

药物设计学课程的建设 and 教学实践^{*}

李卫华, 吴曾睿, 刘桂霞, 程家高, 唐 赞

(华东理工大学 药学院, 上海 200237)

[摘要]国内新药研发体系正经历从仿制到原创的转变,因此在药学相关专业开设药物设计学课程,进而培养具有创新药物研究能力的专门人才具有重要意义。药物设计学是一门多学科交叉的课程,对药学专业本科生而言具有一定的难度,因此构建合适的课程体系、提高课程的教学效果至关重要。文章介绍了华东理工大学药物设计学课程的内容设置,并从强化实验教学、重视课件制作、注重案例教学和以科研促教学等方面着重介绍了该课程的教学实践探索。

[关键词]药物设计学; 课程建设; 教学实践

Construction and Teaching Practice of Drug Design Course

Li Weihua, Wu Zengrui, Liu Guixia, Cheng Jiagao, Tang Yun

(School of Pharmacy, East China University of Science and Technology,
Shanghai 200237, China)

Abstract: The research and development system for novel drugs in our country is undergoing the transition from imitation to innovation. Therefore, it is of significance that offers the drug design course for undergraduates majored in pharmaceuticals and cultivates professional talents for novel drug research. Drug design course is a new interdisciplinary subject, which is difficult for some undergraduates to learn well. For this reason, it is essential to construct the appropriate course system and improve the teaching outcomes. The contents of drug design course in our university are summarized in this paper. The measures that we have taken in our teaching are introduced in detail, including intensifying experiments, improving the quality of courseware, applying case studies in the teaching, and introducing the new research advances into the teaching.

Key words: Drug design; Course construction; Teaching practice

新药研发是一项投入成本高且耗资巨大的系统工程。据统计,一种新药从早期的发现到被批

准上市,平均需要耗时10~15年,投入约26亿美元^[1]。因此,为了提高药物研发效率和节约研发

[作者简介] 李卫华(1976-),男,教授,博士。

[通信作者] 李卫华, E-mail: whli@ecust.edu.cn。

^{*} 基金项目:华东理工大学2016年创新示范课程建设项目。

成本,各种新的方法和技术被相继应用到新药研发过程中。随着人类对疾病过程的分子机制的理解越来越深,综合运用多学科的方法和技术进行合理药物设计,已成为当前药物研发的主要模式。药物设计学是随着合理药物设计发展起来的一门新兴学科,涉及生物学、化学、物理学、信息学和计算机科学等多学科知识的综合运用^[2-4]。我国药物研发体系正逐渐从仿制向原创转变,因此药物设计学在我国的药物创新人才培养体系中必将发挥重要作用。在此背景下,在药学相关专业开设药物设计学课程成为学科发展的必然趋势。

近年来,多所药学院校相继开设了药物设计学课程^[2-6]。华东理工大学药学院于2006年开始面向本科生开设药物设计学课程,该课程先后获批进入校精品课程、上海市重点课程及校创新示范课程建设行列。我校开设的药物设计学课程包括理论课程和配套的实验课程,从药物设计的理论和实践两个方面加强对学生的培养。其中,理论课程主要介绍计算机辅助药物设计的原理、方法和应用。随着药物设计学相关学科的发展,我们与时俱进,新增了大数据和人工智能(机器学习)方法在药物设计中的应用等理论教学内容和实验内容。从2006年开课至今,该课程取得了很好的教学效果。本文对该课程的建设和实践情况进行介绍,以期与兄弟院校的同行进行交流,并为拟开设此类课程的高校提供参考。

一、课程内容循序渐进,紧跟行业发展趋势

药物设计学理论课程共32学时,主要介绍药物设计的相关概念、理论方法及其应用实例,包括知识基础、方法原理、实例应用三个模块。其中,知识基础模块主要介绍药物设计的分子基础(包含化学小分子和生物大分子及其相互作用的知识)、理论基础(含量子力学和分子力学及结合自由能计算等知识)和信息学基础(计算机初步知识及化学和生物学信息处理知识);方法原理模块主要介绍药物设计的基本方法,包括常规药物设计方法和计算机辅助药物设计方法(含基于配体和基于结构的药物设计);实例应用模块主要介绍计算机辅助药物设计方法的应用实例。课程教学内

