

Egy pontos nukleotid-polimorfizmusok hatása a magyarországi holstein-fríz tehenek tej-, zsír- és fehérjetermelésének becsült tenyésztértékére

Associations between single nucleotide polymorphisms and the estimated breeding value for milk, fat and protein yield of Holstein-Friesian cows in Hungary

BOGNÁR László – KÖRÖSI Zsolt Jenő – RÓZSA László – BENE Szabolcs –
SZABÓ Ferenc – ANTON István – ZSOLNAI Attila

ÖSSZEFOGLALÁS

A vizsgálat célja olyan egybázisos nukleotid-polimorfizmusok (SNP-k) azonosítása volt, amelyek a magyarországi holstein-fríz (HF) tehenek tej- (TH), zsír- (ZSH) és fehérjetermelésének (FH) becsült tenyésztértékei (TÉ) közül legalább kettőt befolyásolnak. A hazai Holstein-fríz Tenyésztők Egyesülete (HTE) HF teheneket ($n = 2963$) genotipizáltattott Eurogenomics (EuroG_MDv4) chipen. A TH, ZSH és FH tenyésztértékeit a HTE bocsátotta rendelkezésünkre. A három, TÉ-kel összefüggő lókusztokat három megközelítéssel azonosítottuk: az SNP-k genetikai távolságának kiszámításával (F_{st} marker), lineáris regresszióval és haplotípus-asszociációs tesztekkel. A TH és ZSH TÉ-kel összefüggésbe hozható öt SNP a *Bos taurus* 9., 18. és 19. autoszómáján (BTA) helyezkedett el. A TH és a FH TÉ-hez társuló 44 SNP az 1-6., 11., 11., 13-15., 18., 19., 24., 28. és X BTA-n volt. A ZSH és a FH TÉ-hez társuló 16 SNP a 3., 11., 19., 22. és X BTA-n volt. A TH, ZSH és FH TÉ-kel 9 SNP volt kapcsolatban, amelyek a 2., 5., 28. és X kromoszómán helyezkedtek el. A kilenc SNP közül a BTB-00219372 az 5. BTA-n pozitív β együtthatót mutatott a TH-ra, de negatív β együtthatót a ZSH és FH esetében. Ezen kívül a BTA X-en található BovineHD3000027615-nek pozitív β -koefficiense volt a TH és a FH esetében, de negatív β -koefficiense a ZSH esetében. Az azonosított SNP-k számos olyan gén közelében találhatók, amelyeket a szarvasmarhákban még nem vizsgáltak, és amelyek a tejtermelési mutatókkal kapcsolatos szorosabb vizsgálat potenciális célpontjai lehetnek. A két, vagy három TÉ-kel összefüggő markerek nagy hatékonysággal használhatók a szelekcióban a genetikai fejlődés felgyorsítása érdekében, és segíthetik az MHTÉ szakembereit tenyésztési és szelekciós céljaik elérésében. A legtöbb marker hatása ugyanabba az irányba mutat a TÉ-ek vonatkozásában, azonban találtunk olyan markereket is (BTB-00219372 és BovineHD3000027615), amelyek használata óvatosságot igényel, hiszen miközben az egyik TÉ-et növelheti, a másikat/másikat kettőt csökkentheti.

Kulcsszavak: holstein-fríz, teljes genomvizsgálat, egy pontos nukleotid-polimorfizmus, becsült tenyésztérték

SUMMARY

Objective: The aim of this study was to search for SNPs affecting the estimated breeding values (EBVs) of milk (MY), fat (FY) and protein (PY) yield of Holstein-Friesian (HF) cows in Hungary.

Methods: Cows ($n = 2,963$) were genotyped using a Eurogenomics (EuroG_MDv4) chip. EBVs for MY, FY and PY were estimated based on data from the Association of Hungarian Holstein Breeders. The loci associated with EBVs were identified using three approaches: calculating the genetic distance of the SNPs (F_{st} markers), linear regression and haplotype association tests.

Results: There were nine SNPs correlated with MY, FY and PY located on BTA 2, 5, 28 and X. Among them, BTB-00219372 on BTA 5 had a positive β -coefficient for MY and a negative β -coefficient for FY and PY. In addition, BovineHD3000027615 on BTA X had a positive beta-coefficient for both MY and PY and a negative beta-coefficient for FY. The identified SNPs were located close to several genes that have not been studied in cattle and are potential targets for further investigation in relation to dairy traits.

Conclusions: Those markers that had an effect on two or three EBVs could be used in selection to help the genetic progress of the HF breed. However, two markers, BTB-00219372 and BovineHD3000027615, have made breeders wary because of their adverse effects.

Keywords: Holstein-Friesian, genome-wide association, single-nucleotide polymorphism, estimated breeding value

1. Bevezetés

A holstein-fríz (HF) talán világszerte a legismertebb és legelterjedtebb tejelő szarvasmarha fajta. Ősei Hollandiából származnak, ahol fekete bataviai és fehér fríz állatokat kereszteztek egy új fajta létrehozásának érdekében. Jelenleg világszerte az egyik legnépszerűbb fajta, mivel korlátozott mennyiségű takarmány mellett is képes tejet termelni. A HF fajta az 1800-as években gyorsan elterjedt először Észak-Amerikában, majd fokozatosan az egész világon (*Elischer*, 2014).

A Holstein-fríz Világszövetséget 1960-ban alapították azzal a céllal, hogy javítsa, fejlessze és népszerűsítse a HF fajtát. Az első nemzetközi HF találkozót 1964-ben tartották Hollandiában. A HF fajtát Magyarországon az 1970-es években kezdték tenyésztetni számos gazdaságban. A hazai Holstein-fríz Tenyésztők Egyesülete (HTE) 1989-ben alakult meg 21 vállalkozás közreműködésével, amelyek 24636 tejelő tehénnel rendelkeztek. Jelenleg a HTE-nek több mint 900 regisztrált tagja van, akik összesen több mint 248000 tehénnel rendelkeznek.

A molekuláris genetikai vizsgálati módszerek fejlődése, különösen az egybázisos nukleotid-polimorfizmusok (SNP-k) tipizálásának lehetősége microarray-technika segítségével, valamint a sok egyedre kiterjedő genomikai adatok hozzáférhetősége gyökeresen megváltoztatta az egész tejágazat működését világszerte (*Nayeri és mtsai*, 2016). Az Egyesült Államokban 2009-ben kezdték a HF mikroarray-alapú genomikai vizsgálatát, és gyorsan felismerték, hogy ez egy szelekciós szolgáltatás alapját képezheti a tenyésztők számára (*Wiggans és Carrillo*, 2022). Az elmúlt néhány évben számos genom-szintű asszociációs vizsgálatot (GWAS) végeztek a HF szarvasmarhák különböző termelési tulajdonságaival összefüggést mutató lókuszok azonosítására.

Kínai HF szarvasmarhákban 105 olyan SNP-t találtak, amely szignifikánsan összefüggésbe hozható a tejtermelési jellemzőkkel (*Jiang és mtsai*, 2010). Néhány közülük korábban leírt kandidáns géneken belül, vagy azok közelében található (pl. növekedési hormon receptor (GHR), vagy diacilglicerín O-aciltranszferáz 1 (DGAT1). Új SNP-k esetében kapcsolságot állapítottak meg a tejtermelési tulajdonságokkal és a szomatikus sejtek számával írországi HF szarvasmarhákban egy, ill. több lókuszon alapuló Bayesi megközelítéssel (*Meredith és mtsai*, 2012). *Li és mtsai* (2014) 20 új kandidáns gént hoztak összefüggésbe a tejsírsav-összetétellel kínai HF tehénekben és megállapították, hogy a szelektív tenyésztés nagymértékben befolyásolhatja a tejsíróösszetételt. 178 genomikai ablak 24 különböző autoszómán, amely 194 SNP-t tartalmazott, szignifikánsan összefüggésbe hozható volt a tejfehérje-összetétellel és/vagy a fehérje százalékkal kínai HF fajtában (*Zhou és mtsai*, 2019). Egy nagyszabású GWAS amerikai HF szarvasmarhákban (*Jiang és mtsai*, 2019) megerősítette számos korábban ismert SNP hatását a tejtermelési tulajdonságokra, és új additív és domináns hatásokat írt le öt termelési

tulajdonsággal, három termékenységi tulajdonsággal és a szomatikus sejtszámmal kapcsolatban. *Atashi és mtsai* (2020) a *Bos taurus* 14-es autoszómáján (BTA 14) három olyan régiót azonosítottak, amelyek a 305-napos tejhozammal (TH) és a laktációs görbe néhány paraméterével összefüggő SNP-ket tartalmaznak HF tehenekben. Tanulmányuk megerősített néhány korábban javasolt kandidáns gént, ill. újonnan azonosítottakat mutatott be a TH vonatkozásában.

