

胰島素
的
作用

盧義欽 譯

上海衛生出版社

目 次

第一章 緒言	1
第二章 中間代謝的概要	2
吸能和放能反应以及酶性催化作用的本質	2
能量的逐步利用	4
經由高能磷酸鍵的能量調動	5
碳水化合物、脂肪与蛋白質的中間代謝以及代謝庫的概念	7
交替性代謝过程	8
新陳代謝与形态学的关系	8
代謝反应速度的調节	9
第三章 胰島素的化学	11
胰島素的析出	11
一般化学特性	11
胰島素的失效	12
胰島素的物理化学与其分子結構	14
胰島素的品种差异	15
示踪胰島素的制备	15
胰島素的結構与其生理学作用的关系	16
第四章 胰島素作用的生理学	17
胰島素具有何种功能?	17
肝臟的作用	18
在胰島素作用下肌肉对葡萄糖利用的增强	19
胰島素对脂肪与蛋白質代謝的影响	19
血糖水平与胰島素作用的关系	20
第五章 实验性糖尿病	21
胰臟截除术	21
四氧嘧啶糖尿病	22
四氧嘧啶的副作用	23
在結構上与四氧嘧啶有关的物質的作用	24
四氧嘧啶的作用与糖尿病病因学的关系	25

腦垂體性糖尿病	25
腎上腺皮質激素	27
持續性高血糖的影響	27
第六章 糖尿病的新陳代謝	29
脂肪代謝	31
第七章 腦垂體前葉和腎上腺皮質因素與胰島素作用的关系	35
體內實驗——腦垂體截除術及投予腦垂體前葉浸出物的代謝作用	35
生長激素與促腎上腺皮質激素純品的代謝作用	36
APE 粗制劑、GH 和 ACTH 純品的抗胰島素作用	38
腎上腺截除術與投給腎上腺皮質浸出物的代謝作用	38
腎上腺 C-11 氧類固醇(糖皮質類固醇)的代謝作用	40
在体外研究腦垂體與腎上腺對胰島素作用的影響	41
腦垂體截除術與腦垂體前葉浸出物如何影響離體大鼠膈膜對 胰島素的反應	41
生長激素與促腎上腺皮質激素純品的抗胰島素作用	42
腎上腺截除術及投予腎上腺類固醇如何影響大鼠膈膜對 胰島素的反應	42
体外研究腦垂體前葉與腎上腺皮質在調節大鼠膈膜對 胰島素的反應過程中的協同作用	43
關於在体外用腎上腺和腦垂體物質處理正常大鼠膈膜的一些觀察	44
第八章 胰島素作用在臨床方面的觀察	47
胰島素耐量試驗與葡萄糖-胰島素耐量試驗	48
高血糖-糖元分解作用因素	52
抗胰島素現象的問題	52
第九章 胰島素的作用機制	56
胰島素對葡萄糖與糖元代謝的作用	56
胰島素對氧化反應的作用	58
胰島素對脂肪代謝的作用	59
關於胰島素作用的推論	60
胰島素作用的己糖磷酸激酶學說	60
胰島素對氧化磷酸化作用的影響	63
胰島素作用的滲透性學說	64
關於胰島素如何透入細胞的問題	65
胰島素和肌肉的化學結合	65
附錄 關於胰島素的結構與其生物學活性的关系的現代概念	73

第一章 緒 言

Williams C. Stadie 氏著

(Pennsylvania 大学实验医学教授)

用外科手术摘除胰臟可以使动物发生酷似真性糖尿病的代謝情况，这就提出了胰島素作用的問題。自从 Von Mehring 与 Minkowski 兩氏开始他們的典型性实验以来，这个問題的研究已經历了許多时期。在早先的时期，大家都注意于研究患糖尿病时总的代謝紊乱，而多数实验是用完整的动物进行的。“利用不足”与“分泌过多”两个内容相反的学說的发展是这一时期的全盛年代，現在則認為这些学說未免將复杂的生理现象过分簡單化了。作为胰臟的有效成分的胰島素之提制成功，却是早年研究工作的輝煌成就。

