

教学

三维结构可视化软件ChimeraX的教学 改革经验与创新实践

蒋嵩山, 谢 伟*

(中山大学生命科学学院生物化学系, 广州 510275)

摘要: 随着结构生物信息学的快速发展, 三维结构可视化软件在教育 and 科研领域的重要性逐渐凸显。ChimeraX作为一款功能强大的分子可视化软件, 因其出色的展示与分析蛋白质三维结构的能力, 被广泛应用于结构生物学的教学与研究中。本文旨在分享教师在本科生课程结构生物学实验技能课中ChimeraX软件的教学改革经验, 介绍了ChimeraX的常用功能及一般性操作, 并探讨了蛋白质三维结构可视化软件在未来科研中的应用前景。同时, 本文提出了以学生为中心的互动模式、实践为主、模块化的教学方法, 旨在提升学生的学习效果和科研能力。实际教学反馈及评估充分验证了该教学方法的有效性。

关键词: 实验技能课; 三维结构; 结构可视化; 可视化软件; 教学改革; 人工智能; ChimeraX

Teaching experience reform and innovative practice of ChimeraX, a 3D structural visualization software

JIANG Songshan, XIE Wei*

(Department of Biochemistry, School of Life Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, China)

Abstract: With the rapid development of structural bioinformatics, the importance of 3D structure visualization software in the field of education and scientific research has become prominent. ChimeraX is a powerful molecular visualization software that is widely used in the teaching and research of structural biology because of its excellent ability to visualize and analyze the three-dimensional structure of proteins. The purpose of this paper is to share the instructors' experience in the teaching reform of ChimeraX software in the undergraduate course Structural Biology Experimental Skills. It introduces the commonly used functions of ChimeraX and demonstrates the practical application of the software. Additionally, the future application prospects of protein three-dimensional structure visualization software in research are discussed. This paper also proposes a student-centered, interactive, practice-oriented, and modular teaching approach, aimed at enhancing students' learning outcomes and research capabilities. Through the analysis of actual teaching cases, the effectiveness of this teaching method is fully validated.

Key Words: experimental skill course; three-dimensional structure; structure visualization; visualization software; teaching reform; artificial intelligence; ChimeraX

收稿日期: 2024-09-28

基金项目: 中山大学生命科学学院2024年教学质量与教学改革工程类项目(33000-12220011)

第一作者: E-mail: jiangssh@mail.sysu.edu.cn

*通信作者: E-mail: xiewei6@mail.sysu.edu.cn

生命科学的目标在于揭示生物体内各种生命活动的奥秘,而蛋白质作为生命活动的主要执行者,在这些过程中起着至关重要的作用。近年来,随着人工智能的迅速发展,计算生物学及结构生物信息学在蛋白质结构预测领域取得了显著的进展。继2020年和2021年DeepMind公司推出AlphaFold和AlphaFold 2之后^[1,2],该公司又于2024年上半年推出了在各方面性能更为强大的AlphaFold 3,其功能覆盖了分子生物物理及微观生物学的方方面面^[3]。结构生物学也从最初的蛋白质三维结构的解析,进入到深层次地理解蛋白质的结构与功能关系,并逐渐演变为如今的蛋白质功能“设计”,而此类研究的前提基于对蛋白质三维结构的深入了解。结构生物学家及广大科研工作者在科研中大量使用可视化软件,从整体到局部,多层面查看和分析蛋白质结构,进而对其功能做出合理的解释和预测。目前,有多款蛋白质可视化软件可供使用,如PyMol、Swiss-PDBViewer、VMD、Chimera和ChimeraX^[4-6]等。

