

胰岛素研究的一些新进展 ——记一次非正式的专题讨论会

1984年3月14—15日在中国科学院生物物理所,由该所蛋白质晶体学研究室主持召开了一次非正式的专题讨论会,就国内外胰岛素的结构与功能关系研究动向作了广泛而热烈的讨论。

会上有八个中心发言。梁栋材同志就他们最近获得的去五肽胰岛素晶体结构的仔细研究结果,与已知的胰岛素分子结构对比作了“**去五肽胰岛素疏水面的启示**”的发言。他说去五肽胰岛素之所以仍保有相当高的胰岛素活力,是由于它仍大体具备了胰岛素的那种能与其靶细胞膜表面受体分子相结合的疏水面。为了与受体分子的契合效应好,疏水面必须有一定的柔性,其化学组成尽管可以有一定的变化,而其空间结构却相当保守。他还认为,在疏水面四周的极性圈对于活性的发挥也是很重要的。与疏水面恰恰相反,就发挥活性作用而言,极性区的化学组成比其构象更为保守。一个突出的例子是A链末端氨基。它的存在是绝对必要的,但其空间构象却可以有所变化。常文瑞同志在会上介绍了他们已基本完成的**1.2埃分辨率猪胰岛素晶体结构的修正**。它标志着我国胰岛素结构研究的一个新水平。在1.8埃分辨率时,平均键长误差为0.39埃,现在已下降到0.02埃,这就为功能研究提供了一个更为精细的结构模型。尤其引起人们兴趣的是,他们不但弄清了胰岛素分子外周的水结构(这无论对于研究胰岛素的分子结构或其功能都至关重要),而且测定了整个分子的大约80%的氢原子位置达到了蛋白质空间结构测定的世界先进水平。与此有关的主体化学分析及其功能含义的研究正在紧张的进行中,毕汝昌同志结合国内外已经测定的不同晶型、不同种属来源及不同化学修饰后的胰岛素的结构,讨论了**胰岛素分子的柔性**问题。柔性是在不破坏共价键的条件下,分子内原子集合的变化,它是蛋白质分子空间结构的一个重要特点。构象的变化是由于外界作用,且可传递到分子的不同部位;传递是以 λ -螺旋体这样的二级结构为单位以一种类刚体形式来实现的,螺旋体内部的构象变化相对地较小。他指出,取自低等动物的胰岛素以及一些胰岛素的修饰物往往活力很低,然而其空间结构与猪胰岛素的结构相差甚微。显然,仅仅从静态结构作比较是很难找到其活性高低的原因的,只有仔细分析这种结构差别对于柔性的影响,才可寻得一些解决问题的线索。

华庆新同志结合国内外的一些工作,介绍了在邹

承鲁教授指导下所作的**胰岛素溶液构象**的研究。他们先后使用了紫外差光谱、pH差光谱、浓度差光谱和溶剂微扰,圆二色谱及核磁共振等物理化学方法。它们工作中最引人注意的发现是,还原型A、B链本身有一定的二级结构,以及二者之间有相互作用。他还提到了,1981年国外有人用圆二色法证明,胰岛素单体与二聚体的二级结构并不相同。作为活力单位的分子单体,其螺旋体含量比二聚体下降很多(45%→24%),而 β 结构却上升了(12%→21%)。这是发人深省的。从事理论研究的陈润生同志介绍了**蛋白质分子动力学研究**的目的、方法和它可提供的信息。他指出,此工作的第一步是求得蛋白质分子的晶体结构,加上水合层得到溶液结构,后者随时间而变。如果观察结构的时间函数,就是分子动力学,最后是反应动力学,它反映粒子间的交换和重组。他还介绍了研究小组近年来在一些小分子研究中取得的结果,以及酞酸中的胰岛素分子动力学研究的设想。

