

面向精准医学的组学概论课程建设和教学初探

梁亮, 晏贤春, 徐欣元, 赵晶, 韩骅*

(空军军医大学基础医学院生物化学与分子生物学教研室, 西安 710032)

摘要: 随着人类基因组计划的完成和分子生物学前沿技术的发展, 人们能够从整体角度获得生理状态或特定疾病环境下几乎所有生物学信息, 医学模式也逐渐向个体化的“精准医学”转变。为培养学生掌握组学的基本理论、基本知识及技术原理和应用, 了解组学发展动向和技术前沿、形成从整体水平认识生命现象、生命活动和生命本质的思维模式, 我校自2020年开始, 为已具备遗传学和分子生物学基础的四年制生物技术专业本科学生开设组学概论专业必修课。为达到教学目的, 我们设计了面向精准医学、涵盖理论讲授和实践教学的课程思路。理论课程兼具基础和前沿组学知识, 主要讲授不同层次分子组学的基本知识和基本技术原理; 以肿瘤组学为例系统讲解组学的医学应用; 以及组学技术在临床诊断、生物标志物研发、合成生物学等领域的拓展应用。同时, 为提高学习兴趣, 加深其对知识点的理解, 在理论课中进一步穿插了以学生为主体的面向最新组学科技和应用进展的自主学习与讨论课。实践教学内容则包含见习和实习两方面, 让学生实际体验到了组学技术的先进性和应用价值。该文就该课程的建设 and 教学进行初步回顾, 以促进和推广组学课程教学。

关键词: 组学; 生物技术专业; 课程建设

Construction and teaching practice of "an introduction to bio-omics" for precision medicine

LIANG Liang, YAN Xianchun, XU Xinyuan, ZHAO Jing, HAN Hua*

(Department of Biochemistry and Molecular Biology, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China)

Abstract: With the completion of the Human Genome Project and the development of cutting-edge technologies in molecular biology, clinical doctors can access most bio-information under the physiological state or specific disease conditions from a holistic perspective. The medical model has gradually shifted to individualized "precision medicine". In order to help students master the principles and applications of the omics technology, understand its advancing frontiers, and understand better the life phenomena from an overall perspective, our university has set up a required course of "An Introduction to Bio-omics" for undergraduate students of four-year biotechnology major who have experienced genetics and molecular biology since 2020. To achieve the teaching objectives, we have designed the curriculum covering theoretical and practical courses. The theoretical courses cover both basic and advanced omics knowledge, mainly teaching the basic knowledge and basic technical principles of molecular omics at different levels; systematically explain the medical applications of omics with oncology omics as an example; and omics technology in diagnosis, biomarkers, synthetic biology and other fields. Meanwhile, in order to motivate students in learning and deepen their

收稿日期: 2021-06-09

第一作者: E-mail: liliang2@fmmu.edu.cn

*通信作者: E-mail: huahan@fmmu.edu.cn

understanding of knowledge, the theoretical courses are accompanied by students-oriented autonomous learning and discussion oriented to the latest advances in omics science and technology. The practical teaching content includes two aspects, observation and practice, so that students can actually experience the advanced nature and application value of omics technology. This article conducts a preliminary review of the construction and teaching practice of the course in order to promote the teaching of omics course.

Key Words: omics; biotechnology major; curriculum construction

二十一世纪初,随着人类基因组计划的完成和分子生物学前沿技术的快速发展,人们有能力在一个特定的复杂生物体系,如一类细胞、一种组织中,同时获得某种特定类型的分子的全部性质信息,如全部的转录物、全部的mRNA、全部的蛋白质等。这一对复杂生物体系中分子的种类、数量、相互关系等性质进行全景式认识和描述的学科,就是生物学中的前沿学科——组学(omics)。在医学应用领域,单纯分析、干预单一分子往往无法正确地认识和解决面临的临床问题;而组学可以从整体的角度揭示特定疾病环境下所有的基因、蛋白质及其他分子的水平、功能、分子间相互作用等变化,进而选出关键靶点进行精准干预。因此,组学技术的进步推动了医学模式由“经验医学”“循证医学”向基于患者自身生物学信息和临床症状体征实施医疗决策的“精准医学”转变^[1]。