A tőgyszerkezet és a testfelépítés jellemzői jelentősen befolyásolják az állatok egészségét, a tőgygyulladás szembeni ellenálló-képességet, és következésképpen a tejtermelés és a tejipar jövedelmezőségét (*Rupp és Boichard*, 1999). *Wang és mtsai* (2015) hat SNP-t azonosítottak, amelyek erősen összefüggnek a szomatikus sejtszám alapján becsült tenyésztértékekkel (TÉ), és két új kandidáns gént javasoltak a masztitiszrel kapcsolatos fogékonyságra HF állatokban. *Cai és mtsai* (2020) az SNP-k pleiotróp hatását vizsgálták a tejtermelési tulajdonságokra és a masztitisz-rezisztenciára északi HF szarvasmarhánál. Multi-trait metaanalízist végeztek, és számos olyan SNP-t mutattak ki, amelyek mind a tejtermelési tulajdonságokra, mind a tőgygyulladás-rezisztenciára hatással vannak dániai HF tehenekben. *Nazar és mtsai* (2022) GWAS-t végeztek kínai HF szarvasmarhákban, és 18 SNP-t mutattak ki, amelyek szignifikánsan összefüggésbe hozhatók a tőgykonformációval. Egy hálózatelemzés a DGAT1 és a termékenységet befolyásoló gének közötti kapcsolatot írta le olaszországi HF szarvasmarhánál (*Minozzi és mtsai*, 2013). *Liu és mtsai* (2017) számos kvantitatív tulajdonságot szabályzó lókuszt (QTL) esetében igazolták a tehenek termékenységevel való kapcsoltságot kínai és skandináv HF tehenekben.

Magyarországon *Anton és mtsai* (2008) a DGAT1 lókuszt lizin/alanin (K232A) polimorfizmusának hatását vizsgálták a HF tehenek tejtermelési tulajdonságaira, és a GC homozigóta állatoknál tapasztalták a legmagasabb TH-t, tejsírhozamot (ZSH) és tejfehérje-hozamot (FH). Magyarországon 2018-ban jelentek meg az első olyan GWAS eredmények, amelyek több lókuszt esetében állapítottak meg összefüggést a fertilitás tenyésztérték index és a hús tenyésztérték index vonatkozásában (*Anton és mtsai*, 2018). A hazai TÉ becslési rendszer átfogó fejlesztéseként, 2017-től bevezetésre került a GEBV, amely a BLUP módszert ötvözte a hagyományos TÉ becsléssel (*Bengtsson és mtsai*, 2020). A HUNGENOM projekt 2019-es elindítása egy genomikai TÉ becslésen alapuló szelekciós eszközt kínál a magyar tenyésztők számára (HTE, internet). Jelen tanulmány célja az volt, hogy feltárja az SNP-k kombinált hatását a magyarországi HF tehenek TH, ZSH és FH korábban számított TÉ-re.

2. Anyag és módszer

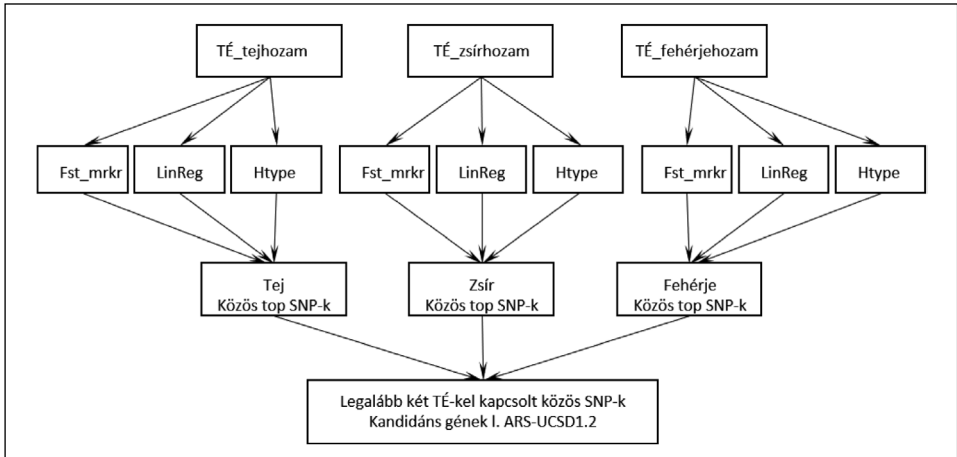
A vizsgálatban 2963 tehén adata szerepelt. Az állatok fenotípusára és genotípusára vonatkozó valamennyi adatot az HTE bocsátotta rendelkezésre. A HF tehenek genotipizálása a 67227 SNP-t tartalmazó EuroG_MDv4 microarray vizsgálat (Eurogenomics, Hollandia, Amszterdam) segítségével történt. Csak a 0,95-nél magasabb találati aránnyal rendelkező mintákat vettük figyelembe ebben a vizsgálatban. A végleges adathalmaz így 59151 SNP-t tartalmazott. A TÉ-eket a HTE 40947 SNP felhasználásával számította ki a magyar adatokra meghatározott genomi TÉ becslési módszer (*Stoop és mtsai*, 2017) alapján, az X kromoszómán lévő kivételével. A genomikai becslési modell a Bayes-féle multi-QTL model-

len (Meuwissen és Goddard, 2004) alapult, ahol az SNP-k hatását közvetlenül értékelik, haplotípusok, vagy származási adatok használata nélkül (Calus és mtsai, 2008). Bár a módszer egyszerre több tulajdonságra is alkalmazható, a rutinszerű genomikai kiértékelések egy tulajdonságra vonatkozó elemzések, azaz $m = 1$. M tulajdonságra a modell a következő:

$$y_i = \mu + u_i + \sum_{j=1} z_{ij} q_j v_j$$

(Ahol: y_i ($m \times 1$) vektor, az „ i ” bika fenotípusainak (DRP) vektora, μ ($m \times 1$) vektor az adott tulajdonság fix átlaga, u_i ($m \times 1$) vektor, az „ i ” bikához tartozó random poligén hatás, q_j (3×1) vektor, a „ j ” SNP random, skálázatlan hatása, amely a 0., az 1. és a 2. allélhoz tartozik (a 0. allél a hiányzó genotípus-információnak felel meg), v_j ($1 \times m$) vektor, a „ j ” SNP-hez tartozó random skálafaktorok, e_i ($m \times 1$) vektor, az „ i ” bikához tartozó reziduum (a modell hibája), és z_{ij} az „ i ” bika „ j ” SNP-jéhez tartozó designvektor. $z_{ij} = [0 \ 2 \ 0]$ és $[0 \ 0 \ 2]$ homozigóta (AA, illetve BB) bikák, $z_{ij} = [0 \ 1 \ 1]$ heterozigóta (AB) bikák, és $z_{ij} = [2 \ 0 \ 0]$ azon bikák esetén, ahol az adott SNP-hez tartozó információk hiányoznak.)

1. ábra: A három becsült tenyésztértékkel kapcsolt egypontos nukleotid-polimorfizmusok keresésének folyamatábrája



Első sor: a Magyar Holstein-fríz Tenyésztők Egyesületétől kapott tenyésztértékek TH, ZSH és FH esetében; második sor: az egyes tulajdonságokra alkalmazott tesztek, Fst_mrkr: az SNP-k genetikai távolsága, LinReg: lineáris regresszió, Htype: haplotípus-asszociáció; harmadik sor: a különböző tesztek által azonosított legjobb találatokat (SNP-eket) hozzárendeltük az egyes tulajdonságokhoz. Negyedik sor: az egyidejűleg két vagy három TÉ-vel kapcsolt SNP-eket azonosítottuk.

