Belgian Blue di Rusia, ditemukan 100% adalah pembawa heterozigot nt821(del11) MSTN.

Keragaman gen inilah yang dijadikan sebagai salah satu aplikasi untuk pemuliaan ternak yaitu teknik *Marker-Assisted Selection* (MAS) yang digunakan untuk seleksi tidak langsung dari ternak unggul. Konsep *Marker Assisted Selection* (MAS) yang memanfaatkan informasi lokus polimorfik sebagai alat bantu pemilihan suatu sifat. Metode di mana gen penanda yang digunakan untuk menunjukkan keberadaan gen yang diinginkan disebut sebagai seleksi dengan bantuan penanda molekuler. Seleksi dengan bantuan penanda (MAS) adalah proses seleksi tidak langsung di mana suatu sifat yang diminati tidak dipilih berdasarkan sifat itu sendiri tetapi pada penanda yang ditautkan padanya atau fenotipe yang berasosiasi secara signifikan terhadap suatu gen atau suatu lokus. Tujuannya adalah untuk menggabungkan semua informasi genetik pada penanda dan QTL dengan informasi fenotipik untuk meningkatkan evaluasi dan seleksi genetik. Keuntungan menggunakan MAS adalah bahwa efek gen pada produksi diukur langsung pada susunan genetik hewan dan tidak diperkirakan dari fenotipe.

Tabel 3. Polimorfisme Promoter Gen Myostatin di Sapi Bali.

SNPs	genotype frequency			allele frequency		Ho	He	χ^2
	AA	AB	BB	A	B			
g.-8350C>T	0.542	0.104	0.354	0.594	0.406	0.10	0.49	**
g.-8310A>C	0.542	0.042	0.416	0.563	0.437	0.04	0.51	**
g.-8299G>A	0.042	0.062	0.896	0.927	0.073	0.06	0.14	**
g.-8283A>G	0.042	0.104	0.854	0.094	0.906	0.10	0.17	**
g.8216G>A	0.875	0.083	0.042	0.083	0.917	0.08	0.15	**
g.-8205A>G	0.521	0.083	0.396	0.563	0.437	0.08	0.50	**
g.-8168A>G	0.063	0.083	0.854	0.104	0.896	0.08	0.19	**
g.-8109T>G	0.542	-	0.458	0.542	0.458	0.00	0.50	**
g.-8078C>T	0.729	0.229	0.042	0.844	0.156	0.23	0.27	ns
g.-8077G>A	0.937	0.042	0.021	0.958	0.042	0.04	0.08	**
g.-8029T>C	0.479	0.208	0.313	0.583	0.417	0.21	0.49	**
g.-8028A>G	0.354	0.292	0.354	0.500	0.500	0.29	0.51	**
g.-8016C>T	0.666	0.188	0.146	0.760	0.240	0.19	0.37	**
g.-7799T>C	0.104	0.188	0.708	0.198	0.802	0.19	0.32	**
g.-7996G>C	0.104	0.354	0.542	0.281	0.719	0.35	0.41	ns
g.-7953C>T	0.063	0.104	0.833	0.115	0.885	0.10	0.21	**
g.-7942C>G	0.916	0.042	0.042	0.938	0.062	0.04	0.12	**
g.-7941C>T	0.708	0.084	0.208	0.750	0.250	0.08	0.38	**
g.-7930A>G	0.792	0.188	0.020	0.885	0.115	0.19	0.21	ns
g.-7905T>C	0.542	-	0.458	0.542	0.458	0.00	0.50	**

Sumber: Khasanah et al. (2016).

Keterangan: AA = genotype referensi gen bank, AB = genotype heterozigot, BB = genotype mutan, Ho = heterozigositas observasi, He = heterozigositas harapan χ^2 = keseimbangan Hardy-Weinberg, (ns) tidak signifikan α 5% ($X^2_{obs} \geq 3.84$), (**) signifikan α 1% ($X^2_{obs} \geq 6.64$).

Identifikasi polimorfisme dari mutasi F94L gen myostatin pada sapi lokal Indonesia lainnya menunjukkan tidak ada polimorfisme MSTN-F94L di sapi Bali, sapi Sumbawa dan Frisien Holstein. Namun polimorfisme yang rendah ditemukan pada sapi Pasundan. Ditemukan mutan alel A pada sapi Pasundan yang mungkin dibawa oleh segregasi dari sapi Limousin (Anwar et al. 2006).

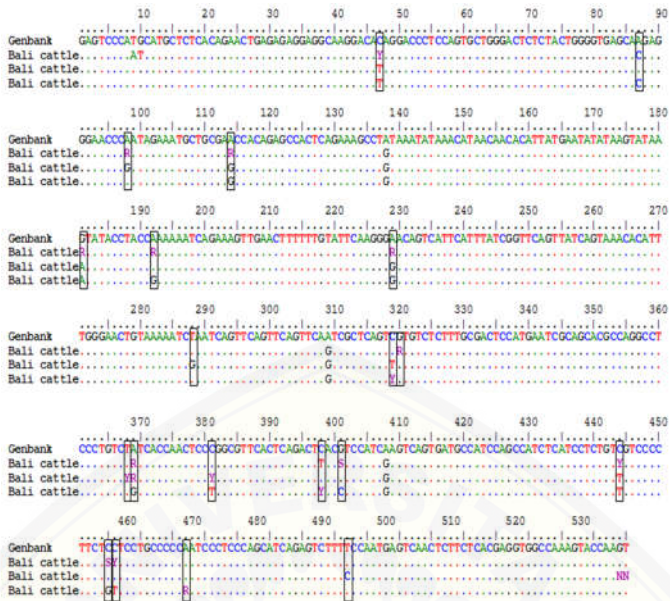
D. Identifikasi MAS Pada Sapi Bali Berdasarkan Polimorfisme Promoter Gen Myostatin

Sapi Bali (*Bos javanicus*) adalah sapi asli Indonesia yang didomestikasikan dari Banteng (*Bos bibos*) (Purwantara et al. 2012).

Adapun karakteristik sapi Bali asli yaitu bagian belakang paha berwarna putih, terdapat talut (garis punggung) hitam pada ternak jantan dan betina, dan pada kaki di bagian bawah karpal dan tarsal berwarna putih, warna rambut ujung ekor adalah hitam, sedangkan warna rambut bagian tengah telinga putih. Ciri lainnya yaitu bentuk tanduk jantan *silak congklok* yang yaitu pertumbuhan tanduk berawal dari dasar sedikit lalu membengkok ke atas kemudian ujung tanduk akan membengkok ke arah luar, dan warna tanduk adalah hitam (BBPT Bali 2015). BSN (2015) SNI nomor 7651.4.2015 mengenai bibit sapi Bali menjelaskan ciri-ciri sifat kualitatif sapi Bali betina adalah sebagai berikut: warna badan kemerahan, lutut ke bawah putih, pantat putih berbentuk setengah bulan, ujung ekor hitam dan ada garis belut warna hitam pada bagian punggung, memiliki tanduk yang pendek dan kecil, bentuk kepala panjang dan memiliki leher ramping. Sedangkan sapi Bali jantan memiliki ciri-ciri sebagai berikut: warna badan kehitaman, lutut ke bawah putih, pantat putih berbentuk setengah bulan, ujung ekor hitam, tanduk tumbuh baik dan berwarna hitam, bentuk kepala lebar dengan leher kompak dan kuat.



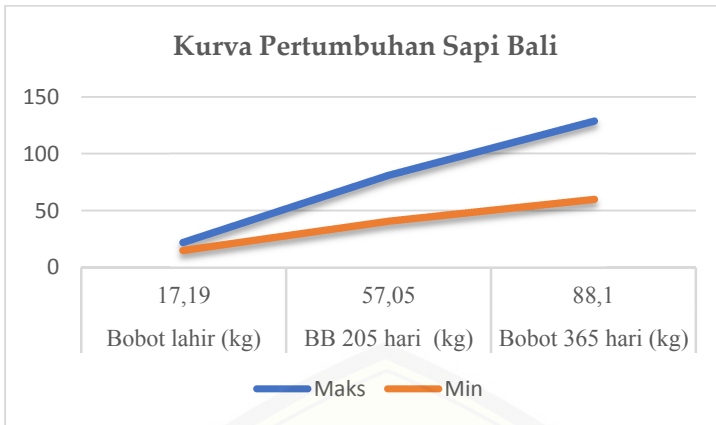
Gambar 12 . Sapi Bali di BPTU-HMT Sapi Bali Provinsi Bali Pada Musim Hujan (Kiri) dan Pada Musim Kemarau (Kanan).



Gambar 13. SNPs di Promoter Gen Myostatin Promoter Pada Sapi Bali.

Sumber: Khasanah et al. (2016).

Perkembangan sapi Bali selain di Pulau Bali juga berada di sebagian besar daerah Indonesia bagian timur. Populasi sapi Bali banyak terdapat di tiga daerah yaitu Sulawesi Selatan, NTT, dan NTB (Purwantara et al. 2012). Secara umum, sapi Bali memiliki karakteristik pertumbuhan dan perdagingan yang potensial. Sapi Bali ini adalah keturunan banteng, sehingga karakteristik umumnya mirip dengan banteng kecuali ukuran dan temperamen yang lebih kecil dan lebih kalem akibat dari proses domestikasi (Martoyo 2012).



Gambar 14. Kurva Pertumbuhan Sapi Bali.

Tabel 4. Karakteristik Morfologi Sapi Bali.

Variabel	Rataan	Maks	Min
Tinggi pundak (cm)	91,91	106,00	82,00
Panjang badan (cm)	84,47	100,00	71,00
Lingkar dada (cm)	108,91	133,00	94,00

Keterangan: n = jumlah sampel.

Sumber: Khasanah et al, (2016).

Laporan Khasanah et al (2016) ditemukan 20 SNPs dipromotor gen MSTN sapi bali, namun hanya ada 2 SNPs yang berasosiasi signifikan terhadap sifat per dagingan khususnya persentase *intramuscular fat* (PIMF) yaitu pada SNPs g,-7799T>C menunjukkan genotype CC menunjukkan karakteristik lebih unggul dengan persentase IMF tertinggi dibanding CT dan CT. Di sisi lain, mutasi g,-7941C>T genotype CT memiliki skor PIMF terbesar. Hasil ini merupakan suatu insight bahwa SNPs digen myostatin dapat menjadi kandidat untuk marka genetik sifat per dagingan pada sapi bali. Studi lebih lanjut terkait kajian transkriptomik dan proteomik masih perlu dilakukan untuk memvalidasi dan mendukung data ini.

Laporan lain terkait kandidat MAS pada gen myostatin yaitu mutasi g,-317T>A dibagian promoter secara signifikan berasosiasi dengan kualitas per dagingan dan pertumbuhan sapi Hanwoo, Jiaxian, Marchiagiana, Nanyang, Qinchuan, Luxi, Wagyu, Angus, Xianan, dan

Hereford (Zhang et al, 2007, Bhuiyan et al, 2009, Coles et al, 2015). Pada sapi Aceh, diketahui bahwa gen myostatin/HaeIII menunjukkan keragaman yang seimbang berdasarkan hukum Hardy Weinberg. Namun tidak memiliki asosiasi signifikan pada kualitas kimia dua potongan komersial yaitu sirloin dan silverside, Polimorfisme MSTN/ HaeIII pada sapi aceh menunjukkan 3 genotipe yaitu AA, AB dan BB (Al Azhar et al, 2020).



Gambar 15. SNPs Pada Promoter Sapi Bali yang Berasosiasi dengan Sifat Perdagangan.

Sumber: Khasanah et al, (2016).

Keterangan: TLD = Tebal otot longissimus dorsi, TLP = tebal lemak punggung, TR = tebal rump, TLR= tebal lemak rump, MS = marbling score, PIMF = persentase lemak intramuskuler.

Polimorfisme pada gen myostatin juga telah dieksplorasi berasosiasi pada berbagai sifat pertumbuhan dan perdagangan pada ternak lainnya di dunia.

Bangsa Sapi	Mutasi	Fenotipe	Referensi
Nanyang	c.-371T>A	Tinggi gumba lingkar dada	Zhang et al. (2007)
Jiaxian	c.-371T>A	Tinggi gumba lingkar dada	Zhang et al. (2007)
Qinchuan	c.-371T>A	Tinggi gumba lingkar dada	Zhang et al. (2007)

Limousin dan Jersey	g.433A	Peningkatan persentase silverside, eye muscle area, dan total persentase daging	Sellick et al. (2007)
Bali	g.-7941C>T	Persentase lemak intramuskuler	Khasanah et al. (2016)
Bali	g.-7799T>C	Persentase lemak intramuskuler	Khasanah et al. (2016)
Korea	g.2371T>A	Indeks kualitas daging	Han et al. (2012)
Bali	Tidak disebutkan	Berat sapih Tinggi gumba	Nugroho et al. (2017)
Persilangan New Zealand Holstein-Friesian x Jersey	c.373+751G/T, c.373+803T/G, c.374-812A/G c.374-842G/C, c.373+877A/G, c.373+895G/C, c.374-909C/T,	Komposisi asam lemak susu	Haruna et al. (2020)
Nellore	g.76A/T g.111G/T g.267A/G g.374del16 g.414C/T g.430T/G g.433A/T g.445A/T g.527T/A g.641G/A g.694G/A g.840A/G g.951T/G g.1083C/T g.433C>A	Karakteristik <i>double muscle</i>	Grisolia et al. (2009)

E. Bahan Diskusi

Sekarang ini di Indonesia sedang digemparkan dengan sapi DM. Menurut saudara, apakah efisien jika sapi DM dikembangkan di Indonesia? Pertimbangan potensi genetik lokal dan lingkungan yang

ada di Indonesia. Kemudian strategi apa yang sebaiknya lakukan untuk meningkatkan produksi daging di Indonesia?