讲授组学相关知识,使学生在“精准医学”的时代要求下具有相关知识储备,在未来医疗相关从业人员的培养中具有举足轻重的地位。我校自2020年开始,为已具备遗传学和分子生物学基础的四年制生物技术本科学生开设涵盖理论讲授和实践教学的组学专业必修课。该课程名称为组学概论(An Introduction to Bio-omics),课内总共50学时,其中理论讲授36学时(含考试2学时)、实践8学时,自主学习与讨论6学时,于第三学年的第一学期实施。

1 组学概论课程建设

作为一门新兴学科,组学概论课程的建设需要从基础做起。课程的建设内容包括教学大纲的确定、教材和参考书目的编选、教学计划的制定、教案的编写、试题库的建设、教学效果的评

价和教学文档的收集整理等。下面简要介绍我们在组学概论课程建设方面的具体内容。

1.1 教学目标

对组学概论的学习,在知识层面上,使学员掌握组学的基本概念、基本理论和基本技能,了解组学的发展现状、发展方向和研究方法;在能力层面上,理解如何从组学水平解释生命现象,用组学技术解决与生物技术、人类健康相关的实践问题;在课程思政层面上,培养严谨求真的科学态度和诚信务实的工作作风,培养系统的辩证唯物主义世界观和方法论,为后续深入学习相关基础医学课程奠定基础。

1.2 教学内容

组学是基于技术进步成长起来的新兴学科,其内容丰富,发展迅猛,新知识、新概念层出不穷。因此本课程的教学内容兼顾学科特点和学生知识面,包含基础和前沿的分子生物学知识,并涉及大量的多学科整合和学科交叉知识。目前,我们的组学概论课程内容主要分四个单元,分为理论和实践课程:第一单元是组学总论,包括基本研究方法和不同层次分子组学的基本知识的介绍,让学生了解组学“是什么”;第二单元是以人类面临的最为严峻和复杂的疾病——肿瘤为例,讲解人类重大疾病的组学特征及其在疾病发生发展机制和临床实践中的意义,让学生理解组学能“做什么”;第三单元是组学技术的拓展应用,包括组学技术在产前诊断、个体识别、合成生物学等方面的应用,通过这两个单元的学习,让学生了解组学技术“怎么用”。四是组学实践,学生通过见习和实习,用所学知识解决实际问题,近距离甚至零距离地了解组学“怎么做”。具体教学内容和课时安排见表1。

表1 组学概论课程安排

模块	授课内容	学时
总论	绪论: 从分子生物学到分子组学	2
	人类基因组结构	4
	人类表观遗传组和转录组	2
	人类蛋白质组	2
	宏基因组学和微生物生态	2
	组学方法: 高通量技术与生物信息学	2
	自主学习与讨论(1): 基因测序技术	2
肿瘤组学	肿瘤基因组突变	2
	肿瘤表观遗传组学	2
	肿瘤非编码RNA组	2
	肿瘤蛋白质组和代谢物组	2
	肿瘤药物基因组学	2
	自主学习与讨论(2): 肿瘤的遗传易感性	2
组学技术应用	组学与产前诊断技术	2
	组学与个体识别技术	2
	组学与生物标志物技术	2
	组学技术与合成生物学	2
	组学技术与生物安全	2
	自主学习与讨论(3): 合成生物学	2
实践	见习一、血清蛋白质组检测	2
	实验一、唾液DNA提取	2
	实验二、唾液DNA检测基因多态性	2
	实验三、细胞外囊泡ncRNA的检测	2
考试		2

1.3 教材选用情况

教材是课程标准的具体化,是教师和学生完成教学活动的主要参考书。虽然各组学的专著和教材有很多,如《基因组学》《蛋白质组学》《代谢组学》等,但尚无适合本课程教学内容的涵盖各组学的参考教材。因此,一方面,我们在首轮授课时即组织各位教师积极编写讲义;另一方面,选择第4版《基因组学》(杨金水主编,2019年高等教育出版社出版)作为基本教材,该书内容简明扼要,侧重于基因组学的基本概念、理论和方法^[2,3]。此外,我们还使用第4版《医学分子生物学实验技术》(韩骅、高国全主编,2020年人民卫生出版社)作为主要参考书^[4]。该书涵盖基本组学技术在内的分子生物学技术的基本原理、主要用途和主要流程,新版又在内容上增加了基因编辑、合成生物学、细胞外囊泡研究等研究技术前沿,反映了当前生物化学与分子生物学研究以及组学技术的热点需求。

