

首度建構長絲狀彎曲病毒的立體結構模型臺灣本土性研究材料立功

由本院植物暨微生物學研究所林納生特聘研究員、國立中興大學生物科技學研究所徐堯輝特聘教授及美國維琴尼亞大學艾吉曼教授 (Dr. Edward H. Egelman) 所共同領導的研究團隊，日前以臺灣特有的竹嵌紋病毒為研究材料，首度成功解開長絲狀彎曲病毒的3D立體結構模型，而且達到近似原子級的解析度，一舉突破75年來植物病毒學家於長絲狀彎曲病毒結構研究的限制。由於全球有超過半數的農作物皆受長絲狀病毒的威脅，這類病毒的分子結構具有彈性與穩定之特性，本研究結果甚具農業和生物技術的應用潛力，國際專業期刊《自然結構與分子生物學》於2015年7月13日刊登這篇重要的研究成果。

研究團隊解釋，長形病毒大致可分成桿狀病毒與長絲狀彎曲病毒兩種外型。其中桿狀病毒的代表「菸草嵌紋病毒」是第一個被學界解構的病毒，由於桿狀病毒呈現直桿形狀，容易互相整齊排列成液態結晶體，早在1936年學術界就獲得此病毒顆粒之液態結晶體，隨著X光纖維繞射技術之精進，目前已可獲得2.9 Å (埃米；10埃米等於1奈米) 解析度的結構模型。相反的，長絲狀彎曲病毒雖自1941年就陸續嘗試結構研究，卻因為它的彎曲形狀無法整齊排列成液態結晶體，外鞘蛋白也很難長成晶體，是極為複雜難解的課題。

此次，研究團隊運用冷凍電子顯微鏡，結合最新發展的「直接電子偵測器」(Direct electron detector) 以獲得高解析度的影像，再以艾吉曼教授所開發的「螺旋立體結構重組軟體」(IHRSR) 解得竹嵌紋病毒的3D立體結構。研究團隊首先以同屬的「木瓜嵌紋病毒」(PapMV) 的局部外鞘蛋白次單元(不含N端和C端)的立體結構模型套入，獲得竹嵌紋病毒初步的蛋白結構模型，再利用「Rosetta蛋白質結構模擬軟體」結合本研究新開發的「列舉式骨幹取樣法」(enumerative backbone sampling protocol)，依外鞘蛋白胺基酸序列建構包括N端和C端的竹嵌紋病毒近似原子級立體蛋白質結構模型，最後將病毒基因體RNA以電腦程式模擬「裂谷熱病毒」(RVFV) RNA套入竹嵌紋病毒的立體密度影像，終於得到75年來第一個長絲狀彎曲植物病毒接近原子級的5.6 Å (埃米) 的立體結構模型。

林納生博士表示，研究團隊發現竹嵌紋病毒外鞘蛋白次單元的左旋排列與菸草嵌紋病毒的右旋排列不同；相對於菸草嵌紋病毒的緊密排列，竹嵌紋病毒外鞘蛋白疏鬆，且N端與C端分別暴露於病毒的外圍表面與內部核心處。這個結構解開長久以來令學界十分困惑的謎題：長絲狀病毒如何在不同彎曲程度下，仍然保有病毒顆粒結構的穩定性？這項極為重要的基礎新知對病毒之組裝、結構穩定度以及病毒入侵感染之研究，挹注更實質的理解。同時，對於未來長絲狀病毒顆粒應用於分子生物科技(如疫苗、載體等)或奈米材料科學等領域，亦將有所助益。這是臺灣本土性材料竹嵌紋病毒研究對於病毒結構學的貢獻。

稍早臺灣研究團隊已成功地將竹嵌紋病毒發展為穩定載體，開發出豬口蹄疫與雞傳染性華氏囊病毒疫苗，有效預防豬雞的病毒感染。此次再度解開長絲狀植物病毒的立體結構模式，未來於農業與生物科技之應用將更值得期待。

本篇研究論文的第一作者陳俊杰目前為本院國際研究生「分子與生物農業科學」學程博士候選人。

論文參考網站: <http://www.nature.com/nsmb/journal/v22/n7/index.html>