F. Latihan Soal

1. Jelaskan ciri-ciri ternak sapi DM!
2. Jelaskan kelebihan dan kekurangan sapi DM!
3. Teknologi apa saja yang memungkinkan untuk pengembangan sapi DM di Indonesia?
4. Jelaskan potensi promotor gen myostatin sebagai MAS!

G. Rujukan Lebih Lanjut

1. Pagala M.A dan Nafiu La Ode. 2020. Teknologi Biomarka Molekuler. Universitas Halu Oleo Press.
2. Hartatik, T. 2019. Analisis Genetik Ternak Lokal. UGM Press
3. Sumantri, C. 2019. Profil Genetik Domba Lokal Indonesia dan Strategi Pengembangannya. PT Penerbit IPB Press.

Referensi

- Konovalova, E., Romanenkova, O., Zimina, A., Volkova, V., & Sermiyagin, A. (2021). Genetic Variations and Haplotypic Diversity in the Myostatin Gene of Different Cattle Breeds in Russia. *Animals*, 11(10), 2810.
- Haruna, I. L., Ekegbu, U. J., Ullah, F., Amirpour-Najafabadi, H., Zhou, H., & Hickford, J. G. (2020). Genetic variations and haplotypic diversity in the Myostatin gene of New Zealand cattle breeds. *Gene*, 740, 144400.
- [BSN] Badan Standarisasi Nasional. (2015) *Bibit Sapi potong, Bagian 4: Bali*, SNI 7651,4:2015, Jakarta (ID): Badan Standarisasi Nasional,
- Agung, P. P., Said, S., & Sudiro, A. (2016). Myostatin gene analysis in the first generation of the Belgian Blue cattle in Indonesia. *Journal of the Indonesian Tropical Animal Agriculture*, 41(1), 13-20.
- Al Azhar, M. A., Hambal, M., Sabri, M., & Rosa, T. S. (2020). Effects of polymorphism of myostatin and fatty acid-binding protein 4 genes on the chemical composition of meat in cull female Aceh cattle. *Veterinary World*, 13(7), 1334.
- Allen, D. L., & Du, M. (2008). Comparative functional analysis of the cow and mouse myostatin genes reveals novel regulatory elements in their upstream promoter regions. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology*, 150(4), 432-439.
- Allendorf, F. W., & Luikart, G. (2009). *Conservation and the genetics of populations*. John Wiley & Sons.
- Amthor H., Huang R., McKinnell I., Christ B., Kambadur R., Sharma M. & Patel K. (2002) The regulation & action of myostatin as a negative regulator of muscle development during avian embryogenesis. *Developmental Biology* 251, 241–57.
- Anwar, S., Volkandari, S. D., Wulandari, A. S., Putra, W. P. B., Sophian, E., & Said, S. (2020). Detection of F94L mutation of the MSTN gene in four Indonesian local cattle breeds. *J. Indones. Trop. Anim. Agric*, 45(1), 7-14.

- Bellinge, R. H. S., Liberles, D. A., Iaschi, S. P. A., O'brien, P. A., & Tay, G. K. (2005). Myostatin and its implications on animal breeding: a review. *Animal genetics*, *36*(1), 1-6.
- Bhuiyan, M. S. A., Kim, N. K., Cho, Y. M., Yoon, D., Kim, K. S., Jeon, J. T., & Lee, J. H. (2009). Identification of SNPs in MYOD gene family and their associations with carcass traits in cattle. *Livestock Science*, *126*(1-3), 292-297.
- Bouyer, C., Forestier, L., Renand, G., & Oulmouden, A. (2014). Deep intronic mutation and pseudo exon activation as a novel muscular hypertrophy modifier in cattle. *PLoS One*, *9*(5), e97399.
- Cappuccio I., Marchitelli C. & Serracchioli A. (1998) A G T transversion induces a stop codon at the mh locus in hypertrophic Marchigiana beef subjects. *Animal Genetics* *29*, 51.
- Coles, C. A., Wadeson, J., Leyton, C. P., Siddell, J. P., Greenwood, P. L., White, J. D., & McDonagh, M. B. (2015). Proliferation rates of bovine primary muscle cells relate to liveweight and carcass weight in cattle. *PloS one*, *10*(4), e0124468.
- Culley G, 1807, Observations in Livestock, G, Woodfall, London, Kaiser (1888) Uber die sogenannten doppellendigen, Rinderrassenerhebung Landwirtschaftliche Jahrbuch 17, 387–403,
- Fiems, L. O. (2012). Double muscling in cattle: genes, husbandry, carcasses and meat. *Animals*, *2*(3), 472-506.
- Gerrard, D. E. (1992). *Serum-induced myoblast proliferation and gene expression during the development of double muscled and normal cattle* (Doctoral dissertation, Purdue University).
- Grisolia A.B., D'Angelo G.T., Porto Neto L.R., Siqueira F. & Garcia J.F. (2009) Myostatin (GDF8) single nucleotide polymorphisms in Nellore cattle. *Genetics and Molecular Research* *8*, 822–30.
- Grobet, L., Martin, L. J. R., Poncelet, D., Pirottin, D., Brouwers, B., Riquet, J., ... & Georges, M. (1997). A deletion in the bovine myostatin gene causes the double-muscled phenotype in cattle. *Nature genetics*, *17*(1), 71-74.
- Grobet, L., Poncelet, D., Royo, L. J., Brouwers, B., Pirottin, D., Michaux, C., ... & Georges, M. (1998). Molecular definition of an allelic series of mutations disrupting the myostatin function and

- causing double-muscling in cattle. *Mammalian genome*, 9(3), 210-213.
- Huang, P., Pang, D., Wang, K., Xu, A., Yao, C., Li, M., ... & Yu, H. (2019). The possible role of complete loss of myostatin in limiting excessive proliferation of muscle cells (C2C12) via activation of microRNAs. *International journal of molecular sciences*, 20(3), 643.
- Pei, Y., Chen, C., Mu, Y., Yang, Y., Feng, Z., Li, B., ... & Li, K. (2021). Integrated microbiome and metabolome analysis reveals a positive change in the intestinal environment of Myostatin edited Large White pigs. *Frontiers in microbiology*, 12, 303.
- Prihandini, P. W., Primasari, A., Aryogi, A., Efendy, J., Luthfi, M., Pamungkas, D., & Hariyono, D. N. H. (2021). Genetic variation in the first intron and exon of the myostatin gene in several Indonesian cattle populations. *Veterinary World*, 14(5).
- Kambadur R., Sharma M., Smith T.P. & Bass J.J. (1997) Mutations in myostatin (GDF8) in double-muscled Belgian Blue and Piedmontese cattle. *Genome Research* 7, 910–6.
- Khasanah, H., Gunawan, A., Priyanto, R., Ulum, M, F., & Jakaria, J (2016) Polymorphism of myostatin (MSTN) promoter gene and its association with growth and muscling traits in Bali cattle, *Media Peternakan*, 39(2), 95-103,
- Kieffer K,M, & Cartwright T,C. (1980) Double Muscling in Cattle, Technical Report No, B-1325, The Texas A&M University System, College Station, TX
- Martojo H, 2012, Indigenous Bali cattle is most suitable for sustainable small farming in indonesia, *Reprod Dom Anim*, 47(1):10–14,
- 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.
- Menissier F, (1982) General survey of the effect of double muscling on cattle performance, In: Muscle Hypertrophy of Genetic Origin and its Use to Improve Beef Production (Ed, by J,W,B,

- King & F, Menissier), pp, 23–53, Martinus Nijhoff Publishers, The Hague,
- Miranda, M. E., Dunner, S., Amigues, Y., Boscher, M. Y., Bourgeois-Bossaert, F., Canon, J., ... & Ménissier, F. (2000). SNP screening at the myostatin gene level in European cattle breeds. In *27th International Conference on Animal Genetics*. International Society for Animal Genetics (ISAG).
- Purwantara, B., Noor, R. R., Andersson, G., & Rodriguez-Martinez, H. (2012). Banteng and Bali cattle in Indonesia: status and forecasts. *Reproduction in domestic animals*, 47, 2-6.
- Putra, W. P. B. (2017). Teknik persilangan pada sapi Belgian Blue (*Bos taurus*) untuk menghasilkan bibit unggul di Indonesia. *Biotrends*, 8(1), 1-4.
- Sarti, F. M., Lasagna, E., Ceccobelli, S., Di Lorenzo, P., Filippini, F., Sbarra, F., ... & Panella, F. (2014). muscle growth-related genes on the performance traits of Marchigiana beef cattle. *J. Anim. Sci*, 3804, 38.
- Sellick G.S., Pitchford W.S., Morris C.A., Cullen N.G., Crawford A.M., Raadsma H.W. & Bottema C.D. (2007). Effect of myostatin F94L on carcass yield in cattle. *Animal Genetics* 38, 440–6
- Shibata, M., Matsumoto, K., Aikawa, K., Muramoto, T., Fujimura, S., & Kadowaki, M. (2006). Gene expression of myostatin during development and regeneration of skeletal muscle in Japanese Black Cattle. *Journal of animal science*, 84(11), 2983-2989.
- Talib, C. (2002). Sapi Bali di daerah sumber bibit dan peluang pengembangannya. *Wartazoa*, 12(3), 100-107.
- Thomas M., Langley B., Berry C., Sharma M., Kirk S., Bass J. & Kambadur R. (2000). Myostatin, a negative regulator of muscle growth, functions by inhibiting myoblast proliferation. *Journal of Biological Chemistry* 275, 40235–43.



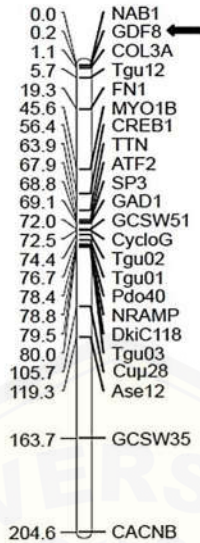
03.

Mutasi dan Pemanfaatan Gen Myostatin pada Ayam

A. Struktur Gen Myostatin Pada Ayam

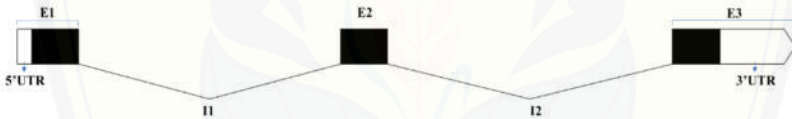
Pertumbuhan otot yang ekstrim telah diamati pada beberapa spesies hewan yang diakibatkan karena mutasi non-fungsional alami pada gen myostatin, yaitu pada sapi (Grobet et al. 1997, Kambadur et al. 1997, McPherron dan Lee 1997, Smith et al. 2000), domba (Clop et al. 2006), anjing (Mosher et al. 2007), dan manusia (Schuelke et al. 2004). Tidak seperti spesies hewan-hewan ini, mutasi non-fungsional alami pada myostatin belum pernah dilaporkan pada ayam. Begitu pula kajian lainnya mengenai myostatin pada unggas hingga saat ini masih sangat terbatas.

Pada ayam, gen myostatin terletak pada kromosom 7 (Hale et al. 2008, Sazanov et al. 1999, Gambar 16). Eksplorasi myostatin pada ayam diawali pada tahun 2002, yaitu studi struktur parsial gen myostatin ayam oleh Baron et al. (2002). Gen myostatin ayam bersifat conserved dengan gen myostatin vertebrata lainnya. Mirip dengan mamalia, gen myostatin ayam memiliki tiga ekson (masing-masing 373, 374, dan 1567 bp) (Aiello et al. 2018, Gambar 17).



Gambar 16. Peta Kromosom Nomor 7 Ayam dan Posisi Lokus Gen Myostatin atau GDF8 (Tanda Panah).

Sumber: Hale et al. (2008).

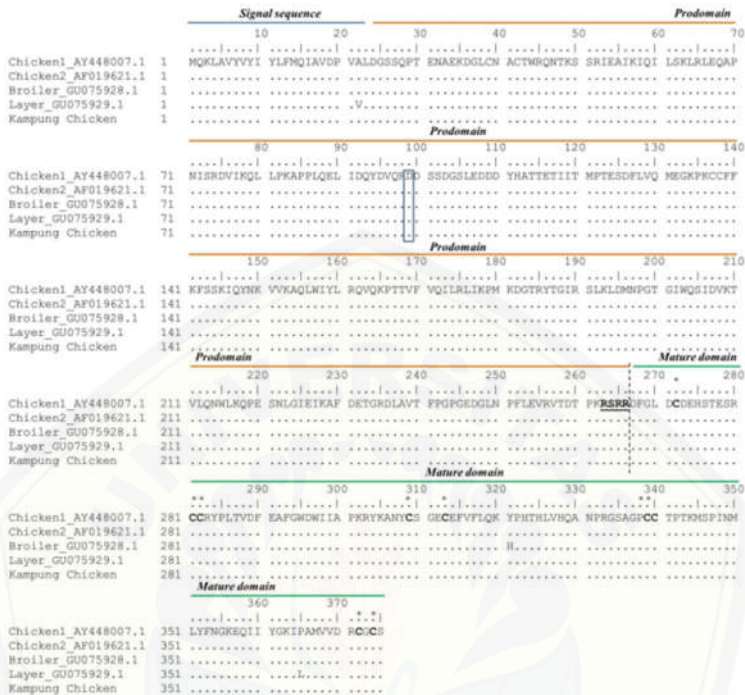


Gambar 17. Rekonstruksi Peta Gen Myostatin Ayam Berdasarkan Ensembl (ID: NSGALT00000066640).