随着酶学的惊人发展，詳尽地揭示了食物中間代謝的复杂形式，研究糖尿病的代謝学家的兴趣与方向也已改变。于是企图將胰島素的作用局限在代謝图表中的某些特殊反应上。但是内分泌学的进展証明，胰島素系与各种激素协同起作用，許多研究者的勤奋努力仍不能闡明胰島素的化学作用。因此，关于胰島素作用的問題就成为激素与酶体系間相互作用的問題了。总有一天，这些相互作用的奥秘会被研究者們所揭开。

一个新的时期正在揭幕，那就是在分子理論的水准上研究这些现象，从而闡明激素与酶借以产生其催化作用的分子机制。因为单独就酶这方面來說，这些相互作用在我們就了解得极少，故对激素所添加的作用我們几乎全然无知，也自不足为怪了。至于繼續的研究将会达到一个怎样的境界，尚无人能預測，但是引人入胜的发现一定会繼續酬答研究者的辛勤劳动，而总结关于胰島素作用問題的近代知識，即是 Haugaard 与 Marsh 兩氏写此專論的主要目的。

第二章 中間代謝的概要

自从卅余年前发现胰島素以来，在胰島素作用的問題上已累积了大量科学文献。这些工作使我們了解糖尿病机体内的代謝情况以及胰島素对完整动物的全部代謝过程的作用。但是，在研究胰島素如何发挥其多种多样的影响的机制問題上却甚少进展。截至目前为止，我們仍未明了胰島素作用的正确生化途徑为何，而关于其他激素作用机制的研究，也同样只获得有限的成就。

激素既然与代謝反应的調节有关，則关于激素作用的研究工作的进展，当有賴于我們对中間代謝的知識範圍。因此，我們將从考虑細胞生物化学的一些近代概念来开始討論。

吸能和放能反应以及酶性催化作用的本质

活細胞的主要特征之一，就是它們能促使那些平时緩慢得不易察觉的化学反应加速进行。从此等催化反应中，又可以获得能量去供給細胞完成其工作、生長和繁殖。

伴随着一种化学反应的自由能($-\Delta F$)的降低，是测定可被用来完成工作的最大能量的指标。凡伴有自由能呈绝对性降低的反应称为放能反应。这种反应可能自发地产生，由此获得的能量可利用来完成合成过程及供給細胞工作。发生吸能反应时，自由能常有增加。这种反应却不能自发地产生，它需要能量才能引起。

細胞中的化学反应是这样連續进行的，即得自放能反应的能量又被利用来进行吸能过程。所有的合成反应如糖元、脂肪或蛋白質的形成等，都是吸能反应。將合成反应与使氢氧化成水的剧烈放能反应联系起来，就能获得在細胞中进行这些过程时所需的能量。

虽然一种已知化学反应的 ΔF 值可以說明这个反应是否能自发地产生，但它不能告訴我們在一定实验条件下此反应确实发生

时的速度。为了回答此问题，就需要考虑有关反应的活化能。温度每增加 10°C 就能使化学反应加速两倍或三倍，这是大家所熟知的现象。一种反应的发生实与两个能起反应的分子或基团间偶然成功的撞击有关。温度升高增加了撞击的次数，因此也提高了反应速度。但是实际的计算证明，温度每升高 10°C 只能使多数反应体系的平均动能增加 3% ⁽¹⁾，这就很难解释反应速度的两倍增加。我们的解释是，并非所有分子间的撞击都能产生反应。而只有“活化”分子间的撞击，也就是已具有超过一定阈值的总能量（主要为振动能）的分子互相撞击才会发生反应。使 1 克分子浓度的普通分子转变成相应浓度的活化分子所需的能量，称为活化能(E)。并且可以证明，温度每升高 10°C 就能增加活化分子的数目达两倍或三倍之多。

关于活化能在化学反应中的意义，已由 Hauowitz 氏⁽²⁾ 作了详尽的讨论。一般的说，在一定反应中自由能的全部变化并不能为催化剂所更改。但是，催化剂能借改变反应过程以降低活化能。因此，反应式(1) $A + B \rightleftharpoons AB$ 可以改由反应式(2) $A + B + C \rightleftharpoons ABC \rightleftharpoons AB + C$ 进行之。若反应(2)所需的活化能较反应(1)所需者为低，则 C 将发挥一催化剂的作用，而反应速度亦将被加速。从这个观点看来，酶的作用在于改变一项反应的过程，使其由需要较高活化能的过程变为只需要较低活化能的过程。

