

以芋螺毒素为例的生物化学与分子生物学案例教学探索

杨尧, 徐尧, 卢小玲*, 王梁华*

(海军军医大学基础医学院生物化学与分子生物学教研室, 上海 200433)

摘要: 海洋生物中存在众多的蛋白质类毒素。这些毒素在生物医药、军事领域具有重大的应用前景。芋螺毒素是一种多肽类毒素, 其结构、性质与功能的研究紧密联系了生物化学与分子生物学课程中第一章“蛋白质的结构与功能”相关知识点。以芋螺毒素为例开展案例教学, 既通过创新教学内容实现了科教融合, 提升了课堂效果, 又培养了学员在分析问题、解决问题方面的综合能力。在海军医学院校学生的生物化学与分子生物学授课中, 融入海洋、军事等背景, 符合新时代贯彻习近平强军思想, 着眼建设世界一流军队、培养一流军事人才, 坚持为战斗力服务, 为官兵服务的鲜明导向。

关键词: 生物化学与分子生物学; 案例教学; 芋螺毒素; 蛋白质

Exploration of case method for Biochemistry and Molecular Biology illustrated by the case of conotoxin

YANG Yao, XU Yao, LU Xiaoling*, WANG Lianghua*

(Department of Biochemistry and Molecular Biology, College of Basic Medical Sciences,
Naval Military Medical University, Shanghai 200433, China)

Abstract: There are many protein-based toxins in marine organisms, which have great potential for biomedical and military applications. The study of the structure, properties, and functions of the conotoxin, a kind of polypeptide toxin, is closely connected to the related knowledge points of chapter 1: "Structure and Functions of Proteins" in the course of Biochemistry and Molecular Biology. Implementing the case method illustrated by the example of conotoxin, not only realizing the integration of science and education, enhancing the effectiveness of class by innovating teaching contents, but also cultivating the comprehensive ability of the students in analyzing and solving problems. The integration of marine and military backgrounds in the teaching of biochemistry and molecular biology to students at the naval medical school is in line with the new era of implementing Xi Jinping's thought on strengthening the military, focusing on building a world-class military, cultivating first-class military personnel, and adhering to the distinctive orientation of serving the fighting force and serving the officers and soldiers.

Key Words: biochemistry and molecular biology; case method; conotoxin; protein

案例教学法, 简单来说即是在教学过程中引入具体案例的一种教学方式, 是基于一定事实, 为达成明确的教学目的, 组织学生进行阅读、分

析、讨论等活动, 提高学生分析和解决问题能力的有效方法^[1]。军队院校从2002年起开始提倡鼓励案例教学, 2013年军队组织了多起案例教学集

收稿日期: 2022-06-21

第一作者: E-mail: yangyao2017@foxmail.com

通信作者: 卢小玲, E-mail: luxiaoling80@126.com; 王梁华, E-mail: lhwang@smmu.edu.cn

训, 2014年军队颁布《军队院校作战指挥教学组织实施暂行办法》推进案例教学。军事教学案例更适用于军队院校专业教育, 是军事院校以战领教、为战育人的重要途径^[2]。在海军院校的专业课程中引入具有海洋军事背景的案例教学, 能够提升海军学员对海洋卫生、军事、安全领域的认识, 提高对知识的实际运用能力, 符合寓战于教、向海为战的课程改革方向。

近年来, 海洋生物毒素引起的安全问题已经成为食品安全、公共卫生、军事领域等方面关注的重大问题。通常这类毒素性质稳定、分布广泛, 且无特效药救治, 因此海洋生物毒素的研究在军事以及生物医药方面都具有重大的前景。芋螺毒素(conotoxin, CTX)是一种多肽类神经毒素, 一般由8~50个氨基酸组成, 虽然所含氨基酸数量较少, 但其结构中有许多包括 α -螺旋、 β -折叠在内的二级结构, 且多数芋螺毒素含有的二硫键使它的空间结构十分稳定。现有的研究表明, 芋螺毒素有着十分广泛的药理学活性, 能够作用于各种离子通道和受体, 这些通道和受体是重要的药物靶点, 对于生物化学、药理学、神经生物学的研究都具有重要意义^[3]。上述芋螺毒素的相关知识具备创新性与前沿性, 与生物化学与分子生物学第一章内容“蛋白质与氨基酸”的教学内容契合度高, 适合作为案例教学内容引入课堂。

