

荷斯坦母牛生长激素受体基因 F279Y 突变 与产奶性状的关联分析

郭晓飞¹, 徐小兵², 李秋玲³, 冯涛², 狄冉¹,
刘秋月¹, 胡文萍¹, 王翔宇¹, 安永福⁴, 储明星^{1*}

- (1. 中国农业科学院北京畜牧兽医研究所, 农业部畜禽遗传资源与种质创新重点实验室, 北京 100193;
2. 北京市农林科学院畜牧兽医研究所, 北京 100097;
3. 廊坊师范学院生命科学学院, 廊坊 065000;
4. 河北省畜牧兽医研究所, 保定 071000)

摘要: 采用 PIRA-PCR 和 RFLP 法检测 204 头中国荷斯坦母牛生长激素受体 (growth hormone receptor, *GHR*) 基因 F279Y 突变, 并分析其与产奶性状的关系。结果在中国荷斯坦母牛中检测到 *GHR* 基因 F279Y 突变, 3 种基因型 TT、TA 和 AA 的频率分别为 0.461、0.495 和 0.044, 等位基因 T 和 A 的频率分别为 0.708 和 0.292。分析表明, AA 基因型个体 305 天产奶量显著高于 TA 和 TT 基因型 ($P<0.05$); TT 基因型个体乳脂率显著高于 AA 基因型个体 ($P<0.05$), 乳蛋白率极显著高于 TA 和 AA 基因型个体 ($P<0.01$)。A 等位基因对 305 天产奶量有正加性效应, 显性度相对较高; 而对其他 4 个乳成分性状有负加性效应, 显性度相对较低。等位基因 A 具有提高产奶量的效应, 等位基因 T 具有提高乳成分的效应。本研究初步表明 F279Y 突变可以用于中国荷斯坦牛产奶性状的标记辅助选择。

关键词: 荷斯坦母牛; 生长激素受体基因; F279Y 突变; 产奶性状

中图分类号: S823.2

文献标识码: A

文章编号: 1672-352X (2015)04-0515-05

Association between F279Y mutation of growth hormone receptor gene and milk production traits in Holstein cows

GUO Xiaofei¹, XU Xiaobing², LI Qiuling³, FENG Tao², DI Ran¹, LIU Qiuyue¹,
HU Wenping¹, WANG Xiangyu¹, AN Yongfu⁴, CHU Mingxing¹

- (1. Key Laboratory of Farm Animal Genetic Resources and Germplasm Innovation of Ministry of Agriculture, Institute of Animal Science, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Beijing 100193;
2. Institute of Animal Husbandry and Veterinary Medicine, Beijing Academy of Agriculture and Forestry Sciences, Beijing 100097;
3. College of Life Sciences, Langfang Teachers University, Langfang 065000;
4. Hebei Animal Science and Veterinary Medicine Institute, Baoding 071000)

Abstract: The F279Y mutation of the *GHR* gene was detected in 204 Chinese Holstein cows using primer-introduced restriction analysis-polymerase chain reaction (PIRA-PCR) and restriction fragment length polymorphism (RFLP). The F279Y mutation and three genotypes were identified in Chinese Holstein cows. Genotype frequency of TT, TA and AA was 0.461, 0.495 and 0.044, respectively. Allele frequency of T and A was 0.708 and 0.292, respectively. The relationship between the F279Y mutation and milk production traits in Holstein cows was analyzed using linear least squares model. Least squares mean of 305-day milk yield in individuals with AA genotype was significantly higher than that with TA ($P<0.05$) or TT ($P<0.05$). Least squares mean of fat percentage in individuals with TT genotype was significantly higher than that with AA ($P<0.05$). Least squares mean of protein percentage in individuals with TT genotype was significantly higher than that with TA ($P<0.01$) or AA ($P<0.01$). Allele A had a positive additive effect on 305-day milk yield with a higher dominance and had a negative additive effect on other four

收稿日期: 2014-12-08

基金项目: 中国农业科学院科技创新工程(ASTIP-IAS13), 国家科技支撑计划(2006BAD04A10)和廊坊师范学院博士基金(LSLB2014048)共同资助。

作者简介: 郭晓飞, 博士研究生。E-mail: guoxfnongda@163.com

* 通信作者: 储明星, 博士, 研究员, 博士生导师。E-mail: mxchu@263.net

milk composition traits with a lower dominance. A is the dominant allele for milk yield, while T is the dominant allele for milk composition. These results preliminarily indicated that the F279Y mutation of the *GHR* gene could be used in molecular marker-assisted selection programs of milk production traits in Holstein cows.

