



自建和选用微生物信息学平台辅助“生物信息学”课程教学探索

李骏 李彤彤 钟卫鸿*

浙江工业大学生物工程学院 浙江 杭州 310032

摘要:“生物信息学”课程主要讲授生物信息分析技术及其在动植物和微生物学研究领域中的应用。随着课程涉及的多种信息学分析软件和算法的不断开发和使用,应用领域也在不断拓展,因而其教学内容也需不断发展和更新。本文主要从不断发展和自建的微生物信息学平台如何辅助教学角度,探讨研究生“生物信息学”课程的教学模式及其实践效果。我们基于自建微生物信息学分析平台,以强化研究生解决实际问题 and 创新能力培养为目标,在教学内容、教学手段、授课方式和考核标准4个方面积极探索,建立了适合我校微生物学相关专业研究生培养目标的课程设置、启发式教学模式和成绩评价方式,促进了研究生培养质量和水平的提升。

关键词: 生物信息学, 微生物学, 研究生, 课程辅助平台

Practice of Bioinformatics teaching assisted by self-customized microbial informatics platforms

LI Jun LI Tong-Tong ZHONG Wei-Hong*

College of Biotechnology and Bioengineering, Zhejiang University of Technology, Hangzhou, Zhejiang 310032, China

Abstract: Bioinformatics course aim to introduce computational technology to the scientific community focusing on animal, plant and microbiology, involving analytic program development and its application. With the rapid expansion of life science, the scope of bioinformatics teaching is continuously suffering a variety of improvements. The teaching mode and development facilitated by customized microbial informatics programs were presented in this report. Graduate students' innovation and abilities were promoted by interactive platform-driven strategy. The content arrangement, teaching style, presentation methods and scoring criterion have been optimized to satisfy graduate academic prerequisites. These beneficial experiences could assist in improving the quality of talent cultivation.

Keywords: Bioinformatics, Microbiology, Graduate, Informatics platform

Foundation item: Graduate Teaching Reform Project of Zhejiang University of Technology (2017301)

***Corresponding author:** Tel: 86-571-88320739; E-mail: whzhong@zjut.edu.cn

Received: 29-10-2019; **Accepted:** 27-11-2019; **Published online:** 07-12-2019

基金项目: 浙江工业大学研究生教学改革项目(2017301)

***通信作者:** Tel: 0571-88320739; E-mail: whzhong@zjut.edu.cn

收稿日期: 2019-10-29; **接受日期:** 2019-11-27; **网络首发日期:** 2019-12-07

“生物信息学”是近 20 年兴起的研究领域,其知识和技术不断更新,新颖的工具软件和理念方法层出不穷;其应用涉及整个生命学科,如植物学、动物学、微生物学和基因组学。作为一门重要的工具学科,生物信息学的学习者需具备较好的生物学、计算机和数学基础;而使用者的专业背景不同,其进行生物信息学数据分析的目的和需求也不尽相同^[1-2]。

研究生培养的目标,不仅要求学生掌握深厚的基础知识,更要求学生具备独立进行科学研究和创新的能力^[3]。生物信息学知识和技能是目前生物类专业研究生最需要借助的创新性科学研究工具之一。生物类专业研究生对知识更新快且学科交叉度高的生物信息学课程非常渴求,但因自身对数学或计算机基础问题普遍存在畏难心理。因此,生物信息学授课教师应根据授课对象的专业特色和研究需求,针对性地设计与改进生物信息学课程内容和教学模式,吸引研究生大胆而有效地在生物信息学课堂学习、实践,熟练掌握生物信息学分析技能,树立科研创新意识,提高研究生培养质量。

当前我国开设“生物信息学”课程的高校越来越多。由于高校学科特色差异、侧重点不同、授课教师学术背景多样,因而教学内容和授课模式各不相同。浙江工业大学生物信息学课程授课对象主要为微生物学、生物化学与分子生物学两个硕士学位点的研究生。回顾课程开设 4 年以来的经验,课程组教师首先面临的迫切问题是:有限的 32 个课时内,什么样的教学安排与讲授方式更能满足我校微生物学方向研究生的科研需求,使其具备独立开展生物信息学数据分析的能力。为解决上述问题,我们大胆探索生物信息学课程教学内容改革,自建和选用辅助平台用于教学实践,经过 4 年的实践与探索,形成了微生物学信息学平台为辅、案例分析为主、注重实践能力的教学特色,着力培养研究生检索、整理和处理生物信息数据的能力,丰富了研究生解决微生物基因组相

