

你想更深入  
了解的

# 胰島素和胰島素受體

# Insulin and Insulin Receptor

指導老師 / 李宏圖教授

作者 / 陳怡文 \* 陳怡文：藥學系第廿屆學長  
國立清華大學分子生物  
研究所一年級研究生

## 引言

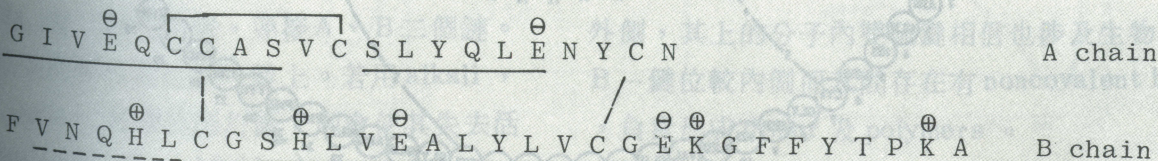
胰島素及其衍生物在生理化學上的研究，我們知道，它的生理活性和三度立體結構十分有關係。從1921年，Banting及Best自九個月大牛胰臟中製成具降血糖的浸膏液，到1960年anger決定出胰島素胺基酸的排列次序，以至於

1982年Helen A. Jonas等人研究胰島素及其受體間的關係為止，這十幾年來，胰島素可以說已被澈底了解。本篇文章綜合性的介紹胰島素的一般作用及立體結構，進而談及其與受體間的關係，希望藉此對於胰島素有更進一步了解。

## 胰島素的結構和氨基酸排列：

胰島素是一個多胜類蛋白，含有兩條胺基酸鏈。兩鏈間有雙硫鍵連接。共51個胺基酸，

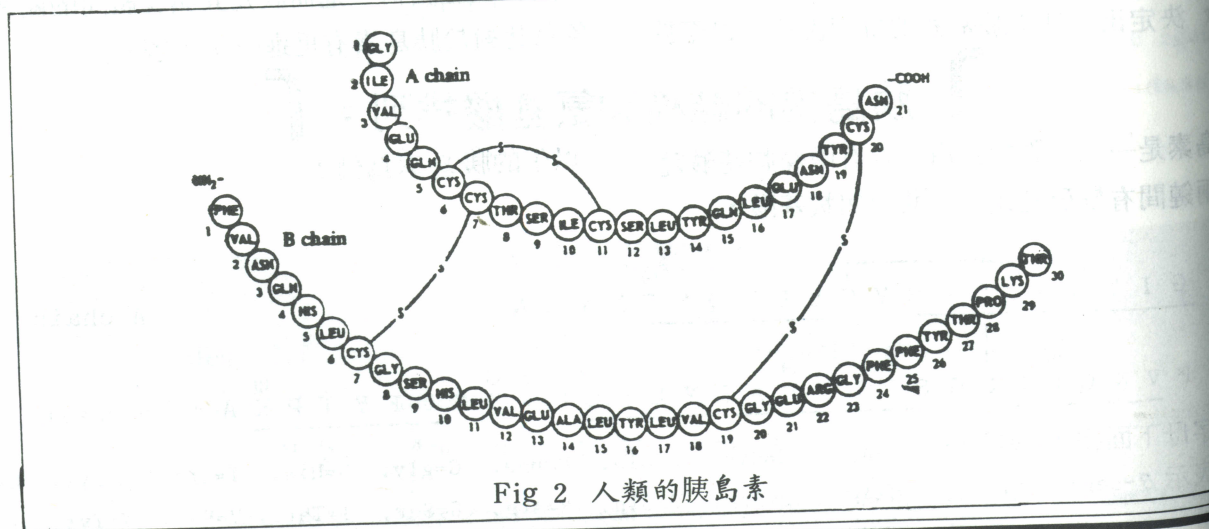
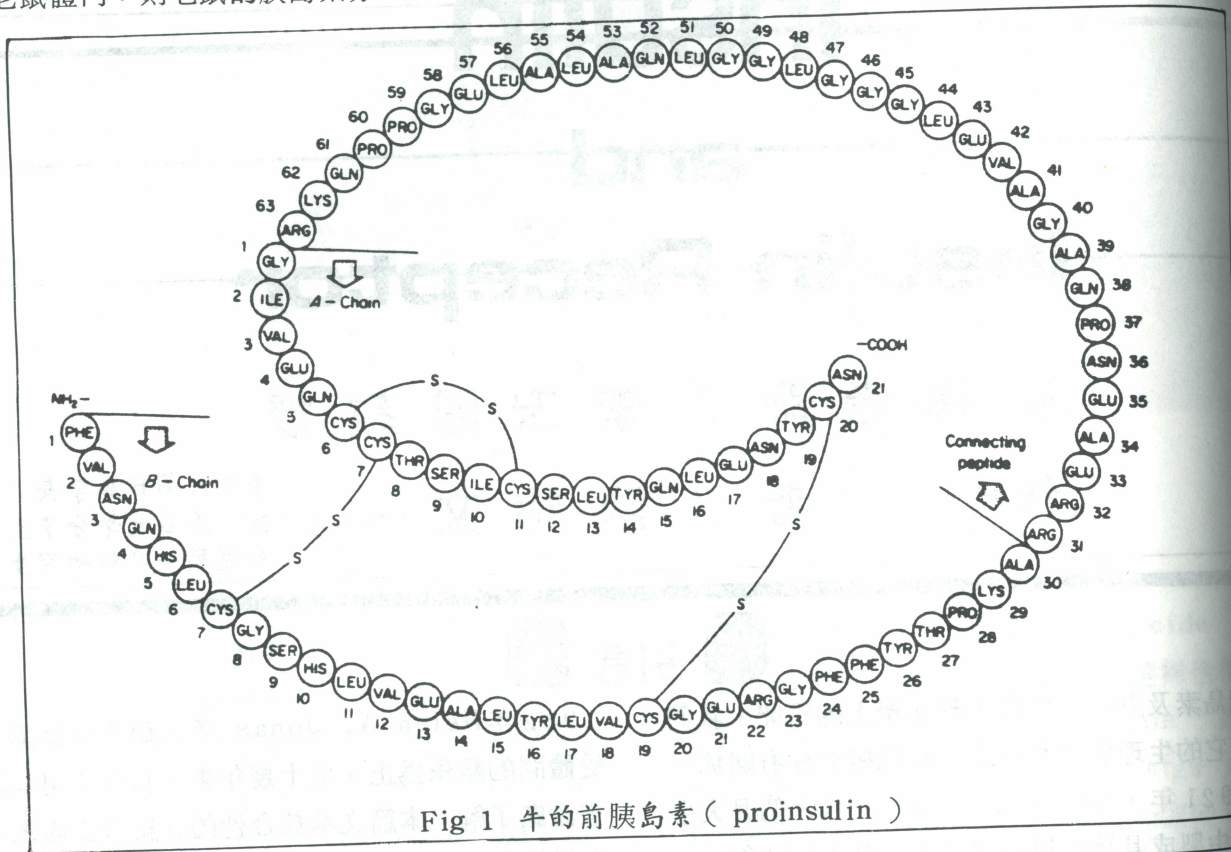
以牛的胰島素為例：