Figure 1: Flowchart of the search for single-nucleotide polymorphisms associated with the three estimated breeding values

Flow diagram of the search for single nucleotide polymorphisms (SNPs) associated with three of the estimated breeding values (EBVs). First row: EBV values for MY, FY and PY obtained from the Association of Hungarian Holstein Breeders; second row: the applied tests for each trait, Fst_mrkr: genetic distance of SNPs, LinReg: linear regression, Htype: haplotype association; third row: the top SNPs found by different tests were identified for each trait. Fourth row: the top SNPs shared by two or three traits were identified.

1. táblázat: A vizsgált paraméterek közül legalább 2-vel összefüggésbe hozható 74 SNP

SNP száma (1)	$T\acute{E}_{\text{tej}}$	$T\acute{E}_{\text{zsír}}$	$T\acute{E}_{\text{fehérje}}$
- 5	+	+	
- 44	+		+
- 16		+	+
- 9	+	+	+
Összesen (5): 74	58	30	69

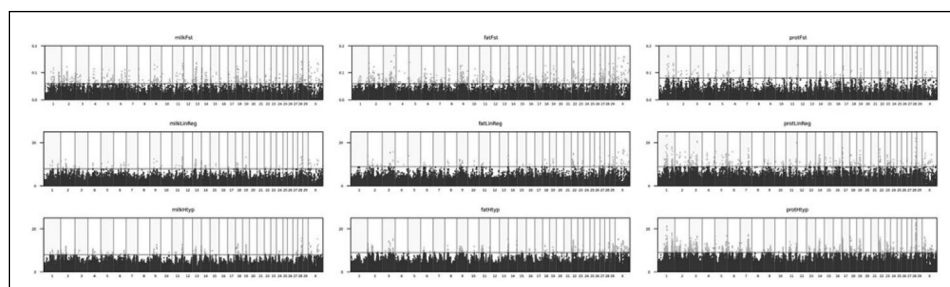
$T\acute{E}_{\text{tej}}$ = tej tenyészérték (2); $T\acute{E}_{\text{zsír}}$ = tejzsír tenyészérték (3); $T\acute{E}_{\text{fehérje}}$ = tejfehérje tenyészérték (4)

Table 1: The 74 SNPs associated with at least two of the examined traits

SNP number (1); milk breeding value (2); fat breeding value (3), protein breeding value (4); total (5)

A GWA-k esetében az állatokat a TH, ZSH és FH $T\acute{E}$ -ük ($T\acute{E}_{\text{tej}}$, $T\acute{E}_{\text{zsír}}$, $T\acute{E}_{\text{fehérje}}$) szerint osztottuk fel. Először minden $T\acute{E}$ kategóriában magas és alacsony értékű csoportokat hoztunk létre a következők szerint: $T\acute{E}_{\text{tej-magas}} > 1465$, $T\acute{E}_{\text{tej-alacsony}} < 328$; $T\acute{E}_{\text{zsír-magas}} > 65$, $T\acute{E}_{\text{zsír-alacsony}} < 19$; $T\acute{E}_{\text{fehérje-magas}} > 51$, $T\acute{E}_{\text{fehérje-alacsony}} < 21$. Minden tulajdonságot ($T\acute{E}_{\text{tej}}$, $T\acute{E}_{\text{zsír}}$, $T\acute{E}_{\text{fehérje}}$) három független megközelítéssel határoztunk meg: az SNP-k genetikai távolsága ($F_{\text{st_marker}}$), a lineáris regresszió (Vilhjalmsen, 2012) és a haplotípus-asszociációs teszt (Excoffier és Slatkin, 1995) segítségével, az SNP and Variation Suite (SVS) szoftver felhasználásával (Golden Helix, Bozeman, MT, USA). Az eljárás folyamatábrája az 1. ábrán látható.

A haplotípus-asszociációs tesztben a vizsgálatot öt markerre állítottuk be, és minden egyes haplotípusra chi-négyzet tesztet végeztünk. A haplotípusokat az elvárás-maximalizáló (expectation-maximization, EM) algoritmus (maximális EM-iteráció = 50, EM-konvergenciátűrés = 0,0001) segítségével konstruáltuk.

2. ábra: A tejre, a zsírra, ill. a fehérjére vonatkozó tenyészértékek, az $F_{\text{st_marker}}$, a lineáris regresszió és az öt SNP-haplotípus közötti összefüggések Manhattan-diagramjai

A tejre ($T\acute{E}_{\text{tej}}$; balra), a zsírra ($T\acute{E}_{\text{zsír}}$; középen) és a fehérjére ($T\acute{E}_{\text{fehérje}}$; jobbra) vonatkozó tenyészértékek és az $F_{\text{st_marker}}$ (felső sor), a lineáris regresszió (középső sor) és az öt SNP haplotípus (alsó sor) közötti összefüggések Manhattan-diagramjai. A zöld vonalak azok a küszöbértékek, amelyek felett a markerek top találatnak minősülnek.

Figure 2: Manhattan plots of the relationships between milk, fat and protein breeding values, $F_{\text{st_marker}}$, linear regression and the five SNP haplotypes

Manhattan plots of the associations of EBVs for milk (EBV_{milk} ; left), fat (EBV_{fat} ; middle), and protein (ENV_{prot} ; right) with $F_{\text{st_marker}}$ (top row), linear regression (middle row), and five-SNP haplotypes (bottom row). The green lines are the thresholds above which the markers are considered as top hits.

Az $T\bar{E}_{tej}$, $T\bar{E}_{zsír}$, $T\bar{E}_{fehérje}$ asszociációk Manhattan-diagramjainak (2. ábra) vizuális vizsgálata után az Fst_marker és $-\log_{10}(p)$ küszöbértékei a lineáris regresszióban, vagy a haplotípus-asszociációban 0,06, 8, illetve 8 volt a $T\bar{E}_{tej}$ esetében; 0,06, 9, illetve 9 a $T\bar{E}_{zsír}$ esetében; és 0,08, 9, illetve 9 a $T\bar{E}_{fehérje}$ esetében. A küszöbértékek feletti SNP-eket minden egyes tulajdonságra vonatkozóan meghatároztuk (lásd az 1. ábra harmadik sorában), és azonosítottuk azokat, amelyek legalább két tulajdonsággal társultak (lásd az 1. ábra negyedik sorában). Az azonosított 74 SNP téves felfedezési aránya (Mota és mtsai, 2020) $1,3 \times 10^{-21}$ és $6,0 \times 10^{-6}$ között volt. Az Fst_marker , a lineáris regresszió és a haplotípus-asszociációs elemzés eredményeihez indexeket hoztunk létre az értékek 0-ról 1-re való átskálázásával és átlagolásával.

A Bos taurus genom ARS-UCD1.2 változatát használtuk a közös találatoktól ± 1 millió bázispár (Mbp) távolságra található gének meghatározására (1. táblázat). Ha egyetlen gént sem találtunk a ± 1 Mbp-n belül, a távolságot kiterjesztettük ± 3 Mbp-ra.

3. Eredmények és értékelésük

A TH és FH mutatóval összefüggésbe hozható öt SNP a 9., 18. és 19. kromoszómán helyezkedett el. Ezen kívül 44 SNP kapcsolódott a TH és a FH $T\bar{E}$ -ekhez az 1-6, 11, 13-15, 18, 19, 24, 28 és X kromoszómán. Továbbá 16 SNP kapcsolódott a ZSH és a FH $T\bar{E}$ -hez a 3, 11, 19, 22 és X BTA-n. Továbbá 9 SNP kapcsolódott a TH, ZSH és FH mutatóhoz a 2, 5, 28 és X kromoszómán (lásd 1. táblázat). Az azonosított SNP-k maximális értékei az Fst_marker esetében 0,17, a lineáris regresszió $-\log_{10}(p)$ értéke 24,9, a haplotípus-asszociáció $-\log_{10}(p)$ értéke 26,4 volt. Eredményeink közül a legkiemelkedőbb találatok (átlagértékük $>0,8$) a TH esetében a 2., 11., 19., 19., 28. és X kromoszómán, a ZSH esetében a 3., 22., 28. és X kromoszómán, a FH esetében pedig az 1. és 28. kromoszómán helyezkedtek el. A TH, ZSH és FH esetében a $T\bar{E}$ -ekkel összefüggésbe hozott kilenc SNP közül hét a legjobbak között van (átlag $>0,8$), három közülük 1,18 millió bázispáron belül helyezkedik el a 28-as kromoszómán.