1 课程内容的的设计

在中山大学生物技术专业选修课(大三)结构生物学中,作者所在的教学团队设计了旨在介绍结构生物学基础理论知识和蛋白质晶体学相关的课程,并配套生物学实验技能课,进行蛋白质结晶的相关实验。该技能课也包括理论部分,其中蛋白质三维结构可视化软件的使用是课程的重要组成部分。教师在该课程中介绍了PyMol的使用,并在此前将其教改内容撰写成文^[7]。本文将对具有广大用户群的另一结构可视化工具ChimeraX的一些核心功能进行介绍。在介绍该软件的同时,探讨如何在教学中有效讲解软件的使用方法,并提出以学生为中心的教学改革方法(图1)。根据课后反馈,取得了较好的教学效果,期望在与广大读者分享的同时,与同行进行探讨。

1.1 ChimeraX软件的基本介绍

Chimera由加州大学旧金山分校的科研人员研发,是一款集成多种分析工具的可视化软件,其优势在于强大的分析功能和友好的用户界面,适用于从分子到超分子结构的研究。ChimeraX是Chimera的升级版,具有更快的处理速度和更强的

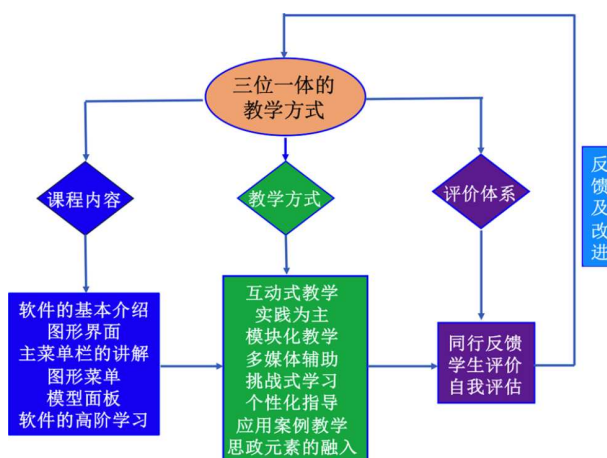


图1 课程的组成及教改内容

图形渲染能力。该软件在展示复杂生物大分子结构方面具有较大优势。

1.2 图形界面(Graphical interface)

在引入ChimeraX软件教学之前,教师首先安排学生复习了PyMol的使用。这一举措是为了让学生在新旧知识间建立联系,强化学生对蛋白质结构的认知。同时,这种“温故知新”的方式也有助于提升学生的自信心和学习兴趣。面对ChimeraX这一功能复杂的软件,教师采取了分阶段、分层次的教学策略。从基础操作入手,逐步深入到软件的复杂功能,这种循序渐进的教学方法确保了学生稳步前进,避免其在学习过程中感到迷茫或挫败。

如图2所示,ChimeraX的用户界面主要由6个部分组成。红色方框部分为主界面(Main interface),显示生物大分子的模型,该模型可通过鼠标进行移动。主界面下面为命令行输入区(Command lines,紫方框),允许用户通过键入命令来操作,而无需点击菜单中的按钮。绿色的图形菜单(Graphical menu)位于主界面之上,其所含的多个图标主要用于更改模型的显示和可视化方式。图形菜单之上为主菜单(未显示),具有从图形更改到结构预测等各种功能。模型面板(Model panel)位于主界面的右下方,提供会话期间使用的模型的操作小结,包括模型名称、ID编号、颜色、可见性和选择状态等信息。最后,位于右侧标蓝色的日志(Logs)记录了所有命令和操作的历史,显示了每个操作如何通过命令行执行。用户可以通过

