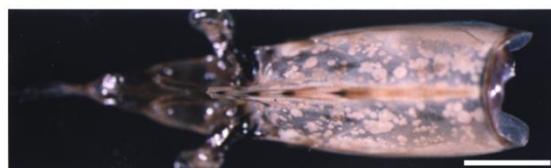


## 研究方向：

蝦類養殖具有極優越的經濟產值，是全球性的重要產業，蝦類病毒性白點症(white spot syndrome, WSS)之病原白點症病毒(white spot syndrome virus, WSSV)具高傳染率及高致病性，是嚴重威脅此一產業的重要病原，感染 WSSV 的罹病蝦通常在 3-10 天就會造成 100% 死亡。WSSV 之基因體是由環狀雙股 DNA 所組成，基因體序列分析顯示此病毒與目前已知的其他病毒親緣關係相距甚遠，因而國際病毒分類學會(The International Committee on Taxonomy of Viruses, ICTV)於 2004 年建立了一新的病毒科 *Nimaviridae*、新病毒屬 *Whispovirus* 及新病毒種 White spot syndrome virus I，WSSV 為其中唯一代表種(type species)。WSSV 被自發現以來雖已逾二十數年，但迄今尚無有效防治方法可資運用，同時對其瞭解仍非常有限，對如致病機制及其他相關學理均有待進一步之研究。

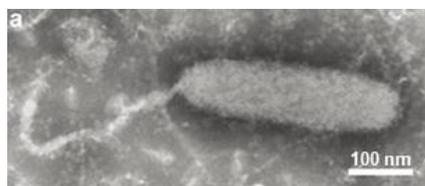


(Chou et al., 1995)



(Wang et al., 1995)

WSS 罹病蝦之典型外觀症狀：於甲殼特別是頭胸甲上布滿圓形白點(Bar =1 cm)



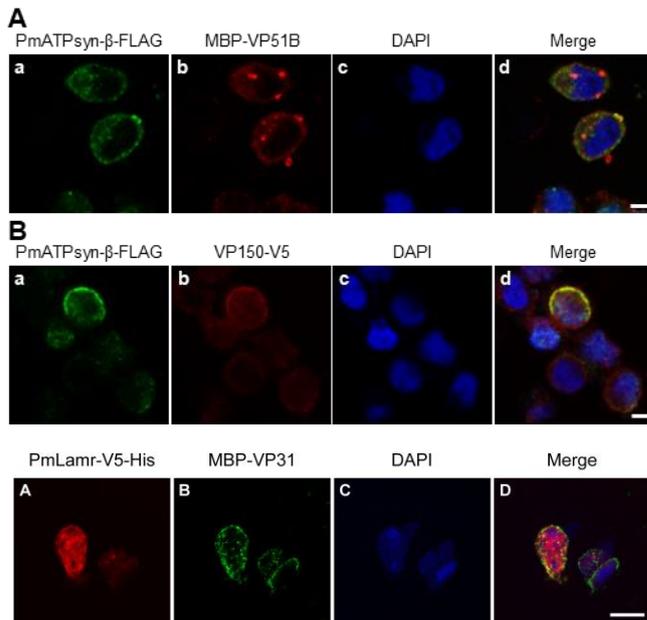
電子顯微鏡下的 WSSV

## 研究主題：

### 1. WSSV 進入細胞之分子機制研究：

WSSV 是一個大型病毒，其病毒顆粒由三層結構— 外套膜(envelope)、中間層(tegument)以及核鞘(nucleocapsid)包圍其一個約 300 kbp 的 DNA 核心所構成，藉由蛋白質體學方法，目前已有 58 個以上的結構性蛋白質(structural protein)被鑑定出來，其中包含 30 多個被確認為外套膜蛋白質，但對於這些結構性蛋白質目前所知甚少。典型的病毒感染主要依序分為貼附定位、侵入、脫鞘、複製以及釋放等階段，其中第一階段貼附定位，病毒的結構性蛋白質對宿主細胞受體之辨認與病毒能否成功感染宿主至關重要；目前我們已鑑定得到與 WSSV 感染有關的數個蝦宿主細胞受體如 F1 ATP synthase  $\beta$  subunit (ATPsyn  $\beta$ ) 及 laminin receptor (Lamr) 等以及與其相對應交互作用的 WSSV 結構性蛋白質，

利用重組蛋白透過活體試驗也證實這些蛋白質可與 WSSV 競爭或拮抗，從而降低病毒感染蝦的死亡率。我們另外在開發抗 WSSV 天然物的研究中也發現，其抗病毒的作用機制可能也相關於這些細胞受體蛋白或病毒結構蛋白。上述研究不僅對病毒感染有關的主要宿主細胞受體以及病毒結構性蛋白與其間交互作用關係有所釐清，而能對 WSSV 感染過程能有清楚的了解，並得據以開發有效的抗病毒製劑。

