



belprisen i Fysiologi eller Medicin. Best blev altså, trods et stort bidrag til opdagelsen, forbigået, og det selvom man godt kan være tre om en delt Nobelpris.

### Lidt historie

Diabetes (sukkersyge) har været kendt siden tidernes morgen, herunder symptomerne som voldsom tørst, vægttab, træthed og kendetegnet ved en sødt-smagende urin. Nogle læger troede, at der var tale om en leversygdom, mens andre mente, at diabetes var en nyre- eller mavesygdom, og de kunne kun tilbyde en streng diætbehandling med især et lavt indhold af kulhydrat ("sukker"). Det anbefalede daglige kalorieindtag lå på 400 til 1.000 kcal, og patienterne var i begyndelsen konstant tørstige og sultne, og desværre døde de alle (mange af sult) inden for et par år.

### Frederick Banting

I 1916, to år efter 1. verdenskrigs udbrud i Europa, forlader Banting Torontos universitet som læge, for herefter at blive indkaldt til militærtjeneste. Efter rekruttiden får han rang af kaptajn, og bliver sendt til England som militærlæge. Vel hjemme i Toronto i 1919 slår han sig ned som privatpraktiserende læge, men har kun få patienter, hvorfor han får løst vikararbejde på universitetet. Fritiden tilbringer han med at læse medicinsk litteratur, herunder forskellige artikler i diverse tidsskrifter. Nogle af disse artikler handler om bugspytkirtlen, som man i mange år havde vidst, producerer en væske (bugspyt), som via en udførselsgang fra kirtlen bliver afgivet til det første stykke af tyndtarmen (ekstern sekretion). Bugspyt indeholder blandt andet en række fordøjelsesenzymer.

Imidlertid havde man foruden kirtlens bugspytproducerende celler også ved mikroskopi observeret nogle andre celler, hvis funktion man ikke kunne gøre rede for, men som nogle mente, var ansvarlige for dannelsen af et ukendt stof med virkning på kulhydratstofskiftet - et stof, som sukkersygepatienter åbenbart mangler.

Mistanken om en sammenhæng mellem bugspytkirtlen og sukkersyge opstod, da man kunne vise, at en afsnøring af udførselsgangen fra kirtlen ikke forårsagede sukkersyge hos forsøgshunde, men hvis kirtlen blev bortopereret, fik alle de opererede hunde sukkersyge, dvs. det ukendte stof blev øjensynligt afgivet fra kirtlen direkte til blodbanen (intern sekretion). Dette havde ført til, at man fra slutningen af 1800-tallet havde forsøgt at behandle diabetes hos forsøgsdyr (hunde), men også hos enkelte



Figur 2. Banting med en af de mange forsøgshunde.

mennesker med ekstrakter fremstillet af bugspytkirtler fra for eksempel okser og svin. I nogle få tilfælde faldt patientens forhøjede urin- og/eller blodsukker, mens andre ekstrakter var helt virkningsløse - ja ofte døde patienterne af behandlingen, fordi de anvendte ekstrakter var langt fra rene og måske ligefrem giftige. Lægerne mente derfor, at det var bugspytet, som ødelagde det ukendte stof, når man forsøgte at ekstrahere det fra kirtlen.

### Bantings gode idé

Søndag den 31. oktober 1920 om aftenen tager Banting lidt faglitteratur med i seng, og pludselig fanger en tidsskrifts-artikel af den russisk-amerikanske patolog Moses Barron (1883-1974) hans

opmærksomhed. Forfatteren havde på et tidspunkt, under en rutineobduktion, observeret en sten i en tidligere patients bugspytkirtel, og denne sten havde fuldstændigt blokeret kirtlens udførselsgang. Dette havde forårsaget, at alle de bugspytproducerende celler var forsvundet, mens de fleste af de andre før omtalte celler med ukendt funktion var intakte. Banting har intet særligt kendskab til diabetes, ligesom han aldrig har haft en patient med denne sygdom. Men da han netop er i gang med at forberede en forelæsning om kulhydratstofskiftet, er det med stor interesse, han læser artiklen, som pludselig giver ham en lys idé.

