

教育部教學實踐研究計畫成果報告
Project Report for MOE Teaching Practice Research Program

計畫編號/Project Number：PAG1080047

學門專案分類/Division：生技農科

執行期間/Funding Period：108/08/01~109/07/31

整合師博課與學思達教學法以及 3D 列印輔助教學於結構生物化學課
Integrative SPOCs and Share-Start Teaching Approach with 3D Printing Aided Teaching in
Structural Biochemistry's Learning

分子辨識
Molecular Recognition

計畫主持人(Principal Investigator)：徐駿森

執行機構及系所(Institution/Department/Program)：國立臺灣大學

成果報告公開日期：

☒立即公開 ☐延後公開(統一於 2022 年 9 月 30 日公開)

繳交報告日期(Report Submission Date)：2020/09/18

Integrative SPOCs and Share-Start Teaching Approach with 3D Printing Aided Teaching in Structural Biochemistry's Learning

一. 報告內文(Content)

1. 研究動機與目的(Research Motive and Purpose)

生命是一連串的化學反應，這是在生物化學課程一開始給同學的第一句解釋。而在這些所需要了解生命現象的化學，就是在於這些分子相互辨識的交互作用以及催化反應發生的生合成。因此在生物化學的相關課程中，上述分子辨識與反應發生的探討，則必須從生物巨分子的構型探討開始。以蛋白質而言，蛋白質結構與功能的探討在基礎科學探索乃至於生技產業應用都是相當重要的一環。然而在教學現場最常遇到的問題是，學生的背景不一，且面對這些專業知識的專有名詞與形容，感受枯燥與艱澀。其次在描述蛋白質結構與功能的相關性時，教科書上多以血紅蛋白和肌紅蛋白做為例子介紹一級結構到四級結構，這些例子雖然是經典，卻也讓學生感到陌生，因為尚未體認到了了解其結構的目的與重要性。而結構生物化學相關課程遇到最棘手的問題是，我們在探討與描述的是一個具有 3D 立體構型的巨分子，但是卻是在紙本或螢幕上只能藉由平面去觀察，雖然現今科技已經可以試著在螢幕上旋轉分子，但是仍要較為高端的設備軟體，且仍有不實際感。因此針對這三大問題，本計畫整合師博課與學思達教學法，並藉由 3D 列印輔助教學，尋求一個完整的解決方案。

2. 文獻探討(Literature Review)

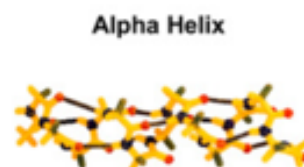
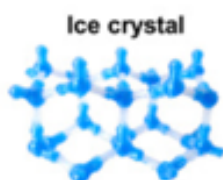
近年來許多不同概念的教學模式與實踐方法被陸續地提出，且應用在高等教育的教學現場，例如磨課師(MOOCs, Massive Open Online Courses)的發展，使得自我學習成為一股熱潮，也符合現今知識爆炸的年代，快速吸收知識的途徑。最配合其他工具例如社群網路的幫助，讓授課教師可以與學習者之間有良好的互動，進而促進學習的效果(1)。但是在學校教學現場，未能掌握學生的學習過程以及提升師生的互動體驗，因此衍生出人數較少或因課程特性而有人數限制的小規模限制性線上課程或稱為師博課(SPOCs, Small Private Online Courses)(2,3)。然而這兩種的方式對於主動學習者有很大的益處，卻無法讓被動學習者心態轉換成主動學習。最常聽到的說法就是，學這個不知道要幹嘛？因此，如果能夠把引起學習者的興趣也考慮進去，在強烈的動機之下，學習效果勢必能有所加乘。這樣的教學方法例如問題導向學習法(PBL, Problem-Based Learning)，以解決實際問題作為教學核心，並且在教學過程中引導學生有批判性思考，進行提出解決問題的方案(4)，但是此方法若是由基礎科學的學習角度，則較難有立即存在的問題可供實踐。

上述方法皆有其優點，但也會因為教學的編制，學生人數，以及內容等因素有相對的不適用性。本計畫針對基礎生物化學的內容與進階結構生物學都會涉及到之結構生物化學部分，採取整合性的方式，擷取數個教學法之優點，採取部分翻轉以及提供問題思考之模式，規劃為課程前半部為師博課教學法為主，後半部為學思達教學法引入，來解決過去在教學現場觀察到的困境，並提升學生的學習動機、意願與效果。