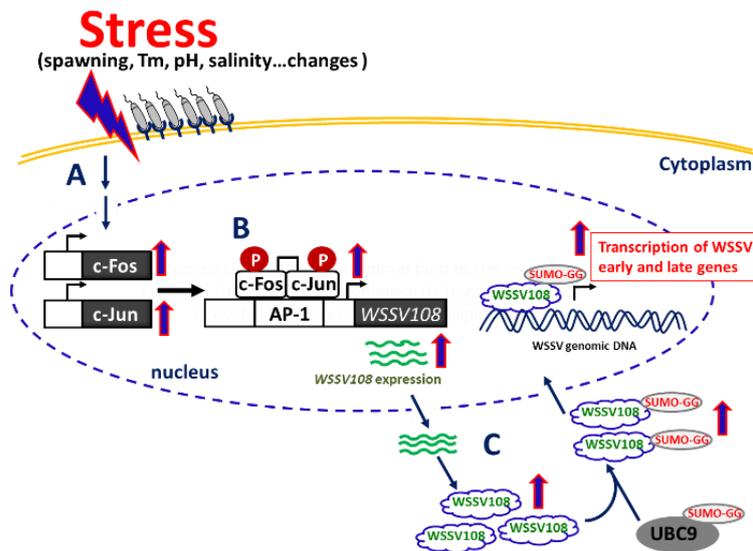


ATPsyn β 及 Lamr 與 WSSV 結構性蛋白質之交互作用。

## 2. WSSV 感染疾病爆發之分子機制研究：

WSSV 感染宿主後，如同其他大型 DNA 病毒，其基因表現為一時序性(time-dependent)過程，依表現時序，可將之區分為極早期(immediate early, IE)基因、早期(early gene, E)基因和晚期(late gene, L)基因；病毒 IE 基因為病毒感染細胞後最早開始表現的一群基因，皆需仰賴宿主細胞的蛋白質(host-dependent)，同時病毒 IE 基因的產物許多都具有轉錄因子的角色可幫助病毒 E 基因及 L 基因的表現及病毒本身的複製，除此，許多病毒的 IE 基因產物可逆向調控宿主細胞生理反應及蛋白功能，使細胞內環境適於病毒的生存。病毒的 IE 基因是啟動病毒複製的重要基因，本研究室已鑑定出數個 WSSV IE 基因，也對之進行功能性及應用性研究，其中的一個 IE1 基因，因具有強勢啟動子，具產業應用性，並已有專利在案。田間的觀察發現，當氣候變動造成養殖池物理化學等環境因子變化或蝦體生理條件改變對蝦體造成所謂緊迫(stress)發生時，易促使 WSSV 感染蝦體內病毒的基因表現與病毒大量複製，然其機制尚不明瞭。當真核生物遭遇緊迫(stress)時，細胞會經由訊息傳遞路徑來傳遞外界刺激的訊息，以產生適當的生理反應，並進而適應環境的變化。各種不同的外界訊息藉由細胞膜上的受體接收後，會開啟一連串磷酸化及去磷酸化的反應，最

後活化轉錄因子，進而促使目標基因表現，以反應外界的訊息，其中 MAPKs (mitogen-activated protein kinases) 訊息傳遞途徑即扮演重要的角色。報導指出 WSSV 感染蝦其 MAPKs 訊息傳遞路徑中許多重要的蛋白例如 LvMKK7, LvJNK, LvERK, Lvc-Jun 及 Lvc-Fos 都被活化(磷酸化)，蝦類細胞轉錄因子 activator protein 1 (AP-1) 多由 c-Jun 及 c-Fos 所組成異源二聚體，目前研究著眼於另一 IE 基因 WSSV108，本實驗室研究指出，WSSV108 之啟動子區域具有轉錄因子 SP1/KLF、GATA-1、C/EBP、c-Myc 和 AP-1 結合位，且發現 WSSV 感染後 Lvc-Jun 及 Lvc-Fos 蛋白表現量及磷酸化程度都增加，因此 AP-1 可能具有調控 WSSV108 表現的能力，而我們的研究也推測 WSSV108 可能為一轉錄因子，當蝦類受到環境緊迫時表現而啟動其他基因表現，於 WSSV 大量複製期間扮演重要角色。藉由以上研究期望對 WSSV 分子致病機制有更進一步的了解，並能提供有效控制此疾病爆發的策略。



WSSV 感染蝦細胞後所活化的訊息傳遞路徑推測模式圖