STAMCELLER OG HELBREDELSE AF SUKKERSYGE

Version 1.6 – 17/5-09

AF MADS BONDE

Introduktion

Denne øvelse er tilknyttet Biotech Academy's undervisningsprojekt af samme navn (se www.biotechacademy.dk). Øvelsen består af en række opgaver hvis besvarelser leder til opdagelsen af signalstoffer, der kan differentiere stamceller til flere forskellige celler. Til øvelsen hører et virtuelt stamcellelaboratorium, der kan findes på projektets hjemmeside. Her er det muligt at tilsætte forskellige stoffer til en stamcellekultur, og se hvordan cellerne udvikler sig.

Opgaverne baserer sig på de forsøg der foregår i forskningsverdenen, men både historien, forsøg og forsøgsdata er fiktive. Flere steder i materialet er der derfor faktaboxe, med fakta om det pågældende emne.

Hvis du har spørgsmål af enhver art til øvelsen, er du meget velkommen til at kontakte forfatteren via Biotech Academy's site. Så vil vi forsøge at hjælpe hurtigst muligt.

Rigtig god fornøjelse!

Rapportvejledning

Efter at øvelsen er lavet, udarbejdes en skriftlig rapport hvori alle nedenstående opgaver besvares. BEMÆRK: opgaverne skal kun bruges som guide til din besvarelse. I rapporten er det godt at skrive en sammenhængene tekst til hver overopgave, der indeholder svar på spørgsmålene.

Introduktion: Udforskning af død topforskers laboratorium

Den kendte topforsker Dr. Jekyll er død under mystiske omstændigheder. Du er selv en dygtig forsker og har derfor fået til opgave at videreføre den forskning, Dr. Jekyll var i gang med, da han døde. I forskningsmiljøet går der rygter om, at Dr. Jekyll havde lavet en perfekt betacelle fra stamceller, der kan bruges til celleterapi af diabetes. Et patent på en metode til at lave funktionelle betaceller fra stamceller er et svimlende beløb værd, og vil give en stor anerkendelse i forskningsverdenen. Derfor er det meget muligt, at Dr. Jekyll havde planer om at holde sine forskningsresultater hemmelige, indtil de var blevet patenterede.
Det er din opgave at videreføre Dr. Jekyll's forskning. Du får adgang til hans laboratorium, og til opgave at tolke og anvende forskningsresultaterne som du finder i laboratoriet. Dit mål er at differentiere stamceller til forskellige terapeutiske celler, i særdeleshed betaceller. I det følgende præsenteres forskellige ting du finder i Dr. Jekyll's laboratorium.

FAKTABOX: Hemmeligholdt forskning

Det sker af og til at forskere holder deres resultater hemmelige i en længere periode. Da Shinya Yamanaka og Kazutoshi Takahashi fra Kyoto Universitetet i Japan opdagede hvordan indsættelse af 4 gener i en hudcelle kunne omprogrammere den til en pluripotent stamcelle, holdt de det hemmeligt i næsten 6 måneder. Derudover stoppede de deres ugentlige laboratoriemøder med resten af deres afdeling, og løj til deres kollegaer om projektets status. De lavede alle disse krumspring, fordi processen som de havde opdaget var så simpel; "hvis nogen fandt ud af det, kunne de have indhentet os lynhurtigt" udtaler Takahashi. Hvis andre havde fundet ud af hvad de arbejde på, kunne de have lavet et forsøg magen til, og taget æren og pantentet på processen.
Kilde: Nature News Feature: 5 things to know before jumping on the iPS bandwagon

Det første du ser når du kommer ind i laboratoriet, er en stor plakat:

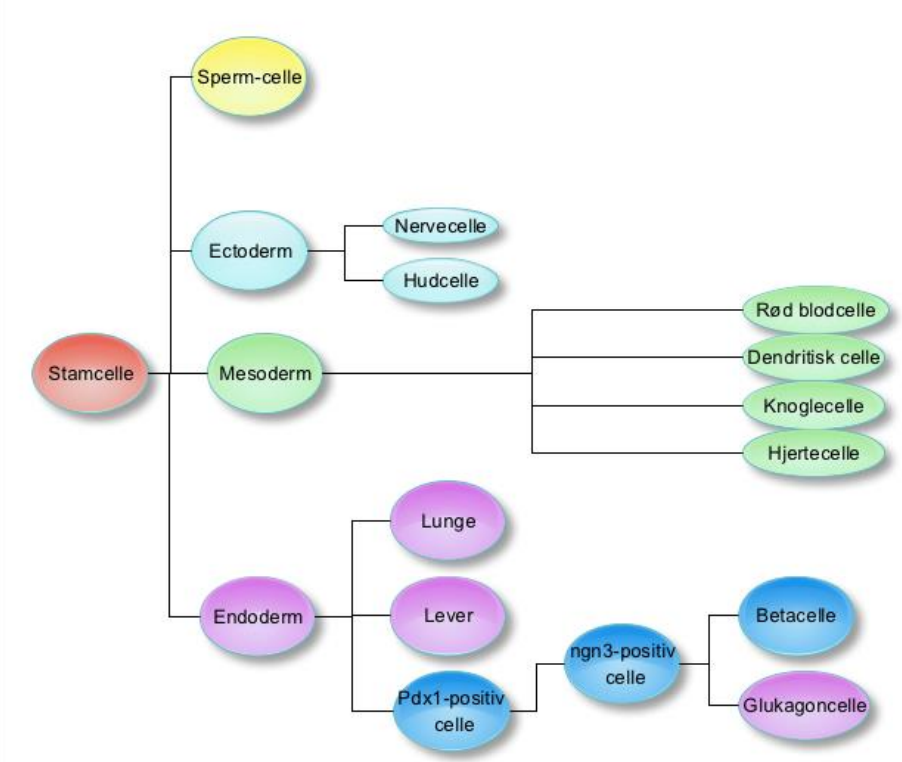


Fig. 1 Det er dette laboratoriums erklærede mål, at omdanne stamceller til alle de viste celler. Derfor forsker vi intensivt i at finde de signalproteiner, der kan omdanne stamceller til de viste celler ved direkte tilsættelse til en stamcellekultur.

1. Stamcellelaboratoriet

Du udforsker herefter stamcellelaboratoriet, hvor der står en række reagensglas. Det ser ud som om stofferne i reagensglassene er blevet tilsat til forskellige stamcellekulturer for at differentiere dem til bestemte celler. På bordet ligger følgende to figurer:

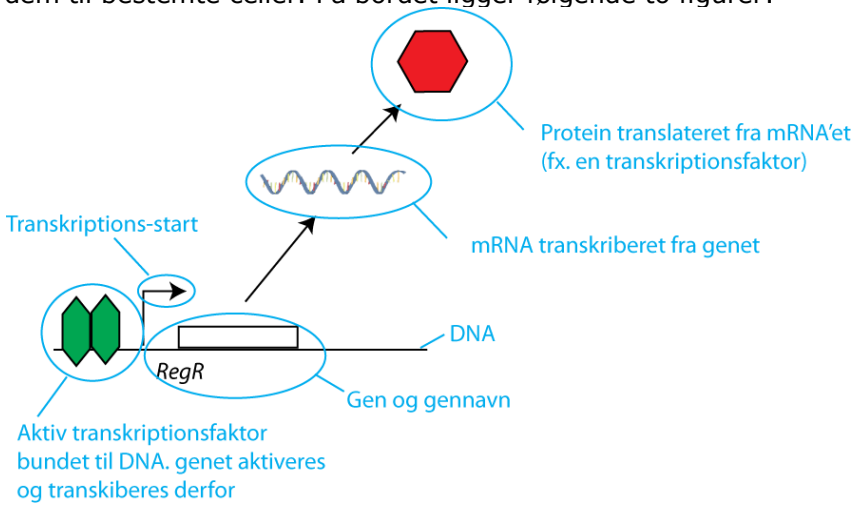


Fig. 2 Forklaring af symboler der bruges til at vise genregulering og genudtryk.