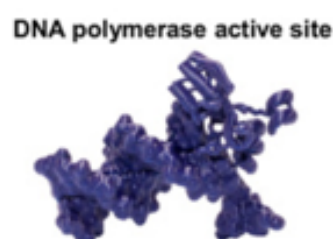
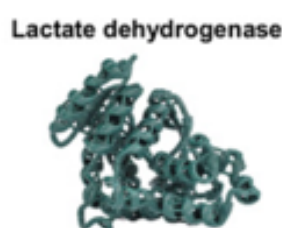
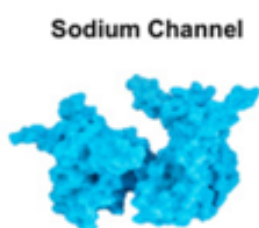
而探討構造的學科，大到土木工程，生物構造抑或植物花粉構造，都需要借為立體直觀的哪是可有效增強學習效果。因此 3D 列印輔助教學目前已廣泛應用在各種教育學習上。尤其

肉眼無法觀察的物品，藉由 3D 列印的呈現，可有助於相當直觀的學習。目前生化科學上以 3D 列印輔助教學與呈現已有許多開發以及共享資源與教學，有助於使用上的便利性以及製作的規格化，更可看出這也是全球科學教育的發展趨勢。下圖即為生物巨分子以原子、分子到複合體的模型呈現方式(5)。

A Atom representations

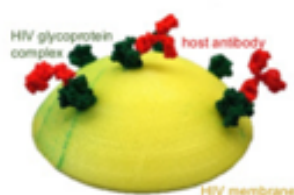


B Molecular representations

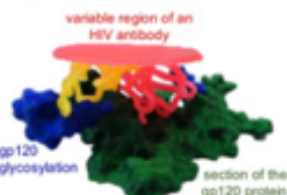


C Composite models of complexes

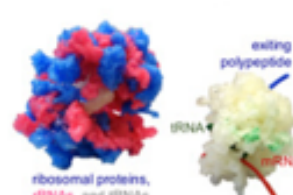
HIV surface bound by antibody



HIV gp120 bound by antibody



Ribosomal complex



生物巨分子以原子、分子至複合體方式呈現(摘錄自參考文獻(5))。

3. 研究問題(Research Question)

學習化學相當重要的一環是分子結構的觀察與理解，進而可以想像交互作用的發生與化學反應的變化。結構生物化學的部分尤其著重於生物分子的結構探討與生化功能的相關性，因為生物體的運作有許多重要的生物巨分子參與，包含蛋白質、核酸、醣類以及脂質等。

問題一：當我們談論到這些生物巨分子功能時，不免就要從分子結構的視覺觀察去了解推敲，並理解分子辨識與化學反應的原因與結果。過去在教科書上的圖像，畢竟只是一個 2D 平面的訊息，開始慢慢進展到附上 3D 眼鏡，配合課本中的左右影像在眼前重疊，而達到立體視覺化的效果。但這樣的方式效果有限，並且只能獲得單一面向的資訊，且容易造成不舒適感。之後拜電腦科技所賜，3D 分子模型軟體也日益發達，因此課本提供網路上的連結，可以從網頁或軟體任意旋轉生物巨分子的 3D 構型，以目前的硬體進展，手機平板也已有對應軟體可操作，並可從蛋白質結構資料庫網站 Protein DataBank 下載觀察。然而這種看得到摸不到的物件，仍有一定的距離感。因此我們應當可以藉由 3D 列印的工具，除了獲得實體的蛋白質結構模型外，也可以作為教學問題與育樂的交流物品，來提昇學習的樂趣與效率。

問題二：生物化學是探索生命科學以及發展生物科技相關科系列為必修的重要科目，因為除

了基本知識的學習外，在學生畢業後就業的各專業領域與業界現場也都需要生物化學知識作為問題解決的依據。然而在學校學習時，學生們都不這樣覺得，因為常常無法和實際的例子與遇到的問題有所結合。因此以類似 PBL (problem-based learning) 的概念，雖然不是真正面對的生活問題，但是是由生命科學與生物科技領域中大家關切的問題為導向，進而讓學生理解基礎科學的學習目的以及增強學習的效果。而搭配學思達教學法於課程中，應有助於此翻轉概念的實踐。