Key words: Holstein cows; *GHR* gene; F279Y mutation; milk production traits

生长激素受体(growth hormone receptor, GHR)是一种跨膜糖蛋白,是细胞因子、造血因子受体超家族成员之一。生长激素(growth hormone, GH)为生物大分子,本身不能直接穿透细胞膜,必须通过与靶细胞膜表面上的 GHR 结合,通过介导将信息传递到细胞内才能发挥生理学功能。牛 *GHR* 基因发生突变会导致其空间构象和功能改变,影响牛 GH 正常功能发挥,从而影响产奶、产肉等诸多性状^[1-3]。

Georges 等^[4]和 Arranz 等^[5]分别报道了奶牛 20 号染色体上存在影响产奶性状的数量性状基因座(quantitative trait loci, QTL)。Falaki 等^[6]报道 *GHR* 基因细胞内羧基端 *Taq* I 酶切多态性与意大利荷斯坦奶牛的乳蛋白率相关。Blott 等^[7]首次发现荷斯坦奶牛 *GHR* 基因 cDNA 序列第 836 位存在单核苷酸突变 T→A,该突变导致 *GHR* 跨膜区第 279 位的苯丙氨酸改变为酪氨酸(F279Y)。分析表明该突变位点可以解释奶牛 20 号染色体上影响产奶性状 QTL 的部分效应,与产奶量的增加、乳脂率和乳蛋白率的下降有显著关联。Viitala 等^[8]证实了芬兰爱尔夏牛该位点突变与乳脂率和乳蛋白率具有极强的相关性。上述研究均表明奶牛 *GHR* 基因 F279Y 突变与

产奶性状有极大的相关性。

本研究将 *GHR* 作为候选基因,利用引物中引入酶切位点-聚合酶链式反应(primer-introduced restriction analysis-polymerase chain reaction, PIRA-PCR)和限制性片段长度多态(restriction fragment length polymorphism, RFLP)方法检测中国荷斯坦母牛 *GHR* 基因的 F279Y 突变,分析该突变与产奶性状的相关性,以期为我国奶牛的分子育种提供依据。

1 材料与方法

1.1 材料

204 头荷斯坦母牛(它们分别是 5 头公牛的后代)血样分别采自河北省 3 个奶牛场,其中 1 号奶牛场 86 头、2 号奶牛场 60 头、3 号奶牛场 58 头。颈静脉采血,所采血样均为 10 mL·头⁻¹,柠檬酸葡萄糖抗凝,-20℃冻存。用酚氯仿抽提法提取基因组 DNA,溶于 TE 缓冲液(10 mmol·L⁻¹ Tris-HCl (pH 8.0), 1 mmol·L⁻¹ EDTA (pH 8.0)),4℃保存。记录母牛的牛号、父号以及第一泌乳期的 305 天的产奶量、乳脂率、乳脂量、乳蛋白率和乳蛋白量。第一泌乳期 5 个产奶性状的表型值描述性统计量见表 1。

表 1 第一泌乳期 5 个产奶性状表型值描述性统计量

Table 1 Descriptive statistics of phenotypic values for five milk production traits in the first lactation

项目 Item	305 天的产奶量/kg 305-day milk yield	乳脂率/% Fat percentage	乳脂量/kg Fat yield	乳蛋白率/% Protein percentage	乳蛋白量/kg Protein yield
平均值 Mean	7540.01	3.93	308.27	3.15	258.26
标准差 SD	600.14	0.42	60.21	0.17	38.63

1.2 主要试剂

Taq DNA 聚合酶、dNTPs、DNA 回收和克隆试剂盒等均购自北京天根生物技术有限公司。*Ssp* I 限制性内切酶购自纽英伦生物技术(北京)有限公司。

1.3 PCR 引物设计和 PCR 扩增

利用 Fontanesi 等^[9]报道的引物,即在上游引物中引入一个 *Ssp* I 限制性内切酶的酶切位点(3'端起第 4 个碱基 T→A)。引物序列分别为: F: 5'-AATAC TTGGGCTAGCGACAATAT-3'; R: 5'-ACGTTCTGT GTTATGA-3'。预期扩增片段为 182 bp。引物由上海英骏生物技术有限公司合成。

