

药物化学虚拟仿真实验教学的构建与探索 ——以嘉兴学院为例¹

吕晓庆

(嘉兴学院医学院, 浙江 嘉兴 314001)

【摘要】:以嘉兴学院医学虚拟仿真实验教学中心为例,首先分析了在药物化学领域开展虚拟仿真实验教学的必要性,进一步阐述了药物化学虚拟仿真实验教学体系建设的思路和目标,并重点介绍了该虚拟仿真实验教学体系的构建,最后论述了其培养药学学生实际应用能力、创新能力方面所发挥的积极作用。

【关键词】:虚拟仿真;实验教学;药学化学;药学

【中图分类号】: R914.2 **【文献标志码】:** A **【文章编号】:** 1671-3079(2018)06-0136-05

虚拟仿真实验始于1989年,由美国弗吉尼亚大学William Wolf的虚拟实验室发展而来,近年来,随着信息技术的发展,虚拟仿真实验教学在各高校如火如荼展开。以虚拟仿真为代表的教育信息化被定位为“改革教育理念和模式的深刻革命”^[1-3]2012年,教育部印发了《教育信息化十年发展规划(2011-2020)》,^[4]要求推动信息技术与高等教育深度融合,创新人才培养模式;2013年,又印发了《关于开展国家级虚拟仿真实验教学中心建设工作的通知》,明确了虚拟仿真实验教学的三大本质特征,即以信息化技术为特征,高度仿真的实验环境和对象以及满足本科教学的要求。^[5]

药物化学是一门发现与发明新药、合成化学药物、阐明药物化学性质、研究药物分子与生物大分子之间相互作用规律的综合性学科,是药学领域中重要的带头学科,涉及有机化学、生物化学、计算机辅助药物设计、药理学、毒理学、药物代谢动力学等众多学科的相关内容。^[6]教学内容一般包括药物的理化性质与合成线路,药物设计,药理活性、毒性以及药物代谢动力学性质等等。^[7-8]由于上述教学内容均涉及大量的高成本、高消耗的实验内容,在本科教学经费有限的情况下,大部分实验的开展受到制约。此外,传统的校内实验受设备、师资力量与技术的制约,其实验内容有限、知识较分散,不能完全适应药物化学的快速发展,迫切需要开展虚拟仿真实验来提供经济、多样化的实验项目填补实体实验的空白。本文以嘉兴学院药物化学虚拟仿真实验教学体系为例,介绍虚拟仿真实验教学体系的建设思路和目标。

1 药物化学虚拟仿真实验教学建设思路和目标

按照“虚实结合、互相补充、开放共享”的理念,结合嘉兴学院医学虚拟仿真实验教学中心的实际情况,将虚拟现实技术与药学实验深度融合,尽可能地降低客观条件对药学学习者的限制,合理有效地解决传统药学实验教学中存在的问题,建立一

¹收稿日期:2018-05-21

作者简介:吕晓庆(1984-),男,浙江嘉兴人,嘉兴学院医学院讲师,研究方向为抗肿瘤药物的设计、合成与生物学评价。网络出版时间:2018-06-27 11:43:39 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/33.1273.Z.20180627.0913.002.html>

个“三层次三模块四结合”的药学虚拟仿真实验教学体系.同时,积极推动实验课程体系、教学内容、教学方法和考核体系等方面的改革,建立有利于激励学生学习和提高学生实际应用能力与创新精神的有效管理和评价机制.

药物化学的实验教学内容主要包括药物的设计、合成与体内外生物学评价,其中药物的设计与合成在培养学生的专业能力方面又有着极其重要的作用.嘉兴学院医学院药物学教研室将药物设计和药物合成两个模块的虚拟仿真实验教学作为建设的重点,截至目前,教研室已经开展了多项校级教研课题,包括药物设计模块中多肽及蛋白在 Gaussian 虚拟仿真平台上的构象模拟(嘉兴学院教学改革实验专项);药物合成模块中现代药物的虚拟合成实验以及药物红外光谱、核磁共振分析的虚拟仿真实验(医学虚拟仿真实验教学中心建设项目).此外药物设计仿真实验也在积极的探索中.针对药物体内外生物学评价模块,教研室利用学校资源及虚拟实验在线课程云资源库,将药物的体内外生物学评价虚拟实验进行筛选和整合.