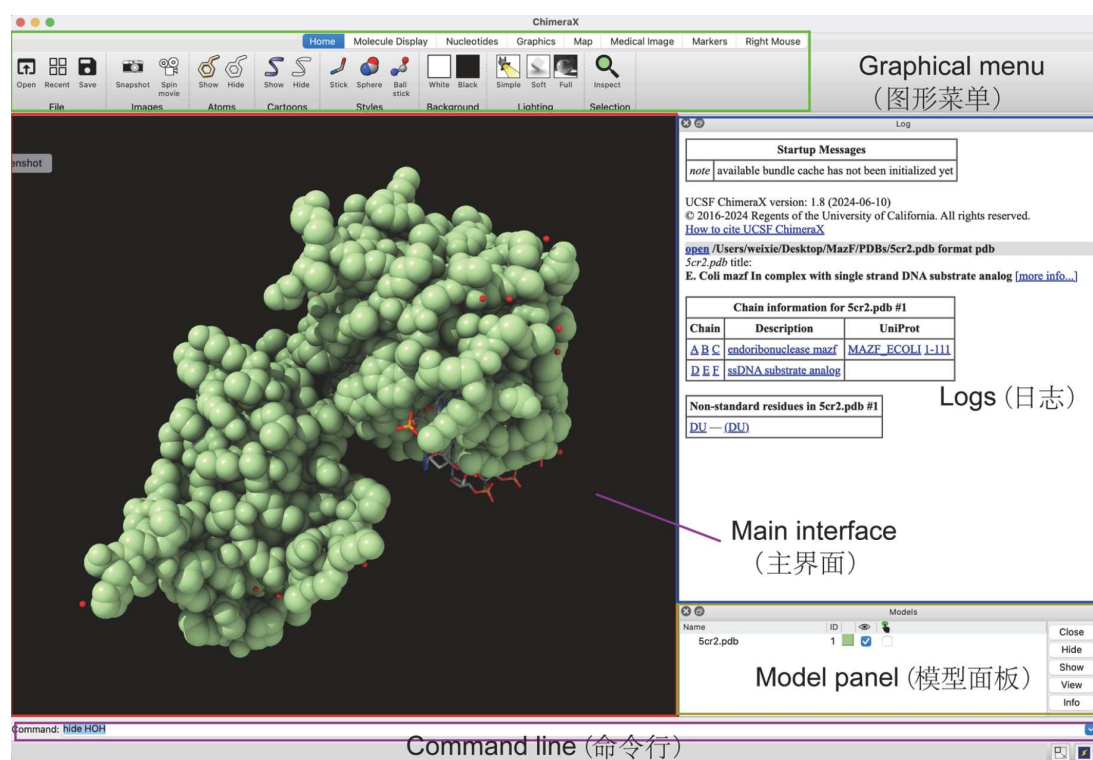


图2 ChimeraX软件图形用户界面的主要窗口组成

过从日志中复制并粘贴到命令行来复现某个特定实例。使用鼠标左键可旋转模型, 使用中键或滚轮可以缩放, 使用右键则可以平移模型。现以ChimeraX 1.8的Mac版本为例, 仅选择重要及常用的功能进行介绍。

1.3 主菜单栏(Menu bar)

主菜单的菜单栏有文件(File)、编辑(Edit)、选择(Select)、操作(Actions)、工具(Tools)、预设(Presets)及帮助(Help)。由于该软件的调控层面较多, 各功能板块之间联系复杂, 并相互重复, 因此教学存在难度。为解决此问题, 任课教师采取了首先抓主要矛盾的做法, 重点讲解了如下功能菜单。

文件(File)菜单主要用于打开和保存文件, 其中的打开(Open)和保存(Save)选项对所研究的模型进行加载或将当前的操作进行保存, 以便于以后加载。编辑(Edit)下仅有撤销(Undo)/重做(Redo)两项, 可撤销或重做最近的操作。选择菜单(Select)允许用户在当前会话中选择可见模型的特定部分, 如可选择从生物大分子(Protein, Nucleic acid, Chains, Structures等)到官能团(Functional group)乃

至单个原子(Element)的各种兴趣研究对象; 或清除(Clear)、反选(Invert)当前所有选择对象。Actions(操作)允许用户以不同方式(Cartoons, Surface)等呈现(Show)、隐藏(Hide)、着色(Color)或标记(Label)当前选择对象, 或将视图聚焦(Focus)到所选区域。Tools(工具)功能强大, 可对生物大分子结构进行原子水平的多种数据分析。Presets(预设)主要是对程序默认的一些参数进行调整, 而Help(帮助)含有ChimeraX的在线文档和帮助以及查看ChimeraX的版本信息。

