

新工科背景下“微生物生理学”虚拟仿真实验教学模式探索：以“微生物絮凝剂合成机制及应用”为例

李昂^{*}，郭亮，邢德峰，刘冰峰，谢国俊，赵英，林楠，马放

哈尔滨工业大学环境学院，黑龙江 哈尔滨 150090

李昂，郭亮，邢德峰，刘冰峰，谢国俊，赵英，林楠，马放. 新工科背景下“微生物生理学”虚拟仿真实验教学模式探索：以“微生物絮凝剂合成机制及应用”为例[J]. 微生物学通报, 2022, 49(4): 1312-1319

Li Ang, Guo Liang, Xing Defeng, Liu Bingfeng, Xie Guojun, Zhao Ying, Lin Nan, Ma Fang. Exploration of virtual simulation experiment teaching mode of Microbial Physiology under new engineering background: taking the mechanism research and application of microbial flocculant synthesis as an example[J]. Microbiology China, 2022, 49(4): 1312-1319

摘要：微生物生理学是哈尔滨工业大学微生物学及环境科学与工程学科领域的硕士研究生精品核心课程，但由于传统微生物学实验教学耗时长、过程不确定及不可逆等因素，难以开展“微生物生理学”综合性研究生专业课程实验。将先进的虚拟仿真和互联网技术相结合构建“微生物生理学”虚拟仿真实验系统，可以有效突破课程实验教学的时空障碍，推进微生物学及环境科学与工程的研究研究生教育改革。本文以“微生物絮凝剂合成机理研究及应用”为例，从微观尺度到宏观尺度逐渐展开，实验内容涵盖微生物絮凝剂合成机理和微生物絮凝剂的应用，以培养学生综合利用所学知识探索微生物絮凝剂合成及应用的内在机理的能力，并鼓励学生独立思考，激发其科研热情。

关键词：虚拟仿真；微生物生理学；实验教学；微生物絮凝剂

基金项目：中国学位与研究生教育学会研究课题(2020MSA207)；2020年度教育部产学合作协同育人项目(202002046002)；黑龙江省高等教育教学改革项目(SJGY20200217)

Supported by: Research Project of Chinese Society of Academic Degrees Graduate Education (2020MSA207); Industry-University Collaborative Education Project of Ministry of Education in 2020 (202002046002); Heilongjiang Higher Education Teaching Reform Project (SJGY20200217)

*Corresponding author: E-mail: li.ang@hit.edu.cn

Received: 2021-11-11; Accepted: 2022-02-07; Published online: 2022-02-16

Exploration of virtual simulation experiment teaching mode of Microbial Physiology under new engineering background: taking the mechanism research and application of microbial flocculant synthesis as an example

LI Ang*, GUO Liang, XING Defeng, LIU Bingfeng, XIE Guojun, ZHAO Ying, LIN Nan, MA Fang

School of Environment, Harbin Institute of Technology, Harbin 150090, Heilongjiang, China

Abstract: Microbial Physiology is a core course of microbiology and environmental science and engineering at Harbin Institute of Technology. However, the traditional experiment teaching approach, which is time-consuming, uncertain and irreversible, is difficult to offer fully professional experiments in the classes of Microbial Physiology. Building a virtual simulation experiment system for Microbial Physiology through the combination with advanced virtual simulation technology and internet technology can break the time and space limits in the experiment teaching and promote the reform of postgraduate education in microbiology and environmental science and engineering. We take the mechanism research and application of microbial flocculant synthesis as an example to explore the teaching from micro to macro scales, aiming to cultivate students' ability of studying the underlying mechanism of microbial flocculation with the knowledge they have gained, encourage students to think independently, and stimulate their enthusiasm for scientific research.

