

Egy pontos nukleotid-polimorfizmusok hatása a magyarországi holstein-fríz tehenek láb- és lábvégtenyészértékére

Associations between single nucleotide polymorphisms and the estimated breeding values for feet of Holstein-Friesian cows in Hungary

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

ÖSSZEFOGLALÁS

A tanulmány célja azoknak az SNP-knek az azonosítása volt a szarvasmarha-genomban, amelyek összefüggésbe hozhatók magyarországi holstein-fríz (HF) tehenek láb és lábvégekre vonatkozó becslült tenyészértékével ($TE_{láb}$). A lábak, ill. lábvégek egészségi állapota kiemelt jelentőségű a tejelő szarvasmarhatenyésztésben, mivel a patabetegségek sántasághoz vezetnek, ami alacsony termékenységi arányt és termelékenységet eredményez. A hazai Holstein-fríz Tenyésztők Egyesülete (HTE) HF teheneket genotipizáltatott Eurogenomics (EuroG_MDv4) chipen. A végleges adatbázis 2 963 állatot és 59 151 SNP-t tartalmazott. Az $TE_{láb}$ értékeket magas és alacsony csoportokra osztottuk és az ezek közötti genetikai differenciálódásra (genomszintű és lokusz-specifikus) vonatkozó összes számítást, a lineáris regressziót és a haplotípus-asszociációs teszteket a SNP and Variation Suite (SVS) szoftverrel végeztük. A $TE_{láb}$ vonatkozásában 39 kapcsolt SNP-t határoztunk meg a BTA 3, 7, 8, 15, 21 és X kromoszómákon. Az azonosított SNP-k maximális értékei 0,22 voltak az F_{st_marker} esetében, 23,1 a lineáris regresszió $-\log_{10}(p)$ értéke esetében, és 26,3 a BTA 3-on végzett haplotípus-asszociációs tesztek $-\log_{10}(p)$ értéke esetében. A lábak becslült tenyészértékével ($TE_{láb}$) összefüggő SNP-khez legközelebb álló gének főként a szövetek szerkezetéhez, az immunválaszhoz, az anyagcseréhez, a fejlődéshez, a transzportfolyamatokhoz és a jelátvitelhez kapcsolódnak. Eredményeink hozzájárulhatnak azon tenyésztési programok sikeréhez, amelyek a HF szarvasmarhák lábegészségének javítására összpontosítanak.

Kulcsszavak: egy pontos nukleotid-polimorfizmus (SNP), holstein-fríz szarvasmarha, láb- és lábvégtenyészérték, genomikai szelekció, haplotípus-asszociáció

SUMMARY

The aim of this study was to identify SNPs in the cattle genome associated with estimated breeding values of feet (EBV_{feet}) in Holstein-Friesian (HF) cows in Hungary. Foot health is of major importance in dairy cattle industry whereas claw disorders are leading to lameness and thus result in low fertility rates and productivity. Genotyping was performed using the EuroG_MDv4 microarray platform. The final database comprised 2,963 animals and 59,151 SNPs. EBV_{feet} values have been divided into high and low groups. All calculations regarding the genetic differentiation (genome-wide and locus-specific) between high- and low-value groups for EBV_{feet} , linear regression, and haplotype association tests have been performed with the SNP and Variation Suite software. Thirty-nine SNPs associated

with EBV_{feet} were determined on BTAs 3, 7, 8, 15, 21, and X. The maximum values of the identified SNPs were 0.22 for $F_{st, marker}$, 23.1 for the $-\log_{10}(p)$ of the linear regression, and 26.3 for the $-\log_{10}(p)$ of the haplotype association tests on BTA 3. The closest genes to SNPs associated with estimated breeding values for feet (EBV_{feet}) are mainly associated with tissue structure, immune response, metabolism, growth, development, transport and signaling. Our results could add additional information to the genetic programs focusing on the improvement of foot health in HF cattle. (*Animals*, 2026)

Kulcsszavak: single nucleotide polymorphism (SNP), Holstein-Friesian cattle, feet and legs breeding value, genomic selection, haplotype association

1. Bevezetés

Más tényezők mellett (*Panigrahi és mtsai., 2024*) a lábvég-betegségek gyakorisága döntő jelentőségű a tejelő szarvasmarha-tenyésztésben. A sántaságot okozó patabetegségeket alacsony termékenységi rátával és a termelékenység, valamint a hosszú hasznos élettartam csökkenésével (*Charfeddine és Perez-Cabal, 2017*) hozták összefüggésbe spanyolországi Holstein-Fríz (HF) tehenek esetében. *Tarsani és mtsai.* több olyan gént (*ALOXE3, ALOX12B, ALOX12E, ALOX15, ALOX12, CMKLR1, C1QBP* és *ARRB2*) azonosítottak, amelyek HF teheneknél a különböző laktációs szakaszokban előforduló lábvég-gyulladással állnak összefüggésben (*Tarsani és mtsai., 2025*). Egy kínai holstein szarvasmarhákra vonatkozó, több tulajdonságra kiterjedő teljes genomvizsgálat 54 SNP-t tárt fel számos testfelépítéssel, valamint a lábvégek egészségével (*GNAQ, SAMHD1* és *SOGA1*) kapcsolt kandidáns gén közelében (*Li és mtsai., 2024*). Több markert azonosítottak az észak-amerikai HF szarvasmarhák patahigiéniájával kapcsolatban, beleértve a digitális és interdigitális dermatitist. Az azonosított genomikus régiók kapcsolódtak néhány korábban már ismertetett, termelési tulajdonságokkal is összefüggést mutató lókuszhhoz (*Sousa és mtsai., 2024*). Az amerikai és ausztrál angus szarvasmarhák genetikai elemzése több kandidáns gént (pl. *FGF12* és *GDF5*) tártak fel a lábvég-betegségekkel összefüggésben, amelyeket korábban a csontszerkezethez társítottak (*Alvarenga és mtsai., 2023*). A skóciai HF szarvasmarhák pata-elváltozásainak genetikai hátterét elemezve azonosítottak néhány olyan genom régiót, amelyek a talpvérzés, a talpfekélyek és a fehérvonal-betegségekre való hajlammal társultak a BTA3 és BTA18 kromoszómákon (*Li és mtsai., 2023*). A DNS másolat-szám-variánsok és a $TÉ_{láb}$ közötti összefüggéseket vizsgálták HF szarvasmarhák-nál. Az azonosított gének többsége (*SCART1, NRXN2, KIF26A, GPHN* és *OR7A17*) különböző anyagcsere-rendellenességekkel állt összefüggésben (*Butty és mtsai., 2021*). Egy tejelő szarvasmarhákon végzett kétlépcsős GWAS-vizsgálat 33 olyan SNP-t azonosított a BTA7 kromoszómán, a *RIOK2* és *RGMB* gének között, amely a patabetegségek előfordulásával állt összefüggésben (*Suchocki és mtsai., 2020*). Az indiai vrindavani tehenek, amelyek az rs41632254, rs41603160 és rs41636945 lókuszon AG, TT, illetve GG genotípussal rendelkeztek, ellenállóbbnak bizonyultak a sántasággal szemben (*Prakash és mtsai., 2020*). HF szarvasmarhák esetében

