

构建“葡萄糖”立体化教学案例启迪科研创新思维

宦双燕*, 王玉枝

湖南大学化学化工学院, 长沙 410082

摘要: 构建了“葡萄糖”立体化教学案例, 将葡萄糖在生命体系中的代谢平衡、消化吸收、分子转运、糖尿病成因、血糖检测、无创诊断技术、分子诊疗等领域的研究串联起来, 从微观与宏观、疾病与健康、生活应用与科研前沿的不同角度来展示相关内容。将该案例用于化学与生命相关知识的教学, 探索其在本科生科研创新思维训练中的应用。

关键词: 立体化教学案例; 科研创新思维; 葡萄糖

中图分类号: G64; O6

Constructing “Glucose” Three-Dimensional Teaching Case for Inspiring Innovative Thinking

HUAN Shuangyan*, WANG Yuzhi

College of Chemistry and Chemical Engineering, Hunan University, Changsha 410082, P. R. China.

Abstract: A three-dimensional teaching case was constructed using “glucose” to connect the knowledge points in life science. In this case, the metabolic balance associated with glucose was firstly introduced, and then the digestion, absorption and molecular transport of glucose were discussed. Furthermore, the cause of diabetes and the detection principles of blood glucose were explained. In addition, the noninvasive diagnostic technique and new frontier of molecular diagnosis were represented. A series of “glucose” related research topics were integrated from macro to micro, from disease to health, from life application to scientific research frontier. This “glucose” three-dimensional teaching case was built and applied in the teaching of chemistry and life related knowledge, and it might be helpful to the undergraduates’ research and innovation thinking training.

Key Words: Three-dimensional teaching case; Innovative thinking; Glucose

化学类专业导论是湖南大学化学专业学生必修的一门基础导论课程。通过该课程的教学使学生能够初步了解化学的魅力和化学研究的广泛性, 加深学生对化学专业的理解和热爱, 同时对培养学生科学的思维方法、提高分析和解决问题的能力起到积极的作用, 为学生将来深入学习无机化学、有机化学、分析化学、物理化学等专业课程提供必要的基础。其中“化学与生命”章节的教学中, 主要讲授的是生命活动的化学基础, 经典讲授模式是按照构成生命的基本物质, 如糖类、蛋白质、核酸、脂类、维生素、生命元素等顺序依次讲解其组成、结构、分类、生物功能等知识, 将生命相关的化学知识化整为零, 依次讲解和展开。该模式有利于学生按照类别去掌握生命相关生物小分子和大分子, 以及它们之间的关系, 但也存在明显不足, 即难以从化学的角度对“生命”形成一个系统的、整体性的理解和对相关科学问题的思考。

收稿: 2017-10-12; 录用: 2017-12-04; 网络发表: 2017-12-29

*通讯作者, Email: syhuan@hnu.edu.cn

基金资助: 湖南大学理科化学基地-科研训练及科研能力提高项目(J1210040)

另一方面, 湖南大学化学专业的优势学科是分析化学, 不仅是国家重点学科, 还拥有“化学生物传感与计量学国家重点实验室”, 在化学与生命方向的相关科学研究也是处于国内, 乃至国际领先水平。如何将科研创新思维融入专业导论课程的教学, 拓展本科生的专业视野, 增强其科研创新意识, 提升化学专业本科生的综合素质, 探索具有自身特色的理科化学人才培养模式, 也是目前双一流大学建设提出的新要求。

因此在“化学与生命”章节的教学中, 在简单讲授了构成生命的基本化合物: 糖类、蛋白质、核酸、脂类、维生素等的基础上, 我们探索了采用“葡萄糖”这个生物小分子, 串起生命体系研究中一系列大问题的教学方法。该教学案例也适用于其他“化学与生命”相关课程教学, 如大学化学概论、生物化学、化学生物学、化学前沿等本科生课程的教学, 也可以增加知识性和前沿性, 用于研究生课程的教学。具体教学设计如下。

1 “葡萄糖”立体化教学案例的设计

如果我们单独从化学的角度去看“葡萄糖”, 它只是一个多羟基的小分子化合物, 能够研究的问题是有限。如果将“葡萄糖”分子放到“生命”这个大的体系中, 就会产生一系列与之相关的重要问题。该案例设计如图1所示, 由以下7个部分构成。