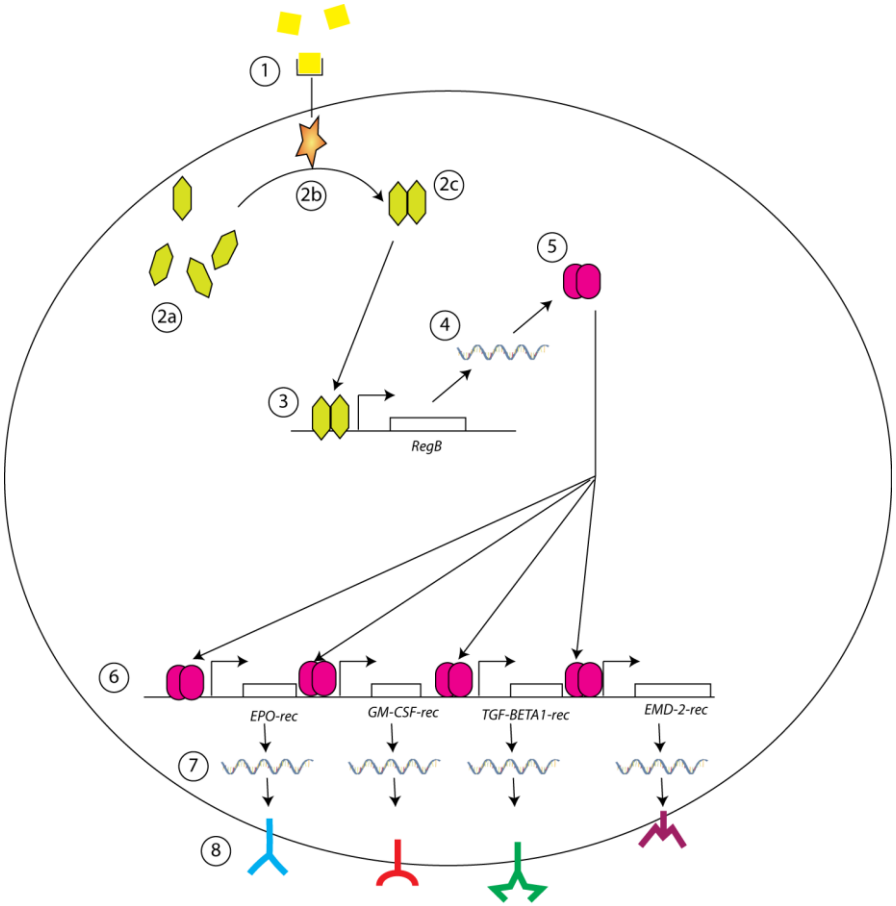


*Fig. 3 En **stamcelle** modtager signalproteinet **BMP4 (gul firkant)**. BMP4 binder til BMP4-receptorproteinet, der findes på stamcellens overflade. Dette aktiverer en bestemt transkriptionsfaktor. (Forklar selv detaljerne i spørgsmål 1)*

1. Forklar hvad der sker på figuren (brug numrene i din forklaring).
2. Er transkriptionsfaktoren ved nr. 5 en aktivator eller en repressor? (TIP: Bliver generne den binder til aktiveret?)

Når stamcellen har modtaget signalstoffet BMP-4 udtrykker den mange gener, heriblandt de viste på figuren. Alle disse ændringer i cellen gør, at cellen bliver forandret til en mesodermal celle. En mesodermal celle er bl.a. karakteriseret ved at udtrykke generne nederst på fig. ***Fig. 3*** (*EPO-rec, GM-CSF-rec, TGF-BETA1-rec og EMD-2-rec*)

3. Kan du ud fra figuren give et bud på hvilke stoffer der kan binde til overfladen af en mesodermal celle?

Den mesodermale celle undersøges i detaljer, ved at teste hvad der sker når EPO-receptoren aktiveres. EPO-receptoren kan aktiveres vha. signalstoffet EPO. På nedenstående figur, er resultater af forsøget skitseret.

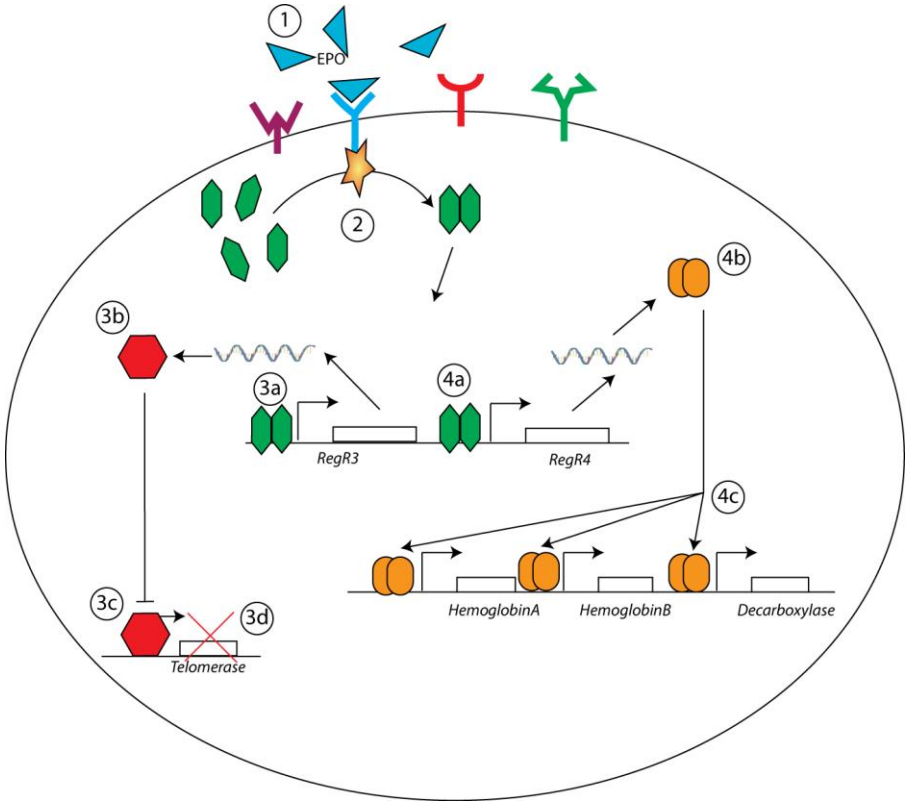


*Fig. 4 En **mesodermal celle** modtager signalstoffet EPO. Bemærk at en streg der afsluttes som ⊥, betyder at transkriptionsfaktoren er en repressor. Således forhindrer repressoren ved 3b, at telomerase-genet (3d) udtrykkes.*

4. Forklar hvad der sker på figuren (brug numrene i din forklaring).
5. Kan du alene ud fra figuren regne ud, hvilken celle der dannes, når du tilsætter EPO til en mesodermal celle? (TIP: I hvilke celler findes hemoglobin?)
6. Passer svaret med forsøgsresultater i det virtuelle laboratorium? (Det virtuelle laboratorium findes på projektets hjemmeside under øvelsen).

