

Subtilisin-like proprotein convertases (SPCs); host enzymes controlled viral protein processing and maturation

Kridsada Chaichoun

Department of Pre-Clinical and Applied Animal Science, Faculty of Veterinary Science, Mahidol University,
999 Phuttamonthon 4 Road, Salaya, NakhonPathom, Thailand 73170.

*Corresponding author, E-mail address: kridsada.cha@mahidol.ac.th

Abstract

The cellular subtilisin-like proprotein convertases (SPCs) are responsible for virion maturation process which occurs in secretory vesicles, primes virion maturation and viral infectivity. Eight SPCs, SPC1 (furin/PACE), SPC2 (PC2), SPC3 (PC1/PC3), SPC4 (PACE4), SPC5 (PC4), SPC6 (PC5/PC6A) and SPC7 (LPC/PC7/PC8) and PCSK9, were identified. The consensus substrate sequence is -RX(K/R)R[▼]X- (X can be any amino acid, [▼] represents the cleavage site). The conformational change of viral proteins can be triggered by a low pH in the endosomes, as in the case of influenza virus, or by the interaction with a secondary receptor protein at the cell surface, as the case of HIV. In flaviviruses, the functional roles of charged residues locate to the SPC consensus sequence in cleavage site of prM protein and provide cleavability affect to virus replication. Changes in the prM-cleavage level were associated with altered proportions of extracellular virions and subviral particles. The hemagglutinin (HA) protein is a critical determinant of the pathogenicity of avian influenza viruses, with a clear link between HA cleavability and virulence. The highly pathogenic avian influenza virus, in which contain high numbers of basic amino acid sequence at the HA cleavage site, can be converted to low numbers of basic amino acid sequence of a typical avirulent virus. The processing by SPCs is an important control mechanism for the biological activity of viral surface proteins. The molecular mechanisms underlying the recognition of SPCs by viral glycoproteins were described, including recent findings demonstrating differential SPC-recognition of viral and cellular substrates. Proteolytic activation of envelope glycoproteins is necessary for entry of viruses into the host cell and, hence, for their ability to undergo multiple replication cycles. Proteolytic cleavage is the first step in the activation of virus fusion proteins and is followed by a conformational change resulting in the exposure of the fusion domain. The conformational change can be triggered by a low pH in the endosomes, or by the interaction with a secondary receptor protein at the cell surface.

Keywords: subtilisin-like proprotein convertases, proteolytic cleavage, viral protein, virus maturation

กลุ่มเอนไซม์ Subtilisin-like proprotein convertases (SPCs); เอนไซม์ของเซลล์โฮสต์ที่ควบคุมการตัดโปรตีนและการสมบูรณ์แบบ ของอนุภาคเชื้อไวรัส

กฤษฎา ใจชื้น

ภาควิชาปรีคลินิกและสัตวศาสตร์ประยุกต์ คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
999 ถนนพุทธมณฑลสายสี่ ตำบลศาลายา อำเภอพุทธมณฑล จังหวัดนครปฐม ประเทศไทย 73170

*ผู้รับผิดชอบบทความ E-mail address: kridsada.cha@mahidol.ac.th

บทคัดย่อ

กลุ่มเอนไซม์ subtilisin-like proprotein convertases (SPCs) ของเซลล์ มีส่วนสำคัญสำหรับขบวนการเปลี่ยนแปลงอนุภาคของเชื้อไวรัสจากรูปแบบของอนุภาคไม่สมบูรณ์สู่รูปแบบของอนุภาคสมบูรณ์และให้มีความสามารถในการติดต่อเข้าเซลล์ ซึ่งเอนไซม์กลุ่มนี้พบแล้ว 8 ชนิด คือ SPC1 (furin/PACE) SPC2 (PC2) SPC3 (PC1/PC3) SPC4 (PACE4) SPC5 (PC4) SPC6 (PC5/PC6A) SPC7 (LPC/PC7/PC8) และ PCSK9 ลำดับกรดอะมิโนที่เอนไซม์กลุ่มนี้จดจำและเข้าไปตัดที่ตำแหน่งนั้นคือ -RX(K/R)R[▼]X- (X แทนกรดอะมิโนชนิดใดๆ และเครื่องหมาย [▼] แทนตำแหน่งกรดอะมิโนที่โปรตีนถูกตัด) หลังจากโปรตีนของไวรัสถูกตัดแล้วจะมีการเปลี่ยนแปลงรูปลักษณะของโปรตีนซึ่งถูกเหนี่ยวนำโดยสภาวะความเป็นกรดระดับต่ำๆ ภายในเอนโดโซมของเซลล์ พบได้ในกรณีขบวนการเพิ่มจำนวนของไวรัสไข้หวัดใหญ่ (influenza virus) และไวรัสเอดส์ (HIV) ในทำนองเดียวกันเชื้อไวรัสในกลุ่ม flaviviruses การตัดที่โปรตีน prM ของไวรัสมีบทบาทต่อความสามารถในการเพิ่มจำนวนของเชื้อภายในเซลล์โฮสต์ และขึ้นอยู่กับชนิดกรดอะมิโนที่มีประจุรอบบริเวณตำแหน่งที่ถูกตัดโดยเอนไซม์ SPCs การถูกตัดโปรตีนฮีแมกกลูตินิน (hemagglutinin; HA) ของไวรัสไข้หวัดใหญ่มีความสำคัญอย่างมากต่อการก่อความรุนแรงของเชื้อไวรัสสายพันธุ์นั้น เชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ที่มีความรุนแรงสูงจะมีกรดอะมิโนที่มีประจุบวก (basic amino acid) จำนวนมากที่ตำแหน่งที่ถูกตัดของโปรตีน HA ในทางตรงข้ามกันเชื้อไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ที่มีความรุนแรงต่ำจะมีกรดอะมิโนที่มีประจุบวกจำนวนน้อยที่ตำแหน่งดังกล่าว กระบวนการตัดโปรตีนโดยเอนไซม์ SPCs จึงเป็นขั้นตอนที่สำคัญที่ควบคุมการสมบูรณ์แบบ (maturity) ของไวรัส ซึ่งกระบวนการในระดับโมเลกุลในไวรัสหลายชนิดนอกเหนือจากที่กล่าวได้ถูกค้นพบและอธิบายมาแล้วและได้รวบรวมมาในบทความนี้ กระบวนการ proteolytic activation เหล่านี้ เป็นสิ่งจำเป็นสำหรับไวรัสในการเข้าสู่เซลล์ และเกี่ยวข้องกับความสามารถในการเพิ่มจำนวนของไวรัสในเซลล์โฮสต์ และเป็นขั้นตอนแรกๆ ที่กระตุ้น fusion proteins ของอนุภาคไวรัสให้มีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างอันเป็นผลให้แสดง fusion domain ออกมา และทำให้เกิดขบวนการเชื่อมรวม (fusion) กับเซลล์โฮสต์ ซึ่งมักจะเกิดในสภาวะที่สิ่งแวดล้อมโดยรอบเซลล์มีสภาวะเป็นกรดระดับต่ำ

คำสำคัญ: เอนไซม์ SPCs, การตัดโปรตีนของเอนไซม์, โปรตีนของเชื้อไวรัส, การเป็นอนุภาคที่สมบูรณ์ของไวรัส