在熟练掌握这些菜单使用的基础上, 任课教师进一步介绍了一些知识进阶的板块, 如Tools菜单下的一些结构分析工具: Depiction(显示)可更改分子结构的表示方式, 如线框图、球棍模型、表面模型等; 通用选项(General)提供可以打开的标签页选项; 序列(Sequence)允许对序列进行BLAST搜索; Structure analysis(结构分析)用于检测碰撞、距离和氢键以及叠加两个蛋白质结构等; Structure editing(结构编辑)可对模型进行修饰, 如加电荷、手动建模等; Volume data(体数据)可处理电镜数据并对电子云密度进行处理。

为帮助学生更好地记忆和理解知识点,教师精心整理了教学内容,并结合实际案例进行讲解,使抽象的软件功能变得具体可感。从而使教学有条不紊,学生的理解也更加系统全面。此外,教师鼓励学生主动思考,提倡在理解的基础上形成自己的操作习惯,即所谓的“肌肉记忆”,以提高学习效率。教学实践证明此方法确实取得了较好的教学效果。

1.4 图形菜单(Graphical menu)及模型面板(Model Panel)

图形菜单包括Home、Molecular display、Nucleotides、Graphics、Map、Medical image、Markers、Right mouse共8个子菜单,每个子菜单之下又含有不同图标。由于这些图标的功能较为直观,软件还配有简短的文字说明,并按照功能特点将相近操作归类,有助于用户快速寻找及定位所需要的图标。点击最前面的主页(Home)菜单,这里集结了用户可能最为常用的图标,其下的图标可能会与图形菜单里的其他图标重复。主页菜单最重要的功能是打开(Open)文件或会话、打开最近的文件(Recents)和保存(Save)会话文件、图像或分子文件。此三项是对文件进行操作,被归置于文档(File)这一类别的菜单下。快照功能(Snapshot)可以对界面截图,而旋转电影(Spin Movie)功能可用于录制一个分子360度的旋转视频。分子显示(Molecule display)可隐藏(Hide)和显示>Show)原子模式(Atoms)、卡通模式(Cartoons)以及表面模式(Surface)。视察所有(View All)会使视图中显示所有可见模型;角度调整(Orient)可将模型恢复到默认的方向和相机角度;侧视角度(Side View)则提供了一个从右侧90度观看蛋白质的第二视角,以更好地在空间中对准分子。如果在对齐分子时遇到问题,仅需点击“Orient(定向)”按钮,即可将模型恢复到原始位置。鼠标右键(Right Mouse)选项卡的每个设置都将重新定义右键的功能。余下功能不作赘述,请读者自行查看。

模型面板提供了五个主要组件,用于管理当前加载的模型。名称列(Name)显示正在使用的每个模型的名称。当使用来自蛋白质数据库(PDB)的晶体结构时,通常以PDB代码命名。ID列(ID)是每个模型被分配的唯一标识号(ID),用于在命令行中引

用模型,如view #1。颜色列(Color)用于更改整个模型的颜色,通过点击颜色框选择所需颜色。显示列(Shown)控制模型的可见性;当模型不可见时,对其进行的设置更改不会生效。选择列(Selected)用于选择或取消选择整个模型。完全选中的模型在此列中会显示对勾,部分选中的模型则显示方框。

此阶段采取循序渐进的教学方法,如同引路人带领学生一步步跨越知识的门槛。总体而言,学生在完成2.2节后,将该内容“内化于心,外化于行”,学习效率与操作熟练度大为提高,对后续进阶学习充满了浓厚的兴趣与坚定的信心。

1.5 软件的高阶学习

ChimeraX软件的强大功能,如编程运行复杂脚本、制作动画或电影等高级功能,更是激发了大家的学习热情。然而,这些高级功能的学习需要学生付出更多努力,教师也需投入更多时间进行备课。因此,本文作为初学者的入门教程,并未详述这些高级功能,而是鼓励学有余力的学生自行探索。

