

浅析化学生物学实验课程的有效教学方法

刘扬*

清华大学化学系, 北京 100084

摘要: 作为高年级化学专业本科生的综合性实验课程, 化学生物学实验课为学生提供了拓宽知识体系及培养相关实验技术能力的平台。本文主要介绍了笔者在改进实验课教学过程中所做的尝试, 包括设置“实验考查点”以提高实验效率, 通过“翻转课堂”形式引入改进内容以及根据教材合理拓宽实验内容等。多种方式的综合应用有助于教与学的互动, 更适应实验课程交叉性和不断发展的需要。

关键词: 化学生物学实验; 教学实验; 教学方法; 本科生实验

中图分类号: G64; O6; Q5-33

Discussions on the Effective Teaching Methods of Chemical Biology Laboratory

LIU Yang *

Department of Chemistry, Tsinghua University, Beijing 100084, P. R. China.

Abstract: The “Chemical Biology Laboratory Course” that is designed for top-notch chemical biology students, has deepened students’ knowledge about the interface of chemistry and biology, as well as the related experimental skills. In this paper, we will mainly introduce several modified teaching methods of chemical biology laboratory, including but not limited to the set-up of experimental checkpoints, implementation of the flipped classroom teaching model, and the extension of experiment contents based on textbook materials. Altogether, the developed laboratory procedures stimulate classroom learning, and meet the needs and development for multi-lab experiences bridging chemistry and biology.

Key Words: Chemical biology laboratory; Laboratory teaching; Teaching method; Undergraduate laboratory

作为一门新兴的二级学科, 化学生物学主要利用多样的化学工具来探索生命过程中的问题。交叉性、综合性的学科属性是化学生物学的课程特点, 教学手段也依课程内容而呈现多样化的设计方式^[1-3]。作为高年级化学专业本科生了解化学生物学方向的一个窗口, 化学生物学实验课程^[4]相应的实验内容设置涉及多个交叉领域, 强调多种实验技术的应用^[5]。如蛋白质的半合成与酶活性检测, 修饰多肽的制备与分析, DNA-DNA 以及 DNA-蛋白质间的点击化学反应以及酶动力学的应用等综合性实验。在“蛋白质的半合成与酶活性检测实验”中, 学生会了解到蛋白连接技术是如何将化学合成的多肽与重组表达的蛋白质片段进行连接、内含肽(Intein)蛋白的自剪切原理以及蛋白质翻译后修饰的重要生理意义。而在“DNA 模板控制的点击化学分析”实验中, 学生会接触到点击化学、核酸文库构建的基本概念, 以及将不同的核酸序列作为信息标签与生物活性基团连接, 利用单链 DNA

收稿: 2018-08-29; 录用: 2018-10-15; 网络发表: 2018-11-05

*通讯作者, Email: yliu442@tsinghua.edu.cn

基金资助: 清华大学 2017 秋本科教学改革项目; 北京市大学生科学研究与创业行动计划(201810003B018); 清华大学基础学科拔尖学生培养实验计划(学堂班)项目

序列的互补配对能力,完成点击化学反应等。考虑到综合性实验对实验时间以及仪器设备的要求,学生是以2-3人为一个小组来进行实验。以小组为单位进行综合性实验可以增进学生之间的交流,取长补短,更好地完成实验内容。而为了使学生不仅仅是完成实验操作,更能够学习到实验课程所内含的理论知识,引入适合的教学方法以适应实验课综合性和学科交叉性的需求,更好地提高教学效果就显得更为重要。通过文献调研化学生物学实验课程的教学,我们看到以课程为基础的科研训练(Course-based Undergraduate Research Experiences, CUREs)是国外大学化学生物学实验课教学的主要模式,所采用的教学方法包括设计适合学生水平、课程时间的实验内容、操作步骤以及通过在线CUREs来交流教学资源、获取帮助等^[3]。本文主要介绍了笔者在开展化学生物学实验教学过程中所遇到的问题,采用的改善教学的方法设计以及心得体会。