图1 “葡萄糖”立体化教学案例设计示意图

1.1 葡萄糖的来源与酶反应

生命体系需要的葡萄糖主要从食物中来, 食物中的淀粉经口腔咀嚼, 由于唾液中只有少量的淀粉酶, 不能进行有效的消化。然后进入胃, 胃中对淀粉类的食物几乎不起什么作用, 它们主要的消化场所在小肠, 小肠中的胰淀粉酶对淀粉选择性地降解, 包括食物中混入的麦芽糖、糊精、蔗糖、乳糖等也在小肠中被各自对应的酶(麦芽糖酶、糊精酶、蔗糖酶、乳糖酶等)所降解, 产生人体需要的葡萄糖。这个降解过程就是我们前面介绍过的酶的反应过程, 以蔗糖为例, 一个蔗糖酶每次可以捕捉一分子的蔗糖, (可以看作一分子葡萄糖和一分子果糖手拉手形成), 只需要一点水的参与, 蔗糖酶就可以把手拉手的葡萄糖和果糖拆开并释放, 而蔗糖酶又可以恢复最初的状态, 去寻找下一个蔗糖分子。

1.2 葡萄糖的吸收与转运蛋白

葡萄糖在小肠中首先要进入肠黏膜细胞, 经过毛细血管、门静脉、血液再进入组织和细胞中。葡萄糖必须要进入细胞才能真正被人体所吸收, 那么, 葡萄糖是如何进入细胞的呢? 是否可以直接扩散进入细胞? 在前面的学习中, 我们知道, 细胞是有一个屏障的, 就是细胞膜, 它是一个磷脂双分子层, 一般物质是不能直接穿过这个屏障扩散进入细胞的, 葡萄糖也一样。葡萄糖要进入细胞, 就必须有一个“人”来替它开门, 这个“人”就是葡萄糖转运蛋白。在转运蛋白的帮助下, 葡萄糖就可以穿过细胞膜的屏障, 进入细胞, 被吸收。

生命体中很多小分子进入细胞都需要转运蛋白的帮助, 这个过程是如何进行的呢? 以葡萄糖转运为例, 它要经历三个过程: 首先, 葡萄糖与葡萄糖转运蛋白朝向外侧的结合位点结合, 也就是转运蛋白朝外的门先打开, 让葡萄糖分子进来; 第二步, 转运蛋白发生了一个构型变化, 朝外的门关上, 朝内的门打开; 第三步, 葡萄糖被释放到细胞内, 转运蛋白又恢复开始的构型。

清华大学颜宁研究组^[1] 2015 年在 *Nature* 上发表论文揭示了葡萄糖转运蛋白识别和转运的机理, 他们就是得到了葡萄糖转运蛋白处于不同构象的 3 个高分辨率晶体结构, 从而揭示了识别与转运的分子机理。2016 年教师节的一期《开讲啦》就是介绍颜宁的相关研究(<http://tv.cctv.com/2016/09/11/VIDEaU2FqXsmvGM9gveeKsZR160911.shtml>)。但我们也可以看出, 要想捕捉到一个转运蛋白三种构象的瞬间状态, 是很困难的事情, 是否有更为直观的方法可以观察到葡萄糖转运蛋白呢?

1.3 荧光标记观察葡萄糖转运蛋白

如果没见过荧光水母, 那一定见过荧光棒, 讲到荧光, 我们不得不提到一位 2016 年 8 月 24 日去世的华裔科学家钱永健, 关于他的报道是这样描述的: 华裔诺奖得主钱永健猝逝, 他用荧光蛋白“照亮”了细胞。钱永健是一位自行车运动的爱好者, 也是一位很谦虚的人, 他在很多场合反复强调“我并不是荧光蛋白的发现者, 我只是那个制造工具的人”。荧光蛋白是日本科学家下村修发现的, 但钱永健对荧光蛋白进行了大刀阔斧的改造, 将荧光蛋白变成了一个具有多种颜色的好用的工具, 比如我们可以用蓝色荧光蛋白去标记细胞核, 绿色去标记细胞质, 红色去标记细胞膜, 这样细胞就被荧光蛋白“照亮”了。

