



## 蛋白质纯化虚拟仿真课程的教学设计\*

马 骋<sup>1)\*\*</sup> 宫彩霞<sup>2,3)\*\*</sup><sup>(1)</sup> 浙江大学医学院蛋白质平台, 杭州 310050; <sup>(2)</sup> 浙江大学医学院附属第一医院老年医学科, 杭州 310050;<sup>(3)</sup> 浙江省增龄与理化损伤性疾病诊治研究重点实验室, 杭州 310050)

**摘要** 目的 蛋白质纯化是医学与生物学实验教学课程中的一个重要内容, 本文通过设计新的蛋白质纯化虚拟仿真教学内容, 开发虚拟仿真教学系统, 希望学生能够更有效率地掌握蛋白质纯化技术的要点, 提升教学质量。方法 利用3D虚拟仿真技术, 构建虚拟仿真实验室。结合线下教学经验, 确定虚拟仿真教学中需要体现的教学内容、教学重点、核心仪器的特色、评分指标、考核方式、操作体验等。结果 本文基于3D虚拟仿真技术构建了蛋白质纯化虚拟仿真实验室, 和传统教学相比, 虚拟仿真教学可以提高教学效率, 节省教学成本和场地占用; 教学设计和虚拟仿真教学系统融合了教学、练习和考核模块, 根据以往的教学经验优化了评分体系, 保证学生更加有效、严谨地掌握技术细节; 涵盖了全新的教学内容——荧光检测联用的分子排阻层析, 添加了蛋白质层析的常用案例, 保证了内容的新颖与实用; 完全再现了现实实验室中仪器设备的搭建模式, 实现虚拟学习与实际操作的无缝衔接。结论 蛋白质纯化虚拟仿真教学系统由虚及实, 由点及面, 把控细节, 保证学生动手能力和探索能力的提高, 学以致用, 并且拥有传统教学模式不可比拟的优势。

**关键词** 蛋白质纯化, 荧光检测联用的分子排阻层析, 虚拟仿真, 实验教学

**中图分类号** G642, Q5, Q71

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2022.0080

随着信息技术、智能技术的提升, 虚拟仿真已经成为教学、科研、工业、医疗等诸多领域中的潮流, 尤其在高校的实验教育项目中, 其通过信息技术与实验教学的深度融合, 实现了传统实验各环节的远程在线操作<sup>[1]</sup>, 极大地节省了人力和成本。美国新媒体联盟 (new media consortium, NMC) 发布的《国际教育信息化地平线报告》认为, 虚拟仿真教学将成为国内外教育界改革传统教学模式、提升人才培养质量的重要方向, 是引领现代教育的重要手段之一。

国外的虚拟仿真研究起步较早, 应用也较为广泛。国外已有多所高校开展了虚拟仿真实验教学, 如英国开放大学实验室构建了具有3D沉浸式环境, 可支持远程控制、虚拟仪器、交互式多媒体实验以及在线分析与研究活动的实验和研发平台。美国耶鲁大学、亚利桑那州立大学等高校通过平板电脑进行分子生物学、细胞生物学、发育生物学等实验课程的教学等<sup>[2]</sup>。国外医院以及研究机构也搭建了众多虚拟仿真教学平台, 多数用于医学、护理等专业的教学和练习, 例如, 斯坦福大学建立了虚拟仿真手术系统用于模拟显微镜下毛细血管和神经的缝

合, 德国卡尔斯鲁厄实验室建立了微创手术虚拟仿真练习系统, 加拿大国家研究委员会研发了脑外科手术虚拟仿真系统等<sup>[3-4]</sup>。

国内的虚拟仿真教学应用相比于国外略晚。但是, 从2013年开始, 国内各院校就开展了虚拟仿真实验教学中心建设, 随着硬件环境建设的逐步落成, 国家将重心逐渐转向内容建设, 先后开展了在线开放课程 (慕课) 建设、虚拟仿真实验项目建设, 并于2019年全面进入“金课”建设。教高厅[2017]4号文件《教育部办公厅关于2017~2020年开展示范性虚拟仿真实验教学项目建设的通知》明确提出, 深入推进信息技术与高等教育实验教学的深度融合, 不断加强高等教育实验教学优质资源建设与应用, 着力提高高等教育实验教学质量和实践育人水平, 在高校实验教学改革和实验教学项目信

\* 浙江大学实验技术研究项目 (SJS202014) 和国家自然科学基金 (32000707) 资助项目。

\*\* 通讯联系人。

宫彩霞 Tel: 15988429352, E-mail: gongcaixia1990@zju.edu.cn

马骋 Tel: 0571-88206835, E-mail: mac4@zju.edu.cn

收稿日期: 2022-03-09, 接受日期: 2022-04-22

息化建设的基础上,于2017~2020年在普通本科高等学校开展示范性虚拟仿真实验教学项目建设工作<sup>[5]</sup>。此文件的发布代表着国家对虚拟仿真实验教学模式的认同,并对其应用起到了良好的推动作用<sup>[6-7]</sup>。此后,虚拟仿真项目在教学中的应用如火如荼<sup>[8-9]</sup>。