Keywords: virtual simulation; Microbial Physiology; experiment teaching; microbial flocculant

教育部自 2017 年开始在我国高等教育系统积极推进新工科建设, 经过五年的努力逐渐形成了以“复旦共识”“天大行动”和“北京指南”为代表的新工科建设“三部曲”, 并颁布了《关于开展新工科研究与实践的通知》和《关于推进新工科研究与实践项目的通知》等一系列文件, 进一步强调我国高校在未来要加快建设和发展新工科, 尤其强调要发挥工科优势高校对我国工程科技创新和产业创新的引领作用。哈尔滨工业大学是工业和信息化部直属的全国重点大学, 是我国传统工科建设优势高校, 积极推进新工科建设及发展工作, 力争在工程科技创新和产业创新中发挥主体作用是学校不可推卸的责任。哈尔滨工业大学环境学院微生物学

学科是新审批通过的新型备案学科, 具有良好的发展前景。我校微生物学学科创建于 2002 年, 依托于环境科学与工程一级学科, 主要培养学生能够面向环保事业的国家重大需求, 运用微生物学基本理论和方法解决生态环境问题的能力, 培养出具备优秀专业素质和广阔国际视野的高层次复合型拔尖创新人才。需要指出的是, 微生物学及环境科学与工程学科研究范围广, 大到生物圈、小到细菌病毒, 需要多学科的交叉应用。目前, 研究生学位课“微生物生理学”经过 10 余年的建设, 已经成为哈尔滨工业大学研究生精品课程, 受到广大师生的好评, 而实验教学的不足是制约其进一步提升的主要瓶颈问题^[1]。建立评价主体多元化、评价方式多样

化、符合新工科培养目标的虚拟仿真实验教学评价体系,有利于保障虚拟仿真实验教学质量的提升,促进学生整体工程应用水平的发展。开展微生物学及环境科学与工程专业精品课程的虚拟仿真教学应用研究与实践,是推动信息技术与实验教育教学深度融合的有效方式。

实验教学在微生物学及环境科学与工程专业教学活动中占有重要的位置,其中实验课普遍以现实情景下进行小型实验装置设备的学生操作或教师演示为主。然而虚拟仿真实验教学是在非现实场景下进行的实验教学活动,是将不同学科的专业知识体系与信息科学技术深度融合的产物。作为高等教育信息化数字化建设过程中的重要实践成果之一,它也是继“互联网+教育”之后的“智能+教育”形式,对于深化学生对知识的理解和掌握、培养学生分析问题和解决问题的能力及素质具有重要的作用。在我国推行“互联网+”教学改革的大背景下,虚拟仿真实验教学的实施在微生物学及环境科学与工程领域取得了显著成效^[2],对提高学生综合设计与创新能力,提高教师队伍教学能力、拓展实践领域和丰富教学内容中发挥了巨大作用,该培养模式下的毕业生所具备的工科思维和动手能力均获得用人单位的一致好评^[3-6]。

随着水资源危机和水环境污染的压力日趋严重,水处理技术已成为社会经济可持续发展的必要组成,污水处理对新型水处理制剂的需求与日俱增。为满足可持续发展的基本要求,根据水处理药剂的安全标准,研发绿色高效、环境友好型的微生物絮凝剂迫在眉睫,其可生物降解性及无毒无害的特点能有效避免二次污染,有利于降低污水后续处理的压力,对工业生产、人类健康和环境保护都有很重要的现实意义。我们科研团队从事微生物絮凝剂等绿色净水剂的研发 20 余年,在微生物絮凝剂的合成

途径及基因、产絮过程的分子调控、絮凝剂特性、絮凝机理、发酵工艺和应用等方面进行了深入研究。因此,本文以微生物絮凝剂合成机理及应用的虚拟仿真实验构建为例,依托自有的科研转化成果,开发微生物生理学综合性虚拟仿真实验系统。通过实践增强学生对于微生物生理学相关知识点的理解和掌握,有助于他们对微生物絮凝剂建立从机理到应用、从微观到宏观更符合逻辑的知识框架结构。进一步探索在“新工科”背景下的微生物学及环境科学与工程学科拔尖创新人才培养模式,希望能在微生物学及环境科学与工程领域,为推进研究生教育“以学生为中心,以产出为导向,持续改进”的改革实践提供重要参考,起到“以虚补实、以实验虚”的效果^[7]。