Ideen går ud på, under bedøvelse, at afsnøre udførselsgangen fra bugspytkirtlen hos raske forsøgshunde, som så

efterfølgende forsøges holdt i live i for eksempel 6-8 uger. I det tidsrum vil de måske forstyrrende bugspytkirteceller gå til grunde efterladende de "ukendte" celler intakte. Herefter vil han forsøge at isolere en virksom ekstrakt fra kirtlen, som efterfølgende skal afprøves på hunde, hvor diabetes er fremprovokeret ved at fjerne deres bugspytkirtel. Han bliver straks "fyrt og flammet", og tager nu telefonisk kontakt til den højt respekterede skotske professor i fysiologi, John Macleod med ekspertise i kulhydratstofskiftet, og ansat på Torontos universitet. Professoren lyder ikke umiddelbart interesseret, men et møde bliver aftalt den 8. november 1920.

## Mødet med Macleod

Banting er ikke særligt veltalende, da han på Macleods kontor fremlægger sin idé for "den store mand", og får straks et ubehageligt indtryk af professoren, som han finder, er både hoven og nedladende. I en belærende tone fortæller Macleod den unge uerfarne læge, at det stadig er tvivlsomt, om bugspytkirtlen i det hele taget har intern sekretion, dvs. om der er tale om et ukendt stof med virkning på kulhydratstofskiftet, og han nævner de mange fejlslagne forsøg på at isolere stoffet, som formentlig ødelægges af enzymer i bugspyttet.

Mens Banting taler, opdager han med stor undren, at Macleod er optaget af andre ting, som ligger på hans skrivebord - manden er tydeligvis ikke interesseret i Bantings projekt. En nu meget vred og pludselig veltalende Banting understreger endnu engang, at hans idé jo netop går ud på at undgå en sådan ødelæggelse.

På dette tidspunkt finder Banting det omsonst at fortsætte samtalen. Han pakker derfor sine papirer sammen og vil gå, men nu bliver Macleod lidt mere venlig, og medgiver, at det måske, på baggrund af Barrons artikel, kan være værdt at forsøge det, som Banting netop har foreslået. Macleod lover nu Banting plads på universitetet i sommerferien 1921, en halv snes forsøgshunde og en assisterende medhjælp, og han vil også demonstrere, hvilken operationsteknik der skal anvendes, dels ved afsnøring af bugspytkirtlen, dels ved den efterfølgende bortoperering af kirtlen på andre etherbedøvede hunde, hvilket Banting siger ja til.

## Det store arbejde med at isolere insulin fra bugspytkirtler

Arbejdet begynder den 17. maj 1921 med den unge lægestuderende Charles Best som assistent og i et af Macleod anvist snævset, udslidt lokale. Ingen af dem får løn. Samme dag demonstrerer Macleod,

hvordan en bugspytkirtel kan fjernes ubeskadiget fra en etherbedøvet hund, og hvordan en bugspytkirtel kan afsnøres hos en anden hund. Dagen efter er det Bantings tur, som efter nogle uheld hurtigt mestrer teknikken. Best skal stå for det kemiske analysearbejde, men også hjælpe til med operationerne og ekstraktafprøvningerne. I juni meddeler Macleod, at han rejser hjem til Skotland på sommerferie med tilbagekomst i september, dvs. Banting og Best er nu helt alene om arbejdet. Den 30. juli 1921 udfører de det første lovende forsøg på en sukkersyg hund, hvis forhøjede blodsukker bringes midlertidigt ned af en ekstrakt. Forskerholdet udvides i december 1921 med den canadiske biokemiker James Collip (1892-1965). Den første officielle fremlæggelse finder sted den 30. december 1921. Det første (vellykkede) forsøg på et sukkersygt menneske gennemføres den 11. januar 1922. Den første videnskabelige artikel forfattet af Banting og Best udkommer i februar 1922.