線劃字母下面表示 helices. A=Ala. C=Cys. E=Glu. F=phe. G=gly. H=His. I=Ile. K=Lys. L=Leu.  
 線則表示  $\beta$ -segments. N=Asn. P=Pro. Q=Gln. R=Arg. S=Ser. T=Thr. V=Val. Y=Tyr.

而各種動物其 insulin 構造大致相似，只有胺基酸的種類及排列次序上有微小差異。如表，這些微小差異雖然不致於使其作用發生變化，但因此使各種胰島素各具共特殊的抗原性。( steiner *et al* 1971 )，1970年Dr. Ganong 以老鼠及天竺鼠做實驗。將老鼠的胰島素長期注射於天竺鼠體內，天竺鼠會產生抗體，將這含有老鼠胰島素的抗血清打回老鼠體內，則老鼠的胰島素分泌受抑制。

Berson 及 Yalow 二人也做類似實驗，將牛的胰島素和人類的抗胰島素血清混合作用，發產生的抗體大多是針對牛的胰島素，再由豬及胰島素胺基酸分析中A-chain 8. 9. 10位置相同，我們可以得到一個結論：牛的胰島素比類胰島素算是較佳的抗體誘生物。( Berson 1970 )



species	不同點	
	A- 8. 9. 10.	B- 30
人類	Thr-Ser-Ile	Thr
狗、豬	Thr-Ser-Ile	Ala
兔子	Thr-Ser-Ile	Ser
牛、鵝	Ala-Ser-Val	Ala
羊	Ala-Gly-Val	Ala
馬	Ala-Gly-Ile	Ala
鯨	Ala-Ser-Thr	Ala

## 2 胰島素的生成及分泌：S

胰島素是由胰臟中 Islet of Langerhans 的  $\beta$ -cell 所分泌而本身是在 endoplasmic reticulum 內合成，再被送到高爾基體，外加一層膜變成  $\beta$ -granule。開始時， $\beta$ -cell 所合成的胰島素是一條單鏈稱 Preproinsulin，再在細胞內彎曲折疊成大分子叫 Proinsulin。(Chance et al 1968) Steiner 等人，在人類 beta-cell tumor 及老鼠的小島細胞中分析 Proinsulin。得知它是一個單股的蛋白質，共有 114 個胺基酸。若用結晶態的胰島素經 poly acrylamide dBe-gel electrophoresis 作用，與利用純化的 proinsulin 經 mild tryptic digest 所得的成分相同。而利用 sedimentation-equilibrium 分析其分子量約  $9100 \pm 300$ 。

利用 Edman degradation 及 dansylation method 可測知其 N-terminal 是 Phenylalanine，且四個 peptide sequence 與 B-chain 相同。Single

C-terminal 則利用 hydrolysis 及 cerborypeptidase A digest 測得是 Asparagine。Proinsulin 利用 mouse-convulsion assay 測其 activity 約 3 IU/mg，利用 radioimmunoassay 測約 6 IU/mg 經 TPCK-trypsin digest 後 Proinsulin 降血糖的能力可提高到 26 IU/mg，此種活性的增加乃因由單鏈的 Proinsulin 轉變成兩條鏈的 desalanine insulin。至於 Proinsulin 到底如何轉變成 insulin 尚未完全明瞭，而由事實觀察知道它是利用 trypsin 先變成 desalanine-insulin，除了缺少 B-chain 第 30 位置之 alanine residue 外，它的一級結構和 insulin 是一樣的。

正常的  $\beta$ -cell 並不會分泌 Proinsulin，只有在非常的情況下，例如  $\beta$ -cell 長久被刺激分泌，或長了由  $\beta$ -cell 構成的腫瘤時才會分泌。

## 3 立體結構：E

insulin 有二個雙硫鍵，連接 A、B 二個鏈。若用 alkali，將雙硫鍵打斷，則會使其失去活性。(Givol et al, 1965)

