

代谢工程课程建设的探索与思考

胡国元^(✉), 肖春桥, 陈孝平, 陈杏洲

武汉工程大学化工与制药学院, 武汉, 430074

摘要: 本文总结了武汉工程大学研究生课程代谢工程建设的经验和体会, 通过明确教学目的, 不断优化教学体系和教学内容, 解决教材缺乏、内容陈旧的问题; 通过改革课堂教学方式, 注重设置课堂提问环节、设定课堂研讨式教学环节、设置课堂文献导读环节等, 加强师生互动, 有力调动学生参与教学的积极性, 提升课堂教学效率; 改变考核方式, 加强平时考核。这些改革措施在实际教学中应用确保了课堂教学效果, 有利于培养学生的科研和创新能力。

关键词: 研究生, 代谢工程, 课程建设

Exploration and Thinking of Course Construction of Metabolic Engineering

HU Guo-yuan^(✉), XIAO Chun-qiao, CHEN Xiao-ping, CHEN Xing-zhou

School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430073, China

1 代谢工程课程概述

代谢工程 (metabolic engineering) 是多基因的基因工程, 是生物工程的一个重要分支, 是一门利用分子生物学原理系统分析细胞代谢网络, 并通过 DNA 重组技术合理设计细胞代谢途径及遗传修饰, 进而完成细胞特性改造的应用性学科^[1]。从 1993 年麻省理工学院开始代谢工程的教学以来, 大阪大学、曼彻斯特大学、伊利诺大学、开普敦大学、昆士兰大学等许多国外大学和天津大学、华东理工大学等国内部分大学在研究生或本科生层次上开设了代谢工程课程的必修课或选修课^[2]。武汉工程大学从 2007 年开始针对生物化工、生物工程、制药工程、化学工程与技术、

环境工程等专业的研究生开设代谢工程课程。本文就武汉工程大学建设代谢工程课程的体会和思考进行总结, 以供借鉴。

经过调研和 7 届学生的教学实践, 确定本校代谢工程课程开设的教学目的如下: ①学习代谢途径操作的基本原理与技术; ②通过案例教学学习代谢工程在醇、有机酸、氨基酸、维生素、氢气、抗生素等大宗化学品生物制造领域的应用; ③学习细胞遗传特性修饰的代谢工程以及逆代谢工程的原理与应用; ④了解系统生物学、各种组学技术和合成生物学技术等代谢工程中的应用。拓宽学生工程视野和思维, 达到培养全面、高素质的创新型本科生和研究生的目的。

为了实现以上教学目的, 选定教材和选择教学内容是首先要解决的问题。目前, 代谢工程课程可供选择的教材如下: ①张惠展编著. 途径工程. 中国轻工业出版社, 2002。②赵学明, 等译. 代谢工程——原理与方法. 化学工业出版社, 2003。③张蓓编著. 代谢工程. 天津大学出版社, 2003 年。④修志龙, 等译. 代

收稿日期: 2014-12-20; 修回日期: 2015-06-02

基金项目: 武汉工程大学研究生精品课程建设项目 (校研 [2013] 19 号)

通讯作者: 胡国元, E-mail: hgy701@163.com

谢工程的途径分析与优化. 化学工业出版社, 2005.

⑤赵学明, 等编著. 代谢工程. 高等教育出版社, 2015. 本校代谢工程选用张惠展编著的《途径工程》作为教材, 代谢工程安排 36 学时, 教学内容主要包括代谢工程的发展与研究内容、细胞代谢途径的解析与控制、代谢途径操作的基本原理与技术、代谢工程在大宗化学品生物制造和细胞特性改造中应用的典型案例分析和系统生物学、各种组学技术和合成生物学技术等新技术新方法在代谢工程中应用的案例分析等^[1,3-5]. 结合本校科研实际和工科办学特色, 突出工业微生物代谢工程的内容讲授, 注重化学、化工与生物学科交叉案例的分析, 提升学生的学习兴趣和教学效果. 目前可使用的代谢工程教材和参考书, 内容素材落后于学科前沿, 教学体系和教学内容应不断跟踪学科的发展. 例如近些年来系统生物学、各种组学技术和合成生物学技术等与代谢工程的交叉拓展了代谢工程的应用深度和广度, 为此, 及时跟踪国内外代谢工程相关研究的最新文献, 同时通过吸收消化国内外相关课程的教学经验, 不断优化教学体系和教学内容, 更新教学讲义和教学课件, 不断收集校内外最新进展的案例充实教学内容, 保证教学体系和教学内容的先进性. 比如在介绍酵母属乙醇发酵途径的经典改良内容后, 介绍酿酒酵母全基因组尺度代谢网络的构建、系统代谢工程改造工业酒精酵母等进展^[6], 通过产青蒿二烯的人工酵母细胞的构建介绍合成生物学在代谢工程菌株构建中的应用^[7], 诸如此类, 采用经典案例和新技术应用案例相结合的手段拓展学生视野, 激发学生兴趣, 达到教学内容更新优化的目标.