Kilenc SNP a 2, 5, 28, és X kromoszómán szignifikáns hatással volt a $T\bar{E}_{tej}$, $T\bar{E}_{zsír}$ és $T\bar{E}_{fehérje}$ értékekre.

A 2. kromoszómán található két SNP nem volt ± 3 Mbp távolságon belül az ismert génektől. Az 5. kromoszómán elhelyezkedő SNP két fontos gén közelében volt. A 28. kromoszómán három ismert gént azonosítottunk, míg a X kromoszómán több fontos gén is azonosítható volt.

A PPFIA2-t (BTA 5) a szaporodási folyamat szabályozásával hozták összefüggésbe. (Mota és mtsai, 2020). A gént a 305-napos TH egyik kandidáns génjeként azonosították Guzerá szarvasmarhánál (Paiva és mtsai, 2020). Emellett több thai földi tejelő szarvasmarha-populációban is összefüggésbe hozták a TH és a ZSH vonatkozásában (Laodim és mtsai, 2024). A METTL25 gént az interdigitalis dermatitis kandidáns génjeként azonosították HF és szimentáli tehénekben, amely befolyásolhatja a betegséggel szembeni ellenálló-képességet (Solzer és mtsai, 2024).

A CCSE2 (BTA 28) mutációi hatással vannak a gannan jaktej zsír-, fehérje-, kazein- és laktóz jellemzőire (Yang és mtsai, 2023). Az SHLD2 a DNS-lánc ki-

javításában játszik szerepet, egy kötőfehérje (TRP53BP1/53BP1) effektorja, és egerekben kritikus szerepet játszik az immunoglobulin lókuszon belül egyes deléciók hatásának csökkentésében (*Ling és mtsai, 2020*). Az ANXA8L1 gén a kalciumionok és a kalciumfüggő foszfolipidek megkötésében működik közre (ANXA8L1 Genecards, Internet).

Az FMR1-et (BTA X) a bikák termékenységi tulajdonságaival (*Fonseca és mtsai, 2018*) és a törékeny X szindrómával (*Salcedo-Arellano és mtsai, 2020*) hozták összefüggésbe. Az FMR1NB, amely egyes kutatások szerint egy membránfehérje (FMR1NB Gene Cards, Internet), ismeretlen funkcióval rendelkezik. Az AFF2 a nelore szarvasmarhák törékeny X szindrómájában játszik szerepet (*Hermisdorff és mtsai, 2021*). Az IDS mutációi II-es típusú mukopoliszacharidózist, más néven Hunter-szindrómát okoznak (*Friso és mtsai, 2008*). Az AKAP4 különböző szövetekben expresszáldódik, és szerepet játszhat a spermium flagellum és a motilitás rendellenességeiben (*Miki és mtsai, 2002*). A CCNB3 különböző szövetekben expresszáldódik, és a nőstény egerek termékenységében játszik szerepet (*Chotiner és mtsai, 2022*). A DGKK-t emberekben és HF szarvasmarhákban a hypospadiával hozták összefüggésbe, ami a genitális régió veleszületett rendellenessége (*Ianuzzi és mtsai, 2020*). A SHROOM4 SNP-it intellektuális fejlődési zavarral és epilepsziával hozták összefüggésbe (*Bian és mtsai, 2022*). A BMP15 gén mutációit a HF bikák sperma motilitásával hozták összefüggésbe, ami a sperma minőségének potenciális markerévé teszi (*Sun és mtsai, 2014*). A NUDT10 és NUDT11 a luteinizáló hormon által szabályozott gének fontos szerepet játszanak holstein tehénekben a petefészek megfelelő működésében (*Christenson és mtsai, 2013*). A CXHXorf67 az endometriális stromadaganatok kialakulásával hozható összefüggésbe (*Dewaele és mtsai, 2014*). A GSPT2 részt vesz a transzlációs folyamatban és a mRNS stabilitásában, ill. lebomlásában (*Zhouravleva és mtsai, 2006*). A MAGED1 és a MAGED4B nagyon magas expressziót mutatott az ösztroz során (*Mitko és mtsai, 2008*). A HEPH mutációi súlyos mikrocitikus anémiát okozhatnak egerekben (*Fuqua és mtsai, 2014*). A VSIG4 a mitokondriumok piruvát anyagcseréjének szabályozásán keresztül a makrofágok aktivációjával hozható összefüggésbe (*Li és mtsai, 2017*). Az MSN szerepet játszik a limfocita homeosztázisban és a primer immunhiányos betegségekben (*Kovács és mtsai, 2022*). A LAS1L génnek szerepe van az emberben előforduló neurogenetikai rendellenességek kialakulásában (*Aguilera és mtsai, 2021*). A ZC3H12B részt vesz a makrofágok proinflammatorikus aktivációjában (*Wawro és mtsai, 2019*). A ZC4H2-t az egyiptomi bivalybikák spermaminőségének és termékenységének kandidáns génjeként azonosították (*El Nagar és mtsai, 2023*). Az ASB12 szerepet játszhat az izomrostok növekedésében különböző szarvasmarhafajtákban (*Bazile és mtsai, 2020*). Az AMER1 és az ARHGEF9 a szarvasmarhák X-kromoszómához köthető örökletes betegségeinek potenciális kandidáns génje (*Id-Lahoucine és mtsai, 2022*). Emberekben a SPIN4 növekedési zavarok és hiperekplexia kialakulásával hozható összefüggésbe (*Lui és mtsai, 2023*). A ZXDB régiót lefedő markerek nagymértékben differenciálódtak német húsmerinóban a dorper és sunit juhokhoz képest (*Zhu és mtsai, 2015*). A ZNF674 emberben szerepet játszik az X-kromoszómához köthető kognitív fogyatékoságok kialakulásában (*Lugtenberg és mtsai, 2006*).

E vizsgálat során céljaink közt szerepelt olyan SNP-k azonosítása, amelyek egyidejűleg három TÉ-hez kapcsolódnak. Három algoritmust használtunk a

kapcsolt SNP-k azonosítására (1. ábra), a legjobb találatok pedig a 2. ábrán láthatók. A környező gének közül sokat már vizsgáltak *Bos taurus*, *Bos indicus*, vagy *Bos grunniens* esetében, és azok a tejjellemzőkkel, a testtömeggel, a kollagénszintézissel, vagy a sperma minőségével állnak kapcsolatban.

A mi vizsgálatunkban a DGAT1 nem szerepelt a top találatok között az asszociációs eredmények szűrési beállítása miatt. Amint az a 2. ábrán látható, a FH Manhattan-diagramokon alkalmazott küszöbérték nem tette lehetővé, hogy a 14. kromoszóma elején lévő csúcsot bevonjuk az összehasonlításunkba. Ami a ZSH-t illeti, az alkalmazott algoritmusok és szűrők közül csak a haplotípus-regresszió azonosította a DGAT1 régiót. Ez a régió azonban megmaradt a TH esetében a legjobb találatok között. A 2. kromoszómán a TH, ZSH és FH TÉ-hez kapcsolódó két SNP (Hapmap47966-BTA-47563, ARS-BFGL-NGS-113042) 2 Mbp távolságra volt a *Minozzi és mtsai* (2013) által közölt TH-hoz kapcsolódó markerektől.