2 教学方式的探索及创新

由于ChimeraX软件菜单功能众多且复杂,为使尽快掌握其基本使用流程,课程使用了多种教学方法以提升教学效果。

2.1 互动式教学

在课堂上,教师充分引导学生思考蛋白质三维结构及其研究意义。通过即问即答方式,及时解答问题,以增强课堂互动性;通过快速问答、随堂问卷、手机互动平台等方式,增加了教学的趣味性。这种方式有助于教师检测学生对课程内容的理解,调整教学节奏。教师也利用投票器、手机应用或课堂反馈表,即时收集学生对某一话题的意见或理解情况。根据反馈调整教学内容,确保教学活动始终贴近学生的实际需求。在调动教师与学生之间互动的同时,也鼓励学生之间的交互,让学生之间互相辅导或合作完成任务。通过教学相长,使学生更容易理解并记住知识内容。这种以学生为中心的教学理念,不仅提升了教学效果,更让每位学生都获得关注与尊重感。

2.2 实践为主

在实践操作环节,教师设计了从简单到复杂的

任务, 如导入PDB文件、调整显示模式、颜色设置以及保存图像等。这些操作既巩固了学生的理论知识, 又锻炼了他们的动手能力。对学有余力的学生, 教师还安排了更具挑战性的任务, 以满足他们的求知欲。此外, 教师还鼓励学生通过小组讨论的形式, 围绕特定主题展开头脑风暴。这种团队协作的方式不仅促进了学生之间的交流与合作, 还激发了他们的批判性思维 and 创新能力。在讨论结束后, 每个小组都会分享自己的成果与感悟。这种分享与交流, 让学生从不同视角学习新知识, 不仅让其他小组受益匪浅, 更让整个班级在团结与协作中共同成长。

2.3 模块化教学

将课程内容分成若干模块, 围绕某一主题或功能讲解, 从基础操作到高级功能, 逐步引导学生掌握软件的使用。本课程内容共分为七个主要板块(图1), 其中难度较大的几个板块为图形界面、主菜单栏的讲解以及软件的高阶学习。在学习初期(Beginner's level)采取教师演示、学生逐一跟进每一步操作的方式; 在中期阶段(Intermediate level), 要求学生在有提示状态下自行完成某一任务(作图或分析); 而进入高级阶段(Advanced level), 则要求学生在完全没有提示的状态下, 自行完成某一任务。学生可以根据自己的水平, 逐步学习并熟练各模块, 最终将各模块技能整合应用到实际开发中。作者发现, 循循善诱、逐步深入的教学方式尤为重要, 在保证学生学习热情的同时, 还能使其快速摒弃依赖思想并熟练掌握知识点。

2.4 多媒体辅助

利用视频演示、图文并茂的PPT和教学视频, 增加课堂的直观性和趣味性。通过实际上机训练, 将感兴趣的蛋白质分子结构可视化, 让课本知识变得鲜活立体, 也提高了学生的学习效率。许多学生在用软件以不同方式及绚烂的色彩呈现了兴趣分子之后, 赞叹不已, 极大激发了其内在的学习兴趣。在条件允许的情况下, 教师建议建立多媒体资源库, 包括课程教学视频、实验操作视频、3D结构模型等, 让学生可以在课外自学或复习。这种资源库不仅便于学生巩固知识, 也可以作为兄弟院校间的共享资源, 促进资源互补。

2.5 挑战式学习

挑战式学习是一种在教育或培训中利用挑战的教学方法, 其核心理念是通过挑战来激发学习者的参与态度并产生积极结果。本课程为学生设置了具有一定复杂程度的专项任务, 并将学生分组, 进行组间竞赛。通过引入游戏元素(如积分、奖惩、竞争)进行“挑战闯关”, 使学习更具趣味性。案例之一是给出某一兴趣蛋白与其多个配体的复合物晶体结构, 要求学生使用ChimeraX分析蛋白与各配体间具体的相互作用, 并预测各配体亲和力的差异。每位组员限完成一项任务, 以在最短时间内正确完成所有任务的组为胜出。竞赛可以不断提高学生的操作技能, 也可以增强了他们的参与感和集体荣誉感。

