

Zeitschrift: Schweizer Archiv für Tierheilkunde SAT : die Fachzeitschrift für Tierärztinnen und Tierärzte = Archives Suisses de Médecine Vétérinaire
ASMV : la revue professionnelle des vétérinaires

Herausgeber: Gesellschaft Schweizer Tierärztinnen und Tierärzte

Band: 139 (1997)

Heft: 11

Artikel: Ein molekularer Test für den Nachweis des E.-coli-F18-Rezeptors : ein Durchbruch im Kampf gegen Ödemkrankheit und Absetzdurchfall beim Schwein

Autor: Vögeli, P. / Meijerink, E. / Fries, R.

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-593114>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

Download PDF: 06.02.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

Institut für Nutztierwissenschaften, Gruppe Züchtungsbiologie¹, ETH, Zürich, Lehrstuhl für Tierzucht der Technischen Universität München², Freising-Weihenstephan und Institut für Veterinär bakteriologie³, Universität Zürich

Ein molekularer Test für den Nachweis des *E.-coli*-F18-Rezeptors: ein Durchbruch im Kampf gegen Ödemkrankheit und Absetzdurchfall beim Schwein

P. Vögeli¹, E. Meijerink¹, R. Fries², S. Neuenschwander¹, N. Vorländer³, G. Stranzinger¹, H.U. Bertschinger³

Zusammenfassung

Ödemkrankheit und Absetzdurchfall beim Schwein können nur dann entstehen, wenn eine Besiedlung des Darmes mit toxinogenen *Escherichia* (*E.*) *coli*-Bakterien verschiedener Serotypen stattfindet. Die Besiedlung beruht auf einer spezifischen Bindung zwischen adhäsiven Fimbrien der Bakterien und Rezeptoren auf den Darmzellen. Der Nachweis dieser Rezeptoren ermöglicht die Unterscheidung zwischen phänotypisch empfänglichen und resistenten Tieren. Direkte Sequenzierung des α -(1,2)-Fucosyltransferasegens (*FUT1*) von je einem auf Besiedlung mit Fimbrien-18 (F18)-*E.-coli*-empfänglichen und resistenten Schweines zeigte eine Mutation bei Basenpaar 307 (M307). Die in Schweizer Landrasse- und Edelschweinefamilien untersuchte Mutation war eng mit dem Locus gekoppelt, der die Resistenz und Empfänglichkeit auf *E.-coli*-F18-Adhäsion (*ECF18R*) kontrolliert. Durch die Bestimmung der *FUT1*(M307)-Mutation können daher adhäsionsempfindliche Tiere entdeckt und aus einer Population ausgeschaltet werden. Die Mutation kommt auch in unterschiedlicher Frequenz beim Duroc-, Hampshire- und Piétrainschwein vor.

Schlüsselwörter: Schwein – Ödemkrankheit und Absetzdurchfall – *Escherichia coli* – F18-Rezeptoren – α -(1,2)-Fucosyltransferasegen – genetische Resistenz

A molecular test for the identification of *E. coli* F18 receptors: a break-through in the battle against porcine oedema disease and post-weaning diarrhoea

Oedema disease and post-weaning diarrhoea in swine are associated with the colonization of the intestine with toxigenic *Escherichia* (*E.*) *coli* bacteria of various serotypes. Colonization depends on specific binding between adhesive fimbriae and receptors on the enterocytes. The demonstration of these receptors allows the identification of susceptible and resistant pigs. Direct sequencing of the α (1,2) fucosyltransferase gene (*FUT1*) in swine being either susceptible or resistant to adhesion by F18 fimbriated *E. coli* revealed a mutation at basepair 307 (M307). Analysis of the mutation in Swiss Landrace and Large White families showed close linkage with the locus controlling resistance and susceptibility to *E. coli* F18 adhesion (*ECF18R*). The *FUT1*(M307) mutation is a good marker for selection of *E. coli* of F18 adhesion resistant animals. The mutation is found with variable frequencies in Duroc, Hampshire and Pietrain pigs as well.