容由浅入深、循序渐进,且通俗易懂。

为巩固理论教学效果,增强学生的动手实践能力,培养学生的科研兴趣,我们配套开设了药物设计实验课程^[7],内容涵盖基于配体和基于受体的药物设计方法及常规方法的操作。实验课程比理论课程晚半个学期开始,目的是让学生在积累一定的理论知识后再进行实验操作。实验课程开设之初共包含8个实验,每个实验4学时,共32学时。实验内容包括Linux系统的基本命令操作、小分子模拟操作(小分子构建与构象分析、QSAR分析)、受体大分子操作(氨基酸序列比对和蛋白质同源模建)、小分子与受体相互作用分析(分子对接和虚拟筛选)及综合设计实验。考核以综合设计实验为主。近年来,随着大数据和人工智能的快速发展,越来越多的新方法被应用到药物的发现和设计过程中。为紧跟行业发展趋势,我们增加了药物大数据及机器学习方法在药物发现和设计中的应用等内容,并根据几年来的教学情况,增加了4个实验,包括3D药效团模建、蛋白质结构显示与分析,以及采用机器学习方法构建人体小肠吸收分类预测模型和毒性预测模型。调整后的实验课程共48学时(见表1)。实验内容的设置由易到难,覆盖药物设计的整个流程,新增的几个实验有助于加深学生对药物成药性的理解。

二、教学实践探索

药物设计学是一门综合性课程,涉及多学科知识的交叉融合,要求学生具备多学科的理论基础,特别是数学和物理学基础知识。由于课程内容较为抽象,课堂教学枯燥无味,一些数理基础不好的学生往往感到学习有一定的难度,容易产生厌学情绪。为培养学生的学习兴趣,提高课程教学质量,多年来,我们对药物设计学课程的教学模式和方法进行了多方面的改革探索。

(一)强化实验教学,紧跟行业发展趋势

药物设计学是一门实践性很强的课程,因此培养学生的动手实践能力是课程教学的重要目标。实验教学不但能加深学生对课堂理论知识的理解,而且能提高学生的学习兴趣。我们在多年

表 1 药物设计学课程内容框架

课程	内容
理论课(32 学时)	
知识基础模块	分子基础;理论基础;信息学基础
方法原理模块	常规药物设计方法;计算机辅助药物设计方法
应用实例模块	药物设计具体应用实例
实验课(48 学时)	
基础实验	Linux 命令操作;Maestro 常用功能操作
小分子模拟	小分子构建与构象分析;QSAR 分析;3D 药效团建模
受体大分子模拟	蛋白质结构显示与分析;氨基酸序列比对;蛋白质 3D 结构同源建模
小分子与大分子作用	分子对接;虚拟筛选
机器学习方法的应用	人体小肠吸收分类预测模型;化合物毒性预测模型
综合设计实验	按照需要选择以上方法,完成考核任务

教学实践的基础上,根据学科发展趋势和往届学生的反馈,增加了实验课程的内容和学时,并引入免费开源软件^[8],为有兴趣和发展潜力的学生提供锻炼实践能力的平台。

以利用机器学习方法构建小肠吸收预测模型和毒性预测模型的实验为例,这两个实验的目的是让学生掌握构建基于机器学习的分类预测模型的步骤和方法,包括如何生成分子指纹、如何构建预测模型并对其进行评价等。

在构建人体小肠吸收分类预测模型实验中,我们选择利用化学信息学工具 PaDEL-Descriptor 计算化合物的 MACCS 分子指纹^[9],对化学结构进行数学描述,再利用机器学习软件 Weka 构建二分类预测模型,并对模型的质量进行评价^[10]。实验所使用的化合物数据集来源于笔者所在研究组发表在 *Journal of Chemical Information and Modeling* 杂志上的论文。构建模型的评价指标为真阳性率(true positive)、假阳性率(false positive)、精确率(precision)、召回率(recall)、马修斯相关系数(Matthews correlation coefficient)和受试者工作特性曲线下面积(ROC area)等。

