

胰島素訊息傳遞、老化與昆蟲發育(一)

文 • 圖 / 顧世紅

摘要

胰島素是一種分子量為5808道爾頓的蛋白質激素，由胰臟內的胰島 β 細胞分泌。胰島素參與調節糖代謝，控制血糖平衡，可用於治療糖尿病。在生物學及醫學上，老化是生物體隨時間而逐漸衰老的過程。昆蟲發育是指昆蟲從卵至成蟲的整個生命過程。胰島素、老化與昆蟲發育這3個看似互不相關的名詞在生命科學領域有關聯嗎？答案是「有」，它們有著密不可分的相互關係，科學家們近年來利用果蠅等生物進行的分子遺傳學研究顯示，胰島素及其訊息傳遞不但調控了昆蟲從幼蟲至成蟲的生命過程，而且從果蠅到線蟲、老鼠及人類其胰島素訊息傳遞路徑十分類似，顯示在地球上數百萬至數億年演化史的各種不同類生物，儘管為了適應環境之變遷，在其生理、行為、繁殖等多方面形成了多樣性，但是，在胰島素訊息傳遞路徑及其調控年齡及老化之機制上卻十分相似。

關鍵詞：胰島素、老化、昆蟲發育、訊息傳遞

什麼是胰島素？

在人體十二指腸旁邊，有一條長形的器官，叫做胰腺（臟）。在胰腺中散佈著許許多多的細胞群，叫做胰島。胰島素是由胰島 β 細胞受內源性或外源性物質，如葡萄糖、乳糖、核糖、精氨酸等的誘發而分泌。胰島素幫助我們食物中的糖份能夠順利進入身體內各組織細胞以提供能量，當我們身體不再分泌胰島素、胰島素分泌不足或是胰島素不能夠被我們身體所利用時，來自食物的糖分就只會在血液中流動，而無法進入細胞內，因此，細胞中的糖不足，血液中的糖過高，就會引起「高血糖」。而當血糖超過 160mg/dL後，就會導致腎臟惡化，糖就會從尿中流出，這就是糖尿病的由來。正常人的胰臟是根據血中葡萄糖的濃度來分泌胰島素，血糖上升會刺激胰島素的分泌，相對的血糖下降會抑制胰島素的分泌，經此調節機制，使血糖維持在正常的範圍。

醫學研究領域對胰島素的認識僅限於它是與糖尿病有關的激素。但實際上胰島素有許多其他作用，胰島素與細胞生長、壽命、營養、生殖及人類的多種疾病有關，胰島素可促進蛋白質合成及脂肪儲存，防止脂肪分解等。

胰島素通過訊息傳遞發揮作用

胰島素從內分泌細胞分泌後，如何在目標細胞發揮作用呢？原來，胰島素發揮作用時通過一個稱為訊息傳遞(signal transduction)的過程，使目標細胞產生反應。構成生命的基本單元為細胞，細胞的外圍是細胞膜，它由雙層磷脂分子組成（圖 1）。細胞膜將細胞內外隔開，但多細胞生物其細胞與細胞間必須保持密切的連絡，才能保證組織細胞之正常運作。因此，細胞膜上有許多特殊的分子，該類分子如同電視機之天線一樣，負責接收外界不同的訊息，如生長因子及激素等，我們通常稱這一類的分子為受體(receptor)，受體分子的構造很特別，為長長的蛋白質分子鏈，一端露在細胞外，中間穿過細胞膜，另一端深入細胞內，細胞