1 微生物絮凝剂合成机理及应用虚拟仿真实验教学项目的构建

1.1 微生物絮凝剂合成机理及应用科学研究背景

微生物絮凝剂是微生物经由合成代谢产生的多糖、蛋白质或脂类等生物大分子,具有可生物降解、无二次污染、高效无毒、易于发酵、广泛适用等优势,具有很大的应用潜力。哈尔滨工业大学马放课题组分离筛选出絮凝效果明显的生物絮凝剂产生菌 12 株,得到高效生物絮凝剂产生菌根瘤土壤杆菌(*Agrobacterium tumefaciens*) F2 和球形芽孢杆菌(*Bacillus sphaericus*) F6,将菌株 F2 和 F2 复配构建出能够高效生产微生物絮凝剂的复合菌群,在国际上率先提出了“复合型生物絮凝剂”(compound biofloculants)的理念与技术,创立了两段式发酵理论与方法用于发酵生产复合型生物絮凝剂;复合型生物絮凝剂的应用研究结果表明,

将复合型生物絮凝剂与化学絮凝剂复配使用, 所得到的絮凝效果要显著高于单独使用其中任何一种絮凝剂的效果, 复合型生物絮凝剂的使用量也会大幅度降低; 同时, 复合型生物絮凝剂对不同的水质都表现出很好的脱色、吸附、除浊和去除有机物的能力, 在水处理领域具有广阔的应用前景^[8-9]。

从微生物合成代谢的角度来看, 微生物絮凝剂是微生物在产絮培养基中发酵而产生的一类特殊的生物高分子物质, 目前已报道的微生物絮凝剂有效成分主要为多糖、蛋白质、纤维素和核酸等高分子量的化合物。可以根据微生物絮凝剂的功能或组成成分差异将其进行分类, 包括常见的多糖型微生物絮凝剂和蛋白型微生物絮凝剂, 以及少数以脂类或者核酸等作为絮凝有效成分的微生物絮凝剂等^[9-10]。其中, 多糖型微生物絮凝剂的主要有效成分是细菌产生的高分子多糖类化合物, 其本质是细菌通过合成代谢产生并分泌到胞外的多糖, 而细菌胞外多糖的合成代谢途径与相应的调控机制是微生物生理学领域的国际前沿问题, 因而该实验以细菌胞外多糖研究为依据, 以 *A. tumefaciens* F2 的研究为基础, 开展多糖型微生物絮凝剂合成及调控机制和应用研究, 阐明微生物絮凝剂的合成代谢途径及相关合成基因, 以群体感应等为例分析絮凝剂合成过程中的基因调控机制, 提高絮凝剂产量及产絮稳定性, 为微生物絮凝剂的大规模工业化生产及应用提供有力的技术支撑^[9]。

1.2 微生物絮凝剂合成机理及应用虚拟仿真实验的教学设计

1.2.1 虚拟仿真实验教学目标

“微生物生理学”课程为哈尔滨工业大学环境学院微生物学专业研究生的必修课程, 专业每年招生 10 人左右, 加上其他专业的选修学

生, 本课程每年面向 15-20 人进行授课。总共 32 学时, 实验 8 学时, 讲课 24 学时, 该部分实验 2 学时, 利用统一的课堂时间使用电脑进行虚拟仿真实验。同时, 将班级学生划分为多个学习小组, 借助线上教学系统的同步通信模块和共享环境分工协作, 完成虚拟场景中的实验任务。开展微生物絮凝剂合成机理研究及应用的虚拟仿真实验教学如图 1 所示, 使学生从微观拓展至宏观两个层面深入领会微生物絮凝剂合成代谢及应用的核心要义, 达到以下教学目标: (1) 以微生物产生荚膜和黏液层导入基础知识, 引出微生物絮凝剂的合成问题; (2) 掌握微生物絮凝剂合成机理及应用的相关知识点; (3) 熟悉并掌握利用分子生物学手段从微观层面解析微生物絮凝剂合成及调控机理, 掌握基因组及转录组学基本分析方法和手段, 锻炼学生独立思考的能力; (4) 从宏观实际应用入手, 研究影响微生物絮凝剂絮凝效能的影响因素, 掌握过程控制方法, 提升实践操作能力。