Du beslutter dig nu for at prøve at finde signalproteiner, der kan differentiere en mesodermal celle til andre celletyper.

7. Giv forslag til andre signalstoffer end EPO, som måske kan differentierer en mesodermal celle til nye celletyper. Brug informationen i de to figurer (især ***Fig. 2***). Beskriv hvordan du kommer frem til dit svar.
8. Virker de foreslåede signalstoffer som forventet i det virtuelle laboratorium?

BONUSSPØRGSMÅL:
Følgende behøves ikke at blive besvaret i rapporten, men kan evt. diskuteres med andre elever. Besvarelsen kræver information der ikke findes i det teoretiske materiale.

a) EPO kan misbruges som doping især i cykelsport. Hvorfor kan det hjælpe cykelrytterne til at yde en bedre præstation, og hvordan er sammenhængen med udviklingen af de mesodermale celler.

b) Det ses at telomerase-genet ikke længere udtrykkes efter at den mesodermale celle har modtaget signalstoffet EPO. Forklar hvorfor det er fornuftigt, og hvordan det kan hænge sammen med kræft. (spørgsmålet kan kun besvares hvis du ved hvad enzymet telomerase gør – find evt. oplysninger om det på nettet).

2. Laboratorierapport

På en hylde finder du en laboratorierapport, der ligner den har ligget der længe. Rapporten indeholder følgende:

En befrugtet muse ægcelle opsat i livmoderen på en mus blev analyseret. Efter at de 3 kimlag (ectoderm, mesoderm og endoderm) er udviklet udtages embryoet. Cellerne skilles fra hinanden og de stoffer, der ligger mellem cellerne i embryoet isoleres. Blandt disse stoffer er flere signalstoffer.

De adskilte stoffer tilsættes ét ad gangen til hver sin skål med stamceller. Herefter analyseres cellerne på mRNA-chips, for at se hvilke mRNA-strenge der findes i cellerne, efter at et bestemt signalstof er tilsat.
Det er hypotesen, at hvis en celle har et meget forskelligt genudtryk fra en stamcelle, betyder det i mange tilfælde, at der er dannet en ny celletype.
På nedenstående figur er vist i %, hvor forskelligt genudtrykket i de dannede celler, er fra genudtrykket i stamcellen.

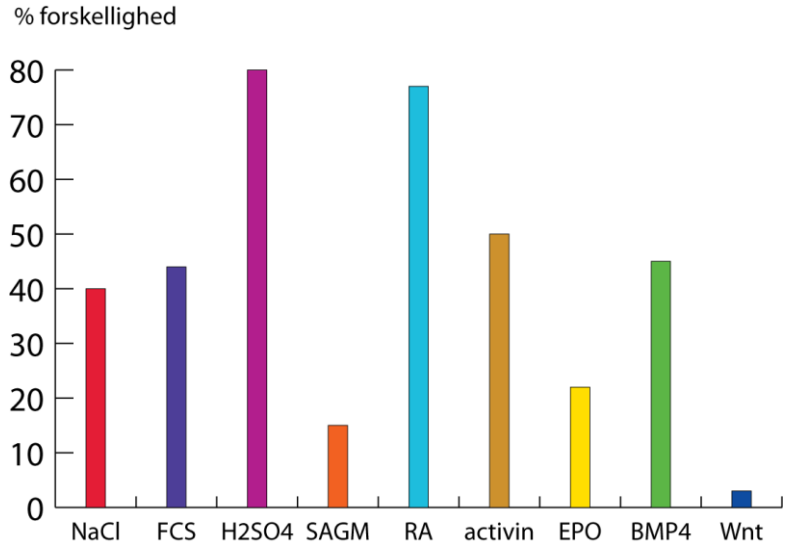


Fig. 5 De signalstoffer der medførte størst ændring i genudtryk fra en stamcelle er angivet her. Det formodes at en del af de celler der udtrykker nogle helt andre gener end stamceller, er blevet til en ny celletype pga. signalstoffet.

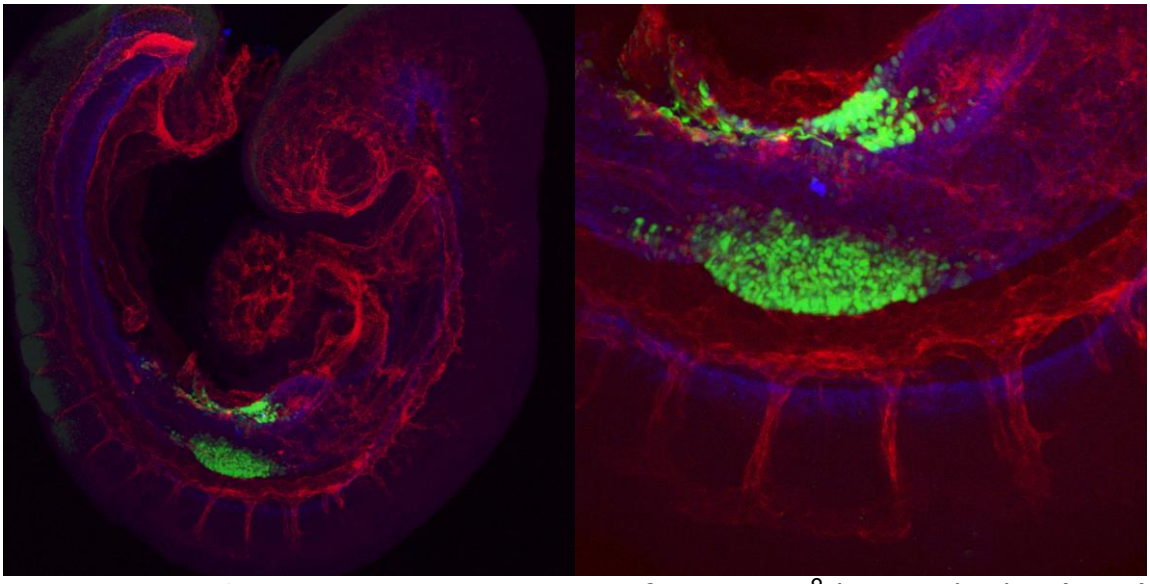
1. Hvilken sammenhæng er der mellem hvilke mRNA-strenge der findes i cellen, de gener der bliver udtrykt, og de proteiner der bliver dannet?
2. Kan du ud fra ovenstående konkludere hvilke stoffer der vil give en effekt når de tilsættes stamcellekulturen i det virtuelle laboratorium? Beskriv herefter hvad der sker når du tilsætter stofferne, i det virtuelle laboratorium. Vis de celler der kan dannes, på en figur, startende med en stamcelle hvorfra en pil tegnes til de nye celler du danner (ligesom

plakaten du så da du kom ind i laboratoriet, *Fig. 1*). Over pilen skriver du signalstoffet.

3. Hvad sker der når H_2SO_4 tilsættes i det virtuelle laboratorium og hvorfor? Giv et bud på hvorfor dette stof giver en høj ændring i hvilke mRNA-strenge der observeres på mRNA-chippen.