2 改革课堂教学方式, 加强师生互动环节, 提升课堂教学效率

目前高年级本科生和研究生课堂教学多为老师讲授为主的单一灌输式教学, 学生参与课堂讨论的积极性不高, 这种课堂教学方式不利于培养学生独立思考、主动探索的科研精神^[3]. 老师在这样的课堂上, 感觉教学氛围沉闷, 无法调动学生参与教学, 也提不起任课教师教学的激情, 只是为了完成教学任务, 学生当然也是为了拿到学分. 为了改变以上教学局面, 我们在课堂教学环节从 3 个方面增加教师与学生的互动环节, 以改变课堂教学氛围, 调动学生的积极性, 主动参与教学, 提升课堂教学效率.

2.1 注重设置提问环节

课堂上在注重传授知识的同时, 注重启发思维的教学, 不断提出创新的问题, 刺激学生思考问题, 提出自己的见解, 达到提高解决问题能力的效果. 通过背景知识问题促进学生激活已有的知识; 通过探索问题促进学生养成发现问题的习惯; 通过导向问题引导学生思维的方向; 通过发挥问题激发学生创新的意识; 通过热点问题促进学生关注学科的前沿, 培养学生的创造性思维能力. 在课堂中营造质疑环境, 鼓励学生创造性思维的发挥, 鼓励学生敢于提出新问题, 发表新见解. 以问题贯穿课堂教学的始终, 对任课教师而言, 不仅仅是准备教学内容和教学案例, 还要考虑如何合理设置问题, 如何衔接问题与教学内容, 如何把握教学节奏推进教学进程等.

2.2 设定课堂研讨式教学环节

在课堂上教师主要讲授代谢工程的核心内容, 如代谢工程的基本原理和技术、代谢工程技术在大宗化学品生物制造领域的典型应用案例等. 要求学生阅读最新的文献, 并做成 PPT 在课堂上作报告, 由老师和学生不断提问, 达到教学相长的目标. 增加过程教学效果的评价, 调动学生的积极性, 主动参与教学, 活跃课堂气氛. 设定课堂研讨式教学环节不仅给学生提供了锻炼提高的机会, 而且通过讨论交流可以解决教师讲授过程中学生没有完全理解的知识点. 比如在讲授“细胞代谢流的分析与测定”时, 学生始终觉得抽象难理解, 在课堂研讨式教学环节有学生选讲代谢流分析应用的文献, 通过学生讲解、师生讨论, 最终很好地理解了代谢流的分析的方法和应用价值. 另外由于代谢工程涉及生物化学、分子生物学、基因工程、生化工程、酶学、化学计量学、分子反应动力学以及现代数学的理论和术等方面的内容, 化学、化工、制药、环境方向的学生缺乏生物学基础知识, 而生物方向的学生工程、数学知识不足. 教师在课堂讲授时很难照顾不同背景学生的需求, 只有在课堂互动环节发现问题, 尤其在课堂研讨式教学环节通过提问文献涉及的背景知识的问题, 才能很好帮助学生复习学习关键知识点, 促进学生对文献新知识的理解. 不同学科背景的学生选讲同类的文献, 会出现理解的差异, 通过讨论也加强了学生间的沟通, 有利于学科交叉与合作.

2.3 设置课堂文献导读环节

我们在每章结束时会给学生推荐一定数量课外阅读文献，鼓励学生直接选择“Metabolic Engineering”杂志感兴趣的文献阅读或作为选讲文献，推荐一些网站如美国明尼苏达大学生物催化和生物降解数据库(<http://umbbd.ethz.ch/>)帮助学生了解非生物物质的生物降解的进展和问题。同时，我们在课堂上设置文献导读环节，提前指定课外阅读文献，课内设置检查环节。比如在第二章细胞代谢途径的解析与控制结束前，通知学生阅读以下3篇文献：①凌利，陈光旨，周河治. 代谢控制分析的理论与应用. 广西科学, 1999, 6(2): 115-119; ②潘丽军，李兴江，姜绍通，等. 基于代谢通量分析的琥珀酸放线杆菌高产选育研究. 生物工程学报, 2008, 24(9): 1595-1603; ③王君，王成，孔德信，等. 胡萝卜软腐欧文氏菌代谢网络重构及其在靶标筛选中的应用. 计算生物学, 2012, 2: 1-9。在课内文献导读检查环节，设置讨论话题或问题。文献①的讨论话题是用代谢控制分析理论与限速步骤观点分析以下现象：许多实验研究显示，大幅提高代谢途径中限速酶的水平并没有伴随着代谢通量显著增加。通过讨论加深理解代谢控制分析理论，代谢流的控制是由组成代谢途径的各个步骤及其相互之间的关系决定的，并且分布在整个代谢途径上，限速步骤不是固定的，但系统控制系数的总和却是固定的。文献②的讨论话题是基于代谢通量分析的琥珀酸放线杆菌高产选育策略。通过讨论使学生学习如何采用代谢通量分析方法确定制约琥珀酸放线杆菌高产琥珀酸的2个关键酶：磷酸乙酰转移酶和乙醇脱氢酶，学习如何通过诱变筛选到这2个酶基因的双突变菌株。在讨论文献③胡萝卜软腐欧文氏菌代谢网络重构及其在靶标筛选中的应用，指出该文重构了胡萝卜软腐欧文氏菌的代谢网络，通过拓扑结构分析并结合TTD数据库和FBA成功筛选到6个*Eca* SCRI1043维持正常生命活动所必需的酶，为研制杀菌剂提供了潜在的作用靶标。对其中的靶酶Upps进行了同源模建和虚拟筛选，获得了73个潜在的活性杀菌剂。通过文献③的讨论使学生明白利用代谢网络和靶标筛选的策略研发农药杀菌剂具有可行性。通过教师讲授与课堂上设置文献导读环节的结合，使学生加深了对第二章内容的理解，也提高了学习的兴趣，教学效果明显优于以前教师满堂灌的课堂，当然，作为教师要精心选择文献，精读文献，合理设置讨论话题或问题。