Den 25. oktober 1923 kommer en meddelelse fra Stockholm om, at Nobelprisen i Fysiologi eller Medicin er gået til Banting og Macleod. Banting overmandes af et sandt raseri, da det går op for ham, at det ikke er Best, han skal dele prisen med, og han udtaler blandt andet: "Har Macleod nogensinde udført et eneste laboratorieforsøg med relevans for udvindingen og fremstillingen af insulin?". Det lykkedes altså Banting og Best hurtigt at fremstille virksomt insulin, men kun efter en masse genvordigheder og kampe, især mellem Macleod og Banting.

## Tiden efter Nobelprisen

Best var hele livet skuffet over ikke at få Nobelprisen i 1923. Som et plaster på såret gav Banting ham halvdelen af det medfølgende store pengebeløb, og Macleod gav Collip halvdelen af sine prispenge. I 1928 forlod Macleod Torontos universitet som en skuffet mand, hvorefter Best ironisk nok overtog hans professorat, som han i årene fremover varetog med stor succes, og hvor han videreførte sin diabetesforskning. Best døde i 1978 af en blodprop.

Banting kastede sig over kræftforskning og silikoseforskning, men dog uden at opnå et gennembrud her. I 1934 blev han adlet af den engelske konge, og kunne nu kalde sig "Sir". I den anledning var han dog, som sædvanligt, helt nede på jorden og udtalte: "Next person who calls me 'Sir' will get his ass kicked". Den 20. februar 1941 omkom Banting i en flyulykke på vej til England, kun 49 år gammel.

## Insulin før og nu

Banting og Best blev hurtigt klar over, at insulin ikke kan helbrede diabetes, men holde sygdommen i skak, og at det skal gives ved injektion og ikke i tabletform, da mave-tarm-kanalens enzymer ødelægger det. Først mange år senere blev man klar over detaljerne bag glucoses optagelse i kroppens celler, som populært sagt bliver "åbnet" for adgang af brændstoffet glucose fra blodbanen, når insulin er til stede. Mangler der insulin, kan glucose ikke optages i cellerne med diabetes til følge. I mange år efter 1923 fortsatte man med at udvinde insulin fra okse- og svinbugspytkirtler, insulinet herfra er næsten identisk med human insulin.

I midten af 1950'erne blev den primære struktur hos insulin fra okser bestemt, dvs. den korrekte rækkefølge af hormonets aminosyrer. Senere viste okseinsulin sig kun at afvige fra human insulin på tre aminosyrer. I 1969 blev insulinmolekylets sekundære struktur (dets rumlige struktur) bestemt røntgenkrystallografisk af den engelske biokemiker Dorothy Crowfoot Hodgkin (1910-1994).

Omkring 1980 kunne det første humane insulin fremstilles ved hjælp af bakterien *E.coli* og senere fra almindelig bagegær, *Saccharomyces cerevisiae* ved anvendelse af rekombinant DNA-teknologi ("gensplejsning"). Man kunne nu fremstille store mængder insulin på kort tid, og man var ikke længere afhængig af tonsvis af bugspytkirtler fra okser og svin. Verdens største producent af insulin er i dag den danske medicinalvirksomhed Novo Nordisk A/S, som anvender gærmetoden, der har nogle vigtige fordele sammenlignet med bakteriemetoden.

E-mail:  
Preben Hartmann-Petersen:  
php.ahorn@gmail.com

Human insulin består af i alt 51 aminosyrer anbragt i to kæder, A og B, indeholdende henholdsvis 21 og 30 aminosyrer (figur 1, side 16). Kæderne er forbundet med to disulfidbroer (svovlbroer). Den ene af disse broer forbinder cysteinrest nr. 7 i begge kæder, mens den anden forbinder cysteinrest nr. 20 i A-kæden og nr. 19 i B-kæden. A-kæden indeholder tillige sin egen svovlbro mellem cysteinresterne nr. 6 og 11.

Insulins molarmasse er 5.808 g/mol (5.808 Da) og molekylformlen er  $C_{257}H_{383}N_{65}O_{77}S_6$ .