1.4 课程考核

本课程的考核方式分为形成性考核和终结性考核两部分。形成性考核分布于教学过程,考核目的主要是考察学生的学习参与度、教学活动的

完成度。考核形式分为自主学习与讨论表现和实践课表现。自主学习与讨论采用小组汇报形式(详见2.1),教师根据文献阅读讲解的正确性、演讲表现、幻灯制作水平和讨论表现打分,小组成员均可获得相同的分数;实践课表现则从实验报告完成情况和课堂实验情况两方面评分。

终结性考核在课程结束时,主要用于评价本门课程的总体学习效果,采用闭卷、笔试的方式进行。

2 组学概论教学特色与经验

2.1 组学概论教学特色

2.1.1 在理论课中设置“自主学习与讨论”环节

在“总论”“肿瘤组学”和“组学技术应用”3个单元的理论讲授完成后,我们分别设置了3次2学时的自主学习与讨论课。目的是让学生通过自主阅读和讲解教师推荐的*Nature*、*Science*、*Cell*等顶级期刊的相关权威文献,了解每单元介绍的组学基本知识和技术方法的实际应用(文献一般是在绪论课即公布,以期给予学生充分的阅读和准备时间)。如在“肿瘤组学”单元最后的自主学习与讨论,教师推荐的文献是关于通过组学研究

手段开展的肿瘤发病机制或临床诊疗等研究进展。学生通过小组合作的形式,进行文献的阅读、幻灯的制作和最终的限时演讲和讨论。在该过程中,教师的角色只是引导和启发,并根据文献阅读讲解的正确性、演讲表现和讨论表现等打分,作为形成性考核成绩之一。让学生自己阅读、讲解文献,拓宽了学生的视野,也提升了其学习的主动性,使其将课堂所学组学方法技术更好地内化。

2.1.2 在实践课采用“基于学生自身体验”的教学模式

第四单元是组学实践,即让学生通过观摩(见习)和操作(实验),让学生利用所学组学知识“学有所用”地解决实际问题。考虑到饮酒在包括大学生在内的成年人中的普遍性,且酒精的耐受性可以简单地通过面色潮红、相关行为变化来评估,我们在组学概论实践教学中,将个体酒精敏感性基因检测作为其中的一项实验(实验二、唾液DNA检测基因多态性)。而该检测的理论依据既是基因组学的基础知识,又是肿瘤药物基因组学的实际应用——乙醇脱氢酶(ADH)和乙醛脱氢酶(ALDH)的基因多态性是导致不同个体酒精耐受性差异的原因。该实验基于学生自身的饮酒体验,非常容易引起学生的共鸣和兴趣,因此,学生学习的积极性和参与度非常高。

2.1.3 组学概论课程是系统生物学学习的前奏

人体作为一个有机整体,各个系统之间存在着错综复杂、密不可分的关联。研究孤立分子、细胞、组织甚至器官对于整个机体的变化难以得到有效结果。多学科、多系统的交叉是未来医学发展的方向。系统生物学以整合理念为核心,是通过整合各种组学数据从而解析复杂的生命过程,揭示生命活动本质规律的学科。系统生物学的基础是各种组学数据的生成。通过本课程的学习,学生可完整地掌握各种组学技术的原理、应用及其发展动态,了解描述一个生命系统的所有要素所要求的技术基础,为以后系统生物学学习奠定基础。

2.2 组学概论教学经验与学生反馈

组学本身是基于实践的学科,且授课对象是

已经开始专业课学习并为后续实习做准备的大学三年级的四年制生物技术专业本科生。因此在教学过程中,需要多手段多层面“加强”学生实践能力。

首先,通过大课讲授,在基础层面加强学生实践所需知识储备。即不仅向学生介绍组学理论知识,更向学生提供组学相关的技术应用。例如,在“人类基因组的结构与功能”一章(2次课),我们一方面讲授人类基因组的一般结构特征和功能,另一方面则重点讲解了“散在重复序列与人类疾病的关联”“串联重复序列在个体鉴定中的应用原理”“ENCODE计划采用的基本技术的原理和应用价值”“SNP和单倍型的检测技术和应用”等实用性内容。这些内容可以帮助学生更好地完成后续的实习学习。

其次,通过“自主学习与讨论”,在前沿层面拓宽学生实践视野。即通过阅读前沿文献让学生先进行“观战”,让学生看到“组学能做什么、是怎么做的”,从而激发学生学习的积极性,培养学生运用所学组学基础知识解决实际问题的能力。