关问题的技术手段,促进了我校微生物学相关专业研究生培养质量的提高。

1 适应微生物学相关专业的“生物信息学”课程设置

当前微生物学特别是分子微生物学相关研究的快速发展,对研究生处理基因、蛋白质序列等数据的能力提出了更为具体和迫切的要求。“生物信息学”课程教学过程中需要重点培养研究生实践操作和数据分析能力,因而在课程设计时我们特别注意理论课和实验课的结合。另外,根据研究生普遍反映如何采用高质量图表呈现数据的迫切需要,我们设计了专题探讨形式,使用生物信息学理念和手段分析数据、探讨问题、开拓视野。课程共计 32 课时,设置了 20 课时理论教学、4 课时实验教学、4 课时专题辅导、4 课时讨论课(图 1)。

2 课程选用和自建的微生物信息学平台

微生物学领域的研究方向多样化,很难实现逐一介绍相关信息学研究技术并使使学生掌握。我们根据微生物基因组学快速发展和相关研究现状,结合学生可能的现实需求建设和选用了如表 1 所示的微生物信息学平台,主要包括细菌致病毒力基因识别、毒素-抗毒素系统预测、耐药基因及其传播能力发掘、微生物生态学和特定环境菌群多样性、代谢途径数据分析(KEGG)等。

课程授课内容结合上述微生物信息学平台的实例使用或演示,有助于提升课堂教学效果、促进研究生分析和解决问题能力的培养。比如,专题 2 中多粘菌素耐药基因 *mcr-1* (mobile colistin resistance)的分析就是借助信息学平台中 VRprofile 分析程序进行。学生在教学中被引领对基因组进行分析,并发现功能基因的可移动性、可扩散性,以及质粒和 Tn (转座子)等可移动元件对其遗传和进化的影响(图 1 专题 2)。教学中信息学平台的应用实践,有助于研究生克服对数据分析、信息技术的畏难心理,增强研究生挖掘微生物基因组信息的能力和信心。

