

# Udfordringer ved undervisning i enzymer

Bidrag fra det virtuelle laboratorium



Karen Skriver, Biologisk Institut, Københavns Universitet



Gert Dandanell, Biologisk Institut, Københavns Universitet



Jakob Hjorth von Stemann, Rigshospitalets blodbank



Michael May, Institut for Naturfagenes Didaktik, Københavns Universitet

**Abstract:** *Enzymer er et centralt emne i biokemiundervisning. Det forudsætter og anvender grundlæggende viden inden for og kompetencer i kemi og matematik. Artiklen undersøger hvilke forståelsesvanskeligheder og udfordringer der er knyttet til dette område, såvel som virtuelle øvelses potentialer i denne kontekst. Specifikt har vi afprøvet og deltaget i udviklingen af en virtuel øvelse i enzymkinetik. Labsters Virtuelle Laboratorium omfatter læringsmuligheder baseret på animationer, quizzer og simulationer. Fokusgruppeinterviews med studerende på en række biokemikurser tyder på at virtuelle øvelser kan være relevante som supplement til teoretiske kurser eller som forberedelse til laboratorieøvelser.*

## Indledning

I denne artikel vil vi diskutere emnet enzymer, som indgår i gymnasieundervisning i kemi, bioteknologi og biologi (Mygin, Nielsen & Axelsen, 2010; Nielsen & Axelsen, 2011; Bruun, Geertsen & Helmig, 2011) såvel som i biokemiundervisningen inden for en lang række forskellige universitetsuddannelser som bl.a. biokemi, molekylær biomedicin, medicin, farmaci og bioteknologi. Vi vil især fokusere på en række forståelsesproblemer som studerende erfaringsmæssigt kan have med emnet, og på den mulige relevans af at inddrage virtuelle (simulerede) øvelser i enzymkinetik i undervisningen.

Enzymer er højt specialiserede proteiner der fungerer som katalysatorer og dermed forøger reaktionshastigheder for kemiske reaktioner i biologiske systemer. Mange af



**Figur 1.** Faglige synergier i enzymundervisningen. Undervisning i enzymer kræver kendskab til en række naturvidenskabelige emneområder (grønne bokse). Samtidig kan læringsmæssigt fokus på enzymer bidrage til en bedre forståelse af de forskellige relevante emneområder (stiplede linjer). Desuden bliver den faglige synergi mellem emneområder klar og skaber basis for mere avanceret undervisning og forskning (grå bokse).

de reaktioner der er med til at regulere biologiske systemer, ville ikke forløbe med tilstrækkelig høj hastighed uden hjælp fra enzymer. Et eksempel herpå er nedbrydning af sukrose, også kendt som stabilt bordsukker som man kan have stående ved stuetemperatur i årevis uden nævneværdig spaltning til glukose og fruktose. Det første trin i nedbrydning af sukrose katalyseres af enzymet sukrase, og uden enzymer ville den energidannende omdannelse ikke finde sted på en fysiologisk relevant tidsskala.

Enzymer er også relevante for os på grund af deres anvendelse i vores hverdag i fx vaskepulver. Det er derfor naturligt at enzymer og deres mekanismer indgår i bioteknologi- og biologiundervisningen på både gymnasie- og universitetsniveau.

Der er også mere didaktiske grunde til at undervisning i enzymer er en central del af undervisningen. For det første bygger enzymundervisningen på grundlæggende begreber, modeller og repræsentationer fra naturvidenskabelig undervisning fra emneområderne reaktionskinetik, kemiske ligevægte, syre-base-reaktioner, organisk kemi, redoxkemi, termodynamik, strukturkemi, biologisk regulering, integral- og differentialregning samt databehandling og datarepræsentation (figur 1). For det andet kan undervisning i enzymer udvide forståelsen af disse forskellige emneområder og dermed danne grundlag for mere avanceret undervisning og forskning i biokemi, molekylær biologi, bioteknologi og strukturkemi. Synergien mellem de forskellige faglige underdiscipliner kommer til at fremstå klart igennem læringsmæssigt fokus på enzymer (figur 1).

## Forståelsesproblemer i enzymundervisning

Vi har igennem mange års erfaring med undervisning i enzymer, herunder retning af eksamensopgaver, samt ved direkte undersøgelser baseret på fokusgruppeinterviews dannet et overblik over hyppige forståelsesproblemer hos studerende i forbindelse med enzymundervisningen. Nogle af disse problemer peger tilbage på forståelsesproblemer i den grundlæggende fysiske kemi (Justi, 2002; Van Driel & Gräber, 2002), som fx forståelse af kemisk ligevægt, reaktionskinetik, reaktionsordner og energiprofiler, ligesom der også kan forekomme problemer der synes knyttet til grundlæggende talforståelse og matematiske kompetencer, som fx ved brøkregning i forbindelse med koncentrations- og pH-beregninger og ved brug af eksponenter og logaritmer i reaktionskinetik. Der er dog også forståelsesproblemer der dukker op som nyerehvervede vanskeligheder ud over dem der er nedarvet fra den generelle og den fysiske kemi. I det følgende vil vi kort skitsere nogle af de mest almindelige vanskeligheder fordelt på disse hovedgrupper af problemer: problemer knyttet til den grundlæggende kemi og matematik i relation til enzymkinetik og problemer knyttet til undervisningen i biokemiske emner.

### *Problemer knyttet til matematiske og kemiske kompetencer*

Helt op på universitetsniveau kan der forekomme problemer med *talforståelse* (fx i forbindelse med at vurdere om størrelsen af de tal der fremkommer ved udregninger, kan være rigtig) og tillige med at forstå og værdsætte betydningen af *enheder* ved beregninger. Studerende hæfter sig fx ikke altid ved størrelsesforhold og enheder i forbindelse med *molberegninger*.

Et andet gennemgående problem, som kan siges at være overtaget fra gymnasiet og endog fra folkeskolen, er vanskeligheder med elementære regneoperationer med brøker, eksponenter og logaritmer. Mange af de udtryk der bruges i enzymkinetikken,

involverer brøker, og nogle af de omregningsmetoder der benyttes, kræver kendskab til elementær brøkgregning.