由 Michaelis 与 Menten 两氏⁽³⁾ 的工作，得出了这样一个概念：酶可以与其基质结合形成一种酶-基质复合物，此复合物继后再分解为游离的酶与反应产物，而整个反应的速度则决定于酶-基质复合物的分解速度。此中间产物则相当于上列反应式(2)中 ABC 的形成。Stern⁽⁴⁾ 与 Chance⁽⁵⁾ 两氏已经得到在过氧化氢酶中确存在有酶-基质复合物的直接证据。若将这个酶作用的概念用数学公式表示，就得出 Michaelis-Menten 两氏方程式。在方程式中，氏等应用质量作用定律来解释酶-基质复合物的生成。反应式： $\text{酶} + \text{基質} \rightleftharpoons \text{酶-基質}$ 中的离解常数 K 等于 $\frac{(\text{游离酶的浓度})(\text{基質的浓度})}{(\text{酶-基質复合物的浓度})}$ 。如予以适当的数学处理⁽⁶⁾，先将反应速度作为基质浓度的函数测定出来，即可算出一定反应的离解常数。由 Michaelis 氏常数可

以測知酶与基質的亲合力。

能量的逐步利用

細胞可以利用中間代謝反应所供給的能量来完成各項工作，包括生長、繁殖，以及机械性工作如肌肉收縮等。这整个的过程就是將食物氧化成二氧化碳和水。由此产生的能量并非象糖在空气中燃燒那样立刻釋放出来，而是原来被同化的食物分子要經歷一系列的中间反应。在反应的每一步，通过中间化合物分子中化学鍵的合成或解裂以吸收或釋出能量。其中有些步驟是氧化性的，即有氢原子(电子与質子)从基質上脫去。电子再經一系列呼吸酶的傳遞，最后于有氢离子存在时使氧还原而成水。

例如，在乳酸的氧化过程中有一对电子和一对質子傳遞給輔酶——二磷酸吡啶核苷酸(DPN)。这反应系由一种特殊的脫氢酶所催化。此还原的輔酶复在一特殊的蛋白酶的帮助下，为第二个輔酶——异咯嗪腺嘌呤二核苷酸所氧化*。傳遞給該輔酶的質子(即H⁺)可以与环境中的質子进行互換，因此实际上这时只发生电子的轉移。这整列酶作用鏈上的最后环节是細胞色素c与細胞色素氧化酶。它們構成一个含鉄卟啉輔基的酶体系，而鉄原子可以交替地被氧化和被还原。最后一步是細胞色素氧化酶被分子氧所氧化。这一系列反应代表为許多細胞广泛用来氧化若干基質的过程。但是这些特殊反应与有关的輔酶常随細胞的类型与所氧化的基質而不同。例如，有些基質虽然不与DPN起作用，但却能直接被一含有异咯嗪腺嘌呤二核苷酸为其必需輔基的酶所氧化。在某些細胞中，还含有除細胞色素c外的其他細胞色素。

借上述过程进行基質氧化的重要后果就是机体获得最大的能量来做有利的工作。这些反应的每一步驟几乎都是可逆的，因此只消耗很少的能量。

有关細胞氧化过程的主要原則，已經在Lardy氏主編的“呼吸酶类”一書中詳尽討論过。属于这方面的論述还有Dixon氏⁽⁷⁾

* 原文为“此还原的輔酶复氧化第二个輔酶——异咯嗪腺嘌呤二核苷酸”，想系錯誤——譯者注。

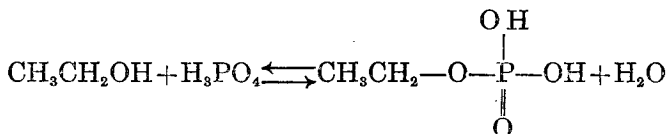
的講演集，而 Geissman 氏⁽⁸⁾則討論了生物學系統中的電子轉移問題。

經由高能磷酸鍵的能量調動

Harden 与 Young 兩氏⁽⁹⁾用酵母所做的酒精發酵研究，以及 Meyerhof 氏⁽¹⁰⁾与其他學者以哺乳動物肌肉進行的糖酵解實驗，都肯定地證明磷酸化的中間產物在細胞代謝中的重要性。

高能磷酸鍵的重要性在於：它使分子的有機部分和磷酸根之間的化學鍵可能含有較多或較少的位能。含高能磷酸鍵的化合物儲藏大量的能，當必要時即可投入利用。高能磷酸鍵的不斷合成與分解是中間代謝的一個重要機制。