3 改变考核方式，加强平时考核

课程考核是衡量学生教学效果和培养质量的重要教学环节，但是不同的考核方法对学习的促进作用不尽相同，钟莉等在“代谢工程”课程实施了笔试加综合能力（综合能力包括文献的解读和理解能力、表达能力和PPT制作水平和课堂研讨会的问题能力）的新考核方法收到了良好的教学效果^[8]。本校代谢工程的考核包括笔试和平时考核两部分，笔试占60%，笔试采用开卷形式，题目多需查阅文献完成。平时考核占40%，包括课堂互动环节、研讨式教学环节、文献导读环节和考勤，其中研讨式教学环节占20%。这种考核方式是与以上课堂教学改革相适应的，也是检验课堂教学改革效果的手段。加强平时考核无疑增加了任课教师的工作量，但能让学生养成阅读文献的习惯，学会思考问题的方法，提高提出问题、解决问题的能力。这种考核方式也得到学生的理解和欢迎，收到了良好的教学效果。

4 讨论

代谢工程课程历经7年的建设和改革，在解决教师如何教，学生如何学，尤其在师生互动方面做了一些有益的尝试，并取得了较好的教学效果。代谢工程课程的建设依然面临一些问题，比如教材缺乏，内容陈旧，尽管通过文献更新可以在一定程度上缓解上述问题，但不免出现内容系统性、逻辑性、科学性的问题。2015年3月高等教育出版社出版了赵学明等编著的《代谢工程》，该书除介绍代谢工程的经典内容外，增加了组学、进化工程、合成生物学等新技术在代谢工程中的应用内容^[9]。该教材的出版对于国内代谢工程的教学无疑是雪中送炭，改变了国内代谢工程教材内容陈旧的现状，可有力促进代谢工程的教学改革。我们将认真阅读该教材，结合本校教学实际，进一步优化教学内容，努力提高教学质量。另外，学生学科背景知识、外语水平和数学功底等参差不齐，加之代谢工程本身就不好教，学生感觉难学，任课教师要考虑分层次教学、差异化教学。最后，就是本校为化工学科为主的高校，以代谢工程为研究方向的教师不多，任课教师还要考虑营造教学氛围，推进教学改革和课程建设。尽管如此，在工科院校开设代谢工程，加强代谢工程课程建设，非常必需和迫切，因为系统生物

学、合成生物学的发展和应用，利用代谢工程技术制造大宗化学品的研究已成为热点，作为化工特色的高校，更应看到这一点，通过代谢工程课程建设与改革，促进学科交叉，打造大宗化学品的生物制造平台，提升学校科研和产业影响力。

参考文献

- [1] 张惠展. 途径工程 [M]. 北京: 中国轻工业出版社, 2002: 2-3.
- [2] 岳才军, 臧忠婧. 农业院校代谢工程课程建设的尝试与思考 [J]. 中国科技信息, 2010 (11): 283-284.
- [3] Gregory. 代谢工程: 原理与方法 [M]. 赵学明, 白冬梅, 等译. 北京: 化学工业出版社, 2003.
- [4] 张蓓. 代谢工程 [M]. 天津: 天津大学出版社, 2003.
- [5] 托雷斯, 沃伊特. 代谢工程的途径分析与优化 [M]. 修志龙, 等译. 北京: 化学工业出版社, 2005.
- [6] 石贵阳, 张梁, 郭忠鹏. 系统代谢工程改造工业酒精酵母及展望 [A]. 第147场中国工程科技论坛——轻工科技发展论坛论文集 [C], 2012: 151-157.
- [7] 郭睿, 丁明珠, 元英进. 产青蒿二烯的人工酵母细胞的构建及发酵优化 [J]. 化工学报, 2015, 66 (1): 378-385.
- [8] 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.
- [9] 赵学明, 陈涛, 王智文, 等. 代谢工程 [M]. 北京: 高等教育出版社, 2015.

(责编 高新景)