氨基酸与蛋白质是整个生物化学与分子生物学授课体系中最基础的部分。对于刚刚接触生物化学与分子生物学的学员而言, 此部分内容的学习情况将影响其对生物化学与分子生物学的学习兴趣以及后续学习效果。因此, 在本章节的授课过程中使用案例教学是非常必要的, 便于将抽象的结构生物化学具体化。引入与海洋军事相关的案例也能激发学员的学习兴趣, 开拓学员的课外视野, 为学员提前接触科研或者将来走向科研工作岗位打下基础。

我们在生物化学与分子生物学教学的第一章内容中开展以芋螺毒素为例的案例教学, 通过课程设计, 将芋螺毒素结构与功能相关的研究内容联系课堂知识点。实施过程包含课前准备、课堂教学、课程反馈等。在后续的教学评价中, 学员课堂参与度、对后续课程的学习兴趣、考试成绩

等均显著提高。

1 课程设计

使用多媒体播放海洋生物毒素纪录片、介绍相关文献及相关案例等方式, 使学员了解芋螺毒素是一类蛋白质毒素, 并引发相关思考: 毒素是由什么构成的, 具备什么样的功能, 发挥功能的机制是什么; 如何鉴定、预防、解毒等。围绕上述问题, 展开生物化学与分子生物学第一章内容“蛋白质的结构与功能”的教学。第一章共包含4个小节, 分别是蛋白质的分子组成、蛋白质的分子结构、蛋白质结构与功能的关系、蛋白质的理化性质等。

在传统的课堂讲授中, 以芋螺毒素为主线, 穿插与知识点相关的案例内容, 启发学员进行讨论, 使学员能够及时地将理论知识与实际应用相联系, 从实际应用中提出问题, 用理论知识进行解答, 加深对知识点的理解、分析与应用。同时, 这种教学方法有效提升了学生对相关科研内容的兴趣, 将相关内容作为第二课堂的研究内容, 鼓励学员积极参与科研实践, 将理论知识点内容进行更好地升华。

2 具体实施

围绕芋螺物种的特点、毒素的发现、鉴定、克隆、合成、折叠、纯化、功能、应用等环节, 开展生物化学与分子生物学第一章内容“蛋白质的结构与功能”教学。将这一技术路线作为案例融入4节内容的教学不但有助于对枯燥理论知识的理解, 而且还能通过提出诸多实际问题引发学生思考, 提高学员分析问题、解决问题以及创新的能力。

2.1 课前准备

案例教学是教师围绕教学目标、计划设置特定的情境, 通过引入典型的案例, 使教学由理论到实践、抽象到具体的教学方式。它转变了传统的以书本为纲的模式, 给予学生更多机会参与教学内容的思考, 加强师生间的交流, 从而更有利于教师掌握学生对知识的了解、深入情况。课前, 老师宣布案例内容, 布置查阅资料方向以及课前思考题等任务, 学生需要在教学前阅读大量

与案例相关的知识,了解案例背景,自主扩大教学内容。在教学过程中进行讨论,从而达到更深层次的理解。

2.1.1 背景知识

芋螺主要分布于印度洋和西太平洋热带海域。我国芋螺主要分布于南海海域,包括南沙、西沙、台湾岛等地区,种类丰富。芋螺致死早在1705年便有文献记录。二十世纪六七十年代,首次从芋螺中分离出芋螺毒素肽,并由此迎来了芋螺毒素的研究高峰^[3]。此部分可作为生物化学与分子生物学授课绪论或蛋白质章节前言部分案例,从发现、鉴定、分离纯化、应用等角度让学生更好地理解生物化学与分子生物学研究内容,并加入课程思政内容,包含科学技术研究路线、芋螺毒素应用前景、军事意义等。