現在讓我們來看看加磷酸使醇酯化的作用過程：



在此反應中，乙醇已被磷酸化。其可逆反應則稱為脫磷酸作用。也有非真酯的其他類型的磷酸鍵，其中最重要的當推：

1. 羰基磷酸酯。例：1-磷酸葡萄糖。
2. 胍基磷酸酯。例：磷酸肌酸。
3. 羧基磷酸酯。例：1,3-二磷酸甘油酸。
4. 烯醇式磷酸酯。例：磷酸丙酮酸。
5. 焦磷酸酯。例：三磷酸腺苷分子中的兩個末端磷酸鍵。

上述的後四種化學鍵都是高能磷酸鍵。茲將某些此類鍵的自由能含量開列如下：

醇磷酸酯——每克分子含 400 卡。

羰基磷酸酯——每克分子含 2,000 卡。

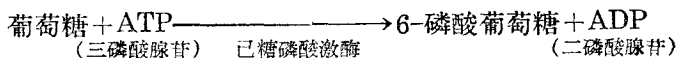
焦磷酸酯——每克分子含 10,500 卡。

羧基或烯醇式磷酸酯——每克分子含 14,000 卡。

高能磷酸鍵概念的理論性發展，大部分系以 Lipmann 氏⁽¹¹⁾的工作為基礎。這個專題已由 Kalckar 氏⁽¹²⁾作了評述，而 Oesper

氏⁽¹³⁾則會討論一些困難而有趣的問題，那就是有关化合物的分子結構与磷酸鍵所含能量間的关系問題。

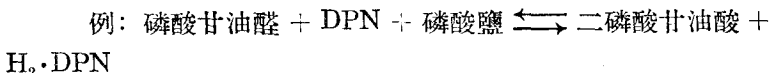
在細胞中，只有少数化合物直接与无机磷酸鹽起作用而被磷酸化。多数則与含有高能磷酸鍵的三磷酸腺苷(ATP)起反应，通过磷酸移換作用而被磷酸化。葡萄糖代謝的最初阶段，即葡萄糖轉变为 6-磷酸葡萄糖的反应是这样的：



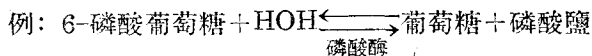
在此反应中，能量由ATP的高能磷酸鍵供給，所生成的6-磷酸葡萄糖却只含一个低能磷酸鍵。葡萄糖利用的第一步——己糖磷酸激酶反应——是一个磷酸移換作用，此时細胞需要消耗能量。食物被細胞利用的第一步是需要能量而非产生能量，似乎显得有些矛盾。但是，磷酸葡萄糖以后的反应大大补偿了这次能量的支出，因为这些反应所产生的高能磷酸鍵远較反应开始时所消耗的数量为多。

有四个主要的細胞反应需要磷酸鍵参加〔参閱 Drabkin 氏⁽¹⁴⁾論文〕：

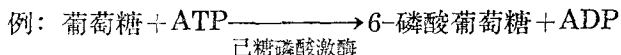
1. 磷酸化作用，为无机磷酸鹽的直接加成作用。



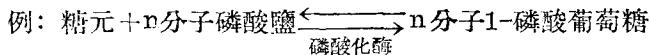
2. 脫磷酸作用，为磷酸鍵的分解。



3. 磷酸移換作用，即磷酸根由一个化合物轉移到另一化合物。



4. 磷酸解作用。



虽然我們还不了解蛋白質与脂肪代謝反应的詳細过程，但已有充分証据說明磷酸鹽在它們的代謝中也起了同等重要的作用。

聚积在 ATP 分子中的能量是合成反应的推动力。正如我們所

知，这些能量系从主要为氧化作用的分解反应中所获得。应该着重指出，在氧化反应中所获得的能量不仅来自基質的最初脱氢作用，而且后繼的呼吸酶反应也产生了高能磷酸键。这个概念先由理論根据推出⁽¹⁵⁾，而最近已被 Friedkin 与 Lehninger 兩氏⁽¹⁶⁾用实验証实。