PCR 扩增反应采用 25 μL 体系,反应液的组成为 10×PCR Buffer (不含 Mg²⁺) 2.5 μL、2.5 mmol·L⁻¹

dNTP 2.0 μL、25 mmol·L⁻¹ MgCl₂ 1.0 μL、10 pmol·μL⁻¹ 上、下游引物各 1.0 μL、2.5 U·μL⁻¹ *Taq* DNA 聚合酶 0.5 μL、50 ng·μL⁻¹ DNA 模板 3.0 μL,加超纯水至 25 μL。PCR 扩增条件为: 94℃预变性 5 min; 94℃变性 30 s, 61℃退火 30 s、72℃延伸 15 s, 32 个循环; 72℃延伸 8 min, 4℃保存。PCR 产物在 1.5%的琼脂糖凝胶上进行电泳(含溴化乙锭染色液),用凝胶成像仪检测扩增结果。

1.4 PCR-RFLP

RFLP 反应体系为 15 μL,其中 PCR 产物 5.0 μL, 5.0 U·μL⁻¹ 限制性内切酶 *Ssp* I 0.5 μL, 酶切缓冲液 1.5 μL, 加超纯水至 15 μL。37℃水浴 2~3 h。酶切产物在 3%的琼脂糖凝胶上进行电泳(含溴化乙锭染

色液), 用 AlphaImager™ 2200 and 1220 Documentation and Analysis Systems (Alpha Innotech Corporation, San Leandro, CA, USA) 检测酶切结果, 记录基因型。

1.5 克隆测序

对 PCR-RFLP 分析后不同基因型纯合个体的 PCR 产物用 DNA 片段快速纯化回收试剂盒纯化, 连接到 pGEM-T Easy 载体, 并转化大肠杆菌 (*Escherichia coli*) TOP10 菌株, 酶切鉴定后在 3730 (ABI) 测序仪上测序。测序反应由北京诺赛基因组研究中心有限公司完成。

1.6 统计分析

配合下列模型进行最小二乘方差分析, 比较奶牛产奶性状在基因型之间的差异:

$$y_{ijkl} = \mu + H_i + S_j + G_k + e_{ijkl}$$

其中, y_{ijkl} 为奶牛产奶性状的测定值; μ 为群体平均值; H_i 为第 i 个牛场的固定效应, i 为 1, 2, 3; S_j 为第 j 头公牛的固定效应, j 为 1, 2, 3, 4, 5; G_k 为 *GHR* 基因第 k 种基因型的固定效应, k 为 1, 2, 3; e_{ijkl} 为随机残差效应。用 SAS(6.12 版) 的 GLM (general linear model) 过程完成。