Key words: pig – oedema disease and post-weaning diarrhoea – *Escherichia coli* – F18 receptor gene – α (1,2) fucosyltransferase gene – genetic resistance

Einleitung

Die Ödemkrankheit (Enterotoxämie) und die durch enterotoxinogene *Escherichia (E.) coli* verursachten Diarrhöen zählen zu den wichtigsten Infektionskrankheiten bei Absetz- und neonatalen Ferkeln. Die Erkrankungen werden durch *E.-coli*-Stämme verschiedener Serogruppen hervorgerufen, die den Darm des Tieres besiedeln und durch Toxinfreisetzung den Wirtsorganismus schädigen. Für die Besiedlung des Darmes sind spezielle Adhäsionsmechanismen verantwortlich. Die Bakterien besitzen auf ihrer Oberfläche Fimbrien (z.B. F18 oder F4) (Sellwood et al., 1974; Bertschinger et al., 1990; Rippinger et al., 1995), die das Haften an der Darmschleimhaut ermöglichen und damit den Abtransport der Bakterien mit dem Darminhalt verhindern. Die Haftstellen werden als Rezeptoren bezeichnet. Nur die Bindung zwischen Fimbrien und Rezeptoren ermöglicht eine Kolonisation des Darmes.

Genetische Studien zeigten, dass die Empfänglichkeit zur Besiedlung mit F18ab-*E.-coli*-Bakterien durch den Wirt genetisch kontrolliert ist und dominant vererbt wird (Bertschinger et al., 1993). Das empfängliche Allel wird mit *B* und das resistente mit *b* bezeichnet. Der *E.-coli*-F18-Rezeptorlocus (ECF18R) ist auf dem Schweinechromosom 6 (SSC6) lokalisiert, basierend auf enger Kopplung mit dem S-Blutgruppenlocus und andern Loci der Halothan-Kopplungsgruppe auf SSC6 (Vögeli et al., 1996). Aus der Literatur ist bekannt, dass kohlenhydrathaltige Strukturen von Blutgruppenantigenen als Rezeptoren für pathogene Mikroorganismen fungieren können (Svenson et al., 1983; Borén et al., 1993). Gene, die Fucosyl- und Glycosyltransferasen kodieren und an der Bildung von blutgruppenspezifischen Kohlenhydratstrukturen beteiligt sind, stellen daher gute Kandidatengene für die genetische Kontrolle der bakteriellen Besiedlung durch den Wirt dar. Aus diesen Überlegungen klonierten und sequenzierten wir das α -(1,2)-Fucosyltransferase- (*FUT1*)-Kandidatengen (Meijerink et al., 1997), da dieses in der Halothan-Kopplungsgruppe auf SSC6 liegt und für die Adhäsion/Nichtadhäsion von F18-positiven *E.-coli*-Bakterien im Dünndarm verantwortlich sein könnte. Durch die Entdeckung einer einfachen Nukleotidmutation in *FUT1* konnten wir enge Kopplung zwischen *FUT1* und *ECF18R* feststellen. Wir entwickelten einen molekulargenetischen Test, der uns erlaubt, diese Mutation zu analysieren und dadurch ödem- und absetzdurchfallempfängliche Schweine mit hoher Sicherheit zu entdecken. Die von Rasse zu Rasse unterschiedlichen Allelfrequenzen der *FUT1*-Mutation geben Hinweise über die züchterischen Möglichkeiten zur Selektion von Zuchttieren mit Resistenz gegen diese Krankheiten in den einzelnen Rassen.

Genetische Basis der Ödemkrankheit und des Absetzdurchfalls

Beim Schwein könnte die chromosomale Lage von *FUT1* und *ECF18R* zusammenfallen. Dabei müsste das *FUT1*-Genprodukt mit dem *ECF18R*-Genprodukt identisch sein. Um die Vererbung der *E.-coli*-F18-Empfänglichkeit zu verstehen, sind einige Erklärungen zur Vererbungslehre nötig. Die Chromosomen sind in jedem Zellkern paarweise vorhanden. Je ein Chromosom eines Paares stammt dabei vom Vater und das andere von der Mutter. *E.-coli*-F18-resistente Tiere haben nun sowohl vom Vater als auch von der Mutter eine ganz bestimmte veränderte Version des Gens (*ECF18R b/b*) erhalten. Solche Tiere sind reinerbig (homozygot) für das veränderte Gen. Tiere, die eine normale und eine veränderte Version des entsprechenden Gens (*ECF18R B/b*) erhalten haben, sind mischerbig (heterozygot). Sie sind empfänglich für die Besiedlung mit den erwähnten Bakterien, aber Träger des Resistenzallels. Ebenfalls empfänglich sind die Tiere mit der weitverbreiteten homozygoten *ECF18-B/B*-Genversion.