我們也应考虑代謝产物轉变为磷酸化的中間产物的另一方面。Drabkin 氏⁽¹⁴⁾曾指出，因为細胞中大約含有 70% 的水(40 个克分子)，因此細胞內生成水的反应勢必要受到濃度极高的这种成分的干扰。例如，糖元的合成即是这样。借葡萄糖的聚合作用以直接形成糖元的反应包括水的产生。按照質量作用定律，此反应很难完成；因为細胞中水的濃度頗高，將促使反应往逆方向进行。而在細胞內此反应却是这样实现的：預先通过磷酸化作用使葡萄糖变成 6-磷酸葡萄糖，繼將磷酸根轉移到第一个碳原子的位置上。最后由 1-磷酸葡萄糖合成糖元的反应，則只有无机磷酸鹽的产生，而没有水的产生。因为細胞中磷酸鹽的濃度很低，故不难完成此反应。

碳水化合物、脂肪与蛋白質的中間代謝 以及代謝庫的概念

由于 Schoenheimer⁽¹⁷⁾、Stetten⁽¹⁸⁾ 兩氏与其他学者用标志有同位素的代謝产物进行大規模研究的結果，代謝反应本質的动力学概念得到了发展。在这以前，例如，大家总認为平时脂肪被儲存在靜止的倉庫里，只有需用时才調度出来。現已明确，甚至在脂肪倉庫里脂肪也在不断地合成与分解⁽¹⁹⁾。显然，在脂肪、碳水化合物与蛋白質間也进行着經常的分子互換。并且还有一个中間化合物的代謝庫，它可以供給分子以完成氧化作用及合成脂肪、蛋白質、糖元和所有細胞必需的其他成分。在細胞的結構成分与借氧化以产生能量的物質之間，并无明显的界綫。但是各种物質在細胞中被分解与重建的速度則有很大的差异。

在糖酵解过程中出現的磷酸化中間产物，組成一个代謝庫。不

論糖酵解作用的速度如何，在任何規定時間內每種中間產物的濃度大約是相同的。形成最終產物的速度可能變動很大，而代謝庫中各種成分的濃度則比較恆定。只有中間產物生成與分解的速度才隨着糖酵解作用的速度發生變化。此稱為轉變率。

Krebs 氏的三羧循環基本上是一系列反應的連續變化，它開始於草酰醋酸和得自醋酸鹽或丙酮酸鹽的一種兩碳單位的作用以形成枸橼酸鹽。最近已確定此兩碳成分的化學性質是輔酶 A 的乙酰衍化物⁽²⁰⁾。也就是在這一點上，碳水化合物、脂肪與蛋白質代謝間的相互關係顯得更為清楚。最後，從脂肪酸、氨基酸和碳水化合物均可得到乙酰輔酶 A。著者在此處並不擬詳述脂肪代謝與蛋白質代謝，只不過指出脂肪酸可以分解成兩碳單位，而此兩碳基或可形成乙酰醋酸，或可能被氧化或再合成脂肪。饒有興趣的是，二氧化碳並不僅僅作為機體的一種廢物存在而已，雖然最後仍有大量二氧化碳排出，它還是可以被動物組織結合到有機化合物中去。

交替性代謝過程

細胞為一個已知代謝產物的連續變化準備了許多途徑。譬如，醋酸鹽可能通過三羧循環而被氧化，可能互相結合以形成乙酰醋酸，或者被用來合成脂肪酸或膽固醇。一定代謝產物將要參加的過程，決定於可利用的酶的类型以及其他代謝產物的濃度。這些因素又有賴於動物以往的飲食與激素的情況，並將隨着有關細胞的类型而不同。當患代謝病如糖尿病時，某些代謝過程顯然發生障礙，細胞可能較正常時更多地利用其他途徑，以滿足機體對能量的需要。

新陳代謝與形態學的關係

在細胞代謝的研究工作中，人們常忽視了細胞系由細胞核、細胞漿與其他結構成分組成的這個事實。代謝反應決不會在酶與基質的偶然湊合中發生。細胞核、高爾基氏器、綫列體與其他細胞結構都為組織學家所熟知，而它們的化學組成為何，迄今還知道得很少。Linderstrøm-Lang 氏⁽²¹⁾的工作對此專題的研究起了最早