生命科学研究的实验性很强,传统的实验教学存在危险性高、成本高、周期长等问题,因而虚拟仿真实验技术在生命科学研究领域具有良好的应用前景<sup>[10]</sup>。其中,蛋白质科学又是生命科学研究领域的一个重点和热点,蛋白质的分离纯化是对蛋白质进行进一步研究的前提条件,熟练掌握蛋白质分离纯化技术,对于生命科学/蛋白质科学的研究具有重要意义。利用虚拟仿真进行蛋白质分离纯化的教学,具有节约成本、降低实验安全隐患等诸多益处。然而,目前国内外对于生命科学实验的虚拟教学还处于起步阶段,已经开展的生命科学方面的虚拟仿真教学更多局限于让学生身临其境地“看”,但互动操作的则较少,也罕有专门针对蛋白质分离纯化的虚拟教学平台。为了促使学生能够通过虚拟仿真软件的学习,熟练掌握蛋白质分离纯化技术,本文设计并开发了蛋白质纯化系统虚拟仿真教学平台,详细介绍了蛋白质层析的全过程及各种注意事项,并开展了相关虚拟仿真的实验教学实践。

此项目研究成果的推广,可以帮助学生以及对蛋白质纯化领域感兴趣的学者快速掌握相关知识和技能,短期内独立开展相关实验;亦能节约教学成本、提高教学效率及质量,为本科生、研究生及各行各业从业人员的教学及培训提供助力;同时也可以为从事蛋白质结构、功能研究的课题组提供极大地助力,加快蛋白质结构、功能等研究的进度,在基础科研领域乃至生命健康领域做出贡献。

## 1 特色介绍

虚拟仿真系统设计、搭建以及项目结题验收时,有一些建议必须满足的要求,如当前操作步骤须有文字提示、关键参数和操作细节须有高亮显示、必须有配音、配音咬字清晰且语速不宜过快、操作和练习过程中每步或者每个阶段均可随时回退、须有考核和评分体系等,因为国内的虚拟仿真系统都会满足这些指标,所以,在此主要讨论教学内容上的异同与特色。本文的虚拟仿真平台具有以下特色:

a. 重点关注蛋白质层析技术及其操作,知识点

更加聚焦,结合线上考核,保证学生快速掌握基本知识和技能。现在网络教学平台已有的虚拟仿真,多数以“蛋白质纯化”或“蛋白质组学”为内容,涉及样本的前处理(如制备与提取)与后处理(如其他检测),内容涵盖广泛,学生可以了解实验的整体流程和关键节点,然而聚焦欠缺,详细的细节、注意事项、案例等无法面面俱到。本课件以大型仪器为核心,内容上并未涉及样本前期后期的处理,仅聚焦蛋白质层析技术和操作,因此可以尽可能地面面俱到,将相关知识、要点、操作细节讲解到位,帮助学生快速掌握该技术,以期其短期内可以独立使用仪器设施并开展相关实验。

b. 以蛋白质层析实验中另一种常用的设备(NGC discover蛋白质层析系统)为核心,其具有自己独特的优势和特征,是对现有蛋白质纯化相关的虚拟仿真教学<sup>[11]</sup>(AKTA pure系统为主)的一个全新补充。本文所搭建的虚拟仿真平台,其核心设备是NGC discover蛋白质层析系统。和AKTA系列的设备相比,它们的原理、应用方向是一致的,所以具有相似的操作流程和操作规范,但是又存在一定的不同。首先,NGC discover蛋白质层析系统的多波长检测器可以同时检测4个波长,以满足特定的实验需求,然而为保证检测的稳定性,通常光源需提前预热,AKTA系列的多波长检测器可以同时检测3个波长,其光源不需提前预热。其次,NGC和AKTA系统均配有“超压降流”的机制。设定后,NGC系统每次超过限定压力的80%(默认,可调)则流速减半,直至流速降低至0.125 ml/min后停止,所以在多次超压降流之间,其流速是保持恒定的;AKTA系统每次超过限定压力后,流速会略微降低,压力降低至许可范围后,流速又回升至设定流速,所以AKTA系统在选定“超压降流”后,流速是波动的。二者没有明显优劣的区分,主要取决于实验的需求,即“操作方便”还是必须“恒定流速”。再次,NGC和AKTA的操作系统完全不同。NGC的所有操作可以在流路图中双击对应的组件完成,可视化效果更好;AKTA的所有操作主要通过命令调取的形式完成,虽然也可以在流路图中进行操控,然而其界面设置的便利性略低于NGC。从日常的教学也可以看出,NGC系列的操作界面,可视化更好,上手更容易,受到那些没有蛋白质纯化基础和经验的学生的偏爱;AKTA上手较难但操控严谨,受到有蛋白质纯化经验或者对仪器设备更加了解的学生们的偏爱。还有,