Hauptbestandteil der Chromosomen und Baustoff der Gene ist die DNS (Desoxyribonucleinsäure), die aus der Aneinanderreihung der vier Bausteine (Basen) Adenin (A), Cytosin (C), Thymin (T) und Guanin (G) besteht. Bei Erbkrankheiten wie der Ödemkrankheit ist die Abfolge der Bausteine im verantwortlichen Gen verändert. Unserer Forschungsgruppe (Meijerink et al., 1997) ist es gelungen, ein für Ödemkrankheit und Absetzdurchfall verantwortliches Rezeptorkandidatengen (*FUT1*) zu cha-

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Punktmutation im FUT1-Gen, die für den Rezeptor für Adhäsion der F18-E.-coli-Bakterien im Darm verantwortlich sein könnte. Die Änderung der Sequenz ACG C, beginnend bei Base 307, zur Sequenz GCG C führt zu einer Schnittstelle mit dem Restriktionsenzym CfoI.

* Bezeichnet die Schnittstelle.

Sequenz eines resistenten Schweines (auf beiden Chromosomen Base A auf Position 307)

Position	304	307	310
Base	C T G	A C G	C A G
Aminosäure	Leucin	Threonin	Glutamin

Sequenz eines empfänglichen Schweines (auf mindestens einem Chromosom Base G auf Position 307)

Position	304	307	310
Base	C T G	G C G*	C A G
Aminosäure	Leucin	Alanin	Glutamin

rakterisieren und darin die an einer ganz bestimmten Stelle ausgetauschte Base zu bestimmen. Während in der resistenten Version an der Position 307 die Base A vorliegt, findet sich an der gleichen Stelle des empfänglichen Gens die Base G (Abb. 1). Solche Veränderungen nennt man Punktmutationen. Dadurch ändert sich die Aminosäurezusammensetzung des FUT1-Proteins in dieser Position vom Threonin zum Alanin. Die Funktion des FUT1-Proteins könnte dadurch gestört sein.

Tiere, Material und Methoden

Tiere und mikroskopischer Adhäsionstest

Zur Überprüfung der Kopplung zwischen *ECF18R* und der Mutation 307 in FUT1 (*FUT1[307]*) wurden 221 Schweizer Landrasse (SL) und 29 Edelschweine (ES) inklusive Eltern auf das Vorkommen der G-zu-A-FUT1 (*M307*)-Mutation untersucht (Meijerink et al., 1997). Die SL-Schweine kamen aus einer experimentellen Herde, die am Institut für Veterinär bakteriologie der Universität Zürich aufgebaut wurde. Die Tiere stammten von vier Ebern und 16 Sauen ab. Um eine möglichst grosse Anzahl informativer Nachkommen zur Überprüfung der genetischen Kopplung zu produzieren, wurden nur Paarungen des *ECF18R*-Typs *B/b* x *b/b* durchgeführt. Die 29 Edelschweine stammten aus neun nicht verwandten Würfen der Vollgeschwisterprüfung der Mast- und Schlachtleistungsprüfungsanstalt Sempach. Zur Unterscheidung der für Adhäsion von F18ab-Bakterien empfänglichen und resistenten Schweine wurde bei allen Nachkommen der mikroskopische Adhäsionstest (Vögeli et al., 1996) durchgeführt.

Die für die Bestimmung der Allel- und Genotypfrequenzen in FUT1(*M307*) verwendeten Blutproben stammten von 455 nicht verwandten Schweinen (231 Edel-, 138 Schweizer Landrasse-, 39 Duroc-, 36 Hampshire- und 11 Piétrauschweine) aus schweizerischen Elitezuchtbetrieben.