的推动作用。稍后, Dounce 氏⁽²²⁾, Claude 氏⁽²³⁾与其他学者等倡用操作簡單的差示离心分离来进行实验, 从此揭开了深入研究细胞成分的酶特性的序幕。此法的程序主要是先在能保存细胞下成分的结构之溶液中將組織制成匀浆, 再以各种不同速率离心沉淀。未破碎的细胞將首先沉淀, 繼之以细胞核、綫列体、微粒与其他可能的成分, 而可溶性细胞浆物质乃存留于清液中。若需詳細参考, 讀者可閱讀Schneider 氏⁽²⁴⁾的論文。綫列体似乎含有细胞色素体系的酶类, 故可进行磷酸化作用与合成反应。

胰島素和其他激素对于细胞代谢的作用机制, 和酶体系在细胞内各結構單位中的排列問題密切有关。

代谢反应速度的调节

活细胞最重要特性之一, 是能严密控制代谢反应的速度, 使代谢产物的浓度很少变动。如果没有这种能力, 生命所必需的基質会很快耗尽。虽然在了解细胞所进行的代谢反应的性質上已有一些进展, 但关于细胞如何控制这些反应速度的机制则还知道得不多。

酶化学家已經証明, 被某一种酶所催化的一定反应的速度, 决定于酶与基質的浓度, 并且也受 pH 值、温度和某些无机离子与辅酶浓度等因素的影响。细胞内代谢反应的调节可能包括上列这許多因素。因为活细胞中的酶反应发生于非匀質体系内, 所以还应该考虑一些附加的机制。其中包括: 细胞膜对代谢产物与离子的选择性渗透作用, 酶在细胞下結構中的排列, 代谢产物向酶部位及自酶部位扩散的速度等。与调节细胞反应有关的另一因素, 是细胞按照代谢需要来改变酶的有效浓度的能力。在细菌的代谢方面, 这点研究得较为透彻。

激素系为满足体内这项机能而特殊发育起来的细胞所分泌, 这些物质借增强或抑制代谢反应来影响組織代谢, 但其本身并不显示催化活性, 这就是近代公認的对激素的观点。此外, 在调节代谢活动的过程中, 某种激素的作用可能与另一种激素相拮抗。現已証明, 激素間存有相互拮抗現象的这一概念在激素作用的研究中是有收获的。正如我們將在以后数章中看到, 腦垂体前叶、腎

上腺皮質激素与胰島素在对碳水化合物代謝的作用上所表现的相互关系，会充分說明这个問題。

参 考 文 献

1. Wilson, P. W.: In *Respiratory Enzymes*, edited by H. A. Lardy, Minneapolis, Burgess, 1949.
2. Haurowitz, F.: *Progress in Biochemistry since 1939*. New York, Interscience, 1950.
3. Michaelis, L., and Menten, M. L.: *Biochem. Ztschr.*, 49: 333, 1913.
4. Stern, K. G.: *J. Biol. Chem.*, 114: 473, 1936.
5. Chance, B.: *Acta Chem. Scand.*, 1: 236, 1947.
6. Lineweaver, H., and Burk, D.: *J. Am. Chem. Soc.*, 56: 658, 1934.
7. Dixon, M.: *Multi-enzymes Systems*. London University Press, 1948.
8. Geissmann, T. A.: *Quart. Rev. Biol.*, 24: 309, 1949.
9. Harden, A., and Young, W. J.: *Proc. Roy. Soc., London s. B.*, 80: 299, 1908.
10. Meyerhof, O.: *Ztschr. Physiol. Chem.*, 101: 165, 1918.
11. Lipmann, F.: *Advances Enzymol.*, 1: 99, 1941.
12. Kalckar, H. M.: *Chem. Rev.*, 28: 71, 1941.
13. Oesper, P.: *Arch. Biochem.*, 27: 255, 1950.
14. Drabkin, D. L.: *Proc. Am. Diab. A.*, 8: 171, 1948.
15. Ball, E. G.: *Ann. New York Acad. Sc.*, 45: 363, 1944.
16. Friedkin, M., and Lehninger, A. L.: *J. Biol. Chem.*, 173: 807, 1948.
17. Schoenheimer, R.: *Dynamic State of Body Constituents*, Harvard Univ. Press, 1942.
18. Stetten, De W., and Boxer, G. E.: *J. Biol. Chem.*, 155: 231, 1944.
19. Stetten, De W., Jr., and Grail, G. F.: *J. Biol. Chem.*, 148: 509, 1943.
20. Ochoa, S.: *Physiol. Rev.*, 31: 56, 1951.
21. Linderström-Lang, K.: *Harvey Lect.*, 34: 214, 1939.
22. Dounce, A. L.: *J. Biol. Chem.*, 147: 685, 1943.
23. Claude, A.: *Harvey Lect.*, 43: 121, 1948.
24. Schneider, W. C.: *J. Biol. Chem.*, 176: 259, 1948.