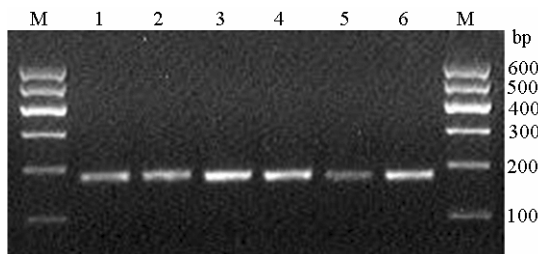
2 结果与分析

2.1 PCR 扩增

对 3 个牛场中国荷斯坦母牛的 *GHR* 基因进行扩增, 获得片段长度与预期大小一致且特异性好, 可以直接进行 RFLP 分析。引物的扩增结果见图 1。

2.2 RFLP 检测

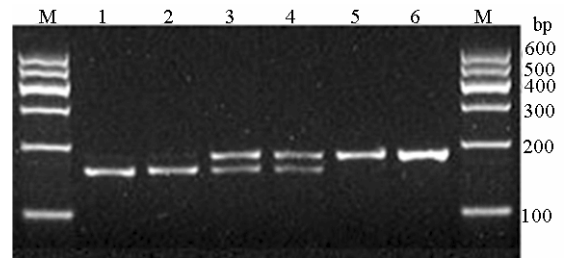
用 *Ssp* I 限制性内切酶对 PCR 扩增产物进行酶切, 酶切产物用 3% 琼脂糖凝胶电泳检测。结果发现扩增片段存在酶切多态, 共发现 3 种基因型, 对应的条带大小分别为: TT 型(158 bp/158 bp)、TA 型(182 bp/158 bp)和 AA 型(182 bp/182 bp), 见图 2。在所检测的 204 头母牛中, 纯合子 TT 型有 94 头, 杂合子 TA 型有 101 头, 纯合子 AA 型有 9 头。TT、TA 和 AA 的基因型频率分别为 0.461、0.495 和 0.044, 等位基因 T 和 A 的频率分别为 0.708 和 0.292。



1~6: PCR product; M: 600 bp DNA marker I

图 1 引物的 PCR 产物

Figure 1 PCR products of primers



1,2: TT genotype; 3,4: TA genotype; 5,6: AA genotype; M: 600 bp DNA marker I

图 2 *GHR* 基因 *Ssp* I 酶切结果

Figure 2 Digestion of *GHR* gene with *Ssp* I

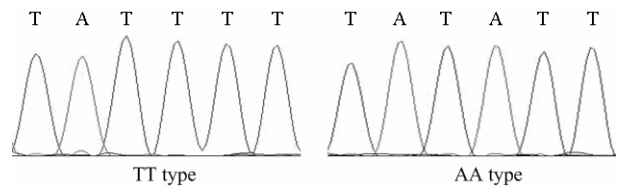


图 3 牛 *GHR* 基因不同基因型序列比较

Figure 3 Sequence comparison of different genotypes of bovine *GHR* gene

2.3 序列分析

取 TT 和 AA 2 种基因型的 PCR 产物进行克隆测序, 结果发现 TT 型与牛 *GHR* 基因(GenBank 登录号 NM_176608)序列一致, 定义为野生型, 在 AA 型的测序图中发现第 836 处有一个 T→A 的单碱基突变(图 3)。推导出扩增片段编码的氨基酸序列, 与野生型相比第 279 位的密码子由 TTT 突变为 TAT, 氨基酸由苯丙氨酸改变为酪氨酸(F279Y)。

2.4 F279Y 突变与产奶性状的关联

5 个产奶性状(305 天产奶量、乳脂量、乳脂率、乳蛋白量和乳蛋白率)的最小二乘平均值±标准误差和基因效应见表 2。

可见, F279Y 突变与 305 天产奶量 ($P < 0.05$)、乳脂率 ($P < 0.05$) 和乳蛋白率 ($P < 0.01$) 关联显著。AA 基因型个体 305 天产奶量显著高于 TA 和 TT 基因型 ($P < 0.05$); TT 基因型个体的乳脂率显著高于 AA 基因型 ($P < 0.05$); TT 基因型乳蛋白率个体极显著高于 TA 和 AA 基因型的 ($P < 0.01$), TA 基因型乳蛋白率极显著高于 AA 基因型的 ($P < 0.01$); 3 种基因型在乳脂量和乳蛋白量上差异均不显著 ($P > 0.05$)。A 等位基因对于 305 d 产奶量具有正加性效应, 且显性度相对较高; 而对于其他 4 种乳成分性状具有负的加性效应, 且显性度相对较低。等位基因 A 具有提高产奶量效应, 等位基因 T 具有提高乳成分效应。卡方适合性检验结果显示 $\chi^2 = 8.02$ ($P = 0.018 < 0.05$), 表明该群体处于 Hardy-Weinberg 不平衡状态。

表 2 荷斯坦母牛 *GHR* 基因型与产奶性状的关联性Table 2 Association between different *GHR* genotype and milk production traits in Holstein cows

基因型 Genotype	数量/头 Number	基因型频率 Genotypic frequency	性状 Trait				
			305 天的产奶量/kg 305-day milk yield	乳脂量/kg Fat yield	乳脂率/% Fat percentage	乳蛋白量/kg Protein yield	乳蛋白率/% Protein percentage
TT	94	0.461	7500.4 ^b ±65.2	310.45±4.12	3.98 ^a ±0.04	261.15±4.01	3.20 ^A ±0.02
TA	101	0.495	7540.2 ^b ±60.4	306.73±3.97	3.90 ^{ab} ±0.03	256.43±3.86	3.12 ^B ±0.01
AA	9	0.044	7951.6 ^a ±96.5	302.84±5.13	3.71 ^b ±0.06	248.54±4.95	3.02 ^C ±0.03
效应 Effect	加性效应 Additive effect		225.6	-3.805	-0.135	-6.305	-0.09
	显性效应 Dominance effect		-185.8	0.085	0.055	1.585	0.01
	显性度 Degree of dominance		-0.82	-0.02	-0.41	-0.25	-0.11