1.2.2 虚拟仿真实验模块构成

微生物絮凝机理研究及应用虚拟仿真实验从微生物生理学的基本知识点“荚膜”和“黏液层”导入, 引出微生物絮凝剂的合成机制问题; 以实验室的产絮菌 F2 为模式菌株, 设计分析化学等实验, 探索絮凝剂的有效成分分布、类型及组成; 利用组学及分子生物学等实验确定菌株 F2 的产絮功能基因, 并强化菌株产絮能力; 设计实验开展微生物絮凝剂去除水中浊度等方面的应用研究。通过微生物絮凝剂的应用实验, 从效果到机理全方位解析微生物絮凝剂的应用进展, 拓展微生物絮凝剂的应用范围。一方面, 微生物实验培养的周期性和不确定性极大地增加了实验的困难程度, 在现实条件下受到学时及设备条件等制约因素的限制, 学生很难亲手完成如此长时间的实验操作过程; 另一方面,

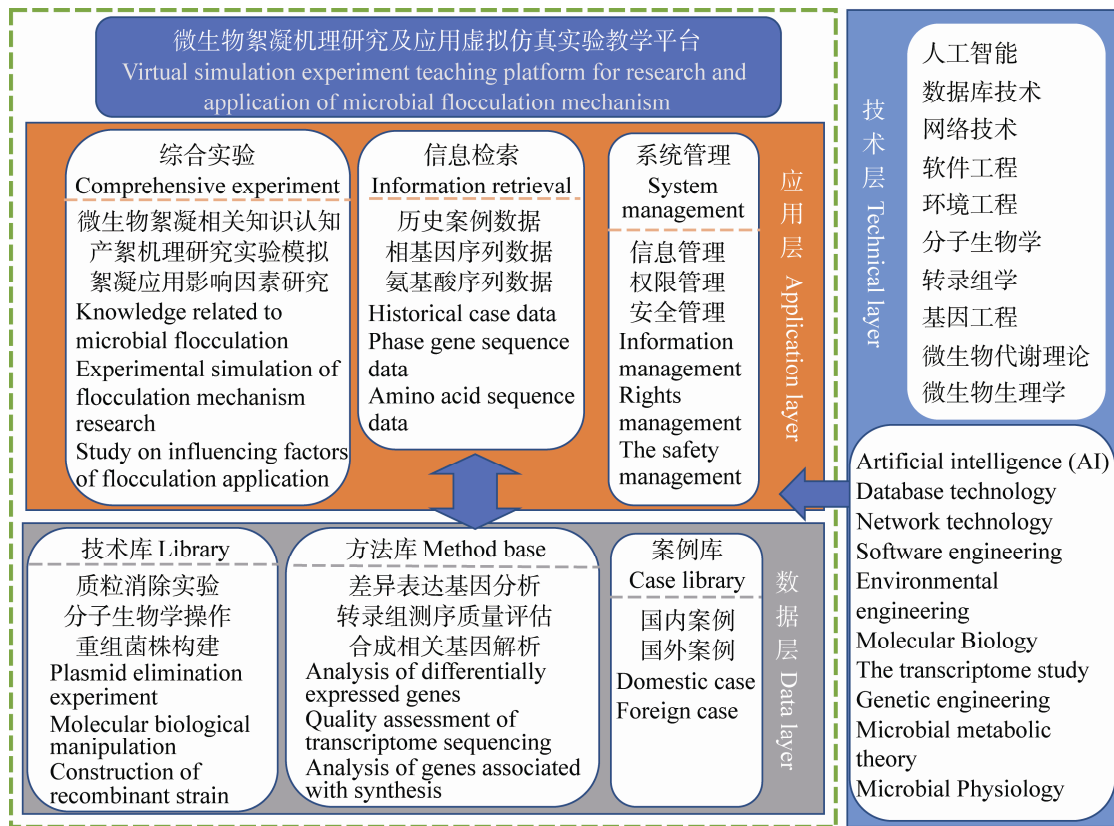


图 1 微生物絮凝机理研究及应用虚拟仿真实验教学项目系统构架

Figure 1 System architecture of the teaching project of microbial flocculation mechanism research and application virtual simulation experiment.