第三章 胰島素的化学

科学家們曾經用化学及物理方法詳尽地研究了胰島素分子，故可以說：我們今天对任何其他蛋白質知道多少对胰島素也就知道多少。关于胰島素的結構虽然我們已有一些了解，但还无法將这些知識与它的生理学作用联系起来。

Jensen 氏⁽¹⁾曾討論了有关胰島素化学的早年工作。自从他的專册問世以来，又出現了許多新的論著，其中大部分已由 Sanger 氏⁽²⁾加以評述。

胰島素的析出

在 1922 年 Banting 与 Best 兩氏⁽³⁾成功地析出胰島素以前，有人曾进行过多次嘗試，想制成一种可以減輕截除胰臟的动物或糖尿病患者症狀的胰臟浸出物。在早先这些嘗試中所遇到的困难，主要是由于胰蛋白水解酶的破坏作用以及在大多数病例此項浸出物系用口服方式投予。

MacLeod 氏⁽⁴⁾曾叙述为析出胰島素所做研究工作的历史。加拿大蒙特利尔城的科学家們用酸醇自牛胰臟提出具有高度活性的浸出物。Collip 氏⁽⁵⁾又改进了提取与精制的方法。用酸醇提取时，多数蛋白杂质被沉淀，而胰島素則存留于溶液中。

Abel 氏⁽⁶⁾采用高度提純的无定形制剂作为伊始物質，首先析出胰島素結晶。以前进行胰島素結晶时所发生的困难，可能是因为缺少有助于結晶的某些金屬鹽类。Scott 氏⁽⁷⁾观察到晶体胰島素含有鋅，而当有金屬鹽如鋅、鎳、鈷及鎘鹽存在时就容易制成結晶。关于制备胰島素的現代方法已有專文討論⁽⁸⁾。

一般化学特性

水解胰島素时只得出氨基酸，而未发现其含有輔基。或許除

了胱氨酸的含量較高外，胰島素的氨基酸組成與其他多數蛋白質無甚特殊差別。天然胰島素並不含有半胱氨酸，其分子中的硫全部以氧化型存在。

胰島素含有大部分酸性与硷性的氨基酸；因此其分子中含有許多可滴定的酸性与硷性基团。在其等电点（近于 pH 5.3）的任一側，胰島素均能完全溶解于水中，并可溶于有机溶剂的水溶液中。

不同学者所报告的胰島素分子量，在数值上相差很远。这可以从最近的发现得到解释，原来晶体胰島素是由較小單位組成的聚合体，而在溶液中則发生解聚作用。从实验得出的分子量只是测定其平均的分子大小，因此所报告的数值随实验条件的不同而有高低。

Gutfreund 氏⁽⁹⁾采用渗透及离析法进行工作时，发现在浓度为 0.4~0.9% 而 pH 等于 7.5 的条件下，就其顆粒大小而論，胰島素溶液屬於均匀体系。在該溶液中，胰島素的分子量为 47,000~48,000。正如我們以后將要討論的，这种顆粒大小恰好相当于一个聚合体，組成它的小單位的分子量則为 12,000。

胰島素的失效

胰島素的分子結構虽发生較輕微改变亦可失效。在 34°C 用 0.03N 氢氧化鈉液处理胰島素 3 小时，能使其不可逆地失效，同时有氨釋出。胰島素在酸中非常安定，与它在硷性介質中易被破坏的情况不同。若將胰島素放入濃硫酸中，虽保存于 0°C 达数小时之久亦不会显著失效。在酸性溶液中將胰島素加热，可得到一种无活性的沉淀，但用硷中和后又恢复其活性。

凡能与胰島素分子中所含特殊基团起作用的那些試剂，均可使胰島素失效。双硫鍵 (S-S) 的还原能使其活性丧失。表 I 中所載的数值是 Lens 氏⁽¹⁰⁾ 以半胱氨酸使胰島素失效的研究結果。