Keterangan: E=ekson, I=intron, UTR=untranslated region.

Dari total 2314 pasang basa nukleotida di area ekson, sebanyak 1128 pasang basa berada di area *coding region* (cds), sedangkan 1186 pasang basa lainnya merupakan *untranslated region* (UTR), yaitu merupakan bagian ekson yang tidak mengalami translasi menjadi asam amino (Gambar 16). Dari total 1128 pasang basa di area *coding region* tersebut menyandikan 376 asam amino *precursor protein* myostatin (sering disebut juga dengan *pro-myostatin*), yang terdiri dari satu asam amino penyandi *start codon* (Metionine/M), satu asam amino penyandi *stop codon*, dan 374 lainnya merupakan asam amino penyusun *pro-myostatin* (Gambar 17). Ukuran molekul

myostatin berkisar antara 42,68-42,75 kDa untuk *pro*-protein dan 13 kDa untuk mature protein (Bhattacharya et al. 2015).



Gambar 18. Runutan Asam Amino Penyusun Protein Myostatin Pada Ayam.

Sumber: Khaerunnisa Et Al. (2020).

Asam amino penyandi *pro*-myostatin memiliki bagian masing-masing yang berkaitan dengan proses proteolysis dalam menghasilkan mature protein myostatin yang fungsional. Terdapat tiga bagian utama dari struktur asam amino *pro*-myostatin, yaitu:

1. Area *signal sequence*/*signal peptide*, merupakan sekuen pendek yang berada pada asam amino ke-1 sampai ke-23. Signal sequence ini berfungsi untuk mendorong sel untuk mentranslokasi protein, umumnya ke membran sel.
2. Area prodomain, merupakan area yang mencakup sebagian besar *pro*-myostatin, yaitu dari asam amino ke-24 sampai ke-266. Area NH₂-terminal prodomain myostatin berikatan secara nonkovalen dengan area COOH-terminal *mature domain*, sehingga

mencegah sirkulasi dan aktivasi *mature domain* (Ohsawa et al. 2015). Area prodomain ini banyak dimanfaatkan untuk menekan kerja mature myostatin sehingga dapat menghasilkan pertumbuhan otot yang lebih besar. Di area prodomain ini terdapat salah satu ciri penting protein myostatin, yaitu adanya dua situs proteolysis. Situs proteolysis pertama terletak pada asam amino ke-99 yaitu Aspartic Acid (D). Situs ini mampu dikenali oleh protease berupa *bone morphogenetic protein-1* (BMP-1)/ *tolloid family of metalloprotein* (Shin et al. 2015). Situs proteolysis yang kedua terletak pada asam amino ke-263 dan 266, yaitu adanya dua Arginine (R) yang mengapit dua asam amino lainnya (disandikan dengan **RXXR**). Pada ayam, dua asam amino yang diapit adalah Serine (S) dan Arginine (R), sehingga runutan asam aminonya adalah RSSR. Situs RXXR ini merupakan situs yang dikenali oleh protease furin (Shin et al. 2015).

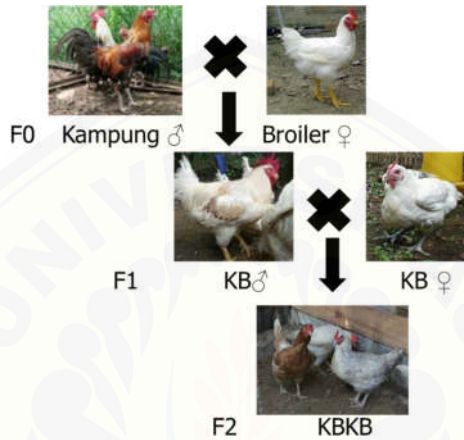
3. Area *mature domain*, yang merupakan bagian fungsional myostatin sebagai regulator negatif pertumbuhan otot. Area ini berada di asam amino ke-267 sampai ke-375. Di area mature domain ini juga terdapat satu ciri khas protein myostatin lainnya, yaitu adanya sembilan residu cystein (C) yang terletak pada asam amino ke-272, 281, 282, 309, 313, 338, 339, 372, dan 374 (Lee 2010).

B. Polimorfisme Gen Myostatin

Telah banyak dilaporkan sebelumnya, bahwa pertumbuhan hewan ternak salah satunya dipengaruhi oleh pertumbuhan otot. Ankra-Badu et al. (2010) menyebutkan bahwa sifat perototan terutama pada bagian dada merupakan komponen karkas yang paling utama pada unggas pedaging karena lebih banyak diminati konsumen. Beberapa hormon telah dilaporkan berperan dalam pertumbuhan dan berkaitan dengan kualitas fisik daging ayam, yaitu *Growth Hormone* (GH), *Growth Hormone Receptor* (GHR), *Ghrelin Receptor* (GHSR), *Transforming Growth Factor Beta 3* (TGF- β 3), *Myostatin* (MSTN) (Yan et al. 2003, Fang et al. 2010, Khoa et al. 2013, Nie et al. 2005, Ye et al. 2007).

Untuk menguji pengaruh keragaman genetik 5 (lima) gen tersebut, dilakukan studi asosiasi genotipe masing-masing gen terhadap

parameter karkas pada ayam silangan kampung x ras pedaging. Persilangan ayam kampung dan ras pedaging dirancang untuk menghasilkan hewan model dengan proporsi $\frac{1}{4}$ tipe parental ayam kampung, $\frac{1}{4}$ tipe parental broiler, dan $\frac{1}{2}$ tipe rekombinan. Skema persilangan ayam dapat dilihat pada Gambar 19. Pada populasi F2, setelah diperoleh tipe parental dan rekombinan, dilakukan analisis asosiasi kelima gen terhadap komposisi karkas.



Gambar 19. Skema Persilangan Ayam F2 Kampung x Ras Pedaging.

Tabel 5. berikut merupakan rangkuman hasil asosiasi 5 gen utama dengan parameter karkas ayam silangan F2 Kampung x ras pedaging. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa lokus gen myostatin g.4248T>G pada ekson 2 memiliki asosiasi dengan paling banyak sifat di antara empat gen lainnya pada populasi ayam yang sama. Sehingga gen myostatin dapat direkomendasikan sebagai kandidat gen penciri sifat pertumbuhan dan kualitas fisik daging ayam kampung, broiler, dan silangannya.

Tabel 5. Perbandingan Lima Gen Utama Pengontrol Karkas Pada Ayam Silangan Kampung x Ras Pedaging.

Gen	Posisi Mutasi	Sifat yang Berasosiasi	Jumlah sifat yang berasosiasi	Sumber
GH	g.2248G>A (intron 3)	-	0	Khaerunnisa et al. 2017
GHR	g.565G>A (intron 5)	Bobot hidup (26 minggu), bobot karkas, bobot dada, bobot paha atas, bobot otot dada, bobot otot paha atas.	6	Khaerunnisa et al. 2017
GHSR	g.1857T>C (intron 1)	Bobot hidup (26 minggu), bobot karkas, bobot dada, bobot paha atas, bobot paha bawah, bobot sayap, bobot otot dada, bobot otot paha atas, bobot otot paha bawah.	9	Khaerunnisa et al. 2017
TGF-β3	g.11248A>C (intron 4)	-	0	Khaerunnisa et al. 2020
MSTN	g.4248T>G (exon 2)	Bobot hidup (26 minggu), bobot karkas, bobot dada, bobot paha atas, bobot paha bawah, bobot sayap, bobot otot dada, bobot otot paha atas, bobot otot paha bawah, kandungan air bebas (dada, mgH ₂ O dan % mgH ₂ O).	11	Khaerunnisa et al. 2016

Studi asosiasi gen myostatin pada populasi F2 ayam kampung dan broiler dilakukan dengan target polimorfisme di lokus g.4248T>G (exon 2) (Khaerunnisa et al. 2016). Pada populasi ayam lainnya, ditemukan bahwa lokus ini memiliki keragaman yang tinggi (Tabel 6). Di mana dua alel (alel G dan T) dan tiga genotipe (GG, GT, dan TT) ditemukan pada semua populasi.

Tabel 6. Informasi Polimorfisme Gen Myostatin Lokus g.4248T>G Pada Beberapa Populasi Ayam di Indonesia.

Population	n	Genotype frequency			Allele frequency	
		GG	GT	TT	G	T
Kampung	97	0.196 (19)	0.433 (42)	0.371 (36)	0.412	0.588
Merawang	17	0.176 (3)	0.176 (3)	0.647 (11)	0.265	0.735
Sentul	36	0.028 (1)	0.583 (21)	0.389 (14)	0.319	0.681
Cobb broiler	39	0.034 (1)	0.172 (5)	0.793 (23)	0.121	0.879
F1 Crossbreed of Kampung x Layer	18	0.167 (3)	0.556 (10)	0.278 (5)	0.444	0.556
F1 Crossbreed of Kampung x Cobb broiler	43	0.163 (7)	0.674 (29)	0.163 (7)	0.500	0.500
F2 Crossbreed of Kampung x Cobb broiler	92	0.207 (19)	0.543 (50)	0.250 (23)	0.478	0.522
Overall population	332				0.401	0.599

n: Number of samples

Sumber: Khaerunnisa et al. (2016).

Analisis asosiasi menunjukkan bahwa keragaman gen myostatin g.4842T>G berasosiasi signifikan terhadap komponen karkas dan karakteristik fisikokimia daging ayam silangan F2 kampung dan ras pedaging (Tabel 7). Individu dengan genotipe TT memiliki bobot hidup, bobot karkas karkas, bobot dada, bobot paha atas, bobot paha bawah, bobot sayap, bobot otot dada, bobot otot paha, bobot otot paha bawah, dan kandungan air bebas yang lebih tinggi daripada individu dengan genotipe GG. Hal ini diperkuat oleh penelitian Ye et al. (2007) yang menggambarkan bahwa alel T pada lokus yang sama berpengaruh positif terhadap pertumbuhan ayam broiler komersial ayam ras.

Tabel 7. Perbedaan Karakteristik Karkas Ayam dengan Genotipe Myostatin g.4842T>G yang Berbeda.

Parameter	Genotipe								
	TT (n=5)			GT (n=24)			GG (n=7)		
Komponen Karkas									
BHd (g)	2586.60	±	488.34 ^a	2271.52	±	469.33 ^{ab}	1875.32	±	558.17 ^b
BKr (g)	1738.20	±	266.92 ^a	1518.33	±	339.06 ^{ab}	1248.00	±	388.90 ^b
BDd (g)	436.80	±	46.31 ^a	385.58	±	100.03 ^{ab}	321.57	±	119.65 ^b
BPA (g)	339.80	±	60.56 ^a	275.79	±	64.38 ^{ab}	226.29	±	85.46 ^b
BPB (g)	319.00	±	66.38 ^a	269.92	±	65.39 ^{ab}	219.29	±	77.72 ^b
BSy (g)	235.80	±	37.04 ^a	216.83	±	43.50 ^a	171.00	±	46.52 ^b
BOtDd (g)	321.40	±	55.53 ^a	271.00	±	79.99 ^{ab}	230.29	±	97.73 ^b
BOtPA (g)	257.40	±	59.86 ^a	196.33	±	42.64 ^b	168.57	±	73.59 ^b
BOtPB (g)	211.40	±	58.80 ^a	171.58	±	43.10 ^{ab}	144.71	±	53.38 ^b
PKr (%)	67.60	±	3.94	66.82	±	4.45	66.34	±	2.30

PDd (%)	25.34	±	2.44	25.34	±	2.41	25.58	±	3.06
PPA (%)	19.49	±	0.82	18.19	±	1.76	17.94	±	1.99
PPB (%)	18.24	±	1.30	17.77	±	2.22	17.45	±	1.38
PSy (%)	13.57	±	0.55	14.44	±	1.57	13.89	±	0.95
POTdD (%)	18.55	±	2.51	17.80	±	2.62	18.05	±	2.67
POTPA (%)	14.67	±	1.36	13.09	±	1.87	13.22	±	2.29
POTPB (%)	11.98	±	1.63	11.28	±	1.32	11.48	±	1.35
Karakteristik Fisikokimia Daging Dada									
pH	5.58	±	0.17	5.53	±	0.17	5.50	±	0.54
AB (mg H ₂ O)	67.93	±	10.86 ^a	75.09	±	17.58 ^a	94.35	±	15.16 ^b
AB (% mg H ₂ O)	22.64	±	3.62 ^a	25.03	±	5.86 ^a	31.45	±	5.05 ^b
WB (kg/cm ²)	1.88	±	0.74	2.24	±	0.72	1.46	±	0.63
SM (%)	41.06	±	5.08	41.50	±	7.18	41.10	±	6.21

Sumber: Khaerunnisa et al. (2016).

