

微生物药物学课程教学的改革与实践

陈文青* 邓子新

(武汉大学药学院 组合生物合成与新药发现教育部重点实验室 湖北 武汉 430072)

摘要: 微生物药物学是针对生命科学相关专业所开设的一门主干选修课。在生物技术高速发展的今天,如何有效建立合理的微生物药物学课程教学体系是教学工作者值得深思的课题。本文从微生物药物学教学内容及教学理念方面入手,简要阐述了作者对微生物药物学课程教学改革和实践所进行的一些有益的尝试和探索。

关键词: 微生物药物学, 生命科学, 课程教学, 改革, 实践

Innovations and applications on the teaching of Microbial Pharmaceutics

CHEN Wen-Qing* DENG Zi-Xin

(Key Laboratory of Combinatorial Biosynthesis and Drug Discovery, Ministry of Education, School of Pharmaceutical Sciences, Wuhan University, Wuhan, Hubei 430072, China)

Abstract: Microbial pharmaceutics is one of the key curricula for the students of life sciences related majors. How to effectively construct the qualified curriculum system on microbial pharmaceutics is a thought-provoking project during the high-speed development of biotechnology for the faculties teaching such curriculum. In this report, we briefly addressed some helpful explorations and attempts on innovations and applications for the teaching of microbial pharmaceutics from the aspects of contents and concepts as well.

Keywords: Microbial Pharmaceutics, Life Sciences, Teaching, Innovation, Application

亚历山大·弗莱明(Alexander Fleming)发现青霉素标志着人类步入了微生物药物时代,青霉素的发现也被誉为 20 世纪最伟大的发现之一;而塞尔曼·瓦克斯曼(Selman Walksman)发现链霉素预示着人类步入了微生物药物发现的黄金时代^[1]。微生物药物通常是由微生物产生的一类具有生物活性的小

分子次级代谢产物,它的发现和使用对延长人类寿命、改善人类健康与生活质量起到了革命性的作用;令人欣喜的是,阿维菌素和青蒿素的研究获得 2015 年度诺贝尔生理与医学奖,预示着微生物药物的研究传奇再次迈入高潮。

微生物药物学作为新兴交叉学科,其重要性不

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No. 31272100)

*Corresponding author: Tel: 86-27-68756713; Fax: 86-27-68759850; E-mail: wqchen@whu.edu.cn

Received: January 12, 2016; Accepted: April 07, 2016; Published online (www.cnki.net): May 04, 2016
基金项目: 国家自然科学基金项目(No. 31272100)

*通讯作者: Tel: 86-27-68756713; Fax: 86-27-68759850; E-mail: wqchen@whu.edu.cn

收稿日期: 2016-01-12; 接受日期: 2016-04-07; 优先数字出版日期(www.cnki.net): 2016-05-04

言而喻,因此国内相关高校近年来针对本科生和研究生陆续开设了该课程,并已成为药学及生命科学相关专业的核心选修课程之一。微生物药物学作为专业基础课,其教学需要学生前期系统掌握有机化学、生物化学、微生物学及分子遗传学基础知识。作者所在学校,该课程教学为36学时,因此如何在规定时间内,让学生有效学习并掌握微生物药物学课程的教学与实践内容,是一个值得深思的课题。本文介绍了作者在微生物药物学的课程体系设置及教学实践中的一些探索尝试,以期提高该课程的教学质量,并推动其课程改革,进而培养出一批具有较高潜质和眼界的学生。

1 教学内容的设计原则

生物技术的发展日新月异,其成功应用于微生物药物研究的案例如雨后春笋,尤其是合成生物技术改造酵母菌直接产生青蒿素,使得微生物药物研究的范畴实现了革命性跨越,更使微生物药物学这门学科再焕青春,同时也延续和演绎着微生物药物的传奇。如何在此历史大环境中把握原则,合理设计微生物药物学课程的教学内容值得深思^[2]。

微生物药物学不仅是专业基础课程,同时相关领域代表性的研究进展也被不断充实到该课程的教学内容中;因此其教学内容的设置应基于系统了解国内外微生物药物的现状与发展趋势,力求体现基础理论与学科发展前沿相结合原则。

同时在教学过程中,应秉持科学研究结合课程教学,以激发学生掌握微生物药物的研究程序和方法;应让学生们熟悉主要微生物药物品种的生产工艺,加深其对生物合成过程及其调控的深刻理解,从而促进学生将所学知识用于生产过程的分析并提出改进意见;在教学过程中,也应结合本校的实际情况,制定出合理的教学大纲与教学标准。此外,作者感触到学生熟读相关外语教科书和最新相关外语文献的重要性,因为这不仅可以有效锤炼学生的科学思维,同时追踪学科发展前沿动态,进而为我国生物制药专业培养后备人才。