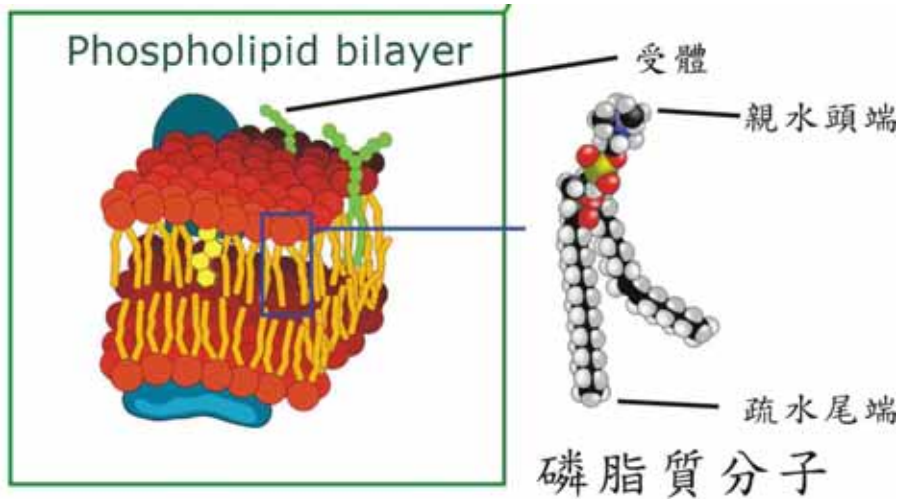


圖 1. 細胞的外圍是細胞膜，它由雙層磷脂分子組成。

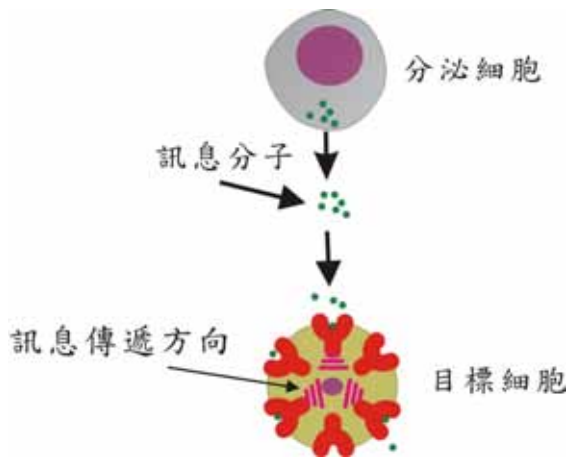


圖 2. 細胞之訊息傳遞模式圖

膜外的那一端專門負責偵測細胞外的訊息，偵測完畢後，細胞膜內的一端則向細胞內部放出生化訊息。因此受體接收外界的訊息後，將之轉換成細胞內部的調節語言，讓細胞內部知道外在的訊息而作出某些特殊的反應，這樣一個將細胞外之訊息傳遞至細胞內的過程我們稱為細胞之訊息傳遞（圖 2）。

訊息傳遞之研究近年來十分熱門，它跨越了傳統的內分泌學、細胞生物學及分子生物學等多個領域，從近年來之多位諾貝爾得主都為研究訊息傳遞之領域就可得知其重要性。

胰島素為蛋白質類激素，其發揮作用時首先與目標細胞膜上的受體相結合，胰島素受體為酪氨酸激酶受體型（圖 3），受體與胰島素結合後即有酪氨酸蛋白激酶活性，既可導致受體自身磷酸化，又可催化下游受體蛋白的特定酪氨酸殘基