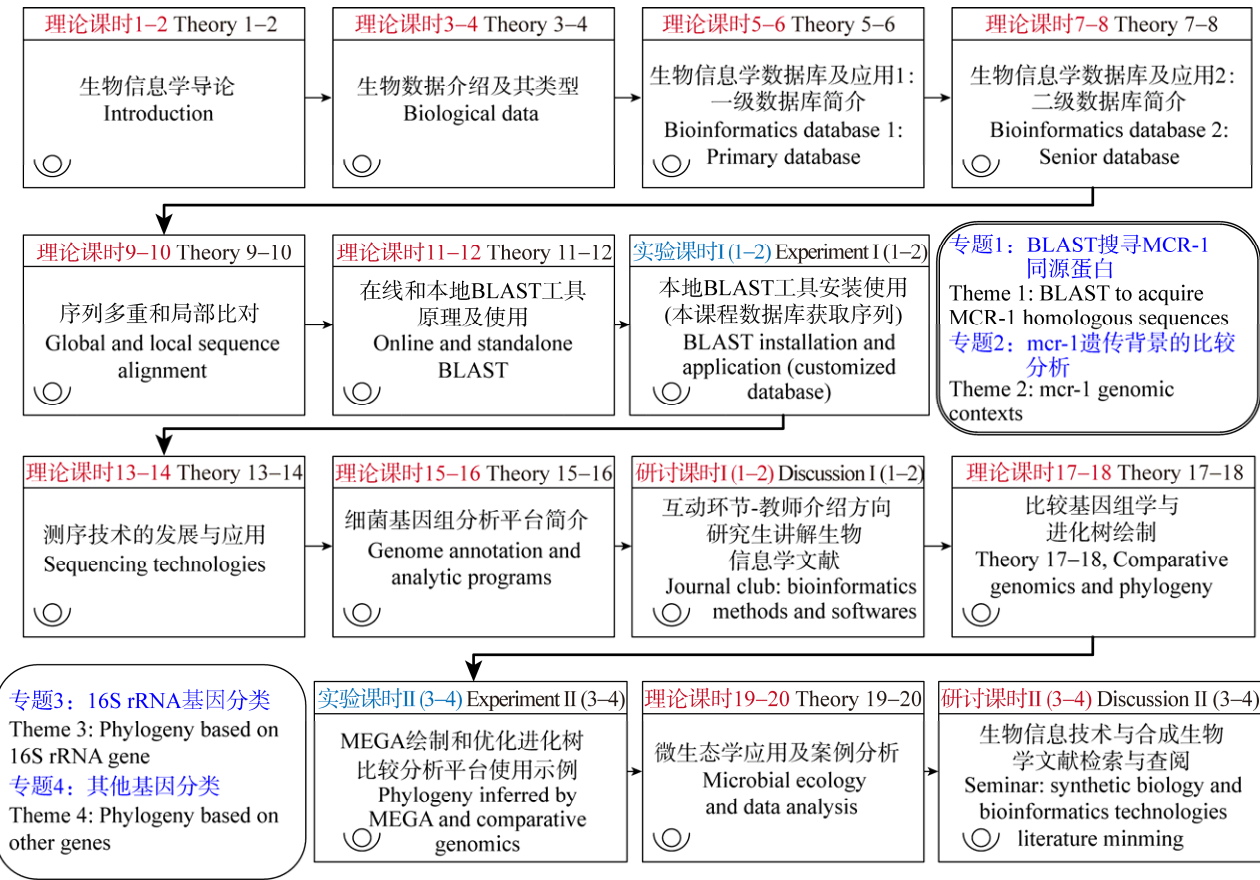


图 1 浙江工业大学生物信息学(研究生)课程设置
Figure 1 Architecture schematics of microbial Bioinformatics course for graduates

表 1 本文微生物学信息学辅助平台整合的资源
Table 1 Microbial informatics resources used in Bioinformatics teaching

资源名称 Resources	网址 Websites	用途 Function	备注 Note
VRprofile	bioinfo-mml.sjtu.edu.cn/ VRprofile	细菌毒力和耐药基因及其可移动性分析 ^[4] Bacterial virulence and antibiotic resistance prediction ^[4]	作者参与开发 Developed by authors
SecReT6	db-mml.sjtu.edu.cn/SecReT6	细菌 VI 型分泌系统比较分析 ^[5] Bacterial type VI secretion system ^[5]	作者参与开发 Developed by authors
ICEberg2	bioinfo-mml.sjtu.edu.cn/ ICEberg2	细菌毒素-抗毒素系统比较分析 ^[6] Bacterial toxin-antitoxin system ^[6]	作者参与开发 Developed by authors
NCBI COG	ncbi.nlm.nih.gov/COG	细菌代表性蛋白数据分析 ^[7] Cluster of Orthologous Groups of proteins ^[7]	
KEGG	kegg.jp	细菌代谢途径数据分析 ^[8] The molecular interaction/reaction network diagram represented in terms of the KEGG Orthology (KO) groups ^[8]	
MEGA	megasoftware.net	序列分析和进化树绘制 ^[9] Molecular evolutionary genetics analysis ^[9]	
EMBOSS	emboss.open-bio.org	序列格式转换和基因组注释 ^[10] The european molecular biology open software suite ^[10]	
MG-RAST	metagenomics.anl.gov	宏基因组分析 ^[11] Automatic phylogenetic and functional analysis of metagenomes ^[11]	
R	r-project.org	统计分析、图形展示 Statistics and visualization	
Bioconductor	bioconductor.org	微生物组综合分析 ^[12] An integrated microbiome research platform ^[12]	
gcMeta	gcmeta.wdcm.org		

课程设置 4 课时实验课,开展基于 BLAST^[13]的序列比对(图 1 实验 I)和 MEGA^[9]的进化分析运算(图 1 实验 II),实现构建 16S rRNA 基因或者耐药基因系统发育树。其中进化树绘制实验被划分为 4 个子实验(图 2): (1) BLAST 搜寻同源序列; (2) 同源序列多重比较; (3) 选择适当进化模型推算进化关系; (4) 使用自建程序和在线工具 iTOL (网址: itol.embl.de)优化和美化进化树(如绘制无根树、标注 Clade, 17–18 课时和实验 II)。