3. Mikroskop

I laboratoriet står et mikroskop, hvorunder der ligger et museembryo isoleret fra livmoderen. Musefosteret kan ses i mikroskopet:



Svag zoom Kraftig zoom på bugspytkirtlen (grøn)

Kilde: Billeder fra forskningen på Hagedorn Research Institute, Novo Nordisk.

Ved siden af mikroskopet ligger følgende figur og tekst:

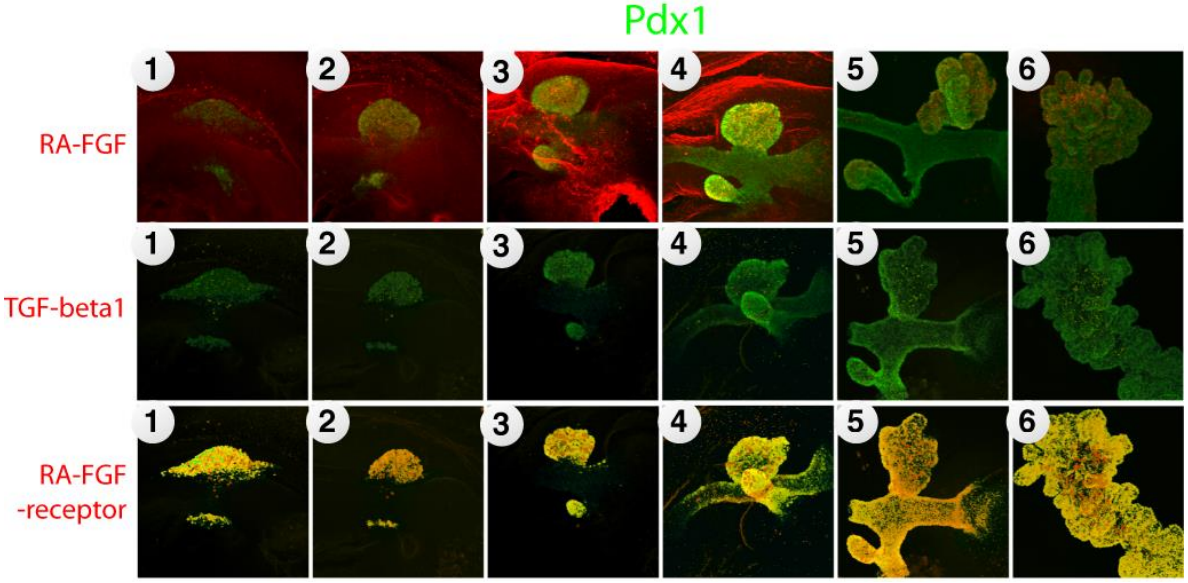


Fig. 6 *En udviklende bugspytkirtel i mus. (1) er tidligst i udviklingen (2) senere osv. På alle billederne vises transkriptionsfaktoren Pdx1 med en grøn farve. Den røde farve angiver det protein der står til venstre for billederne (f.eks. RA-FGF i første række). Den gule farve betyder at cellerne lyser både grønt og rødt på en gang, altså at der både er Pdx1 og proteinet til venstre til stede.*

Proteiner kan ses vha. GFP og RFP. OBS: Dette billede er fiktivt og inspireret fra billeder fra Hagedorn Research institute. Billedet er lavet til denne opgave, og er ikke et rigtigt forsøgsresultat.

For at finde den signalfaktor der aktiverer pdx-1 i de umodne betaceller, er der lavet en række forsøg med regnbuemus. Her er forskellige proteiner i forstadiet til bugspytkirtlen farvet. Ved hjælp af et mikroskop ses på figuren forstørrede billeder af en bugspytkirtel i et udviklende foster. Den grønne farve er transkriptionsfaktoren Pdx-1, mens den røde farve er det protein, der står skrevet til venstre, ud for billederne. Celler der lyser gult, indeholder både det grønne og det røde protein. Nogle af billederne er lidt forskellige på samme udviklingstrin, da der er tale om forskellige gensplejsede mus, der udvikler sig nogenlunde ens, men ikke identisk.

1. Findes transkriptionsfaktoren pdx1 inden i eller uden for cellerne (brug din viden om transkriptionsfaktorer).
2. Kan du se af figuren om proteinet TGF-beta1 er tilstede i eller omkring den udviklende bugspytkirtel eller ej? Tror du TGF-beta1 spiller en rolle for aktiveringen af Pdx1?
3. Findes RA-FGF-receptoren i de samme celler som udtrykker Pdx1 (Husk at gul = grøn+rød)?

Det ses af figuren at den røde farve i første billedrække (RA-FGF), kun findes uden for cellerne.

4. Kan du give et kvalificeret gæt på om et af proteinerne, kan være et signalstof, der aktiverer Pdx1? Kan dit svar bekræftes i det virtuelle laboratorium? Du kan teste det ved at se om det formodede signalstof kan differentiere en endodermal celle til en Pdx1-positiv celle.
5. Hvilken rolle tror du RA-FGF-receptoren spiller for aktiveringen af Pdx1?
6. Hvorfor er det kun de endodermale celler der danner pdx-1, når signalstoffet er ved deres overflade, og ikke også f.eks. mesodermale celler? (TIP: Er der nogle bestemte proteiner på overfladen af henholdsvis meso- og endodermale celler der er forskellige?)

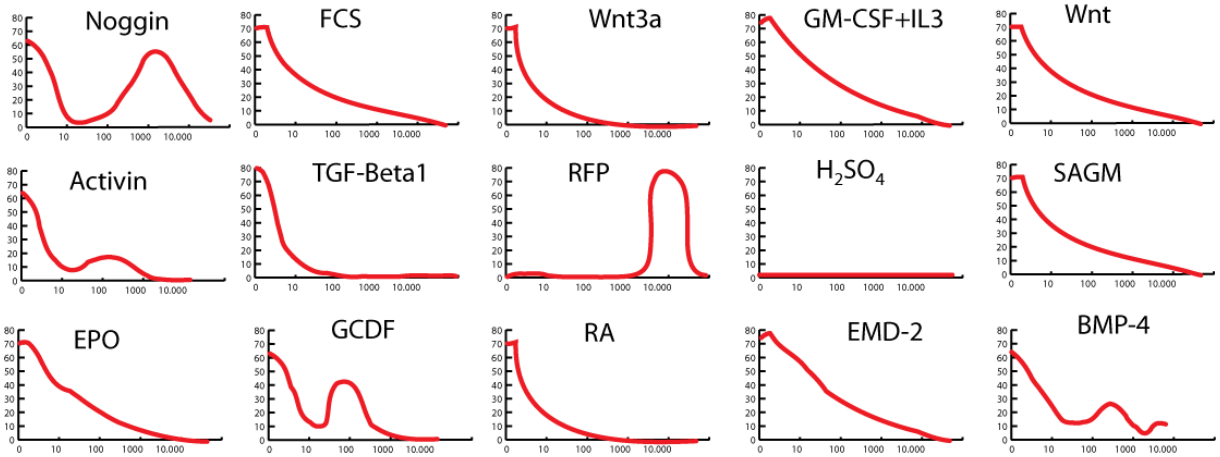
4. Fluorescensgrafer

På en opslagstavle hænger følgende forsøgsbeskrivelse:

Formålet med dette forsøg er at få udtrykt neurogenin3 (Ngn3) i en Pdx1-positiv celle differentieret fra en stamcelle. Dette gøres for at nå et skridt på vejen mod en betacelle. I forsøget er anvendt en shotgun metode, hvor en masse proteiner testes, uden at det vides om de har en effekt. For at det ikke skal tage 100 år (bogstaveligt talt!), er der lavet et system, så det kan gøres automatisk.
En stamcellekultur er gensplejset, så cellerne lyser rødt hvis transkriptionsfaktoren neurogenin3 (Ngn3) udtrykkes. Dette gøres ved at gensplejse stamceller med RFP (rødt fluorescerende protein) så det udtrykkes samtidig med neurogenin3-genet. Fra et proteinfirma, er købt 2000 forskellige

proteiner, som firmaet påstår har mange ligheder med kendte signalproteiner. Det er håbet at ét af dem er det protein der ledes efter, nemlig det der kan omdanne en pdx-1-positiv celle til en Ngn3-positiv celle.