NGC 系列设备配有操作屏, 所有的操作命令均可在此操作屏完成 (图 1b), 而无需在外接电脑上进行; AKTA 系列设备主机上仅有 2 个操作按键 (开始、暂停), 其他操作命令必须借助外接电脑下达。在冷库这类实验室搭建时, 需要设备 (放置于冷库) 和外接电脑 (放置于常温的电脑间) 分处不同的房间, 这时 NGC 系统的操作优势便显现出来。

c. 完全再现了现实实验室 (浙江大学医学院蛋白质平台) 中仪器设施的搭建模式, 并将实验细节和注意事项也体现在虚拟平台中, 使得虚拟仿真与实际实验操作无缝衔接 (图 1)。

d. 添加了全新的实验教学内容: 荧光检测联用的分子排阻层析 (FSEC)。该技术由 Toshimitsu Kawate 和 Eric Gouaux<sup>[12]</sup> 开发拓展, 将荧光检测器

与蛋白质层析系统联用 (本文系统搭建采用的是岛津 RF20A 荧光检测器), 从而实现微量蛋白质的检测, 在多种实验场景中甚至无需事先对目的蛋白进行纯化。经过多年的发展, 该技术已广泛的应用于重组蛋白质表达、纯化、储存等条件的筛选和优化<sup>[13-14]</sup>, 极大加快了蛋白质结构及功能研究、蛋白质或多肽类制剂生产优化等方面的进程。在教学与科研实践中, FSEC 为研究生的课题推进, 尤其是为产量低、纯化难度大的膜蛋白、蛋白质复合物的制备工艺优化提供了助力。因此将此项内容加入虚拟仿真教学, 可以满足更广泛的学习需求, 这部分内容是网络教学平台已有的虚拟仿真项目尚未涉及的。



Demonstration of an expandable virtual simulation laboratory



The chromatography lab of Protein Facility, Zhejiang University School of Medicine and the original equipment set-ups for the virtual simulation designing



The virtual simulation of protein chromatography system and its accessories

Fig. 1 The virtual simulation laboratory for protein purification system

## 2 总体设计

蛋白质层析技术以及层析仪器设备的相关知识, 是蛋白质纯化教学中的一个难点, 却又无法避开 (图 2): 蛋白质层析理论涉及方面较广, 层析种类繁多, 每一类层析技术又都有各自必须掌握的重要知识点; 即使学生能够熟练掌握理论知识, 和

实际的生产与科研也有一定的脱节。对蛋白质层析相关仪器设备及操作的教学, 虽然主要的指导原则不多, 但是因为操作细节和注意事项繁多, 学生亦难以快速掌握。因此, 本文虚拟仿真教学平台的设计宗旨即是, 即使学生足不出户, 也可以掌握蛋白质层析纯化的操作细节和注意事项。

The expression, purification, structural and functional studies of recombinant proteins