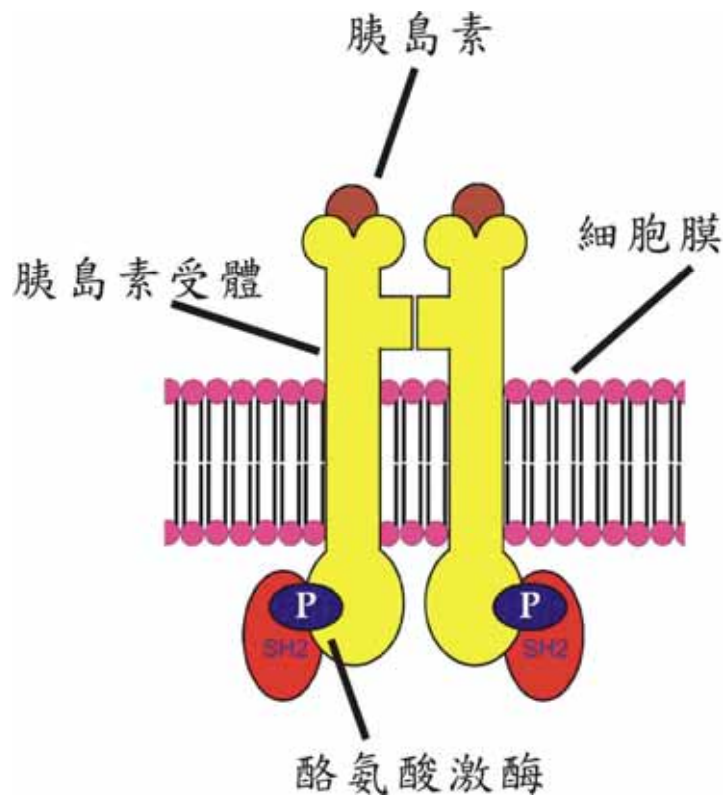


圖 3. 酪氨酸激酶受體模式圖

磷酸化。磷酸化的受體通過連接蛋白可偶聯其他效應蛋白。這些連接物蛋白本身具酶活性，故可逐級傳遞訊息並將效應放大。胰島素受體的訊息傳遞主要經過兩個途徑，即有絲分裂原啟動的蛋白激酶(MAPK)和磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)。兩條途徑相互獨立，在一定條件下，也能相互影響。

從果蠅到人類其細胞之訊息傳遞路徑十分類似

我們知道，地球上生命的歷史有35億年，多細胞生物有近12億年的歷史，各種不同的生物為了適應環境之變遷，在其生理、行爲、繁殖等多方面形成了多樣性。但是，近年來科學家們對細胞內機制，特別是訊息傳遞路徑及其調控機制的研究顯示，從果蠅、線蟲到人類卻十分相似（圖4）。因此，這一發現大大地鼓舞了科學家們利用低等的生物來研究複雜的生命現象。

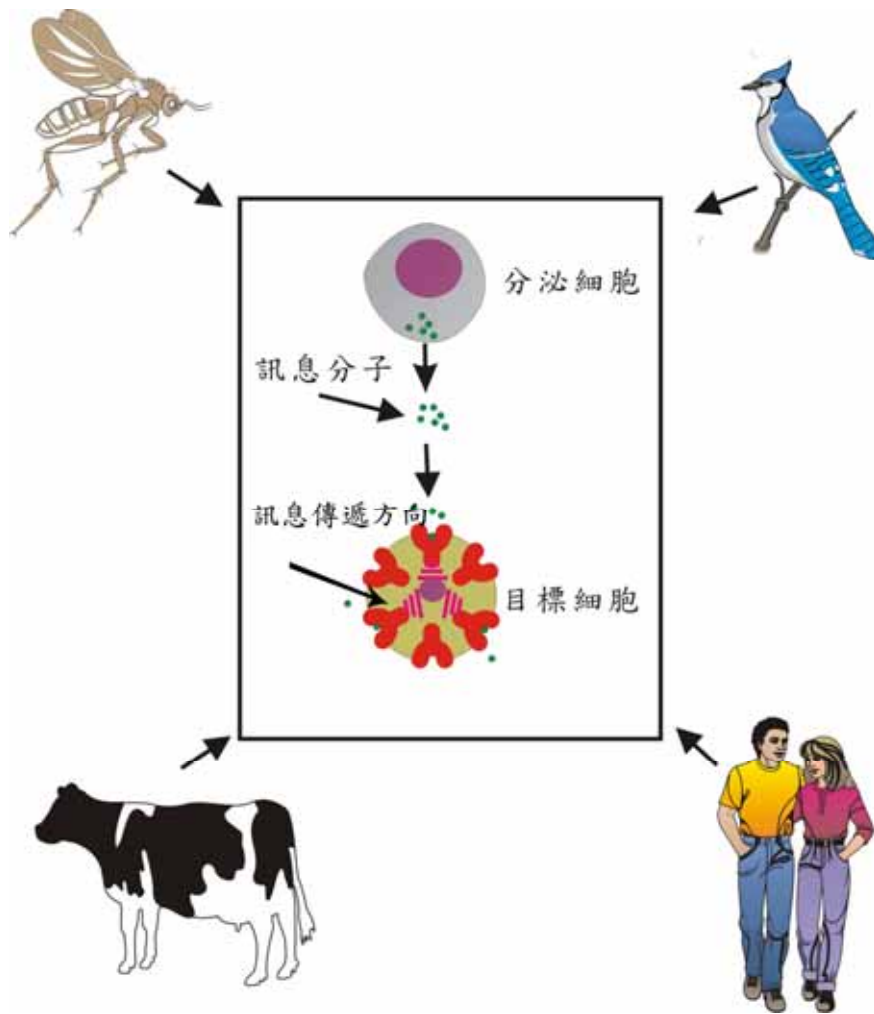


圖 4. 訊息傳遞路徑及其調控機制的研究顯示，從昆蟲到人類十分相似。

生物老化的秘密

老化是生命過程中不可避免的自然現象。隨著歲月的消逝，生物個體重要器官逐漸地失去功能，最後導致生物體的死亡（圖 5）。以生物體而言，老化可受許多因素的影響，包括遺傳基因、營養、代謝、運動、自由基的有無、核酸的損耗和修整、疾病及激素的平衡等等。



