·教学质量评价·

生物技术制药本科教学中《结构生物学》选修课的开设及其效果评价

章金勇[1] 张晓丽[2] 敬海明[1] 邹全明[1]
[1]陆军军医大学药学与检验医学系微生物与生化药学教研室，重庆 400038；[2]陆军军医大学药学与检验医学系临床血液学教研室，重庆 400038
通信作者：章金勇，Email：zhangjy198217@126.com

【摘要】《生物技术制药》是陆军军医大学生物技术专业本科生的必修课程。在该课程教学过程中设计并实施了《结构生物学》的选修课，旨在通过实践强化学生对技术原理的掌握。该选修课包括课堂讲座和实验课程，鼓励学生团队合作、设计、准备、实施和完成项目，并通过《生物技术制药》课程的考试成绩评估教学效果。结果表明参加该选修课的学生成绩明显提高，说明该选修课的开展能有效帮助生物技术本科生学习《生物技术制药》课程。

【关键词】选修课； 生物技术制药； 生物技术； 本科生
【中图分类号】R31
基金项目：国家自然科学基金面上项目(81771778)
DOI：10.3760/cma.j.issn.2095-1485.2019.12.015

Practice and evaluation of the elective course "Structural Biology" in biotechnological pharmaceutics teaching for biotechnology undergraduates

Zhang Jinyong[1], Zhang Xiaoli[2], Jing Haiming[1], Zou Quanming[1]
[1]Teaching and Research Section of Microbiology and Biochemical Pharmacy, Major of Pharmacy and Laboratory Medicine, Army Medical University, Chongqing 400038, China; [2]Teaching and Research Section of Clinical Hematology, Major of Pharmacy and Laboratory Medicine, Army Medical University, Chongqing 400038, China
Corresponding author: Zhang Jinyong, Email: zhangjy198217@126.com

【Abstract】Biotechnological Pharmaceutics is a compulsory course for biotechnology undergraduates in our school. We designed and implemented an elective course named Structural Biology to help students master technological principles through practice. This elective course included in-classroom lectures and experiments; during which we encouraged students to work together, and design, prepare, implement, and complete projects; examination score of Biotechnological Pharmaceutics was used to assess learning outcomes. The results showed that students who took this course gained higher score in the examination, indicating that the elective course is effective to improve the learning effect of Biotechnological Pharmaceutics for biotechnology undergraduates.

【Key words】Elective course; Biotechnological pharmaceutics; Biotechnology; Undergraduate
Fund program: National Natural Science Foundation of China (81771778)
DOI：10.3760/cma.j.issn.2095-1485.2019.12.015

生物技术是一门交叉学科，注重各项技术的掌握和应用[1]，大多数生物技术专业的学生毕业后将参与基础科学研究或生物药物研发，所以全面了解和掌握这些技术和实验技能尤为重要。2007 年以来，本教研室为生物技术专业本科生开设了《生物技术制药》必修课程。课程内容主要为生物药物研发

相关技术的原理和应用,如基因工程、蛋白质表达和纯化、发酵、酶和抗体工程、蛋白质化学修饰等。由于课时的限制,实验课课时较少,加上生物技术各种实验周期偏长,教学效果并不明显,学生对各项技术的掌握度不高,这也是国内高校普遍面临的问题[2]。为此,近年来本教研室同时为学生开设了《结构生物学》选修课,拟以该课程为重要补充,提升《生物技术制药》课程教学效果。本研究将对 2017 年秋季为生物技术专业本科生开设《结构生物学》选修课的设计、实施和效果进行讨论。

1　对象与方法

1.1　参与学生及课程设计

该选修课为 2014 级生物技术专业本科生开设,鼓励学生自愿选修,28 名学生中有 15 名选择了这门课程。课程内容为幽门螺杆菌相关蛋白的结构生物学研究,教学设计包括三个阶段,共 15 周(表 1)。第一阶段为课堂学习和实验准备阶段,为期 5 周,主要为学生介绍课程内容和设计,回顾相关技术的原理和注意事项;并将 15 名学生随机分成 5 个小组,每组分配一个来自幽门螺杆菌的蛋白开展实验研究。各小组成员通过讨论,设计并完成研究方案,准备材料并购买第二阶段所需的试剂。第二阶段为选修课的实验阶段,为期 8 周,内容主要包括细菌基因组的提取、生物信息学分析和引物设计、质粒构建、蛋白质表达和纯化、蛋白质结晶和优化。在此过程中,每周组织一次讨论课,由各小组报告进展和存在的问题,老师提出解决方案和建议等。第三阶段为课程总结阶段,为期 2 周。各小组进行实验总结,撰写综合研究报告,并进行 PPT 汇报,重点介绍实验结果、经验和收获等。