tíz szignifikáns SNP-t társítottak a talpfekélyhez (a BTA8, BTA10, BTA11, BTA18 és BTA22 kromoszómák), hármat pedig a dupla talphoz, az interdigitális hiperpláziához és a talpfekélyhez (a BTA13, BTA14 és BTA17 kromoszómák) kapcsoltak (*van der Spek és mtsai., 2015*). Több kandidáns gént azonosítottak, amelyek összefüggésbe hozhatók a kínai HF szarvasmarhák láb- és lábszerkezeti tulajdonságaival, ideértve az *ADIPOR2*, *INPP4A*, *DNMT3A*, *ALDH1A2*, *PCDH7*, *XKR4* és *CADPS* géneket (*Abdalla és mtsai., 2021*).

Tekintettel a lábvégék egészségének fontosságára, tanulmányunk célja az volt, hogy azonosítsuk a láb és lábvégék becsült tenyésztékével ($TÉ_{láb}$) kapcsolt SNP-eket magyarországi HF állományokban. Az SNP-k azonosításához három különböző algoritmus leggyakoribb találatait kombináltuk; (i). F_{st} -módszer: ha egy adott SNP rendkívül magas F_{st} -értéket mutat, az arra utal, hogy a természetes szelekció vagy egy bizonyos tulajdonság miatt az allél gyakorisága az egyik csoportban magasabb. (ii). Lineáris regressziós módszer: a genotípusok a független változók, a tulajdonság pedig a függő változó. Minden SNP esetében teszteljük azt a nullhipotézist, hogy a hatás mértéke nulla. A SNP-khez valószínűségi értéket rendelünk, és a kis p -érték arra utal, hogy egy SNP és a tulajdonság közötti összefüggés nagyon valószínűtlen. (iii). Haplotípus-összefüggés teszt: a haplotípus-blokkok azonosítása és fázisba rendezése után a blokkokra kiszámított valószínűségi értékek információt nyújtanak az összefüggésről, hasonlóan a lineáris regresszióhoz.

2. Anyagok és módszerek

Az állatok fenotípus- és genotípus-adatait a hazai Holstein-fríz Tenyésztők Egyesülete bocsátotta rendelkezésre, amely a magyarországi HF szarvasmarhák genomikai szelekcióját koordinálja. A lábak és paták tekintetében rögzített öt standard tulajdonság a következő: hátsó lábállás, hátsó láb hátsó nézet, pataszög, elülső lábállás és mozgás. Ezek a tulajdonságok a Nemzetközi Állatnyilvántartási Bizottság (ICAR) legfrissebb (2023-as) ajánlásán alapulnak (2023), és az első laktáció 100. napja körül egy alkalommal kerülnek értékelésre. A pontszámot 1–9-es skálán rögzítik, ahol „5” a legjobb pontszám a láb- és lábtartás tekintetében, „9” pedig a mozgás tekintetében. A tulajdonságokat ezután egy indexben összegzik, és ehhez az indexhez egy $TÉ$ -et ($TÉ_{láb}$) számítanak ki a bayesi modell alapján (*Bognár és mtsai., 2024*). A poligén hatás egy családfán alapuló kapcsolati mátrixon alapul, varianciastruktúráját pedig többváltozós normális eloszlásként modellezzik.

Minden egyed genotípusát az EuroG_MDv4 mikrochip (Eurogenomics, Amsterdam, Hollandia) segítségével határozták meg, amely 67 227 SNP-t tartalmazott. Azok az SNP-k kerültek az adatkészletbe, amelyek GeneTrain-pontszáma 0,25, call rate-értéke 0,95, illetve minor-allél gyakorisága 0,05 felett volt. A minták

minőség-ellenőrzését követően az adatbázis 2963 állatot és 59 151 SNP-t tartalmazott.

A $T_{\text{láb}}$ értékeket magas és alacsony csoportokra osztottuk. Az elemzésre szánt minták számának kiválasztására egy lehetséges módszer az, hogy meghatározzuk, hol helyezkednek el a minták a 2 szigma-eloszláson belül, majd a fennmaradó állatokat a szélső értékek közül választjuk ki. Esetünkben úgy döntöttünk, hogy a szigma értéket 1,4-re csökkentettük, ami az eloszlás szélső értékeiből 8-8 százalékos állatarányt eredményezett. A 8 százalék 237 állatot jelent mindkét $T_{\text{láb}}$ osztályban. A magas és alacsony csoportok közötti genetikai differenciálódási érték 0,008 volt. A küszöbértékek a következők voltak: $T_{\text{láb_magas}} > 0,91$, $T_{\text{láb_alacsony}} < -0,2$. A populációs differenciálódást a genomszintű F_{st} és a lókusz-specifikus F_{st} ($F_{\text{st_marker}}$) alapján becsültük.