2 药物化学虚拟仿真实验教学体系的构建



图 1 虚拟仿真实验教学中心

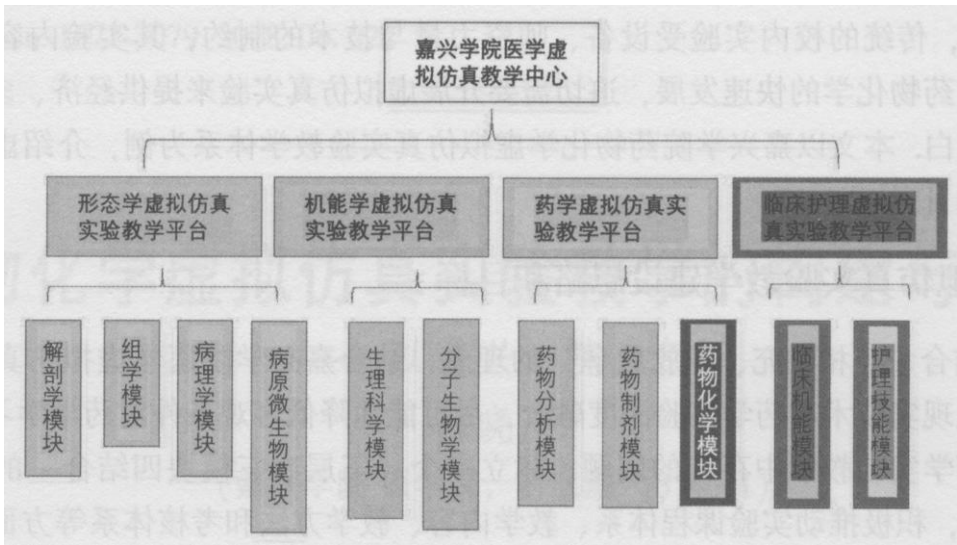


图 2 四大虚拟仿真平台

嘉兴学院医学虚拟仿真实验教学中心于 2012 年组建成立, 在教育部、浙江省以及学校等的经费支持下, 现已发展成为省级实验教学示范中心. 中心拥有独立的机房, 有 FC 交换机、高性能工作站、服务器、万兆接入核心交换机、千兆接入各 PC 终端以及各类配套的教学、科研软件 (见图 1), 重点建设了形态学虚拟仿真平台、机能学虚拟仿真平台、临床技能虚拟仿真平台、药理学虚拟仿真平台等 4 大教学平台 (见图 2), 开展了虚拟仿真实验教学体系、教学资源、教学管理和共享平台、教学和管理队伍等四方面的建设.

药理学虚拟仿真平台是中心的重要组成部分, 该平台涵盖药物分析、药物制剂和药物化学三大模块. 中心针对药物化学模块, 构建了“三层次三模块四结合”的虚拟仿真实验教学体系 (见图 3). “三层次”即按照人才培养需求与培养规律, 将实验教学内容划分为基础训练、提高训练和创新训练; “三模块”是按课程知识体系与实践规律, 将实验教学内容划分为药物设计、药物合成和药物体内外生物学评价三大模块; 三大虚拟仿真实验模块 10 门实验课程基本覆盖药物化学的相关课程 (见图 3、图 4). “四结合”即理论课程、实体实验、科研成果、企业实践结合 (见图 3). 旨在做到将虚拟仿真实验与理论知识相统一, 实现虚实结合、相互补充, 科研成果反哺实验教学, 为企业实践奠定实验基础.