Hvert af stofferne er tilsat til hver sin stamcellekultur. Derefter er cellekulturene kørt igennem en såkaldt cytometri-maskine. Denne maskine analyserer cellerne enkeltvis, og kan måle om de lyser rødt. Herefter viser maskinen en graf over hvor mange celler der lyser, og hvor kraftigt de lyser. På nedenstående figur er afbilledet de 14 stoffer, der gav den højeste lysintensitet med flest celler. Derudover er H_2SO_4 også vist.



X-aksen viser hvor kraftigt de enkelte celler lyser – intensiteten af lyset. Jo større tallet er, jo kraftigere lyser cellen. På Y-aksen vises hvor mange celler, der lyser med den pågældende intensitet.

Det ses ofte, at et gen er en smule aktivt, selvom det ikke er blevet stimuleret. Det ses også at en lille del af cellerne differentierer sig spontant, uden at den rigtige signalfaktor er tilsat. Derfor vil de fleste cellekulturer have nogle celler der lyser lidt. Det må så vurderes hvor meget og hvor mange af cellerne der skal lyse, før signalproteinet bør afprøves eksperimentelt.

1. Analyser figuren, og fremhæv udvalgte grafer. Forklar herunder graferne for RFP og H_2SO_4.
2. Forklar hvilke stoffer du vil afprøve i det virtuelle laboratorium, og hvorfor. (Husk at formålet med forsøget er at finde et stof der kan omdanne Pdx1+ celler til Ngn3+ celler)
3. Beskriv dine resultater i det virtuele laboratorium.

5. Mail om iPS celler

På Dr. Jekyll's computer finder du et kodeord til en skjult ekstern hard-disk, som er mærket "Mr. Hyde's secrets". Du finder følgende dokument:

Til Dr Jekyll.

Her er resultaterne fra 3. forsøgsrunde, samt de foregående resultater. Det ser endelig ud til at det er lykkedes! Jeg ved at du tidligere har kritiseret min forskning som uetisk og umenneskelig, men tænk på hvad disse resultater kan betyde for barnløse par, og hvilken anerkendelse resultatet vil give i forskningsverdenen!

Myndighederne og de behandlede er begyndt at blive mistænksomme, pga. de mange misdannede børn og ufrivillige aborter. Men der er intet der tyder på at nogen har mistanke om at der er brugt iPS-celler i stedet for de æg der er udtaget fra patienterne og sædprøverne. Og med de nye resultater, vil der nok ikke blive stillet flere spørgsmål.

Mvh. Mr. Hyde

FORSØGSBESKRIVELSE OG RESULTATER
iPS-celler lavet fra hudceller blev behandlet med signalstoffer, der differentierede dem til hhv. æg- og sædceller. Disse æg- og sædceller blev (ulovligt) brugt til kunstig befrugtning af kvinder. Hudcellerne blev i de fleste tilfælde taget fra manden og kvinden der ønskede børn, men i enkelte tilfælde blev ægceller og sædceller lavet fra iPS-celler fra 2 forskellige *mænd* sat op i en rugemor. Ingen af de par der fik foretaget kunstig befrugtning blev informeret om, at der var tale om en (ulovlig) eksperimentel behandling, for at undgå at psykiske faktorer spillede ind.

	Abort inden 12. uge	Abort inden 30. uge	Dødfødte	Misdannelser	Raske	I alt
1. runde	221	123	86	22	2	454
2. runde	49	120	98	58	156	481
3. runde	14	1	4	8	397	424

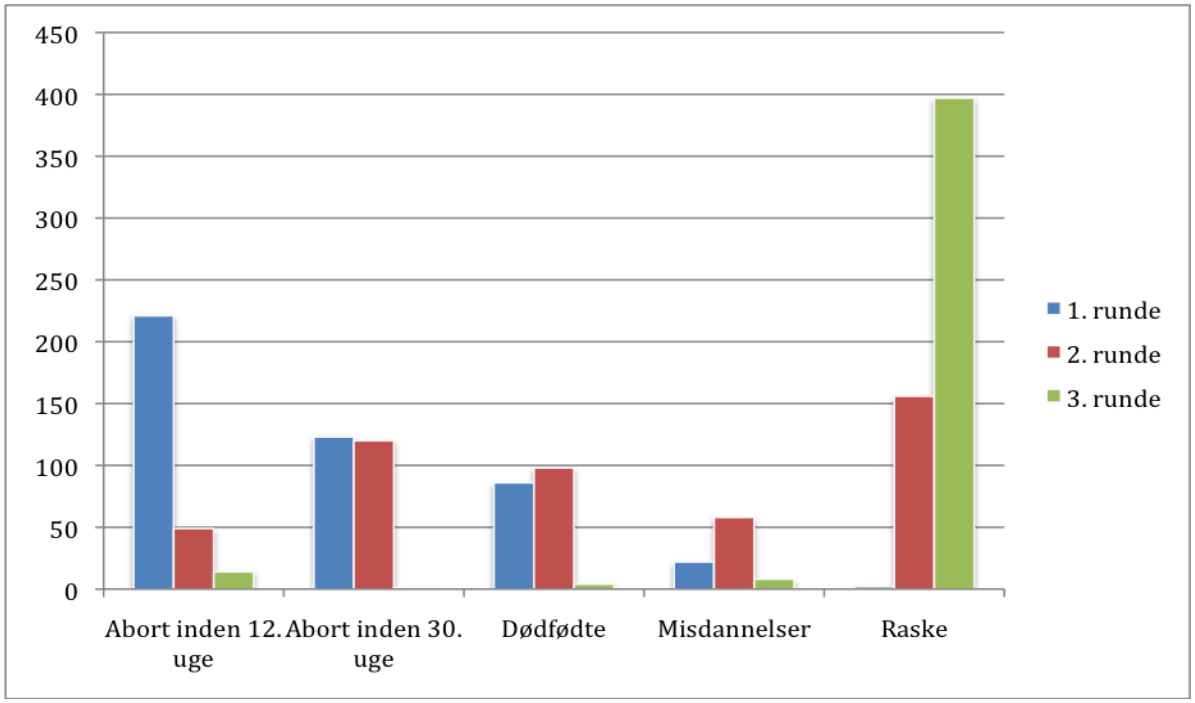


Fig. 7 *Forsøgsresultater i tabelform og som søjlediagram.*

1. Analyser figuren/tabellen (samme indhold). Er der sket forbedringer i resultaterne siden 1. forsøgsrunde?

2. Giv en vurdering af om resultaterne i 3. runde er så tilfredsstillende, at du vil anbefale teknikken til kunstig befrugtning af mænd og kvinder med defekte sæd- eller ægceller.