那么, 能否用荧光蛋白让葡萄糖转运蛋白点亮呢? 可以的, 有科学家用红色荧光蛋白标记到葡萄糖的转运蛋白上, 结果发现细胞膜周围亮起来了。这就说明, 葡萄糖转运蛋白出现在细胞膜上, 那么它是否一直待在细胞膜上呢? 也不是, 研究者发现, 这些转运蛋白是在胰岛素刺激下, 慢慢从细胞内聚集到细胞膜上的。用荧光蛋白去观察, 最初细胞膜上是没有荧光的, 通过胰岛素刺激, 5 分钟后膜上红色荧光开始出现, 再经过 20 分钟, 红色荧光越来越强^[2]。这也说明, 转运蛋白通常情况下是在细胞质中的, 不起转运作用, 当细胞外有大量葡萄糖分子时, 就会刺激产生胰岛素, 进一步诱导葡萄糖转运蛋白逐渐聚集到细胞膜上, 只有到了膜上, 转运蛋白才能发挥“开门”作用, 将葡萄糖分子转运进入细胞, 被生命体吸收。

1.4 血糖水平与糖尿病

我们身边有很多糖尿病患者, 得了糖尿病生活质量就会大大降低, 比如可能要跟甜食说再见, 需要每天走路, 每天监测血糖, 需要吃药, 严重的需要每天注射胰岛素。那么糖尿病和我们前面讲到的葡萄糖的消化吸收有什么关系呢?

这就要先了解血糖的来源与去路。什么是血糖? 简单地说就是血液中葡萄糖的含量。血糖从哪里来? 可以从食物中来, 食物中的糖被消化吸收, 产生葡萄糖; 可以从肝脏中肝糖原分解产生葡萄糖; 也可以从非糖物质通过糖异生产生葡萄糖, 这是血糖的三条来源。血糖又到哪里去了呢? 它可以合成糖原回到肝脏, 也可以通过糖异生转化成非糖物质, 还可以转变成其他糖及衍生物, 但血糖的一个最主要的用途是进行氧化供能, 供给生命体所需要的能量。我们把糖类称为碳水化合物, 因为它们在氧化过程中产生水、二氧化碳和能量。血糖就是提供能量的一个主要途径。

血液中的葡萄糖要想发挥氧化供能的作用,必须首先进入细胞。正常人当血液中葡萄糖含量增多时,就会刺激胰岛素的分泌,进而引发细胞中的转运蛋白聚集到细胞膜上,替葡萄糖分子“开门”,让葡萄糖进入细胞,进而在代谢过程中氧化供能。但如果是糖尿病人,要么体内胰岛素分泌不够,要么对胰岛素的敏感性差,即大量胰岛素只能刺激少量转运蛋白在细胞膜上的聚集,不能让葡萄糖分子有效穿越细胞膜屏障进入细胞。这样,大量的葡萄糖就滞留在血液中,不能发挥氧化供能作用,最终只能从尿液和体液中排出。

正常人空腹时血糖浓度在 $3.9\text{--}6.1\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,餐后 2 小时低于 $7.8\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,如果空腹血糖高于 $7.0\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,或餐后 2 小时血糖高于 $11.1\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,就是高血糖了。高血糖不一定是糖尿病,饮食习惯和肥胖等原因也可能引起高血糖,但如果存在明显的“三多一少”症状,即多尿、多饮、多食和消瘦现象,又存在高血糖,就极有可能是糖尿病了。糖尿病如果不及时控制和治疗,会引发多个组织器官的病变,导致急慢性并发症的发生。

1.5 血糖计的检测原理

血糖计在普通药店就可以买到,只要采一滴血,就可以读出血糖浓度来。这个过程是如何进行的呢?通常都是利用了一个酶的特异性催化反应:如葡萄糖氧化酶可以选择性地氧化葡萄糖,生成葡萄糖酸和过氧化氢。这样检测葡萄糖的问题就可以借助酶的作用,转换成测量反应生成的过氧化氢的问题。而测过氧化氢浓度,可以有很多种方法,既可以通过光信号的变化,也可以通过电信号的变化来检测。

市售的血糖计大多数是电信号响应型的,取一滴血滴在测试的芯片试纸上,血液中的葡萄糖就会跟试纸上固定好的葡萄糖氧化酶发生反应,生成过氧化氢,有多少葡萄糖就能定量生成多少过氧化氢,将这个化学信号变化转换成电信号的变化,就能够数字显示,读出血糖的浓度了。这种血糖计存在的不足是空气中的水、氧气会影响葡萄糖氧化酶的稳定性,一般试纸打开后要求三个月内使用完毕。所以还有些公司采用另一种稳定性更高的酶——葡萄糖脱氢酶,来设计芯片试纸,原理类似。这种酶虽然稳定性比葡萄糖氧化酶高,但对葡萄糖的专一性不如葡萄糖氧化酶,其他糖类存在会干扰结果的准确性。

总得来说,血糖检测都是利用酶的催化反应进行的,要么是抽血,要么是采血,采血算是微创的方法,但一旦确诊是糖尿病,就需要每天监测血糖,这对病人来说是仍然是一个痛苦的过程。是否能够发展无创的检测技术,减轻糖尿病人的痛苦呢?