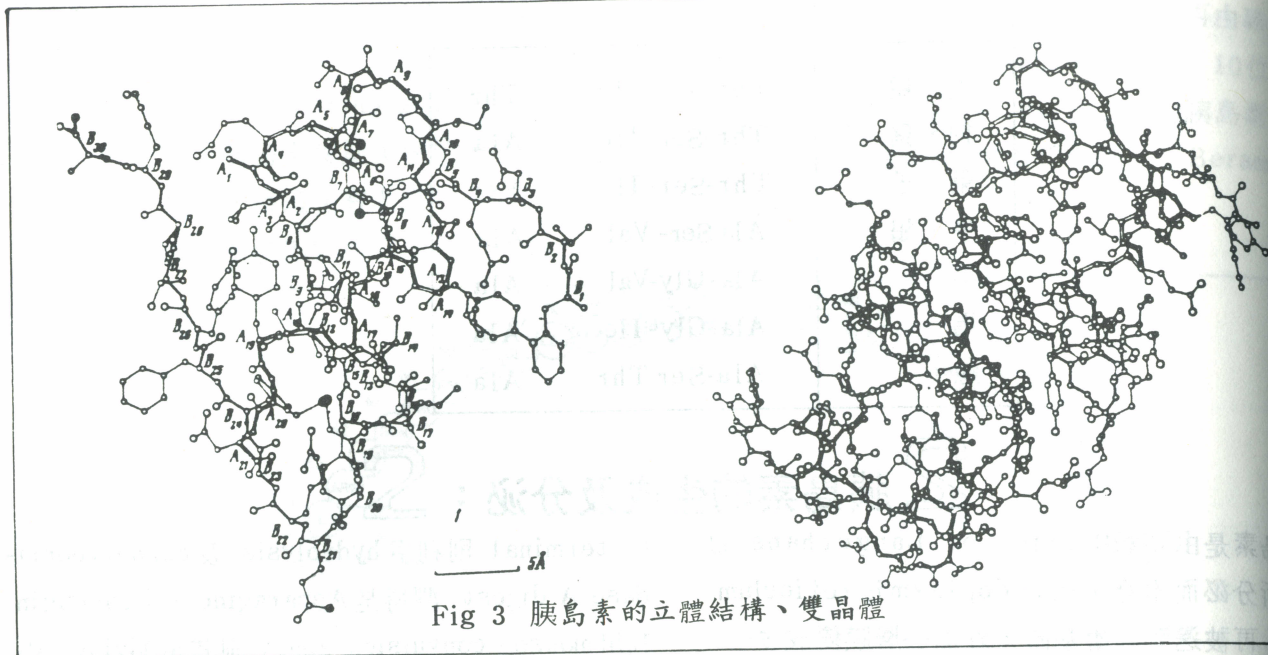
利用 x-ray crystallography 知道 A- 鏈位較

外側，其上的分子內雙硫鍵相信也涉及生物活性。B- 鏈位較內側而其間存在有 noncovalent bridge，負責形成 dimer 及 polymers。

Insulin 分子量最小可到 5734，但通常以 hexamers 及 dimer form 存在，且和 Zn crystal

共存。每三個 insulin 分子至少需要一個 Zn 原子才可形成晶體。insulin 在中性 pH 值下，是幾乎

不溶於水的。即使在酸性溶液下可聚集形成 dimers 或是 hexamers 也是依濃度而定。



根據 x-ray 分析了解，COOH-terminal 的 B<sub>23</sub> - B<sub>29</sub> 涉及 dimer 的形成，就是在二個 monomer 間可形成四個氫鍵，由此再形成 antiparallel  $\beta$ -form。(Hodgkin, 1972) 而此 dimer 在 SDS 溶液中會溶離。1981年 Wu et al 由實驗，比較 insulin 在 SDS 溶液中的 circular dichroism

和 desocta-peptide insulin 不加 SDS 溶液的 circular dichroism 是相似的，因此他推測 SDS 的作用乃是將 insulin 的 COOH-terminal antiparallel  $\beta$ -form 溶離。而且由 circular dichroism 分析知道，insulin 在水性溶液中保持結晶態的規則結構，而一旦將分子內、分

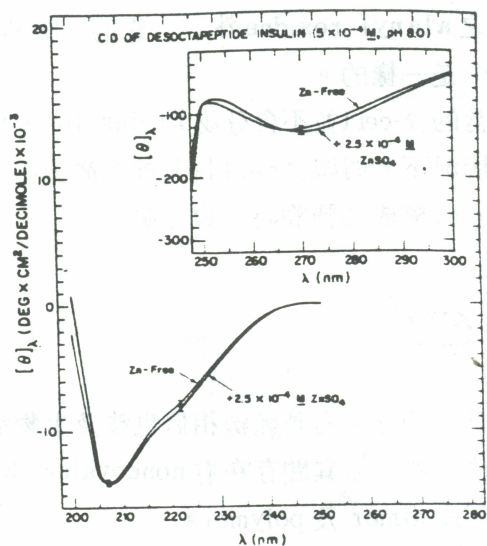


FIGURE 5 Circular dichroism of desoctapeptide-insulin. Protein and ZnSO<sub>4</sub> concentrations are indicated in the graph. Vertical bars represent the noise level.

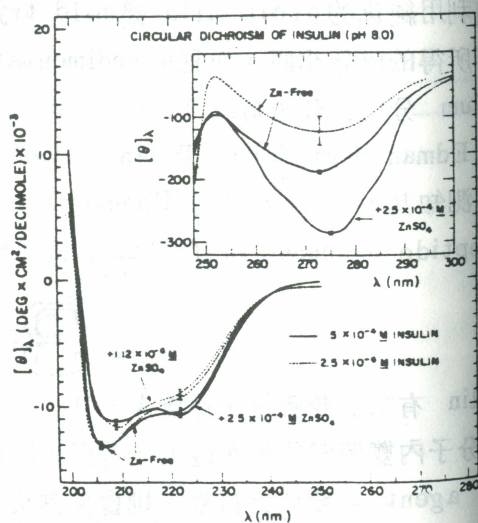


FIGURE 4: Circular dichroism of insulin at pH 8.0. Zinc-free insulin and ZnSO<sub>4</sub> were used at the concentrations indicated in the graph. Vertical bars represent the noise level.