2.1.2 课前思考

案例教学开展前1至2周学员自由分组,并将相关案例信息和部分参考文献发给各小组。每组成员均应对案例内容有基本了解,从课前思考问题中挑选一个进行重点讨论。小组成员需要学习案例材料并整合,根据思考问题搜集资料,进行讨论和汇总。制作PPT在授课后的自主学习时间进

行汇报展示,由老师和其他学员进行提问,小组成员答疑,最后由老师进行总结和补充。

课前布置以下几道思考题。(1)芋螺毒素由哪些元素、分子组成?如果你发现一种新的海洋生物毒素,如何快速鉴定它的化学本质。(2)已知一种芋螺毒素肽的一、二、三级结构(提前给学生),如何推测其可能具备的功能性质。(3)芋螺毒素能够特异性结合多种离子通道,具有重要的药用开发价值。在发挥活性作用的过程中,多种氨基酸起到关键作用,在研究过程中如何提前有针对性地发现其关键作用?(4)如果不小心接触了芋螺毒素(外皮接触、误服、伤口感染等),有什么方法可以应急解毒?思考题内容对应课本4个小节相关知识,具有一定总结性和延伸性。学员通过选取题目进行深入学习和听取他人汇报,能够运用课本知识去解决应用问题,做到理论联系实际,加深对知识的理解。

2.2 案例知识点结合

在教师授课过程中以芋螺毒素案例为主线,将案例内容与各章节知识点进行紧密融合的具体内容见表1。主要分为2种形式:一是先提出案例背景内容,提高学员学习兴趣和课堂注意力,从

表1 芋螺毒素案例内容与对应知识点

章节	案例内容	对应知识点
第一节 蛋白质的分子组成	国内多家实验室从事芋螺毒素的发现、结构和功能鉴定、药物开发,获得了众多芋螺毒素序列	氨基酸的结构、种类及分类
	多数芋螺毒素中富含半胱氨酸、赖氨酸等氨基酸,作用于乙酰胆碱受体、配体门通道等	氨基酸的性质与功能
	芋螺毒素的分离鉴定主要采用多肽固相合成法 ^[4]	氨基酸的分离与纯化
第二节 蛋白质的分子结构	芋螺毒素由前体肽加工而来,包含N-端保守的信号肽区(pre区)、前导肽区(pro区)、C-端成熟肽区(mature区) ^[5]	肽的定义、分类及性质
	芋螺毒素种类繁多,可根据二硫键数量将芋螺毒素分为两大类,芋螺毒素肽的命名由Cruz提出,如 α -TxIA ^[3]	蛋白质的命名规则
	大多数芋螺毒素肽富含二硫键,同时能够维持 α -螺旋、 β -折叠等二级结构,形成稳定的三维空间结构	蛋白质的二级、三级结构
第三节 蛋白质结构与功能的关系	芋螺毒素生物活性强,能够特异性作用于动物细胞膜上的离子通道,包括电压门控离子通道、配体门控离子通道、G蛋白偶联受体等,已在止痛、美容等领域有所应用 ^[6]	蛋白质的功能
	芋螺毒素富含二硫键,在维持空间结构稳定中起关键作用。它的异构体中一般含有一段 α -螺旋结构,虽然结构类似,但是由于氨基酸种类不同,芋螺毒素的活性具有多样性。	蛋白质结构与功能的关系
第四节 蛋白质的理化性质	分离鉴定芋螺毒素主要运用色谱技术和质谱技术	蛋白质的理化性质
	芋螺毒素的鉴定、分离、纯化等技术路线	蛋白质的研究方法

案例中分解出对应知识点进行讲解;二是先讲授知识点,再以芋螺毒素为例对知识点进行重复、补充以及应用拓展,能够加深学员对知识点的印象与理解。针对案例教学的内容,需要教师确保案例教学内容的完整性、连续性、可靠性。利用案例引导学员思考或者提问时需要把握难度、循序渐进。案例教学与传统授课两者结合,取长补短,能够有效提升教学效果。