虚拟仿真实验的可重复性也是传统实验无法比拟的，学生可利用课上和课下时间使用电脑登录网站反复操作，加深对相关知识点的理解。因此，通过虚拟仿真实验有助于学生在微观层面理解微生物絮凝剂从合成途径到应用机理的每个步骤，同时又能在宏观层面真切地了解微生物絮凝剂应用的工艺条件，从而完整地掌握一整套的理论知识及其应用条件。根据课程实验内容和教学目标的要求，以情景导入、微观合成机理研究、宏观实际应用、实验反馈 4 个主体功能模块构建“微生物生理学”课程的虚拟仿真实验，如图 2 所示。

(1) 情景导入模块

如图 3 所示，引导学生学习微生物絮凝剂相关知识背景，以微生物荚膜和黏液层作为该实

验的最底层知识支撑点，通过与学生互动的方式，引申至微生物胞外聚合物相关知识点，从而提出本实验目的——微生物絮凝剂合成机理。包括荚膜和黏液层在内的“糖被”是微生物生理学最基本的知识点之一。荚膜有明显的外缘和一定形状，较紧密地结合在细胞壁外，而黏液层含量大且与细胞表面的结合比较疏松，容易变形，常扩散到培养基中，在液体培养基中会增加溶液的黏度。荚膜和黏液层作为胞外聚合物的主要成分，提供保护作用的同时储存养分。微生物絮凝剂作为微生物胞外聚合物，与微生物的荚膜及黏液层的形成有着密切的关系。通过对微生物絮凝剂合成机制的研究，确定荚膜—黏液层—微生物絮凝剂合成之间的内在联系，有助于学生将微生物生理学的基本理

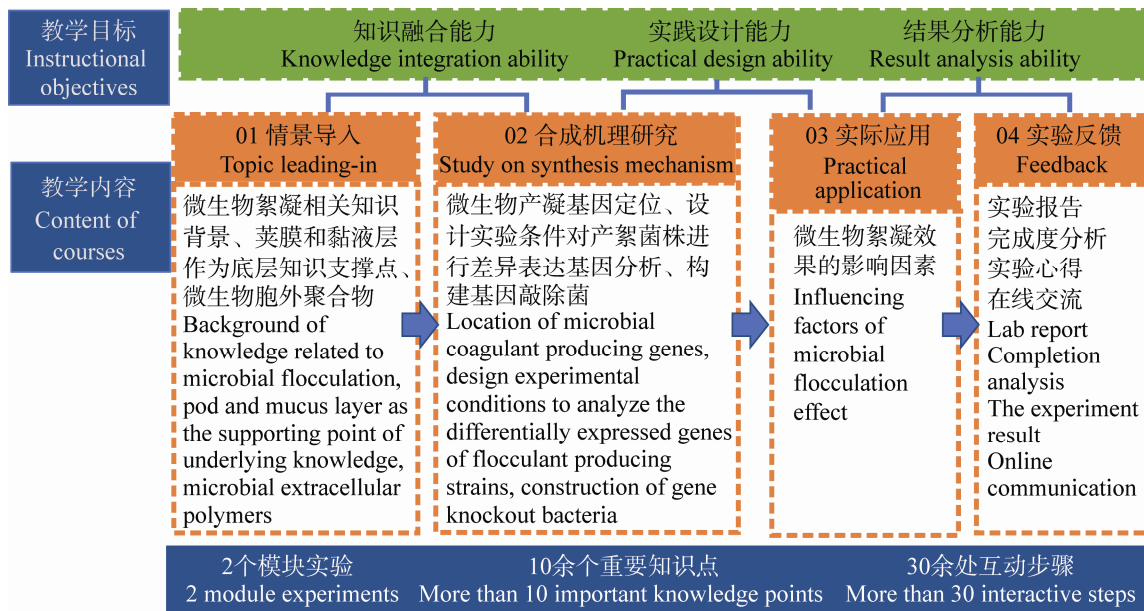


图 2 虚拟仿真实验的模块构成

Figure 2 Module composition of virtual simulation experiment.