4. 研究設計與方法(Research Methodology)

本教學實踐計畫利用申請人於上學期開設的分子辨識課程為執行目標，此課程為兩學分課程，修課人數約為 20 人，且為高年級至研究生修習之進階課程，並且修課學生科系具有多樣性，可避免單一領域學生特定傾向之偏差。而在下學期，我們除了可以利用這些經驗嘗試部分推入其他基礎課程與實驗課程，亦打算和修課同學逐一討論學習成效與意見交流，藉此歸納與調查教學實踐之成效。並至少達成三個目標：

- (1) 學生應可將之前生物化學蛋白質結構的舉例以及平面的概念，轉化成實際問題導向以及立體化的視覺衝擊。
- (2) 未來進入學術界或產業界的學生，應可將此具體立體化的概念以及問題導向探索的能力，發揮在現場面臨的蛋白質科學探索上。
- (3) 整合式的從縱向自學到橫向討論，發現問題到解決問題，平面概念到立體視覺的學習，對於未來其他事物的學習和思考也將有幫助與啟發。

因此在課程規劃上，第一週至第九週內容為基本原理與技術教學，採取師博課教學法(SPOCs)，將過去已經錄製完成的上課講解影片和簡報檔上網，供修課同學事先自學預習，於課堂上講解但著重於討論的方式，過程中並關切同學的了解程度，並以適時的問答來確認同學對於這些基礎的認知。

第十週至第十八週內容為數個在生化科學領域以及生技產業發展重要主題，採取問題導向學習與學思達教學法，讓修課同學針對特定問題，深入了解科學家如何利用前述所言之方法技術與思維，獲得了解答與闡述的方式，以及對於後續發展的影響。此部分充分利用報告與討論的方式，但在同學準備階段，授課教師會提供 office hour 與修課同學討論與研讀所呈現內容。

5. 教學暨研究成果(Teaching and Research Outcomes)

(1) 教學過程與成果

對於上述結構生物化學部分教學現場所遇到的問題，我們以班級人數較少且課程為進階之分子辨識課程為主，透過教材教案更新與教學方法改良，將課程規劃與教學策略重新調整，把數個教學概念引入，包含小規模限制性線上課程(SPOCs)、問題導向學習(PBL)、和 3D 列印輔助教學。來提升學習成效與克服教學困境。同時，適切的教學評量與問卷以及即時反饋系統也會介入，作為研究此教學實踐內容的客觀數據分析，以及提供其他教授此科目或不同科目之教師的教學參考依據。

3D 列印分子如附件所示，例如 transfer RNA 的構型、GFP 蛋白與內部螢光基團、PD1 和 PDL1 免疫煞車交互作用與抗體藥物 nanobody 介入其作用、PARG 與其受質 ADP-ribose 等。