在构建化合物毒性预测模型实验中,我们以

化合物 hERG 的毒性为例,利用机器学习软件 Orange 构建基于机器学习的回归模型^[11],通过 PaDEL-Descriptor 计算化合物的分子描述符,并利用 Orange 软件构建 4 种不同的回归模型,分别为偏最小二乘回归、k 最近邻回归、支持向量机回归和随机森林回归模型。模型构建的数据集来源于本研究组发表在 *Toxicology Research* 杂志上的论文。模型的质量通过均方根误差(root mean squared error, RMSE)、平均绝对值误差(mean absolute error, MAE)和相关系数(R^2)等进行评价。

(二)重视课件制作,增加授课趣味性

药物设计课程涉及较多的纯理论计算内容,如药物与受体结合的自由能计算、药物小分子的单点能计算和结构优化、分子对接中的打分函数、分子力场中的势函数、分子动力学中的轨迹分析等,这些理论公式推导既枯燥又容易增加学生的畏难情绪。因此,我们在课堂教学过程中,尽量减少理论公式的推导,注重基本概念的讲述;在课件制作方面,运用专业 3D 图形显示软件制作短视频和动画,增加课程的趣味性,吸引学生的注意力,引起他们的好奇心,提高其对课程的学习兴趣。如在讲解分子对接的内容时,我们利用

PyMol 软件(www.pymol.org)制作了药物分子与受体的对接过程,并且将每个分子的对接和打分结果以动画形式直接展示出来,让学生了解什么样的结构改变会导致对接打分的高低变化。又如在分子动力学模拟章节的教学中,我们利用 VMD 软件将分子动力学轨迹制作成短视频^[12],让学生直观地看到蛋白质和药物分子结构的动态变化过程,加深学生对分子动力学理论的理解。

(三)注重案例教学,提高学生参与度

在课堂理论教学中,我们注重针对药物设计方法的具体应用案例进行分析。实例应用教学是理论课程的三大教学模块之一,安排在基础知识和方法原理模块之后进行。囿于课时所限,我们采用分组交流的方式,让每组学生针对一个主题(指定或自行选择),就药物设计方法在药物研发中的具体应用,自行查阅文献并进行交流。这种方式一方面可以帮助学生深入理解课堂讲授的理论知识,了解药物设计方法的实际应用;另一方面可以提高学生的文献调研能力,扩大学生的知识面。

(四)以科研促教学,提升学生创新能力

本课程教学团队的老师均具有较好的科研背景,长期活跃于本研究领域,因此在平时的授课中能够有意识地引导学生阅读药物设计相关的最新文献,并精心挑选各自研究组的相关科研项目内容作为课堂教学的素材,以科研促进教学。如化合物 ADMET 性质预测方法的开发及应用、细胞色素 P450 酶的同源模建、核受体 FXR 激动剂的虚拟筛选、药物代谢酶 CYP3A4 的分子动力学模拟、GLP-1 的 3D-QSAR 的构建与预测等均是团队授课教师的研究内容,相关成果已发表于国际知名期刊。结合课程教学的要求,将这些前沿的研究成果在课堂上以深入浅出的方式介绍给本科生,能够使学生近距离了解科研最新进展,开阔学生的视野,加深学生对课程内容的理解,同时提升学生从事科学研究的动力和信心,培养他们的科研素养。以科研促教学取得了良好的效果,团队教师指导的本科生先后获得国家级、省部级和校

级“大学生创新创业训练计划”项目立项近 20 项,以及校级大学生课余研究计划(USRP)项目的立项。团队指导的部分本科生选择出国深造或在国内继续攻读研究生。

三、结语

随着我国新药研发模式由仿制到自主创新的转变,培养药物设计学的专门人才变得十分迫切和必要。我校较早为本科生开设了药物设计学的理论和实验课程,并通过多年的探索和创新,不断提高教学效果和质量。然而,药物设计学毕竟是一门综合性较强的新兴学科,发展历程较短,仍需要在内容建设和教学方法上不断完善和提高。期待在兄弟院校的共同努力下,药物设计学课程从内容到教学方法都能不断提高,从而为我国的药物创新事业培养更多的专门人才。

(文字编辑:李丽妍)

参考文献:

- [1] DiMasi J A, Grabowski H G, Hansen R W. Innovation in the pharmaceutical industry: new estimates of R&D costs [J]. Journal of Health Economics, 2016, 47: 20-33.
- [2] 叶德泳. 药物设计学 [M]. 3 版. 北京: 高等教育出版社, 2015.
- [3] 付伟, 叶德泳. 计算机辅助药物设计导论 [M]. 2 版. 北京: 化学工业出版社, 2017.
- [4] 黄增琼. 基于创新能力培养的药物设计学教学 [J]. 药学教育, 2019, 35(1): 47-49.
- [5] 田元新, 张嘉杰, 伍小云, 等. 应用型计算机辅助药物设计教学改革 [J]. 药学教育, 2019, 34(3): 41-43.
- [6] 程利平, 黄新颖, 王志. “计算机辅助药物分子设计”课程建设与实践 [J]. 广州化工, 2013, 41(18): 189-190.
- [7] 刘桂霞, 李卫华, 唐赞. “药物设计实验”课程的建设 [J]. 实验室研究与探索, 2010, 29(8): 122-125.
- [8] 李卫华, 刘桂霞, 程家高, 等. 免费软件在药物设计实验中的应用 [J]. 实验室研究与探索, 2014, 33(12): 197-200.

(下转第 136 页)

物料量和反应物初始浓度无关?”问题导向式教学法能充分发挥学生的主观能动性,使其通过深度思考和讨论,达到学习目标,从而获得良好的学习效果。

四、结束语

化学反应工程课程是化工及相关专业重要的核心课程。本文以该课程教学为例,提出了提高课堂教学质量的若干举措:1.明晰课程知识体系,加强各部分教学内容的衔接,使学生由浅入深地构建化学反应工程的知识体系;2.根据课程特点,灵活应用各种教学手段,通过师生共同参与,多维度促进基础理论知识和工业应用的结合;3.突出学科研究方法的教学,增加计算机软件在模型解析中的应用,加强信息技术与化学反应工程教学的深度融合,培养学生解决工程问题的能力。以上措施有助于提高学生的学习效果,培养学生运用所学理论知识解决实际工程问题的能力。

(文字编辑:孙昌立)

参考文献:

- [1] 王继芬.立足课堂教学,提高通识化学课程育人效果[J].创新教育研究,2018,6(5):393-397.
- [2] 孙伟振,许志美,刘涛,等.化学反应工程课程教学的量化评价体系建设——国际认证背景下的教学改革与探索[J].化工高等教育,2018,35(6):15-18.
- [3] 王小波,李思洁,闵建华,等.化工类人才培养模式下“化学反应工程”教学解析[J].湖北理工学院学报,2019,35(4):69-72.
- [4] 张先明,王云飞,孟根其其格,等.化学反应工程课程本科教学实践与探索[J].教育现代化,2018(6):73-74.
- [5] 张青瑞,刘凯.计算机软件在化学反应工程教学中的应用[J].化工高等教育,2019,36(4):90-95.
- [6] 邓人攀,张玉才.基于问题导向(PBL)教学法在《化学反应工程》教学中的应用与实践[J].高教学刊,2019(1):79-81.

(上接第 50 页)

- [9] Yap C W. PaDEL-Descriptor: an open source software to calculate molecular descriptors and fingerprints [J]. Journal of Computational Chemistry, 2011,32:1466-1474.
- [10] Hall M, Frank E, Holmes G, et al. The WEKA data mining software: an update[J]. SIGKDD Ex-

plorations,2009,11:10-18.

- [11] Demsar J, Curk T, Erjavec A, et al. Orange: data mining toolbox in python [J]. Journal of Machine Learning Research,2013,14:2349-2353.
- [12] Humphrey W, Dalke A, Schulten K. VMD-visual molecular dynamics [J]. Journal of Molecular Graphics,1996,14:33-38.

(上接第 104 页)

- [2] 邵辉,邵小晗,毕海普.安全工程专业人才创新型培养研究与实践[M].北京:科学出版社,2019:10.
- [3] 邵小晗.基于影像思维的微课制作[J].黑龙江教育

(高教研究与评估),2015(10):62-63.

- [4] 邵小晗,邵辉,毕海普.“互联网+”背景下的教学模式改革探讨[J].黑龙江教育(高教研究与评估),2019(4):56-58.