Et eksempel kan være den *linearisering* der anvendes på Michaelis-Menten-ligningen, som omskriver en hyperbel (reaktionshastigheden  $v$  afbildet som funktion af substratkoncentrationen  $[S]$ ) til en ret linje ( $1/v$  afbildet som funktion af  $1/[S]$ ) med henblik på lettere at kunne vurdere grafer for forskellige enzymatiske reaktioner. Resultatet af denne omskrivning i form af det såkaldte *Lineweaver-Burk-plot* indføres allerede i gymnasiet i bioteknologi (Bruun, Geertsen & Helmig, 2011, s. 95-96). Ved omskrivningen af Michaelis-Menten-ligningen:

$$v = \frac{V_{max} [S]}{K_m + [S]}$$

fremkommer det dobbelt reciprokke plot der udtrykker  $1/v$  som funktion af  $1/[S]$ , der kaldes Lineweaver-Burk-ligningen:

$$\frac{1}{v} = \frac{K_m}{V_{max}} \frac{1}{[S]} + \frac{1}{V_{max}}$$

Problemet for nogle studerende synes at være at de hverken kan følge omskrivningen (hvorved Lineweaver-Burk fremstår som en helt ny ligning der skal huskes!) eller kan genkende at den omskrevne ligning med konstanter og variable blot er den rette linjes ligning ( $y = ax + b$ ). Om omskrivningen af ligningen siger en studerende på molekylær biomedicin at "jeg ved der er en sammenhæng – ikke at jeg forstår sammenhængen ...".

Der opstår dermed en situation hvor studerende er i stand til at anvende ligninger til opgaveløsning, men hvor den bagvedliggende forståelse udebliver. En biokemistuderende siger: "Udregninger er simple, men forståelse svær."

Problemer med simple matematikkompetencer kan stille sig i vejen for den centrale biokemiforståelse. I en rapport om matematikkompetencer har Niss & Jensen (2002) redegjort for en række niveauer af kompetencer som griber ind i hinanden og fx er nødvendige for at kunne forstå matematiske modeller. To matematiske kompetencer som gerne skulle etableres allerede i folkeskolen og udbygges i gymnasiet, er *repræsentationskompetence* og *symbol- og formalismekompetence*. Det er kompetencer der lægger grundlaget for at kunne benytte sig af matematikken som et sprog og et operationelt system. Uden disse kompetencer vil man ikke kunne forstå, ræsonnere eller kommunikere om matematiske modeller og forstå brugen af matematik til videnskabelig problemløsning.

Samtidig finder studerende den store mængde enzymkinetiske begreber og lignin-

ger overvældende. Kinetikken fremstår som et “sprog” for sig selv, hvilket kan bidrage til den manglende integrative forståelse. Som en kvindelig studerende udtrykker det: “Der er alt for mange sprog. Der er et kemisk, et fysisk, et matematisk og et biologisk som du så bare smadrer sammen til biokemi” (Proteinkemi og enzymologi 2013, fokusgruppeinterview 2). De væsentligste forståelsesproblemer arvet fra kemiundervisningen omfatter bl.a.:

- betydningen af *ligevægt* (termodynamik) og *hastighed* (kinetik) i Michaelis-Menten-modellen og forbindelsen af reaktionskinetikken til denne model
- anvendelse af syre-base-teori til fortolkning af pH-baserede *aktivitetsprofiler* for enzymer.

### *Særlige forståelsesproblemer i teoretisk biokemiundervisning*

På universitetsniveau benyttes typisk tre forskellige undervisningsformer i enzymundervisning: *forelæsninger*, der giver et overblik over og et perspektiverende indblik i enzymer og deres funktioner, *regneøvelser*, der giver mulighed for fordybelse i specifikke teoretiske problemstillinger, og *laboratorieøvelser*, der giver indblik i hvorledes enzymer kan undersøges eksperimentelt. Nogle kurser er udelukkende teoretiske hvilket giver studerende specifikke problemer med forståelsen af *kinetiske parametre*, *enzymatiske assays* og *eksperimentelle teknikker*.

En gennemgående årsag til disse problemer er manglen på kontekst. Således siger en studerende om enzymkinetik at “... Vores første [kursus] var jo et rent teoretisk kursus. Jeg havde utrolig svært ved at finde ud af de her regneeksempler. Hvad for nogle omstændigheder er jeg i ... Jeg har aldrig set det i praksis. Jeg synes det var ufatelig diffust.”

Studerende har bl.a. problemer med at relatere ændringer i centrale konstanter i biokemi som associationskonstanter og hæmningskonstanter, der begge er et udtryk for bindingsstyrke, til vekselvirkninger mellem enzymer og fx syntetiske hæmmere som lægemidler. Forståelse af disse molekylære relationer kræver forståelse af de involverede ligevægte og af ligevægtens matematiske udtryk. Selvom de studerende har en vis forståelse for både substrater og hæmmers binding til enzymet, giver det problemer for dem at kombinere denne viden i forståelse af enzymer og deres regulering ved hjælp af hæmmere.

En helt grundlæggende metode i biokemien, som udgør basis for at kunne bestemme enzymkinetiske parametre, er at måle enzymaktiviteter med et assay. Assay betyder her en eksperimentel metode til at undersøge enzymatisk aktivitet, og det er et nyt begreb for de fleste studerende. Især er det svært for studerende at forstå hvorledes et assay for et bestemt enzym etableres. I de fleste lærebøgers indeks kan man ikke finde ordet “assay” eller “enzyme assay”, og forståelsen kommer ofte i forbindelse med eksperimentelle laboratorieøvelser. I mange basale enzymkinetiske laboratorie-

øvelser udleveres en protokol til bestemmelse af enzymkinetiske parametre. Herved får de studerende ikke indblik i basale aspekter af et assay, og de medvirker ikke ved valget af parametre. I undervisningsforløb uden laboratorieøvelser opfattes begrebet ofte meget abstrakt – som en slags “sort boks” der frembringer data i form af tal som kan bruges i grafer til at bestemme enzymkinetiske parametre. I eksamensopgaver opgives ofte blot nogle tal hvorfra nogle konstanter som  $K_m$  og  $V_{max}$  skal bestemmes, men ved at isolere problemstillingen til kun et matematisk udtryk har den studerende svært ved at koble resultatet til en biologisk sammenhæng.