注: 小写字母代表同列中数值在 $P<0.05$ 水平上差异显著; 大写字母代表同列中数值在 $P<0.01$ 水平上差异显著。

Note: Least square mean with different small letter superscripts in the same column differs significantly ($P<0.05$); least square mean with different capital letter superscripts in the same column differs high significantly ($P<0.01$).

3 讨论

3.1 牛 *GHR* 基因多态性

GHR 在 GH 发挥生理效应的过程中起到了至关重要的作用。*GHR* 含量的多少和该基因碱基序列发生突变都可能影响 GH 正常功能的发挥, 通过影响信号转导最终影响到产奶、产肉等许多性状^[10-11]。因此, 将 *GHR* 基因作为家畜生产性状的重要功能候选基因, 对反刍类动物育种有很大意义^[12]。Falaki 等^[6]报道在编码荷斯坦公牛 *GHR* 基因细胞内羧基端 DNA 序列中发现了 6 个 *Taq* I 的酶切片段, 共 9 种 RFLP-*Taq* I 基因型, 其中 5.7 kb 和 5.4 kb 片段与其后代乳蛋白率极显著相关。Moisio 等^[13]研究芬兰本地奶牛和商品化的奶牛 *GHR* 基因 cDNA 3'侧翼区时发现存在 3 个缺失突变和 1 个单核苷酸突变, 呈现出 311、320 和 325 bp 3 种长度的变异(*GHR*₃₁₁、*GHR*₃₂₀ 和 *GHR*₃₂₅)和一个 C+2313G 的单碱基替代多态性, 其中 *GHR*₃₂₀ 和 *GHR*₃₂₅ 普遍存在于芬兰商品化奶牛品种中, *GHR*₃₁₁ 则广泛存在于当地品种中。Aggrey 等^[14]对荷斯坦牛的研究发现 *GHR* 基因 5'端的侧翼区存在一个 *Alu* I 酶切位点, *Alu* I (+/+) 型公牛与 *Alu* I (-/-) 型个体相比, 具有极高的乳脂肪估计育种值($P\leq 0.016$), 认为 *Alu* I 的多态性可以用于奶牛的标记辅助选择。Ge 等^[15]在牛 *GHR* 基因第 10 外显子发现了 4 个 SNP, 分别是 T76C、G200A、T229C 和 A257G, 其中 G200A 和 A257G 引起了氨基酸的替代, 分别为 Ala→Thr 和 Ser→Gly, 另外 2 个发生无义突变。Maj 等^[16]采用 RFLP 对牛 *GHR* 基因 5'端进行了多态性分析, 分别用 *Fnu*4H I /*Tse* I 和 *Sau*96 I 酶切后发现了 2 个 SNP, 一个位于 P1 启动子上游的 LINE-1 反转录转座子内(-1104 bp), 另一个位于 P1 启动子内(-262 bp), 两处都发生了 C/T

替换。Viitala 等^[8]报道牛 *GHR* 基因第 8 外显子存在 F279Y 突变, 此外还在第 10 外显子发现了 N528T、A541S 和 S555G 突变。Fontanesi 等^[9]报道 *GHR* 基因 F279Y 突变在意大利乳用牛和乳肉兼用牛群体中基因频率存在显著差异, 意大利荷斯坦牛 F 等位基因频率为 0.727, 显著低于 Rendena 牛($P<0.05$), 极显著低于意大利棕牛(0.947)、意大利西门塔尔牛(0.909)、新泽西牛(0.947)、Reggiana 牛(0.921)和 Modenese 牛(0.924) ($P<0.001$)。马妍等^[17]报道在 1145 头中国荷斯坦母牛中检测到 F279Y 突变, F 等位基因频率为 0.639。本研究在 204 头中国荷斯坦母牛中也检测到 F279Y 突变, F 等位基因频率为 0.708, 与前人研究基本一致。