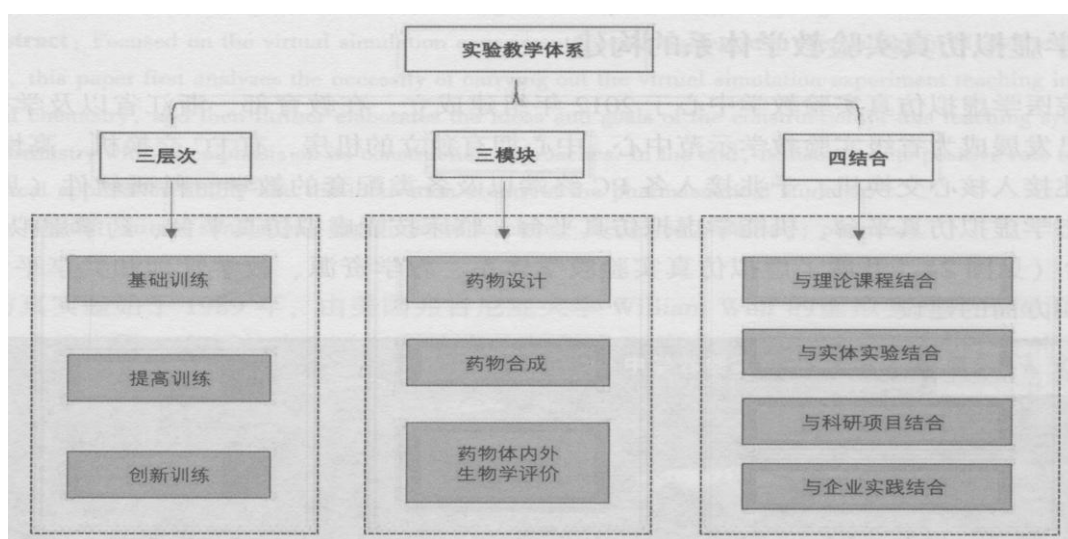


图 3 药物化学实验教学体系

2.1 药物设计模块

药物设计即在相关理论的指导下设计药物的化学结构, 而该化学结构决定了药物的理化性质、药理作用、毒副作用、药物代谢动力学性质等, 决定着药物的质量, 是药物化学的精髓, 也是药物化学教学的重点. 但药物设计又是一个复杂、抽象、难懂的过程, 涉及到众多晦涩难懂的量子力学和数学方程方面的应用, 单纯依靠传统的教学方法往往无法获得理想的教学效果, 因此, 药物设计模块也是药物化学虚拟仿真实验教学体系建设的重点.^[9-12]

基于此, 教研室课程建设中开展了多肽及蛋白在 Gaussian 虚拟仿真平台上的构象模拟 (见图 5A, 嘉兴学院教学改革实验专项), 该项目旨在增强学生对药物设计涉及的药物作用靶点 (生物大分子, 如蛋白、核酸) 三维结构的认识, 为后续的药物设计奠定基础. 随后进行的药物设计仿真实验主要包括小分子化合物构建、分子对接、3D-QSAR、药效团构建、分子动力学模拟、基于药物靶点的药物设计、蛋白同源模建等; 药物设计软件采用目前主流的药物设计软件 Discovery Studio 和 SYBYL; 实验教学按经典案例演示、上机操作边讲边练、独立上机操作的顺序开展. 通过循序渐进的过程, 使学生逐步掌握药物设计的基本方法和应用.

