

教学

类比法在生物化学分子结构教学中的应用

王琪琳*, 王圣惠, 黄会明, 王艳婷

(聊城大学生命科学学院, 聊城 252000)

摘要: 类比法是一种重要的科学思维方法, 其基于已有知识或者现象, 推演出新知识可能的特点。类比法由浅入深, 有助于触类旁通并迁移所学的知识。生物化学是生命科学领域的专业必修课程, 涉及众多的生物有机分子及复杂的代谢反应, 抽象难记, 是学习难度较大的课程之一。授课教师结合多年的生物化学教学实践和经验, 基于学生熟悉的简单的分子结构或者反应历程, 探讨类比法在生物化学分子结构教学中的应用。教学实践表明, 类比法对于培养学生逻辑思维、创新能力和学习兴趣非常有益。

关键词: 生物化学; 类比法; 分子结构; 迁移能力

Application of analogy method in Biochemistry teaching on molecular structures

WANG Qilin*, WANG Shenghui, HUANG Huiming, WANG Yanting

(College of Life Sciences, Liaocheng University, Liaocheng 252000, China)

Abstract: Analogy is an important method of scientific thinking, based on the existing knowledge or phenomenon, to deduce the possible characteristics of new knowledge. From the simple to the deep, analogy method is favorable to acquire and master new knowledge, and to transfer the knowledge learned. Biochemistry is a compulsory course in the field of life science and involves many biological organic molecules and complex metabolic reactions that are difficult to remember. Therefore, Biochemistry is also considered as one of the most difficult courses to learn for undergraduates. In accordance with many years of Biochemistry teaching practice and experience, the instructors elaborated the application of analogy method in Biochemistry teaching on molecular structures, based on simple molecular structures or reaction processes that undergraduates are familiar with. The teaching practice shows that analogy is very beneficial to cultivate undergraduates' logical thinking, creative capability and learning interest.

Key Words: Biochemistry; analogy method; molecular structure; migration ability

生物化学是从分子水平研究生物体的分子结构、理化性质、生物功能、代谢反应及调控等。由于生物化学涉及众多的分子结构, 代谢反应复杂, 与化学学科密切相关, 给化学基础比较薄弱或者新高考改革下没有选学化学的学生带来了困

惑。基于上述情况, 在生物化学教学中采取不同的教学方法和策略, 如类比法、启发式、探究式及案例式教学等; 把日常生活中与生化相关的事例和现象融入混合式教学, 让学生切实感受到生物化学与我们的生活息息相关, 而不是繁杂的分

收稿日期: 2024-04-08

基金项目: 2023年度聊城大学本科教改项目; 山东省研究生教育优质课程建设项目(SDYKC20187); 山东省混合式一流课程项目

*通信作者: E-mail: wql@lcu.edu.cn

子结构和抽象的化学反应。模块化整合和纳新教学内容让学生获得阶段性学习成果的快感(对于基础差的同学这一点非常重要),从而提升学生的学习兴趣和学习技巧。

类比法是一种通过比较相似事物或现象,根据两个对象的已知相似性,把一个对象已知的特性推演到另一个对象上,从而获得对后一对象的新知识的逻辑方法^[1,2]。在生物化学教学中,类比法是建立在学生已有熟悉的知识基础上的教学方法,能够增加学生对所学新知识的熟悉感,减弱对较难专业内容学习的抵触,减缓或者消除对复杂的生物有机分子的“恐惧感”或者不喜欢;并慢慢建立学习自信,逐步构建良好的认知结构,提高对所学知识的迁移能力。

蛋白质、核酸、糖类和脂类是生物化学研究的主要内容。掌握其中一些重要生物有机分子的结构,对于整个生物化学内容的理解和掌握非常重要。为了更好地提升学生的学习兴趣 and 达成教学成效,我们采用类比法教学,按照从简单到复杂的思维逻辑,讲授四大类生物分子的结构和特点。

1 氨基酸侧链结构的类比法教学

组成蛋白质的20种氨基酸,从侧链R基团结构来看,最简单的是甘氨酸,其次是丙氨酸。丙氨

酸侧链仅含有一个甲基(-CH₃)。也就是说,从丙氨酸开始,氨基酸的侧链结构开始变得复杂,形成了不同结构和功能的其他18种氨基酸。20种氨基酸分子结构的学习和掌握,对大部分学生特别是化学基础比较薄弱的学生而言是一个挑战。结合多年的教学实践,我们提出了基于丙氨酸的氨基酸结构的教学方法^[3],把丙氨酸作为其他氨基酸的结构母体,其侧链甲基(-CH₃)上的一个H原子或者两个H原子被其他基团取代,可以形成不同的氨基酸(图1)。相似的功能基团,如-OH和-SH、-COOH和-CONH₂、丙基和异丙基、苯环和酚环等,在学习时进行类比记忆。