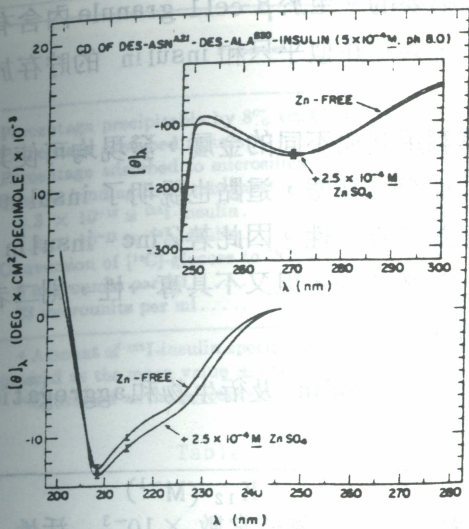


FIGURE 6 Circular dichroism of desAsn-desAla-insulin. Experimental conditions were similar to those in Figure 4.

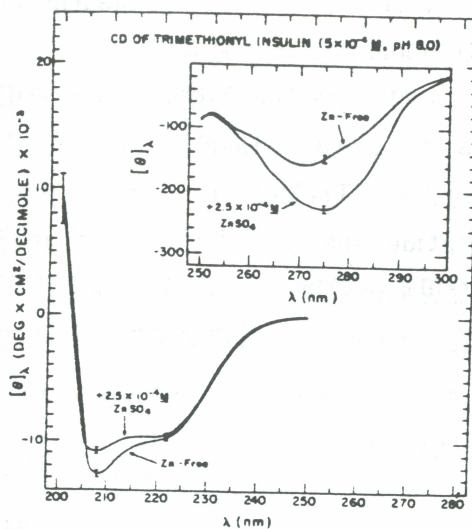


FIGURE 7 Circular dichroism of triMet-insulin. The experimental conditions were similar to those in Figure 4.

雙硫鍵打斷使A、B鏈分開，或還原，均可使其失去規則排列。

Jose Goldman 於 1974 年以 Des Asn<sup>A21</sup> — des Ala<sup>A30</sup> insulin, tri Met<sup>AO BO EB-29</sup> — insulin, desoctapeptide<sup>B23-B30</sup> insulin 及 native insulin 的 circular dichroism 來說明結構和活性的相關性。

由圖上首先了解 insulin 於 192 nm, 208 nm, 222 nm 有主要的 cotton effect, 273 nm 有較小的 cotton effect。

### Zn結合的重要性：

於 pH 8.0 時，insulin 和 <sup>65</sup>Zn 的結合，表現了異質結合的特性。此一特性可用 stoichiometries (n in g-atoms/mole of insulin monomer) 及 apparent association constants (K in M<sup>-1</sup>) 來說明。而且由 pH 8.10 時 insulin 和 Zn 結合的

**273 nm band:** 主要由 B-26 tyrosine aromatic residue 所造成，在 desoctapeptide-insulin, des Asn-des Ala insulin, 此 band 可能消失或被稀釋，此 band 表示分子凝聚的特性

**222 nm band:** 表示 β-structure 的存在，β-structure 占分子的大部分。

**208 nm band:** 主要由 α-helix 造成。在 monomer 主要是由 B<sub>10</sub>—B<sub>19</sub> 的 helices 造成，因此 desoctapeptide-insulin 及 desalanine-insulin 中也可找到此 band。

雙倒數曲線知道，有二個親和力較特殊的位置。

- (1) site 1 — strongest affinity site :  
1 g-atoms of Zn/monomer
- (2) site 2 — weakest binding site :  
2 g-atoms of Zn/monomer

Goldman 也比較了四種 insulin derivatives site 1, site 2 的性質。

derivative	site 1		site 2	
	n <sub>1</sub>	k <sub>1</sub>	n <sub>2</sub>	k <sub>2</sub>
Insulin	0.92	1.86x10 <sup>5</sup>	1.76	7.3x10 <sup>3</sup>
Des Ala-des Asn-insulin	0.99	3.78x10 <sup>5</sup>	1.46	6.5x10 <sup>3</sup>
Tri Met-insulin	1.03	1.89x10 <sup>5</sup>	2.33	7.0x10 <sup>3</sup>
Desoctapeptide insulin			1.71	3.8x10 <sup>4</sup>

綜合了解，在 pH 8.0 下，每一個 insulin monomer 共可和 3 g-atom 的 Zinc 結合。

由結果顯示，四種 insulin 的結合現象十分相似，又已知 des Asn-des Ala insulin 的活性只占 insulin 的 5%，Tri Met-insulin 占 50%，desoctapeptide insulin 少於 1%，因此若依 Zinc 結合現象來做為判別活性的依據是不正確的，也就是說：Zinc 原子對賀爾蒙的生理活性而言

，並非必要的。至於  $\beta$ -cell granule 內含有大量 Zinc，其存在似乎只和 insulin 的貯存於關。

再利用其他不同的金屬，發現均可使其本身中聚結而得結晶態，這點也說明了 insulin 對 Zinc 的結合並非專一性。因此若 Zinc-insulin 對活性是必要的，但又不具專一性，則二者間分矛盾了。

綜合上列觀察，加上 X-ray 的研究，討論 Zinc-free insulin 及衍生物和 aggregation 間的關係。

derivative	凝 結 模 式	$K_{12} (M^{-1})$ 凝結常數 $\times 10^{-3}$	活性
Insulin	○ → ○○ → ○○ → ○○○ ○○ → ○○○	$2.2 \times 10^2$	100%
Des Ala-des Asn-insulin	○ → ○○ → ○○○ → ○○○○	1.74	5%
Des Ala-insulin	○ → ○○ → ○○ → ○○○ ○○ → ○○○	$2.0 \times 10^2$	100%
Tri Met-insulin	○ → ○○ → ○○○ → ○○○○	4.8	50%
Desoctapeptide insulin	○ ✕ ○○		< 1%

Insulin 的結晶態，已於 1925 年被證取得。已知是“rhombohedral class of Dan's hexagonal system”就是由二個 monomer 聚結成 dimer，再形成 hexamer。而 Zinc 的參予只在後面一步。