论与环境学科的应用实际相结合, 为学生解决实际问题提供思路。

(2) 微观合成机理模块

如图 3 所示, 学生利用所学知识独立设置实验条件, 以实验室筛选的产絮菌株 F2 作为该实验的实验用菌, 设计不同的胞外聚合物 (extracellular polymeric substance, EPS) 提取方法实验, 确定菌株 F2 所产生的微生物絮凝剂的有效成分分布情况; 设计多糖测定、蛋白测定、多糖提纯和 GC-MS 等实验, 判断菌株 F2 所产微生物絮凝剂的组成, 相关实验可不受限制地反复操作; 利用高通量测序及生物信息学实验对菌株 F2 进行全基因组测序, 通过比较基因组学的方法初步定位菌株 F2 合成微生物絮凝剂的相关基因, 并根据菌株在不同培养基中产絮性状的变化, 采用转录组学及生物信息学的方法判断 F2 絮凝合成相关基因, 该类实验由于受到实验条件和设备的限制难以在现实中开展; 设计基因敲除、基因敲入等分子生物学实验, 实现产絮基因的敲除与回补, 最终确定菌株 F2

的产絮功能基因; 通过质粒构建等分子生物学实验构建产絮基因工程菌, 强化菌株 F2 的产絮能力; 最后, 通过不同发酵条件下微生物絮凝剂合成效能实验研究, 找出微生物絮凝合成的最优条件。该模块涉及分析化学、基因组学、生物信息学及分子生物学的实验手段, 受到实验设备、实验条件及实验时间等因素的限制, 难于在现实中开展, 符合虚拟仿真实验的要求。

(3) 实际应用模块

聚焦于研究微生物絮凝剂絮凝效果的影响因素, 通过不断地模拟操作实验, 获得微生物絮凝效果的最优条件(图 3)。虚拟仿真实验主要分为内因和外因 2 个模块, 内因主要聚焦于微生物絮凝剂的分子量和分子构型对絮凝效果的影响, 外因主要聚焦于微生物絮凝剂投加量、温度、pH、金属离子浓度及被絮凝胶粒表面电荷对絮凝效果的影响。在实验交互的各环节中, 不固定化实验所需的具体参数值, 让学生能够在一定实验参数范围内自主地进行设计和选择; 允许实验失败和错误修正, 以此考查学生对于