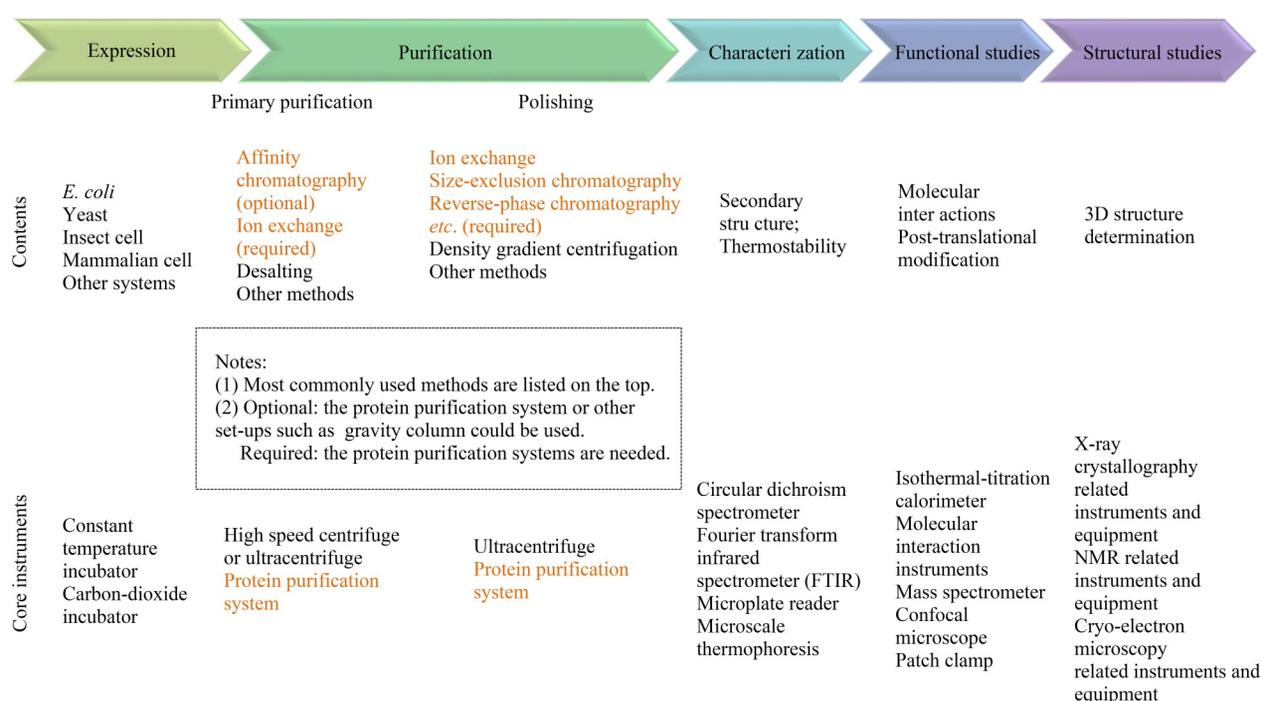


Fig. 2 The important linkage role of protein purification techniques

基于此，为蛋白质纯化虚拟仿真教学设计了以下3个模块：

## 2.1 设备介绍

该模块介绍了实验中需要用到的各种设备，具体包括：蛋白质层析仪、岛津RF20A荧光检测器、全自动组分收集器、真空过滤装置、层析柱等。

## 2.2 实验流程

实验流程分为基础操作和进阶操作两部分。基础操作包含了蛋白质层析实验中必不可少的操作流程（图3），即：准备阶段、系统清洗阶段、层析柱装卸、上样阶段、程序运行阶段和实验结束阶段。进阶操作则是为有特殊需求的用户准备，内容涵盖了大体积样本上样（样品泵的使用方法），在线缓冲液配置（缓冲液预配阀-Q阀的使用方法）以及荧光检测关联的分子排阻层析（荧光检测仪的使用-FSEC<sup>[12]</sup>）等方面。

### 2.2.1 准备阶段

该阶段主要涉及试剂、样本的准备。蛋白质层析通常对试剂和样本中的颗粒物、溶气量有较高的要求，因为颗粒物以及溶液因降压后溶出的气泡会损伤层析填料且影响检测结果。所以在该阶段设计了对实验过程中涉及的所有溶液进行过滤（通常

0.22 μm 滤膜）和超声脱气的操作。

### 2.2.2 系统清洗阶段

包括系统的清洗顺序、系统参数设定以及对系统进行排气操作等几个方面。主要指导原则是去除且不要引入颗粒物、气泡。举例来说：多数情况下，仪器和层析填料都是长期保存于20%乙醇（或其他有机溶液）中，而正式实验中，缓冲液通常是无机盐溶液。操作规范中建议有机溶液和无机盐溶液不能直接混合，因为无机盐有可能在有机溶液中析出，而这些析出的颗粒物又会对层析填料造成损伤，所以实际操作中，会在这两类溶液置换之间添加一步超纯水的清洗或平衡的步骤。这些指导原则以及对应的操作细节，均在虚拟仿真教学的这一阶段有所体现。

### 2.2.3 层析柱装卸

主要内容包括流速、系统压等参数设定，层析柱的安装顺序，层析柱的平衡顺序等。操作中，在2.2.1和2.2.2节提到的注意事项基础上，还需注意不能超过压力上限。这里的“压力上限”一方面是指仪器所能达到的最大压力，另一方面，也是更重要的，是指层析填料所能耐受的最大压力。