Az összes számítást (*Golden Helix, 2026*) a magas és alacsony csoportok genetikai differenciálódásával, az SNP-k genetikai differenciálódásával [$F_{\text{st_marker}}$], a lineáris regresszióval (*Vilhjalmsson, 2012*) és a haplotípus asszociációs tesztekkel (*Excoffier és Slatkin, 1995*) kapcsolatban az SNP and Variation Suite (SVS) szoftverrel (8.8.1-es verzió; Golden Helix, Bozeman, MT, USA) végeztük el. A vizsgálatban egy csúszó, öt markerből álló ablakon belüli haplotípusokra alkalmazott chinégyzet próbát használtunk. Az 5-SNP-s ablak elegendő markert ölel fel ahhoz, hogy a régiók LD (linkage disequilibrium) mintázatát leképezze (*Braz és mtsai., 2019*). Ezen haplotípusok kialakításához egy várható érték-maximalizáló (EM) algoritmust alkalmaztunk a következő paraméterekkel: maximális iterációk száma = 50, konvergencia-tolerancia = 0,0001. A $T_{\text{láb}}$ küszöbértékeit a következőképpen határoztuk meg: $F_{\text{st_marker}} \geq 0,07$; $-\log_{10}(p)$ a lineáris regresszióból ≥ 11 ; és $-\log_{10}(p)$ a haplotípus-tesztből ≥ 11 . Az SNP-k téves felfedezési arányának (FDR) 0,02 alatt kellett maradnia. Az $F_{\text{st_marker}}$ küszöbértéket úgy választottuk meg, hogy a két $T_{\text{láb}}$ csoport között a mérsékelt differenciálódás feletti értékkel bíró SNP-k kerüljenek be a vizsgálatba. A BTB-00549060 (BTA7), ARS-BFGL-NGS-106172 (BTA15) és ARS-BFGL-NGS-75316 (BTA21) markerek esetében a legközelebbi gének 1 MB-nál távolabb helyezkedtek el. A távolságokat a 1. kiegészítő táblázat tartalmazza (*Zsolnai és mtsai., 2026*). Referenciaként az ARS-UCD1.2 *B. taurus* genom térképet használtuk.

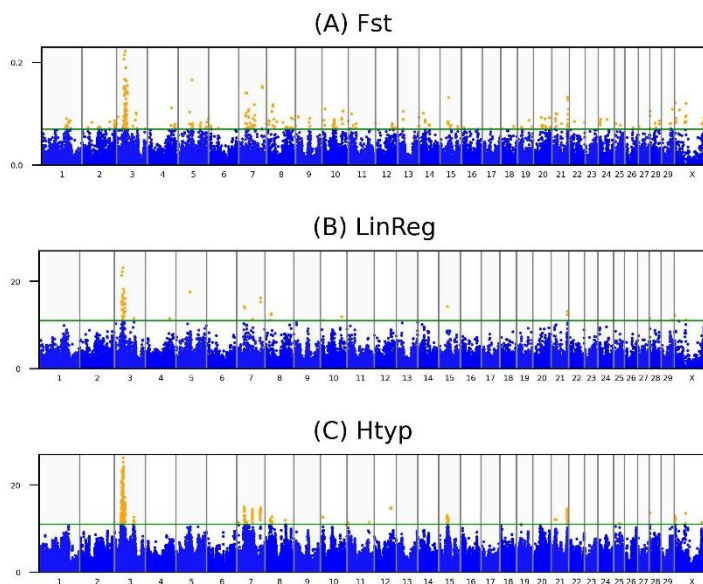
3. Eredmények és értékelésük

A $TÉ_{\text{Iáb_alacsony}}$ csoport átlagértéke és szórása $-0,50 \pm 0,26$ volt, a legkisebb és legnagyobb érték pedig $-1,58$, illetve $-0,2$ volt. A $TÉ_{\text{Iáb_magas}}$ csoport átlagértéke és szórása $1,12 \pm 0,16$ volt, a legkisebb és legnagyobb érték pedig $0,91$, illetve $1,73$ volt. Az állatok száma mind a magas, mind az alacsony csoportban 237 volt. Az elemzés 39 szignifikáns SNP-t azonosított, amelyek megfigyelt FDR-értékei $1,9 \times 10^{-21}$ és $1,0 \times 10^{-4}$ között mozogtak. A $TÉ_{\text{Iáb}}$ -hoz kapcsolódó SNP-eket a BTA-k 3, 7, 8, 15, 21 és X kromoszómákon azonosítottuk (1. kiegészítő táblázat, Zsolnai és mtsai., 2026). Az azonosított SNP-k maximális értéke 0,22 volt az $F_{\text{st_marker}}$ esetében, 23,1 a lineáris regresszió $-\log_{10}(p)$ esetében, és 26,3 a BTA 3-on végzett haplotípus-asszociációs tesztek $-\log_{10}(p)$ esetében. Az 1. táblázat áttekintést nyújt a kijelölt SNP-khez legközelebb eső gének tulajdonságairól, míg azok leírását az S1. kiegészítő táblázat tartalmazza (Zsolnai és mtsai., 2026). Az $F_{\text{st_marker}}$ értékek, a lineáris és haplotípus regressziók $-\log_{10}(p)$ pontszámai, a regressziós béta-együtthatók és a téves azonosítási arányok tekintetében lásd az S2. kiegészítő táblázatot (Zsolnai és mtsai., 2026). Emellett az allélfrekvenciák az S3. kiegészítő táblázatban találhatók (Zsolnai és mtsai., 2026). A Manhattan-diagramok az 1. ábrán láthatók.

1. táblázat. A $TÉ_{\text{Iáb}}$ -hoz kapcsolódó SNP-khez legközelebb eső gének listája, azok tulajdonságai és a hivatkozott szakirodalomban vizsgált fajok. Az SNP-k sorrendje a kromoszómán elfoglalt pozíciójukat követi

gén	tulajdonság	fajta
CD101	Expressziója különböző rákos megbetegedésekben a betegség állapotának és a terápiák hatékonyságának mutatójaként használható (Zhou és mtsai 2020).	ember
SLC22A15	A nagyfehér fajtában az izomfejlődés szelekciójának tárgya (Atrian-Afiani és mtsai 2023).	sertés
TCOF1	Részt vesz a születés előtti fejlődés során fellépő koponya-arc rendellenességek (Luo and Yu 2025) és az emlőrák kialakulásában (He és mtsai 2024).	ember
SYT6	Szerepet játszik az óriáspandák termékenységeinek szabályozásában (Guang és mtsai 2021).	panda
FAM19A3	Szabályozza a mikroglia/makrofág polarizációt és javítja az agyi ischaemia tüneteit (Shao és mtsai 2015).	egér
ST7L	A súlyos szepszisre vonatkozó hatása igazolt (Wang és mtsai 2024).	ember