Polymerasekettenreaktion

Für die Bestimmung der G-zu-A-Mutation in FUT1 (*M307*) verwenden wir die Polymerasekettenreaktion (engl. polymerase chain reaction, PCR). Die PCR erlaubt die millionenfache Vermehrung eines bestimmten DNS-Abschnittes aus dem Gesamtgenom (Summe aller Gene einer Art). Die Voraussetzung für die Anwendung der PCR-Methode ist, dass an den beiden Enden des DNS-Abschnittes, der vermehrt werden soll, die Sequenz von 20 bis 30 Basen bekannt ist. Damit ist der interessierende DNS-Abschnitt definiert. Im Labor werden dann kurze DNS-Stücke (Starter) künstlich hergestellt, die zu den endständigen Sequenzen komplementär sind. Die Starter können sich über Paarung mit den DNS-Bausteinen verbinden. Wenn die Starter zu einem gesamten DNS-Gemisch gegeben werden, dessen Doppelstränge vorher

durch Erhitzen in ihre Einzelstränge zerlegt worden sind, verbinden sie sich mit den komplementären Stellen, das heisst mit den Enden des Abschnittes, der vermehrt werden soll. Die gebundenen Starter sind Ausgangspunkt für den Aufbau neuer DNS. Diese Reaktion wird durch das Enzym Polymerase bewerkstelligt und bedingt die Zugabe von freien DNS-Bausteinen. Die neuen DNS-Stränge werden gemäss Vorlage, das heisst der DNS-Bausteinabfolge nach den Startern, aufgebaut. Das DNS-Gemisch wird anschliessend wieder erwärmt, und nach einer Abkühlung können sich Starter wieder neu anlagern. Durch den Vorgang der Erhitzung der DNS, Anlagerung der Starter und Neuaufbau von DNS wird jedesmal eine Verdoppelungsrunde eingeleitet, bis mehrere Millionen identischer Zielfragmente vorliegen. Für das zyklische Erhitzen und Abkühlen sind speziell konstruierte programmierbare Geräte (Thermocycler) verfügbar. Der zyklische PCR-Prozess führt zu einer starken Anreicherung des gewünschten Zielfragmentes.

Verdauung der FUT1-DNS-Fragmente und ihre Darstellung

Die durch die PCR-Methode angereicherten DNS-Zielfragmente werden mit dem Restriktionsenzym *CfoI* verdaut. Dieses durchtrennt überall dort die Zielfragmente,

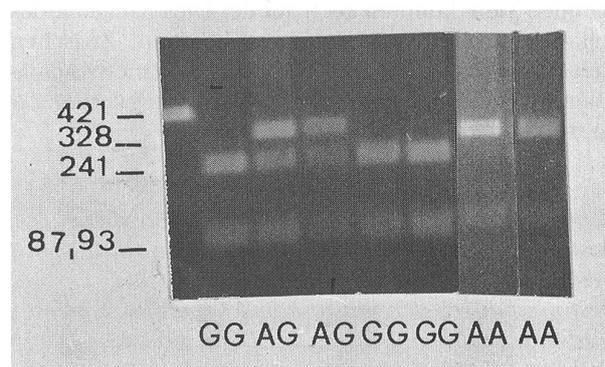


Abbildung 2: Nachweis der Schweine A307 zu G-Mutation im FUT1-Gen durch Anreicherung und anschließende Verdauung des angereicherten Produktes mit dem Restriktionsenzym *CfoI*. Die erste Bahn zeigt das angereicherte Polymerasekettenreaktionsprodukt, während die folgenden 7 Bahnen dasselbe Produkt nach der Verdauung zeigen. Die Verdauung eines *E. coli*-F18-resistenten A/A-Typs erzeugt 328 und 93 Basenpaar-(bp)-Fragmente, die von einer konstanten *CfoI*-Schnittstelle herrühren. Die konstante Schnittstelle ist unabhängig vom *E. coli*-F18-Genotyp und kommt bei allen Tieren vor. Die Verdauung eines *E. coli*-F18-empfindlichen G/G-Typs erzeugt 241, 93 und 87 bp-Fragmente, die von einer Kombination der Verdauung von der konstanten und der wechselnden *CfoI*-Schnittstelle herrühren. Die wechselnde Schnittstelle ist jene, die den *E. coli*-F18-Genotyp bestimmt. Fragmente von 328, 241, 93 und 87 bp werden in einem mischerbigen empfindlichen A/G-Typ erzeugt.

wo es auf die Basensequenz GCGC trifft. Nach Abbildung 1 ist dies bei der Sequenz eines empfänglichen Tieres der Fall. Die Sequenz eines resistenten Tieres weist nicht diese Abfolge von Basen auf. Unterschiedlich grosse Fragmente können in einem Gel aufgetrennt (Elektrophoreseverfahren) und durch Anfärbung mit fluo-reszierenden Stoffen sichtbar gemacht werden. Kleine Fragmente wandern schneller, grössere langsamer. In Abbildung 2 ist die elektrophoretische Auftrennung von DNS-Fragmenten reinerbiger A/A- und G/G-Tiere sowie mischerbiger A/G-Tiere dargestellt.