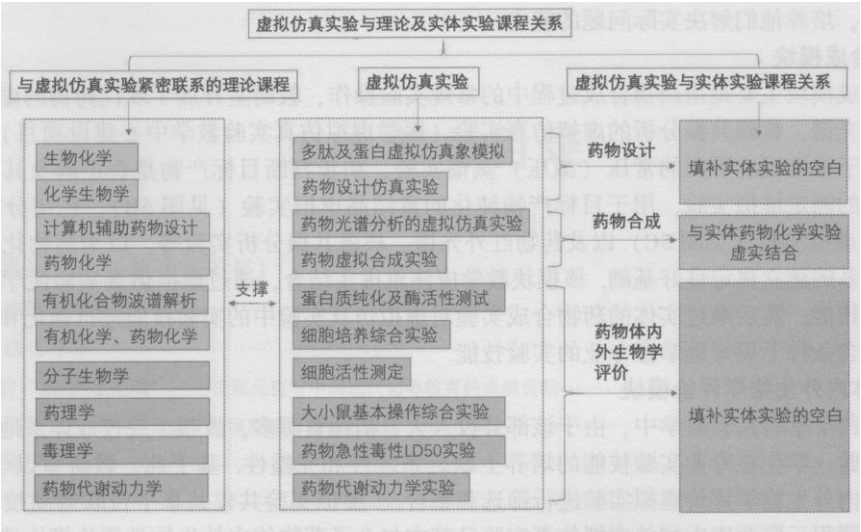


图 4 虚拟仿真实验与理论及实体实验课程关系

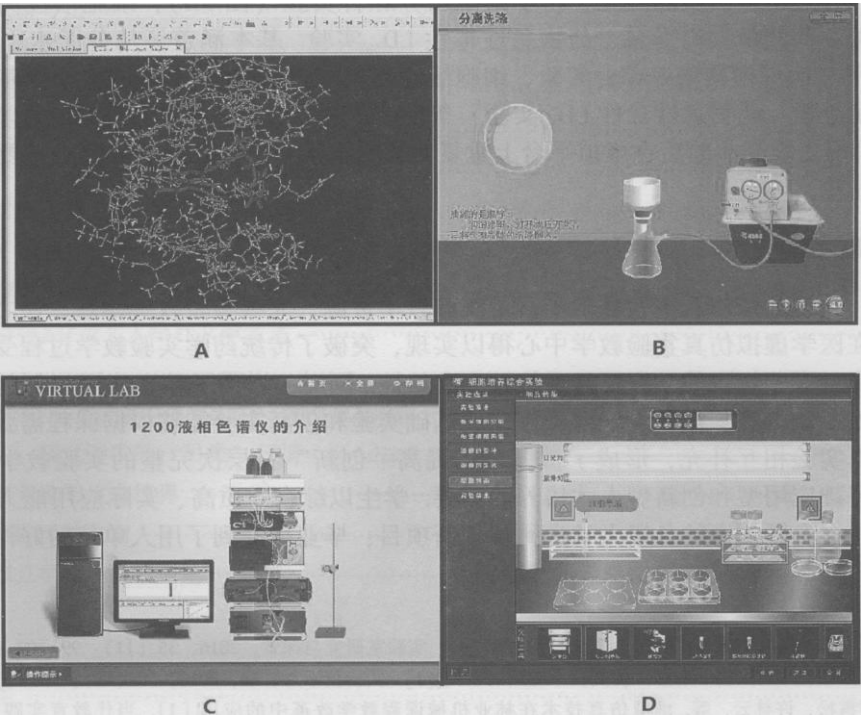


图 5 代表性的药物化学虚拟仿真实验

学生在教师指导下通过运用计算机软件, 熟练掌握生物大分子的空间结构、配体的结构特点、靶点-配体复合物结合的模式、氢键键长以及键角等重要参数, 让学生全面、系统地了解基于靶点的药物设计过程, 培养他们解决实际问题的能力。

2.2 药物合成模块

药物合成模块主要是指药物合成过程中的常规实验操作, 教研室开展了现代药物的虚拟合成实验和药物红外光谱、核磁共振

振分析的虚拟仿真实验（医学虚拟仿真实验教学中心建设项目），主要教学内容包括用于浓缩反应溶剂的常压（减压）蒸馏实验，初步判断目标产物是否正确及其纯度的有机物熔点沸点的测定虚拟实验，用于目标产物纯化的重结晶虚拟实验（见图 5B），色谱分析（含高效液相色谱）谱虚拟实验（见图 5C）以及药物红外光谱、核磁共振分析实验等，以为药物化学虚拟仿真实验教学体系的建立奠定良好基础。该模块教学应注重虚实结合，通过虚拟仿真实验使学生掌握基本的实验操作技能，然后通过实体的药物合成实验对虚拟仿真实验中的实验技能进行强化和巩固，使学生在虚实结合条件下更好地掌握专业的实验技能。