2.6 个性化指导

由于每位学生基础(包括计算机背景、生化知识等)的不同, 其在该课程的学习过程中遇到的问题是多样化的。教师通过一对一的辅导和课后答疑, 解决学生在学习过程中遇到的具体问题, 并提供个性化的学习建议。让学生之间在任务完成结果上进行横向比较, 鼓励其发现问题, 寻找差距, 显著增强了学生的课堂参与度、学习主动积极性, 并有助于培养学生解决复杂问题的逻辑能力和创新能力。同时, 教师意识到完全一致的知识接受度及学习进度是不现实的。根据学生的知识水平和学习风格设计不同的教学方法, 允许其从自己较薄弱的模块进行反复练习。对于学习基础薄弱的学生, 多提供鼓励与引导; 对于基础较好的学生, 则增加一些扩展性任务, 让他们不断进步, 充分满足个性化发展的需求。

2.7 应用案例教学

结合实际科研案例, 展示软件在蛋白质三维结构分析中的应用, 帮助学生理解软件的实际使用场景和方法。在教学过程中, 教师选择了一个复合物的冷冻电镜结构文件作为案例。学生通过ChimeraX对该结构进行可视化和分析, 完成了标注关键残基、生成分子表面、测量距离和角度以及接触面积等任务, 明确蛋白质的构效以及蛋白-蛋白互作关系。通过学生的课堂表现和反馈, 实际操作和案例分析更容易帮助其理解和掌握软件的使用方法, 并能够将所学知识应用于实际科研

工作中,证明了该教学方法有效地提高了学习效率。同时通过阅读相关文献,提供湿实验方面的佐证,从而将蛋白质结构功能结合起来,践行“实践是检验真理的唯一标准”的原则。

2.8 思政元素的融入

在教学过程中,思政元素的融入对于正在形成世界观、人生观和价值观的大学生极为重要。这些措施为实现培养“德才兼备,全面发展”的人才目标打下基础。结构生物学与生物医药、蛋白质工程、合成生物学等学科密不可分。课程重点介绍了2024年诺贝尔奖两大奖项(物理和化学奖)分别颁给机器学习及蛋白结构预测领域,极大激发了学生的学习热情。同时,为解决“卡脖子”的问题,在教学中,引导学生将自身的发展和国家民族的命运紧密联系在一起,立志于服务人民、报效祖国。此处课程重点讲述了我国一大批优秀科学家在疫情期间,率先解析新冠病毒的多个药物靶点的三维结构。这些关键的结构信息为相关新药的研发提供了宝贵的理论依据,使我国在生物技术、生物制造、生物医药等领域走在世界的前列。

3 多重评价体系的建立

教学过程中需要不断发现问题、解决问题。教学评价是其中非常重要的环节,它既能帮助教师优化教学方法和提升教学质量,还能帮助学生改进学习方法。课程教学评估是一个全面、多维度评价教学活动质量的过程。经过数年的教学经历,本课程形成了同行反馈、学生评价和自我评估的三重评价体系。同行反馈主要为听取教学督导的意见及建议,并在一定程度上组织教学观摩活动,邀请教师相互听课或设立专门的教学研讨会,鼓励教师分享教学经验和心得,对教学方式及内容做出改进及优化。本课程隶属生物化学系(生物化学教研室),常与教研室其他课程如分子生物学、细胞生物学、生物信息学等开展交叉融合工作。同时,教师也与教研室其他课程合作,开发交叉课程,跨学科合作有助于开阔学生视野,也能增加知识的应用性。采取抽样问卷调查与访谈形式以获得学生对教学改革的评价,并且在教务系统中可以直接查看量化的学生评价结果。结果显示,