Resultate

Beziehung zwischen den *FUT1(M307)*- und *ECF18R*-Allelen

Ein Vergleich der Übereinstimmung der *FUT1*-Genotypen, die durch molekulargenetische DNS-Analysen bestimmt wurden, mit den *ECF18R*-Genotypen, die durch den mikroskopischen Adhäsionstest und Nachkommenprüfung bestimmt wurden, ist in Tabelle 1 dargestellt. Von den 119 ödem- und absetzdurchfallsresistenten *ECF18R^{b/b}*-Schweinen waren 118 *FUT1^{A/A}* im DNS-Basentest und von 131 empfänglichen Schweinen waren 130 *FUT1^{A/G}* oder *FUT1^{G/G}*. Die zwei nicht übereinstimmenden Tiere könnten auch auf der Ungenauigkeit des mikroskopischen Adhäsionstests beruhen. Zwischen den beiden Rassen SL und ES bestehen keine wesentlichen Unterschiede in der Übereinstimmung der *FUT1*-Allele mit den *ECF18R*-Allelen.

Tabelle 1: Vergleich der *FUT1(M307)*-Genotypen, bestimmt durch die molekulargenetische Analyse, mit den *E.-coli-F18*-Rezeptorgenotypen (*ECF18R*), bestimmt durch den mikroskopischen Adhäsionstest und Nachkommenprüfung zur Definition des F18-Rezeptor-Status bei der Schweizer Landrasse (SL) und beim Edelschwein (ES).

Rasse	Locus	Genotyp aufgrund des Adhäs. tests	PCR-Analyse		$\chi^2 \times w^a$
			<i>FUT1(M307)</i> A/G	A/A	
SL	<i>ECF18R^b</i>	b/b	1	113	42,6***
		B/b	106	1	
ES	<i>ECF18R^b</i>	Genotyp	A/G, G/G A/A		11,6***
		b/b	0	5	
		B/b, B/B	24	0	

^a Für Familiendaten, wie sie hier vorliegen, muss χ^2 mit Gewichtsfaktoren (w) korrigiert werden. Diese betragen für dieses Material nach Cottermann (1947) 0,2 (SL) und 0,4 (ES).

^b B/b- und B/B-Tiere im *ECF18R*-Locus sind empfänglich auf Adhäsion mit F18-*E.-coli*-Bakterien, b/b-Tiere sind resistent.

*** p < 0,001.

Tabelle 2: Frequenzen der *FUT1(M307)*-A- und -G-Allele in fünf Schweinerassen. Die Tiere stammten aus Elitezuchtbetrieben und waren untereinander nicht verwandt.

Rasse	Anzahl Tiere	Allelfrequenzen <i>FUT1(M307)</i>	
		A	G
Edelschwein	231	0,34	0,66
Schweizer Landrasse	138	0,07	0,93
Duroc	39	0,09	0,91
Hampshire	36	0,11	0,89
Piétrain	11	0,23	0,77
Total	455	Ø 0,21	Ø 0,79

Frequenzen der *FUT1(M307)*-Allele und -Genotypen in fünf verschiedenen Schweinerassen

Die Frequenzen der *FUT1(M307)*-A und -G-Allele der Edel-(ES), Schweizer Landrasse-(SL), Duroc-(D), Hampshire-(H) und Piétrainschweine (P) gehen aus Tabelle 2 hervor. Das ES weist die höchste Frequenz des A-Allels auf (0,34), das mit Resistenz gegen Ödemkrankheit und Absetzdurchfall zusammenhängt. Dagegen sind die Frequenzen desselben Allels beim SL-, D- und H-Schwein mit etwa 0,1 am tiefsten. Das oft stressempfindliche P-Schwein liegt bezüglich der *FUT1(M307)*^A-Frequenz dazwischen. Allerdings ist die Zahl der untersuchten Tiere in dieser Rasse gering und somit möglicherweise nicht repräsentativ.