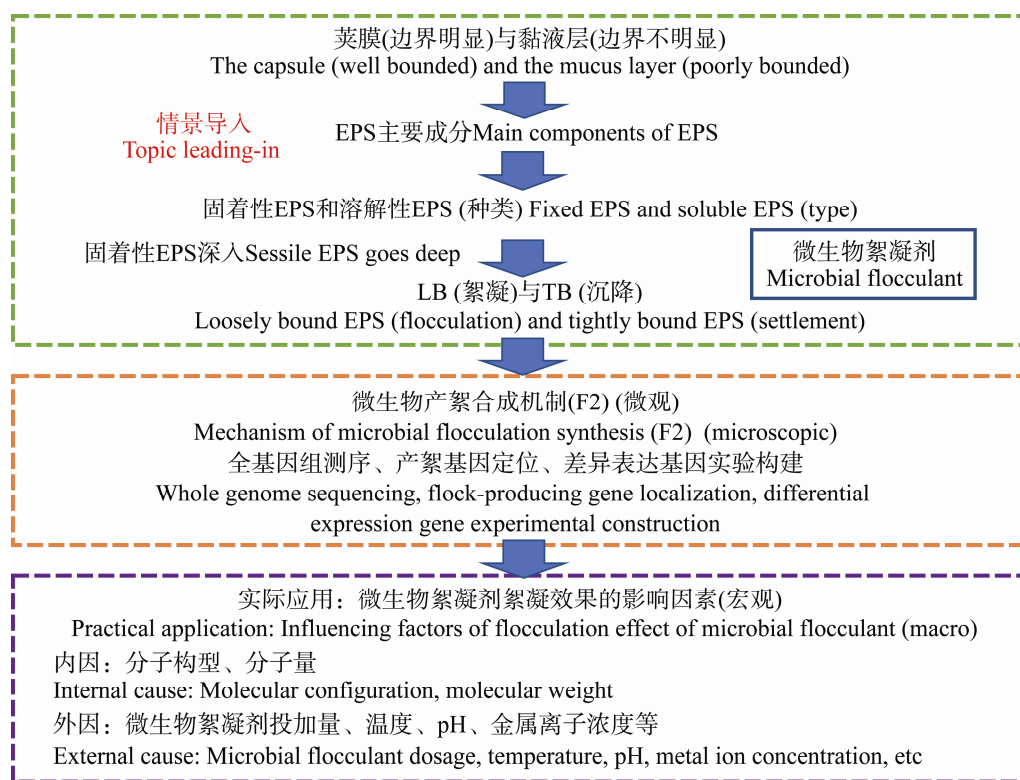


图3 微生物絮凝机理研究及应用实验框架

Figure 3 Experimental framework of microbial flocculation mechanism and application.

整体实验过程的掌握情况。同时在实验的重要节点设置关于异常状态和安全隐患的处置环节,根据学生选择的处置方法,采用虚拟仿真模型模拟出相应的处置效果,进而达到增强实验的挑战性和提高学生应变能力的目的。

(4) 实验反馈模块

以设置的响应点和数据采集技术为基础,结合实验的具体评分规则与标准,通过虚拟仿真系统自动生成该实验报告,并进一步提供能够让学生分析反思的相关实验数据。教师可以通过查阅系统采集的实验数据及学生提交的学习心得,及时掌握班级中每个学生对微生物生理学相关知识点的学习情况,对教学内容及方法进行不断的持续改进。虚拟仿真实验重点体现师生的互动性,包括教师如何全程辅助指导,学生如何自主预习、自主完成实验教学、提交

实验报告、实验考核方式等。通过教师与计算机结果分析共同完成对学生成绩的考核评价。例如,教师负责对学生日常实验报告、实验心得进行考核,而计算机主要对学生实验完成度进行分析评价,共同构成学生的最终实验成绩,最大限度地保证了实验成绩的公平性,最终实验成绩占本课程总成绩的20%。

2 总结与展望

通过虚拟仿真实验,把培养微生物学及环境科学与工程专业硕士研究生的基本专业技能与综合分析问题、解决问题能力贯穿于整个实验教学过程中,通过专业知识、能力和素质的有机融合,培养学生解决环境微生物领域复杂问题的综合能力和高阶思维,确保学生得到严格的实践能力训练和创新能力培养。构建以学

生为主体的虚拟仿真实验教学内容体系, 以前沿的微生物生理学理论为基础, 建设具有先进性、前瞻性和时代性的“微生物生理学”课程内容体系, 将最前沿的微生物生理学理论进展结合人工智能及大数据可视化分析的手段进行展示, 使学生能够将微生物生理学、微生物代谢理论、酶学、生物信息学、代谢工程、基因工程、环境大数据分析、影像模式识别等基本科学理论和现代信息技术工具融合运用到环境生物技术的工程实践中, 强化学生协同分析和系统处理的工程意识和高阶思维, 进而更好地分析微生物相关现象并解决环境问题。“微生物生理学”虚拟仿真实验教学模式的探索充分落实立德树人的成效, 切实提高了课程质量, 解决了传统实验教学的难题。