3. Diskuter de etiske aspekter i forsøget.

    a. Hvorfor er det ikke i orden at udføre dette forsøg? Anfør dine argumenter.

    b. Selom man er imod udførelsen af dette forsøg, kan det ikke gøres om – forsøget er udført. Er det i orden at bruge forsøgsresultaterne? Eller bør brug af resultaterne bandlyses fuldstændigt, selvom det i så fald ikke kan lade sig gøre at hjælpe mange barnløse par?

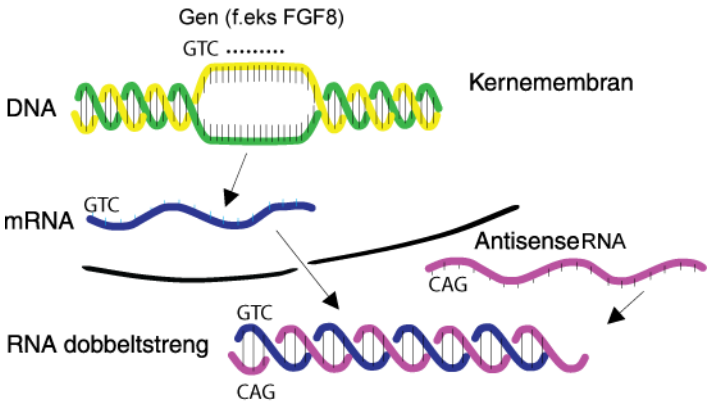
    c. Diskuter perspektiverne i sætningen "ægceller og sædceller lavet fra iPS-celler fra 2 forskellige *mænd* sat op i en rugemor" – både etiske og medicinske.

FAKTABOX: Eksperimenter udført på jøder under 2. verdenskrig
Under anden verdenskrig blev der udført grusomme forsøg på jøder. Efter krigen, var der stor debat om resultaterne fra de uetiske forsøg skulle anerkendes af forskningsverdenen eller forkastes. F.eks kommer en del af den viden der findes i dag, om hvor længe mennesker kan tåle at være eksponeret i ekstrem kulde inden de dør, fra eksperimenter på jøderne under 2. Verdenskrig. Kilde: David Bogod "The Nazi Hypothermia Experiments: Forbidden Data?", Anaesthesia, Volume 59 Issue 12 Page 1155. December 2004.

6. Antisense RNA forsøg

I en mappe med etiketten "banebrydende forsøg" finder du følgende:

Antisense RNA-teknik er brugt til at undersøge hvordan fosterudviklingen påvirkes, hvis bestemte signalproteiner ikke bliver udtrykt som normalt. 4 antisense RNA-strenge er brugt til at blokere for udtrykkelsen af bestemte gener. Gen-sekvenser for udvalgte gener er vedlagt. En antisense RNA-streng er komplementær til en bestemt mRNA streng, og kan derfor bruges til at forhindre udtrykkelsen af et gen, som vist på figuren. Dobbeltstrenget RNA vil ikke kunne translateres, og vil samtidigt blive nedbrudt af cellen.



Et gen bliver ikke udtrykt pga. tilsat antisense mRNA.

Følgende antisense RNA blev brugt i forsøget:

Antisense RNA	Ændringer i fosterudviklingen
(1) UACAGUCCCCAGCCCC…	Stort set ingen udvikling af nervesystemet, kun dysfunktionelle nerveceller.
(2) CGGCACCAGACCGU…	Fosteret udvikles slet ikke.
(3) ACAGGGGAAGGU…	Stort set ingen udvikling af nervesystemet, kun dysfunktionelle nerveceller.
(4) CGGCGGGCGGCACCG…	Ingen dannelse af hudceller.

1. Forklar på baggrund af figuren, hvordan tilsættelse af en bestemt antisense mRNA-streng kan påvirke udtrykket af et bestemt gen.

2. Hvilke mRNA-sekvenser vil de 4 angivne antisense RNA-molekyler binde sig til? Opskriv sekvenserne.

På projektets hjemmeside under øvelsen er angivet DNA-sekvenserne for 4 gener. Her er et direkte link:
https://www.biotechacademy.dk/wp-content/uploads/2018/09/sekvenser.txt

Generernes navne står foran de enkelte sekvenser og **generne har samme navn som deres proteinprodukter** (f.eks. koder genet *FGF8* for proteinet FGF8, der findes i det virtuelle laboratorium).
Den viste sekvens for generne er pr. definition altid den kodende streng på DNA'et. Det betyder at den viste streng, er magen til mRNA-strengen der dannes under transkriptionen, bortset fra at DNA indeholder T i stedet for U. Et gen med sekvensen "GCAT..." vist i sekvensen, vil altså transkripteres til mRNA-strengen "GCAU..."

3. Hvilke gener vil de enkelte antisense RNA-strenge påvirke? TIP: brug søge-funktionen i internetbrowseren (control-B eller control-F). Det er ikke sikkert at alle antisense RNA binder til mRNA lavet fra et af de viste gener. (Husk at generne består af DNA – U er erstattet med T)

Du ved nu hvilke gener der blokeres af de enkelte antisense-RNA-strenge. Samtidig ved du fra tabellen ovenfor hvad det betyder for fosterudviklingen, at bestemte signalproteiner ikke udtrykkes i cellen.

4. Findes de signalproteiner, der koder for de blokerede gener i det virtuelle laboratorium (se på forkortelserne i parantes)? Udvikles hudceller og nerveceller fra endo- meso- eller ectodermale celler?

5. Kan du ud fra oplysningerne, og dit svar i 4 og 5, konkludere hvilke stoffer der skal tilsættes for at danne 2 nye celletyper? Kan du bekræfte dit svar i det virtuelle laboratorie?

FAKTABOX: Bioinformatik
Computeren er blevet et uvurderligt værktøj for biologerne. I bioinformatikken, behandles DNA og proteiner på computeren, og det er meget normalt at søge efter DNA-sekvenser i store databaser. Det vil f.eks være muligt at søge på de gen-sekvenser som du søger efter i det lille tekstdokument, i store databaser med mange tusinde sekvenser på nettet. En af de største hedder Genbank

(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/), og alle generne i tekstdokumentet er hentet derfra.

7. Blokeret fosterudvikling

I mappen med "banebrydende forsøg" findes også følgende:

Dette forsøg er udført, for at undersøge effekten af 4 formodede signalproteiner på fosterudviklingen.
Udtrykket af 4 forskellige gener der koder for de formodede signalproteiner, er blevet blokeret vha. antisense-teknik i 4 mus:

a. % SAGM b. % Wnt c. % Ngn3 d. % Wnt3a

Det undersøges nu hvordan de 4 musefostre, der hver har fået blokeret det angivne gen udvikler sig. Følgende observeres:

a. Musen trækker ikke vejret, og dør få minutter efter at være blevet født.
b. Musen dør hurtigt af infektioner, da dens hud og pels er meget misdannet.
c. Bugspytkirtlen udvikles ikke
d. Musens lever udvikles ikke.