gén	tulajdonság	fajta
<i>AMPD2</i>	Kapcsolatban áll a vázizom hidegstresszre adott reakciójával a kínai őshonos min fajtában (<i>Zhang és mtsai</i> 2022).	sértés
<i>CYB561D1</i>	Részt vesz a transzmembrán transzportban (<i>Asard és mtsai</i> 2013), kapcsolatban áll az autizmussal emberben (<i>Ning és mtsai</i> 2015). Tumorsuppresszorként azonosították egerekben (<i>Berczi és mtsai</i> 2010).	ember, egér
<i>RNPC3</i>	Kapcsolatban áll a hipopituitarizmussal és az elsődleges petefészek-elégtelenséggel nőstény egerekben (<i>Akin és mtsai</i> 2022).	egér
<i>SLC30A7</i>	Ezt a cinktranszportort klinikai ketózisban szenvedő tejelő tehenek kezelésében alkalmazták (<i>Chirivi és mtsai</i> 2025), és összefüggésbe hozták a zsíryanycsere és a kardiopulmonális funkciók javulásával, ami segítheti a tibeti sertések magaslati alkalmazkodását (<i>Yang és mtsai</i> 2024).	szarvasmarha, sertés
<i>PRR16</i>	Összefüggésbe hozható a duroc × lapály × nagyfehér keresztezett fajták hújának színével (<i>Li és mtsai</i> 2022).	sértés
<i>CSNK1A1</i>	Kulcsszerepet játszik az embrionális fejlődésben (<i>Ma és mtsai</i> 2023).	egér
<i>SLF1</i>	Kapcsolatban áll a kínai holstein tehenek tőgyjellemzőivel (<i>Nazar és mtsai</i> 2022).	szarvasmarha
<i>DENND4C</i>	Kapcsolatban áll az intramuszkuláris zsírtartalommal (<i>Sosa-Madrid és mtsai</i> 2020).	nyúl
<i>TECTA</i>	Kapcsolatba hozták az emberek hallásvesztésével (<i>Alde és mtsai</i> 2023).	ember
<i>PIK3C2A</i>	Részt vesz az egerek amiloid patológiájában (<i>Perez Garcia és mtsai</i> 2023).	egér
<i>SETD3</i>	A metilációs folyamat révén szerepet játszik az izommemóriában embereknél (<i>Seaborne és mtsai</i> 2018). Hiánya csökkentette az alom méretét egerekben (<i>Wilkinson és mtsai</i> 2019).	ember, egér
<i>RPA4</i>	Támogatja a sejt genomikai integritását fenntartó folyamatokat (<i>Haring és mtsai</i> 2010).	ember



A sorok az F_{st_marker} eredményeit (A), a lineáris regressziót (B) és a haplotípus-korrelációkat (C) ábrázolják. A zöld vonalak (küszöbértékek) felett elhelyezkedő narancssárga pontok azokat az SNP-ket jelölik, amelyeket a közös találatok azonosításához használtunk.

1. ábra. Manhattan-diagramok a $TÉ_{láb}$ esetében alkalmazott analitikai módszerek

Az általunk meghatározott markerek a kandidáns-gének közelében helyezkedtek el, a medián távolság 260 kilobázis volt; ez 338 kilobázisra nőtt, ha a BTA7, 15 és 21 kromoszómán azonosított markereket is figyelembe vesszük. Míg a szarvasmarhánál a kapcsolódás átlagos távolsága általában 50–100 kilobázis között mozog (*Bordbar és mtsai* 2024), és általában exponenciálisan csökken a távolság növekedésével, hosszú LD- régiókat is sikerült meghatározni. Ezeket a régiókat, amelyek 1–5 Mb-t ölelnek fel (*El Hou és mtsai* 2021), korábban francia szarvasmarhafajtánál dokumentálták. Ezért a szekvenálás után el kell végezni a kapcsoltsági egyenlőtlenség elemzését a meghatározott SNP-k és a *PRR16*, *TECTA*, *PIK3C2A* és *SETD3* génekben található variánsok között (*kiegészítő 1. táblázat*), amelyek egymástól több mint 1 Mb-ra helyezkednek el. A meghatározott SNP-k közelében található szomszédos szerkezeti variánsok a jelenlegi tanulmányban még nem kerültek feltárássra. A $TÉ_{láb}$ -hoz kapcsolódó SNP-khez legközelebb álló gének elsősorban a szöveti szerkezethez, az immunválaszhoz, az anyagcseréhez, a növekedéshez, a fejlődéshez, a transzportfolyamatokhoz és a jelátvitelhez kapcsolódnak (*2. táblázat*). Az azonosított gének rávilágítanak az immunrendszer, az energia- egyensúly és a sejtes jelátviteli folyamatok fontosságára, amelyek elengedhetetlenek a lábszövetek megfelelő növekedéséhez és integritásához. Az SLF gén, amelyet korábban már a tőgyjellemzőkkel hoztak

összefüggésbe (Nazar és mtsai., 2022), kapcsoltságot mutatott a $TÉ_{láb}$ -al is. Az alkalmazott algoritmusok segítségével szintén a $TÉ_{láb}$ -al kapcsolatos összefüggést mutattunk ki az *SLC22A15* és az *SLC30A7* gén esetében (BTA3) is.

2. táblázat. A $TÉ_{láb}$ -hoz kapcsolható SNP-khez legközelebb eső gének biológiai funkciók szerinti csoportosítása. Az azonos színnel jelölt gének különböző biológiai funkciókban vesznek részt

	szövetek szerkezete	immun- válasz	anyagcsere	Növekedés, fejlődés és differen- ciálódás	Transzport- folyamatok és jelátvitel	Közvetett élettani összefüggések
$TÉ_{láb}$	<i>TECTA</i> , <i>SLC22A15</i> , <i>PIK3C2A</i> , <i>PRR16</i> , <i>SETD3</i>	<i>CD101</i> , <i>ST7L</i> , <i>FAM19A3</i> , <i>CSNK1A1</i>	<i>DENND4C</i> , <i>SLC30A7</i> , <i>AMPD2</i> , <i>PRR16</i> , <i>SETD3</i>	<i>TCOF1</i> , <i>CSNK1A1</i> , <i>RPA4</i>	<i>CYB561D1</i> , <i>SLC22A15</i> , <i>CSNK1A1</i>	<i>SYT6</i> , <i>RNPC3</i> , <i>SLF1</i>

3.1. A $TÉ_{láb}$ -hoz kapcsolódó SNP-khez legközelebb álló gének

Szövetek szerkezete

A *TECTA* az extracelluláris mátrixban kifejtett aktivitása révén kapcsolódik a halálshoz (Alde és mtsai., 2023), de extracelluláris mátrix integritása ugyanolyan fontos szerepet játszik a láb kötőszövetében, például a bőrben, az ínszalagokban és az inakban (Legan és mtsai., 2014). Az izomfejlődéshez köthető *SLC22A15* (Atrian-Afiani és mtsai., 2023), ill. az izomtömeg szabályozásához kapcsolható QTL (Chen és mtsai., 2013) közelében található *PIK3C2A* fehérje közvetetten fejt ki hatását, mivel az izomfunkció és a végtag szerkezete befolyásolja a mozgást és a lábra ható mechanikai erőket.