REFERENCES

- [1] 李昂, 崔崇威, 马放, 杨基先. 学科交叉背景下的微生物生理学课程体系改革与建设[J]. 微生物学通报, 2018, 45(3): 581-588
Li A, Cui CW, Ma F, Yang JX. Reformation and construction of course system of Microbial Physiology in the interdisciplinary context[J]. Microbiology China, 2018, 45(3): 581-588 (in Chinese)
- [2] 柳洪洁, 宋月鹏, 马兰婷, 张观山, 张智龙, 王征. 国内外虚拟仿真教学的发展现状[J]. 教育教学论坛, 2020(17): 124-126
Liu HJ, Song YP, Ma LT, Zhang GS, Zhang ZL, Wang Z. Development status of virtual simulation experimental teaching approach in domestic and overseas[J]. Education Teaching Forum, 2020(17): 124-126 (in Chinese)
- [3] 黄建军, 赵林, 杜桂月, 张时佳, 单金林, 鲁逸人, 刘然, 刘翔. 环境类虚拟仿真实验教学平台的建设与实践[J]. 实验室科学, 2019, 22(2): 169-172
Huang JJ, Zhao L, Du GY, Zhang SJ, Shan JL, Lu YR, Liu R, Liu X. Construction and practice of virtual simulation experiment teaching platform of environment[J]. Laboratory Science, 2019, 22(2): 169-172 (in Chinese)
- [4] 刘育, 孙连鹏, 陈玉娟. 环境工程虚拟仿真实验项目建设[J]. 高教学刊, 2018(15): 63-65
Liu Y, Sun LP, Chen YJ. Environmental engineering virtual simulation experiment project construction[J]. Journal of Higher Education, 2018(15): 63-65 (in Chinese)
- [5] 吴昊, 胡永红, 吕浩, 米利, 贾红华, 吴菁岚. 生物分离工程综合性虚拟仿真实验教学系统的建设与实践[J]. 食品与发酵工业, 2021. DOI: 10.13995/j.cnki.11-1802/ts.029066
Wu H, Hu YH, Lü H, Mi L, Jia HH, Wu QL. Construction and practice of virtual simulation comprehensive bioseparation experiment teaching system[J]. Food and Fermentation Industries, 2021. DOI: 10.13995/j.cnki.11-1802/ts.029066 (in Chinese)
- [6] 钱猛, 崔瑾, 成丹, 杨娜, 何琳燕, 何健, 沈振国. 南京农业大学微生物学虚拟仿真实验教学模式的探索[J]. 微生物学通报, 2016, 43(4): 861-866
Qian M, Cui J, Cheng D, Yang N, He LY, He J, Shen ZG. The exploration on virtual simulation teaching mode of Microbiology experiment in Nanjing Agricultural University[J]. Microbiology China, 2016, 43(4): 861-866 (in Chinese)
- [7] 张宁, 赵毅强, 兰旭博, 侯晓鑫. “新工科”背景下关于虚拟仿真实验的几点思考和建议[J]. 实验技术与管理, 2020, 37(3): 185-188
Zhang N, Zhao YQ, Lan KB, Hou XX. Some thoughts and suggestions on virtual simulation experiment under background of “New engineering”[J]. Experimental Technology and Management, 2020, 37(3): 185-188 (in Chinese)
- [8] 于冰. 产絮菌的差异表达蛋白质及其功能解析研究[D]. 哈尔滨: 哈尔滨工业大学博士学位论文, 2011
Yu B. Research on differentially expressed proteins of bioflocculant producing bacteria and analysis of their functions[D]. Harbin: Doctoral Dissertation of Harbin Institute of Technology, 2011 (in Chinese)
- [9] 皮姗姗. 多糖型微生物絮凝剂的生物学合成机制及重金属去除研究[D]. 哈尔滨: 哈尔滨工业大学博士学位论文, 2021
Pi SS. Biosynthesis mechanism of polysaccharide-based microbial flocculants in biology and heavy metal removal[D]. Harbin: Doctoral Dissertation of Harbin Institute of Technology, 2021 (in Chinese)
- [10] 李宁杰, 兰琪, 陈中维, 刘洁, 吴磊, 王敦球, 张浩, 黄小霞, 潘莉, 陈一聪, 等. 黄孢原毛平革菌 BKMF-1767 产絮凝剂 PCF-1767 的絮凝特性及其机理解析[J]. 微生物学通报, 2020, 47(2): 431-439
Li NJ, Lan Q, Chen ZW, Liu J, Wu L, Wang DQ, Zhang H, Huang XX, Pan L, Chen YC, et al. Flocculation characteristics and mechanism of flocculant PCF-1767 produced by *Phanerochaete chrysosporium* BKMF-1767[J]. Microbiology China, 2020, 47(2): 431-439 (in Chinese)