微生物信息学辅助平台的介绍和实际应用使得学生有很好的收获感,对其后续的科学研究工作提供了巨大帮助。我们将持续丰富和扩展资源,并将其整合至课程学习网站中,以期更好地促进生物信息学课程的教学效果。

3 启发式教学方法在“生物信息学”课程中的应用

绝大部分微生物学相关专业研究生的计算机应用能力有限,“生物信息学”课程教学不能按照 Perl、Python 编程手段解决生物学问题的模式开展,更不能采用“满堂灌”方式介绍生物数据库和生物信息学方法的教学方式。我们主要采用启发式教学方式对本课程教学,具体措施如下:

3.1 引导性问题开篇,引入授课章节

各章节均以引导性问题开篇。主要利用日常生活问题、历史故事、自然现象和科研热点开篇引文,如介绍孟德尔利用豌豆育种结合统计方法发现遗传因子和遗传规律的故事,启发学生对基因组学知识的求知欲(第 3–4 课时)。

又如,我们在第 11–12 课时讲解局部和全局序列比对时,采取“梳子”的比拟来讲解“Alignment”的原理,让学生们理解“序列比对”实质是将同源序列保守和可变部分进行“对齐”展示。比对算法为了“梳理整齐”序列,以“-”的形式展示“Gap”实现对齐序列,以“空位”指代残基的差异性。

3.2 比较性介绍,注重演示和实践

通过前期引导,结合 QQ 交流群和组织师生

探讨的方式,教师搜集整理并分析归纳学生反映的教学及科研中的问题,对授课内容做出一些倾向性调整。课程继而制作形象化示意图或者引入贴近生活的实例,引导学生在学习过程中持之以恒,主动参与学习并通过微生物信息学平台进行实践。

通过比较性演示数据分析过程和输出结果,课程将信息解析手段与书本上知识点联系起来,让研究生切实体会到掌握技能并没有想象中那么困难。课程对比性介绍微生物组计划、抗生素耐药基因传播(第 1–2 理论课时)等问题,穿插讲解借助组学筛选和比较分析手段挖掘科学问题的案例(第 3–8 理论课时)。研究生继而运用数据库在个人电脑上实现在线检索和借助比对工具实现搜寻同源序列的差异(第 9–12 理论课时,实验 I),这一方式拉近了理论与实践的距离。

基因组注释作为本课程的重点,我们在讲解该章节时,以测序技术和序列分析的 Flash 演示原理、示意图展示输出图形化结果等启发性教学方式展开(图 3),贯穿本课程提升研究生分析数据能力的教学理念,并突出微生物信息学平台的作用。比如,不同于本科基础课程着重介绍一代 Sanger 测序方法,我们非常注重比较性地介绍第一、二和三代测序技术,在 13–14 课时中用动画介绍二代测序技术中“桥式 PCR 扩增”,使用“桥梁建设”与“桥式 PCR”相似的各自延伸、最终“合龙”的形象化比拟来增强研究生对知识点的理解与记忆,并帮助研究生了解测序技术的发展及不同技术所固有的缺陷。

3.3 结合前沿和经典,注重发现和创新

研究生课程教学的探索与实践本身是一个要求知识更新、紧扣科研动态的长期过程。授课教师依据并比较国内外高校生物信息学教学经验和当前微生物组学研究的迫切需求,理论课程在介绍 16S rRNA 基因可用于细菌分类时(图 1 专题 3)^[12,14],增添微生态学的研究进展实践操作