Immunválasz

A szarvasmarha lába folyamatosan ki van téve a környezeti kórokozóknak (Garvey, 2022). A sejtek állapotában szerepet játszó fehérjék, mint a *CD101* (Zhou és mtsai., 2020) és az *ST7L* (Wang és mtsai., 2024), valamint az immunsejtek polarizációját szabályozó *FAM19A3* (Shao és mtsai., 2015) nagy jelentőséggel bírnak a láb azon képességében, hogy hatékonyan reagáljon olyan fertőzésekre, mint a lábfekély és a digitális dermatitis.

Anyagcsere

Az paták egészségének fenntartásához megfelelő anyagcsere és tápanyagellátás szükséges (Langova és mtsai., 2020). A *DENND4C* gén, amely az intramuszkuláris zsírtartalommal hozható összefüggésbe (Sosa-Madrid és mtsai., 2020), valamint

az SLC30A7, amely a ketózis kezelésében is alkalmazott (*Chirivi és mtsai., 2025*), zsíryanycserében részt vevő cink-transzporter (*Yang és mtsai., 2024*), rávilágít a lipidek és ásványianyagok bevitelének fontosságára a láb egészségének megőrzése szempontjából. Különösen a cink döntő fontosságú a keratinizáció, azaz a pataszaru képződésének folyamatában (*Langova és mtsai., 2020*). Az AMPD2 és a vázizom stresszre adott reakciója közötti összefüggés (*Zhang és mtsai., 2022*) arra utal, hogy a gén fontos szerepet játszik a szövetek anyagcsere-folyamataiban, amely kiterjedhet a perifériás területekre, például a végtagokra is.

Növekedés, fejlődés és differenciálódás

A TCOF1 részt vesz az arckoponya fejlődésében (*Luo és Yu, 2025*), amely a lábak csont- és porcképződésével párhuzamosan zajlik. A CSNK1A1 kulcsszerepet játszik az embrionális fejlődésben (*Ma és mtsai., 2023*) és különböző sejtszintű folyamatokban, amelyek potenciálisan magukban foglalják a paták növekedésében meghatározó hatású sejtdifferenciálódást is. Az RPA4 fenntartja a genom integritását (*Haring és mtsai., 2010*), ami alapvető fontosságú az összes aktívan osztódó sejt integritásának és működésének szempontjából.

Transzportfolyamatok és jelátvitel

Az olyan fehérjék, mint a CYB561D1, amely egy transzmembrán transzporter (*Asard és mtsai., 2013*), és az SLC22A15, egy transzporter (*Yee és mtsai., 2020*), kiemelik a molekulák és ionok sejtmembránon keresztüli mozgásának fontosságát a salakanyagok eltávolítása és a jelátvitel érdekében. A CSNK1A1 egy fehérje-kináz, amely részt vesz a foszforilációban (*Jiang és mtsai., 2018*), ill. kulcsfontosságú szabályozó szerepet tölt be a jelátviteli rendszerben, ezáltal a sejtek alapvető működését irányítja.

Közvetett élettani összefüggések

Míg az olyan fehérjék, mint az SYT6 és az RNPC3, közvetlenül kapcsolódnak a szaporodáshoz (*Guang és mtsai., 2021*) és az endokrin működéshez (*Akin és mtsai., 2022*), az állat általános élettani állapota – amelyet a szaporodási szervrendszer és az endokrin rendszer befolyásol – közvetett hatással lehet a lábak egészségi állapotára. Például az olyan anyagcsere-stressz, mint a ketózis, hajlamosíthatja a szarvasmarhákat a sántaságra (*Jukna és mtsai., 2024*).

4. Következtetések

Az eddig publikált GWAS-eredmények arra utalnak, hogy a láb egészségi állapotával, ill. a lábvég-betegségekkel szembeni ellenállóképességgel kapcsolatos ismeretek sikeresen felhasználhatók a genomikai szelekcióban. A fejlődéshez és

differenciálódáshoz (*TCOF1*, *CSNK1A1*, *RPA4*), transzportfolyamatokhoz és jelátvitelhez (*CYB561D1*, *SLC22A15*, *CSNK1A1*), szöveti szerkezethez (*TECTA*, *SLC22A15*, *PIK3C2A*), immunválaszhoz (*CD101*, *ST7L*, *FAM19A3*) és az anyagcseréhez (*DENND4C*, *SLC30A7*, *AMPD2*) kapcsolható gének úgy tűnik, hogy hatással vannak a $TÉ_{láb}$ értékeinek alakulására. Eredményeink további információval szolgálhatnak azoknál a genetikai projekteknél, amelyek a tejelő szarvasmarhák egészségének javítására összpontosítanak. A sűrűbb markertérképen alapuló további tanulmányok jelentősen javíthatják a tejelő szarvasmarhák $TÉ_{láb}$ értékeit.