表 1　《结构生物学》教学设计

阶段及内容	时间(周)	内容
阶段 1	1	课程介绍
(课题学习	2	回顾生物信息学、基因工程、蛋白质
实验准备)		科学相关内容
	3	晶体学相关知识介绍
	4	实验设计和方案撰写
	5	试剂材料准备
阶段 2	6~7	重组质粒构建
(实验操作)	8~10	蛋白表达与纯化
	11~13	晶体生长与优化
阶段 3	14	实验总结及报告撰写
(课程评估)	15	PPT汇报

1.2　课程实施效果评估

以《生物技术制药》期末笔试成绩作为该选修课教学效果的评判指标。包括三种评判方式:①比较参与和未参与这门选修课学生的平均成绩;②比较参与和未参与这门选修课学生在与这门选修课相关考题(38 分)中的表现;③对于参加选修课的学生,比较学生在与这门选修课相关(38 分)和不相关(62 分)考题中的表现。所有数据均以均值±标准差表示,双尾 t 检验用于评估数据之间的差异。同时,要求学生对该课程进行匿名评价,包括课程设置、学习收获和改进措施等。

2　结果

2.1　课程实施过程及学生表现

在实验过程中,选取来自幽门螺杆菌的 5 个蛋白由 5 组学生开展研究,包括幽门螺杆菌黏附素 HpaA、胸苷酸合成酶 ThyX、精氨酸酶 RocF、尿素酶 Ureb 和热休克蛋白 HspA。这些蛋白都是教研室前期研究中涉及的蛋白,指导老师对这些蛋白的信息比较熟悉[3-5]。学生采用不同的软件进行生物信息学预测,确定要克隆表达的蛋白结构域并设计引物,完成质粒的构建,蛋白的表达纯化、晶体的生长和优化。在课程结束时,各个小组均取得了较好的研究结果,但进展有所差异,5 个小组均完成了高纯度蛋白的制备,3 个小组获得了蛋白晶体(HpaA、ThyX 和 RocF 组)。其他小组虽然没有获得蛋白晶体,但他们通过反复实验和优化过程,也学习了很多实验细节,并在此过程中获得了大量的实验技巧和经验。

2.2　学生完成的项目结果

这里以其中一个小组的实验过程和结果为例对学生的学习效果进行展示。在第一阶段中,小组成员使用多种生物信息学软件(SignalP 4.0[6]、TMHMM 2.0[7]、CFSSP 和 phyre 2[8]等)对 ThyX 蛋白的信号肽、跨膜结构域、二级结构和同源蛋白等进行了预测,最终选择了 ThyX 的 24–231 位氨基酸进行克隆表达。在此基础上完成了实验方案、任务分工及进度安排的初步设计,并在指导老师的建议下对实验方案进行了完善,完成了相关试剂和耗材的订购及准备。在第二阶段中,小组成员相互配合,成功地完成了重组质粒的制备,将重组质粒转化为大肠杆菌菌株感受态细胞后实现了目的蛋白的可溶表达,进一步通过 NTA 亲和层析和分子筛层析获得了高纯度的目的蛋白。在此基础上完成了蛋白结晶条件的筛选,

在多个条件下都观察到了 ThyX 蛋白的晶体。通过结晶条件优化观察到外形较好的晶体，很好地完成了实验方案。在第三阶段中，小组成员对实验过程和结果进行了总结，对其中的经验、困难和解决问题的方法进行了分析，并通过 PPT 的形式对研究结果进行了汇报，受到了教员的一致好评；并且小组成员们通过对实验结果进行总结，完成了一篇中文论著的撰写，在此过程中，获得了宝贵的经验。