2.3 课程反馈

该课程的反馈如下:(1)开展案例教学后,要求学生能够自主完成案例内容与书本知识点的对应,加深相应知识点的理解;(2)开展小组项目式学习,针对课前思考题,进行资料查询、PPT制作、汇报、讨论,在授课之前对相关知识有所准备,起到了很好的预习效果,能够激发深入思考,同时也锻炼学生的内容提炼、逻辑梳理、表达能力和团队协作能力;(3)根据整章内容的综合回顾,以书面形式完成以下讨论题。

芋螺毒素作为生物活性多肽,在实际使用或者储存中极易被降解,例如被蛋白酶攻击或者在氧化还原环境中二硫键发生重排等,极大地影响了以芋螺毒素为原料的药物开发或者其他方面的应用。利用氨基酸以及肽、蛋白质的性质,如何对芋螺毒素进行修饰改造,增加芋螺毒素的稳定性?

这3个方面的课程反馈均可纳入本课程最终的教学评价中。相比于传统的书面考试,该评价方式增加了对学生的课前预习、课堂学习、课后复习的综合考察,评价结果更具有公平性、全面性、可参考性,对学生的自主学习能力提出了更高的要求。

3 教学评价

为了更好地达到预期的教学效果,案例教学实施离不开科学的效果评价。教学评价是指对课程目标和学生的学习情况进行价值评价,以此对教学过程提出改进意见^[1]。

3.1 案例质量与价值

组织以教研室为单位的案例准备与评估。芋螺毒素的案例符合生物化学与分子生物学第一章教学内容的教学要求,同时又具备课外探究的前

沿性与实用性。

3.2 组织效率及学生参与度

通过多班次案例教学的实施后,开展调查问卷(内容见3.5)以了解学生的课堂反馈。相比于传统的授课方式,案例教学能够极大提升学生的课堂参与度,显著增加师生互动。课后学生的追问及讨论也更加积极。案例教学也能激发学生的学习兴趣,提高学生的学习体验。课程结束后,更多的学生想要参与到相关科研项目中。

3.3 学生知识与技能掌握程度

我们选取了海军军医大学2020级和2021级生物技术、药学、中药学、临床医学等专业本科生为研究对象,案例教学班级人数66人,传统教学班级人数78人。对2个班级的期中测试(全部为选择题)和期末考试得分情况进行比较分析,分析结果见表2。

表2 案例教学班级与传统对照班级测试成绩对比(仅第一章内容)

平均分(总分)	案例教学班	对照班级
选择题(期中+期末)	16.6(21)	15.2(21)
填空题	2.8(3)	2.5(3)
简答题	4.5(5)	4.3(5)
案例分析题	8.1(10)	5.9(10)

根据课后作业的完成情况与相关章节内容的期中、期末考试情况评估案例教学的效果。与传统授课班次相比,案例教学法授课班级增加了课堂汇报和课后小组作业,对学生的评价方式更加多样、全面。学生在期中与期末相关章节内容的测试中,成绩有明显提升,尤其在案例分析题方面,学生回答问题的全面性、创新性显著高于传统授课班级。此外,案例教学实施过程中,学生的文献查找、资料搜集能力也得到了锻炼。学生们分组后进行分工合作,提高了团队协作、演讲、论文撰写等方面的能力。

3.4 情感与课程思政融入

医学类院校专业课程中使用案例教学是十分常见的,在医学教育中使用的案例具备一定的代表性,但是在医学院校中案例教学使用的案例往往与部队的关联性一般。为了使军校学员在学习过程中加强军人的责任感,拓宽学员以战斗力为

标准的学习视野,增加军事领域的案例是十分必要的。芋螺毒素本身是一个科学研究热点,作为案例教学内容加入课堂中具有创新性。根据学员反馈,芋螺毒素的案例教学由于其海洋军事背景提高了他们对课程的兴趣,也加深了对知识的理解。