6. Felhasznált irodalom

- Abdalla, I. M. – Lu, X. – Nazar, M. – Arbab, A. A. I. – Xu, T. – Yousif, M. H. – Mao, Y. – Yang, Z. (2021): Genome-Wide Association Study Identifies Candidate Genes Associated with Feet and Leg Conformation Traits in Chinese Holstein Cattle. *Animals* (Basel), 11. <https://doi.org/10.3390/ani11082259>
- Akin, L. – Rizzoti, K. – Gregory, L. C. – Corredor, B. – Le Quesne Stabej, P. – Williams, H. – Buonocore, F. – Mouilleron, S. – Capra, V. – McGlacken-Byrne, S. M. – Martos-Moreno, G. Á. – Azmanov, D. N. – Kendirci, M. – Kurtoglu, S. – Suntharalingham, J. P. – Galichet, C. – Gustincich, S. – Tasic, V. – Achermann, J. C. – Accogli, A. – Filipovska, A. – Tuilpakov, A. – Maghnie, M. – Gucev, Z. – Gonen, Z. B. – Pérez-Jurado, L. A. – Robinson, I. – Lovell-Badge, R. – Argente, J. – Dattani, M. T. (2022): Pathogenic variants in *RNPC3* are associated with hypopituitarism and primary ovarian insufficiency. *Genet. Med.*, 24. 384–397. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2021.09.019>
- Alde, M. – Cantarella, G. – Zanetti, D. – Pignataro, L. – La Mantia, I. – Maiolino, L. – Ferlito, S. – Di Mauro, P. – Cocuzza, S. – Lechien, J. R. – és mtsai. (2023): Autosomal Dominant Non-Syndromic Hearing Loss (DFNA): A Comprehensive Narrative Review. *Biomedicines*, 11. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11061616>
- Alvarenga, A. B. – Retallick, K. J. – Garcia, A. – Miller, S. P. – Byrne, A. – Oliveira, H. R. – Brito, L. F. (2023): Across-country genetic and genomic analyses of foot score traits in American and Australian Angus cattle. *Genet. Sel. Evol.*, 55. 76. <https://doi.org/10.1186/s12711-023-00850-x>
- Asard, H. – Barbaro, R. – Trost, P. – Berczi, A. (2013): Cytochromes b561: ascorbate-mediated trans-membrane electron transport. *Antioxid. Redox Signal.*, 19. 1026–1035. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.5065>
- Atrian-Afiani, F. – Berger, B. – Draxl, C. – Solkner, J. – Meszaros, G. (2023): Selective Sweeps in the Austrian Türopolje and Other Commercial Pig Populations. *Animals* (Basel), 13. <https://doi.org/10.3390/ani13243749>
- Berczi, A. – Desmet, F. – Van Doorslaer, S. – Asard, H. (2010): Spectral characterization of the recombinant mouse tumor suppressor 101F6 protein. *Eur. Biophys. J.*, 39. 1129–1142. <https://doi.org/10.1007/s00249-009-0564-4>
- Bordbar, F. – Jensen, J. – Wadood, A. A. – Yao, Z. (2024): Linkage Disequilibrium Decay in Selected Cattle Breeds. *Animals* (Basel), 14. <https://doi.org/10.3390/ani14223317>

- Braz, C. U. – Taylor, J. F. – Bresolin, T. – Espigolan, R. – Feitosa, F. L. B. – Carneiro, R. – Baldi, F. – de Albuquerque, L. G. – de Oliveira, H. N. (2019): Sliding window haplotype approaches overcome single SNP analysis limitations in identifying genes for meat tenderness in Nelore cattle. *BMC Genet.*, 20. 8. <https://doi.org/10.1186/s12863-019-0713-4>
- Butty, A. M. – Chud, T. C. S. – Cardoso, D. F. – Lopes, L. S. F. – Miglior, F. – Schenkel, F. S. – Cánovas, A. – Häfliger, I. M. – Drögemüller, C. – Stothard, P. – Malchiodi, F. – Baes, C. F. (2021): Genome-wide association study between copy number variants and hoof health traits in Holstein dairy cattle. *J. Dairy Sci.*, 104. <https://doi.org/10.3168/jds.2020-19879>
- Charfeddine, N. – Perez-Cabal, M. A. (2017): Effect of claw disorders on milk production, fertility, and longevity, and their economic impact in Spanish Holstein cows. *J. Dairy Sci.*, 100. <https://doi.org/10.3168/jds.2016-11434>
- Chen, S. – An, J. – Lian, L. – Qu, L. – Zheng, J. – Xu, G. – Yang, N. (2013): Polymorphisms in AKT3, FIGF, PRKAG3, and TGF-beta genes are associated with myofiber characteristics in chickens. *Poult. Sci.*, 92. <https://doi.org/10.3382/ps.2012-02766>
- Chirivi, M. – Cortes-Beltran, D. – Gandy, J. – Contreras, G. A. (2025): Oxylipin dynamics in dairy cows during clinical ketosis and after treatment with niacin and flunixin meglumine. *JDS Commun.*, 6. <https://doi.org/10.3168/jdsc.2024-0623>
- El Hou, A. – Rocha, D. – Venot, E. – Blanquet, V. – Philippe, R. (2021): Long-range linkage disequilibrium in French beef cattle breeds. *Genet. Sel. Evol.*, 53. <https://doi.org/10.1186/s12711-021-00657-8>
- Excoffier, L. – Slatkin, M. (1995): Maximum-likelihood estimation of molecular haplotype frequencies in a diploid population. *Mol. Biol. Evol.*, 12. <https://doi.org/10.1093/oxford-journals.molbev.a040269>
- Garvey, M. (2022): Lameness in Dairy Cow Herds: Disease Aetiology, Prevention and Management. *Dairy*, 3. <https://doi.org/10.3390/dairy3010016>
- Guang, X. – Lan, T. – Wan, Q. H. – Huang, Y. – Li, H. – Zhang, M. – Li, R. – Zhang, Z. – Lei, Y. – Zhang, L. – Zhang, H. – Li, D. – Li, X. – Li, H. – Xu, Y. – Qiao, M. – Wu, D. – Tang, K. – Zhao, P. – Lin, J.-Q. – Sahu, S. K. – Liang, Q. – Jiang, W. – Zhang, D. – Xu, X. – Liu, X. – Lisby, M. – Yang, H. – Kristiansen, K. – Liu, H. – Fang, S.-G. (2021): Chromosome-scale genomes provide new insights into subspecies divergence and evolutionary characteristics of the giant panda. *Sci. Bull. (Beijing)*, 66. <https://doi.org/10.1016/j.scib.2021.02.002>
- Haring, S. J. – Humphreys, T. D. – Wold, M. S. (2010): A naturally occurring human RPA subunit homolog does not support DNA replication or cell-cycle progression. *Nucleic Acids Res.*, 38. <https://doi.org/10.1093/nar/gkp1062>
- He, Q. – Hu, J. – Huang, H. – Wu, T. – Li, W. – Ramakrishnan, S. – Pan, Y. – Chan, K. M. – Zhang, L. – Yang, M. – Wang, X. – Chin, Y. R. (2024): FOSL1 is a key regulator of a super-enhancer driving TCOF1 expression in triple-negative breast cancer. *Epigenetics Chromatin*, 17. <https://doi.org/10.1186/s13072-024-00559-1>
- Jiang, S. – Zhang, M. – Sun, J. – Yang, X. (2018): Casein kinase 1alpha: biological mechanisms and theranostic potential. *Cell Commun. Signal.*, 16. <https://doi.org/10.1186/s12964-018-0236-z>
- Jukna, V. – Meškinytė, E. – Urbonavičius, G. – Bilskis, R. – Antanaitis, R. – Kajokienė, L. – Juozaitienė, V. (2024): Association of lameness prevalence and severity in early-lactation cows with milk traits, metabolic profile, and dry period. *Agriculture*, 14. <https://doi.org/10.3390/agriculture14112030>