天冬氨酸和谷氨酸是两种酸性氨基酸,其侧链上均含有一个羧基(-COOH)。天冬氨酸和谷氨酸的侧链羧基(-COOH)氨基化之后形成天冬酰胺和谷氨酰胺。天冬氨酸也可以认为是丙氨酸侧链甲基(-CH₃)上的一个H原子被羧基(-COOH)取代之后形成的氨基酸,谷氨酸比天冬氨酸在侧链上多一个亚甲基(-CH₂-)。基于丙氨酸,再通过侧链结构的类比,可以很好地掌握这四种氨基酸的分子结构(图2)。功能上,两种酸性氨基酸R侧链羧基(-COOH)在生理pH条件下解离带负电荷,可以形成离子键、螯合金属离子或者参与酸碱催化;天冬酰胺和谷氨酰胺的R侧链酰胺基团(-CONH₂)可以参与氢键的形成

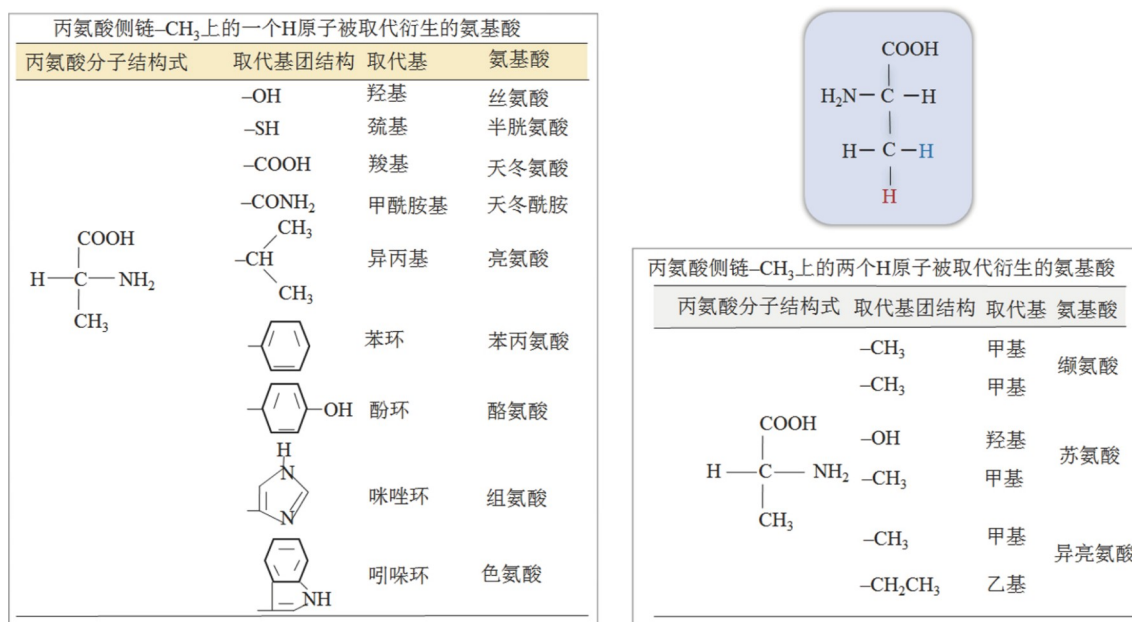


图1 基于丙氨酸侧链的其他氨基酸的侧链结构^[3]

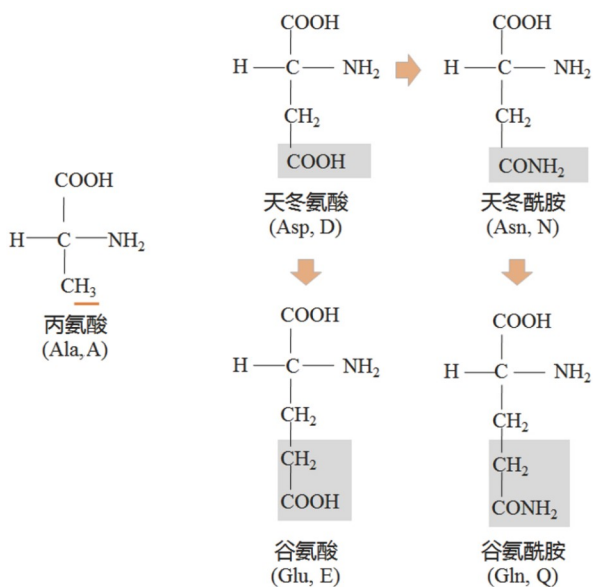


图2 天冬氨酸、谷氨酸及其氨基化氨基酸^[3]