Keterangan: BHd=bobot hidup 26 minggu; BKr=bobot karkas; BDD=bobot dada; BPA=bobot paha atas; BPB=bobot paha bawah; BSy=bobot sayap; BOTdD=bobot otot dada; BOTPA=bobot otot paha atas; BOTPB=bobot otot paha bawah; PKr=persentase karkas terhadap bobot hidup 26 minggu; PDd=persentase dada terhadap bobot karkas; PPA=persentase paha atas terhadap bobot karkas; PPB=persentase paha bawah terhadap bobot karkas; PSy=persentase sayap terhadap bobot karkas; POTdD=persentase otot dada terhadap bobot karkas; POTPA=persentase otot paha atas terhadap bobot karkas; POTPB=persentase otot paha bawah terhadap bobot karkas; AB=air bebas; WB=keempukan berdasarkan *Warner Bratzler Shear Force*; SM=susut masak; n=jumlah sampel; perbedaan superskrip menunjukkan perbedaan signifikan pada level $P < 0.05$ untuk ayam dengan genotipe yang berbeda pada lokus yang diamati.

Selain studi yang dilakukan pada ayam Indonesia, beberapa penelitian juga melaporkan adanya asosiasi keragaman gen myostatin dengan sifat pertumbuhan pada berbagai populasi ayam (Tabel 8). Sedangkan informasi keragaman gen myostatin ayam pada setiap bagian gen dirangkum pada Tabel 9.

Tabel 8. Informasi Polimorfisme Gen Myostatin dan Asosiasinya dengan Parameter Karkas Pada Populasi Ayam Lainnya.

Posisi	Asosiasi	Populasi	Sumber
g.4248T>G (exon 2)	Bobot badan dan mortalitas	Broiler	Ye et al. (2007)
	Body weight	Gama chicken (7 weeks)	Tanjung et al. (2019)
	Bobot hidup, bobot potong, bobot karkas dan bobot potongan karkas	Sentul (20 minggu)	Fastawa et al. (2019)
c.234G>A (exon 1)	Live weight, carcass weight, breast weight, thigh weight, drumsticks weight, wings weight, breast muscle weight, thighs muscle weight, drumsticks muscle weight	Kampung dan broiler (12 minggu)	Suhartati et al. (2020)

Tabel 9. Mutasi Lainnya yang Telah Dilaporkan Pada Gen Myostatin Ayam.

No	Posisi Mutasi		Populasi Ayam	Ref
1.	Promotor	g.241A>T	Broiler	a
2.	5'UTR	G673A	Ayam lokal China	b
3.	5'UTR	G985C	Ayam lokal China	b
4.	5'UTR	G1085A	Ayam lokal China	b
5.	5'UTR	A1278T	Ayam lokal China	b
6.	5'UTR	G>A	F2 dwarf broiler x Chinese silky	c
7.	5'UTR	A>G	F2 dwarf broiler x Chinese silky	c
8.	Ekson 1	G2100A ^ε (sin)	Broiler	d
9.	Ekson 1	G2109A ^ε (sin)	Broiler	d
10.	Ekson 1	c.154C>A (sin)	Broiler, layer, ayam lokal India	e, f
11.	Ekson 1	G2244C/c.195 ^ε (sin)	Broiler dan layer	d, e, f
12.	Ekson 1	A2283G/c.234 ^ε (sin)	Broiler dan layer	d, e, f
13.	Ekson 1	C2346T ^ε (sin)	Broiler	d
14.	Ekson 1	C2373T/c.324 ^ε (sin)	Broiler dan layer	d, e, f
15.	Ekson 1	A2416G (sin)	Broiler	d
16.	Ekson 1	c.234G>A (sin)	Ayam Bian betina	g

17.	Intron 1	A4405C/T [£]	Broiler	d
18.	Ekson 2	T4842G [£] (Leu-Arg)	Broiler	d
19.	Intron 2	A4954G [£]	Broiler	d
20.	Ekson 3	c.477T>C (sin)	Broiler, layer, ayam lokal India	e, f
21.	Ekson 3	c.478A>T (Met-Leu)	Broiler, layer, ayam lokal India	e, f
22.	Ekson 3	c.908G>A (Arg-Lys)	Broiler, layer, ayam lokal India	e, f
23.	Ekson 3	c.998G>A (Arg-Lys)	Broiler, layer, ayam lokal India	e, f
24.	Ekson 3	c.1006G>C (Ala-Pro)	Broiler, layer, ayam lokal India	e, f
25.	Ekson 3	c.1069G>A (Glu-Lys)	Broiler, layer, ayam lokal India	e, f
26.	Ekson 3	c.1120G>T (Gly-Cys)	Broiler, layer, ayam lokal India	e, f
27.	Ekson 3	C7434G (sin)	Broiler	d
28.	Ekson 3	A7435G (sin)	Broiler	d
29.	Ekson 3	C7436A (sin)	Broiler	d
30.	3'UTR	A>T	F2 dwarf broiler x Chinese silky	c

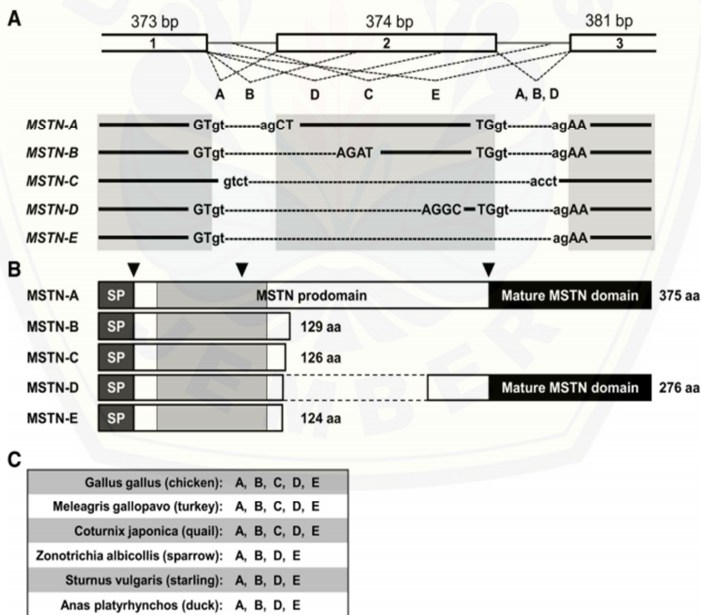
Keterangan: [£]ditemukan juga pada penelitian ini, sin=sinonimus, ^aPaswan *et al.* (2014), ^bGenxi *et al.* (2012), ^cGu *et al.* (2004), ^dYe *et al.* (2007), ^eBhattacharya dan Chatterje (2013), ^fDushyanth *et al.* (2016), ^gZhang *et al.* (2011).

C. Ekspresi Gen Myostatin

Ekspresi gen myostatin dipengaruhi oleh molekul lain. Zhu *et al.* (2007) melaporkan bahwa TGF- β 1 menstimulasi ekspresi myostatin dan myostatin meregulasi sekresi TGF- β 1 pada myoblast sel C₂C₁₂. Zhu *et al.* (2007) menambahkan bahwa decorin meningkatkan regulasi folistatin, yang merupakan salah satu inhibitor myostatin. Folistatin dan gen terkait folistatin (Lee dan McPherron 2001) dan propeptida myostatin (Kim *et al.* 2007, Haq *et al.* 2013, Lee *et al.* 2016, dan Lee *et al.* 2017) mampu menghambat mengikatan myostatin dengan reseptornya, activin receptor type IIB (ActRIIB). Pengikatan myostatin dengan reseptornya menyebabkan penghambatan proliferasi myoblast yang berakibat pada penghambatan hipertropi otot (Kubota *et al.* 2007, Thomas *et al.* 2000, Lee 2010). Lee (2010) menjelaskan bahwa Bone Morphogenetic Protein-1 (BMP-1), Tolloid

(TLD), dan Tolloid-like-1 dan 2 (TLL-1 dan TLL-2) dapat menghambat regulasi propeptide myostatin. Asam amino ke-42 sampai 115 merupakan daerah yang penting pada propeptide yang dapat menunjukkan aktivitas penghambatan *active myostatin* yang optimal (Jiang et al. 2004).

Selain itu, regulasi myostatin juga dipengaruhi oleh adanya variasi *alternative splicing* yang ditemukan pada spesies unggas (Shin et al. 2015). Shin et al. (2015) menemukan lima *alternative splicing* pada ayam PD-21, yaitu MSTN-A, B, C, D, dan E (Gambar 20). Dari kelimanya, hanya MSTN-A dan D yang menghasilkan mature myostatin domain. Sedangkan tiga lainnya hanya menghasilkan prodomain. *Alternative splicing myostatin* yang kehilangan domain mature myostatin memiliki panjang myotube, diameter myotube, rasio nukleus/myotube, dan kepadatan sel yang lebih tinggi daripada individu dengan sekuen myostatin yang utuh (Shin et al. 2015).



Gambar 20. Variasi Alternatif Splicing Gen Myostatin Pada Unggas.

Sumber: Shin et al. 2015.

D. Bahan Diskusi

Perkembangan pembentukan ayam lokal Indonesia berkualitas dengan karakteristik per dagingan tinggi. Menurut saudara, bagaimana peran gen myostatin dalam perkembangan otot pada unggas?

E. Latihan Soal

1. Jelaskan fungsi dari struktur asam amino pro-myostatin!
2. Sebutkan beberapa gen lain yang berhubungan dengan sifat per dagingan dan produksi perototan di ayam!



Referensi

- Aiello, D., Patel, K., & Lasagna, E. (2018). The myostatin gene: an overview of mechanisms of action and its relevance to livestock animals. *Animal genetics*, 49(6), 505-519.
- Ankra-Badu, G. A., Shriner, D., Le Bihan-Duval, E., Mignon-Grasteau, S., Pitel, F., Beaumont, C., ... & Aggrey, S. E. (2010). Mapping main, epistatic and sex-specific QTL for body composition in a chicken population divergently selected for low or high growth rate. *BMC genomics*, 11(1), 1-10.
- Baron, E. E., Wenceslau, A. A., Alvares, L. E., Nones, K., Ruy, D. C., Schmidt, G. S., ... & Ledur, M. C. (2002). High level of polymorphism in the myostatin chicken gene. *Proc. 7th World Congr. Genet. Appl. Livest. Prod. Montpellier*, 19-23.
- Bhattacharya, T. K., & Chatterjee, R. N. (2013). Polymorphism of the myostatin gene and its association with growth traits in chicken. *Poultry Science*, 92(4), 910-915.
- Bhattacharya, T. K., Chatterjee, R. N., Dushyanth, K., & Shukla, R. (2015). Cloning, characterization and expression of myostatin (growth differentiating factor-8) gene in broiler and layer chicken (*Gallus gallus*). *Molecular biology reports*, 42(2), 319-327.
- Clop, A., Marcq, F., Takeda, H., Pirottin, D., Tordoir, X., Bibé, B., ... & Georges, M. (2006). A mutation creating a potential illegitimate microRNA target site in the myostatin gene affects muscularity in sheep. *Nature genetics*, 38(7), 813-818.
- Dushyanth, K., Bhattacharya, T. K., Shukla, R., Chatterjee, R. N., Sitaramamma, T., Paswan, C., & Guru Vishnu, P. (2016). Gene expression and polymorphism of myostatin gene and its association with growth traits in chicken. *Animal biotechnology*, 27(4), 269-277.
- Fang, M., Nie, Q., Luo, C., Zhang, D., & Zhang, X. (2010). Associations of GHSR gene polymorphisms with chicken growth and carcass traits. *Molecular Biology Reports*, 37(1), 423-428.