- Langova, L. – Novotna, I. – Nemcova, P. – Machacek, M. – Havlicek, Z. – Zemanova, M. – Chrast, V. (2020): Impact of nutrients on the hoof health in cattle. *Animals (Basel)*, 10. <https://doi.org/10.3390/ani10101824>
- Legan, P. K. – Goodyear, R. J. – Morín, M. – Mencia, A. – Pollard, H. – Olavarrieta, L. – Korchagina, J. – Modamio-Hoybjør, S. – Mayo, F. – Moreno, F. – Moreno-Pelayo, M.-A. – Richardson, G. P. (2014): Three deaf mice: mouse models for TECTA-based human hereditary deafness reveal domain-specific structural phenotypes in the tectorial membrane. *Hum. Mol. Genet.*, 23. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddt646>
- Li, B. – Barden, M. – Kapsona, V. – Sánchez-Molano, E. – Anagnostopoulos, A. – Griffiths, B. E. – Bedford, C. – Dai, X. – Coffey, M. – Psifidi, A. – Oikonomou, G. – Banos, G. (2023): Single-step genome-wide association analyses of claw horn lesions in Holstein cattle using linear and threshold models. *Genet. Sel. Evol.*, 55. 16. <https://doi.org/10.1186/s12711-023-00784-4>
- Li, H. – Xu, C. – Meng, F. – Yao, Z. – Fan, Z. – Yang, Y. – Meng, X. – Zhan, Y. – Sun, Y. – Ma, F. – Yang, J. – Yang, M. – Yang, J. – Wu, Z. – Cai, G. – Zheng, E. (2022): Genome-wide association studies for flesh color and intramuscular fat in (Duroc × Landrace × Large White) crossbred commercial pigs. *Genes (Basel)*, 13. <https://doi.org/10.3390/genes13112131>
- Li, S. – Ge, F. – Chen, L. – Liu, Y. – Chen, Y. – Ma, Y. (2024): Genome-wide association analysis of body conformation traits in Chinese Holstein cattle. *BMC Genomics*, 25. 1174. <https://doi.org/10.1186/s12864-024-11090-8>
- Luo, M. – Yu, X. (2025): NBS1 facilitates preribosomal RNA biogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 122. e2422029122. <https://doi.org/10.1073/pnas.2422029122>
- Ma, Z. – Zheng, H. – Li, X. – Yu, B. – Peng, H. (2023): Knockdown of Csnk1a1 results in preimplantation developmental arrest in mice. *Theriogenology*, 198. 30–35. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2022.12.018>
- 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 (Basel)*, 12. <https://doi.org/10.3390/ani12192542>
- Ning, L. F. – Yu, Y. Q. – GuoJi, E. T. – Kou, C. G. – Wu, Y. H. – Shi, J. P. – Ai, L. Z. – Yu, Q. (2015): Meta-analysis of differentially expressed genes in autism based on gene expression data. *Genet. Mol. Res.*, 14. 2146–2155. <https://doi.org/10.4238/2015.March.27.1>
- Panigrahi, M. – Rajawat, D. – Nayak, S. S. – Jain, K. – Vaidhya, A. – Prakash, R. – Sharma, A. – Parida, S. – Bhushan, B. – Dutt, T. (2024): Genomic insights into key genes and QTLs involved in cattle reproduction. *Gene*, 917. 148465. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2024.148465>
- Perez Garcia, G. – Bicak, M. – Buros, J. – Haure-Mirande, J.-V. – Perez, G. M. – Otero-Pagan, A. – Gama Sosa, M. A. – De Gasperi, R. – Sano, M. – Gage, F. H. – Barlow, C. – Dudley, J. T. – Glicksberg, B. S. – Wang, Y. – Readhead, B. – Ehrlich, M. E. – Elder, G. A. – Gandy, S. (2023): Beneficial effects of physical exercise and an orally active mGluR2/3 antagonist prodrug on neurogenesis and behavior in an Alzheimer's amyloidosis model. *Front. Dement.*, 2. 1198006. <https://doi.org/10.3389/frdem.2023.1198006>
- Prakash, C. – Gaur, G. K. – D, R. P. – Sahoo, N. R. (2020): Distribution analysis of single nucleotide polymorphisms related to feet and legs and their association with lameness in Vrindavani cattle. *Trop. Anim. Health Prod.*, 52. 851–858. <https://doi.org/10.1007/s11250-019-02076-w>