以及在代谢过程中作为氨基的供体。

20种氨基酸中有3种氨基酸(甲硫氨酸、精氨酸、赖氨酸)的侧链R相对较长,可以把这三种氨基酸放在一起进行类比学习,也可以认为是丙氨酸侧链甲基(-CH₃)上的一个H原子被不同基团取代形成的。甲硫氨酸侧链结构中含有一个特殊的甲硫基团(-S-CH₃)和2个亚甲基(-CH₂-),精氨酸侧链结构中含有一个胍基[-NHC=NH(NH₂)]和3个亚甲基(-CH₂-),赖氨酸侧链结构中含有一个ε-氨基(ε-NH₂)和4个亚甲基(-CH₂-),此处可以强调一下三种氨基酸侧链亚甲基(-CH₂-)的2-3-4的个数。赖氨酸的亚甲基(-CH₂-)个数最多,其长长的柔性侧链可参与多种辅酶如磷酸吡哆醛、生物素和硫辛酸等的生物学功能。

脯氨酸是一种亚氨基酸,其侧链结构也可以看作是丙氨酸侧链甲基(-CH₃)上的一个H原子被正丙基(-CH₂-CH₂-CH₃)取代,但是从化学特性上非常类似于缬氨酸、亮氨酸或者异亮氨酸的侧链。所以,从“经济原则”和生物进化的角度(帮助学生理解,是否为氨基酸进化机制有待考证)分析,侧链正丙基(-CH₂-CH₂-CH₃)通过与α-NH₂脱氢环化,使得脯氨酸变成唯一的亚氨基酸并具有特殊的功能^[3]。这样通过类比,可以大大降低学生对20种氨基酸繁杂结构的“恐惧感”。

氨基酸的结构与分类内容比较多且比较重要,

但由于教学学时有限,在教学设计时,先让学生预习教材相关内容或者教学视频,然后基于学情重点讲授哪些氨基酸,而不是泛泛讲解。另外,在该部分内容后,我们有一个特殊氨基酸结构与功能的小视频,让学生逐步理解其分子结构与功能是高度统一的,而不是只讲分子结构。

2 嘌呤和嘧啶碱基的类比法教学

五种碱基A、G、U、C和T参与形成核苷、核苷酸以及核酸等,有效掌握其分子结构对于理解氢键的形成、核苷酸的等电点、核苷酸的分解与合成代谢以及核苷酸代谢之间的相互联系等非常有帮助^[4]。但是,两种嘌呤和三种嘧啶碱基的结构非常相似,学生容易混淆。实际上,两种嘌呤和三种嘧啶碱基都是在嘌呤环和嘧啶环的结构基础上衍生的。嘧啶环与苯环非常相似,苯环的结构比较简单(六元共轭环),学生在高中或者大学化学中都学习过。因此在教学中,采用基于苯环结构的类比方法,在教学设计上先学习嘧啶环,再学习其他嘧啶衍生物。

尿嘧啶U是在嘧啶环的C2位、C4位上分别连接一个羰基氧;胸腺嘧啶T比尿嘧啶U仅在C5位上多了一个甲基(-CH₃),因此U和T都能与腺嘌呤A进行碱基配对。将胞嘧啶C与尿嘧啶U结构进行类比,其区别是C在嘧啶环的C4位上有一个氨基取代基(-NH₂)。胞嘧啶C脱去氨基(-NH₂)后可变成尿嘧啶U, U(在三磷酸水平UTP)结合一分子氨基(-NH₂)后可以转变为C(CTP)。尽管U和T都能与腺嘌呤A进行碱基配对,但是在DNA结构中用T而不用U,是因为胞嘧啶C的自发脱氨基会形成尿嘧啶U,而在DNA中出现的U可以通过修复机制去除(RNA一般不会)。这样,就可以大大降低遗传信息传递过程中的出错几率,让学生在结构、代谢和遗传信息传递上初步建立U、T和C三种嘧啶之间的联系(图3)。