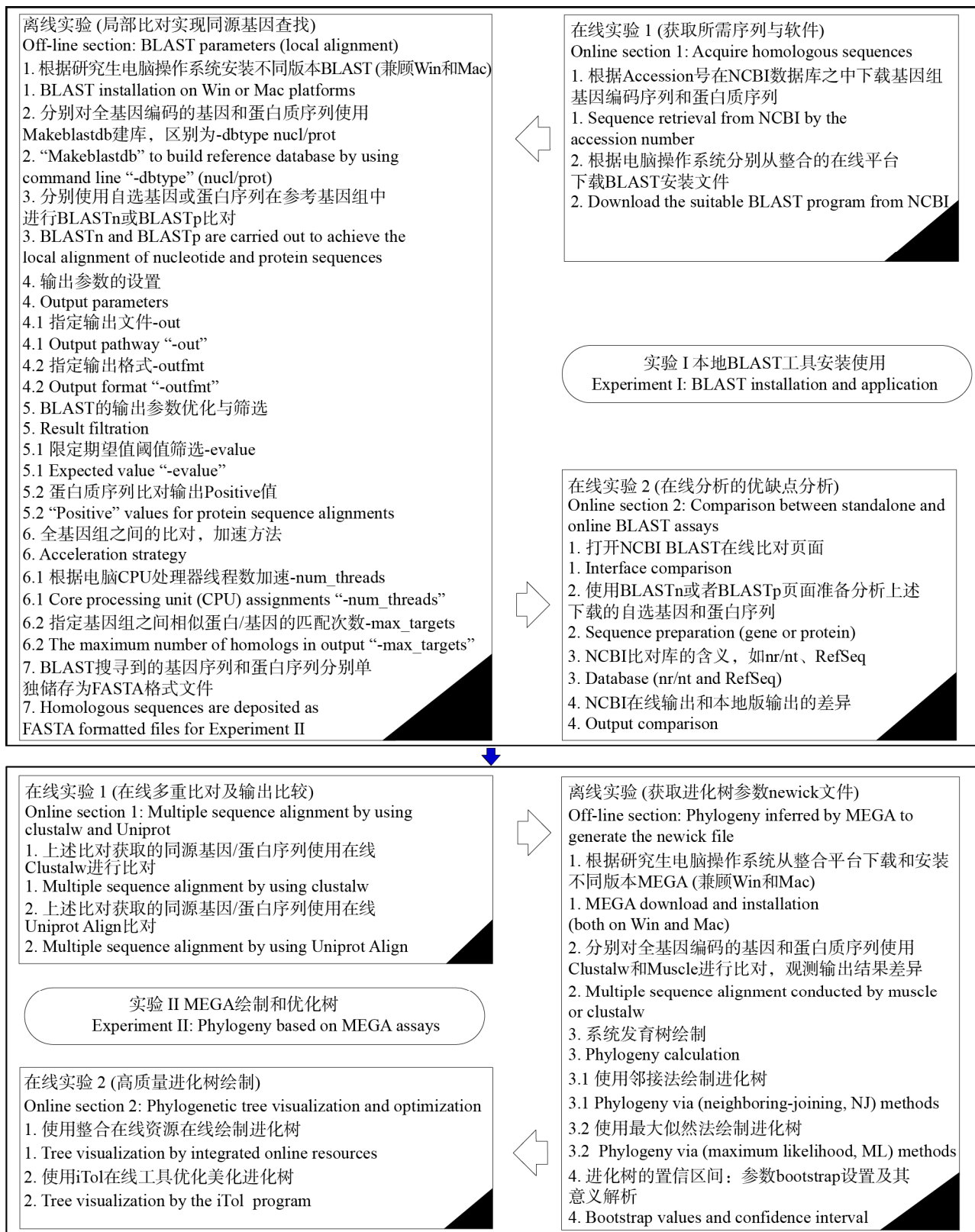


图 2 本文所涉及在线和离线相结合的序列比较分析实验

Figure 2 Self-customized interactive practice based on on-line and standalone comparative genomic approaches