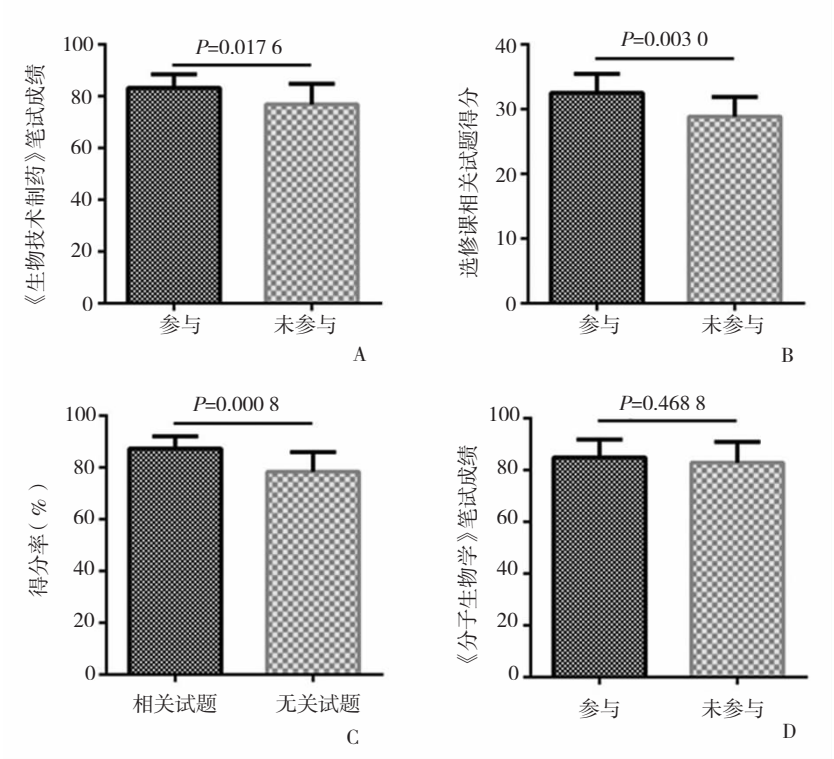
2.3　课程效果评价

在学期结束时，对 28 名学生的《生物技术制药》笔试成绩进行综合分析，结果如图 1 所示。参加该选修课的学生成绩[(83.20 ± 1.36)分，n=15)]显著高于未参加该课程的学生成绩 [(76.85 ± 2.19) 分，n=13](*P*<0.05，图 1A)。对与该课程密切相关的考试题目得分情况分析表明，参加该选修课程的学生的平均分数为(32.53 ± 0.98)分，优于未参加选修课程学生的成绩[(28.85 ± 0.84)分，n=13](*P*<0.05，图 1B)。此外，对于参加该课程的学生，他们在与该课程相关的试题上的得分率[(87.27 ± 1.23)%，n=13]显著高于与该课程无关的试题的得分率 [(78.41 ± 2.09)%，n=13](*P*<0.05，图 1C)。此外，为了确定参与和未参与该课程的学生之间是否存在差异，本研究还比较了这两组学生的《分子生物学》笔试成绩，结果表明这两组之间差异没有统计学意义(*P*<0.05，图 1D)。以上结果表明学生通过《结构生物学》选修课程的学习，显著提升了《生物技术制药》必修课的学习效果。

当被要求对这门选修课程发表评论时，几乎所有的学生都给出了积极的评价。①认为自己对蛋白质相关技术原理有了更深入的理解。②更喜欢这种课程设置方式，而不是传统的课程形式。③该课程在很大程度上提高了其在项目设计、实验操作、文献阅读、解决问题和团队合作方面的能力。④会向其他同学推荐选修课程。⑤提高了自信心，提高了对科学研究的热情，认为该课程对未来的学术研究和工作有积极贡献。

3　讨论

《结构生物学》是生物领域的一个热门和前沿学科，包含生物信息学、蛋白质科学、生物物理学等多个学科的研究内容[9]。其研究流程包含靶标的选取、



A. 参与和未参与选修课的学生《生物技术制药》笔试成绩对比；B. 参与和未参与选修课的学生在《生物技术制药》考试中与选修课相关试题的成绩对比；C. 参与选修课的学生在《生物技术制药》考试中与选修课相关或不相关试题的成绩对比；D. 参与和未参与选修课的学生《分子生物学》笔试成绩对比

图 1　学生考试成绩对比

生物大分子及其复合物制备、晶体生长和优化、数据收集与处理、结构解析和功能研究等[10]。其中涉及的很多内容和技术正是《生物技术制药》课程中讲授的内容，所以开设《结构生物学》选修课作为必修课程的重要补充。此外，本科室长期从事幽门螺杆菌发病机制和免疫防治研究，对来自该菌的多个蛋白的功能开展了深入研究，所以本研究选取了 5 个来自该菌的有代表性的蛋白作为研究靶标。带教老师对这些蛋白的性质和功能非常熟悉，并有相关文章发表，能够更好地指导学生完成研究。