2 教学理念及方法的创新与实践

2.1 理论联系实际

自然科学课程如果脱离实践环节,必然显得苍白无力,当然也很难取得良好的教学效果,因此关于微生物药物学的具体教学环节,需强调理论结合实践的重要性。课堂教学中,应灌输科学发现的灵感往往来自于实践的思想,这样可以显著提升微生物药物学的课程教学质量。如讲解药物耐药性时,可举例说明并阐述微生物药物耐药性的机理,同时以阿莫西林(Amoxicillin)为具体事例,解释其 β -内酰胺环的开环决定了其生物活性,由此可拓展到阿莫西林与克拉维酸配伍使用的分子机制,这样既可传授理论也可与大家的现实生活实践联系起来^[3];讲授红霉素(Erythromycin)生物合成时,其模块化的装配线与细胞中脂肪酸的合成极其相似,由此延伸出组合生物合成概念,并简述红霉素生物合成分子装配线研究过程中,相关课题组产生竞争的轶闻趣事,进而让学生有身临其境的感觉^[1]。以事例出发,引出欲传授的内容,这样,教学效果会显得更加生动,更让学生感同身受。总之,通过理论联系实际,加强学生对理论知识的巩固与提升,与此同时,摆脱传统纯粹理论式教学的枯燥性和无趣性,让学生感知科学发现和研究其实并不遥远。

2.2 科研反哺教学

微生物药物学课程是一门集理论、实践、研发、生产相结合的课程,且与人类的生活密切相关,因此,授课教师拥有相关的微生物药物研发和生产经历,将科学研究活动和成果反哺教学可使教学效果事半功倍。作者所在团队在微生物药物研究方面具有多年的积累,同时也取得了一些代表性的研究成果,因此以身边的科研案例更能唤起学生的求知欲,激发他们的好奇心,并可化被动学习为主动求知。此外,微生物药物学的开设是基于微生物学已经完成教学,适当的实验教学可与课堂教学相得益彰。因此,适量开展实验课程显然非常必要。例如通过以某个特定抗生素(如多氧霉素)生物合成基因簇为例,通过过表达正调控基因 *polR* 来实现抗生素

的高产,并以生物测定进行检测。一定的科研可以非常有效地反哺课堂教学,形成良好互动,并且又可培养优秀的微生物药物研究的储备人才^[4-5]。

2.3 改革教学方法

如何结合学校现实情况,将微生物药物研究的发展历程及当今的研究热点和难点进行有机融合贯穿于课堂?如何让学生获得知识洗礼的同时享受学术大餐?传统教学模式和方法已很难满足这些要求,我们必须进行教学方法的革新和探索。

在教学的过程中,应该尝试启发式教学及文献式教学;例如,抗结核病药物的研发时,可以查找早期瓦克斯曼及其学生发现链霉素的故事为具体事例,从而引出链霉素的性质、结构及耐药性,同时也可以穿插链霉素发现的幕后故事,以增强学生的学习兴趣。

以学生为主体,以课堂为载体式教学,充分调动学生对知识的渴望,挖掘其主观能动性,激发他们丰富的想象力,养成学生的辩证科研思维模式,从而系统提升教学质量;例如,讲解到非核糖体肽类天然产物的生物合成章节时,可以万古霉素(Vancomycin)、达托霉素(Daptomycin)及环孢菌素(Cyclosporin)为例,尝试发挥学生的主体性,让学生查阅相关文献和书籍,充分调动学生的主观能动性让他们讲解,并引导学生间产生热烈的课堂讨论,进而发挥学生的主体性,活跃课堂气氛。同时调动其他同学进行头脑风暴式的爆炸性提问,从而养成其对未知知识的渴望学习精神^[6]。

此外,可通过引导式教学,通过讲授微生物药物科学发现及科学家生活中的点滴故事,例如以弗莱明发现青霉素为例,讲授青霉素的发现和使用改变了历史,极大地提高了人类的寿命和生物质量,但该发现曾被忽视很长时间,以此促进学生的学习动力。微生物药物学是一门前沿学科,新的研究进展不断涌现,所以,可通过邀请国内外专家进行最新的研究进展报告,让学生了解本学科研究的最新前沿动态,产生学习兴趣,并让他们有机会认识和

了解本学科领域的国内外知名专家学者,让学生感觉科学巨人其实就在自己身边,从而加强并固化学生们的学习源动力。

2.4 改革评价体系

考试是对课程教学效果的检验,然而,现有的课程评价体系过于单一,如何有效地进行课程教学效果的考核也耐人寻味。作者在评价体系改革方面也进行了一些探索和尝试。首先,可提出一些开放式的科研难题,诸如:如何克隆并实现某种微生物药物在模式菌株中的高效合成。然后让学生提出若干方案,并说明方案可行性的理由,这样可以促进学生思考并解决问题。我们也曾选择衣霉素(Tunicamycin)为例,让学生尝试其在模式菌株中的异源产生。另外,作者所在团队也曾根据实际情况,每个学生设置一个微生物药物学研究和使用的待解决问题,形成一个科研小课题,例如让学生克隆微生物药物合成途径中的关键基因,并实现该基因在大肠杆菌中高效表达。在具体操作过程中,为学生发挥主观能动性,不求学生能顺利进行实践解决。创新评价体系还在于针对不同学生设置不同的考核方式,作者在教学实践中曾尝试针对某个待解决的实验问题,分步骤和阶段让学生去完成,依据学生完成时间及工作进展等形成可行的评价体系。