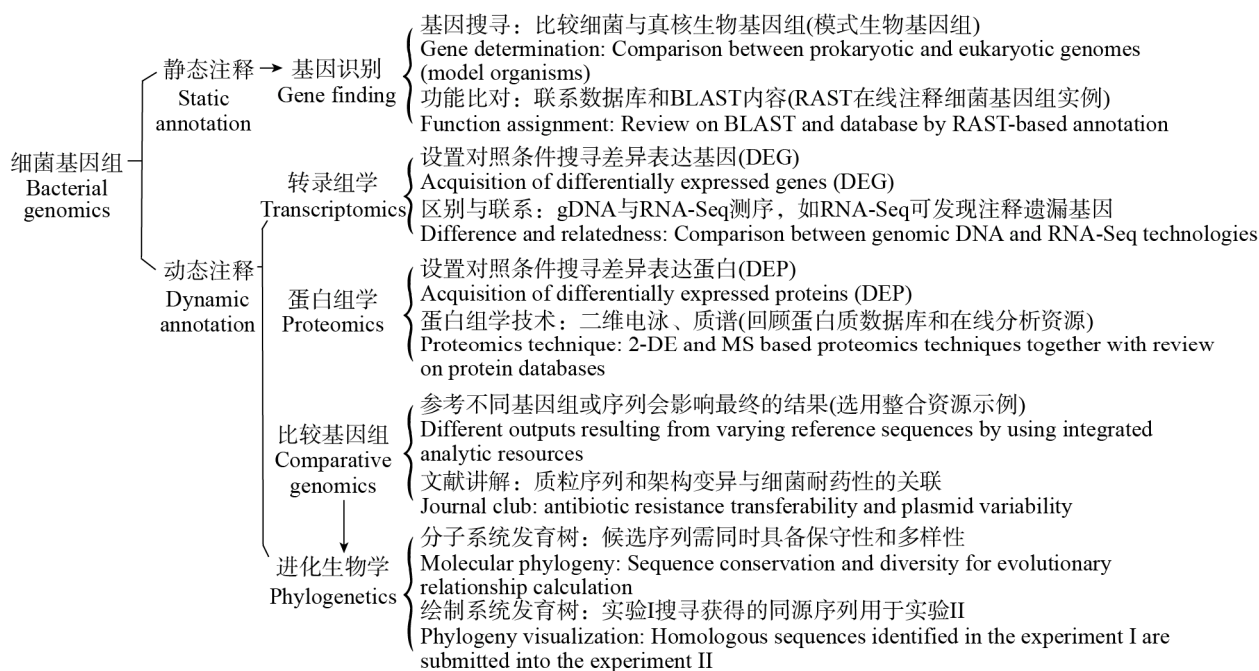


图3 生物信息学研究生课程教案设计(以细菌功能基因组注释为例)

Figure 3 Schematics of graduate classes for bacterial genome annotation

(R 语言)^[11-12] (第 19–20 课时)。这一改进有助于研究生深入理解细菌基因组、菌群结构及其互作等科学问题,促进分析能力和创新意识提升^[14]。

教师结合比较型教学的“启发式”设计始终贯彻于课程中,可增强研究生对“发现”的好奇心和收获感,有助于其创新能力的培养。比如,通过比较演示借助信息学平台注释细菌基因组过程中产生的输出文件(15–16 课时),学生们发现 Met 通常是蛋白质序列的第一个氨基酸残基,其对应的密码子往往是 ATG。学生们进一步通过基因序列之间的比较发现在细菌中 GTG、TTG、CTG 也可以作为“起始密码子”。此外,学生们会通过基因组比对发现某些功能未知的“新”基因在细菌中是特异或保守的,有助于其从遗传、传播角度解析基因“新颖性”。

4 改进评价考核方式

微生物信息学平台辅助教学有助于学生实践能力的提升,考核方式也需要做出适应性改变。我们在课程建设初期主要是注重知识的掌握,学

生课程成绩由笔试(70%)和平时成绩(30%)组成,研究生还是把更多精力用于死记硬背、寻求“标准答案”上。我们发现这一问题后及时改变考核方式,平时成绩和考试成绩各占 50%。平时成绩涵盖课前预习(20%)、课堂测试(30%)、回答问题和课后习题(20%)以及选题研讨(30%)等环节,需要研究生查阅大量文献资料和整理信息。学生使用信息学平台实现 NCBI 在线资源获取、比对序列和分析蛋白质功能作为课堂和课后作业计入平时成绩,提升了学生查阅和筛选资料信息的能力。在自行选题研讨环节,研究生分为 2–3 个小组以汇报探讨的方式介绍对这些课题的思考与理解。评分项包括:可行性(25%)、创新性(35%)、回答问题准确性(15%)以及语言表达流畅性(25%)。这种转变可促进避免出现考前学生死记硬背,课后少思考、不复习的应试模式,更多地锻炼了学生实验设计构思的全面性和深度。