1 化学生物学实验课所面临的问题

由于化学生物学实验课的课程特点,特别是各实验的综合性以及实验中所需要制备的核酸或蛋白类样品的使用及存放的要求,实验设计中,学生以小组为单位,在5-6个小时的实验课时间内完成全部实验。实验以完整单元进行,避免了制备的中间产物的存放所造成的可能降解对实验的影响,锻炼了高年级学生进行综合实验的能力,增加了课程难度。但在最后获取实验结果时,实验室里常会呈现出“东边日出西边雨”的景象。实验课自笔者授课以来,在遇到实验结果与理想情况不符合的情况时,会有学生主动要求重做实验。他们希望自己能够在实验中寻找问题的答案,而教师也会在时间、试剂药品等多方面为学生提供重做的机会。但对于大多数学生来说,更希望从原理或实验操作上得以讨论和解答。由于实验的综合性,会有多个可能因素包括在其中,教师及助教未必能精准地指出原因何在。因此,如何改进教学方式让更多的学生明确了解实验中出现的問題以及解决的方法,就对教学方法提出了新的要求。同时,作为一门强调多种技术融合的学科,化学生物学实验课程内容涵盖了有机化学、生物化学、分子生物学、药学等前沿研究在学科各方向的代表性工作,而随着化学及生命科学领域的快速发展,如何将研究进展继续融入并扩充到化学生物学实验教学体系当中,转化为实验教学内容,也对设计并运用新的适合的教学方法提出了挑战。在本文中,我们以课程中“蛋白质半合成与酶活性检测”实验为例来浅谈在实验课教学设计上所做的尝试及取得的一些积极的效果。

2 化学生物学实验教学方法的改善

2.1 实验“考查点”的设置

由于化学生物学实验的综合性以及较完整的实验时间,我们尝试在学生的实验操作步骤上设置了“考查点”(图1)。每一个考查点即为实验的一个小目标。如果达成了目标1就可以继续下一步实验。反之,学生需要首先思考实验出现问题的可能原因,并根据情况,选择是重新开始实验还是借用其他已完成目标1同学的样品,来进行下一步实验。不管哪一种方法,都避免了学生“蒙在鼓里”做实验的现象,这对有效进行教学实验很有帮助,提高了学生实验的成功率。

在“蛋白质半合成与酶活性检测”实验中,学生主要通过内含肽蛋白自剪切原理获取酰肼蛋白,再利用表达蛋白连接技术将生物表达蛋白与化学合成的多肽进行连接,从而得到目标蛋白质。当学生获取泛素(Ubiquitin)蛋白酰肼 Ub(1-75)-NHNH₂后,Ub(1-75)-NHNH₂会在NaNO₂氧化作用下原位形成Ub(1-75)-N₃,从而可以与Glycine-7-氨基-4-甲基香豆素(Gly-AMC)进行后续连接反应生成目标产物(Ub-AMC)。实验中,教师会反复强调注意事项,如体系pH要控制在7之内,从而尽量减少Ub(1-75)-N₃在高pH下水解成为Ub(1-75)-OH,注意反应时体系的温度,不要用手心触碰EP管底部溶液等。这些实验中的多个关键性因素使学生完成后面生化活性实验变得有挑战性。因此,我们尝试利用实验室中已有的ESI-MS质谱来直接测定实验中是否有目标产物生成。根据测定的产物相对分子质量(Ub-AMC: *m/z* 8721.4),学生可以清楚确认实验的正确“进程”。质谱检测目标蛋白这一

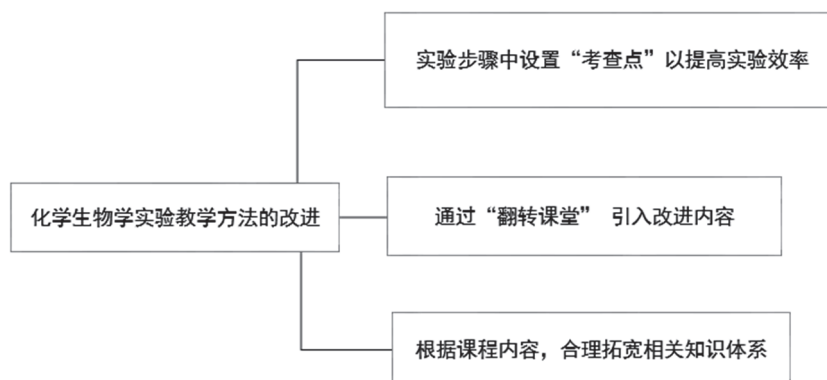


图1 化学生物学实验改进设计

个实验小目标的设置提高了学生进行下面生化检测实验的自信。在检测过程中，教师会对质谱的原理做进一步说明，学生也会回忆在仪器分析实验课上所学的内容。实验“考查点”的设置利于教师了解学生的实验进度，对可能出现的问题进行及时排查，有的放矢地解决问题。而学生也可以了解多样性的检测方法，锻炼了自己分析、解决问题的能力。

2.2 实验改进内容的“翻转”