嘌呤环结构是由嘧啶环和咪唑环组合形成的含氮杂环,咪唑环在组氨酸的结构中已经学习过。在嘧啶环、咪唑环的结构基础上,通过类比法学习嘌呤碱基。腺嘌呤A在嘌呤环C6位上有一个氨基取代基(-NH₂),鸟嘌呤G的嘌呤环C6位上是一个羰基氧, C2位上是一个氨基取代基(-NH₂)。对鸟嘌呤

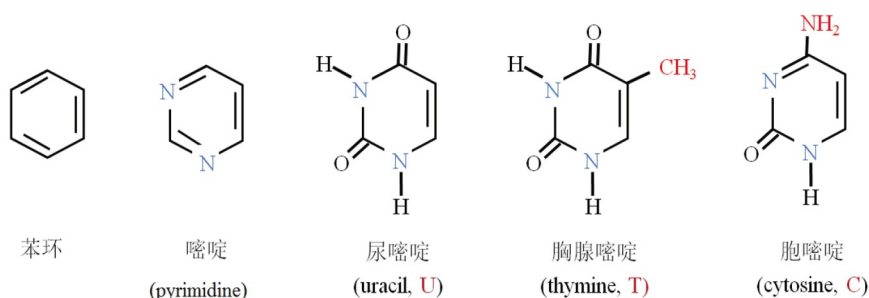


图3 苯环与嘧啶碱基的分子结构

G的结构, 学生容易混淆羰基氧和氨基取代基的位置, 在教学中, 可以把鸟嘌呤C6位上的羰基氧原子形象地比喻为小鸟的脑袋, 位于六元环的正上方(图4)。

基于苯环→嘧啶环→嘌呤环→碱基的类比法教学, 从简单到复杂, 可以大大增加学生对所学内容的熟悉感, 提高学生的学习兴趣和 Learning 成效。

3 单糖分子结构的类比法教学

葡萄糖是非常重要的单糖。葡萄糖及其衍生物作为基本组成单元参与多种寡糖和多糖的形成。葡萄糖是一个多羟基醛: 六碳糖, 含有四个手性碳原子, 存在链式和环式结构(链式→环式, C1也变为异头碳、手性碳), 每一个手性碳原子上的羟基(-OH)都有一定的构型。因此, 学生在葡萄糖的链式结构、环式结构以及葡萄糖的同分异构体和差向异构体学习时, 对羟基(-OH)的构型会容易混淆。这也是一个教学难点。

在教学中, 先让学生熟练掌握葡萄糖的链式结构, 四个手性碳原子C2、C3、C4、C5上连接的羟基位置(D-构型位于手性碳原子右侧, L-构型位于左侧)分别是: 右左右右(在这里教师和学生可以通过肢体动作, 强化教学内容)。环化时, 葡萄糖的

半缩醛羟基可以形成两个异头体: α -异头体和 β -异头体。 α -异头体的羟基位于吡喃环的下面(在链式结构中, 位于右侧的羟基在环化结构中位于环的下面。此处葡萄糖C6位的-CH₂OH位于吡喃环的上方)。因此, 在葡萄糖吡喃环结构中, 包括C1位的 α -异头体半缩醛羟基和C2、C3、C4连接的羟基位置分别是: 下下上下(图5)。

甘露糖、半乳糖分别是葡萄糖的C2位和C4位的差向异构体; 果糖是酮糖, 与葡萄糖是同分异构体。采用类比的方法, 基于葡萄糖的链式和环式结构特点, 其他单糖和葡萄糖的衍生物, 如氨基化、硫酸化单糖的分子结构, 学生可以很容易理解并轻松地掌握。

4 鞘氨醇、磷脂以及糖醇解三碳分子结构的类比法教学

甘油、鞘氨醇是脂肪和磷脂结构中两种重要的醇。甘油也称为丙三醇, 结构比较简单, 大多数学生可以轻松地掌握; 鞘氨醇结构的学习则有点难。在教学设计中, 鞘氨醇结构的学习放在脂肪和甘油磷脂之后, 通过类比方法, 在甘油、甘油磷脂的结构基础上学习鞘氨醇。鞘氨醇可以看做甘油的衍生物, 甘油分子中, 中间碳原子上连接