在选修课实施过程中，学生被随机分成 5 个小组，通过团队合作的方式开展研究。通过这种方式，学生能够充分表达自己的想法和观点，参与课程的热情和主动性也更高。该课程的实验阶段也可分为 3 个部分：基因克隆、蛋白质表达和纯化、晶体筛选和优化，每个阶段的结果为下一步打下基础。学生每个阶段有 2~3 周的时间，可以无限制地进入实验室，这对他们完成实验非常重要。一方面因为部分实验周期比较长，另一方面学生在某些实验中未能得到满意的结果，还需要反复重复和修正。而这些条件在普通实验课程中是很难满足的[11]。

从课程的实施结果来看，该课程显著提高了学生必修课的考试成绩，并得到来自学生的正面评价，说明该课程的设置是成功的。通过该课程的开展和从该课程中学到的经验，有助于今后一些课程的教学设计。同时，该课程的一些细节也有待进一步改进和优化。例如，本课程中给学生选取了研究靶标，如果让学生根据自己的兴趣选择靶标可能更好。这样他们可能有更多机会展示自己的主观能动性和创造力，同时也带来多样化。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明　章金勇：提出论文构思，课程实施，撰写、审订论文；张晓丽、敬海明：课程实施；邹全明：提出论文构思

参考文献

[1] Buchholz K. Science — or not? The status and dynamics of biotechnology [J]. Biotechnol, 2007, 2 (9): 1154-1168. DOI: 10.1002/biot.200600222.

[2] 彭方毅, 姜海蓉, 赵卫兵, 等. 生物技术制药的教学实践[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(10): 2656-2657. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2010.10.108.
Peng FY, Jiang HR, Zhao WB, et al. Improvement and exploration in the teaching of biotechnological pharmaceutics [J]. Lishizhen Medicine and Materia Research, 2010, 21(10): 2656-2657. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2010.10.108.

[3] Chen L, Li B, Yang WC, et al. A dominant CD4(+) T-cell response to Helicobacter pylori reduces risk for gastric disease in humans [J]. Gastroenterology, 2013, 144(3): 591-600. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.12.002.

[4] Zhang X, Zhang J, Zhang R, et al. Structural, enzymatic and biochemical studies on Helicobacter pyloriarginase [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2013, 45(5): 995-1002. DOI: 10.1016/j.biocel.2013.02.008.

[5] Zhang X, Zhang J, Guo G, et al. Crystal structure of a flavin-dependent thymidylate synthase from Helicobacter pylori strain 26695 [J]. Protein & Peptide Letters, 2012, 19: 1225-1230. DOI: 10.2174/092986612803217105.

[6] Petersen TN, Brunak S, von Heijne G, et al. SignalP 4.0: discriminating signal peptides from transmembrane regions [J]. Nat Methods, 2011,8(10):785-786. DOI: 10.1038/nmeth.1701.

[7] Chen Y, Yu P, Luo J, et al. Secreted protein prediction system combining CJ-SPHMM, TMHMM, and PSORT [J]. MammGenome, 2003,14(12): 859-865. DOI: 10.1007/s00335-003-2296-6.

[8] Kelley LA, Mezulis S, Yates CM, et al. The Phyre2 web portal for protein modeling, prediction and analysis [J]. Nat Protocols, 2015, 10(6):845-58. DOI: 10.1038/nprot.2015.053.

[9] 郭鹰, 郭刚, 毛旭虎, 等. 生物技术制药实验教学模式的探索[J]. 现代医药卫生, 2009, 25(11):1747-1748.
Guo Y, Guo G, Mao XH, et al. Exploration on the mode in biotechnology pharmaceutical experiment teaching [J]. Journal of Modern Medicine & Health, 2009, 25(11):1747-1748.

[10] Alan D, 高大海, 姜天海. 结构生物学的美好时代[J]. 科学新闻, 2017(5): 84-87.
Alan D, Gao DH, Jiang TH. The beautiful age of structural biology [J]. Science News, 2017(5): 84-87.

[11] 李燕妮, 张秀丽, 姚庆收, 等. 生物技术制药综合性实验的设计与实施[J]. 西北医学教育, 2009, 17(4):758-759. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2769.2009.04.061.
Li YN, Zhang XL, Yao QS, et al. Integrated experiment in biotechnological pharmaceutics: design and practice [J]. Northwest Medical Education, 2009, 17(4): 758-759. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2769.2009.04.061.

（收稿日期：2019-06-09）
（本文编辑：曾玲）