翻转课堂是对传统课堂教学模式的翻转，教师和学生调整课堂内、外的时间，将“先学后教”取代传统的“先教后学”^[6,7]。对于化学生物学实验来说，考虑到课程内容的综合性以及学生的整体水平，在实验安全得到保障的情况下，教师鼓励学生采用不同的操作来完成同一个实验步骤^[8]。因此，将全部实验内容采用“翻转课堂”的教学方法并不十分适应于化学生物学实验课程的教学，还会影响学生的学习积极性。在教学中，我们尝试在需要改进的实验设计中引入“翻转”元素(图1)。在部分而不是在完整的实验内容上设置“翻转”，扩充了实验技术及原理的广度和深度，同时可以通过小而精的教学模式，对学生实验的实际情况进行个别指导，更容易让学生接受理解并掌握。如在本实验中，当学生完成泛素蛋白的荧光标记后，需要对产物进行脱盐纯化，而纯化后样品的浓度及纯度会影响后面的活性实验。因此，我们尝试在实验中引入超滤离心管，完成产物纯化以及浓缩的双重任务，从而解决脱盐及后续反应活性低的问题。在实验课前，什么是超滤离心管，它的纯化及浓缩的工作原理分别是什么，以及使用超滤管的详细操作步骤和图示都以PPT的形式提前发给学生。通过提前预习相关内容，可以让学生明确实验改进的原因，了解超滤管与教材中所使用的脱盐柱相比，优点是什么。对材料学科感兴趣的学生还可以继续查找有关超滤管的核心部件——超滤膜材质的资料，特别是它们如何做到截留特定大小的分子的。这部分内容也会体现在学生的实验报告上。这样做可以使学生不仅是完成实验操作，更可以提高教师“教”与学生“学”的互动，激发学生查找资料、了解实验操作原理的动力。

2.3 根据现有教材内容及相应发展，合理拓宽知识体系

实验中，学生最终会运用泛素羧基端水解酶(UCH)及酶标仪来对所合成产物 Ub-AMC 的活性进行鉴定。但是泛素水解酶是如何工作的，为什么可以将荧光基团 AMC 从 Ub-AMC 复合物上解离？虽然这些内容并未在现有教材中涉及，但是它们对学生完整地理解实验，尤其是实验所内含的原理很有帮助，可以让学生“知其然更知其所以然”(图1)。那如何才能更好地引入枯燥的实验原理？我们首先尝试了从文字描述的角度，从泛素水解酶的结构特点出发，介绍它工作的机制。学生们会了解到，是由于泛素羧基端水解酶(UCH)家族蛋白活性位点上的狭窄裂隙和环状结构直径限制了它与底物的作用，因而，UCH 家族不能独立水解泛素蛋白，而是更倾向于水解体积较小的泛素连接的小分子，如 Ub-AMC 中的 AMC 基团。这样的内容说明为学生打开了了解去泛素化酶(UCHL3)水解机制的窗口，然而单纯的文字描述并不能形象地展示具体的细节。接着，我们尝试通过引入 PyMOL 这

一类三维分子结构展示软件更形象化地展示泛素水解酶的水解机制。PyMOL 作为结构生物学常用的软件,已经广泛用于国内外的实验课程如生物化学实验、有机化学实验的教学^[9]。学生可以通过官方网站免费下载教育版 Edu-PyMOL 软件,将 Ub 蛋白的结构以及 UCH 水解酶的工作机制予以更加清晰的了解,并在实验报告上完成机理的展示。通过图片展示实验内容也为部分学生创造了初步了解分子模拟软件的机会,从而能更形象地阐述实验机制,丰富实验报告的内容,而不是仅停留在枯燥的原理本身。而对于那些已经对分子模拟有了解的学生,学生与学生之间的交流更能促进对实验内容的理解与掌握。

3 结语

化学生物学实验的教学离不开在已有实验设计的基础上,将相关方向的新发展融入到实验中,让学生了解相关方向代表性工作的进展。另一方面,如何采用更有效的教学方法促进现有内容更好的消化吸收以及新知识、新技术在实验课上的应用还需要不断的尝试,也要通过教师自身水平的进一步提高以及更多、更广泛的学习交流来适应交叉学科综合性实验的不断发展。

致谢: 感谢清华大学化学系刘冬生、刘磊教授的讨论与建议。

参 考 文 献

- [1] 梁静,王兴涌,尹文萱. 大学化学, **2011**, 26 (2), 23.
- [2] Orgill, M.; Cooper, M. M. *Chem. Educ. Res. Pract.* **2015**, 16 (4), 711.
- [3] Van Dyke, A. R.; Gatazka, D. H.; Hanania, M. M. *ACS Chem. Biol.* **2018**, 13 (1), 26.
- [4] 刘磊,陈鹏,李宜明,田长麟,赵劲,石景,李笑宇,陈永湘,向宇,刘冬生. 化学生物学实验. 合肥:中国科技大学出版社,2015: 1-70.
- [5] 王骊丽,申烨华,杨科武. 大学化学, **2013**, 28 (2), 36.
- [6] 王彦沙,刘松艳. 大学化学, **2016**, 31 (4), 17.
- [7] 刘刚,朱万春. 化学教育, **2016**, 37 (20), 31.
- [8] 刘扬. 大学化学, **2017**, 32 (7), 68.
- [9] McLaughlin, K. J. *J. Chem. Educ.* **2017**, 94 (7), 903.