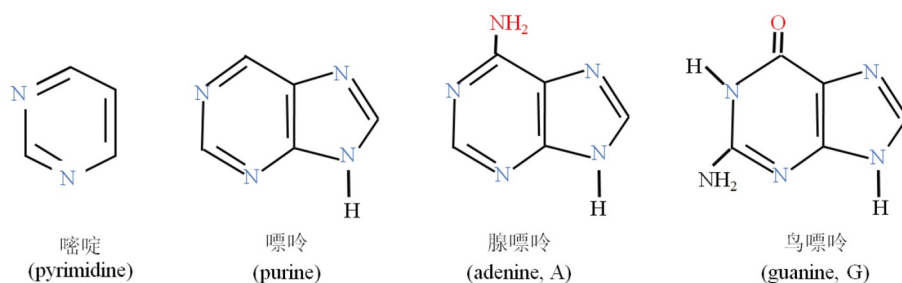


图4 嘧啶环与嘌呤碱基的分子结构

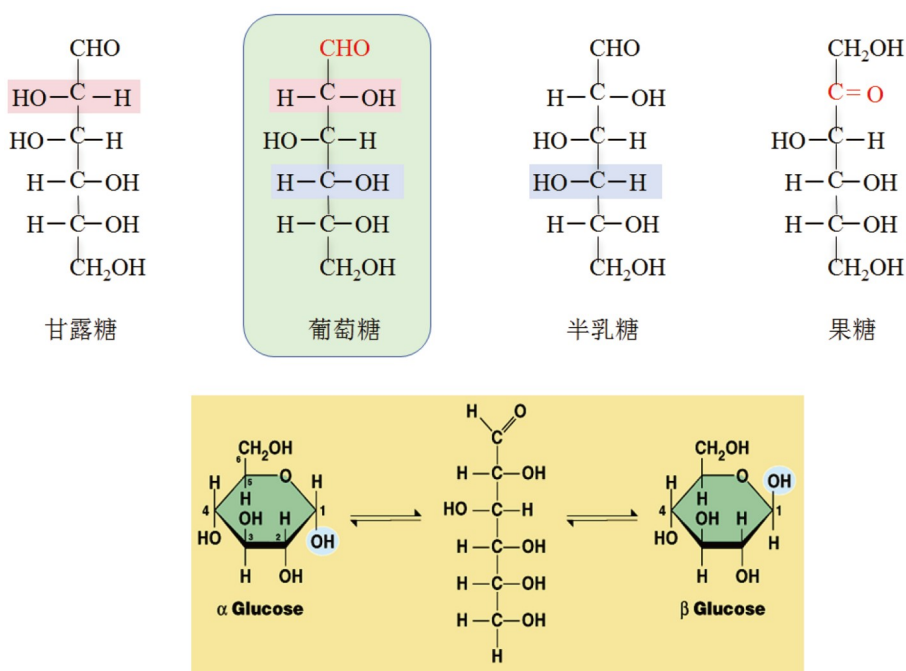


图5 葡萄糖链式、环式结构及其异构体

的羟基被氨基取代, 末端碳原子上连接的一个氢原子被一条含有15个碳原子的不饱和烃长链取代, 在功能上类似一个脂肪酸的烃长链(图6)。鞘氨醇中的氨基与一分子脂肪酸脱水缩合形成的神经酰胺(通过酰胺键与一分子脂肪酸结合, 而在甘油磷脂中甘油中间碳原子上的醇羟基与脂肪酸形成酯键)在结构和功能上类似于甘油二酯。

同样, 对于某些磷脂的结构, 如磷脂酰丝氨酸、磷脂酰乙醇胺和磷脂酰胆碱等, 学生初学也可能感觉比较复杂。在教学中, 首先基于学生比较熟悉的脂肪的分子结构进行阐述, 先讲授磷脂酸: 磷脂酸的分子结构是脂肪分子中与甘油末端醇羟基结合的脂肪酸被磷酸取代而形成的(图7)。然后, 在磷脂酸结构基础上, 磷酸基团再与含有羟基的物质(如丝氨酸、乙醇胺、胆碱、肌醇和甘

油等)结合形成一大类磷脂。也可以通过类比的方法, 建立磷脂酰丝氨酸、磷脂酰乙醇胺(脑磷脂)和磷脂酰胆碱(卵磷脂)这三种磷脂分子以及它们分子结构之间的联系, 如丝氨酸脱去羧基形成乙醇胺, 乙醇胺再经甲基化修饰, 可形成胆碱(图7)。这样, 通过拆分、类比法教学, 学生从化学本质上清楚了磷脂的形成机制, 有关磷脂的内容就变得简单了。