Tabelle 3: Frequenzen der *FUT1(M307)*-A/A-, -A/G- und -G/G-Genotypen in % in fünf Schweinerassen. Die Berechnungen basieren auf den Allelfrequenzen der Tabelle 2 und beruhen auf Hardy-Weinberg-Gleichgewichtsbedingungen.

	Genotypfrequenzen <i>FUT1(M307)</i> , % Tiere		
	A/A (resistent)	A/G (empänglich)	G/G (empänglich)
Edelschwein	11	45	44
Schweizer Landrasse	1	13	86
Duroc	1	16	83
Hampshire	1	20	79
Piétrain	5	36	59
Durchschnitt	5	33	62

Tabelle 3 zeigt den wahrscheinlichsten Anteil der *FUT1(M307)*-A/A-, -A/G- und G/G-Tiere in den einzelnen Rassen. Für diese Berechnungen wurden die Allelfrequenzen der Tabelle 2 verwendet. Ähnlich wie in Tabelle 2 bestehen zwischen den Rassen grosse Unterschiede in der Häufigkeit der beobachteten Genotypen. Beim ES weisen immerhin 11% der Tiere den mit Resistenz zusammenhängenden A/A-Genotyp auf, während dieser Prozentsatz beim SL-, D- und H-Schwein nur gerade bei 1% liegt. Die züchterischen Möglichkeiten zur Verbesserung der *E.-coli*-F18-Resistenz sind daher beim ES im Vergleich zu den anderen Rassen am günstigsten.

Diskussion und Schlussfolgerungen

Untersuchungen am Institut für Nutztierwissenschaften der ETH in Zusammenarbeit mit dem Institut für Veterinärbakteriologie der Universität Zürich zeigten, dass die Adhäsion krankmachender *E. coli*-Bakterien im Dünndarm und damit die Empfänglichkeit für die Darmbesiedlung mit pathogenen *E. coli* vererbbar ist. Die Empfänglichkeit für die Adhäsion wird dominant und die Resistenz rezessiv vererbt. Es gelang, die spezifischen Rezeptoren für F18-Bakterien auf den Darmzellen von empfänglichen Tieren nachzuweisen, die bei resistenten Tieren fehlen. Ein ähnlicher Vererbungsmechanismus wurde bei enterotoxinogenen F4-Fimbrien tragenden *E. coli* (K88) gefunden (Rapacz und Hasler-Rapacz, 1986). Glycoproteinrezeptoren in der Bürstensaummembran sind für die Unterschiede zwischen adhäsiven und nicht adhäsiven Phänotypen verantwortlich (Erickson et al., 1992).

Eine enge Kopplungsbeziehung besteht zwischen der Vererbung der Allele des *ECF18R*-Gens und des Polymorphismus im *FUT1(M307)*-Gen. Die zwei (0,8%) von 250 nicht übereinstimmenden Tieren, bei denen eine mögliche Rekombination zwischen den beiden Loci festgestellt wurde, liegen im Streubereich ungenauer Adhäsionstestresultate. Allerdings muss durch andere molekula-

re und biochemische Methoden der endgültige Beweis der Kausalität der *FUT1(M307)*-Mutation für die Empfänglichkeit bzw. Resistenz gegen Ödemkrankheit und Absetzdurchfall erbracht werden.

Durch die Entdeckung der engen Kopplung zwischen *FUT1(M307)* und *ECF18R* konnten wir einen diagnostischen Test entwickeln, der uns erlaubt, *E. coli*-F18-adhäsionsresistente, heterozygote Träger und homozygot empfindliche Tiere festzustellen. In fünf verschiedenen Rassen (Landrasse, Edelschwein, Duroc, Hampshire und Piétrain) beobachteten wir denselben Polymorphismus in *FUT1(M307)*. Etwa 10% der Edelschweine sind resistent gegen die Infektion mit krankmachenden *E. coli*-F18-Bakterien. Dagegen beträgt dieser Prozentsatz beim schweizerischen Land-, Duroc- und Hampshireschwein nur 1%. Der neue auf molekularen Grundlagen basierende Test bietet die Möglichkeit, das nachteilige *ECF18R^B*-Allel aus einer Population auszuschalten, was bisher praktisch nicht möglich war. Eine gezielte Selektion auf Ödem- und Absetzdurchfallresistenz könnte jedoch den Anteil resistenter Tiere je nach Rasse rasch erhöhen. Der Genort *FUT1* ist mit jenem der Halothanempfindlichkeit gekoppelt (Vögeli et al., 1996). Beide Genorte liegen beim Schwein auf Chromosom 6. Bei Rassen mit vielen stressempfindlichen Tieren ist ein Zusammenhang erkennbar, indem die stressresistenten Tiere oft