以下為教學內容範例

週	課程主題	內容說明
1	課程說明	對於課程的授課方式以及評分標準先做完整的說明。並將師博課和學思達教學的理念與 3D 列印輔助的精神和實施方式介紹。最後簡單對於後續的師博課主題做概念式的介紹，並提供後續學思達教學主題的重要性和意義，供同學作為挑選的依據。
2	Structural and Chemical Properties of Biological Macromolecules	從最基礎的化學鍵談起，說明化學鍵原理，電負度與偶極的概念，並發展至共價鍵與非共價鍵結的說明，衍生至生物巨分子構型與辨識以及化學反應發生的化學概念。 (1954 諾貝爾化學獎)
3	Protein Crystallography	介紹結晶學原理，蛋白質結晶學的起源與發展。蛋白質結晶方法以及策略，現代化機器手臂與設備輔助蛋白質結晶的應用。影響結晶學的因子和最佳化策略。並說明如何作繞射數據經相位角獲得所計算而得電子雲密度圖建構出分子座標檔案。(1914 諾貝爾物理獎/1915 諾貝爾物理獎/1962 年諾貝爾化學獎/1962 年諾貝爾醫學獎)
4	Cryo-Electron Microscopy	討論最新發展冷凍低溫電子顯微鏡的樣品製備與實驗原理，影像的收集與分群，以及利用單分子重建方法建構模型的過程。並比較與其他結構鑑定法的優缺點。(2017 諾貝爾化學獎)
5	Principle of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy: (I)Biomolecular NMR technique	第一部分介紹磁共振學的概念，以及固態、液態核磁共振光譜和磁共振造影的異同。介紹核磁共振光譜分析的方法以及限制，應用於生物巨分子相較於小分子的困難處。同核磁共振光譜的種類與解析方法，並利用各光譜而達成化學為判讀的技術。(1944 諾貝爾物理獎/1952 諾貝爾物理獎/1991 諾貝爾化學獎)
6	Principle of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy: (II)Multi-dimensional NMR for protein determination	介紹生物巨分子異核多維磁共振樣品製備與標定，多維核磁共振光譜收集與解析方法。磁共振光譜收集訊息至蛋白質結構計算的過程。利用蛋白質核磁共振光譜化學位移擾動技術探討分子交互作用的技術。利用磁共振光譜解析蛋白質分子動態。(2002 諾貝爾化學獎)
7	Biophysical Methods to Probe Non-covalent Molecular Interaction (I):Circular Dichroism, UV and Fluorescence Spectroscopy	介紹利用光譜學方式了解蛋白質構型與交互作用，包含圓二色光譜、紫外光可見光光譜，螢光光譜等。配合劑量變化計算結合常數。判定非共價鍵結與交互作用發等等分析。
8	Biophysical Methods to Probe Non-covalent Molecular Interaction (II):Surface Plasmon Resonance, ITC and Analytical Ultracentrifugation	介紹分析蛋白質構型變化與交互作用之生物物理方法。包含表面電漿共振儀的原理與分析。恆溫滴定微熱卡計的原理分析與應用。分析型超高速離心原理以及應用於四級結構解析的概念。
9	Structural Bioinformatics: Molecular Modeling and Simulation	簡介結構生物資訊學的發展，以及由一級結構預測多級結構的方法匯集。三級結構建模方法介紹，包含同源模擬法、折疊辨識法與從頭演算法。並簡介分子模擬方法與分析，以及其應用實例。(2013 諾貝爾化學獎)
10	Immunotherapy 1. The PD-1/PD-L1 complex resembles the antigen-binding Fv domains of antibodies and T cell receptors (2008, PNAS 105 (8) 3011-3016) 2. Structural basis for cancer immunotherapy by the first-in-class checkpoint inhibitor ipilimumab (2017, PNAS 114 (21) E4223-E4232)	2018 年諾貝爾生醫獎頒發給了負向免疫調節的發現，進而發展出新的免疫療法。癌細胞藉由發展出供免疫細胞辨識的受體而免於被攻擊。因此藥物的發展從抗體到小分子無非是希望阻斷兩者間的交互作用。因此這些交互作用的結構訊息可以提供循理藥物設計的結構基礎。(2018 諾貝爾生醫獎)
11	membrane integrated receptor 1. Crystal Structure of the Human Cannabinoid	膜蛋白受體扮演將細胞外界訊息傳遞至細胞內部的角色。包含包含許多神經傳導與生理調節的重要課題，都須清楚