将两类蛋白质层析中较为常用的、有代表性的

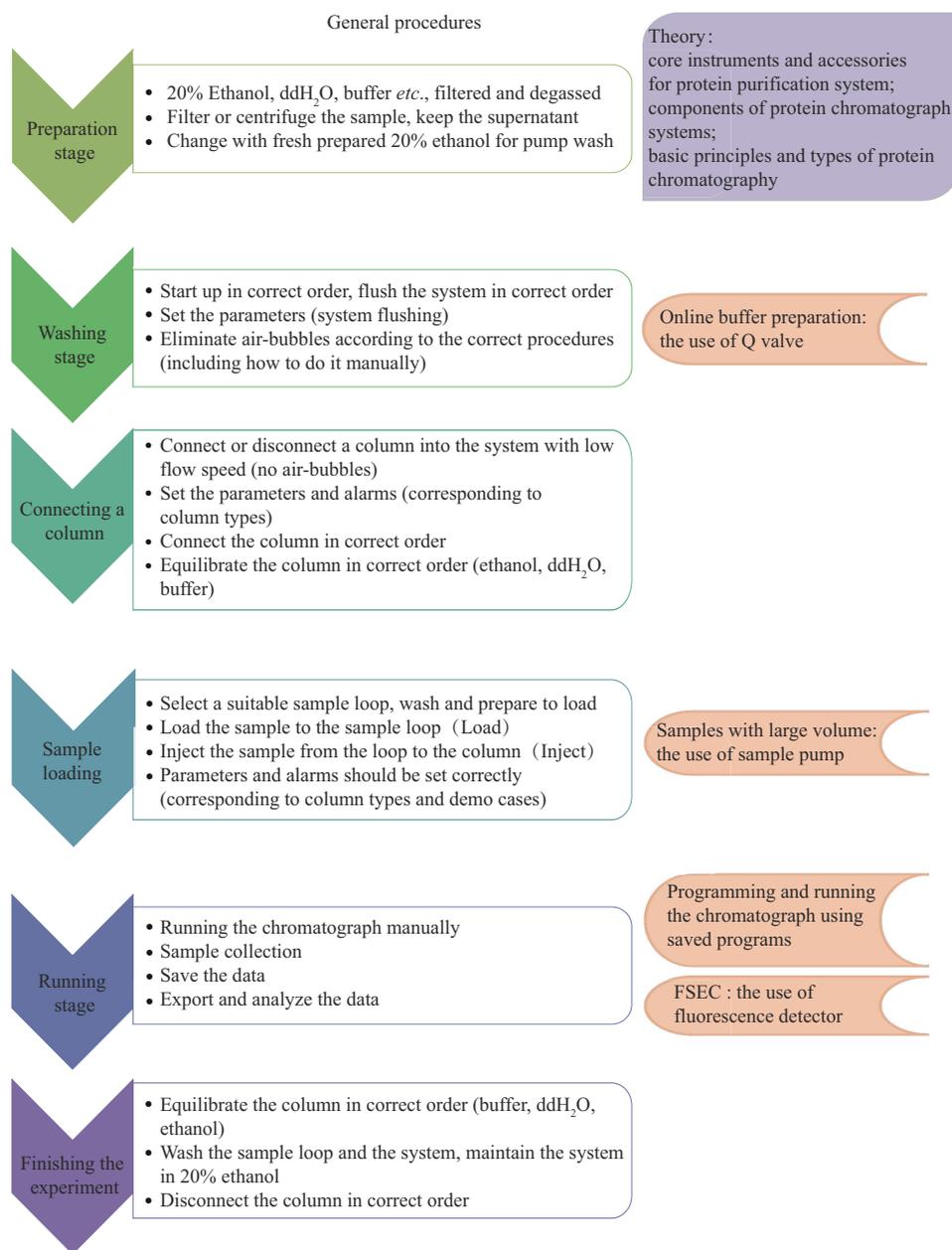


Fig. 3 Operation protocols for protein purification systems

案例融入其中：第一类是柱体积为 24 ml 的层析柱，以分子排阻层析的 Superose 6 increase 10/300 (Cytiva, 原 GE) 等为代表；第二类是柱体积为 5 ml 的层析柱，以 Hitrap Q HP (Cytiva, 原 GE) 等为代表。通过对实际案例的学习、操作和练习，学生可以将这些操作习惯、参数设定无缝衔接至实际的生产 and 科研中。

#### 2.2.4 上样及程序运行

内容包括上样环的清洗与准备、样品加载、上样至层析柱、系统参数设定及操作、样本收集以及数据保存与导出等几个方面。此部分，主要讲解最

常用且最简单的操作，即“使用上样环上样”和“手动（以非编程的方法）完成层析并收集样本”，目的是确保学生可以尽快掌握基本操作并进行一些简单的蛋白质纯化实验。

#### 2.2.5 实验结束阶段

实验流程和 2.2.2 和 2.2.3 正好相反，主要内容包括层析柱清洗、层析柱的拆除、上样环清洗、系统清洗等。主要指导原则和细节如前文所述，均虚拟仿真教学中有所体现。

#### 2.2.6 进阶操作

包括样本泵进样，针对有大体积样本的实验场

景；荧光检测器使用，针对有分子排阻层析与荧光检测联用（FSEC）技术需求的实验场景；缓冲液预配阀（Q阀）的使用，针对需要高通量严格筛选缓冲液配比的实验场景等。

FSEC策略比较简单，即通过为蛋白质层析系统搭载外置荧光检测器（本案例中为岛津RF20A荧光检测器），从而达到在层析过程中实时检测样本荧光的效果；其应用和拓展十分广泛：最基本的应用是在目标蛋白的一端融合荧光标签（如GFP），通过检测GFP荧光，间接地指示目标蛋白的产量、聚合状态、稳定性等指标<sup>[15]</sup>，尤其适用于产量低、表达困难的膜蛋白及复合物<sup>[14]</sup>（如GABA<sub>A</sub>受体<sup>[16]</sup>、尼古丁乙酰胆碱<sup>[17]</sup>等）的表达和纯化工艺优化；亦可以通过对目标蛋白内源荧光（如色氨酸荧光）的检测，计算目标蛋白的融解温度（Tm）<sup>[15]</sup>；本实验室也对FSEC的应用进行了一定的拓展，即通过筛选和使用荧光探针，特异性标记目标蛋白，在无需融合荧光标签的情况下，实现基于FSEC技术的蛋白质制备工艺优化；也可以结合定量计算，实现相互作用的蛋白质之间的结合率