En lignende problematik gør sig gældende for kendskabet til laboratorieapparat og metoder som anvendes ved studiet af enzymer. I udelukkende “tørre” kurser giver den store afstand mellem teori og praktisk anvendelse en reduceret forståelse for metodernes virkningsmekanismer samt mindre fornemmelse for deres relevans. En studerende siger: “Man så for meget på hvordan apparatet fungerede, i forhold til hvad var det egentlig man kunne bruge det til, hvad var det relevante for mig på biomedicin?” Den manglende anerkendelse af relevansen af instrumentkendskab hænger som nævnt nok sammen med at de studerende i teoretiske kurser endnu ikke har afprøvet metoderne i laboratoriet.

### *Traditionelle laboratorieøvelser i kemi og biokemi*

I de praktiske “våde” kurser udføres mange laboratorieøvelser som “kogebogsøvelser” i den forstand at der udleveres færdige, udførlige protokoller for forsøgene. Det kan påvirke studerendes udbytte af øvelser negativt at de i traditionelle øvelser ikke har deltaget i udformning af undersøgelser og dermed ikke nødvendigvis gennemtænkt forsøget under forberedelsen. Det er velkendt fra litteraturen om udbyttet af traditionelle laboratorieøvelser at kun en del af de læringsmål der tilskrives eksperimentelt arbejde, opfyldes af kogebogsøvelser. Studerende får *kendskab til laboratorieinstrumenter, lærer at færdes i et laboratorium* (og får kendskab til laboratoriesikkerhed) og får *indsigt i en række undersøgelses- og målemetoder*, men de får ikke altid en *bedre forståelse af teori* eller en *generel forståelse for brugen af eksperimentelle metoder i naturvidenskab* (Hodson, 1990; Hoffstein & Lunetta, 1982, 2004; Johnstone & Al-Shuaili, 2001). Der kan være mange årsager til dette:

- Traditionelle manualer for laboratorieøvelser indeholder lange og detaljerede *procedurebeskrivelser* der ikke giver så meget mening før man står i laboratoriet – især ikke når studerende i starten af et studie endnu ikke kender de instrumenter og metoder der refereres til. En del studerende forbereder sig derfor ikke så godt på laboratorieøvelser. Brug af nye medier som fx korte videosekvenser der viser dele af en øvelse, kunne afhjælpe noget af problemet.
- Selve den detaljerede *instruktion* af traditionelle (“kogebogs”)øvelser udgør i sig selv et problem fordi den fratager de studerende ansvar for udformningen af øvelsen

(Domin, 1999). Dette kunne afhjælpes ved i større grad at inddrage de studerende i at designe deres egne forsøgsprotokoller. Det eksperimenteres der fx med på nogle biokemikurser på Biologisk Institut på KU.

## Det virtuelle laboratorium og enzymcasen

De vigtigste forbedringer af laboratorieøvelser i biokemi, herunder i enzymkinetik, med henblik på at øge studerendes udbytte vil nok være at *øge studerendes aktive involvering i øvelserne*, bl.a. ved at give dem ansvar for at designe deres egne forsøgsprotokoller (der naturligvis skal kontrolleres af en underviser inden de udføres i laboratoriet). En anden forbedring kan være at øge udbyttet af studerendes forberedelse ved at inddrage nye medier som fx videosekvenser eller animationer der kan visualisere vigtige trin i laboratorieprocedurer og brugen af instrumenter i laboratoriet.

En tredje mulighed for at øge studerendes udbytte af undervisningen i enzymer, som måske især er relevant på “tørre kurser”, vil være at indføre *virtuelle onlineøvelser* som kan udføres af studerende i klassetimer eller hjemmefra. Virtuelle øvelser kunne kombineres med videosekvenser eller animationer for at visualisere vigtige trin i laboratorieprocedurer og brugen af instrumenter i laboratoriet. Man bør her være opmærksom på at der hersker stor forvirring om hvad der menes med “virtuelle laboratorier” og “virtuelle øvelser”, og sammenlignende studier af læringsudbyttet af hands-on og virtuelle øvelser har derfor haft svært ved at nå frem til entydige konklusioner (Ma & Nickerson, 2006). I stedet for at se virtuelle øvelser og virtuelle laboratorier som velafgrænsede og entydige størrelser bør man snarere se dem som samlebetegnelser for en *varieret gruppe af virkemidler* som kan inkludere didaktisk forskellige elementer som simulationer, animationer, multimedier, spil og virtual reality (May, Skriver & Dandanell, 2013).

Biologisk Institut ved Københavns Universitet har sammen med Institut for Naturfagenes Didaktik deltaget i et pædagogisk og fagdidaktisk udviklingsprojekt der har undersøgt mulige anvendelser af virtuelle laboratorieøvelser i biokemi-, bioteknologi- og biologiundervisning. Projektet tog udgangspunkt i Det Virtuelle Laboratorium ([www.labster.com](http://www.labster.com)) der tilbyder en række onlineøvelser baseret på *virtuelle instrumenter* i et 3-d-onlinelaboratorium (figur 2) til brug for gymnasier og universiteter.