	Receptor CB1 (2016, Cell 16(3):750-762) 2. Crystal structure of the human angiotensin II type 2 receptor bound to an angiotensin II analog (2018, Nature Structural & Molecular Biology 25, 570-576)	的了解相關受體的結構資訊。以大麻素受體和血管增壓素受體為例，探討膜蛋白受體活化的機制。(2012 諾貝爾化學獎)
12	Membrane associated enzyme 1. Crystal structure of lipid A disaccharide synthase LpxB from Escherichia coli (2018, Nature Communications 9(1):377) 2. Crystal structure of a membrane-bound O-acyltransferase (2018, Nature 562, 286-290).	對於微生物的細胞壁或細胞膜等物質的合成，多半是由膜周邊的酵素合成。這些酵素由於有一定的膜交互作用能力，在樣品製備上也有其困難度。而了解這些酵素的作用機制，進而發展抑制劑使病原菌無法合成所需細胞膜或細胞壁，可作為廣效性抗菌劑的發展。因此以脂質 A 雙醯合成酵素以及細胞壁合成相關醯基轉移酵素作為結構與酵素作用機制探討目標。
13	metabolic enzyme 1. Structure-Function Analyses of a Caffeic Acid O-Methyltransferase from Perennial Ryegrass Reveal the Molecular Basis for Substrate Preference (2010, Plant Cell 22(12):4114-27) 2. The structural organization of substrate loading in iterative polyketide synthases. (2018, Nature Chemical Biology 14(5):474-479)	代謝酵素除了生理調控之外，產生二次代謝物也可能參與生物防禦等作用。植物的咖啡酸甲基轉移酵素與木質素合成有關。 而真菌的聚酮合成酵素是合成二次代謝物的重要關鍵酵素，這些真菌二次代謝物多具有一些藥物活性。了解木質素合成步驟酵素，可用於改造植物使其較易應用於升質能源的開發。了解聚酮合成酵素的複雜調控，可有利於試管內合成二次代謝物以及其衍生物作為新型態藥物開發。
14	CRISPR 1. Crystal Structure of Cas9 in Complex with Guide RNA and Target DNA (2014, Cell 156(5):935-949) 2. Structural Basis for the RNA-Guided Ribonuclease Activity of CRISPR-Cas13d (2018, Cell 175(1):212-223)	CRISPR 是一種細菌對抗外來噬菌體的後天免疫系統，藉由所保留的曾入侵 DNA 片段形成記憶，具切割 DNA 活性的 Cas9 利用攜帶該片段轉出之互補 RNA 辨認入侵者之 DNA，而達到切除再次入侵的噬菌體。此源自為生物之高度辨識系統，已被開發成為近年來基因編輯快速發展的重要工具。了解其分子作用機制與結構資訊將有助於更精確做的之 CRISPR 改造。(2016 唐獎生技醫藥獎)
15	RNAi 1. Structural Basis for Double-Stranded RNA Processing by Dicer (2006, Science 311: 195-198) 2. Structural and mechanistic insights into an archaeal DNA-guided Argonaute protein (2017, Nature Microbiology 2:17035)	RNA 干擾是生物學發現可藉由雙股 RNA 誘發基因靜默的現象，其機制是經辨識並阻礙特定基因上的轉錄或轉譯來抑制該基因表現。而執行此機制的小干擾 RNA 是由核酸酵素 Dicer 先將雙股 RNA 結合裁切出 21~23nt 的小干擾 RNA 片段，再由 RISC 複合體結合解旋後，序列專一性的結合在標的 mRNA 上並切除，達到基因表現抑制的效果。此分子機制亦被應用於暫時性的基因靜默。(2006 諾貝爾醫學獎)
16	viral channel 1. Structure and mechanism of the M2 proton channel of influenza A virus. (2008, Nature 451(7178):591-5) 2. Cholesterol-binding site of the influenza M2 protein in lipid bilayers from solid-state NMR. (2017, PNAS 114(49):12946-12951)	病毒的生活史過程，會利用其微小基因體載有片段之蛋白幫助其與宿主細胞的生理控制或有利本身的複製。例如流感病毒的 M2 蛋白，是一個短片段但聚合成質子幫浦的重要膜蛋白。藉由質子的導入，造成酸性微環境後，使得病毒表面的凝集素(HA)被裁切與構型變化，造成膜融合而送入病毒遺傳物質於細胞內。因此了解結構後設計作為抑制此膜蛋白作用的分子，成為抗流感藥物之一。
17	Membrane fusion 1. Bacterial dynamin-like proteins reveal mechanism for membrane fusion. (2018, Nature Communications 9(1):3993) 2. Influenza hemagglutinin membrane anchor. (2018, PNAS 115(40):10112-10117)	膜融合機制在在無論病毒入侵或是神經細胞藉由膜泡溝通的過程都很重要。因此生物性的各種膜融合機制是相當重要但也具備研究挑戰性的課題。若了解病原體膜融合的分子機制，削弱膜融合的可能性，將有助於藥物的開發。
18	plastic-degrading enzyme 1. Structural insight into molecular mechanism of poly(ethylene terephthalate) degradation. (2018, Nature Communications 9(1):382) 2. Characterization and engineering of a plastic-degrading aromatic polyesterase (2018, PNAS 115(19):E4350-E4357)	人類為提高生活便利性發明許多化工製品，例如 PET 塑膠，卻也帶來了環境污染的難題。從具有高度環境適應力的微生物著手，經污染的環境篩選出之菌種，常常可以找到降解該污染物的酵素。可分解 PET 的酵素 PETase 在數年前被發現後，其酵素結構以及降解 PET 的機制已被研究了解。也開啟了進一步改造 PETase，提高活性的蛋白質工程之路。(2018 諾貝爾化學獎)