Atashi és mtsai (2020) eredményei is megerősítették a TH esetében kapott találatokat. A vizsgált tulajdonságok közül kettőnél a TÉ-ekhez társított kombinált találataink nem voltak 3 Mbp-n belül ezekhez a génekhez. *Jiang L. és mtsai* (2010) több tejtermelési tulajdonsággal is összefüggésbe hozható SNP-t azonosítottak kínai HF tehenekben; a 14. kromoszómán három SNP volt kapcsolatban a tej-, zsír- és fehérjehozammal. *Meredith és mtsai* (2012) nem azonosítottak olyan SNP-eket ír HF tehenekben, amelyek szignifikáns kapcsolatot mutattak a tej-, zsír- és fehérjehozammal. A magyar HF populációban nem találtunk olyan SNP-eket a 14. kromoszómán, amelyek egyszerre kapcsolódtak volna mindhárom mutatóhoz.

Jiang J. és mtsai (2019) három olyan gént (SLC4A4, ADAMTS3 és GC) azonosítottak a 6. kromoszómán, amelyek jelentős additív hatással voltak az amerikai HF szarvasmarhák TH és FH értékeire. Ezen kívül az 5. kromoszómán található két SNP (rs41257416 [pozíció: 105,870,613] és rs110000229 [pozíció: 105,804,923]), amelyek nagyon közel helyezkedtek el az általunk azonosított SNP-khez, jelentős additív hatással voltak a FH-ra. *Pedrosa és mtsai* (2021) 98 olyan gént írtak le a 14. kromoszómán, amelyek gyakran kapcsolódtak tejtermelési tulajdonságokhoz (TH, ZSH, FH) észak-amerikai HF szarvasmarhákban. *Bekele és mtsai* (2023) áttekintésükben 136 SNP-t említenek, amelyek szignifikánsan összefüggnek két vagy több tejtermelési tulajdonsággal HF szarvasmarhában és keresztezett fajtákban. Ezek közül 53, 18, 10 és 7 SNP a 14., 6., 20. és 1. kromoszómán helyezkedett el. Az általunk vizsgált három mutatóval (TH, ZSH, FH) összefüggésbe hozható SNP-k a 2., 5., 28. és X. kromoszómán helyezkedtek el.

Kolenda és mtsai (2021) azt találták, hogy a PAEP gén (béta-laktoglobulin) összefüggésbe hozható a TH, ZSH és FH mutatókkal. Vizsgálatunkban egy ehhez a génhez közeli markert azonosítottunk, amely az $TÉ_{zsír}$ és $TÉ_{fehérje}$ értékekkel volt kapcsolatban. A $TÉ_{tej}$ tekintetében a legközelebbi marker a BTA11-en 5,5 Mbp távolságra volt a PAEP-től.

A PPFA2-t kandidáns génként azonosították a TH és ZSH kapcsán, és részt vesz a szaporodás szabályozásában (*Mota és mtsai*, 2020). Ami a PPFA2-t illeti, vizsgálatunkban nem csak a $TÉ_{zsír}$ és $TÉ_{fehérje}$, hanem az $TÉ_{tej}$ mutatóval is kapcsolatot mutatott.

A top találatok körül elhelyezkedő számos gént vagy nem vizsgálták szarvasmarhában vagy ismeretlen funkcióval rendelkezett. Más esetekben a más emlősnél leírt funkciójuk a TÉ-re gyakorolt hatásokra utal. Úgy véljük, hogy

a kapcsolódó SNP-k közelében található összes gén részletesebb funkcionális vizsgálatot igényel.

Az is érdekelt bennünket, hogy az itt közölt SNP-k regressziós együttthatói mind pozitívak, vagy negatívak voltak-e a három TÉ vonatkozásában. Míg a legtöbb regressziós együtttható azonos irányú volt (azaz következetesen negatív, vagy pozitív a $T\bar{E}_{tej}$, $T\bar{E}_{zsír}$ és $T\bar{E}_{tejhéjre}$ esetében), két SNP ellentétes előjelet mutatott. A BTB-00219372 a BTA 5-nél pozitív β együttthatót mutatott a TH-ra, de negatív β együttthatót a ZSH és FH esetében. Ezen kívül a BTA X-en található BovineHD3000027615 pozitív β -együttthatóval rendelkezett a TH és a FH esetében, de negatív β -együttthatóval a ZSH esetében. Az első esetben nagy valószínűséggel a tehenek több, de hígabb tejet termelnek, ami gazdasági szempontból járhat negatív következményekkel, beleértve a borjúnevelést is. A második eset magasabb TH-ot és FH-ot, de alacsonyabb ZSH-ot jelent, ami hatással lehet a tej élvezeti értékére és a sajtermékek minőségére (Pietrzak-Fiecko és mtsai, 2020).

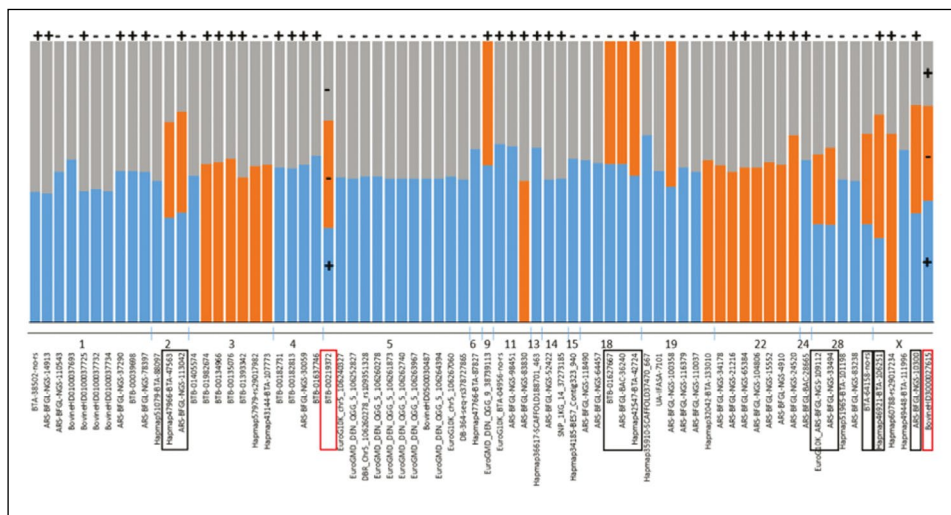
Mivel nem csak lineáris regresszióval határoztuk meg a közös SNP-készletet, a három algoritmus eredményeit úgy standardizáltuk, hogy az értékeiket 0 és 1 között átskáláztuk és átlagoltuk az egyes becsült TÉ-ekre. Az átskálázott értékek átlaga a vizsgált tulajdonságok közül legalább két tulajdonság TÉ-éhez társított allélok esetében 0,445 és 0,9260 között helyezkedett el. A mindhárom vizsgált tulajdonságra vonatkozó legerősebb jelet a BTA-64158-no-rs SNP mutatta a 28. kromoszómán (2. ábra). A 3. ábra azt mutatja, hogy 58 SNP szignifikánsan kapcsolódott az $T\bar{E}_{tej}$ (kék sávok), míg 16 SNP szignifikánsan kapcsolódott az $T\bar{E}_{zsír}$ (narancssárga sávok) tulajdonsághoz. Öt SNP-t azonosítottunk, amelyek a TH és a ZSH TÉ-el (BTA 9, 18, 19), 44 SNP-t, amelyek a TH és a FH TÉ-el (BTA 1-6, 11, 13-15, 18, 19, 24, 28 és X), valamint 16 SNP-t, amelyek a ZSH és a FH TÉ-el (BTA 3, 11, 19, 22 és X) álltak kapcsoltságban.

4. Következtetések

Vizsgálatunk kizárólag a magyarországi HF tehenek két, vagy három TÉ-ével (TH, FH és ZSH) kapcsoltságot mutató SNP-kre és kandidáns génekre összpontosított. Nevezetesen, 9 SNP-nek volt kapcsolva a TH, ZSH és FH értékekkel (BTA 2, 5, 28 és X). Az azonosított markerek némelyike nagyon közel helyezkedett el korábban már ismertetett kromoszóma-régiókhoz, vagy olyan génekhez, amelyeket korábban szarvasmarhákban nem kapcsolnak össze tejparaméterekkel, vagy más tulajdonságokkal. Vizsgálatunkban olyan gének is előfordultak, amelyekről már megállapították, hogy hatással vannak a tejtermelésre vagy tejösszetételre: SBSPON, KLHL8, SLC35A2, SLC38A5, CTH, SPACA9, PAEP, CTNNB1, OXTR, PIN4, PPFIA2 és CCSER2. Több gént, mint az EFCAB10, GLOD5, NONO és TMEM70, korábban nem hoztak összefüggésbe a tejtermeléssel vagy tejösszetétellel.