I en af disse øvelser får den studerende lov til at gennemgå et helt laboratorieforsøg i karakterisering af redoxenzymet *alkoholdehydrogenase* (ADH) som en interaktiv webbaseret øvelse der tillige omfatter animationer og quizzes om den teoretiske baggrund. ADH er ansvarlig for at nedbryde alkohol, men findes i forskellige varianter. En af disse genetiske varianter omsætter alkohol til acetaldehyd *hurtigere* end det ordinære “vildtypeenzym”, og dette kan resultere i syndromet *Asian glow* (også kaldet “alcohol flush reaction”), hvor acetaldehyd-nedbrydningsproduktet



**Figur 2.** Labsters virtuelle laboratorium med en række virtuelle instrumenter (PCR, HPLC, spektrofotometer osv.) der indgår i forskellige øvelsescases.

ophobes i kroppen fordi det næste enzym i nedbrydningsprocessen ikke kan “følge med”. Eleven eller den studerende hjælpes igennem den virtuelle øvelse af en virtuel laborant. Undervejs arbejdes der med mange af emneområderne der knytter sig til enzymer (jf. figur 1), herunder også mange af de teoretiske områder der typisk giver de studerende problemer, såsom etableringen af enzymatiske assays og analyse af enzymhæmmerforhold. I det følgende vil vi beskrive nogle vigtige aspekter af den virtuelle øvelse.

Alle Labsters virtuelle cases inkluderer en *wikifunktion* hvori teori relevant for den aktuelle case præsenteres i en meget fortættet form. Indholdet af denne wiki er tilgængelig på alle trin af øvelsen. Således kan man igennem hele øvelsen lære om og få genopfrisket relevant teori, såsom funktionen af ADH (figur 3). I enzymkinetik-casen gennemgås desuden opbygningen og anvendelsen af et *spektrofotometer* der er et centralt apparatur i enzymkinetik.

Den studerendes forståelse af teorien afprøves løbende ved hjælp af *multiple-choice-quizzers* som skal besvares for at øvelsen kan fortsætte. Bl.a. skal den studerende selv vælge den bølgelængde som benyttes af spektrofotometeret i forsøget, ud fra et præsenteret absorptionsspektrum. Samtidig introduceres et element af konkurrence hvor der gives point baseret på korrekte og forkerte svar, med henblik på at undgå tilfældige gæt som svar. Denne del af øvelsen kan hjælpe studerende der følger et teoretisk kursus, med at forstå centrale metoder, men kan desuden medvirke til at studerende



LABSTER

Page Discussion Read View source View history Go Search

## ADH

The first step in the metabolism of alcohol in humans is catalyzed by the enzyme Alcohol Dehydrogenase (ADH). ADH catalyzes the oxidation of a broad range of substrates containing hydroxyl groups, including ethanol. In the case of ethanol, the alcohol is converted into acetaldehyde, another toxic compound, which is then metabolized further. To proceed, the reaction requires the oxidizing agent Nicotinamide Adenine Dinucleotide (NAD<sup>+</sup>). NAD<sup>+</sup> is a co-enzyme that acts as an electron acceptor, accepting 2 electrons and an H<sup>+</sup> from ethanol [1]. Thus, ADH catalyzes the following reaction:

$$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH} + \text{NAD}^+ \rightleftharpoons \text{CH}_3\text{CHO} + \text{NADH} + \text{H}^+$$

When performing kinetic assays, it is important to start measuring immediately after the enzyme is added, because this reaction occurs as soon as ADH is mixed with NAD<sup>+</sup> and ethanol.

### Asian glow

Humans have several different versions (isozymes) of ADH. Two of these, called ADH1B\*1 and ADH1B\*2, differ in only 1 amino acid residue, however the 2 isozymes show significant differences in kinetic properties. Where ADH1B\*1 has an arginine residue at position 47, ADH1B\*2 has a histidine residue at that position. ADH1B\*2 is more common among East Asians, while ADH1B\*1 is common among Caucasians [2,3].

The kinetic differences are due to the chemical properties of arginine and histidine. Arginine in ADH1B\*1 forms ionic bonds with the pyrophosphate group of NAD<sup>+</sup>, however the histidine residue in ADH1B\*2 is not able to form the same bonds. This means that ADH1B\*2 does not bind NAD<sup>+</sup> as tightly as ADH1B\*1, leading to a higher K<sub>m</sub> value for ADH1B\*2. The rate-determining step of the overall reaction is the dissociation of NADH; therefore, the turnover number and V<sub>max</sub> of ADH1B\*2 are higher, because NADH is not bound as tightly. Furthermore, because the pKa value of histidine is lower than that of arginine, the optimal pH of ADH1B\*2 (8.5) is lower than that of ADH1B\*1 (10.8) [4].

Individuals possessing the ADH1B\*2 isozyme experience the condition called Asian glow. The condition leads to flushing and other symptoms usually associated with hangovers after the consumption of even small amounts of alcohol. These symptoms are caused by an elevated level of acetaldehyde in the blood, which is due to higher



Structure of alcohol dehydrogenase ADH1B\*1 (from PDB entry 1H2Z)

Figur 3. Labsters wikiinformation om ADH og Asian glow.

der også arbejder eksperimentelt med enzymkinetik, "tvinges" til at interessere sig for apparatur af relevans for enzymkinetik.

De studerende aktiveres også gennem en *interaktiv bestemmelse og forståelse af enzymkinetiske parametre*, hvilket også er et læringsmål for tilsvarende praktiske laboratorieforb. Dette inkluderer opsætning af et enzymkinetisk assay hvilket som nævnt er et diffust begreb for mange. I den virtuelle øvelse begynder den studerende med at lave en stamopløsning, et centralt begreb i eksperimentel biokemi, ved at pipettere hver enkelt komponent i røret til stamopløsningen. I hands-on øvelser er dette sjældent muligt på grund af tiden der er til rådighed i laboratoriet. I quizzer testes forståelsen for stamopløsningens sammensætning samt koncentrationsberegninger og hermed talforståelse, og formålet med at lave en stamopløsning forklares i wikien.

Næste trin i etablering af et enzymkinetisk assay er at bestemme de enzym- og substratkoncentrationer der vil give brugbare resultater, dvs. resultater der falder inden for spektrofotometerets måleområde. Der er sjældent mulighed for at inkludere den slags optimeringsforsøg i hands-on laboratorieøvelser fordi det kræver et stort antal pipetteringer og målinger. I det virtuelle laboratorium kan den studerende justere alle parametre, og effekten af optimeringer illustreres ved hjælp af simuleringer (figur 4).