测定。

FSEC的教学设计，则以实用性和普适性为导向，主要侧重如何操作仪器设备完成实验检测。教学中需要体现一些关键操作节点，如检测器需提前开机预热（20 min以上，以保证检测值稳定）；检测波长设定（单一波长激发并检测单一发射波长，或双波长激发并检测两个发射波长）；确保系统管路设定正确等。

### 2.3 实验考核

此模块是为了评价学生的学习程度而设立的。学生通过对前两个模块（设备介绍和实验流程）的学习，可以在该模块练习和考核。

## 3 功能实现

### 3.1 设备介绍

该模块展示了本实验系统中所需的主要设备，旨在让初学者快速认识蛋白质层析实验中的仪器设备和附件。所有设备都配以3D模型，可以全方位旋转，学生亦可通过鼠标点击仪器模型的各个部位，进一步学习该设备的组件构成（图4）。

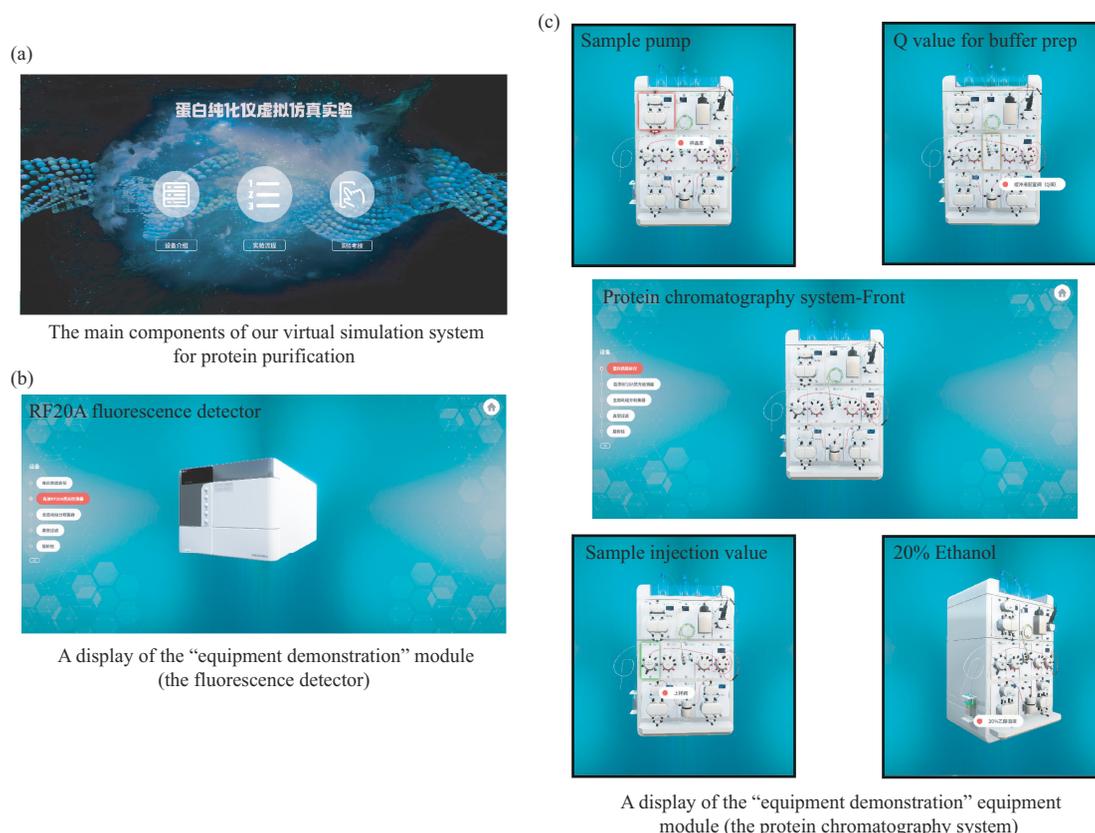
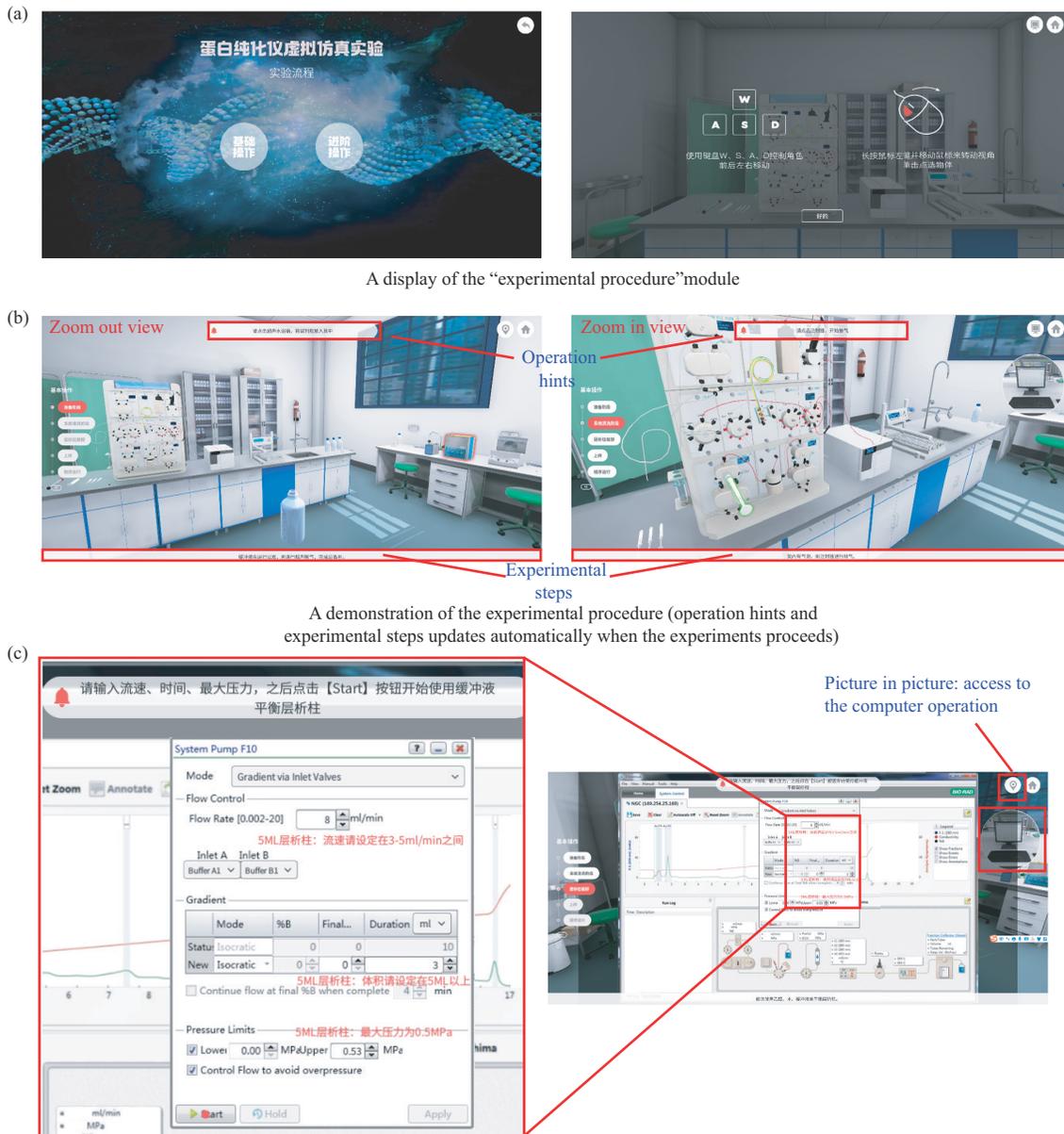