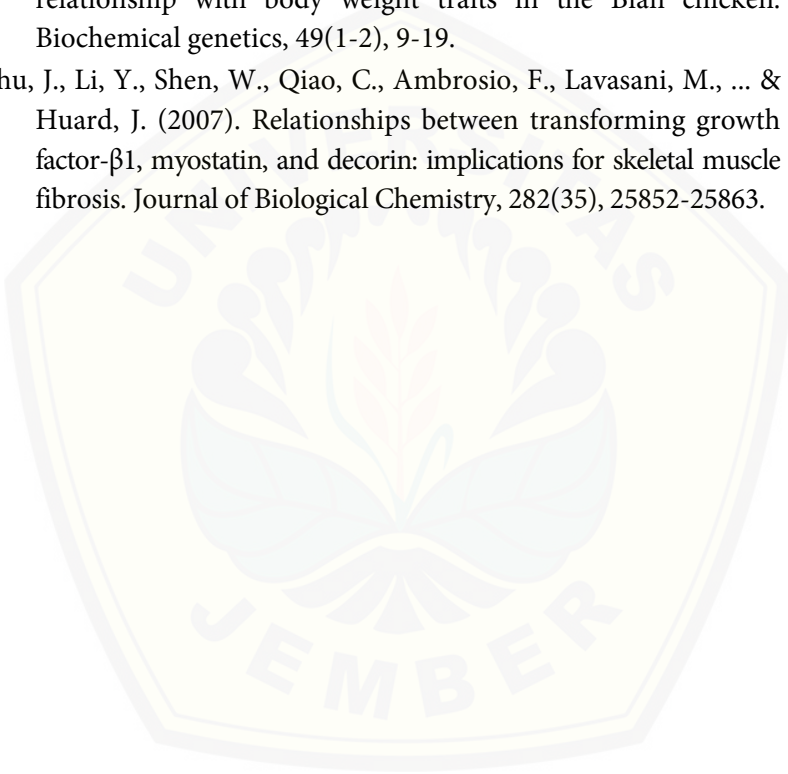
- Fastawa, R., Sumantri, C., Gunawan, A., & Murtini, S. (2019). Pemberian Anti-Myostatin pada Induk Serta Keragaman Gen Myostatin dan Asosiasinya terhadap Potongan Karkas Anak Ayam Sentul (F1). *Jurnal Ilmu Produksi dan Teknologi Hasil Peternakan*, 7(1), 22-28.
- Genxi, Z., Guojun, D., Jinyu, W., Yue, W., Fuxiang, D., Zhang, L., ... & Wenhao, W. (2012). Polymorphisms in 5'-upstream region of the myostatin gene in four chicken breeds and its relationship with growth traits in the Bian chicken. *African Journal of Biotechnology*, 11(40), 9677-9682.
- Grobet, L., Martin, L. J. R., Poncelet, D., Pirottin, D., Brouwers, B., Riquet, J., ... & Georges, M. (1997). A deletion in the bovine myostatin gene causes the double-muscled phenotype in cattle. *Nature genetics*, 17(1), 71-74.
- Gu, Z., Zhu, D., Li, N., Li, H., Deng, X., & Wu, C. (2004). The single nucleotide polymorphisms of the chicken myostatin gene are associated with skeletal muscle and adipose growth. *Science in China Series C: Life Sciences*, 47(1), 25-30.
- Hale, M. C., Jensen, H., Birkhead, T. R., Burke, T., & Slate, J. (2008). A comparison of synteny and gene order on the homologue of chicken chromosome 7 between two passerine species and between passerines and chicken. *Cytogenetic and Genome Research*, 121(2), 120-129.
- Haq, W. Y., Kang, S. K., Lee, S. B., Kang, H. C., Choi, Y. J., Lee, C. N., & Kim, Y. S. (2013). High-level soluble expression of bioactive porcine myostatin propeptide in *E. coli*. *Applied microbiology and biotechnology*, 97(19), 8517-8527.
- Jiang, Y. L., Li, N., Zhao, X. B., Hu, X. X., Liu, Z. L., Deng, X. M., ... & Cao, J. S. (2004). Identification and analysis of a novel microsatellite marker flanking porcine myostatin gene (MSTN). *Yi chuan xue bao= Acta genetica Sinica*, 31(5), 480-484.
- Kambadur, R., Sharma, M., Smith, T. P., & Bass, J. J. (1997). Mutations in myostatin (GDF8) in double-muscled Belgian Blue and Piedmontese cattle. *Genome research*, 7(9), 910-915.
- Khaerunnisa, I., & Sumantri, C. (2020b). The TGF- β 3 Gene Polymorphisms and carcass components in Kampung x meat

- type chicken cross. *Jurnal Ilmu Produksi dan Teknologi Hasil Peternakan*, 8(1), 42-47.
- Khaerunnisa, I., Arief, I. I., Budiman, C., Sumantri, C., & Kim, Y. S. (2020a, April). Mutation Identification in the Complete Myostatin Sequence in Indonesian Kampung Chicken. In *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science* (Vol. 478, No. 1, p. 012007). IOP Publishing.
- Khaerunnisa, I., Jakaria, J., Arief, I. I., Budiman, C., & Sumantri, C. (2017a). The associations of GH and GHR genes with carcass components in Indonesian kampung and broiler chicken cross. *Media Peternakan*, 40(2), 78-87.
- Khaerunnisa, I., Jakaria, J., Arief, I. I., Budiman, C., & Sumantri, C. (2017b). The ghrelin receptor (GHSR) gene polymorphism in Indonesian local chicken and crossbreed is associated with carcass traits. *Animal Production*, 19(2), 71-80.
- Khaerunnisa, I., Pramujo, M., & Isnafia Arief, I. (2016). Polymorphism of the T4842G Myostatin Gene is Associated with. *International Journal of Poultry Science*, 15(8), 316-324.
- Khoa DVA, Khang NTK, Ngu NT, Matey, J., Loan, H. T. P., & Thuy, N. T. D. Single Nucleotide Polymorphisms in Gh, Ghr, Ghsr and Insulin Candidate Genes in Chicken Breeds of Vietnam.
- Kim, Y. S., Bobbili, N. K., Lee, Y. K., Jin, H. J., & Dunn, M. A. (2007). Production of a polyclonal anti-myostatin antibody and the effects of in ovo administration of the antibody on posthatch broiler growth and muscle mass. *Poultry science*, 86(6), 1196-1205.
- Kubota, K., Sato, F., Aramaki, S., Soh, T., Yamauchi, N., & Hattori, M. A. (2007). Ubiquitous expression of myostatin in chicken embryonic tissues: its high expression in testis and ovary. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*, 148(3), 550-555.
- Lee, J. H., Kim, S. W., & Park, T. S. (2017). Myostatin gene knockout mediated by Cas9-D10A nickase in chicken DF1 cells without off-target effect. *Asian-Australasian journal of animal sciences*, 30(5), 743.

- Lee, S. B., Kim, J. H., Jin, D. H., Jin, H. J., & Kim, Y. S. (2016). Myostatin inhibitory region of fish (*Paralichthys olivaceus*) myostatin-1 propeptide. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology*, 194, 65-70.
- Lee, S. J. (2010). Extracellular regulation of myostatin: a molecular rheostat for muscle mass. *Immunology, Endocrine & Metabolic Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Immunology, Endocrine and Metabolic Agents)*, 10(4), 183-194.
- Lee, S. J. (2010). Extracellular regulation of myostatin: a molecular rheostat for muscle mass. *Immunology, Endocrine & Metabolic Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Immunology, Endocrine and Metabolic Agents)*, 10(4), 183-194.
- Lee, S. J., & McPherron, A. C. (2001). Regulation of myostatin activity and muscle growth. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(16), 9306-9311.
- 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.
- Mosher, D. S., Quignon, P., Bustamante, C. D., Sutter, N. B., Mellersh, C. S., Parker, H. G., & Ostrander, E. A. (2007). A mutation in the myostatin gene increases muscle mass and enhances racing performance in heterozygote dogs. *PLoS genetics*, 3(5), e79.
- Nie, Q., Sun, B., Zhang, D., Luo, C., Ishag, N. A., Lei, M., ... & Zhang, X. (2005). High diversity of the chicken growth hormone gene and effects on growth and carcass traits. *Journal of heredity*, 96(6), 698-703.
- Ohsawa, Y., Takayama, K., Nishimatsu, S. I., Okada, T., Fujino, M., Fukai, Y., ... & Sunada, Y. (2015). The inhibitory core of the myostatin prodomain: its interaction with both type I and II membrane receptors, and potential to treat muscle atrophy. *PLoS One*, 10(7), e0133713.
- Paswan, C., Bhattacharya, T. K., Nagaraj, C. S., Chatterjee, R. N., & Jayashankar, M. R. (2014). SNPs in minimal promoter of myostatin (GDF-8) gene and its association with body weight

- in broiler chicken. *Journal of Applied Animal Research*, 42(3), 304-309.
- Sazanov, A., Ewald, D., Buitkamp, J., & Fries, R. (1999). A molecular marker for the chicken myostatin gene (GDF8) maps to 7p11. *Animal genetics*, 30(5), 388-389.
- 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.
- Shin, S., Song, Y., Ahn, J., Kim, E., Chen, P., Yang, S., ... & Lee, K. (2015). A novel mechanism of myostatin regulation by its alternative splicing variant during myogenesis in avian species. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 309(10), C650-C659.
- Smith, J. A., Lewis, A. M., Wiener, P., & Williams, J. L. (2000). Genetic variation in the bovine myostatin gene in UK beef cattle: allele frequencies and haplotype analysis in the South Devon. *Animal Genetics*, 31(5), 306-309.
- Suhartati, L., Khaerunnisa, I., Gunawan, A., Rukmiasih, R., Darwati, S., Sumantri, C., & Rizqan, R. (2020). Identification of the exon 1 myostatin gene polymorphism and its association with slaughtered weight in Indonesian Kampung and Broiler Chicken. *Biodiversitas Journal of Biological Diversity*, 21(8).
- Tanjung, A., Saragih, H. T. S. S. G., Soenarwan, H. P., Widiyanto, S., Mahardhika, I. W. S., & Daryono, B. S. (2019). The Short Communication: Polymorphism of myostatin gene and its association with body weight traits in a hybrid of GAMA chicken (*Gallus gallus domesticus* Linn. 1758). *Biodiversitas Journal of Biological Diversity*, 20(11).
- Thomas, M., Langley, B., Berry, C., Sharma, M., Kirk, S., Bass, J., & Kambadur, R. (2000). Myostatin, a negative regulator of muscle growth, functions by inhibiting myoblast proliferation. *Journal of Biological Chemistry*, 275(51), 40235-40243.
- Yan, B., Deng, X., Fei, J., Hu, X., Wu, C., & Li, N. (2003). Single nucleotide polymorphism analysis in chicken growth hormone

- gene and its associations with growth and carcass traits. Chinese Science Bulletin, 48(15), 1561-1564.
- Ye, X., Brown, S. R., Nones, K., Coutinho, L. L., Dekkers, J. C., & Lamont, S. J. (2007). Associations of myostatin gene polymorphisms with performance and mortality traits in broiler chickens. Genetics Selection Evolution, 39(1), 73-89.
- Zhang, G., Ding, F., Wang, J., Dai, G., Xie, K., Zhang, L., ... & Zhou, S. (2011). Polymorphism in exons of the myostatin gene and its relationship with body weight traits in the Bian chicken. Biochemical genetics, 49(1-2), 9-19.
- Zhu, J., Li, Y., Shen, W., Qiao, C., Ambrosio, F., Lavasani, M., ... & Huard, J. (2007). Relationships between transforming growth factor- β 1, myostatin, and decorin: implications for skeletal muscle fibrosis. Journal of Biological Chemistry, 282(35), 25852-25863.



04.

Mutasi dan Pemanfaatan Myostatin pada Kambing dan Domba

Variasi gen myostatin pada kambing dan domba yang ditemukan pada negara satu dengan lainnya memicu peneliti untuk mengetahui korelasi yang mungkin dapat terbentuk. Sayang sekali, hubungan tersebut masih diteliti hingga saat ini. Di Indonesia, penelitian mengenai gen myostatin yang menyebabkan hipertropi otot, marak dilakukan mulai tahun 2016 dan tahun 2017 pada komoditi kambing dan domba. Sifat ini potensial untuk dimanfaatkan karena dapat digunakan untuk memicu pertumbuhan. Salah satu contoh pemanfaatan yang telah dilakukan adalah produksi bibit kambing yang mampu menghasilkan daging berkualitas.

Pada bab ini akan dibahas mengenai gen yang bertanggung jawab pada pertumbuhan otot (gen myostatin) pada kambing dan domba, identifikasi gen Double muscling, variasi gen myostatin, ketidakseimbangan variasi gen myostatin, serta gen myostatin terhadap karakteristik fisik ternak.

A. Gen Myostatin Pada Kambing dan Domba

Gen myostatin tersusun atas satu promotor, tiga ekson, dan dua intron. Gen myostatin pada kambing berada di posisi Intron 1 (Nomor GenBank: AF393619). Ekson 2 (AB077206), Intron 2 (AY032689) dan Ekson 3 (AB078013) (Yu et al. 2016). Polimorfis pada ekson 2

dan 3 diketahui bertanggung jawab pada proses hiperplasia. Jenis kambing yang memiliki gen ini di antaranya kambing Boer dan turunannya (Boerka dan Boerawa), kambing Etawa, Kacang, dan kambing putih Anhui.

Mutasi gen myostatin pada domba ditemukan pada domba Texel New Zealand, domba Romney New Zealand, dan domba lokal Indonesia dari Jawa Barat. Mutasi gen myostatin pada domba yang ditemukan melalui PCR-SSCP diketahui bersifat monoformik dan polimorfik bergantung pada primer yang digunakan. Mutasi yang terjadi berada pada posisi ekson 2. Sekuen gen myostatin pada beberapa kambing dan domba disajikan pada Gambar 21.

Kambing 1	CCGGAGAGACTTTGGGCTTGATTGTGATGAGCACTCCACAGAATCTCGATGCTGTCGTTA	60
Domba 1	CCGGAGAGACTTTGGGCTTGATTGTGATGAGCACTCCACAGAATCTCGATGCTGTCGTTA	60

Kambing 61	CCCTCTAACTGTGGATTTTGAAGCTTTTGGATGGGATTGGATTATTGCACCCAAAAGATA	120
Domba 61	CCCTCTAACTGTGGATTTTGAAGCTTTTGGATGGGATTGGATTATTGCACCCAAAAGATA	120

Kambing 121	TAAGGCCAATTACTGCTCCGGAGAATGTGAATTTTTATTTTTGCAAAAAGTATCCTCATA	180
Domba 121	TAAGGCCAATTACTGCTCCGGAGAATGTGAATTTTTATTTTTGCAAAAAGTATCCTCATA	180

Kambing 181	CCATCTTGTGCACCAAGCAAACCCCAAAGGTTTCAGCCGGCCCTTGCTGTACTCTACAAA	240
Domba 181	CCATCTTGTGCACCAAGCAAACCCCAAAGGTTTCAGCCGGCCCTTGCTGTACTCTACAAA	240

Kambing 241	GATGTCTCCAATTAATATGCTATATTTAATGGCAAAGAACAATAATATATGGGAAGAT	300
Domba 241	GATGTCTCCAATTAATATGCTATATTTAATGGCAAAGAACAATAATATATGGGAAGAT	300

Kambing 301	TCCAGGCATGGTAGTAGACCCTGTGGGTGCTCATGA	337
Domba 301	TCCAGGCATGGTAGTAGACCCTGTGGGTGCTCATGA	337

Gambar 21. Sekuens Gen Myostatin Dari Kambing dan Domba.