1.6 血糖的无创检测技术

Dexcom 公司推出微创连续监测血糖仪,植入皮下的微型葡萄糖氧化酶电极传感器只有头发丝大小的直径,与组织液中葡萄糖接触发生反应,化学信号转化为电信号——血糖值。该传感器市场售价在 2500 美金左右。该传感器一般植入腹部或手臂位置,透过体液来监测^[3]。以色列 CNOGA 公司推出介于有创和无创之间的学习型无创血糖仪——TensorTip CoG,如图 2 所示。它有一周的“学习”的阶段,即先建立光信号与血糖之间的相关性,这一阶段是有创的,一旦模型建立了,测量血糖的浓度时就可以无创了。这一检测技术要结合数学、计算机科学和化学计量学的理论^[4]。

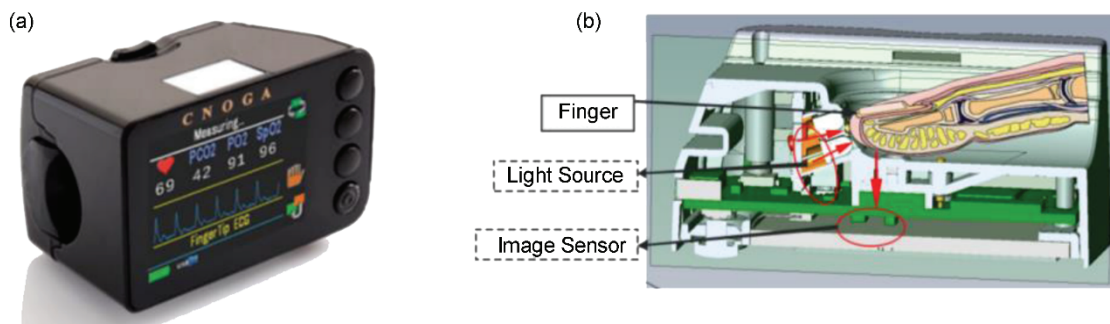


图 2 CNOGA 公司的学习型无创血糖仪——TensorTip CoG^[4]

Integrity Applications 公司推出 GlucoTrack, 在 2014 年获得了 CE 认证, 它还有一个响亮的中国名字“糖无忌”。它采用耳夹夹于耳垂约 1 分钟, 记录超声波和电磁波在耳垂里传播受阻的情况, 以及耳垂热量的变化情况。然后综合分析三组数据, 估算出血糖值。在已有报道的血糖检测仪中, 最吸引眼球的还是要数 Google 隐形眼镜, 它将检测芯片植入到隐形眼镜中, 带上眼镜, 通过测量眼泪的葡萄糖含量, 来计算血糖含量。谷歌与瑞士诺华制药(Novartis)合作, 如将该隐形眼镜植入眼球中, 该技术还能帮助“恢复眼球的自然聚焦”, 监测血糖的同时解决近视问题^[5]。

1.7 血糖研究的前沿——智能调控

上述这些血糖仪, 从原理上来讲都可以看作是一个传感器, 它将人体内的“血糖含量”这一人们关注的化学生物信息, 转换成可以测量的光、电或磁的信号读出。随着科技的发展和人们对健康关注程度的不断提高, 这类传感器在未来的生活中将具有广阔的市场前景。虽然中国传感器市场增长迅速, 但受到科技综合实力影响, 本土传感器产业尚处于起步阶段。