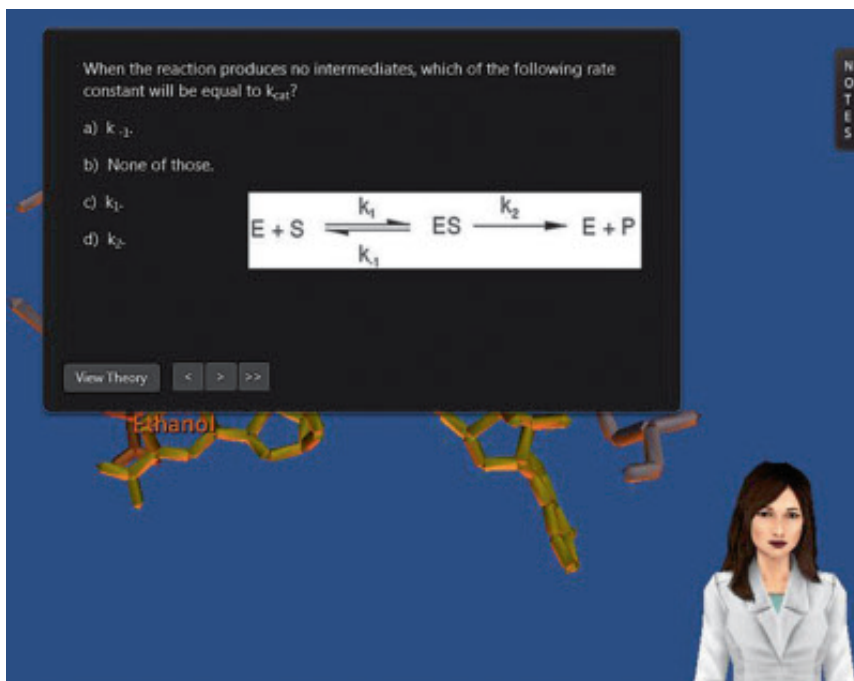


**Figur 4.** Simulering af enzymatiske reaktioner ved forskellige enzym- og substrat-koncentrationer. Simuleringer benyttes til at vælge betingelser som giver resultater i spektrofotometerets måleområde. Studerende kan justere niveauet af ADH (enzym) og alkohol (substrat) via skalaerne til højre.

Øvelsen fokuserer på forståelse for og bestemmelse af det centrale reaktionskinetiske begreb *initialhastighed*,  $V_0$ , som også ofte giver studerende problemer. Brugen af initialhastigheder (lige efter sammenblanding af reaktanter, her enzym og substrat) til at bestemme reaktionshastighed ved forskellige koncentrationer er en etableret metode i kemi og biokemi fordi man herved undgår at reaktionsprodukterne indgår i modgående reaktioner, som det ville være tilfældet hvis man fulgte reaktionshastigheden over et længere tidsrum (og tættere på ligevægtstilstanden) (Nielsen & Axelsen, 2011, s. 67).

Simuleringer benyttes også til at bestemme og sammenligne initialhastigheden for ADH-varianter ved forskellige substratkoncentrationer. Data opstilles i et regneark hvorfra kinetiske parametre kan bestemmes ud fra Michaelis-Menten-ligningen. Denne del af øvelsen illustrerer ikke kun bestemmelse og betydning af de kinetiske parametre. Parametrene benyttes også til at forklare sammenhænge mellem proteinstruktur og enzymatisk funktion. Fx skal forskelle i pH-betingede aktivitetsprofiler for ADH-varianterne forklares senere i casen hvilket kræver kendskab til og forståelse af syre-base-reaktioner.

En del af den virtuelle enzymøvelse fokuserer desuden på bestemmelse af parametre ved hæmning af enzymer såsom hæmmerkonstanten. Her følges simuleringer op af



The image shows a virtual quiz interface. At the top, a question asks: "When the reaction produces no intermediates, which of the following rate constant will be equal to  $k_{cat}$ ?" Below the question are four multiple-choice options: a)  $k_{-1}$ , b) None of those, c)  $k_1$ , and d)  $k_2$ . In the center, a chemical reaction scheme is displayed:  $E + S \xrightleftharpoons[k_{-1}]{k_1} ES \xrightarrow{k_2} E + P$ . Below the reaction scheme, the word "Ethanol" is written in orange, with a 3D ball-and-stick model of an ethanol molecule. In the bottom right corner, there is a small 3D model of a female character with dark hair, wearing a white lab coat. On the right side of the screen, there is a vertical button labeled "NOTES". At the bottom left of the quiz window, there is a "View Theory" button and navigation arrows (<, >, >>).

Figur 5. Quizspørgsmål til Michaelis-Menten-modellen i den virtuelle øvelse.

grafisk efterbehandling af data i Excel så den studerende både støttes i forståelsen af hæmningsmekanismer og igen trænes i tal- og databehandling.

Det Virtuelle Laboratorium supplerer teorien med *animationer og quizzer*. Dette gælder bl.a. enzym-substrat-kompleksdannelse hvor dele af animationen er baseret på modeller af molekylstrukturer mens andre vises mere skematisk. Igennem animationerne stilles igen teoretiske spørgsmål. Der fokuseres fx på forståelse af den for enzymer centrale Michaelis-Menten-model, herunder ligevægten mellem enzym og substrat, og det hastighedsbestemmende trin i reaktionen (figur 5). Her indgår både termodynamikkens og kinetikens betydning for reaktionsskemaet, hvilket som nævnt er nogle af de emner i kemien studerende finder sværest.

### *Studerendes holdning til den virtuelle øvelse*

For at undersøge den mulige anvendelse af virtuelle øvelser i enzymundervisningen udførte vi fokusgruppeinterviews (typisk med 5-7 studerende) fra biokemikurser der var med til at afprøve enzymøvelsen, på hver af bacheloruddannelserne inden for biokemi, molekylær biomedicin og farmaci ved Københavns Universitet (figur 6).