Ezek az eredmények olyan új információkkal szolgálnak, amelyek felgyorsíthatják a genetikai szelekciót, ill. segíthetik az MHTE szakembereit a tenyésztési és szelekciós céljaik elérésében.

3. ábra: A vizsgált paraméterek közül legalább kettővel összefüggésbe hozható 74 SNP



A narancssárga (T_{tej}), kék (T_{zsir}) és szürke ($T_{\text{fehérje}}$) sávok megfelelnek az egyes SNP-k regressziós β együtthatóinak. A mindhárom T_{E} -el összefüggő SNP-ket bekereteztük. Az ábra tetején a plusz és a mínusz jelöli az összes tulajdonság esetében pozitív, vagy negatív β -együtthatót. A piros keret olyan SNP-ket jelöl, ahol a β együtthatók ellentétesek voltak, például a ZSH és a FH esetében negatív, míg a TH-nál pozitív (BTA 5), ill. a ZSH-nál negatív volt, míg a TH és a FH esetében pozitív (X kromoszóma).

Figure 3: The 74 SNPs associated with EBVs for two or three of the examined traits

The orange (EBV_{milk}), blue (EBV_{fat}), and grey (EBV_{prot}) bars correspond to the regression β coefficients of each SNP (Supplementary Table 2). SNPs associated with all three EBVs are shown in boxes. At the top of the figure, plus and minus denote all positive or all negative β coefficients across traits. Red boxes denote SNPs where the β coefficients were opposite, such as FY and PY were negative while MY was positive on BTA 5 and FY was negative while MY and PY were positive on chromosome X

5. Felhasznált irodalom

- ANXA8L1 *GeneCards* (2021): Available from: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ANXA8L1>
- Aguilera, C. – Gabau, E. – Ramirez-Mallafre, A. – Brun-Gasca, C. – Dominguez-Carral, J. – Delgadillo, V. – Laurie, S. – Derdak, S. – Padilla, N. – de la Cruz, X. – Capdevila, N. – Spataro, N. – Baena, N. – Guitart, M. – Ruiz, A. (2021): New genes involved in Angelman syndrome-like: Expanding the genetic spectrum. *PLoS One*, 16. e0258766. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0258766>
- Anton, I. – Huth, B. – Füller, I. – Gábor, Gy. – Holló, G. – Zsolnai, A. (2018): Effect of single-nucleotide polymorphisms on the breeding value of fertility and breeding value of beef in Hungarian Simmental cattle. *Acta Vet. Hung.*, 66. 215–225. <http://doi.org/10.1556/004.2018.020>
- Anton, I. – Kovács, K. – Fésüs, L. – Várhegyi, J. – Lehel, L. – Hajda, Z. – Polgár, J. P. – Szabó, F. – Zsolnai, A. (2008): Effect of DGAT1 and TG gene polymorphisms on intramuscular fat and on milk production traits in different cattle breeds in Hungary. *Acta Vet. Hung.*, 56. 181–186. <http://doi.org/10.1556/AVet.56.2008.2.5>
- Atashi, H. – Salavati, M. – De Koster, J. – Ehrlich, J. – Crowe, M. – Opsomer, G. – the *GlupSe consortium* - Hostens, M. (2020): Genome-wide association for milk production and lactation

- curve parameters in Holstein dairy cows. *J. Anim. Breed. Genet.*, 137. 292–304. <http://doi.org/10.1111/jbg.12442>
- Bazile, J. – Jaffrezic, F. – Dehais, P. – Reichstadt, M. – Klopp, C. – Laloe, D. – Bonnet, M. (2020): Molecular signatures of muscle growth and composition deciphered by the meta-analysis of age-related public transcriptomics data. *Physiol. Genomics*, 52. 322–332. <http://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00020.2020>
- Bekele, R. – Taye, M. – Abebe, G. – Meseret, S. (2023): Genomic regions and candidate genes associated with milk production traits in Holstein and its crossbred cattle: A review. *Int. J. Genomics*, 2023. 8497453. <http://doi.org/10.1155/2023/8497453>
- Bengtsson, C. – Stalhammar, H. – Strandberg, E. – Eriksson, S. – Fikse, W. F. (2020): Association of genomically enhanced and parent average breeding values with cow performance in Nordic dairy cattle. *J. Dairy Sci.*, 103. 6383–6391. <http://doi.org/10.3168/jds.2019-17963>
- Bian, W. J. – Li, Z. J. – Wang, J. – Luo, S. – Li, B. M. – Gao, L. D. – He, N. – Yi, Y. H. (2022): SHROOM4 Variants are associated with X-linked epilepsy with features of generalized seizures or generalized discharges. *Front. Mol. Neurosci.*, 15. 862480. <http://doi.org/10.3389/fnmol.2022.862480>
- Cai, Z. – Dusza, M. – Guldbrandtsen, B. – Lund, M. S. – Sahana, G. (2020): Distinguishing pleiotropy from linked QTL between milk production traits and mastitis resistance in Nordic Holstein cattle. *Genet. Sel. Evol.*, 52. 19. <http://doi.org/10.1186/s12711-020-00538-6>
- Calus, M. P. – Meuwissen, T. H. – de Roos, A. P. – Veerkamp, R. F. (2008): Accuracy of genomic selection using different methods to define haplotypes. *Genetics*, 178. 553–561. <http://doi.org/10.1534/genetics.107.080838>
- Chotiner, J. Y. – Leu, N. A. – Xu, Y. – Wang, P. J. (2022): Recurrent pregnancy loss in mice lacking the X-linked *Ccnb3* genedagger. *Biol. Reprod.*, 106. 382–384. <http://doi.org/10.1093/biolre/iaob220>
- Christenson, L. K. – Gunewardena, S. – Hong, X. – Spitschak, M. – Baufeld, A. – Vanselow, J. (2013): Research resource: preovulatory LH surge effects on follicular theca and granulosa transcriptomes. *Mol. Endocrinol.*, 27. 1153–1171. <https://doi.org/10.1210/me.2013-1093>
- Dewaele, B. – Przybyl, J. – Quattrone, A. – Ferreira, J. F. – Vanspauwen, V. – Geerdens, E. – Gianfelici, V. – Kalender, Z. – Wozniak, A. – Moerman, P. – Sciort, R. – Croce, S. – Amant, F. – Vandenbergh, P. – Cools, J. – Debic-Rychter, M. (2014): Identification of a novel- recurrent MBTD1–CXorf67 fusion in low-grade endometrial stromal sarcoma. *Int. J. Cancer.*, 134. 1112–1122. <http://doi.org/10.1002/ijc.28440>
- El Nagar, A. G. – Salem, M. M. I. – Amin, A. M. S. – Khalil, M. H. – Ashour, A. F. – Hegazy, M. M. – Abdel-Shafy, H. (2023): A single-step genome-wide association study for semen traits of Egyptian buffalo Bulls. *Animals*, 13. 3758. <http://doi.org/10.3390/ani13243758>
- Elischer, M. (2014): History of dairy cow breeds: Holstein. Michigan State University Extension
- Excoffier, L. – Slatkin, M. (1995): Maximum-likelihood estimation of molecular haplotype frequencies in a diploid population. *Mol. Biol. Evol.*, 12. 921–927. <http://doi.org/10.1093/oxfordjournals.molbev.a040269>
- FMR1NB GeneCards. Available from: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=FMR1NB>
- Fonseca, P. A. S. – Dos Santos, F. C. – Lam, S. – Suárez-Vega, A. – Miglior, F. – Schenkel, F. S. – de Almeida Ferreira Diniz, L. – Id-Lahoucine, S. – Carvalho, M. R. S. – Cánovas, A. (2018): Genetic mechanisms underlying spermatogenic and testicular traits within and among cattle breeds: systematic review and prioritization of GWAS results. *J. Anim. Sci.*, 96. 4978–4999. <http://doi.org/10.1093/jas/sky382>
- Friso, A. – Tomanin, R. – Zanetti, A. – Mennuni, C. – Calvaruso, F. – La Monica, N. – Marin, O. – Zacchello, F. – Scarpa, M. (2008): Gene therapy of Hunter syndrome: evaluation of the efficiency of muscle electro gene transfer for the production and release of recombinant iduronate-2-sulfatase (IDS). *Biochim. Biophys. Acta*, 1782. 574–580. <http://doi.org/10.1016/j.bbadis.2008.07.001>
- Fuqua, B. K. – Lu, Y. – Darshan, D. – Frazer, D. M. – Wilkins, S. J. – Wolkow, N. – Bell, A. G. – Hsu, J. A. – Yu, C. C. – Chen, H. – Dunaief, J. L. – Anderson, G. J. – Vulpe, C. D. (2014): The multicopper