平时表现分数评定更为细化、量化,强化了“过程考核”、促进研究生“融入教学”,促进平时和

卷面成绩评价标准的优化。期末考试笔试题型设计由以往的“选择题+填空题+名词解释+简答题”转换为“名词解释+论述题”。现有考题与传统“论述题”不一样的地方在于,我们更加强调用示意图的方式设计一个流程来进行数据分析。如“请设计一个分析流程(含分析工具)揭示特定蛋白质编码基因在细菌中的特征性分布”,这要求学生要熟练掌握 GenBank 获得目标基因、Uniprot 搜寻同源序列、序列比对程序 BLAST 和进化树推算工具 MEGA。这一方式是对课本上“相对割裂”知识点的综合考察,可以有效检验学生检索数据库、分析序列和设计试验方法等技能的全面性。名词解释和论述题在判分方面有一定的参考依据,但更多地呈现“言之有理,合理发挥”的特点。考卷中题目“请描述用于细菌分类的已知试验方法和生物信息学技术”,答案阐述要求研究生在学习过程中查阅文献、注重积累、独立思考,善于主动发现“基于多个保守基因 MLST 分型、全基因组比对鉴定核心基因组”等手段可用于种属鉴定(图 1 专题 4)。目前的考核方式强化了“过程考核”,有利于促进知识掌握和能力提升,尤其是对应用微生物信息学平台的能力培养有巨大促进作用。

5 课程教学效果

我校生物信息学研究生课程属于专业选修课,开设时间为研究生一年级第二学期。开设第一期仅有 3 人选课。但授课过程中我们注重选用和自建的微生物学信息辅助平台的应用和推广,注重教学方式的启发性和教学内容的实用性,研究生中口口相传,营造了较好的课程声誉,第一期后来还吸引了旁听生 5 人,这激励着我们持续建设和改进课程。第二期的选修研究生增加到了 14 人,旁听生 6 人;第三期的选修研究生达到了 27 人,旁听生 3 人,主要来自生物化学与分子生物学、微生物学两个硕士学位点的研究生。作为一门选修课程,选课人数呈现逐年递增态势,这也是对课程教师在教学过程中付出努力的一种肯

定。开设课程 4 年来,课程教师的“研究生课程学评教”分数始终在 94 分以上(排名居全校前 10%),课程连续 2 年获得浙江工业大学设立的研究生“优课优酬”教学奖励。学生们普遍反映“学到了新知识、新技能;授课方式很有特点;可转化为科研能力;会优先推荐生物信息课程给下一届学弟学妹”。

该课程的学习强化了研究生在微生物基因组的功能注释、基因进化分析、生态多样性描述等方面的技能。教师在课堂教学中注重结合微生物信息学平台实践,鼓励研究生直接将所学应用于其学位论文的科研工作,并取得了可喜的成果。2015 和 2016 级的 4 名选课学生已发表 4 篇关于细菌基因组分析的 SCI 论文^[15-18]。选课学生参加全国环境微生物学学术研讨会,其基于微生物信息学分析导向的科研成果均得到肯定,获得了会议优秀报告、优秀 Poster 等奖励。参加国际遗传工程机器设计大赛(iGEM)的学生(承担功能元件建模)获得了 2018 和 2019 年全球金奖。

6 结语

浙江工业大学的研究生生物信息学课程,结合工科大学的人才培养模式和微生物学相关专业的研究方向,注重微生物信息学平台(部分自建)在教学过程的应用演示和实践,结合课程设置优化、启发式教学方式的应用以及考核方式完善,增强了研究生处理微生物基因组数据的操作技能,促进了研究生研究能力和科研水平的提升,取得了很好的教学效果。

REFERENCES

- [1] Ma MY, Zeng CS, Xie ZY, et al. Exploration and practice of teaching reform for the bioinformatics experiment[J]. Biological Chemical Engineering, 2018, 4(2): 103-105,108 (in Chinese)
马明月,曾垂省,解增言,等. 生物信息学大实验教学改革的探索与实践[J]. 生物化工, 2018, 4(2): 103-105,108
- [2] Hu Y. Exploration of a new teaching pattern for bioinformatics[J]. Chinese Journal of Bioinformatics, 2018, 16(2): 72-75 (in Chinese)