Sumber: Othman et al. (2016).

B. Identifikasi Gen *Double Muscling*

Identifikasi gen myostatin pada kambing dan domba menggunakan PCR kemudian dilanjutkan dengan *restriction fragment length polymorphism* (RLFP) menggunakan enzim *restriction endonuclease HaeIII* (Othman et al. 2016). Selain itu dilaporkan juga, metode single-strand conformation polymorphism (SSCP) dapat digunakan untuk identifikasi ini (Dehnavi et al., 2012).

Identifikasi gen ini dapat digunakan untuk seleksi maupun dimanfaatkan lebih lanjut untuk pengembangan rekayasa produk

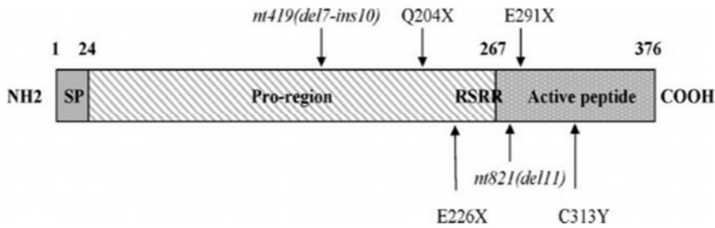
ternak. Berikut beberapa klasifikasi berdasar Batubara (2017) yang dapat digunakan dalam menentukan hubungan hasil genotipik terhadap potensi ternak.

1. Jika terdapat dua copy gen, GDF8 maka potensi *double muscling* ternak tinggi.
2. Jika hanya terdapat satu gen GDF8, maka potensi *double muscling* ternak sedang
3. Jika tidak terdapat copy gen GDF8, maka ternak tersebut tidak memiliki potensi *double muscling*.

C. Variasi Gen Myostatin

Mutasi pada ekson 3 berupa delesi maupun substitusi nukleotida dilaporkan menjadi penyebab *double muscle* (Ginting, 2016). Selain itu, kromatogram yang saling tindih juga dapat dijadikan sebagai marka atau tanda. Beberapa variasi substitusi pada intron 2 dilaporkan terjadi pada Samosir (A11T), Peranakan Etawa (T10A & A11T), kambing Gembrong (A7C & A11T), Muara (A11T), Burawa (T10A & A11T). Variasi pada ekson 3 terdapat pada kambing Boerka (A182T, T437A, T439A, & A445G). Variasi pada puncak kromatogram (intron 2, posisi basa ke-13). Variasi delesi intron 3 ditemukan pada kambing Kosta dan Samosir pada posisi basa T552- dan G560. Mutasi khusus pada ekson 3 (asam amino ke-437, berubah dari tyrosin menjadi lisin).

Persebaran *single nucleotide polymorphism* (SNP) pada gen myostatin kambing Dazu hitam dalam penelitian Na et al (2020) diketahui terdapat pada intron 1 dan 2, kecuali g. 425C>T ditemukan di wilayah regulasi. Penghambatan translasi *GDF8* yang dimediasi miRNA, meningkatkan massa otot dan menurunkan kegemukan. Ukuran efek ini tergantung pada jumlah salinan alel, dimana alel *GDF8* g. +6223A menjadi variabel utama dalam meningkatkan otot domba Texel jantan (Miar et al., 2014). Skema mutasi yang umum terjadi disajikan pada Gambar 22.



Gambar 22. Letak Mutasi yang Bertanggung Jawab Terhadap Peningkatan Otot.

Sumber: McPherron (1997).

Faktor utama penyebab terjadinya variasi adalah perkawinan silang yang tidak terkontrol. Mutasi di daerah pengkodean dapat menyebabkan peningkatan massa otot fenotipe *Increased Muscle Mass* (IMM). Mutasi ini juga memberikan efek hambatan dalam proses sintesis protein terutama pada fase penerjemahan asam amino (Boman et al. 2009). Perubahan susunan nukleotida baik itu akibat delesi maupun substitusi, diduga disebabkan oleh perkawinan silang kambing jantan luar dengan betina lokal. Mutasi yang terbentuk dapat berasal dari proses adaptasi kambing di tempat baru (Batubara, 2011). Keragaman genetik yang tinggi memungkinkan pencapaian perbaikan kualitas genetik yang tinggi pula.

D. Ketidakseimbangan Keterkaitan Gen Myostatin

Pola SNP berbeda ditunjukkan pada 4 populasi (kambing Boer, Nubia, Dazu hitam, dan Yhozou). Dua blok terkait diidentifikasi di kambing Boer dan Nubia (nilainya adalah 0,87 dan 1,0). Blok 1 termasuk g. 1583A > G dan g. 2732C > T di kambing Boer, g. 2732C > T dan g. 2752G > A pada kambing Nubian. Blok 2 berisi g. 2752 G > A dan g. 4552A > C pada kambing Boer, yang membentang dua daerah intron. Satu blok haplotipe hadir pada Dazu hitam dan Yhozou. Mutasi G.1583 A>G berada dalam ketidakseimbangan linkage yang kuat dengan g. 2732 C>T pada populasi Boer tetapi tidak ditemukan pada kambing Dazu hitam dan kambing Nubian (Gambar 23).



Gambar 23. Ketidakseimbangan Keterkaitan Gen MSTN Pada Kambing Boer, Nubia, Dazuhitam, dan Yhozou.

Sumber: Na et al., (2020).

E. Gen Myostatin terhadap Fenotipik Kambing dan Domba

Rangkuman Ginting et al. (2017) menjelaskan bahwa delesi pada promotor gen myostatin signifikan memengaruhi berat badan dan bentuk tubuh kambing. Mutasi pada daerah coding memengaruhi peningkatan massa otot pada domba sehingga membentuk penampilan fisik yang berbeda. Gen utama untuk komposisi otot dan lemak pada domba terletak pada ovine region kromosom 18 (OAR18) termasuk Callipyge dan otot tulang rusuk (REM atau Carwell) lokus, atau di wilayah OAR2 termasuk GDF8.

Studi lokus sifat kuantitatif (QTL) menunjukkan bahwa sebagian dari OAR2 yang mencakup *Growth and differentiation factor 8* (GDF8) memiliki efek besar pada otot pertumbuhan di Texel Belgia dan kedalaman otot dan lemak di Texel jantan asal Selandia Baru, UK, dan domba Charollais. Asosiasi terkuat antara ciri-ciri otot dan kegemukan Texels Selandia Baru ditemukan di kaki. Diketahui tidak ada perbedaan urutan antara pengkodean GDF8 dari Texels Belgia, namun terdapat polimorfisme fungsional dalam gen di wilayah non-coding GDF8. GDF8 g. Alel +6223A menjadi penyebab variabel

peningkatan otot pada domba Texel jantan (Miar et al., 2014). Penelitian Na et al (2020) diketahui tag SNP g. 425C>T, g. 1583A>G, 2732 C > T, g. 4552A> C dan g. 5167C> T tidak berkorelasi terhadap ukuran tubuh. Temuan menarik adalah individu dengan genotipe kombinasi 3 (GtC 3) tag SNPs memiliki berat lahir dan berat sapi lebih tinggi dibanding individu dengan kombinasi genotipe lain serta kombinasi 4 (GtC 4) tag SNPs memberikan efek panjang dan tinggi badan pada usia 2 bulan dan kombinasi 13 pada usia 6 bulan.

Berikut ini kami sajikan beberapa gambar kambing dan domba dengan sifat *double muscle* (Gambar 24, 25, 26, 27).



Gambar 24. Domba Texel.

Sumber: Miar et al. (2014).



Gambar 25. Kambing Dazu Hitam.

Sumber: Na et al. (2020).



Gambar 26. Kambing Youzhou.

Sumber: Na et al. (2020).



Gambar 27. Kambing Nilagiri.

Sumber: Sahu et al. (2019).

F. Bahan Diskusi

Menurut saudara, apakah ada kemungkinan kelainan yang menyebabkan penyakit seperti tumor atau kanker yang dapat terjadi dengan adanya perlakuan yang disengaja pada gen myostatin?

G. Latihan Soal

1. Jelaskan mekanisme-mekanisme yang memungkinkan pada kinerja bahan alami yang potensial digunakan sebagai alternatif antimikrobia dan imunomodulator!
2. Bahan apa saja yang terkandung dalam VCO, magot, binahong?

3. Apa kelebihan dari penggunaan pakan dengan fungsi anti-mikrobia dan imunomodulator pada ternak?

H. Rujukan Lebih Lanjut

Sumber buku lain yang dapat dijadikan rujukan lebih lanjut materi bab ini di antaranya:

1. Cockett NE, Jackson SP, Shay TL, Nielsen D, Moore SS, Steele MR, Barendse W, Green RD, Georges M. Chromosomal localization of the callipyge gene in sheep (*Ovis aries*) using bovine markers. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:3019-3023. 38.
2. Nicoll GB, Burkin HR, Broad TE, Jopson NB, Greer GJ, Bain WE, Wright CS, Dodds KG, Fennessy PF, McEwan JC. Genetic linkage of microsatellite markers to the Carwell locus for rib-eye muscling in sheep. *Proc 6th World Congr Genet Appl Livest Prod* 1998;26:529-532.
3. Marcq F, Larzul C, Marot V, Bouix J, Eychenne F, Laville E, Bibe´ B, Leroy PL, Georges M, Elsen JM. Preliminary results of a whole-genome scan targeting QTL for carcass traits in a Texel × Romanov intercross. *Proc 7th World Congr Genet Appl Livest Prod Montpellier 19–23 August 2002*;2-14.
4. Broad TE, Glass BC, Greer GJ, Robertson TM, Bain WE, Lord EA, McEwan JC. Search for a locus near to myostatin that increases muscling in Texel sheep in New Zealand *Proc New Zeal Soc An* 2000;60:110-112.

Referensi

- Sahu, A. R., Jeichitra, V., Rajendran, R., & Raja, A. (2019). Novel report on mutation in exon 3 of myostatin (MSTN) gene in Nilagiri sheep: an endangered breed of South India. *Tropical animal health and production*, 51(7), 1817-1822.
- Batubara, A. (2017). Ekspresi gen myostatin dan aplikasinya pada program pemuliaan kambing. *Jurnal Wartazoa*, 27, 89-94.
- Dehnavi E, Ahani Azari M, Hasani S, Nassiry MR, Mohajer M, Khan Ahmadi A, Shahmohamadi L, Yousefi S. 2012. Polymorphism of myostatin gene in intron 1 and 2 and exon 3, and their associations with yearling weight, using PCR-RFLP and PCR-SSCP techniques in Zel sheep. *Biotechnol Res Int*. 2012:472307.
- Ginting N. 2016. How self-efficacy enhance heritage tourism in Medan Historical Corridor, Indonesia. *Proc Soc Behav Sci*. 234:193-200.
- Othman OE, Balabel EA, Mahfouz ER. 2016. Genetic characterization of myostatin and callipyge genes in Egyptian small ruminant breeds. *Biotechnology*. 15:44-51.
- Yu B, Lu R, Yuan Y, Zhang T, Song S, Qi Z, Shao B, Zhu M, Mi F, Cheng Y. 2016. Efficient TALEN-mediated myostatin gene editing in goats. *BMC Dev Biol*. 16:26.
- Na, R., Ni, W., E, G., Zeng, Y., Han, Y., & Huang, Y. (2020). SNP screening of the MSTN gene and correlation analysis between genetic polymorphisms and growth traits in Dazu black goat. *Animal Biotechnology*, 1-8.
- Miar, Y., Salehi, A., Kolbehdari, D., & Aleyasin, S. A. (2014). Application of myostatin in sheep breeding programs: A review. *Molecular Biology Research Communications*, 3(1), 33.
- McPherron AC, Lawler AM, Lee SJ. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member. *Nature* 1997;387:83-90.



05.

Studi Penghambatan Myostatin untuk Meningkatkan Massa Otot

Dalam kondisi normal, mature myostatin berperan penting dalam regulasi otot dengan cara menekan pertumbuhan otot rangka. Penghambatan myostatin, baik dengan cara mengurangi produksi mature myostatin maupun menghambat fungsi myostatin, diketahui dapat meningkatkan massa otot secara signifikan. Hal ini dapat dimanfaatkan untuk menghasilkan hewan ternak dengan produksi daging yang lebih tinggi. Berikut ini rangkuman beberapa studi penghambatan myostatin untuk meningkatkan massa otot pada beberapa spesies hewan, menggunakan pendekatan imunisasi anti-myostatin dan teknologi genome editing.

A. Imunisasi Anti-myostatin

Efektivitas imunisasi anti-myostatin pada ternak babi dilaporkan oleh Long et al. (2009). Penelitian dilakukan untuk mengetahui pengaruh imunisasi aktif terhadap myostatin pada parameter titer antibodi myostatin, evaluasi karkas, aktivitas creatine kinase dan ekspresi gen myostatin pada babi. Delapan belas ekor babi dibagi menjadi tiga kelompok (enam babi per kelompok). Babi pada perlakuan 1, 2 dan 3 diimunisasi dengan salin fisiologis (kontrol), 1 mg, dan 4 mg myostatin per babi, berturut-turut. Enam ekor babi disembelih pada bobot badan 100 kg.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa titer antibodi myostatin meningkat pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol pada hari ke-42 dan hari ke-84. Persentase lean carcass meningkat secara signifikan pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol, dan lemak intramuskular menurun secara signifikan pada kelompok 4 mg dibandingkan dengan kelompok kontrol (Tabel 10). Aktivitas kreatin kinase otot babi yang diberi myostatin 1 mg dan 4 mg lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol. Imunisasi myostatin juga secara signifikan menurunkan tingkat ekspresi gen myostatin di otot. Disimpulkan bahwa imunisasi aktif terhadap myostatin dapat meningkatkan kandungan antibodi myostatin, menekan aktivitas creatine kinase dan ekspresi gen myostatin, sehingga meningkatkan persentase lean carcass untuk babi.