圖 5. 老化是生命過程中不可避免的自然現象

等。生物個體在年輕時表現得「生龍活虎」，但是隨著歲月的流失，生物個體逐

漸失去了充滿青春活力的狀態，這是為什麼？老化的原因是什麼？人由 1 個受精卵發育而來，歷經成長、發育、老去，邁向死亡的必經之路。俗語說：「生死有命，富貴在天」。儘管如此，長生不老始終是有史以來的眾人願望，但卻從未有人達成。進入 21 世紀的今天，老化的原因正逐漸地為科學家所瞭解，現代科學從理解老化的原因及其過程，到提出各種延緩老化的醫療方法，讓我們得以掌握自己的健康歲月，不必再聽天由命！

基因控制老化學說：果蠅之生命週期的長短可由基因來控制

果蠅其實與蒼蠅一樣，同屬雙翅目，為完全變態類昆蟲，但牠的個體與蒼蠅相比就小多了。果蠅的成蟲常見於熟透的瓜果與腐敗的植物上，舐吸糖蜜物質以補充營養，果蠅的生命週期極短（圖 6），約 2-3 週，胚胎發生只需 1 天，幼蟲經由 3 齡發育成熟進入蛹期，再經若干天後羽化成蠅。果蠅易於飼養、繁殖快、生活史短，具備動物遺傳學研究材料所需要的條件。由果蠅研究得到的分子生物學原理，許多可應用於其他生物，因此，果蠅成為當代生物學研究的絕佳材料。

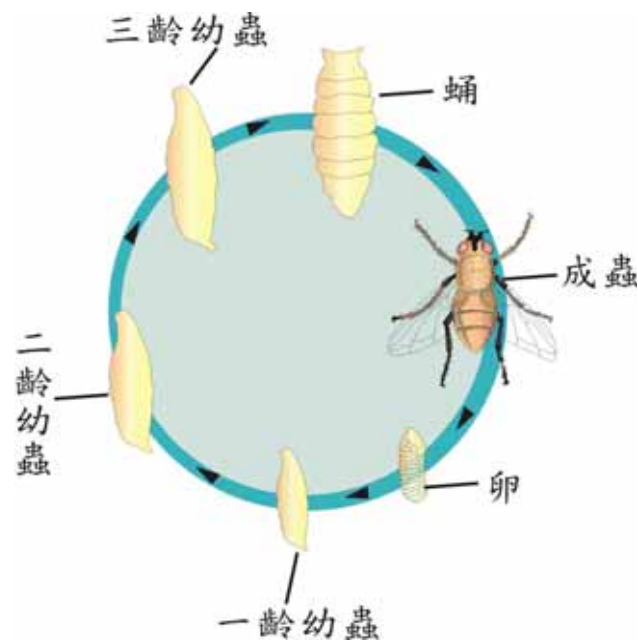


圖 6. 果蠅的生命週期模式圖

加州州立大學的羅斯教授爲了找出與老化有關的基因，對果蠅進行了長期的研究。他篩選每一代存活較久的果蠅所產下的卵，並加以培育成新的一代。再過 5 週，他又選了最長壽果蠅的卵，不斷重複這種過程，每次均選最長壽果蠅的子孫，結果就如他所預期的，新一代都比上一代活得較久。在羅斯長達 23 年的實驗中，他已繁殖到第五百代的果蠅，且經由這種人工優生學的方式，第五百代果蠅的生命週期已較第一代延長了 1 倍，相當於人類壽命的 140 歲。

羅斯的實驗說明：基因在老化的過程中舉足輕重，長壽的果蠅與其他果蠅相比僅在基因不同，而羅斯只是以培育而非干預的方式，自然的讓牠們延長壽命。羅斯正在尋找決定果蠅生命週期長短的基因，他認爲參與運作的基因約有一百多個，其中只有 3 至 8 個最具決定性，而其中兩個在人體中也存在有相類似的基因，而真正確定老化受胰島素基因所調控的研究則開始於線蟲的實驗。