(1) 首先由 monomer  $\rightarrow$  dimer

如前所述，是由 B-chain 的 COOH-terminus B<sub>23</sub>-B<sub>28</sub> 形成 antiparallel  $\beta$ -pleated sheet 所造成。其中的相互關係如下：

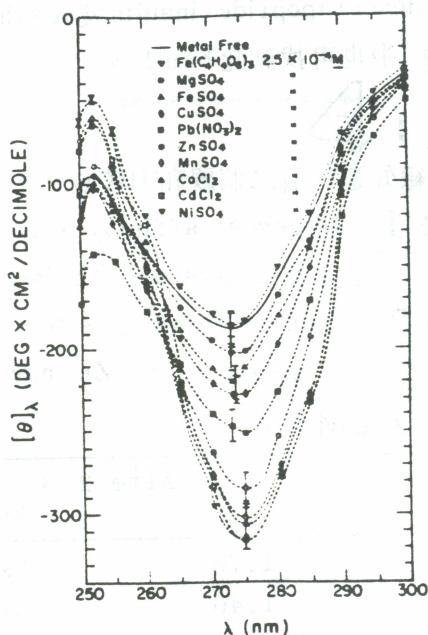


FIGURE 8 Metal ion effects on the circular dichroism of insulin. Experiments were performed at  $5 \times 10^{-4}$  M zinc-free insulin at pH 8.0. The noise level is represented by vertical bars.

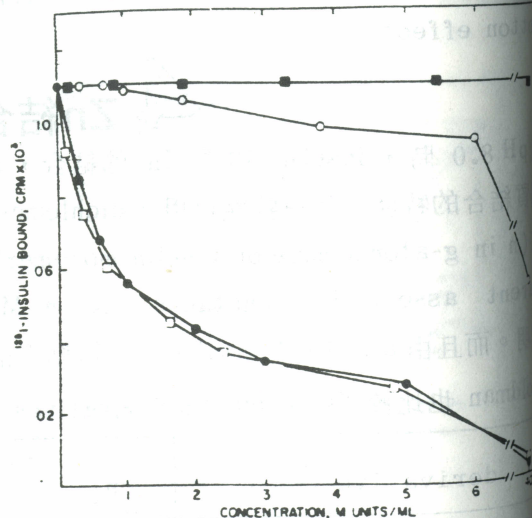


Fig 9 (●) native insulin (□) desalanine insulin (■) desoctapeptide insulin (○) proinsulin

置換 I<sup>128</sup>—Insulin 之能力

Properties	<sup>125</sup> I-Insulin	
	Native	Eluted from membranes
Percentage precipitable by 8% trichloroacetic acid.....	97	98
Percentage adsorbed to talc.....	96	97
Percentage adsorbed to microsilica (QUSO G-32).....	98	98
Specific binding to membranes <sup>a</sup>		
5.3 × 10 <sup>-12</sup> M <sup>125</sup> I-insulin.....	1.2 ± 0.3 × 10 <sup>-7</sup> nmoles	1.5 ± 0.2 × 10 <sup>-7</sup> nmoles
1.4 × 10 <sup>-11</sup> M <sup>125</sup> I-insulin.....	2.1 ± 0.4 × 10 <sup>-7</sup> nmoles	2.8 ± 0.3 × 10 <sup>-7</sup> nmoles
Conversion of [ <sup>14</sup> C]-glucose to <sup>14</sup> CO <sub>2</sub> <sup>b</sup>		
6 microunits per ml.....	310%	390%
33 microunits per ml.....	750%	840%

<sup>a</sup> Amount of <sup>125</sup>I-insulin specifically bound to native membranes with two different concentrations of native and eluted insulin, expressed as the mean value ± standard error of the mean (three observations).  
<sup>b</sup> Expressed as the percentage increase of the basal rate of glucose oxidation of isolated fat cells (2, 5).