3 关于我国高校微生物药物学课程教学改革的一些初步建议

我国开设微生物药物学课程的高校逐年增多,如何有效推动微生物药物学课程教学改革,以适应目前国际上微生物药物学发展的最新趋势值得我们深思。对微生物药物学课程教学进行改革和实践是一项探索性的尝试。它需要授课教师具有一定的相关学术背景与研究经历,但目前相关高校间,该课程的教学交流沟通甚少,无法行之有效地相互借鉴,取长补短,学习对方先进的教学方式和理念,所以若未来能组织一个该课程的教学联盟,形成常态化的探讨机制将有助于改善微生物药物的教学

和人才培养。同时,如何以学生为主体,发挥学生的主观能动性和积极性,也是一项具有挑战性的课题,也需要各高校在教学中不断学习和总结。再者,作为一门较为重要的主干选修课程,目前尚无统一教材,如何编撰一本适合、适应相关教学对象的教材和教案将是未来课程建设的一项艰巨任务。总而言之,只有有效发挥和组织学生、教师及学校三方的力量,方可推动本课程教学体系的建立,进而实现其教学的有效改革和实践。

参 考 文 献

- [1] Hopwood DA. *Streptomyces* in Nature and Medicine-the Antibiotic Makers[M]. New York: Oxford University Press, 2007
 - [2] Liu ZW, Qu NR, Gao DW. Opening experiment of microbiology[J]. Microbiology China, 2011, 38(1): 118-122 (in Chinese)
 - [3] Fischbach MA, Walsh CT. Antibiotics for emerging pathogens[J]. Science, 2009, 325(5944): 1089-1093
 - [4] Zhang XJ, Wang ZH. The structured-narrative representation of pedagogical content knowledge-model of CoRe and PaP-eRs[J]. Studies in Foreign Education, 2014, 41(3): 50-57,128 (in Chinese)
 - [5] Xia XZ, Peng F, Che J, et al. Exploration on innovative experimental item construction for isolation of microorganisms in soil[J]. Microbiology China, 2014, 41(12): 2525-2529 (in Chinese)
 - [6] Hu TZ, Huang XY, Liu RH. Experience on improving the teaching effect of microbiology course[J]. Microbiology China, 2007, 34(4): 812-815 (in Chinese)
- 夏曦中, 彭方, 车婧, 等. 创新型实验教学项目建设的探索——土壤微生物分离实验[J]. 微生物学通报, 2014, 41(12): 2525-2529
- 胡廷章, 黄小云, 刘仁华. 提高微生物学课程教学效果的体验[J]. 微生物学通报, 2007, 34(4): 812-815

科技信息摘录

中科院微生物所在细菌耐药基因组学研究获进展

中科院微生物所朱宝利课题组在细菌耐药基因组学研究中的最新进展,研究首次以基因组学大数据为依托,深入解析了耐药基因在细菌间的传播网络和规律,对深入认识细菌耐药性的进化、细菌耐药的形成机制等具有重要意义。成果近日在线发表于《应用与环境微生物学》,并将于第 82 卷 22 期以“封面故事”形式发表。副研究员胡永飞为第一作者,朱宝利研究员为通讯作者。

细菌耐药是全球公共健康所面临的重要挑战。近年来,随着携带 NDM-1、MCR-1 等耐药基因的“超级细菌”的不断出现,问题日益突出。细菌具有多种耐药机制,由大量耐药基因所编码。然而,耐药基因,尤其是具有高风险等级的可移动性的耐药基因,在细菌及人体和动物肠道菌群间的传播网络及传播驱动力并未得到完全揭示。近来,胡永飞等对 23 000 余个已知细菌基因组、980 万个已公布人体肠道细菌基因、测序获得的 30 万个养殖动物肠道细菌基因中的高风险等级可移动性耐药基因进行了全面分析。

此项研究发现,可移动性耐药基因主要存在于 4 个细菌门当中的 790 个细菌种之中,其丰度和转移频率在变形菌门中显著富集。这些耐药基因在细菌间的近期转移形成了一张巨大的网络,由 703 个细菌种、16 859 个种间配对所组成。对该网络进行解析,发现细菌个体间耐药基因的转移由细菌种属进化关系所主导,又同时受制于生态屏障;这一规律同样适用于耐药基因在人体和动物肠道细菌群体水平上的转移。进一步分析发现,41 个人体和动物肠道菌群间相互转移的耐药基因中的 33 个存在于多种人体病原细菌中。

——摘自《科学网》2016-09-21

<http://paper.sciencenet.cn/htmlpaper/201692115312493441099.shtm>