- Seaborne, R. A. – Strauss, J. – Cocks, M. – Shepherd, S. – O'Brien, T. D. – van Someren, K. A. – Bell, P. G. – Murgatroyd, C. – Morton, J. P. – Stewart, C. E. – Sharples, A. P. (2018): Human skeletal muscle possesses an epigenetic memory of hypertrophy. *Sci. Rep.*, 8. 1898. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20287-3>
- Shao, Y. – Deng, T. – Zhang, T. – Li, P. – Wang, Y. (2015): FAM19A3, a novel secreted protein, modulates the microglia/macrophage polarization dynamics and ameliorates cerebral ischemia. *FEBS Lett.*, 589. 467–475. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2015.01.003>
- Sosa-Madrid, B. S. – Varona, L. – Blasco, A. – Hernandez, P. – Casto-Rebollo, C. – Ibanez-Escriche, N. (2020): The effect of divergent selection for intramuscular fat on the domestic rabbit genome. *Animal*, 14. <https://doi.org/10.1017/S1751731120001263>
- Sousa, L. P. B. J. – Pinto, L. F. B. – Cruz, V. A. R. – Oliveira, G. A., Jr. – Rojas de Oliveira, H. – Chud, T. S. – Pedrosa, V. B. – Miglior, F. – Schenkel, F. S. – Brito, L. F. (2024): Genome-wide association and functional genomic analyses for various hoof health traits in North American Holstein cattle. *J. Dairy Sci.*, 107. <https://doi.org/10.3168/jds.2023-23806>
- Suchocki, T. – Egger-Danner, C. – Schwarzenbacher, H. – Szyda, J. (2020): Two-stage genome-wide association study for the identification of causal variants underlying hoof disorders in cattle. *J. Dairy Sci.*, 103. <https://doi.org/10.3168/jds.2019-17542>
- Tarsani, E. – Li, B. – Anagnostopoulos, A. – Barden, M. – Griffiths, B. E. – Bedford, C. – Coffey, M. – Psifidi, A. – Oikonomou, G. – Banos, G. (2025): Genome-wide association studies of dairy cattle resistance to digital dermatitis recorded at four distinct lactation stages. *Sci. Rep.*, 15. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-92162-x>
- van der Spek, D. – van Arendonk, J. A. – Bovenhuis, H. (2015): Genome-wide association study for claw disorders and trimming status in dairy cattle. *J. Dairy Sci.*, 98. <https://doi.org/10.3168/jds.2014-8302>
- Wang, L. – Zhang, A. – Hu, Y. – Yang, W. – Zhong, L. – Shi, J. – Wang, Z. – Tao, Q. – Liang, Q. – Yao, X. (2024): Landscape of multiple tissues' gene expression pattern associated with severe sepsis: Genetic insights from Mendelian randomization and trans-omics analysis. *Life Sci.*, 358. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2024.123181>
- Wilkinson, A. W. – Diep, J. – Dai, S. – Liu, S. – Ooi, Y. S. – Song, D. – Li, T. M. – Horton, J. R. – Zhang, X. – Liu, C. – Trivedi, D. V. – Ruppel, K. M. – Vilches-Moure, J. G. – Casey, K. M. – Mak, J. – Cowan, T. – Elias, J. E. – Nagamine, C. M. – Spudich, J. A. – Cheng, X. – Carette, J. E. – Gozani, O. (2019): SETD3 is an actin histidine methyltransferase that prevents primary dystocia. *Nature*, 565. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0821-8>
- Yang, Y. – Yuan, H. – Yao, B. – Zhao, S. – Wang, X. – Xu, L. – Zhang, L. (2024): Genetic adaptations of the Tibetan pig to high-altitude hypoxia on the Qinghai-Tibet Plateau. *Int. J. Mol. Sci.*, 25. <https://doi.org/10.3390/ijms252011303>
- Yee, S. W. – Buitrago, D. – Stecula, A. – Ngo, H. X. – Chien, H. C. – Zou, L. – Koleske, M. L. – Giacomini, K. M. (2020): Deorphaning a solute carrier 22 family member, SLC22A15, through functional genomic studies. *FASEB J.*, 34. <https://doi.org/10.1096/fj.202001497R>
- Zhang, D. – Ma, S. – Wang, L. – Ma, H. – Wang, W. – Xia, J. – Liu, D. (2022): Min pig skeletal muscle response to cold stress. *PLoS One*, 17. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0274184>
- Zhou, J. – Wang, W. – Liang, Z. – Ni, B. – He, W. – Wang, D. (2020): Clinical significance of CD38 and CD101 expression in PD-1(+)CD8(+) T cells in patients with epithelial ovarian cancer. *Oncol. Lett.*, 20. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.11580>

Zsolnai, A. – Bognár, L. – Bene, S. A. – Kőrösi, Z. J. – Rózsa, L. – Szabó, F. – Anton, I. (2026): Effects of single-nucleotide polymorphisms on the estimated breeding values for feet in Holstein-Friesian cows in Hungary. *Animals*, 16. <https://doi.org/10.3390/ani16091299>

További internetes hivatkozások

Appendix 1 of Section 5 of the ICAR Guidelines - The standard trait definition for Dairy Cattle. Available online: <https://www.icar.org/Guidelines/05-Conformation-recording-Appendix-1.pdf> (accessed on 19 October 2024).

Golden Helix, B., MT, USA. Formulas and Theories. Available online: https://www.goldenhelix.com/docs/SVS/latest/svsmanual/formulas_theories.html (accessed on April 16).

Vilhjalmsson, B.J. mixmogam [Internet]. Available online: <https://github.com/bvilhjal/mixmogam> (accessed on July 21).

Szerzők/Authors

Zsolnai, Attila

<https://orcid.org/0000-0002-8382-1503>

Magyar Agrár- és Élettudományi Egyetem Kaposvár Campus

Hungarian University of Agriculture and Life Sciences Kaposvár Campus

H-7400 Kaposvár, Guba Sándor u. 40., e-mail: attila.zsolnai@gmail.com

Bognár, László

<https://orcid.org/0009-0004-7098-759X>

Holstein-fríz Tenyésztők Egyesülete

National Association of Hungarian Holstein Friesian Breeders

H-1134 Budapest, Lóportár u. 16., e-mail: bognar@holstein.hu

Bene, Szabolcs

<https://orcid.org/0000-0002-5113-4565>

Magyar Agrár- és Élettudományi Egyetem, Georgikon Campus Hungarian University of Agriculture and Life Sciences, Georgikon Campus

H-8360 Keszthely, Deák Ferenc utca 16., e-mail: bene.szabolcs@uni-mate.hu

Kőrösi, Zsolt Jenő

<https://orcid.org/0009-0004-6343-1227>

Holstein-fríz Tenyésztők Egyesülete

National Association of Hungarian Holstein Friesian Breeders

H-1134 Budapest, Lóportár u. 16., e-mail: korosi@holstein.hu

Rózsa, László

<https://orcid.org/0000-0001-6965-0720>

Magyar Agrár- és Élettudományi Egyetem, Georgikon Campus Hungarian University of Agriculture and Life Sciences, Georgikon Campus

H-8360 Keszthely, Deák Ferenc utca 16., e-mail: rozsa.laszlo@uni-mate.hu

Szabó, Ferenc

<https://orcid.org/0000-0002-5616-3349>

Széchenyi István Egyetem, Albert Kázmér Mosonmagyaróvári Kar

Széchenyi István University, Albert Kázmér Faculty of Mosonmagyaróvár

H-9200 Mosonmagyaróvár, Vár tér 2., e-mail: szabo.ferenc@sze.hu

Anton, István

<https://orcid.org/0000-0001-8099-6992>

Magyar Agrár- és Élettudományi Egyetem, Georgikon Campus Hungarian University of

Agriculture and Life Sciences, Georgikon Campus

H-8360 Keszthely, Deák Ferenc utca 16., e-mail: anton.istvan@uni-mate.hu

Érkezett/Recived: 2026. május 18.

Elfogadva/Accepted: 2026. május 25.



A cikkre a Creative Commons 4.0 standard licenc alábbi típusa vonatkozik: [CC-BY 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

The article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International license: [CC-BY 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)