(2) 教師教學反思

整體而言，透過這樣的教學實踐內容，與以往傳統式授課方法，確實可以感受到學生對於課程內容的吸收提高與興趣增加。然而在師博課教學法，因為很難了解學生主動觀看線上課程的積極度與成效，因此在前半段課堂上還是需要花費較多的時間於講授課程，較少是討論的方式。而學思達與問題導向教學法，相較於傳統授課，可以看到學生的改變。不過這樣的課程在高年級研究所學生的實行中，或許這類型的學生已經有根深蒂固的學習經驗，對於主動思考與提問思考，似乎與學生長久以來的個人的學習方法有關，個人參與或發表意見的熱烈程度仍有差異，部分學生仍須由老師非常主動的引導。3D 列印輔助教學，著實提升的學生的興趣，但由於第一年實施，有實際製作以及課堂上如何應用的一些問題仍可改善，但這樣子的材料、經驗與內容，已經為此課程打下基礎。

(3) 學生學習回饋

從學生的回饋意見，均覺得這樣的課程設計能提升學習的興趣與吸收程度，但線上課程部份的效益卻是因人而異。部分學生在後續學思達與問題導向教學的參與度較差，或者其他因素並無法全心的準備。這些回饋也提供了後續課程執行上，應注意與加強的銜接點。

6. 建議與省思(Recommendations and Reflections)

整體而言，透過教學方法改善的實踐是成功的，但確實在執行層面上，除了老師的想法和方法要改變，學生參與的心態與方法也需要一起改變。但改變是個開端，我們已經打好根基，相信可以越來越好。

二. 參考文獻(References)

1. 劉光夏(2016)。磨課師設計類學習者自我效能與學習表現之關係。教育研究月刊，272，88-102。
2. 黃能富(2015)。磨課師(MOOCs)與師博課(SPOCs)協同授課之翻轉教學法。國家教育研究院教育脈動電子期刊，1，1-8。
3. 劉怡甫(2014)。從 anti-MOOC 風潮談 MOOCs 轉型與 SPOCs 擅場。評鑑雙月刊，48，36-41。
4. 李坤崇(2012)。問題導向學習的特色與模式。教育研究月刊，220，104-114。
5. Citation: Da Veiga Beltrame, E., Tyrwhitt-Drake, J., Roy, I., Shalaby, R., Suckale, J., Pomeranz Krummel, D. (2017) 3D Printing of Biomolecular Models for Research and Pedagogy. *J. Vis. Exp.* (121), e55427.

三. 附件(Appendix)

與本研究計畫相關之研究成果資料，可補充於附件，如學生評量工具、訪談問題等等。

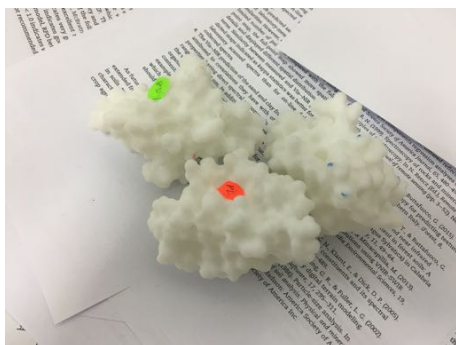
列印之作品



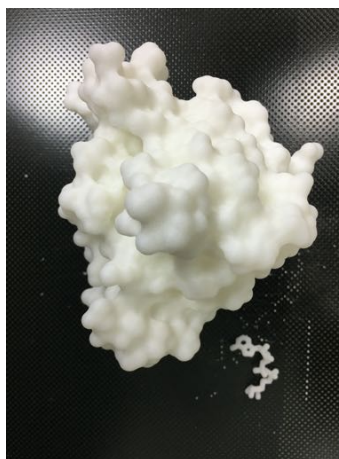
Transfer RNA



Green fluorescence protein



PD1、PDL1、nanobody



PARG and ADP-ribose