- ferroxidase hephaestin enhances intestinal iron absorption in mice. *PLoS One*, 9. e98792. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0098792>
- Hermisdorff, I. D. C. – Diaz, I. – de Camargo, G. M. F. – de Albuquerque, L. G. – Costa, R. B. (2021): Effect of genomic X-chromosome regions on Nelore bull fertility. *J. Appl. Genet.*, 62. 655–659. <http://doi.org/10.1007/s13353-021-00645-0>
- Holstein-fríz Tenyésztők Egyesülete: <https://www.holstein.hu>
- Iannuzzi, A. – Braun, M. – Genuardo, V. – Perucatti, A. – Reinartz, S. – Proios, I. – Heppelmann, M. – Rehage, J. – Hülskötter, K. – Beineke, A. – Metzger, J. – Distl, O. (2020): Clinical, cytogenetic and molecular genetic characterization of a tandem fusion translocation in a male Holstein cattle with congenital hypospadias and a ventricular septal defect. *PLoS One*, 15. e0227117. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0227117>
- Id-Lahoucine, S. – Casellas, J. – Fonseca, P. A. S. – Suárez-Vega, A. – Schenkel, F. S. – Cánovas, A. (2022): Deviations from mendelian inheritance on bovine X-chromosome revealing recombination, sex-of-offspring effects and fertility-related candidate genes. *Genes*, 13. 2322. <http://doi.org/10.3390/genes13122322>
- Jiang, J. – Ma, L. – Prakapenka, D. – VanRaden, P. M. – Cole, J. B. – Da, Y. (2010): A large-scale genome-wide association study in U.S. Holstein cattle. *Front. Genet.*, 10. 412. <http://doi.org/10.3389/fgene.2019.00412>
- Jiang, L. – Liu, J. – Sun, D. – Ma, P. – Ding, X. – Yu, Y. – Zhang, Q. (2010): Genome wide association studies for milk production traits in Chinese Holstein population. *PLoS One*, 5. e13661. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0013661>
- Kolenda, M. – Sitkowska, B. – Kamola, D. – Lambert, B. D. (2021): Composite genotypes of progesterone-associated endometrial protein gene and their association with composition and quality of dairy cattle milk. *Anim. Biosci.*, 34. 1283–1289. <http://doi.org/10.5713/ab.20.0596>
- Kovács, A. L. – Kárteszi, J. – Prohászka, Z. – Kalmár, T. – Késmárky, G. – Koltai, K. – Nagy, Z. – Sebők, J. – Vas, T. – Molnár, K. – Berki, T. – Böröcz, K. – Gyömörei, C. – Szalma, J. – Egyed, M. – Horváth, S. – Oláh, P. – Csuka, D. – Németh, V. – Gyulai, R. (2022): Hemizygous nonsense variant in the moesin gene (MSN) leads to a new autoimmune phenotype of Immunodeficiency 50. *Front. Immunol.*, 13. 919411. <http://doi.org/10.3389/fimmu.2022.919411>
- Laodim, T. – Koonawootrittriron, S. – Elzo, M. A. – Suwanasopee, T. – Jattawa, D. – Sarakul, M. (2024): Genetic factors influencing milk and fat yields in tropically adapted dairy cattle: insights from quantitative trait loci analysis and gene associations. *Anim. Biosci.* 37. 576–590. <http://doi.org/10.5713/ab.23.0246>
- Li, C. – Sun, D. – Zhang, S. – Wang, S. – Wu, X. – Zhang, Q. – Liu, L. – Li, Y. – Qiao, Lv. (2014): Genome wide association study identifies 20 novel promising genes associated with milk fatty acid traits in Chinese Holstein. *PLoS One*, 9. e96186. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0096186>
- Li, J. – Diao, B. – Guo, S. – Huang, X. – Yang, C. – Feng, Z. – Yan, W. – Ning, Q. – Zheng, L. – Chen, Y. – Wu, Y. (2017): VSIG4 inhibits proinflammatory macrophage activation by reprogramming mitochondrial pyruvate metabolism. *Nat. Commun.*, 8. 1322. <http://doi.org/10.1038/s41467-017-01327-4>
- Ling, A. K. – Munro, M. – Chaudhary, N. – Li, C. – Berru, M. – Wu, B. – Durocher, D. – Martin, A. (2020): SHLD2 promotes class switch recombination by preventing inactivating deletions within the Igh locus. *EMBO Rep.*, 21. e49823. <http://doi.org/10.15252/embr.201949823>
- Liu, A. – Wang, Y. – Sahana, G. – Zhang, Q. – Liu, L. – Lund, M. S. – Su, G. (2017): Genome-wide association studies for female fertility traits in Chinese and Nordic Holsteins. *Sci. Rep.*, 7. 8487. <http://doi.org/10.1038/s41598-017-09170-9>
- Lugtenberg, D. – Yntema, H. G. – Banning, M. J. G. – Oudakker, A. R. – Firth, H. V. – Willatt, L. – Raynaud, M. – Kleefstra, T. – Fryns, J. P. – Ropers, H. H. – Chelly, J. – Moraine, C. – Géczy, J. – van Reeuwijk, J. – Nabuurs, S. B. – de Vries, B. B. A. – Hamel, B. C. J. – de Brouwer, A. P. M. – van Bokhoven, H. (2006): ZNF674: a new kruppel-associated box-containing zinc-finger gene involved in nonsyndromic X-linked mental retardation. *Am. J. Hum. Genet.*, 78. 265–278. <http://doi.org/10.1086/500306>