最后,通过实践,在实际应用层面锻炼学生实践能力。实践单元又分为见习和实习2类,共4次课,第1次是血清蛋白质组的检测,是我科室采用质谱技术为临床患者进行的蛋白质组学检测。考虑到操作难度和临床诊断准确性,故设置为见习课。通过教师讲解和实际观摩,让学生近距离地了解服务于诊疗的组学技术应用。后3次为学生动手的实验课,从自身饮酒体验出发,进行个体酒精敏感性基因检测。实验可以让学生“参战”,近距离甚至零距离地锻炼其实践能力。

在课程结束时,通过调查问卷我们了解到学生的主观感受反馈,约95%学生对教学非常满意,现摘录部分学生反馈意见如下:学生1“我觉得在组学课上学到了很多新知识,开阔了我的视野”;学生2“很喜欢自主学习课,自己的文献阅读能力和演讲能力都有提升”;学生3“酒精基因检测很有趣,是我最投入的一次实验课”。学生的肯定给予我们前进的动力,在教学中我们还要不断反思总结,以期让学生学有所获。

3 组学概论教学的思考与展望

首先, 虽然我们初步完成了四年制生物技术专业本科生的组学概论课程建设, 但教材建设仍亟待完成、距离建设成熟的课程体系仍需做大量工作。其次, 组学是基于分子生物学研究方法迅猛发展而发展起来的新兴交叉学科, 其研究手段通常为高通量实验方法, 实验结果往往数据量庞大, 需要借助于强大的生物信息学的理论和手段进行分析。基于这一特点, 组学教学中应进一步加强生物信息学的课堂教学和实战演练。对于有教学资源 and 条件的院校, 可以考虑开设专门的生物信息学课程。

再次, 组学概论是一门基于技术和实践的课程。无论是课堂教学还是实践教学, 都涉及到教学实例的选定。我们最近的一项研究表明, 选择与学生切身体验相关的课堂实例对于提高课堂教学效果具有一定的促进作用^[5]。如何在有限的实验场地、仪器设备和经费条件下, 选择学生有机会切身体会、参与实践的教学实例, 是一个值得思考的问题。

最后, 整体论和还原论都是人类看待世界的哲学观点, 具有不同特点。整体论注重事物的完整性、全面性和复杂性; 而还原论与整体论相反, 认为复杂系统可以通过其各个组成部分的行为及其相互作用来加以解释。还原论方法也是迄今为止自然科学研究的最基本方法。生命体本身就是开放的复杂巨系统, 如何完整、准确地认识生命, 以达到保护生命的目标, 是巨大的科学挑战。组学概论教学内容从整体上把握组学的研究

内容和方法, 有助于同学们的宏观学习和认知; 也利用还原论的知识结合具体实例(如肿瘤)引领学生进行深入学习。值得注意的是, 组学的核心是基因组学^[6], 其涉及的根本问题是遗传学的基因型与表型的关系问题。在遗传学教学中简单、过分强调基因型对表型的影响, 会导致基因本质主义(essentialism)倾向^[7]。这不仅不利于学生准确掌握相关知识, 还会带来伦理学、哲学乃至世界观等方面的思政问题。因此, 在授课过程中, 教师应该予以正确导向, 通过多组学技术融合等角度, 指导学生正确认识基因和环境对于表型的综合作用, 并加强相关伦理学知识教育, 以帮助学生树立正确的世界观、人生观、价值观。

参考文献

- [1] Bahcall O. Precision medicine. *Nature*, 2015, 526(7573): 335
- [2] 杨金水. 基因组学(4版). 北京: 高等教育出版社, 2019
- [3] 陈艳炯, 朱莉, 官方霖, 等. 医学研究生的基因组学课程建设和教学初探. *医学教育研究与实践*, 2017, 25(6): 889-892
- [4] 韩骅, 高国全. 医学分子生物学实验技术(4版). 北京: 人民卫生出版社, 2020
- [5] Liang L, Yan XC, Cao XL, et al. A student experience-based teaching to improve the understanding of genotype-phenotype relationship in classroom teaching of medical genetics. *J Biol Education*, 2021, : 1-11
- [6] 张擎, 郑凌伶. 基于整合互联网优势资源的基因组学课程教学新模式. *教育教学论坛*, 2020, 11(46): 147-149
- [7] Heine SJ, Cheung BY, Schmalor A. Making sense of genetics: the problem of essentialism. *Hastings Center Report*, 2019, 49: S19-S26