Uddannelse	Kursus	Fokusgrupper (og observation)
Bachelor i biokemi	Biokemi 1 (teori & øvelser)	Fokusgruppe: 21.10.2013
	Metabolisme og enzymologi (Biokemi 1)	Observation af hands-on øvelse: 28.5.2014
Bachelor i molekylær biomedicin (blok 3, 2. semester) (Blok 4, 2. semester)	Proteinkemi og enzymologi 1 (teorikursus)	Fokusgruppe: 19.4.2013 Fokusgruppe: 10.3.2013, 13.3.2013
	Proteinkemi og enzymologi 2 (øvelseskursus)	Fokusgruppe: 27.7.2013 Fokusgruppe: 3.6.2014
Bachelor i farmaci (3. semester)	Dynamisk biokemi (teorikursus)	Fokusgruppe: 28.11.2013

**Figur 6.** Oversigt over gennemførte fokusgruppeinterviews og observationer.

Enzymkinetik indgår som sagt i biokemikurser på forskellige uddannelser, fx baseret på Lehnings *Principles of Biochemistry* (Nelson & Cox, 2013). Bacheloruddannelsen i biokemi har kurset *Biokemi 1* (omdøbt til *Metabolisme og enzymologi* i forbindelse med en revision af studiet) med både forelæsninger og laboratorieøvelser, mens *Dynamisk biokemi* og *Proteinkemi og enzymologi* ved bacheloruddannelserne i henholdsvis farmaci og molekylær biomedicin er “tørre kurser” uden samtidige øvelser.

Fra vores fokusgruppeinterviews kan vi se at der er forskelle mellem biokemikurserne på studerendes vurdering af nytteværdien af virtuelle øvelser. Mange er glade for initiativet og de ekstra undervisningsressourcer, men dog i overvejende grad mest på de “tørre” kurser.

På biokemi blev studerende introduceret til Labsters enzymøvelse efter at have fået undervisning i enzymkinetik, men før de skulle have hands-on øvelser i laboratoriet. Formålet var ikke at erstatte laboratorieøvelserne, men derimod at forberede dem til laboratoriet. Erfaringerne fra kurset viste at ca. 1/3 af de studerende mente at udbyttet var meget stort/stort, en 1/3 at det var OK, og 1/3 at udbyttet var lille/meget lille. Efter hands-on-øvelsen i enzymkinetik mente næsten halvdelen (45,6 %) at de havde lettere ved at forstå og gennemføre den eksperimentelle øvelse efter at have prøvet den virtuelle øvelse først. I biokemifokusgruppen var der dog delte meninger om nytten af virtuelle øvelser som laboratorieforberedelse. En kvindelig studerende kommenterer: “det der med at ‘nu er du bedre forberedt’ ... Nej, for jeg skal bruge lige så meget tid når jeg kommer derover [i laboratoriet] ...” En mandlig studerende er uenig: “Jeg tror hvis

man brugte den tid det tager (på den virtuelle øvelse), ville man være bedre forberedt. Problemet er at man ikke får det lavet. Den er for lang. Den er for kedelig.”

Blandt fokusgrupperne for molekylær biomedicin var der samtidig mange der dømte den virtuelle case uegnet som laboratorieforberedelse. “Labster er et fint supplement til at forstå et problem som jeg synes er abstrakt ... men ikke umiddelbart som supplement til laboratoriarbejdet,” siger en biomedicinstuderende. “Jeg tror hvis det [den virtuelle øvelse] havde ligget en uge inden at jeg skulle lave øvelsen i laboratoriet – eller en dag inden – så synes jeg det ville være lidt [dårligt] at gøre den samme ting to gange. Det ville ikke være så fedt,” udtaler en anden.

Der var dog generelt stor begejstring for den virtuelle øvelse på farmaci og på molekylær biomedicin, hvilket i høj grad var betinget af dens anvendelighed som et teoretisk supplement. En farmacistuderende fremhæver at “jeg synes enzymkinetik var virkelig svært, indtil jeg lavede casen”. På bacheloruddannelsen i farmaci udløste brugen af enzymøvelsen i en klassetime hvor der normalt var beregningsøvelser, et ønske om at der burde være virtuelle øvelser inden for alle kursets temaer. Ligeledes foreslog en studerende på molekylær biomedicin at casen skulle kobles direkte til forelæsningsen i enzymkinetik.

Den store fordel ved casen har været at den konkretiserer abstrakte dele af indholdet på teoretiske kurser. En farmacistuderende siger: “Det (virtuelle lab) gør at man får sådan en mere praktisk følelse af alle tingene end når man bare læser det i bogen.” Der var udbredt glæde over casens animationer, quizzer og den direkte feedback, og på molekylær biomedicin opsummerer en studerende at “... det Labster kan, som et normalt laboratorieforsøg ikke kan, er at du hele tiden kobler teori og forsøg sammen ... Når der er nogen der kan forklare dig teoretisk hvad det er du gør praktisk, så forstår man virkelig tingene.” Samtidig anførte en molekylær biomedicin-studerende at selve caseopbygningen omkring Asian glow-syndromet var et positivt element da den gav en relevant kontekst for øvelsesforløbet: “Man (kan) godt nogle gange tænke ‘Nå ja, er det virkelig så vigtigt for verden at vide?’. Det er godt en gang imellem lige at få en relation til virkeligheden.”

Blandt emner casen kunne bidrage til forståelse af, var instrumentkendskab og laboratorieteknikker. Studerende på det “tørre” enzymologikursus på molekylær biomedicin mente at det virtuelle laboratorium kunne være velegnet til at lære instrumenter og teknikker bedre at kende og måske især til apparatur der ligger uden for ordinære laboratorieøvelsers spændvidde, såsom NMR-spektroskopi. Igen blev det pointeret at en fordel for Labster var at den knyttede teoretisk information om en metode til en specifik kontekst så der opstod større forståelse for metodens anvendelse. Adspurgt om Labsters potentiale til at lære om instrumenter og teknikker svarede en studerende:

“Det var faktisk det jeg troede vi skulle bruge det til.” En anden studerende pointerede at det ville være rart med adgang til flere cases med flere metoder.