目前学术界对血糖的科学研究, 不仅仅停留在检测或监测阶段, 还有一些科学家探索如何在监测的同时能够智能释放药物, 调控血糖水平。首尔国立大学的 Kim 助理教授^[6]就在 2016 年的 *Nature Nanotechnology* 上报道了一种可监测并调节血糖水平的石墨烯腕带, 如图 3(左和中)所示。通过石墨烯/金掺杂的传感器来检测皮肤温度、湿度, 汗液 pH 和葡萄糖浓度, 血糖浓度超标时就会启动石墨烯腕带中的加热装置, 加热融化药物贮藏体的外膜, 微型针头随即会刺入浅表皮肤, 释放降糖药物二甲双胍, 实现血糖的调控。Kim 被《麻省理工科技评论》(*MIT Technology Review*)杂志评选为 2013 年度“全球杰出青年创新人物”。另一位 2015 年度全球杰出青年创新人物, 北卡州立大学助理教授顾臻^[7], 在 2015 年的 *PNAS* 上报道了一种智能胰岛素贴片, 该贴片通过微针与皮肤接触, 当人体的血糖浓度升高时, 葡萄糖会在微针内发生化学反应, 导致包裹囊泡破裂, 其中包裹的胰岛素就会释放出来, 智能调节血糖浓度, 如图 3(右)所示。

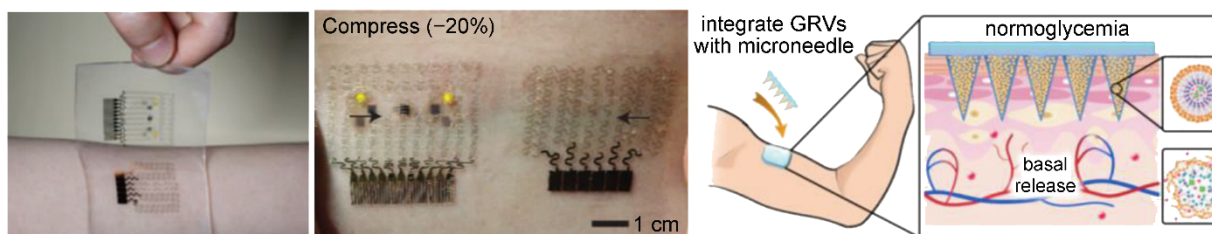


图 3 石墨烯腕带^[6]和智能胰岛素贴片^[7]

2 “葡萄糖”立体化案例教学实施效果

2.1 提升教师综合素质, 提高课堂掌控力

在该教学案例的讲授过程中, 对教师来说, 需要多学科交叉的知识拓展, 也需要打破传统教学模式创新思维。专业知识的学习不再是陷入细节的盲人摸象, 也不再是照本宣科, 在知识框架的设计和引入思路可以由教师来主导, 将化学与生命的知识点学习和科研思维延伸融入到每一个框架问题设计中, 使得课堂不仅充满知识性和趣味性, 还能够结合疾病与健康、科技与现状等社会共同关注的热点问题, 阐明所学知识与国家重大需求、社会应用等直接的关系。在讲授过程中引导学生不仅掌握化学与生命中具体“点”的学习, 还有对体内代谢平衡、分子转运、分子识别与检测这些“面”的了解, 进一步对疾病诊疗、科研创新思路等全局性的问题有所思考。这样的案例设计能够增加教师对课堂的掌控力。

该教学案例的设计融入了较多的科研创新思维, 在设计思路和方法上完全可以推广到其他课程的教学设计中。掌握了“葡萄糖”的案例教学方式, 可以融会贯通到其他课程的教学, 结合与本学科或自身相关的科学研究, 设计出更多类似“葡萄糖”的教学案例, 使教学与科研相长, 对教师来说也是一个综合素质与能力的提升。

2.2 增强本科生科研创新思维

由上述案例设计可见, 血糖研究就是一个从有创、微创向无创发展, 从静态的检测到连续的动态监测, 从简单的检测到诊疗一体化、智能化发展的过程, 不仅对“葡萄糖”这样的小分子的研究是如此, 对生命体系相关分子的研究都有这样的规律。

从“葡萄糖”这样一个案例, 不仅可以串起化学与生命中的多个大的问题, 还能够教会学生如何去寻找“化学与生命”相关的创新思维与研究课题。围绕葡萄糖, 我们既可以从宏观层面寻找研究思路, 如从人体中葡萄糖的代谢通路、来龙去脉, 又可以从微观层面寻找研究思路, 如葡萄糖分子是如何转运进入细胞的。既可以从疾病的角度去研究, 如糖尿病的发病原因、治疗办法, 又可以从商业发展的角度去考虑, 如何设计出具有广阔应用前景的无创血糖仪, 还可以从科学研究的角度去探索, 如血糖的监测、智能释药、治疗一体化等。从葡萄糖再推广到其他任意生命相关的分子, 都可以采用这样的思维去思考。通过该案例的学习, 可以让学生体会到, 化学是一门中心学科, 它与物理学、生物学、数学、医学、计算机科学等学科的交叉, 为解决生命科学中的关键问题提供了新的思路、途径、方法和技术。因此, 该案例在本科生创新科研思维能力训练中能够起到促进作用。