当胰島素分子中只有少量胱氨酸被还原时，其大部分活性即告丧失。这个发现是很有趣味的。

Stern 与 White 兩氏⁽¹¹⁾曾用乙烯酮使胰島素乙酰化，并发现

若其分子中的氨基被乙酰化將并不降低胰島素的活性。当繼續以乙烯酮处理,待其分子中的酚基被置代后,其活性即消失。茲將氏等所得的某些結果載于表 II 中。

表 I ⁽¹⁰⁾

1%胰島素, 0.25%半胱氨酸, pH 7.0, 60%酒精, 温度: 30°C		
時間(分鐘)	被还原的胱氨酸的%	剩余活性的%
0	0	100
5	2.7	60
15	7.3	20~35
60	10.2	13~14

表 II ⁽¹¹⁾

被乙酰化的氨基%	被乙酰化的酚基%	生理的活性單位/毫升
0	0	20~22
100	0	17~19.5
100	63	6
100	87	0.6

这些实验,与最近用多酚氧化酶氧化胰島素分子中的酪氨酸基团使其失效的結果⁽¹²⁾完全相符。

因此,如要胰島素的分子显示活性,必須保持其双硫键与酪氨酸基团的酚基完整无损。对后列兩問題作出一些推測是很有趣味的:(1)上述这些基团是否与胰島素的作用机制有关?(2)这些基团被破坏后所引起的胰島素失效,是否为其整个分子的特性发生改变的结果?

某些組織制剂在体外能使胰島素失效,是早已知道的事了。Schmidt 氏⁽¹³⁾发现,于37°C保温 18 小时后,肝与腎的甘油浸出物能使胰島素失效。而肌肉浸出物則无此能力。Mirsky 与 Broh-Kahn 兩氏⁽¹⁴⁾亦研究过用組織浸出物使胰島素失效。他們設想有一种使胰島素失效的特异性酶存在,并称之为胰島素酶。

在肝与腎浸出物中此酶含量特別高。他們認為胰島素酶具有重要的生理學功能，并發現組織浸出物的胰島素酶活性隨膳食而不同。肝浸出物能使胰島素失效的觀察与 Weisberg, Friedman 及 Levine 三氏⁽¹⁵⁾的實驗結果相符，氏等證明完整的肝組織能從血流中移除胰島素。據估計，狗的肝組織可每小時每公斤體重移除 1/25 至 1/50 單位的胰島素。

胰島素酶可能在調節體內胰島素的濃度上起着重要作用。但是，組織浸出物使胰島素失效的能力是否能反映完整組織也有此相當的性能，則迄未被証實。此酶究竟具有何種程度的特異性，也尚待決定。

胰島素的物理化學与其分子結構

近年來的研究工作，使我們對胰島素分子的結構已有更多的了解。Gutfreund⁽⁹⁾, Oncley 与 Ellenboger⁽¹⁶⁾等氏的研究證明，當進行稀釋以及置于酸和鹼溶液中時胰島素的分子可以解離。由實驗觀察得到的最小分子量是 $12,000 \pm 500$ 。此分子量相當於從氨基酸分析算出的結果。因為當 $\text{pH} = 4.0 \sim 7.5$ 時，在濃度較大的溶液中胰島素的分子量為 48,000，因此在溶液中于不同形式的胰島素之間似乎保持有一種平衡。在高濃度時，胰島素主要以四聚體存在。待稀釋後，即解聚為分子量等於 12,000 的小單位。中間形式的二聚體與三聚體也或許有之。用倫琴射綫測量法發現胰島素晶體的分子量為 36,000⁽¹⁷⁾，大約是由分子量等於 12,000 的基本單位組成的三聚體。

我們想象，胰島素在體內較低的濃度下是可能以單體存在的。如果這種想法不錯，則胰島素的活化分子將比原來想象的要小得多。與大多數蛋白質分子比較，這樣大小的分子可以部分解釋為什麼胰島素能容易地進入身體細胞中。

在某些條件下，當 $\text{pH} = 2.0 \sim 2.5$ 時將胰島素溶液加熱，即有胰島素原纖維形成⁽¹⁸⁾。這個變化可以由觸變性凝膠* 的形成觀察出來。當初次攪動後，此凝膠即顯有靜止的雙折光。待將原來的

* 振蕩後即告液化的凝膠乃觸變性凝膠