Fig. 4 The main components of the virtual simulation system for protein purification and the examples of the “equipment demonstration” module

### 3.2 实验流程

该模块对真实实验场所及设备进行了模拟, 使用者如同置身真的实验场景中。学生可以通过4个键W、S、A、D控制前后左右移动, 并且可以通过长按鼠标左键并拖动来转换视角, 以及点击鼠标左键选择物体(图5a)。每一步骤同时配有语音提示、字幕提示、目标物体光标闪烁, 指导学生进行

实验(图5b)。选择错误、顺序错误或者参数设定错误均有报警提示, 从而保证使用者可以快速掌握此类实验的标准化操作流程, 亦可从操作错误中吸取教训。此外, 该模块加入了两个最为常用的层析案例, 层析柱的选择和系统参数设定是严格关联的, 方便使用者注意到关键步骤及参数的对应关系, 而这些常用的参数设置也可以直接使用或借鉴



A display of the “experimental procedure” module

Experimental steps  
A demonstration of the experimental procedure (operation hints and experimental steps updates automatically when the experiments proceeds)

Picture in picture: access to the computer operation

Parameter settings of the case 1—if the settings are improper, hints will be pop-up in red and the “start” button cannot be pressed

The “experimental procedure” module—demonstration of a common case

Fig. 5 The “experimental procedure” module of the virtual simulation system for protein purification

至生产和科研中 (图 5c)。为了方便操作, 在虚拟仿真系统的右上角引入了小地图 (画中画), 通过点击小地图, 学生可以直接进入至电脑操作界面

### 3.3 实验考核

该模块的场景和实验流程部分的基础操作一致, 没有任何文字和语音提示 (图 6), 对所有关键操作细节进行了量化, 制定了考核要点及评分标准 (表 1)。考核时, 可以点击每一阶段的评分菜单, 看到具体评分细则和得分情况 (图 6)。实验流程环环相扣, 每步失误都会影响最终实验结果; 实际实验中, 关键步骤的错误, 甚至会造成仪