- 胡杨.《生物信息学》课程教学模式探讨[J]. 生物信息学, 2018, 16(2): 72-75
- [3] Zhong L, Qiu LQ, Wu SJ, et al. Teaching reform of Metabolic Engineering course for improving the academic research and innovating ability of graduate students[J]. Microbiology China, 2012, 39(10): 1519-1523 (in Chinese)
- 钟莉, 邱乐泉, 吴石金, 等. 强化学术研究和创新能力的代谢工程课程教学模式研究和实践[J]. 微生物学通报, 2012, 39(10): 1519-1523
- [4] Li J, Tai C, Deng ZX, et al. VRprofile: gene-cluster-detection-based profiling of virulence and antibiotic resistance traits encoded within genome sequences of pathogenic bacteria[J]. Briefings in Bioinformatics, 2018, 19(4): 566-574
- [5] Li J, Yao YF, Xu HH, et al. SecReT6: a web-based resource for type VI secretion systems found in bacteria[J]. Environmental Microbiology, 2015, 17(7): 2196-2202
- [6] Liu M, Li XB, Xie YZ, et al. ICEberg 2.0: an updated database of bacterial integrative and conjugative elements[J]. Nucleic Acids Research, 2019, 47(D1): D660-D665
- [7] Galperin MY, Makarova KS, Wolf YI, et al. Expanded microbial genome coverage and improved protein family annotation in the COG database[J]. Nucleic Acids Research, 2015, 43(D1): D261-D269
- [8] Tanabe M, Kanehisa M. Using the KEGG database resource[J]. Current Protocols in Bioinformatics, 2012, 38(1): 1.12.1-1.12.43
- [9] Kumar S, Stecher G, Tamura K. MEGA7: molecular evolutionary genetics analysis version 7.0 for bigger datasets[J]. Molecular Biology and Evolution, 2016, 33(7): 1870-1874
- [10] Olson SA. EMBOSS opens up sequence analysis[J]. Briefings in Bioinformatics, 2002, 3(1): 87-91
- [11] Meyer F, Bagchi S, Chaterji S, et al. MG-RAST version 4-lessons learned from a decade of low-budget ultra-high-throughput metagenome analysis[J]. Briefings in Bioinformatics, 2019, 20(4): 1151-1159
- [12] Shi WY, Qi HY, Sun QL, et al. gcMeta: a Global Catalogue of *Metagenomics* platform to support the archiving, standardization and analysis of microbiome data[J]. Nucleic Acids Research, 2019, 47(D1): D637-D648
- [13] Johnson M, Zaretskaya I, Raytselis Y, et al. NCBI BLAST: a better web interface[J]. Nucleic Acids Research, 2008, 36(S2): W5-W9
- [14] Ma Y, Wang J, Hu YF, et al. Construction and analysis of co-occurrence network in the gut microbiome[J]. Acta Microbiologica Sinica, 2018, 58(11): 2011-2019 (in Chinese)
- 马越, 王军, 胡永飞, 等. 肠道微生物菌群共存网络的构建与分析[J]. 微生物学报, 2018, 58(11): 2011-2019
- [15] Zhang H, Zhao R, Huang CC, et al. Selective and faster nicotine biodegradation by genetically modified *Pseudomonas* sp. JY-Q in the presence of glucose[J]. Applied Microbiology and Biotechnology, 2019, 103(1): 339-348
- [16] Li J, Qian SL, Xiong L, et al. Comparative genomics reveals specific genetic architectures in nicotine metabolism of *Pseudomonas* sp. JY-Q[J]. Frontiers in Microbiology, 2017, 8: 2085
- [17] Yu ZL, Ma YT, Zhong WH, et al. Comparative genomics of *Methanopyrus* sp. SNP6 and KOL6 revealing genomic regions of plasticity implicated in extremely thermophilic profiles[J]. Frontiers in Microbiology, 2017, 8: 1278
- [18] Yu ZL, Ding YJ, Yin JH, et al. Dissemination of genetic acquisition/loss provides a variety of quorum sensing regulatory properties in *Pseudoalteromonas*[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2018, 19(11): E3636