多数学生对本课程教学给予积极评价,认为能较大程度加深自身对生物大分子结构与功能关系的理解,并给予他们较大的想象空间。自我评估则是教师在每次教学完成后,进行总结归纳,保留较好的教学经验,摒弃不良者:通过建立教学日志,记录教学过程中的关键事件、学生反应、教学决策及其依据等,作为自我评估的基础材料;回顾教学过程中的得失,分析成功与失败的原因,并设定目标进行改进。通过教学方式的不断改革与先进教学技术的整合,充分、科学、合理地促进了教学质量的提高。

4 教学中面临的困难

由于结构生物学为选修课程,涉及较为复杂的实验步骤和高精密度的操作,目前尚缺乏通用的理论及实验教材。后续计划与兄弟院校合作编写标准化的实验教材或实验指南,为学生提供更为清晰的操作流程、注意事项以及数据分析方法。此外,目前软件的操作练习依赖于学生的个人电脑,且由于学习过程中需要教师的大量介入,建议配置统一的机房和标准化的教学资源,并采取小班教学。相信这些问题将随着这种标准化的教学资源的配置而逐步解决,从而提升教学过程中的一致性和规范性,也有助于各兄弟院校的互相交流和学习。

5 结语

结构生物学将在未来的生物医药领域发挥越来越重要的作用。AlphaFold凭借其高准确率蛋白质结构预测能力,带来了一场生物学领域前所未有的技术革命。蛋白质结构信息的获得反过来又将促进分子动力学模拟和计算生物学方法的广泛应用。这些学科的发展使生物学家能够更深入地理解未知蛋白质或发现蛋白质的新功能,并基于结构信息进行理性设计。人工智能技术与结构生物学的结合,极大地提高了蛋白质生物学功能的发现、药物靶标的鉴定以及产生先导化合物的可能性。2024年度的诺贝尔物理学及化学奖的赢家分别是机器学习及AlphaFold相关的结构预测领域。此结果反映了领域内对此交叉学科的高度认可,也表明其在未来具有空前的发展前景。本文提出

以学生为中心的教学改革, 采用三位一体的教学方式, 通过互动式教学等多种手段, 寓教于学, 显著提高了学生对蛋白质三维结构可视化软件的掌握程度, 使蛋白质三维结构可视化软件的应用前景更为广阔。此外, 学生对上述教学手段的响应因人而异, 因此在教学过程中必须因材施教, 从实际出发, 采取辩证唯物主义的态度, 才能达到较好的教学效果。我们相信, 通过科学的教学改革和先进教学技术的整合, 能够充分调动学生学习的积极性, 为我国“科技兴国, 人才强国”的伟大战略贡献力量。

参考文献

- [1] Jumper J, Evans R, Pritzel A, et al. Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold. *Nature*, 2021, 596 (7873): 583-589
- [2] Varadi M, Anyango S, Deshpande M, et al. AlphaFold protein structure database: massively expanding the structural coverage of protein-sequence space with high-accuracy models. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50(D1): D439-D444
- [3] Abramson J, Adler J, Dunger J, et al. Accurate structure prediction of biomolecular interactions with AlphaFold 3. *Nature*, 2024, 630(8016): 493-500
- [4] Guex, N. Swiss-PdbViewer: a new fast and easy to use PDB viewer for the macintosh. *Experientia*, 1996, 52: A26
- [5] Humphrey W, Dalke A, Schulten K. VMD: visual molecular dynamics. *J Mol Graphics*, 1996, 14(1): 33-38
- [6] Pettersen EF, Goddard TD, Huang CC, et al. UCSF Chimera—a visualization system for exploratory research and analysis. *J Comput Chem*, 2004, 25(13): 1605-1612
- [7] 谢伟. 结构生物学实验技能课中关于可视化软件Pymol的教学体会. *生命的化学*, 2022, 42(11): 2102-2107