Tabel 10. Pengaruh Imunisasi Aktif terhadap Myostatin pada Parameter Karkas.

Karakteristik Karkas	Kontrol grup	1 mg myostatin	4 mg myostatin
Ketebalan lemak punggung (cm)	2,74	2,64	2,84
Persentase karkas (%)	55,55A	59,59B	59,15B
Area otot loin (cm ²)	35,58	38,43	36,36
Lemak intramuscular (%)	2,64a	2,30ab	1,95b
<i>Drip loss</i> (%)	2,16	2,28	2,34
<i>Share force</i> (kg)	3,67	4,03	4,07

Keterangan: Huruf yang berbeda menunjukkan signifikan $p < 0.05$.

Sumber: Long et al. (2009)

Imunisasi aktif dengan vaksin spesifik myostatin diketahui dapat memblokir fungsi myostatin secara in vivo, yang mengakibatkan peningkatan bobot badan dan komposisi otot pada mencit. Namun, vaksin tradisional dan metode pemberiannya mahal dan melelahkan. Penelitian Zhang et al. (2011) mempelajari peluang vaksin dari rekombinan utuh ragi *Saccharomyces cerevisiae* yang dibunuh dengan pemanasan untuk memodulasi fungsi myostatin pada mencit. Coding sequences (CDS) myostatin diperoleh dari genom babi dengan teknik PCR dan disubklon ke dalam vektor ekspresi ragi. Zhang et al. (2011)

memvaksinasi mencit dengan dua cara yaitu dengan dicampurkan dalam pakan dan dengan penyuntikkan subkutan.

Penelitian menemukan bahwa pemberian pakan menghasilkan respons imun efektif yang serupa dengan penyuntikkan, yang diukur dengan adanya antibodi spesifik myostatin dalam serum mencit. Menariknya, hewan yang divaksinasi dengan kedua metode menunjukkan peningkatan pertumbuhan otot dibandingkan dengan kontrol (Tabel 11). Semua hewan tampak sehat selama percobaan, menunjukkan bahwa seluruh vaksin ragi rekombinan tidak beracun dan oleh karena itu aman untuk digunakan.

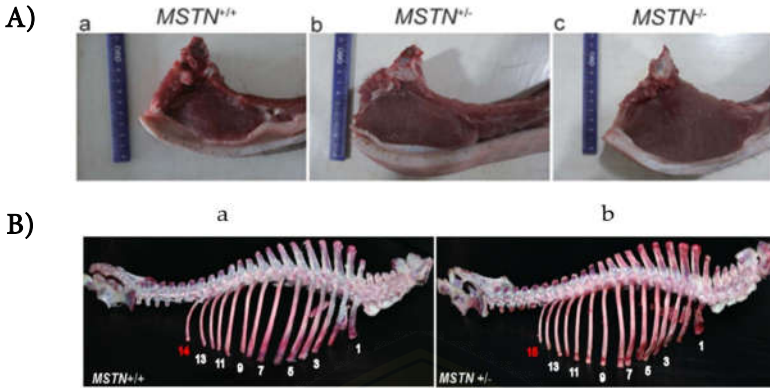
Tabel 11. Pengaruh Imunisasi Anti-Myostatin Pada Pertambahan Bobot Badan Mencit.

Group	Antigen	Immunization route	Function	Before immunization	After immunization	Increase
A	PBS	Injection	Negative control	25.412 ± 0.014	41.067 ± 0.317	15.655 ± 0.356
B	Purified MSTN	Injection	Positive control	25.378 ± 0.073	48.416 ± 0.224	23.038 ± 0.252*
C	Whole yeast/vector	Oral	Negative control	25.324 ± 0.060	41.008 ± 0.183	15.684 ± 0.206
D	Whole yeast/MSTN	Oral	Test	25.654 ± 0.052	45.548 ± 0.159	19.894 ± 0.170*
E	Whole yeast/Ova-MSTN	Oral	Test	25.526 ± 0.046	45.720 ± 0.142	20.194 ± 0.159*
F	Whole yeast/MSTN	Injection	Test	25.466 ± 0.042	46.926 ± 0.129	21.460 ± 0.146*
G	Whole yeast/Ova-MSTN	Injection	Test	25.300 ± 0.039	47.570 ± 0.120	22.270 ± 0.135*

Sumber: Zhang et al. (2011).

B. Teknologi Genome Editing

Babi merupakan salah satu sumber produksi daging utama di dunia, serta berfungsi sebagai model hewan yang banyak digunakan untuk studi penyakit manusia. Untuk mempelajari dampak mutasi MSTN pada pertumbuhan otot rangka pada babi, Qian et al. (2015) merancang babi Meishan mutan tanpa gen MSTN melalui teknologi gene editing *zinc finger nucleases* (ZFN). Babi mutan MSTN (MSTN^{-/-}) ini berkembang dan tumbuh normal, memiliki peningkatan massa otot dengan penurunan akumulasi lemak dibandingkan dengan babi tipe normal (*wildtype*). Babi homozigot mutan (MSTN^{-/-}) memiliki fenotipe *double muscle* yang jelas, dan massa otot individu meningkat 100% dibandingkan babi *wildtype* (MSTN^{+/+}) pada usia delapan bulan sebagai akibat dari hiperplasia myofiber. Menariknya, 20% babi mutan MSTN memiliki tambahan satu pasang tulang rusuk (Gambar 28). Studi ini tidak hanya berpeluang menghasilkan cara perbaikan genetik untuk babi, tetapi juga berfungsi sebagai hewan model yang penting untuk studi biomedis pembentukan, perkembangan dan penyakit muskuloskeletal.



Gambar 28. Peningkatan Massa Otot Pada Babi Meishan Mutant.

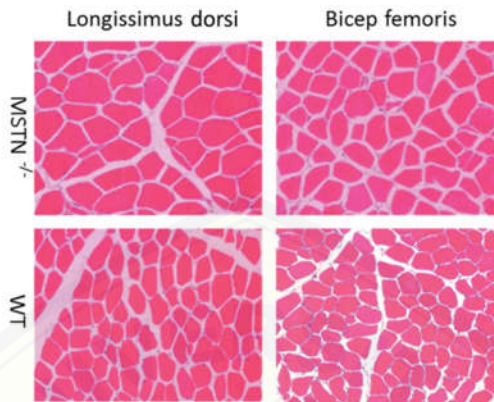
Sumber: Qian et al. (2015).

Keterangan: A) Peningkatan ukuran loin eye area pada genotipe homozigot mutant ($MSTN^{-/-}$) dan heterozigot mutan ($MSTN^{+/-}$) dibandingkan dengan wildtype. B) Penambahan satu pasang tulang rusuk pada mutant ($MSTN^{+/-}$) dibandingkan dengan wildtype.

Studi lainnya pada ternak babi dilakukan oleh Kang et al. (2017) menggunakan teknik genome editing yang berbeda, yaitu *transcription activator-like effector nuclease* (TALEN). Penelitian ini dilakukan untuk menilai karakteristik babi $MSTN$ -knockout (KO) jantan. Teknologi TALEN dirancang dengan menargetkan ekson 1 dari gen $MSTN$ babi dan kemudian digunakan untuk mentransfeksi fibroblas pada fetus babi. Kang et al. (2017) memperoleh cell line yang terdiri dari delesi 2 pasang basa dalam satu alel dan delesi 4 pasang basa pada alel lain. Kedua cell line tersebut digunakan sebagai donor untuk menghasilkan babi kloning melalui teknik *somatic cell nuclear transfer* (SCNT).

Dari teknik SCNT tersebut dihasilkan 18 ekor anak babi yang berhasil hidup. Babi-babi tersebut berkembang dan tumbuh secara normal hingga dewasa kelamin. Babi $MSTN$ -KO ini tumbuh normal hingga dewasa dan menunjukkan karakteristik hipermuskular yang jelas secara visual, peningkatan persentase carcass dressing dan ukuran loin eye area, dan penurunan tebal lemak punggung. Salah satu karakteristik hipermuskular yang diamati adalah ukuran sel otot

longissimus dorsi dan bicep femoris (Gambar 29). Hal ini menunjukkan bahwa babi MSTN-KO ini mungkin menunjukkan produksi daging yang lebih besar.



Gambar 29. Pewarnaan Hematoksilin dan Eosin Pada Otot Longissimus Dorsi dan Bicep Femoris Pada Babi Umur 6 Bulan dengan Perbesaran 200x.

Sumber: Kang et al. (2017).

Teknik genome editing yang selanjutnya adalah CRISPR-Cas9. He et al. (2018) merancang dua lokus single guide RNA (sgRNA) yang menargetkan exon 3 gen MSTN untuk menghancurkan simpul cystein MSTN menggunakan teknik CRISPR-Cas9. Total sebanyak tujuh ekor kambing dari tujuh resipien, enam di antaranya adalah kambing MSTN knock-out (KO), dengan tingkat mutasi 85,7%. Simpul cystein yang rusak menyebabkan inaktivasi struktur MSTN. Rata-rata pertambahan bobot badan per hari kambing MSTN KO jauh lebih tinggi dibandingkan kambing tipe liar (*wildtype*) (Gambar 30).



Gambar 30. Perbandingan Fenotipe Kambing dengan Genotipe MSTN KO (MSTN^{-/-}) dan Normal (WT).

Sumber: He et al. (2018).

Referensi

- He, Z., Zhang, T., Jiang, L., Zhou, M., Wu, D., Mei, J., & Cheng, Y. (2018). Use of CRISPR/Cas9 technology efficiently targeted goat myostatin through zygotes microinjection resulting in double-musclad phenotype in goats. *Bioscience reports*, 38(6).
- Kang, J. D., Kim, S., Zhu, H. Y., Jin, L., Guo, Q., Li, X. C., ... & Yin, X. J. (2017). Generation of cloned adult muscular pigs with myostatin gene mutation by genetic engineering. *RSC advances*, 7(21), 12541-12549.
- Long, D. B., Zhang, K. Y., Chen, D. W., Ding, X. M., & Yu, B. (2009). Effects of active immunization against myostatin on carcass quality and expression of the myostatin gene in pigs. *Animal Science Journal*, 80(5), 585-590.
- Qian, L., Tang, M., Yang, J., Wang, Q., Cai, C., Jiang, S., ... & Cui, W. (2015). Targeted mutations in myostatin by zinc-finger nucleases result in double-musclad phenotype in Meishan pigs. *Scientific reports*, 5(1), 1-13.
- Zhang, T., Yang, H., Wang, R., Xu, K., Xin, Y., Ren, G., ... & Zhang, Z. (2011). Oral administration of myostatin-specific whole recombinant yeast *Saccharomyces cerevisiae* vaccine increases body weight and muscle composition in mice. *Vaccine*, 29(46), 8412-8416.



06.

Pemanfaatan Myostatin di Masa Depan

A. Pemanfaatan Myostatin

Selain dimanfaatkan untuk mengoptimalkan produksi daging, myostatin juga memiliki potensi dalam bidang kesehatan yang terkait dengan regulasi otot. Setidaknya ada dua kategori utama potensi terapeutik yang dapat dikembangkan dengan memanfaatkan myostatin, yaitu:

1. Potensi terapeutik untuk *muscle wasting related disorders* seperti: *muscular dystrophies*, *cachexia*, dan sarkopenia, yaitu dengan meningkatkan massa otot dan kekuatan otot, dan
2. Potensi terapeutik untuk diabetes mellitus (dm) atau resistensi insulin, yaitu dengan meningkatkan kesehatan otot sehingga mampu menghasilkan massa dan jumlah otot yang lebih sensitif terhadap insulin, dan secara signifikan dapat menurunkan level glukosa dalam darah.

Sarkopenia, atau atrofi otot rangka, merupakan salah satu penyakit komorbid yang menyebabkan pelemahan berbagai proses fisiologis dan patofisiologis, termasuk penuaan. Hingga saat ini, tidak ada terapi yang telah disetujui untuk sarcopenia. Namun, anti-hipertrofik myokine myostatin adalah target terapi yang potensial. Studi Camporez et al. (2016) pada kelompok mencit muda dan tua menunjukkan bahwa pemberian antibodi anti-myostatin selama 4 minggu meningkatkan massa otot dan kekuatan otot pada kedua

kelompok. Selanjutnya, pada mencit tua, terapi antibodi anti-myostatin ini juga meningkatkan metabolisme glukosa tubuh. Hal ini diduga disebabkan karena adanya peningkatan serapan glukosa otot rangka. Studi Camporez et al. (2016) ini memberikan bukti kuat adanya penghambatan farmakologis myostatin untuk pendekatan terapi yang potensial untuk penyakit sarcopenia akibat usia dan juga penyakit metabolik seperti diabetes mellitus.