在代谢部分, 也涉及众多的分子结构和代谢反应。糖酵解、三羧酸循环和脂肪酸的 β -氧化, 是生物化学代谢部分的重要基础内容。在初学该部分内容时, 学生也反馈分子式多, 代谢反应复杂, 抽象难学难记。基于前面的教学成效, 把相关内容进行归纳分析, 也适合采用类比教学法。

糖酵解是分解代谢部分最先讲解的代谢途径,

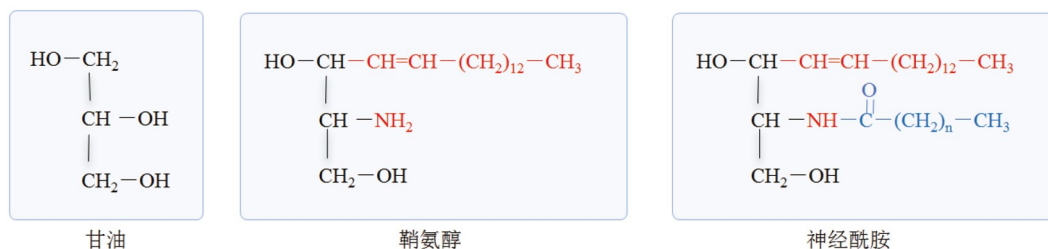


图6 甘油、鞘氨醇和神经酰胺的分子结构

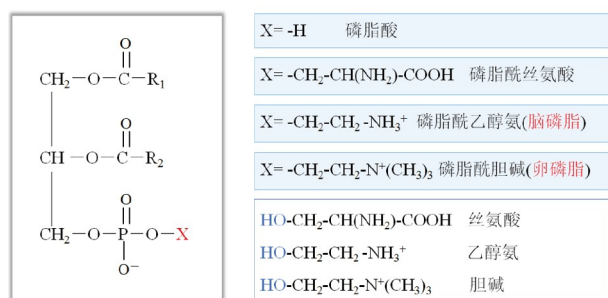


图7 四种磷脂的分子结构及其取代基X对应的物质

包括十步反应，十个中间物。首先由一分子葡萄糖经过磷酸化、异构化、再磷酸化形成1,6-二磷酸果糖，然后裂解形成两个三碳糖——三磷酸甘油醛和磷酸二羟丙酮，然后是7个不同的三碳化合物分子的转化。所以，在糖酵解内容学习中，理解并掌握三碳化合物分子的结构及特点，对于掌握糖酵解途径、糖异生以及物质的相互转化非常重要。

在教学设计中，基于学生熟悉的甘油的分子结构，采用类比法，先让学生学习甘油醛和甘油酸，3-磷酸甘油醛和3-磷酸甘油酸的结构就迎刃而解；然后在丙酮的分子结构基础上，学习丙酮

酸、烯醇式丙酮酸和二羟丙酮，最后把这些物质与糖酵解途径中的磷酸二羟丙酮、磷酸烯醇式丙酮酸结合起来(图8)。同时，再结合糖酵解历程中酶的催化特点，糖酵解途径中7个三碳化合物的结构和反应就可以快速轻松地掌握。

5 三羧酸循环中间物分子结构的类比法教学

三羧酸循环是生物化学代谢反应的枢纽，包括8步反应和8个中间产物：六碳的柠檬酸和异柠檬酸，五碳的α-酮戊二酸和四碳的琥珀酰(CoA)、琥珀酸、延胡索酸、苹果酸、草酰乙酸。8个中间产物的分子结构是教学难点，也是教学重点。在教学设计中，通过熟悉的水果如柠檬、苹果，引入柠檬酸和苹果酸的结构。柠檬酸是一个六碳的三元羧酸，其中羟基位于C3上(是一个叔醇羟基)，形成一个比较对称的分子(图9)；异柠檬酸的羟基位于C2上，形成一个仲醇羟基，为下一步脱氢做准备。α-酮戊二酸的分子结构学生比较陌生，也比较难记，在教学设计中可以基于戊二酸的结构进行类比，在戊二酸的α-碳上连接一个羰基氧，因此称为α-酮戊二酸，在此强调“α-酮+戊二酸”的结构