Table 125 I-insulin membrane incubation

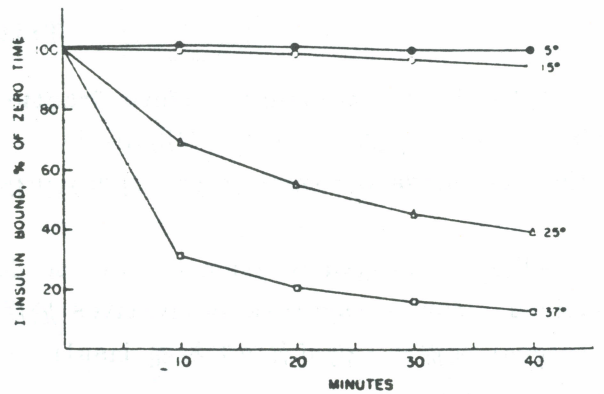
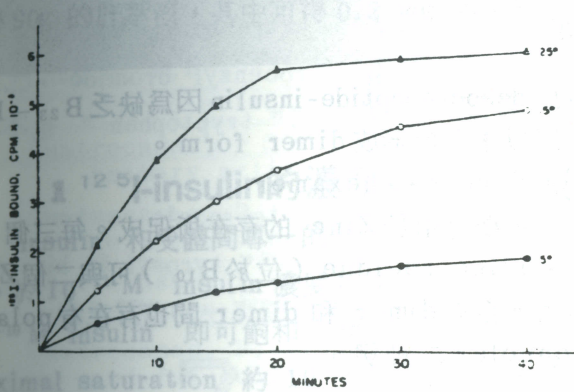
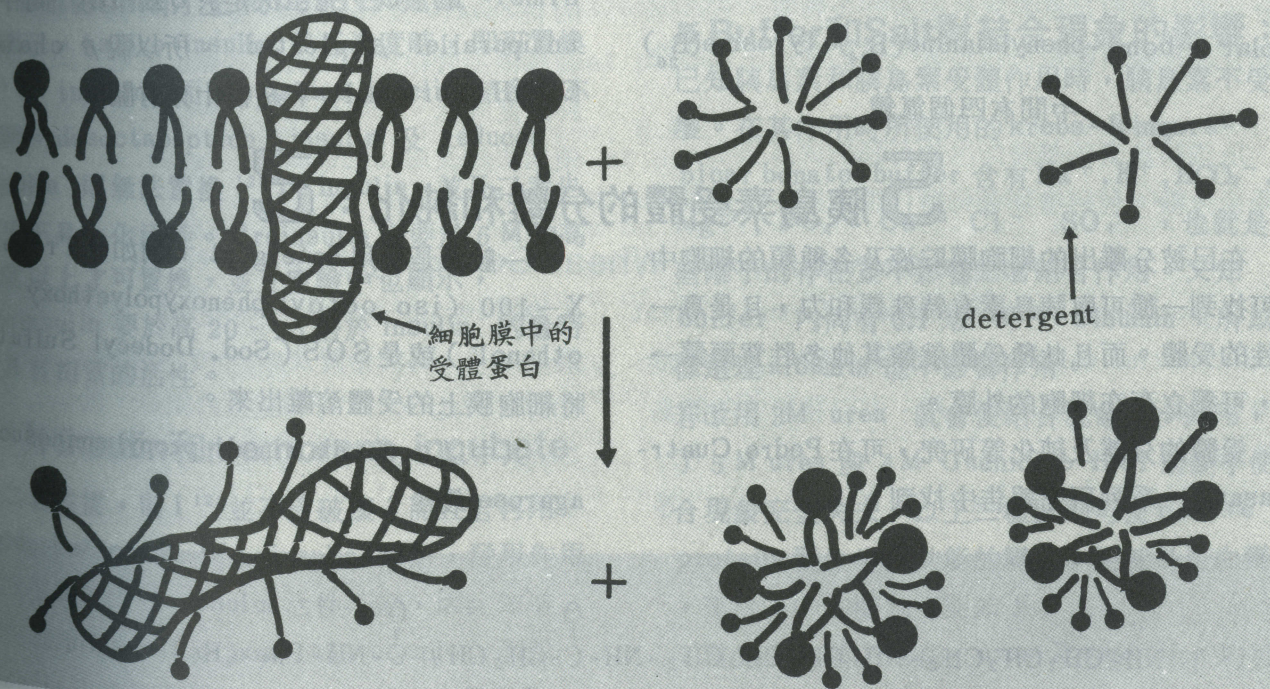
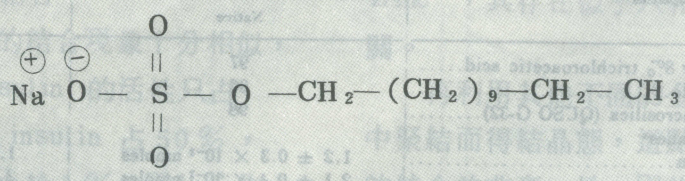
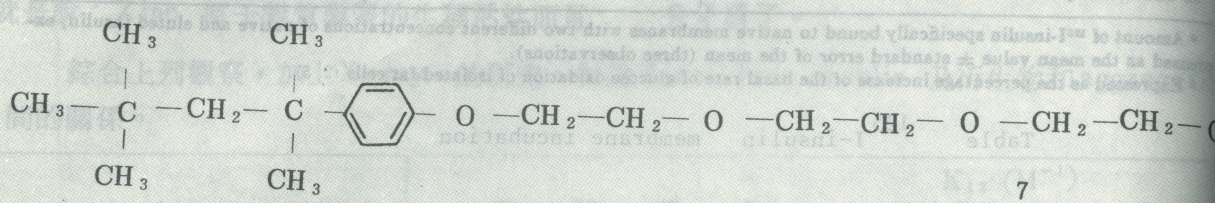


Fig 10 125 I-insulin membrane complex disassociate processes. time-dependent





SDS



Triton X-100

再進一步利用 Ammonium sulfate fractionation 可得到三倍的純化，或是利用 diethylaminoethyl cellulose chromatography 可得六十倍純化。

一些人工合成的 Conventional Agarose derivatives insulin - agarose derivatives 於用 detergent 抽提後，仍可有效的抽提 insulin - binding protein 。

nonpolar bond: Valine(B<sub>12</sub>)-phenylalanine(B<sub>24</sub>)

polar bond: phenylalanine(B<sub>24</sub>)-Tyrosine(B<sub>26</sub>)

中間有四個氫鍵

所以 desoctapeptide-insulin 因為缺乏 B<sub>23</sub>，所以才不會形成 dimer form 。

(2)由 dimers → hexamer

主要是由於 Zinc 的存在所促成。每三 histidine residue (位於 B<sub>10</sub>) 可與二個作用。至於 dimer 和 dimer 間也存在有 nonpolar 二種鍵。

綜合上述研究觀察顯示：dimer 的先是欲更進一步結合成 hexamer 的先前條件，dimer 的形成，完全決定於 B<sub>23</sub>-B<sub>28</sub> 間 antiparallel β-pleated。所以說 β chain COOH-terminal 和結構十分有關。

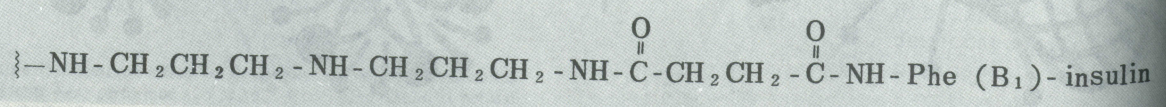
## 5 胰島素受體的分離和純化：2

在已被分離出的細胞膜貯液及各種類的細胞中，可找到一種可與胰島素有特殊親和力，且是專一特性的受體。而且此種受體就像其他多勝賀爾蒙一般，可獨立存在細胞的外膜。

受體的分離及純化等研究，可在 Pedro Cuatrecasas 一系列研究報告中找到。

一般乃是利用 detergent，例如，Triton X-100 (iso octoyl phenoxypolyethoxy ethanol) 或是 SOS (Sod. Dodecyl Sulfate) 將細胞膜上的受體溶離出來。