3.2 *GHR* 基因 F279Y 突变与产奶性状的关系

GHR 基因是牛 20 号染色体上与乳脂肪率显著相关的 QTL^[18]。Blott 等^[7]在研究 *GHR* 基因 F279Y 突变产生的 3 种基因型(TT、TA 和 AA)对荷兰荷斯坦公牛女儿产量离差(daughter yield deviation, DYD)(I 组)、新西兰荷斯坦公牛 DYD(II 组)、新泽西公牛 DYD(III 组)、新西兰荷斯坦母牛泌乳值(lactation value, LV)(IV 组)、新泽西母牛泌乳值(V 组)的效应时发现, 该突变对 5 个群体产奶性状的影响非常相似; 其中对乳蛋白率减少的效应最显著($P<0.01$), TA 基因型与 TT 基因型相比, 5 个群体分别降低了 3.3%、10%、13%、10%和 13%, AA 基因型与 TT 基因型相比, 5 个群体分别降低了 6%、17%、30%、19%和 10%; 对乳脂率减少也有影响($P<0.01$), TA 基因型与 TT 基因型相比, 5 个群体分别降低了 6%、13%、19%、14%和 28%, AA 基因型与 TT 基因型相比, 5 个群体分别降低了 14%、20%、68%、31%和 33%; 对产奶量具有增加效应, TA 基因型与 TT 基因型相比, 5 个群体分别增加了

67、89、112、87 和 162 kg, AA 基因型与 TT 基因型相比, 5 个群体分别增加了 128、68、441、99 和 59 kg, 除 IV 组未达到差异显著水平($P=0.17$)外, 其他 4 组均达到差异极显著水平($P<0.01$); 对乳脂肪量的影响不显著, 但呈现出减少的趋势, TA 基因型与 TT 基因型相比, 除 III 组增加 0.1 kg 外, 其余 4 个群体分别降低了 1.4、1.5、1.3 和 2.1 kg, AA 基因型与 TT 基因型相比, 5 个群体分别降低了 4.1、5.2、2.3、8.3 和 8.3 kg; 对乳蛋白量的影响也不显著, TA 基因型与 TT 基因型相比, I、II 和 IV 组分别降低了 0.1、1 和 0.6 kg, III 和 V 组分别增加了 0.3 和 1.2 kg, AA 基因型与 TT 基因型相比, I 和 III 组分别增加了 0.2 和 6.3 kg, II、IV 和 V 组分别减少了 4.4、3.1 和 1.4 kg。Viitala 等^[8]对芬兰爱尔夏奶牛 *GHR* 基因突变和产奶性状的关系进行了研究, 发现在第一泌乳期和随后泌乳期中 *GHR* 基因 F279Y 突变都显著影响乳蛋白率和乳脂率。在第一泌乳期中, 和 AA 基因型相比, TT 和 TA 基因型对乳蛋白量、乳脂肪量、乳蛋白率和乳脂肪率均具有增加效应, 其中 TT 基因型对乳蛋白率和乳脂肪率的增加效应高于 TA 基因型, 对乳蛋白量和乳脂肪量的增加效应基本相同, 而 TT 和 TA 基因型对产奶量都具有降低效应, TT 基因型对产奶量的降低效应大于 TA 基因型。在随后泌乳期中该突变的各种基因型对产奶性状的影响与第一泌乳期一致, 总体上呈现出 F279Y 突变对乳蛋白的影响要超过对乳脂肪的影响。马妍等^[17]报道 F279Y 突变与中国荷斯坦母牛 305 天产奶量 ($P<0.05$)、乳脂率 ($P<0.05$) 和乳蛋白率 ($P<0.01$) 关联显著; A 是提高产奶量的优势等位基因, T 是提高乳成分的优势等位基因。Waters 等^[19]对 848 头荷斯坦-弗里生牛 *GHR* 基因变异与生产性能的关系进行了研究, 结果也发现 F279Y 突变 A 等位基因可显著提高产奶量 ($P<0.001$), 但对乳脂肪量 ($P<0.05$)、乳脂肪率 ($P<0.001$) 和乳蛋白率 ($P<0.001$) 存在不同程度的负效应。