李家瑶同志综述了国外从**胰岛素家族结构的研究看胰岛素的结构功能与进化的问题**。内分泌控制系统的大多数激素都属于同一个家族,它们的进化关系有些可以从一级结构看出,但因进化历史太久,大都已变得很难从一级结构来辨别了。研究它们的空间结构与功能,却为发现它们的进化关系提供了一个极其有力的工具。一方面可以直接比较它们的晶体结构,另一方面可以通过计算机图象显示系统用模型法来研究它们之间的关系。正是由于这些研究,胰岛素家族的成员正在逐步增加,甚至包括了来自血浆和神经传导物质的生长因子以及来自中枢神经系统的神经调节物质的生长因子。如果把胰岛素看成是一个具有固定的非常精巧的三维结构的蛋白激素,那么它的结构特征可归纳为“333”,即三对硫桥,三个疏水区,三个甘氨酸。有趣的是,松施素(Relaxin),以及胰岛素样的生长因子,也有这样的结构特征,从模型显示来看,它们极可能和胰岛素有完全相似的三维结构;侧链基团的相互关系非但不相抵触而且大多互补,不破坏胰岛素“333”的结构特征,尽管它们的一级结构相差甚远。这说明三级结构的保守性远大于一级结构。更有趣的是,通过它们的三维结构模型的建造,可以解释它们的某些生物功能。比如:胰岛素样的生长因子为什么与胰岛素原的结构与功能更相似,为什么两者的受体有交叉结合效应等等。有些实验设计甚至就是由模型推出来

的,再由实验去证实。当然,它们的三维结构,尚需X射线衍射晶体结构的证实,而这些研究也正在进行中。目前,溶液构象的研究已经证明,这些推测是有根据的。

王志珍和张世荣两位同志从生物学角度对胰岛素作了讨论、王志珍的论题是“**糖尿病的分子机理**”。她首先介绍了作为慢性高血糖症的两类糖尿病的分子病理学原因,指出一类是胰岛功能出故障导致胰岛素缺乏,另一类则包括受体损伤、胰岛素降解过快、拮抗体太多及体内运输障碍等多种因素,她着重详细介绍了近年来美国发现的几例异常胰岛素导致糖尿病的出色研究工作。这些美国科学家用三克左右取自病人的胰脏提取得到0.3毫克反常胰岛素,做了大量的生化和细胞生物学分析,证明病人由于遗传学上的原因,产生两种胰岛素。一种是正常胰岛素,另一种是反常胰岛

素,后者占60%,它是B链25位发生突变苯丙氨酸残基为亮氨酸所替换的结果。这与基因结构分析的结果一致。这是首次发现的胰岛素分子病。张世荣同志的发言是**胰岛素的作用原理**。他主要从胰岛素受体的角度来讨论胰岛素的作用。他详细介绍了受体作用的可能模式。他以老年人胰岛素与受体结合力下降50%但活性却下降到只有5%来推测,对老年人来讲,胰岛素与受体作用时,其信息部分的失效要大于结合部位。而另一方面,去八肽胰岛素仍可有活力,只是其与受体结合能力太低而无法发挥活性。张世荣同志还介绍了近年来出现的关于胰岛素介体的一些研究工作。

整个讨论会从多个方面反映了国内外胰岛素研究的一些新进展。会议形式灵活,与会者可插话、提问,因此受到大家的欢迎。

[王家槐、李家瑶 整理]

~~~~~

## 中国生物化学会主办的 《生物化学杂志》(Chinese Biochemical Journal) 创刊

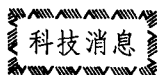
中国生物化学会主办的高级学术刊物《生物化学杂志》,已经中国科协和国家科委批准,将于1984年四季创刊,向国内外公开发刊。

《生物化学杂志》编委会首届会议于1984年6月14日至15日在北京召开。会议讨论并通过了“编辑委员会组织章程”、“编辑部工作条例”及“征稿简则”。会议还通过了主编、副主编及常务编委会的组成名单。

《生物化学杂志》编委会和编辑部全体人员表示,愿与大家携起手来,把本刊办成一个有特色的、有代表性的学术刊物,为促进我国生化事业发展和繁荣,为早日实现“四化”贡献一分力量。热烈欢迎广大会员和生化工作者踊跃投稿。

[姚仁杰 供稿]

~~~~~



科技消息

开展红外光谱测试服务工作

为了贯彻科学技术工作要面向经济建设的方针,推动科研工作,充分发挥贵重仪器的作用,生物物理研究所五室开展了红外光谱测试服务工作。该室所用测试仪器为580B型红外光谱仪扫描范围 4000cm^{-1} — 180cm^{-1} (2.5μ — 50μ),其特点是附件添置齐全,可进行各种样品的测试。和带有微量样品池,可测试微量液体;有聚光器,可测微量固体;有可变光路池,可测不同厚度液体样品;备有变温池,测量温度变化范围可由

液氮温度至 $+250^\circ\text{C}$;配有计算机,可进行差谱、累加、存谱等;此外还有其它附件,可完成重复扫描、定时扫描,以测定样品的动力学过程。

此项测试服务工作开展以来已有北京、郑州、武汉、广州等地科技单位送来样品,要求协助测试。凡要求测试者可与该室联系(电话 285103)。

[五室 叶国辉]