Un test moléculaire pour l'identification des récepteurs F18 d'*E. coli*: un bond en avant dans le combat contre la maladie de l'oedème et la diarrhée postérieure au sevrage chez le porc

La maladie de l'oedème et la diarrhée postérieure au sevrage chez le porc est associée à la colonisation de l'intestin par des souches toxigènes d'*Escherichia coli* de plusieurs sérotypes. La colonisation dépend de la liaison spécifique entre de facteurs d'attachement de la bactérie (fimbriae) et leurs récepteurs correspondants sur les enterocytes. L'étude approfondie de ces récepteurs permet l'identification des cochons phénotypiquement susceptibles et résistants. Le séquençage direct du gène α (1,2) fucosyl-transférase (*FUT1*) chez le porc qui est susceptible ou résistant à l'adhésion aux *E. coli* porteurs de fimbriae 18 (F18) a révélé une mutation à la paire de bases 307 (M307). L'analyse de la mutation chez les familles de porc Landrace suisse et Large White a montré une liaison étroite de cette mutation avec le locus contrôlant la résistance et la susceptibilité à l'adhésion à F18 d'*E. coli* (*ECF18R*). La mutation *FUT1(M307)* est un bon marqueur de sélection des animaux résistants à l'adhésion à F18 d'*E. coli*. La mutation a également été obtenue avec des fréquences variables chez les cochons Duroc, Hampshire et Piétrain.

Un test molecolare per l'identificazione dei recettori F18 nell'*E. coli*: un passo avanti nella lotta contro le malattie edematiche e la diarrea post-svezzamento nei maiali

Le malattie edematiche e la diarrea post-svezzamento nei maiali sono associate alla colonizzazione nell'intestino dei batteri tossicologici *Escherichia (E.) coli* di vari serotipi. La colonizzazione è dovuta ad uno specifico legame tra fimbrie adesive dei batteri e dei recettori localizzati sulle cellule dell'intestino (enterociti). Il ritrovamento di questi recettori permette di identificare, e quindi di distinguere, gli animali resistenti da quelli vulnerabili. Il sequenziamento diretto del gene chiamato α (1,2) fucosyltransferase (*FUT1*) proveniente da un maiale predisposto e da uno resistente alla colonizzazione di *E. coli* con fimbriae 18 (F18), mostra una mutazione nella coppia di basi 307 (M307). La mutazione trovata nella famiglia della razza svizzera è strettamente collegata con il loco che controlla la resistenza o meno all'adesione di *E. coli* F18. La mutazione *FUT1(M307)* è un buon segno di riconoscimento per selezionare gli animali resistenti alla *E. coli* F18. Questa mutazione è stata trovata - con varie frequenze - anche nei maiali Duroc, Hampshire et Piétrain.

ödempfindlich sind. Da wir aber in unseren Rassen nur noch wenige stressemfindliche Tiere haben, ist dieser Zusammenhang nicht mehr sehr eng.

Der funktionelle Zusammenhang zwischen dem *FUT1*-Gen und dem ECF18-Rezeptor muss in Expressionsstudien erforscht werden. Sofern *FUT1* in Schweinedarmzellen exprimiert ist, könnte die beobachtete Mutation die Enzymaktivität und damit die phänotypische Expression unterdrücken. Die A-zu-G-Mutation in *FUT1*(M307) ersetzt die Aminosäure Threonin durch Alanin. Diese Änderung im *FUT1*-Enzym könnte funktionelle Konsequenzen haben. Es ist jedoch nicht ausgeschlossen, dass andere in der Nähe von *FUT1* auf Chromosom 6 liegende Gene an der Expression von adhäsiven und nichtadhäsiven Phänotypen beteiligt sind.