2.3 药物体内外生物学评价模块

在传统药学本科实验教学中，由于该部分投入大，消耗资源多，故很少院校成体系地开设上述众多生物学实验，学生在专业实验技能的培养上缺乏系统性和完整性。基于此，教研室以学科为主线，将药物的体内外生物学评价虚拟实验进行筛选和整合。“虚拟实验共建共享平台联盟高校”建立的虚拟实验在线课程云资源库中相关虚拟仿真实验已基本包含了药物体内外生物学评价模块涉及到的实验内容，其教学内容包括蛋白质的纯化、医学细胞培养综合实验（图 5D），细胞活性测定、大小鼠基本操作综合实验，药物最大耐受量、药物急性毒性 LD_{50} 实验。基本涵盖了从分子水平（蛋白质的纯化）到细胞水平（医学细胞培养综合实验、细胞活性测定），再到动物水平（大小鼠基本操作综合实验，药物最大耐受量、药物急性毒性 LD_{50} 实验）等实验内容。为该模块虚拟实验教学的开展提供了基础。该模块采用先观摩实验后在虚拟平台上重复实验的教学方法，并要求对其中重要的实验操作技能进行分析与讨论。

3 实验教学成效

实践证明，药学虚拟仿真实验教学丰富了实验教学资源，完善实验教学体系，使之前无法开展的实体实验教学在医学虚拟仿真实验教学中心得以实现，突破了传统药学实验教学过程受制于客观条件的瓶颈，使学生对专业知识的掌握更具系统性和完整性。同时，增强了学生应用与创新能力，实现了基本实验原理的形象再现、创新实验可操作，使基础实验和创新实验能够根据课程需要设置，使实体实验与虚拟仿真实验相互补充，形成了“基础—提高—创新”三层次完整的实验教学体系，适应了现代药学发展基础应用型和创新型人才培养的需要。学生以综合素质高、实际应用能力强，富有创新能力，获得了一批有影响力的各级大学生科技创新项目；毕业生受到了用人单位的好评；学生考研的录取人数逐年增加，就读院校的层次不断提高。

参考文献：

- [1] 郁鹏，万桂怡. 虚拟仿真技术的医学实验教学研究[J]. 实验室研究与探索, 2016, 35 (11): 99-102, 165.
- [2] 张敬南，张缪钟. 实验教学中虚拟仿真技术应用的研究[J]. 实验技术与管理, 2013, 30 (12): 101-104.
- [3] 陈青，蒋雪松，许林云，等. 虚拟仿真技术在林业机械课程教学改革中的应用[J]. 当代教育实践与教学研究, 2018 (13): 129-130.
- [4] 中华人民共和国教育部. 教育信息化十年发展规划（2011-2020 年）[M]. 北京：人民教育出版社，2012.
- [5] 中华人民共和国教育部. 关于开展国家级虚拟仿真实验教学中心建设工作的通知[R]. 北京：2013.
- [6] 尤启冬. 药物化学[M]. 北京：人民卫生出版社，2016.
- [7] 邓卫平，马红梅，毛斐，等. 基于有机化学思维的药物化学教学模式[J]. 药学教育, 2018, 34 (1): 23-26.

-
- [8] 陈楠, 姚波, 陈笈, 等. 基于 OBE 教育理念的药物化学课程教学改革探索[J]. 广州化工, 2018, 46 (2): 148-150.
- [9] 陈冬寅, 王俐霖, 孙炎, 等. PBL 在“药物设计学”教学实践中的应用研究[J]. 江苏科技信息, 2017 (6): 72-74.
- [10] 伍小云, 张嘉杰, 李中皇, 等. 药物设计学教学探讨[J]. 基础医学教育, 2015, 17 (2): 112-113.
- [11] 牛彦, 雷小平, 徐萍. 将现代教育技术应用于计算机辅助药物设计教学 U]. 药学教育, 2010, 26 (6): 54-57.
- [12] 高丽, 刘艾林, 杜冠华. 计算机辅助药物设计在新药研发中的应用进展[J]. 中国药学杂志, 2011, 46 (9): 641-646.