参考文献:

- [1] 邓利, 张为民, 林浩然. 生长激素受体的研究进展[J]. 动物学研究, 2001, 22(3): 226-230.
- [2] 高雪, 许尚忠, 张英汉. 牛生长激素受体基因遗传变异研究[J]. 中国农学通报, 2005, 21(8): 10-12, 18.
- [3] 陈宝定, 李琦华, 李丽红, 等. 生长激素与生长激素受体基因的表达[J]. 中国畜牧兽医, 2007, 34(11): 52-54.
- [4] Georges M, Nielsen D, Mackinnon M, et al. Mapping quantitative trait loci controlling milk production in dairy cattle by exploiting progeny testing[J]. Genetics, 1995, 139(2): 907-920.
- [5] Arranz J J, Coppeters W, Berzi P, et al. A QTL affecting milk yield and composition maps to bovine chromosome 20: a confirmation [J]. Animal Genetics, 1998, 29(2): 107-115.
- [6] Falaki M, Gengler N, Sneyers M, et al. Relationships of polymorphisms for growth hormone and growth hormone receptor genes with milk production traits for Italian Holstein-Friesian bulls[J]. Journal of Dairy Science, 1996, 79(8): 1446-1453.
- [7] Blott S, Kim J J, Moisiso S, et al. Molecular dissection of a quantitative trait locus: a phenylalanine-to-tyrosine substitution in the transmembrane domain of the bovine growth hormone receptor is associated with a major effect on milk yield and composition [J]. Genetics, 2003, 163(1): 253-266.
- [8] Viitala S, Szyda J, Blott S, et al. The role of the bovine growth hormone receptor and prolactin receptor genes in milk, fat and protein production in Finnish Ayrshire dairy cattle[J]. Genetics, 2006, 173(4): 2151-2164.
- [9] Fontanesi L, Scotti E, Tazzoli M, et al. Investigation of allele frequencies of the growth hormone receptor (*GHR*) F279Y mutation in dairy and dual purpose cattle breeds[J]. Italian Journal of Animal Science, 2007, 6(4): 415-420.
- [10] 孙逊, 朱尚权. 生长激素受体的结构、功能及其信号途径[J]. 国外医学: 生理、病理科学与临床分册, 1999, 19(1): 9-14.
- [11] Zhou Y, Jiang H. A milk trait-associated polymorphism in the bovine growth hormone receptor gene does not affect receptor signaling[J]. Journal of Dairy Science, 2006, 89(5): 1761-1764.
- [12] 季香, 马月辉, 叶绍辉, 等. 反刍动物生长激素受体基因的研究进展[J]. 草食家畜, 2006 (2): 27-31.
- [13] Moisiso S, Elo K, Kantanen J, et al. Polymorphism within the 3' flanking region of the bovine growth hormone receptor gene[J]. Animal Genetics, 1998, 29(1): 55-57.
- [14] Aggrey S E, Yao J, Sabour M P, et al. Markers within the regulatory region of the growth hormone receptor gene and their association with milk-related traits in Holsteins[J]. Journal of Heredity, 1999, 90(1): 148-151.
- [15] Ge W, Davis M E, Hines H C, et al. Single nucleotide polymorphisms detected in exon 10 of the bovine growth hormone receptor gene[J]. Journal of Animal Science, 2000, 78(8): 2229-2230.
- [16] Maj A, Pareek C S, Klauzińska M, et al. Polymorphism of 5'-region of the bovine growth hormone receptor gene[J]. Journal of Animal Breeding and Genetics, 2005, 122(6): 414-417.
- [17] 马妍, 贾晋, 张毅, 等. 荷斯坦牛 *GHR* 基因多态与产奶性状关联分析[J]. 畜牧兽医学报, 2009, 40(8): 1186-1190.
- [18] Wang X, Wurmser C, Pausch H, et al. Identification and dissection of four major QTL affecting milk fat content in the German Holstein-Friesian population[J]. PLoS ONE, 2012, 7(7): e40711.
- [19] Waters S M, McCabe M S, Howard D J, et al. Associations between newly discovered polymorphisms in the *Bos taurus* growth hormone receptor gene and performance traits in Holstein-Friesian dairy cattle[J]. Animal Genetics, 2011, 42(1): 39-49.