1. Kan det konkluderes ud fra forsøget at alle 4 gener er signalproteiner?
2. Hvis der er tale om signalproteiner, hvad forventer du de kan bruges til i det virtuelle laboratorium. Beskriv dine resultater i laboratoriet.

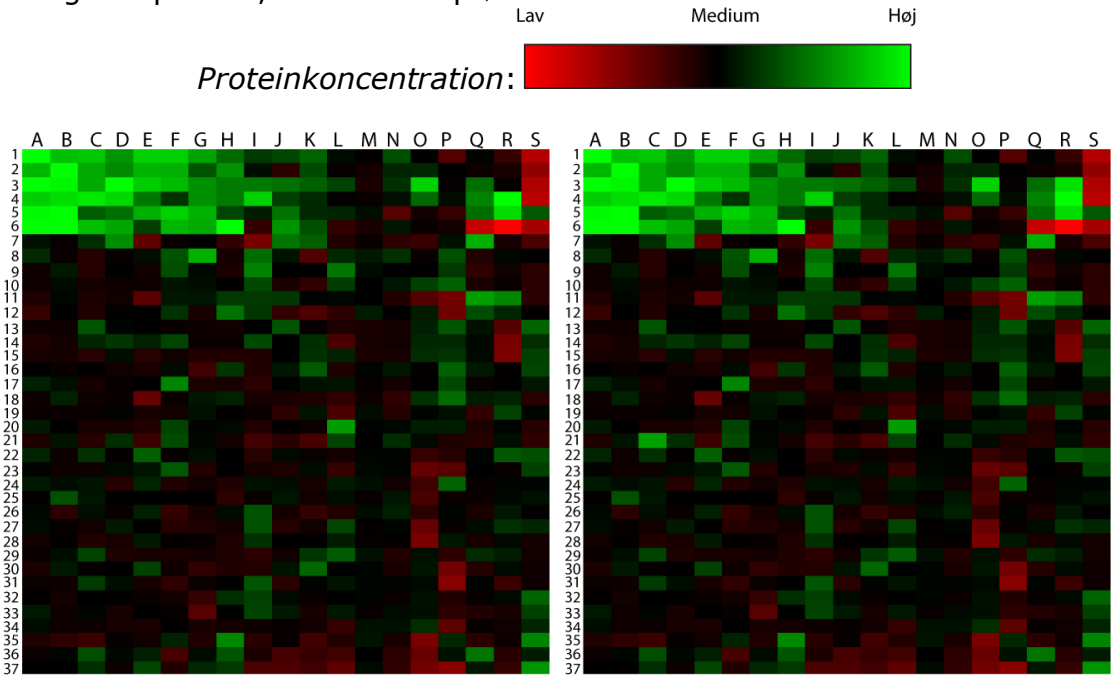
8. Proteinchip-analyse af blodprøver

I en notesbog i laboratoriet fremgår det, at Mr. Hyde har foretaget forsøg med indsprøjtning af Ngn3+ celler i blodet på diabetespatienter. For at fremme modningen af disse celler til netop betaceller, er indsprøjtet et protein, beskrevet som protein X i notesbogen. Det lader til at dette protein kan differentiere Ngn3+ celler til betaceller i cellekulturer, men at Dr. Jekyll har holdt det hemmeligt, af frygt for at nogen skulle opdage proteinet, inden at han fik udgivet en artikel og lavet et patent.

Ud fra optegnelserne finder du blodprøver fra en patient, både før og efter han har fået indsprøjtet protein X i blodet.

For at finde frem til protein X, beslutter du derfor at analysere de to blodprøver, og se om der er forskel på proteinindholdet. Til det bruger du proteinchips, hvor du undersøger hvilke proteiner der er i de 2 blodprøver.

Proteinanalyse-rapport:
Proteinanalyse af de to prøver udtaget lige før og 10 minutter efter injektion af protein X. Hver firkant repræsenterer et protein. Farven indikerer hvor meget af det givne protein, der findes i prøven.



Før indsprøjtning af protein X 4 timer efter indsprøjtning

Protein-chip analyse af blod fra diabetes patienter før og efter indsprøjtning af protein X. Denne repræsentation kaldes et HeatMap, og hvert felt repræsenterer et protein, mens farven indikerer hvor meget af det pågældende protein der findes i blodprøven.

I nedenstående tabel findes en oversigt med alle proteinernes "protein data bank"-ID. Alle kendte proteiner har et ID, og information om proteinet kan fremsøges på www.pdb.org ved at angive protein-ID'et i søgefeltet for oven. Fx vil ID'et "2ARV" give information om det humane protein Activin (vist i "Title"). Alle proteiner på heatmappet ovenfor kan fremsøges på tilsvarende måde. For information om fremsøgte proteiner kan www.wikipedia.dk (eller www.wikipedia.com) evt. anvendes. Proteinernes ID findes i nedenstående tabel, hvor hvert felt svarer til et et protein på heatmap'et. (TIP: slå proteinnavnet i "Title" op på wikipedia, så du får en beskrivelse og en kendt forkortelse)

OPGAVER:

1. Kan du identificere bestemte proteiner, der har en ændret koncentration efter indsprøjtningen? Der findes 2 ændringer i alt.
2. Kan du identificere hvilket der er protein X vha. det virtuelle laboratorium?