其中以 3,3'-diaminodi propyl aminosulfate agarose 最佳。





於 4 °C 下，可和 5mg/me 的 porcine insulin 作用。反應中還含有 0.1M 的 Sod. phosphate 及 pH 6.4，6M urea，作用一小時後，加入 glycine 再於室溫下繼續作用三小時。此種 agarose derivatives 每 ml 可含有 0.3 - 0.5mg 的 insulin。

接著，此一個大的受體蛋白，在低 pH 值下，用含 urea 的 buffer 用 affinity chromatography 原理洗出 50% - 80% 高量的蛋白分子。

綜合利用上法，可自行組織液中純化高達 250,000 倍的蛋白分子。也就是若用 40 隻老鼠，可得 90g 的肝萃液，其中可得 0.2 mg 的受體蛋白

。若用 sepharose 6B 做 gel filtration，再以 [ <sup>14</sup>C ] acetyl protein 做標準，可測出受體蛋白分子經約 70 Å<sup>0</sup>，用 5 - 20% Sucrose gradient 顯示出可溶性蛋白具沈降係數 11S，而分子量約 300,000，再用 CsCl sedimentation 知其 d = 1,228 及 d = 1,298，由此更證實它並不是脂蛋白。

另用 cytosol，trypsin，agarose-trypsin 來處理受體，結果顯示却不具 insulin-binding activity，這告訴我們 intracellular membrane 不具有 Specific insulin-binding 活性。

## 6 胰島素變體的特性：

### 1 <sup>125</sup>I-insulin 的濃度效應：

insulin 和受體間專一的結合力是一個飽和曲線，於 10<sup>-11</sup> M insulin 濃度可達結合，而 4 × 10<sup>-10</sup> M insulin 即可飽和。insulin 的 half-maximal saturation 約 10<sup>-10</sup> M，而每 mg 的蛋白約可有 0.2 Pmole 的結合容積。

### 2 Insulin 衍生物的結合現象：

由圖示，native insulin 於低濃度時，即可置換 <sup>125</sup>I-insulin，而 desalanine insulin 結合亦不變。desoctapeptide insulin 及 reduced insulin 則無法置換 <sup>125</sup>I-insulin，並且二者也幾乎不具生化活性。Proinsulin 則要於 6 M 的高濃度以上才可置換，並且實驗中也顯示，proinsulin 要於高 20 - 25 倍於 insulin 的量時才具有相當的活性。

### 3 <sup>125</sup>I-insulin 和 membrane incubate

將二者共置，則 I<sup>125</sup> 並不受破壞，而且若再用 acid, buffer 將 <sup>125</sup>I-insulin 溶離，發現作用前後復原的 <sup>125</sup>I-insulin 活性不變，因此知道二者作用形成 insulin-membrane complex 對於 insulin 分子不發生明顯或不可逆的化學變化。

### 4 Insulin-membrane 作用的速率因子：

二者作用過程是一種 time-temperature-dependent Process。在 25°C 時測得 association rate 約 8.5 × 10<sup>6</sup> mole<sup>-1</sup> sec<sup>-1</sup> dissociation rate 約 4.2 × 10<sup>-4</sup> sec<sup>-1</sup>。推斷 dissociation 過程對溫度敏感。並且 15°C，37°C 下結合能力不同，實驗證得 15°C 下結合能力強 37°C 約 10 倍。

### 5 Buffer 和 Salt 對結合現象的影響：

已知胰島素和胰島素受體作用時，胰島素不受破壞。在其作用時所使用的 krebs-Ringers-bicarbonate buffer 含有 Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, Mg<sup>+2</sup>, PO<sub>4</sub><sup>-2</sup>, Ca<sup>+2</sup>, Cl<sup>-</sup>, SO<sub>4</sub><sup>-2</sup>，也就是這些離子的存在並不影響二者結合作用。又知 buffer 內尚有 0.1% W/V albumin，所以同樣道理 albumin 也不影響作用。若改用 3M urea 就會使結合現象減少 90%，到了 5M urea 或 4M Guanidine HCl 則幾乎使結合現象完全失去。以上二種試劑可使 native protein 發生生理功能的變化，這就是蛋白變性，至於其中的機制可能如下：

(1) 首先由結構上觀察，urea 及 guanidine 均可做為質子的供予者及接受者，因此可與蛋白質分

子間形成氫鍵，其鍵結甚至比水及蛋白質分子間氫鍵更強大。

- (2)可能也涉及到厭水機制。即蛋白質內面和溶劑的非極性群接觸。由此又可想到detergent - SDS, Triton X-100, 20%  $\sqrt{V}$  glyurol 均可使結合合力減弱，不過若將之稀釋，或相對加大蛋白質含量，其間的結合合力可恢復。

## 6 離子強度的結合位置結構的暴露：

胰島素和受體間專一的結合其中最主要的因子就是基質上的離子強度。由實驗了解，用 2M NaCl 處理脂肪的細胞膜，可使二者結合合力增高 3 - 6 倍，其原因是將細胞膜上的磷脂置換，且將遮蔽住的受體暴露出來。也因此已先使用 Triton X-100 溶離出的受體蛋白，即使再加 Na Cl 對於結合合力已沒幫助了。