Studerende bifaldt også muligheden for selv at justere parametre og efterfølgende observere ændringer i grafer under opsætningen af et enzymatisk assay. En studerende bemærkede at “Man kan ikke lave ting forkert i Labster”. Dette kan dog både ses som en styrke og en svaghed idet studerende også lærer af deres fejl. Der vil være en balance i hvor meget feedback der bør gives undervejs i en virtuel øvelse for fx at forhindre at et forsøg helt skal laves om.

Flere studerende bemærker vanskelighederne ved at huske og rekonstruere teori fra tidligere gennemgåede forelæsninger og øvelsestimer i forbindelse med eksamenslæsningen. En studerende fra molekylær biomedicin bemærker at “Hvis der er en ting du ikke forstår ... i eksaminatorietimerne, er du nødt til at følge med undervisningen når den går videre ...”. “Jeg synes en af de mest positive ting ved Labster er at du kommer til at sidde i de der tre timer og lave opgaverne i dit eget tempo.”

Cases “spilagtige” udformning (fx scenariet med en patient med Asian glow-syndromet) kan være motiverende for nogle studerende og fungere som afveksling fra traditionel eksamensforberedelse. En kvindelig biomedicinstuderende siger: “Når man tænker ‘Nu gider jeg ikke læse mere’, så kan man få et afbræk med at spille computer, men så lærer man også noget, og man tænker på en anden måde.” I nogle tilfælde har spilkarakteren dog den modsatrettede effekt hvor en kvindelig biokemistuderende finder spildesignet utiltalende. “Jeg engagerede mig de første fem minutter. Så begyndte jeg at kede mig meget.” Hun uddyber at der var mange gentagelser i øvelsen, og at øvelsen for hende mindede om et computerspil. Hun værdsatte dog animationer og quizzer i den virtuelle øvelse, men blot ikke den “spilagtige” simulering. De mandlige studerende i fokusgruppen var dog ikke enige. De fandt at mange netop “... vil synes det er lidt sjovt at det er lidt computerspilsagtigt” (fokusgruppe, Biokemi 1, 21.10.2013).

På både molekylær biomedicin og biokemi fandt en del studerende dog at casens virtuelle virkelighed var overflødig. Inklusionen af virtuelle personer såsom læger og laboranter blev set som lidt fjollet og ligegyldig, og den virtuelle genskabelse af praktiske laboratoriehandlinger forekom nogle studerende at være meningsløs. “Det der med at så skal man klikke på skraldespanden for at smide min pipettespids ud ... inde i en computer, kan vi ikke lige ...” (fokusgruppe, Biokemi 1, 21.10.2013).

### *Udviklingsmuligheder for det virtuelle laboratorium*

Der er en række strategiske og didaktiske udviklingsmuligheder for det virtuelle laboratorium som vi ser det ud fra vores evaluering af enzymcasen. Vi skelner mellem tre typer af videreudviklinger:

- *Udvidelser* af det eksisterende virtuelle laboratorium med flere cases
- *Modifikationer* af det virtuelle laboratorium med nye medier og moduler
- *Didaktiske reorganiseringer* af det virtuelle laboratorium.

*Udvidelser* af det eksisterende virtuelle laboratorium er først og fremmest et spørgsmål om at laboratoriet som et modulært opbygget system kan udvides med *nye cases*, men det er også oplagt at nye cases kan kræve udvikling af *nye virtuelle instrumenter* således at udvidelsen også vil tilbyde *nye funktioner* som fx nye analysemetoder. Mens vi har deltaget i arbejdet med enzymcasen, har Labster fx tilføjet en case hvor studerende kan øve sig i kromatografi ved hjælp af HPLC (high performance liquid chromatography).

*Modifikationer* af det virtuelle laboratorium er mere vidtgående ændringer der vil gribe ind i udformningen af de enkelte cases via brugen af digitale medier og ved tilføjelsen af nye moduler. Et eksempel kunne være tilføjelse af *instruktive videosekvenser* til de enkelte cases med henblik på at visualisere de procedurer som studerende bliver trænet i gennem de virtuelle øvelser. Et andet eksempel kunne være tilføjelse af *forklarende animationer* med henblik på at uddybe funktionaliteten af de enkelte virtuelle instrumenter. Et tredje eksempel kunne være at udforme de enkelte cases som *lagdelte forløb* der kan "gennemspilles" på forskellige læringsniveauer således at studerende der finder en case for let eller for svær, kan ændre sværhedsgrad.

*Didaktiske reorganiseringer* af det virtuelle laboratorium er gennemgribende ændringer af hele opbygningen af laboratoriet med henblik på at opnå andre former for læringsforløb eller tilpasse systemet til andre former for læringssituationer end hjemmearbejdet og det traditionelle klasserum. Et eksempel kunne være hvis man ville opbygge et virtuelt laboratorium der skulle være et *integreret modul i et online-kursus*, fx som led i et MOOC (massive online open course). Et andet eksempel kunne være opbygningen af et virtuelt laboratorium hvor der i stedet for fastlagte cases designet af Labster ville være adgang til at *undervisere og studerende selv kunne designe eksperimenter ud fra de foreliggende ressourcer* af virtuelle instrumenter, virtuelle kemiske substrater og opløsninger og virtuelle mikrobiologiske prøver. Et tredje eksempel kunne være en reorganisering af de virtuelle øvelser til at fungere mere som *egentlige spil med uforudsigelige begivenheder og forskellige former for modstand* (som i egentlige computerspil).