- Lui, J. C. – Wagner, J. – Zhou, E. – Dong, L. – Barnes, K. M. – Jee, Y. H. – Baron, J. (2023): Loss-of-function variant in SPIN4 causes an X-linked overgrowth syndrome. *JCI Insight*, 8. e167074. <http://doi.org/10.1172/jci.insight.167074>
- Meredith, B. K. – Kearney, F. J. – Finlay, E. K. – Bradley, D. G. – Fahey, A. G. – Berry, D. P. – Lynn, D. J. (2012): Genome-wide associations for milk production and somatic cell score in Holstein-Friesian cattle in Ireland. *BMC Genet.*, 13. 21. <http://doi.org/10.1186/1471-2156-13-21>
- Meuwissen, T. H. – Goddard, M. E. (2004): Mapping multiple QTL using linkage disequilibrium and linkage analysis information and multitrait data. *Genet. Sel. Evol.*, 36. 261–279. <http://doi.org/10.1186/1297-9686-36-3-261>
- Miki, K. – Willis, W. D. – Brown, P. R. – Goulding, E. H. – Fulcher, K. D. – Eddy, E. M. (2002): Targeted disruption of the Akap4 gene causes defects in sperm flagellum and motility. *Dev. Biol.*, 248. 331–342. <http://doi.org/10.1006/dbio.2002.0728>
- Minozzi, G. – Nicolazzi, E. L. – Stella, A. – Biffani, S. – Negrini, R. – Lazzari, B. – Ajmone-Marsan, P. – Williams, J. L. (2013): Genome wide analysis of fertility and production traits in Italian Holstein cattle. *PLoS One*, 8. e80219. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0080219>
- Mitko, K. – Ulbrich, S. E. – Wenigerkind, H. – Sinowatz, F. – Blum, H. – Wolf, E. – Bauersachs, S. (2008): Dynamic changes in messenger RNA profiles of bovine endometrium during the oestrous cycle. *Reproduction*, 135. 225–240. <http://doi.org/10.1530/REP-07-0415>
- Mota, L. F. M. – Lopes, F. B. – Fernandes Junior, G. A. – Rosa, G. J. M. – Magalhaes, A. F. B. – Carvalho, R. – Albuquerque, L. G. (2020): Genome-wide scan highlights the role of candidate genes on phenotypic plasticity for age at first calving in Nellore heifers. *Sci. Rep.*, 10. 6481. <http://doi.org/10.1038/s41598-020-63516-4>
- Nayeri, S. – Sargolzaei, M. – Abo-Ismael, M. K. – May, N. – Miller, S. P. – Schenkel, F. – Moore, S. S. – Stothard, P. (2016): Genome-wide association for milk production and female fertility traits in Canadian dairy Holstein cattle. *BMC Genet.*, 17. 75. <http://doi.org/10.1186/s12863-016-0386-1>
- Nazar, M. – Abdalla, I. M. – Chen, Z. – Ullah, N. – Liang, Y. – Chu, S. – Xu, T. – Mao, Y. – Yang, Z. – Lu, X. (2022): Genome-wide association study for udder conformation traits in Chinese Holstein cattle. *Animals*, 12. 2542. <http://doi.org/10.3390/ani12192542>
- Paiva, J. T. – Peixoto, M. G. C. D. – Bruneli, F. A. T. – Alvarenga, A. B. – Oliveira, H. R. – Silva, A. A. – Silva, D. A. – Veroneze, R. – Silva, F. F. – Lopes, P. S. (2020): Genetic parameters, genome-wide association and gene networks for milk and reproductive traits in Guzerá cattle. *Liv. Sci.*, 242. 104273. <https://doi.org/10.1016/j.livsci.2020.104273>
- Pedrosa, V. B. – Schenkel, F. S. – Chen, S. Y. – Oliveira, H. R. – Casey, T. M. – Melka, M. G. – Brito, L. F. (2021): Genomewide association Analyses of lactation persistency and milk production traits in Holstein cattle based on imputed whole-genome sequence data. *Genes*, 12. 1830. <http://doi.org/10.3390/genes12111830>
- Pietrzak-Fiecko, R. – Kamelska-Sadowska, A. M. (2020): The comparison of nutritional value of human milk with other mammals' milk. *Nutrients*, 12. 1404. <http://doi.org/10.3390/nu12051404>
- Rupp, R. – Boichard, D. (1999): Genetic parameters for clinical mastitis, somatic cell score, production, udder type traits and milking ease in first lactation Holsteins. *J. Dairy. Sci.*, 82. 2198–2204. [http://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(99\)75465-2](http://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(99)75465-2)
- Salcedo-Arellano, M. J. – Hagerman, R. J. – Martinez-Cerdeno, V. (2020): Fragile X syndrome: clinical presentation, pathology and treatment. *Gac. Med. Mex.*, 156. 60–66. <http://doi.org/10.24875/GMM.19005275>
- Solzer, N. – Brugemann, K. – Yin, T. – Konig, S. (2024): Genetic evaluations and genome-wide association studies for specific digital dermatitis diagnoses in dairy cows considering genotype x housing system interactions. *J. Dairy. Sci.*, 107. 3724–3737. <http://doi.org/10.3168/jds.2023-24207>
- Stoop, W. M. E. – Schrooten, C. H. (2017): Method of genomic breeding value estimation- Specified for Hungarian data. Proposal for the National Association of Hungarian Holstein Friesian Breeders, Working document, CRV BV Wassenaarweg 20, 6843 NW Arnhem, The Netherlands.

- Storey, J. D. (2002): A direct approach to false discovery rates. *J. R. Statist. Soc. B.*, 64. 479–498.
- Sun, L. P. – Song, Y. P. – Du, Q. Z. – Song, L. W. – Tian, Y. Z. – Zhang, S. L. – Hua, G. H. – Yang, L. G. (2014): Polymorphisms in the bone morphogenetic protein 15 gene and their effect on sperm quality traits in Chinese Holstein bulls. *Genet. Mol. Res.*, 13. 1805–1812. <http://doi.org/10.4238/2014.March.17.8>
- Vilhjalmsson, B. J. (2012): Mixmogam. <https://github.com/bvilhjal/mixmogam>
- Wang, X. – Ma, P. – Liu, J. – Zhang, Q. – Zhang, Y. – Ding, X. – Jiang, L. – Wang, Y. – Zhang, Y. – Sun, D. – Zhang, S. – Su, G. – Yu, Y. (2015): Genome-wide association study in Chinese Holstein cows reveal two candidate genes for somatic cell score as an indicator for mastitis susceptibility. *BMC Genet.*, 16. 111. <http://doi.org/10.1186/s12863-015-0263-3>
- Wawro, M. – Wawro, K. – Kochan, J. – Solecka, A. – Sowinska, W. – Lichawska-Cieslar, A. – Jura, J. – Kasza, A. (2019): ZC3H12B/MCPIP2, a new active member of the ZC3H12 family. *RNA*, 25. 840–856. <http://doi.org/10.1261/rna.071381.119>
- Wiggans, G. R. – Carrillo, J. A. (2022): Genomic selection in United States dairy cattle. *Front. Genet.*, 13. 994466. <http://doi.org/10.3389/fgene.2022.994466>
- World Holstein Friesian Federation (2024): Available from: <https://whff.info/conferences/>
- Yang, G. – Zhang, J. – Ma, X. – Ma, R. – Shen, J. – Liu, M. – Yu, D. – Feng, F. – Huang, C. – Ma, X. – La, Y. – Guo, X. – Yan, P. – Liang, C. (2023): Polymorphisms of CCSE1 gene and their correlation with milk quality traits in Gannan yak (*Bos grunniens*). *Foods*, 12. 4318. <http://doi.org/10.3390/foods12234318>
- Zhou, C. – Li, C. – Cai, W. – Liu, S. – Yin, H. – Shi, S. – Zhang, Q. – Zhang, S. (2019): Genome-wide association study for milk protein composition traits in a Chinese Holstein population using a single-step approach. *Front. Genet.*, 10. 72. <http://doi.org/10.3389/fgene.2019.00072>
- Zhouravleva, G. – Schepachev, V. – Petrova, A. – Tarasov, O. – Inge-Vechtomov, S. (2006): Evolution of translation termination factor eRF3: is GSPT2 generated by retrotransposition of GSPT1's mRNA? *IUBMB Life*, 58. 199–202. <http://doi.org/10.1080/15216540600686862>
- Zhu, C. – Fan, H. – Yuan, Z. – Hu, S. – Zhang, L. – Wei, C. – Zhang, Q. – Zhao, F. – Du, L. (2015): Detection of selection signatures on the X chromosome in three sheep breeds. *Int. J. Mol. Sci.*, 16. 20360–20374. <http://doi.org/10.3390/ijms160920360>

Érkezett: 2025. január

Szerzők címe: Bognár, L. – Kőrösi, Zs. J.

Holstein-fríz Tenyésztők Egyesülete

Authors' address: National Association of Hungarian Holstein Friesian Breeders

H-1134 Budapest, Lőportár u. 16.

Rózsa, L. – Bene, Sz.* – Anton, I.

Magyar Agrár- és Élettudományi Egyetem, Georgikon Campus

Hungarian University of Agriculture and Life Sciences, Georgikon Campus

H-8360 Keszthely, Deák Ferenc utca 16.

*levelező szerző, e-mail: bene.szabolcs.albin@uni-mate.hu

Szabó, F.

Széchenyi István Egyetem, Albert Kázmér Mosonmagyaróvári Kar

Széchenyi István University, Albert Kázmér Faculty of Mosonmagyaróvár

H-9200 Mosonmagyaróvár, Vár tér 2.

Zsolnai, A.

Magyar Agrár- és Élettudományi Egyetem Kaposvár Campus

Hungarian University of Agriculture and Life Sciences Kaposvár Campus

H-7400 Kaposvár, Guba Sándor u. 40.