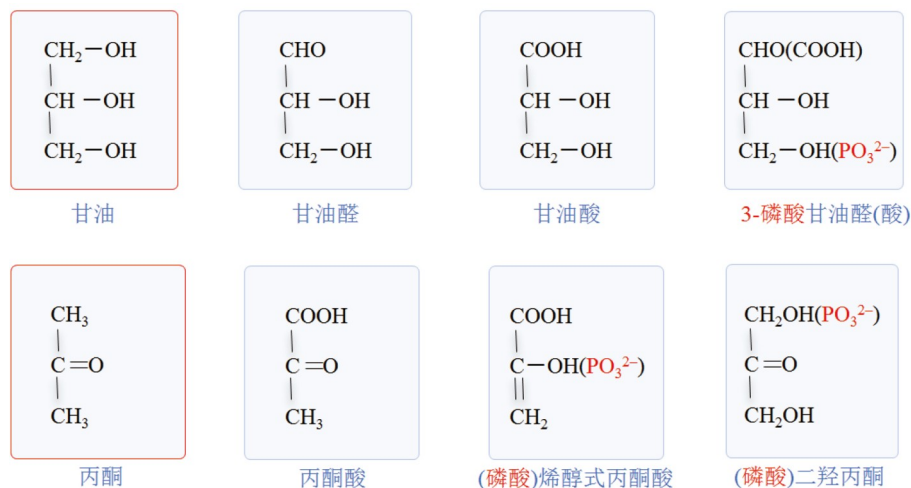


图8 基于甘油和丙酮糖酵解途径中的三碳化合物分子结构

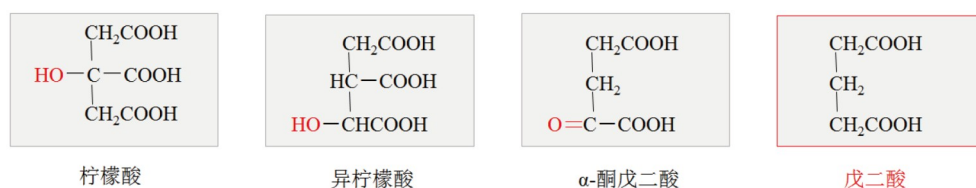


图9 三羧酸循环中六碳、五碳化合物的分子结构

组成(图9)。

三羧酸循环中的四碳化合物包括琥珀酰 (CoA)、琥珀酸、延胡索酸、苹果酸和草酰乙酸, 它们结构非常相似。学生在记忆过程中容易混淆。在分子结构学习时, 先从琥珀酸的结构开始, 强调是一个对称的二元羧酸丁二酸(琥珀酰 CoA可以类似看作是琥珀酸的一个羧基与辅酶A的巯基脱水缩合形成的结构, 类似于乙酰CoA和柠檬酰CoA)。琥珀酸脱氢形成延胡索酸(反式丁烯二酸); 加水, 形成苹果酸(α -羟丁二酸); 再脱氢, 形成草酰乙酸(α -酮丁二酸, 结构类似于 α -酮戊二酸)(图10)。三羧酸循环四碳化合物的变化, 从化学结构上实际上就是丁二酸 $\rightarrow$ 丁烯二酸 $\rightarrow\alpha$ -羟丁二酸 $\rightarrow\alpha$ -酮丁二酸。

三羧酸循环中8个中间物的分子结构, 通过类比法再结合反应历程中酶的催化机制, 其结构及变化就变得浅显易懂。

6 脂肪酸 β -氧化中间物分子结构的类比法教学

脂肪酸的 β -氧化是在线粒体内脂酰CoA经过脱氢、加水、脱氢、硫解, 脱下一分子乙酰CoA。脂肪酸 β -氧化的中间物如脂酰CoA、 Δ^2 -反式-烯脂酰CoA、L(+) β -羟脂酰CoA和 β -酮脂酰CoA, 从分子结构上看比较复杂。但是从化学反应机制来看, 这个反应历程的前三步与三羧酸循环四碳化合物的结构变化非常相似, 形成还原性辅酶FADH₂和NADH的步骤也一样, 不同的是脂肪酸 β -氧化的中间物都与CoA结合(图11)。因此, 在教学设计中, 把脂肪酸 β -氧化的生化历程与三羧酸循环四碳化合物的变化历程进行类比, 同时再强调 β -碳原子构型的变化, 可以加强学生对中间物的有效理解和记忆: 脂酰CoA $\rightarrow\Delta^2$ -反式-烯脂酰CoA $\rightarrow$ L(+) β -羟脂酰CoA $\rightarrow\beta$ -酮脂酰CoA。