## Konklusioner

Som vi har vist her, er enzymer et godt område til at afprøve og undersøge udformningen af og brugen af virtuelle øvelser fordi emnet forudsætter og bruger en række forskellige kompetencer som elever og studerende kan have problemer med i gym-

nasiet og på de indledende biokemiske fag på universitetet. Det er klart at virtuelle øvelser hverken kan eller skal erstatte praktisk erfaring fra laboratoriearbejde, men der er tegn på at virtuelle øvelser kan *motivere* studerende til at *forberede* sig bedre, og frem for alt at de kan udgøre et godt *supplement til teoretiske kurser*. En kvindelig biomedicinstuderende fremhæver forskellen mellem forberedelse til hands-on øvelser og supplement til forståelse: “Det her hjælper os overhovedet ikke når vi skal i laboratoriet, det er slet ikke en forberedelse, men det er fantastisk at kunne sidde og få hjulpet på forståelsen ved en eksamen.”

Forberedelse til hands-on øvelser og teoretisk supplement er to forskellige *brugs-scenarier* for virtuelle laboratorieøvelser, men der er i realiteten et tredje brugsscenarie som vi dog ikke har haft mulighed for at afprøve inden for rammerne af dette projekt, nemlig at virtuelle øvelser kan bruges som “erstatning” for hands-on øvelser der alligevel ikke ville blive gennemført grundet eksterne forhold som høje omkostninger, stort tidsforbrug eller sikkerheden ved øvelsernes udførelse.

Samlet set er det vigtigt at fremhæve at Labsters virtuelle laboratorium er under konstant udvikling, og at biokemiundervisere har haft indflydelse på dets udformning undervejs. Der er en række afgørende muligheder for at udnytte det digitale medie som supplement til læring i biokemi og bioteknologi, herunder enzymkinetik, som kan udvikles videre i fremtiden.

På tværs af de forskellige udviklingsmuligheder for det virtuelle laboratorium vil vi tilføje at det på basis af vores evaluering er lidt uklart om “indpakningen” af enzymøvelsen i en tredimensionel virtuel verden er afgørende for læringen set i forhold til mere centrale elementer som *modelsimulering, animationer, quizzer og feedback* (May, Skriver & Dandanell, 2013), men for nogle studerende er den virtuelle verden og den “spilagtige” udformning af laboratoriet i sig selv motiverende.

Det er dog vigtigt her at huske at den primære opgave i forhold til at forbedre undervisning er at udarbejde didaktisk velbegrundede undervisningsforløb og undervisningsformer der fremmer studerendes læring på tværs af skellet mellem forskellige medier. Både virtuelle øvelser og hands-on øvelser kan lide af de samme skavanker hvis de forbliver udformet som “køgebogsøvelser” med en høj grad af instruktion, men der er omvendt specifikke fordele ved virtuelle øvelser som kan udnyttes i fremtidens undervisning.

## Referencer

- Bruun, K., Geertsen, P.B. & Helmig, K. (2011). *Grundbog i bioteknologi 2*. Gyldendal.
- Domin, D.S. (1999). A Content Analysis of General Chemistry Laboratory Manuals for Evidence of Higher-Order Cognitive Tasks. *Journal of Chemical Education*, 76(1), s. 109-111.



- Hodson, D. (1990). Et kritisk blik på praktisk arbejde i naturfagene. *MONA*, 2008(3), s. 3-20.  
Oversat fra Hodson, D. (1990). A Critical Look at Practical Work in School Science. *School Science Review*, 71(256), s. 33-40.
- Hofstein, A. & Lunetta, V.N. (1982). The Role of the Laboratory in Science Teaching: Neglected Aspects of Research. *Review of Educational Research*, 1982 52(2), s. 201-217.
- Hofstein A. & Lunetta, V.N. (2004). The Laboratory in Science Education: Foundation for the 21st Century. *Science Education*, 88, s. 28-54.
- Johnstone, A.H. & Al-Shuaili, A. (2001). Learning in the Laboratory; Some Thoughts from the Literature. *University Chemistry Education*, 2001, 5, s. 42-51.
- Justi, R. (2002). Teaching and Learning Chemical Kinetics. I: J.K. Gilbert, O. de Jong, R. Justi & D.F. Treagust (red.), *Chemical Education: Towards Research-Based Practice*, s. 293-315. Kluwer Academic Publishers (Springer).
- Ma, J. & Nickerson, J.V. (2006). Hands-on, Simulated, and Remote Laboratories: A Comparative Literature Review. *ACM Computing Surveys*, 38(3), s. 1-24.
- May, M., Skriver, K. & Dandanell, G. (2013). Technical and Didactic Problems of Virtual Lab Exercises in Biochemistry and Biotechnology Education, *41th SEFI Conference*, 16.-20. september 2013, Leuven, Belgien. (European Society for Engineering Education).
- Myglin, H., Nielsen, O.V. & Axelsen, V. (2010). *Basiskemi B*. Haase & Søns Forlag.
- Nelson, D.L. & Cox, M.M. (2013). *Principles of Biochemistry*. W.H. Freeman and Company.
- Nielsen, O.V. & Axelsen, V. (2011). *Basiskemi A*. Haase & Søns Forlag.
- Niss, M. & Jensen, T.H. (2002). *Kompetencer og matematiklæring*. Uddannelsesstyrelsens temahæfteserie nr. 18 – 2002. Undervisningsministeriet. <http://pub.uvm.dk/2002/kom/hel.pdf>.
- Van Driel, J.H. & Gräber, W. (2002). The Teaching and Learning of Chemical Equilibrium. I: J.K. Gilbert, O. de Jong, R. Justi & D.F. Treagust (red.), *Chemical Education: Towards Research-based Practice*, s. 271-292. Kluwer Academic Publishers (Springer).

## English abstract

*The topic of enzymes is a key topic in biochemistry teaching. It presupposes as well as applies a number of fundamental concepts in chemistry and mathematics. We investigate problems of conceptual understanding and the challenges that students meet in this domain, as well as the potential role of virtual exercises in this context. We have specifically tested and participated in the development of a virtual exercise in enzyme kinetics. The Virtual laboratory of Labster provides learning opportunities based on animations, quizzes, and simulations. Focus groups with students from a number of biochemistry courses indicate that virtual exercises can be relevant as a supplement to theoretical courses or as preparation for hands-on exercises.*