Selain ditandai dengan hipoinsulinemia dan hiperglikemia, penderita Diabetes Mellitus Tipe 1 (DMT1) juga mengalami resistensi insulin. Resistensi insulin pada DMT1 adalah penyebab utama komplikasi mikro dan makrovaskular yang selalu berkembang pada penyakit kronis ini. Studi Coleman et al. (2016) menunjukkan bahwa penurunan ekspresi mRNA myostatin pada mencit model DMT1 dapat meningkatkan kesehatan otot rangka, menghasilkan massa otot yang lebih besar dan lebih sensitif terhadap insulin. Lebih lanjut lagi, penurunan ekspresi mRNA myostatin pada otot rangka mencegah hilangnya massa otot yang diamati pada DMT1. Selanjutnya, penurunan mRNA myostatin meningkatkan ekspresi protein Glut1 dan Glut4 dan glukosa intake sebagai respons terhadap toleransi insulin (ITT). Perubahan positif ini menyebabkan penurunan yang signifikan dalam kadar glukosa darah selama istirahat serta pengurangan signifikan dalam gejala diabetes terkait, bahkan tanpa adanya insulin eksogen. Secara keseluruhan, penelitian Coleman et al. (2016) ini memberikan dasar untuk merekomendasikan penghambatan myostatin sebagai terapi adjuvant pada DMT1 sebagai alternatif untuk meningkatkan sensitivitas insulin dan regulasi glukosa darah.

Studi peningkatan sensitivitas insulin melalui penghambatan myostatin juga dilaporkan oleh Koscis et al. (2016) menggunakan mencit *Compact hypermuscular* yang membawa mutasi delesi 12-bp MSTN(Cmpt-dl1Abc) pada area propeptida dari prekursor pro-myostatin. Hasil penelitian menunjukkan bahwa mutasi myostatin bertanggung jawab untuk penentuan ukuran otot rangka, tetapi tidak dengan ukuran absolut jantung dan ginjal. Mutasi myostatin juga menunjukkan efek metabolik sistemik, yaitu menurunkan adipositas, meningkatkan pengambilan glukosa seluruh tubuh, dan meningkatkan sensitivitas insulin. Mutasi pada area propeptide ini tidak menghambat

pembentukan *mature myostatin*. Namun, terjadi perubahan aktivasi molekul-molekul lain yang bekerja sama dengan myostatin dalam regulator diferensiasi otot seperti Smad2, Smad1/5/8, dan Akt. Selain itu, terjadi peningkatan level p-AS160, *Rab-GTPase activating protein* yang bertanggung jawab untuk translokasi GLUT4. Berdasarkan penelitian Koscis et al. (2016) tersebut, efek mutasi gen myostatin pada area prodomain pada mencit dengan latar belakang genetik *Compact* memperkuat efek mutasi myostatin pada massa otot dan metabolik sistemik.



Referensi

- Camporez, J. P. G., Petersen, M. C., Abudukadier, A., Moreira, G. V., Jurczak, M. J., Friedman, G., ... & Shulman, G. I. (2016). Anti-myostatin antibody increases muscle mass and strength and improves insulin sensitivity in old mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(8), 2212-2217.
- Coleman, S. K., Rebalka, I. A., D'Souza, D. M., Deodhare, N., Desjardins, E. M., & Hawke, T. J. (2016). Myostatin inhibition therapy for insulin-deficient type 1 diabetes. *Scientific reports*, 6(1), 1-9.
- Kocsis, T., Trencsenyi, G., Szabo, K., Baan, J. A., Muller, G., Mendler, L., ... & Keller-Pinter, A. (2017). Myostatin propeptide mutation of the hypermuscular Compact mice decreases the formation of myostatin and improves insulin sensitivity. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 312(3), E150-E160.

Indeks

A

akson, 10, 19, 21, 31, 35, 46, 51, 53
astrosit, 10
autokrin, 1

D

delesi, 4, 18, 27, 28, 65, 66, 67, 77, 82
distokia, 22, 23

E

embrioid, 11
endokrin, 1

F

fenotipe, 8, 17, 27, 30, 66, 76
fisikokimia, 51
follistatin, 16

G

genetic, 71, 79
Genotype, 13

H

heterozigot, 11, 30, 31, 76
hiperglikemia, 82

hiperplasia, 64, 76
hipertrofi, 3, 4, 6, 9, 17, 18, 20
hipoinsulinemia, 82
homozigot, 29, 76

I

imunisasi, 73, 74
imunomodulator, 69, 70
inseminasi, 24
intramuscular, 34, 74

K

karkas, 22, 29, 46, 47, 49, 51, 52, 53, 73, 74
kromatin, 26
kromatogram, 65
kromosom, 3, 18, 43, 67

M

makrovaskular, 82
microRNAs (miRNAs), 11
molekuler, 28, 30
monoformik, 64
muskuloskeletal, 76
mutasi, 2, 18, 19, 24, 26, 27, 28, 29, 31, 34, 43, 65, 75, 78, 82
myoblast, 3, 5, 16, 39, 41, 54, 62
myogenesis, 3, 4, 5, 18, 61
myostatin, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 18, 20, 26, 27, 28,
29, 31, 34, 35, 37, 38, 39, 40, 41, 43, 44, 45, 46, 47, 49, 51, 52, 54,
55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 67, 69, 70, 71, 73, 74, 75,
79, 81, 82, 84
myotube, 5, 55
nukleotida, 11, 18, 44, 65, 66

O

oligodendrosit, 10

P

parakrin, 1

polimorfik, 29, 30, 64

prodomain, 45, 55, 61, 83

proteolysis, 2, 4, 45, 46

proteomic, 7

R

RAPD (*Random Amplified Polymorphic DNA*), 28

S

sarkopenia, 81

Sekuen, 19, 64

SNPs (*Single Nucleotide Polymorphism*), 27

T

transkriptomik, 34

triptofan, 8



Glosarium

Alel adalah varian dari gen

Atrofi otot adalah kondisi ketika jaringan otot mengecil atau menyusut

Delesi adalah kehilangan 1 nukleotida

Gen adalah unit hereditas yang ditransfer dari orang tua ke keturunannya

Hipertrofi adalah sel otot membesar

Hipertropi adalah pengembangan otot

Intron adalah setiap urutan nukleotida di dalam gen yang dibuang dalam penjalinan RNA selama pematangan produk RNA akhir

Korelasi adalah hubungan mutasi yang terjadi pada ternak di wilayah yang berbeda

miRNA atau microRNA atau RNA-mikro adalah kumpulan asam ribonukleat untaian tunggal yang memiliki ukuran kecil dan dapat menghambat peran dan fungsi suatu gen targetnya pada tahap pasca-transkripsi (post-transcription) ekspresi suatu gen

Mutasi adalah perubahan susunan genetik baik pada tingkat gen, protein maupun kromosom

Myogenesis adalah proses pembentukan jaringan otot rangka selama periode embryogenesis

Overekspresi adalah ekspresi gen yang berlebih

Perkawinan silang adalah perkawinan antar-individu yang berbeda secara genetik

Polimorfisme adalah variasi struktur lokus dalam suatu populasi

Promotor adalah region dari suatu sekuens DNA gen tertentu yang mengarah pada inisiasi proses transkripsi

Promotor gen adalah wilayah DNA yang mengarah ke inisiasi transkripsi dari gen tertentu

Sekuen adalah urutan

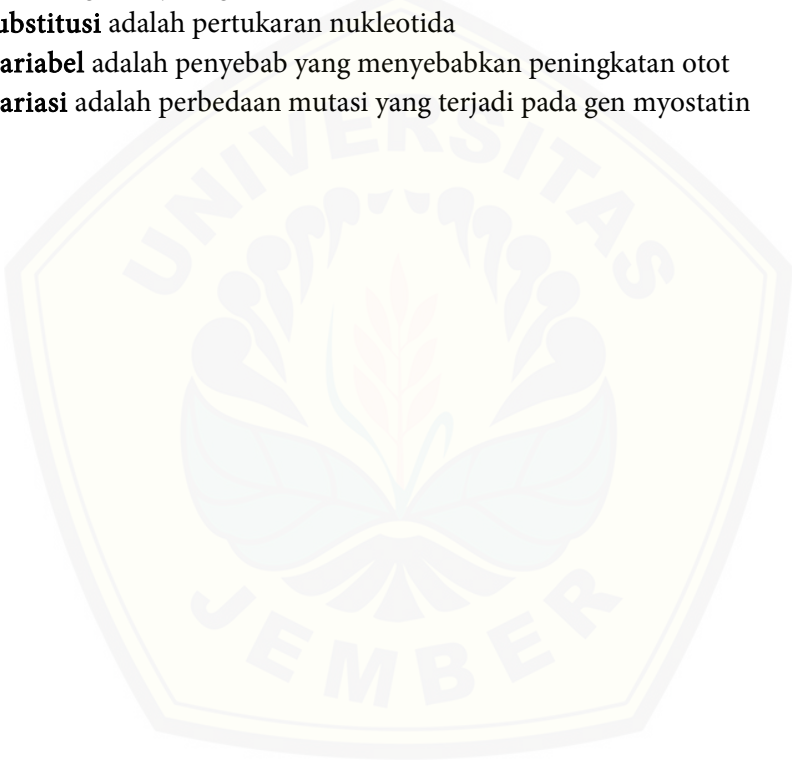
Sel satelit adalah sel punca/stem cell dari otot rangka yang berlokasi di luar otot dewasa dan ditemukan di bawah membran basalis

Serangan jantung/infark miokard adalah adanya penyumbatan atau hambatan pada aliran darah menuju otot jantung. Bisa terjadi karena adanya gumpalan darah yang menghambat aliran darah ke jantung sehingga dapat menurunkan kadar oksigen di jaringan dan bahkan kematian.

Substitusi adalah pertukaran nukleotida

Variabel adalah penyebab yang menyebabkan peningkatan otot

Variasi adalah perbedaan mutasi yang terjadi pada gen myostatin



Tentang Penulis



Himmatul Khasanah, S.Pt., M.Si dilahirkan di Rembang, 7 Oktober 1990. Bekerja sebagai dosen di Program Studi Peternakan Fakultas Pertanian Universitas Jember semenjak Maret 2017. Penulis menyelesaikan studi sarjana dan master sains di Fakultas Peternakan Institut Pertanian Bogor tahun 2013 dan 2016. Penulis adalah *awardee* LPDP dalam negeri tahun (2014-2016). Spesialisasi penulis adalah di bidang Bioteknologi Peternakan. Penulis mengampu mata kuliah Kesehatan Ternak Tropis, Pengantar Ilmu Peternakan, Pengantar Teknologi Peternakan, Anatomi dan Fisiologi Ternak, Dasar Reproduksi Ternak, Agrobiosains, Agrobioteknologi, Genetika Ternak, Pertanian Organik, Inovasi Produk Pertanian, dll.

Penulis merupakan *best talent* PEP LPDP angkatan 4, Putri Luwes Universitas Jember tahun 2017 dan Best Oral Presenter pada ICALS 2020. Penulis juga telah mempublikasikan karya ilmiah di Jurnal Nasional dan Internasional. Selain itu, penulis juga aktif dalam keorganisasian di Bidang Peternakan seperti ISPI dan HILPI.



Dr. Isyana Kherunnisa, S.Pt., dilahirkan di Ciamis, 6 Maret 1991, merupakan peneliti bidang Bioteknologi Hewan di Pusat Riset Bioteknologi, Organisasi Riset Ilmu Pengetahuan Hayati, Badan Riset dan Inovasi Nasional (BRIN). Penulis menyelesaikan studi S-1 di Departemen Ilmu Produksi dan Teknologi Peternakan Institut Pertanian Bogor (IPB) tahun 2008-2012. Penulis melanjutkan studi Pascasarjana di departemen

dan universitas yang sama melalui Program Magister menuju Doktor untuk Sarjana Unggul (PMDSU) pada tahun 2013-2018, dan meraih gelar Doktor di bidang Genetika Molekuler Ternak. Sebagian riset S-3 ditempuh di Department of Human Nutrition, Food, and Animal Sciences, The University of Hawaii, Amerika Serikat pada tahun 2016-2017.

Penulis merupakan pengurus pusat Himpunan Ilmuwan Peternakan Indonesia (HILPI) dan tergabung dalam Himpunan Peneliti Indonesia (HIMPENINDO). Hingga tahun 2021, penulis telah menghasilkan 9 artikel publikasi ilmiah global bereputasi dan 8 artikel publikasi ilmiah nasional terakreditasi.



Dr. Desy Cahya Widianingrum, S. Pt. lahir di Temanggung, Jawa Tengah, 31 Desember 1990. Saat ini penulis adalah staf dosen di Program Studi Peternakan, Fakultas Pertanian, Universitas Jember. Beberapa prestasi beliau di antaranya lulusan terbaik S1 Nutrisi dan Makanan Ternak, Fakultas Peternakan, Universitas Diponegoro (2012), doktor termuda di Universitas Gajah Mada (2017) dengan percepatan tanpa melalui

jenjang magister di Program Studi Sain Veteriner, Fakultas Kedokteran Hewan, *Awardee* Program Magister Doktor Sarjana Unggul (PMDSU) *Batch* I, pemenang beasiswa *Sandwich like* Peningkatan Kualitas Publikasi Internasional (PKPI) di Hiroshima University Jepang, dan lain-lain.

Buku yang telah ditulis di antaranya *Pengantar Teknologi Peternakan; Kesehatan Ternak Tropis; Mastitis: Deteksi, Pencegahan, dan Pengobatan; Budidaya Tanaman Pakan di Indonesia*, dan buku non-ilmiah lainnya.