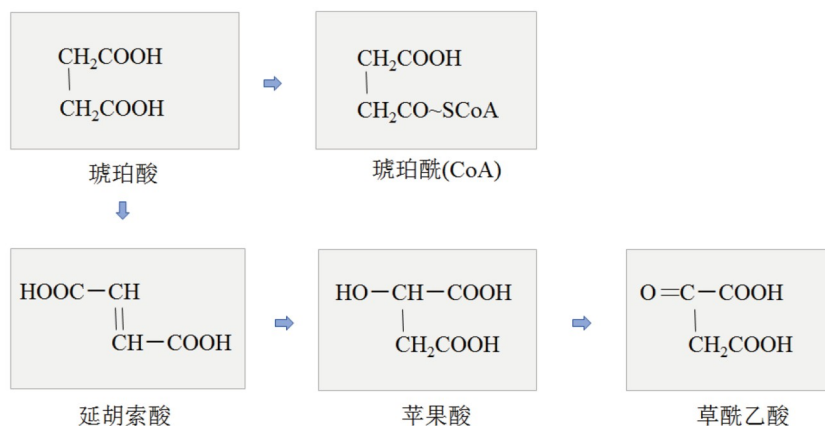


图10 三羧酸循环中四碳化合物的分子结构

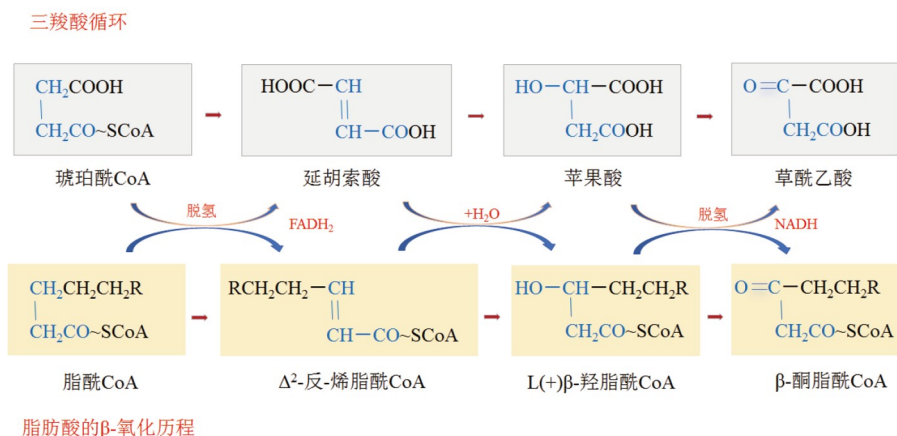


图11 三羧酸循环四碳化合物与脂肪酸 β -氧化中间物分子结构的变化历程

7 结语

类比法是基于熟悉的现象和已有知识去学习和了解未知,在教学设计中,被类比的对象必须恰当,类比对象之间的共同属性是类比的前提^[5,6]。这个过程需要授课教师对相关的内容进行归纳和演绎分析,挖掘出类比法所讲授内容之间的内在联系。采用类比法进行生物化学分子结构的教学,一是根据课程内容的知识点体系以及它们之间的逻辑关系,二是基于学生的学习反馈,发现分子结构难学的“症结”所在,然后对症下药。采用类比法进行分子结构的教学,在代谢部分教学设计中,可以放在代谢历程学习的后面,结合相应酶的作用机制酌情讲解,避免单纯的结构类比。

在生物化学的分子结构教学中,有意识地传授和运用类比方法,使学生潜移默化地受到熏陶和训练,学生就会逐渐掌握和运用该方法。在此基础上,学生也可以对其他学习内容之间的联系进

行建构,形成自己的知识体系,建立对生物化学的学习自信。合理运用类比法教学不仅可以拓宽学生的思维能力,还能引导学生利用逐步形成的专业逻辑,从已知迈向未知,高效地学习更多的新知识,善于发现科学问题并进行积极探索、创新。

参考文献

- [1] 王文春,李雪春,郑殊,等.在大学物理课堂中采用类比法教学有利于拓展学生思维能力.物理与工程,2017,27(S1): 48-50,55
- [2] 刘洋,王典,刘财,等.《勘探地震学》类比法教学探讨.中国多媒体与网络教学学报(上旬刊),2020(5): 128-129
- [3] 王琪琳,冀芦沙.基于丙氨酸的蛋白质氨基酸结构的教学方法.生命的化学,2017,37(4): 645-650
- [4] 马利伟,易霞,张巍方,等.核苷酸代谢的教学策略和实用技巧.生命的化学,2021,41(7): 1344-1350
- [5] 李浩,赵现斌,李克凡,等.类比法在大气探测学课程教学中的应用案例.高教学刊,2023,9(3): 74-77
- [6] 崔海波.类比法在“大学数学”教学中的应用.教育教学论坛,2022(8): 48-51