加 phospholipase C 也可使結合作用增強。總之，利用試劑將遮蔽住的受體暴露出來，比起將已溶離出的受體蛋白結構改變，前者才是這些

試劑的真正作用。

## 7 細胞膜上蛋白質分子

### Chemical modification的探討：

- (1) N-ethylmaleimide, iodoacetamide 並不減弱結合合力，表示“sulfhydryl group”不涉及結合。
- (2) 1-ethyl-3-(3-dimethyl aminopropyl) carbodiimide 也不減弱作用，故“carboxyl group”涉及作用
- (3) 2-hydroxy-5-nitrobenzyl bromide, methoxy-5-nitrobenzyl bromide, 二不影響結合現象即“tryptophan”也不合位上。
- (4) Diazonium-1-H tetrazole 可使作用力減弱，即“tyrosyl 和 histidyl”涉及胰島素和受體間專一的確認反應。

## 7 胰島素受體和類胰島素物質間的關係：

我們對於胰島素的許多生化活性及藥理作用已十分了解。然而自然界竟然也有許多物質，和其受體結合後也會引發類似胰島素一樣的藥理生化活性。

所謂胰島素的藥理作用約可歸納成五項：

- (1)降低血糖，包括增加葡萄糖代謝速度，增加葡萄糖

糖的利用，減低肝臟對葡萄糖的輸出。(2)增加的 pyruvate 及 lactate 量。(3)降低無機磷，葡萄糖磷酸化速率增大，和靜止膜電位降低使鉀濃度降低。(4)降低血中 free 胺基酸濃度。使脂肪酸及脂肪的合成。

### A Concanavalin A 和 Wheat Germ Agglutinin:

自 jack bean (*Canavalia ensiformis*) plant seed Lectins 中發現的 Con A 及 WGA 於低濃度時均可直接和胰島素受體作用，而引發前述的胰島素藥理作用。

此種結果 1981 年 Kahn 和 Cuatrecasas 等

人均用 lectin-insulin receptor 反應來解釋為 Con A 對葡萄糖及 monopyranoside 有專一性和力，因此 Con A 可和糖蛋白結合，所以二者如此作用，由此更進一步推論胰島素受體是一蛋白質。

### B Somatomedin-C/insulin-like growth factor-1 :

Somatomedin-c 及 insulin-like growth factor-1 (IGF-1) 是指同一種物質，是生長因子的中間物，其分子量達 8000, 7000 等多種多

勝鏈。

1982 年 Tonas 等人報告，IGF-1 和胰島素存在於許多組織中，因此二者對於胰島素受體

具有競爭性。利用 affinity labelling, polyacrylamide gel 分析 IGF-1 和 insulin, 發現二者均有 disulfide-like subunit, 且利用生成 autoantibody 均可抑制二者和受體結合。因此知道二者在結構上一定具有很大相關性。最後利用含有胰島素受體所對的抗體的血清, 來比較二者的免

疫專一特性。實驗顯示, 立個樣品中的三個, 其血清和 IGF-1 受體各具 90%, 65%, 40% 的沈澱, 而另二個血清却產生不到 7% 的沈澱。這個結果告訴我們, 胰島素和 IGF-1 受體根本是分開的, 雖然在結構中十分相近, 但免疫生理方面則大大不同。

### C 純化後的胰島素受體和抗體的作用：

自老鼠肝萃液分離出的可溶性受體, 其對專一結合的抗體並不與  $^{125}\text{I}$ -insulin 所對的受體有競爭。但純化的胰島素和胰島素受體之間, 可產生沈

澱反應。顯然, 抗體和胰島素和受體間結合位置不同, 這也告訴我們受體分子本身以生理活性而言是個大的分子。 ( Tacobs et al 1978 )

#### ❖ REFERENCES:

1. Chance, R.E., Ellis R.M., Bromer, W W (1968) Procine proinsulin: characterization and amino acid sequence Science 161, 165-167
2. Cuatrecasas, P (1969) Interaction of insulin with the cell membrane: the primary action of insulin. Proc. Nati. Acad. Sci USA. 63 450-457
3. Cuatrecasas, P (1971) Properties of the Insulin Receptor of Isolated Fat cell membrane. JBC 246 7265-7274
4. Cuatrecasas, P (1972) Isolation of the insulin receptor of Liver and fat-cell membrane. PNAS 69 318-322
5. Cuatrecasas, P. (1972) Properties of the insulin Receptor isolated from liver and fat-cell membrane JBC 247 1980-1991
6. Cuatrecasas P. (1972) Affinity chromatography and purification of the insulin receptor of liver cell membrane. PNAS 69 1277-1281
7. Cuatrecasas, P, TE11, G.P.E., (1973) Insulin-Like activity of Concanavalin A and wheat Germ Agglutinin-Direction Interactions with insulin receptors. PNAS 70 485-489
8. Ganong, W. F (1970) Review of Medical physiology, Lang Medical Publication, California, 277-300
9. Givol, D, Lorenzo, F.D., Goldberger, R.F., (1965) Disulfide interchange and the three-dimensional structure of proteins. PNAS 53 676-683
10. Goldman, J, Carpenter, F.H. (1974) Zinc binding, circular dichroism, and equilibrium sedimentation studies on insulin and several of its derivatives Biochemistry 13 4566-4573
11. Hodgkin, D.C. (1972) Crystal structure of insulin Soviet physics-crystallography 16 1054-1059
12. Jacobs, S., Chang, K.J., Cuatrecasas, P (1978) Antibodies to Purified insulin receptor have insulin-like activity. Science 200 1283-1284
13. Jonas, H. A., Baxter, R. C. Harrison. L.C. (1982) Structural difference between insulin and somatomedin-C/insulin-like growth factor-1 receptors revealed by autoantibodies to the insulin receptor. Biochem. Biophys. Res. Commun. 109. 463-470
14. Kahn, C. R., Baird, K. L., Obberghen, E.V. (1981) Role of valence and the cytoskeleton in the insulin-like activity of concanavalin A. FEBS letters 129 131-134
15. Nicol, D.S.H.W. (1960) Amino acid sequence of human insulin Nature 187, 483-485
16. Wu, C.S.C. and Yang, J.T. (1981) Conformation of insulin and its fragments in surfactant solution. Biochim. Biophys. Acta 667 285-293