3.5 学生对案例教学的评价

我们采用问卷调查的方式收集学生对于案例教学的反馈,在两个使用案例教学的班次中发放了66份调查问卷,回收有效问卷63份,有效率95.5%。其中,96.8%的学生认为,案例教学提高了他们对于知识的理解;87.3%的学生认为,案例教学提高了他们对生物化学与分子生物学这门课程的学习兴趣;96.6%的学生认为,本次案例教学能够为将来的科研、工作提供帮助;98.4%的学生认为,案例教学内容与部队联系紧密;82.5%的学生期待在更多章节授课中引入案例教学。

3.6 经验与不足

在教学实施过程中根据教师以及学员反馈,我们总结了几点教学经验以及不足。(1)课堂开始采用的海洋生物毒素记录短片来源于互联网,无军事特色,仅具备一定科普功能。与要实施的案例教学内容结合程度不足,知识性内容过少。后续考虑自己按照教学实施计划制作视频,并且加入海洋军事的背景,涵盖思政内容,能够有效提升教学效果,吸引学员学习兴趣,更加符合案例教学的目的。(2)结合学员初次接触生物化学与分子生物学课程的情况与教学实施过程来看,课前布置思考题应兼备基础知识的了解与课堂知识的扩展。授课对象普遍为大学一年级和二年级学员,阅读文献和针对性搜集资料能力相对较弱,需要老师给出指导方向与意见。因此思考题不可过于深入,同时也不能过于简单直接在书本找到答案。为了提高学员预习效率及课堂效果,老师可以在开课前进行一次线上案例相关文献阅读与搜集的答疑课。其次,思考题准备数量不足,为了避免重复汇报部分学员没有选到最感兴趣的选题,后续需要增加思考题的角度与数量。(3)针对

不同年级、不同专业的学员的具体情况,不同案例内容在课堂中的参与情况应有所调整。例如,针对临床医学专业的学员,可以由芋螺毒素中毒的新闻引入,重点讲述毒素的鉴定、解毒方法;对于药学专业的学员,重点讲授毒素功能与药物开发相关内容;对于生物技专业的学员,毒素的分离纯化等相关生物技术可以作为重点。(4)由于学员课前准备不足以及课时数的限制,部分学员课堂参与度不高,汇报效果不尽人意以及讨论环节不够积极。案例教学的目的是引发学员更多的自主思考,着眼于“学”。在后续的案例教学实施中应当减少非重难点知识的“教”,鼓励学员自学。引入翻转课堂教学模式,让更多学员都能积极参与到课堂的讨论、汇报中。

4 结语

在形式多样的课堂教学改革中,案例教学由于其独特的优势越来越受到师生的青睐。案例教学包括课前案例准备、教学过程、课程评价3部分主要内容。本案例教学中使用的芋螺毒素相关内容,也是本教研室海洋生物毒素相关课题的研究内容,是当下科学研究的热点,创造性地将具有海洋军事背景的案例应用于课堂也符合军队院校为战育人的教学导向,真正做到因材施教,极大程度地激发学生的学习兴趣,提高教学效果。

参考文献

- [1] 余红剑,桑维泽,郝新颖.高校课堂案例教学评价方法研究.宁波职业技术学院学报,2017,21(5): 48-51
- [2] 刘晓燕,闻娟,朱熙,等.军队卫勤人员任职培训中案例教学现状调查.海军医学杂志,2021,42(6): 655-658
- [3] 吴勇.海南产 α -芋螺毒素结构改造与分离鉴定.海口:海南大学,2015
- [4] 任洁.化学修饰改造 α -芋螺毒素活性和稳定性的研究.海口:海南大学,2019
- [5] 宁胡莹,李靛,张龙霄,等. α -芋螺毒素Lt1.1的克隆、合成及靶点鉴定.军事医学,2017,41(5): 334-337
- [6] 吴赞,曹锬,张广献.4种 α -芋螺毒素来源多肽合成及功能鉴定.广东医科大学学报,2021,39(3): 253-258