Literatur

Bertschinger H.U., Bachmann M., Mettler C., Pospischil A., Schraner E., Stamm M., Sydler T., Wild P. (1990): Adhesive fimbriae produced in vivo by *Escherichia coli* O139:K12(B):H1 associated with enterotoxaemia in pigs. *Vet. Microbiol.* 25, 265–281.

Bertschinger H.U., Stamm M., Vögeli P. (1993): Inheritance of resistance to oedema disease in the pig: experiments with an *Escherichia coli* strain expressing fimbriae 107. *Vet. Microbiol.* 35, 79–89.

Borén T., Falk P., Roth K.A., Larson G., Normark S. (1993): Attachment of *Helicobacter pylori* to human gastric epithelium mediated by blood group antigens. *Science* 262, 1892–1895.

Cotterman L.W. (1947): A weighting system for the estimation of gene frequencies from family records. *Contrib. Lab. Vertebr. Biol. Univ. Mich.* 33, 1–21.

Erickson A.K., Willgobs J.A., McFarland S.Y., Benfield D.A., Francis D.H. (1992): Identification of two porcine brush border glycoproteins that bind the K88ac adhesin of *Escherichia coli* and correlation of these glycoproteins with the adhesive phenotype. *Infect. Immun.* 60, 983–988.

Meijerink E., Fries R., Vögeli P., Masabanda J., Wigger G., Stricker C., Neuenschwander S., Bertschinger H.U., Stranzinger G. (1997): Two (1,2) fucosyl transferase genes on porcine chromosome 6q11 are

closely linked to the blood group inhibitor (S) and *Escherichia coli* F18 receptor (*ECF18R*) loci. *Mamm. Genome* (submitted).

Rapacz J., Hasler-Rapacz J. (1986): Polymorphism and inheritance of swine small intestinal receptors mediating adhesion of three serological variants of *Escherichia coli* producing K88 pilus antigen. *Anim. Genet.* 17, 305–321.

Rippinger P., Bertschinger H.U., Imberechts H., Nagy B., Sorg I., Stamm M., Wild P., Wittig W. (1995): Comparison of recently described adhesive fimbriae of *Escherichia coli* isolated from postweaning diarrhoea and from oedema disease: proposed designations F18ab and F18ac for the antigenic variants. *Vet. Microbiol.* 45, 281–295.

Sellwood R., Gibbons R.A., Jones G.W., Rutter J.M. (1974): A possible basis for the breeding of pigs relatively resistant to neonatal diarrhoea. *Vet. Rec.* 95, 574–575.

Svenson S.B., Hultberg H., Källénus G., Korbonen T.K., Möllby R., Winberg J. (1983): P-fimbriae of pyelonephritogenic *Escherichia coli*: identification and chemical characterization of receptors. *Infection* 11, 73–79.

Vögeli P., Bertschinger H.U., Stamm M., Stricker C., Hagger C., Fries R., Rapacz J., Stranzinger G. (1996): Genes specifying receptors for F18 fimbriated *Escherichia coli*, causing oedema disease and postweaning diarrhoea in pigs, map to chromosome 6. *Anim. Genet.* 27, 321–328.

Dank

Wir danken Frau E. Wenk für ihren unermüdlichen Einsatz im Labor und Frau R. Jenny für die Reinschrift des Manuskripts. Die Forschungsarbeiten werden von der ETH Zürich, dem Schweizerischen Nationalfonds, Bern, und der Trägerorganisation des Blutgruppenlabors (MLP, Primärzucht, Anicom, KVZ, SSZV, Suisse, Haefli AG, Provimi, IGA, Uniporc, Prosus) finanziell unterstützt. Patent. Die Schweine *FUT1*- und *FUT2*-Gensequenzen, der beschriebene PCR-RFLP-Test für die Entdeckung der genetischen Variation in *FUT1*, und der Gebrauch dieses Tests in Zuchtprogrammen sind Gegenstand eines Patentes.

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. P. Vögeli, Institut für Nutztierwissenschaften, Gruppe Züchtungsbiologie, ETH-Zentrum, CH-8092 Zürich.

Manuskripteingang: 27. Mai 1997