3. Giv en mulig forklaring på, hvorfor patienten har større indhold af det andet protein i blodet. I optegnelserne er angivet at patienten dyrker professionel langrend-skisport, og har været alene med kemikalierne i laboratoriet mellem de to blodprøver.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S
1	1B2Q	1FXE	1IZV	1KRG	1M2L	1NFM	1PWR	1NFM	1Q76	1S0S	1UI2	1X2F	1Y87	1ZLN	2AK8	2B6K	2CXW	1BGF	2FQJ
2	1B7W	1FXG	1IZW	1KRY	1M3F	1NJL	1PWS	1NJL	1Q7K	1S1B	1UI3	1X34	1Y8U	1ZNR	2AK9	2B6L	2CYI	1BCS	2FQK
3	1BJS	1FYQ	1IZX	1KRZ	1M3L	1NQQ	1PX1	1NQQ	1Q7N	1S25	1UI4	1X3I	1YA1	1ZO5	2AKN	2B7I	2CYL	1BUY	2FRR
4	1C2S	1G4L	1J0U	1KTF	1M3M	1NQR	1PY7	1NQR	1Q7P	1S27	1UJ7	GCDF*	1YA2	1ZO7	2AKV	2B80	2CYN	1DDV	2FRU
5	1C2V	1G4N	1J0V	1KTY	1M3N	1NRY	1PY8	1NRY	1Q7U	1S41	1UJ9	1X3R	1YAY	1ZOC	2ALH	2B8B	2CYO	1DE1	2FS0
6	1C4I	1G6F	1J1K	1KZ3	1M3O	1NTU	1Q1I	1NTU	1Q7V	1S42	1UJE	1X3T	1YB8	1ZOU	2ALK	2B8C	2CYQ	1DED	2FTF
7	1C7A	1G8B	1J28	1L0U	1M3P	1NTW	1Q30	1NTW	1Q7W	1S43	1UJF	1X3Y	1YCU	1ZOZ	2ALQ	2B8D	2CYV	1DEE	2FTG
8	1CFU	1GJK	1J29	1L1X	1M3R	1NX5	1Q37	1NX5	1Q8E	1S4L	1UJG	1X6S	1YDJ	1ZP1	2AM0	2B93	2CYW	1DEL	2FTH
9	1CJZ	1H3S	1J2K	1L2V	1M7F	1NYV	1Q4P	1NYV	1Q9N	1S6K	1UJH	1X6T	1YDQ	1ZPF	2AMR	2B9Q	2CZA	2DF2	2FTJ
10	1CL9	1H90	1J3O	1L4C	1M81	ACDE*	1Q58	1O5V	1Q9Z	1SA7	1UJI	1X73	1YE7	1ZPJ	2AND	2B9T	2CZB	2DFG	2FTT
11	1D2X	1HN8	1J8P	1L6A	1M84	1OJ2	1Q76	1OJ2	1QGG	1SB5	1UKN	1X7C	1YF7	1ZPM	2AON	2BAD	2CZX	2DGF	2FTV
12	1D8N	1HQ9	1J9D	1L6C	1M86	1OJ3	1Q7K	1OJ3	1QPT	1SDC	1UL0	1X7M	1YFA	1ZPN	2AOY	2BAR	2D0R	2DGG	2FU1
13	1D8O	1HS9	1JC3	1L6D	1M87	1OML	1Q7N	1OML	1QV2	1SM6	1UL8	1X85	1YGI	1ZPO	2AP4	2BAV	2D0X	2DGH	2FV3
14	1D8P	1HTK	1JCB	1LAZ	1M95	1OMM	1Q7P	1OMM	1QV3	1SRW	1UME	1XB5	1YH4	1ZPP	2APA	2BB1	2D0Y	2DGI	2FWC
15	1D8Q	1HTU	1JJ5	1LD1	1M96	1OOB	1Q7U	1OOB	1QV5	1SS0	1V42	1XBE	1YK2	1ZR1	2AQG	2BCI	2D0Z	2DHP	2FWD
16	1DEZ	1HU1	1JM5	1LDW	1MHV	1OQT	1Q7V	1OQT	1QVM	1SS5	1V44	1XBG	1YOF	1ZRA	2AR2	2BD6	2D14	2DHU	2FXW
17	1DJV	1HU2	1JM8	1LG8	1MJR	1OST	1Q7W	1OST	1QVQ	1SW9	1V4C	1XBQ	1YOQ	1ZRG	2AS7	2BDK	2D15	2DHV	2FXX
18	1DL1	1I23	1JM9	1LGE	1MQC	1OU2	1Q8E	1OU2	1QW3	1SXO	1V4D	1XCN	1YOR	1ZS1	2ATD	2BE8	2D1M	2DHW	2FY0
19	1DP1	1I28	1JRD	1LGK	1MSQ	1OU7	1Q9N	1OU7	1QWW	1SY5	1V4M	1XDE	1YOS	1ZSI	2ATN	2BFJ	2D2T	2DI1	2FZ7
20	1E23	1I2I	1JUZ	1LGM	1MSU	1OWV	1Q9Z	1OWV	1QZI	1T5U	1V4O	1XDR	1YOT	1ZSM	2ATT	2BFS	2D4S	2DI5	2FZX
21	1E45	1I5M	BCDF*	1LI8	1MTF	1P55	1QGG	1P55	1QZS	1T5V	1V68	1XE2	1YSS	1ZST	2ATU	2BFT	2D4T	2DI6	2FZY
22	1EHP	1I6R	1K5T	1LLX	1MTT	1P70	1QPT	1P70	1R32	1T7U	1V69	1XE9	1YSU	1ZSU	2AU2	2BH6	2D50	2DJF	2G0M
23	1EK7	1I8W	1K5Z	1LQ4	1MU3	1P8E	1QV2	1P8E	1R40	1T81	1V7D	1XFM	1YUQ	1ZT0	2AUE	2BIZ	2D53	2DOL	2G0O
24	1EM3	1I9U	1K60	1LQ5	1MW6	QGCD*	1QV3	1P8W	1R4J	1T9L	1V7E	1XHI	1YXF	1ZT6	2AUF	2BJ5	2D5E	2DOM	2G0P
25	1EU9	1IJM	1K65	1LQ6	1MZ7	1P8Y	1QV5	1P8Y	1R5F	1TA5	1V7G	1XHQ	1YXG	AADE*	2AV2	2BMS	2D5O	2DON	2G1B
26	1EUK	1IKR	1K7Z	1LQZ	1MZQ	1PC7	1QVM	1PC7	1R6I	1TA7	1V7I	1XHT	1YXZ	1ZUL	2AVB	2BNT	2D5P	2DOP	2G1C
27	1F8J	1IKS	1K80	1LSK	1N4Z	1PD4	1QVQ	1PD4	1R6S	1TB8	1V7J	1XHW	1YYI	1ZUS	2AVC	2BNV	2D5Q	2DR4	2G1V
28	1F8K	1ITD	1K84	1LUY	1N5E	1PE2	1QW3	1PE2	1R7B	1TB9	1V7K	1XJ8	1YZJ	1ZW4	2AVE	2BP9	2D5S	2DSE	2G2E
29	1F8L	1ITJ	1KGV	1LVV	1N74	1PI0	1QWW	1PI0	1R8F	1TC4	1VAW	1XNM	1Z0O	1ZWQ	2AXS	2BQS	2D5T	2DTK	2G2T
30	1F8O	1IW3	1KHA	1LX4	1N79	1PI9	1QZI	1PI9	1RIZ	1TC9	1VB1	1XNO	1Z1K	1ZWR	2AYC	2BQT	2D67	2DTL	2G2V
31	1FET	1IWR	1KHS	1LXO	1N7C	1PMF	1QZS	1PMF	1RJ0	1TCN	1VBQ	1XOH	1Z1O	1ZXD	2AYF	2BT5	2D6A	2DUS	2G3C
32	1FLB	1IWS	1KIW	1LXP	1N85	1PQG	1R32	1PQG	1RJ3	1TCQ	1VDO	1XOJ	1Z20	1ZXP	BCDA*	2BTK	2D6D	2DW8	2G3E
33	1FQH	1IZF	1KLE	1LY5	1N8A	1PR7	1R40	1PR7	1RJS	1TD8	1VF0	1XOL	1Z3B	1ZXR	2AZ7	2BUL	2D6E	2DW9	2G3G
34	1FQS	1IZG	1KLH	1LY6	1N8D	1PR8	1R4J	1PR8	1RKF	1TEK	1VGB	1XQT	1Z3O	1ZXS	2AZF	2C09	2D6G	2DXG	2G5A
35	1FUH	1IZS	1KLW	1LZU	1N8G	1PSX	1R5F	1PSX	1RKZ	1TGW	1VGD	1XSY	1Z46	1ZXW	2AZI	2C1K	2D6H	2DXH	2G5E
36	1FUZ	1IZT	1KNS	1M28	1N8H	1PW0	1R6I	1PW0	1RO1	1TJ8	1VK7	1XTW	1Z49	1ZZ4	2B0N	2C1R	2D6I	2DXJ	2G5S
37	1FV6	1IZU	1KQT	1M29	1NFL	1PWN	1R6S	1PWN	1RP6	1TO8	1W0L	1XUS	1Z4F	1ZZX	2B1T	2C3R	2D6J	2DXK	2G5Y
	* = FINDES IKKE I PDB - PROTEINER GUNNOVITZ SELV HAR IDENTIFICERET (Navnet står i feltet)																		