3 “葡萄糖”立体化案例实施建议及注意问题

在该案例教学过程中可以适当增加一些提问, 如在讲解开始前可以设问“说到葡萄糖大家可以联想到什么与生命相关的东西? ”; 在 1.1 节葡萄糖的来源与酶反应部分, 可以设问“蔗糖酶能不能水解乳糖? ”; 在 1.2 节葡萄糖的吸收与转运蛋白部分, 可以设问“葡萄糖能不能直接穿过细胞膜扩散到细胞内? ”; 在 1.3 节荧光标记观察葡萄糖转运蛋白部分可以设问“荧光能不能用来标记细胞, 让细胞像荧光棒一样亮起来? ”; 在 1.4 节血糖水平与糖尿病部分, 可以设问“自己身边有糖尿病患者的同学请举手。”; 在 1.5 节血糖计的检测原理部分, 可以设问“大家从我们讲述的血糖检测原理思考一下, 这些方法存在什么缺点? ”; 在 1.6 节血糖的无创检测技术部分, 可以设问“大家想想 Google 的隐形眼镜测葡萄糖含量是什么原理? ”; 在 1.7 节血糖研究的前沿——智能调控部分, 可以设问“这个智能胰岛素贴片除了调控血糖, 大家想想有没有可能做其他应用? ”。通过这些提问, 可以促进学生思考, 增加与学生的互动, 提高课堂的参与度。

另外“葡萄糖”案例的教学应该是在对构成生命的基本物质, 如糖类、蛋白质、核酸、脂类、维生素、生命元素等, 有一个基本了解的基础上引入。“葡萄糖”的教学案例适用的课程不仅仅是本科生的专业导论课, 其他如大学化学概论、生物化学、化学生物学、化学前沿等本科生课程, 乃至研究生课程都可以用这样的案例开展教学。但针对不同的讲授对象, 应该有不同的讲授方法。如果针对的是低年级本科生, 学习目的是进行专业引导和科研思维灌输, 他们还没有学过专业课的基本知识, 在讲授中就应当采用通俗易懂的语言, 注重知识的趣味性, 而不是陷入到细节原理的讲授; 而针对的如果是高年级的本科生, 采用该案例教学时, 就可以采用一些专业名词和术语去描述一些过程和原理, 不仅要有趣味性, 还要有专业性和学术性; 如果针对的讲授对象是更高层次的研究生, 可以更多地结合文献, 讲授中可以更侧重于科研思维和学科前沿性。

参 考 文 献

- [1] Deng, D.; Sun, P.; Yan, C.; Ke, M.; Jiang, X.; Xiong, L.; Ren, W.; Hirata, K.; Yamamoto, M.; Fan, S.; Yan, N. *Nature* **2015**, *526*, 391.
- [2] Hirayama, S.; Hori, Y.; Benedek, Z.; Suzuki, T.; Kikuchi, K. *Nature Chemical Biology* **2016**, *12*, 853.
- [3] Wang, B.; Qiao, W.; Ye, W.; Wang, X.; Liu, Y.; Wang, Y.; Xiao, Y. *Scientific Reports* **2017**, *7*, 9596.
- [4] Segman, Y. *J. Clin. Exp. Cardiol.* **2016**, *7*, 492.
- [5] 黄絮, 李勇, 陈思平. 中国生物医学工程学报, **2016**, *35*, 598.
- [6] Lee, H.; Choi, T. K.; Lee, Y. B.; Cho, H. R.; Ghaffari, R.; Wang, L.; Choi, H. J.; Chung, T. D.; Lu, N.; Hyeon, T.; Choi, S. H.; Kim, D. H. *Nature Nanotechnology* **2016**, *11*, 566.
- [7] Yu, J.; Zhang, Y.; Ye, Y.; DiSanto, R.; Sun, W.; Ranson, D.; Ligler, F. S.; Buse, J. B.; Gu, Z. *PNAS* **2015**, *112* (27), 8260.