(图 5c)。此模块完全再现了真实实验的过程, 包括需要注意的细节、参数设定等, 确保学生获得真实实验教学的体验。

器或者层析填料的损坏, 造成较大的经济损失。因此虚拟仿真练习和考核时, 低于 80 分, 认定为实验步骤丢失或错误过多, 考核失败; 80~90 分, 建议学生还需要多次练习; 90 分及以上, 可以认为该学生已比较熟练地掌握蛋白质纯化系统的知识点, 根据以往的教学考核数据和经验, 这些学生进入实验室后, 很快就可以独立操作蛋白质纯化系统, 进行相关的实验。

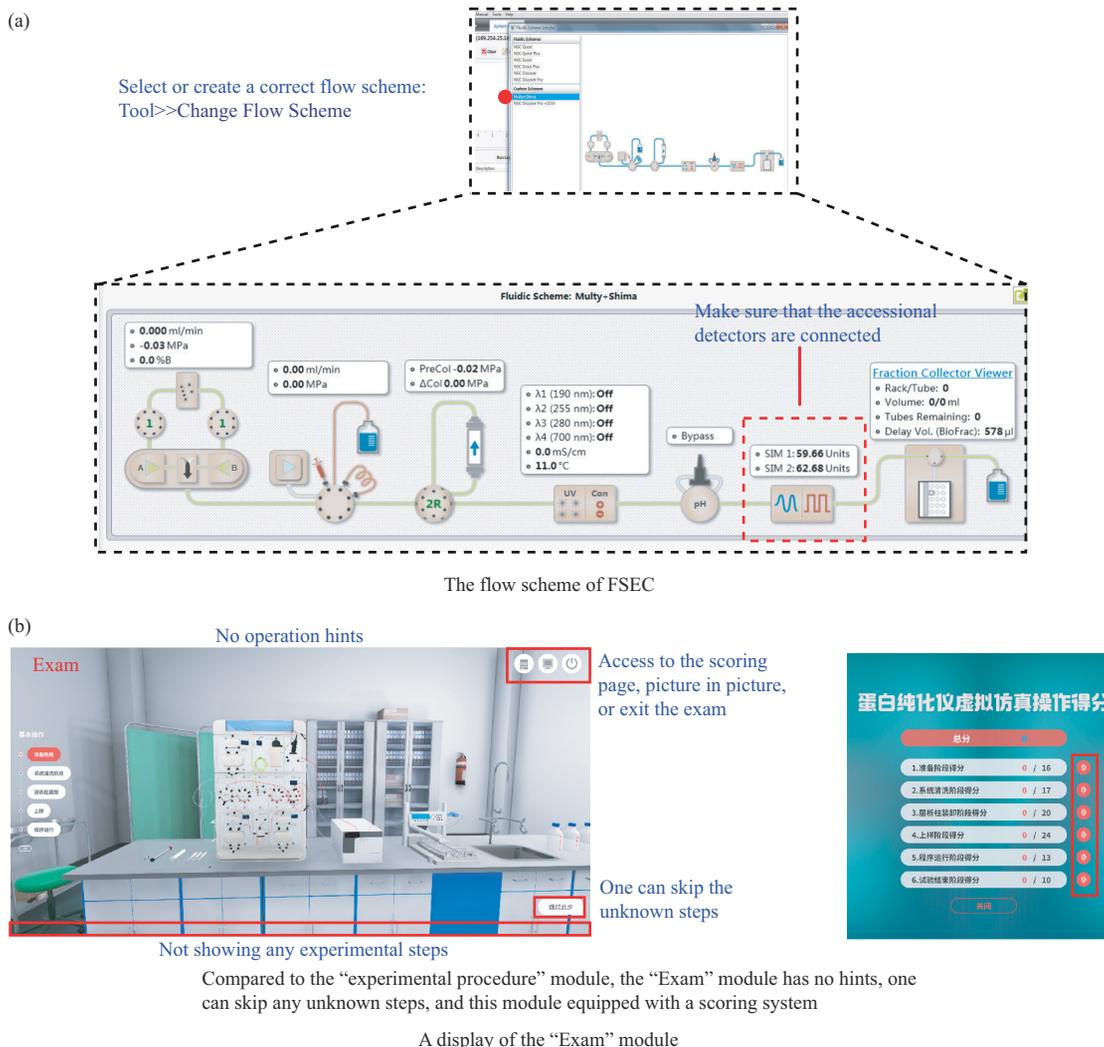


Fig. 6 The "Exam" module of the virtual simulation system for protein purification

**Table 1 Key points and scoring criteria for on-site teaching and exams of protein purification system**

Processes and scenes	Main operation contents	Scoring criteria
<b>Key points for the basic operations</b>		
Preparation stage	20% Ethanol、ddH <sub>2</sub> O、buffer <i>etc.</i> need to be freshly prepared, filtered and degassed	2
	Filter or centrifuge the sample with a high speed for more than 30 min, keep supernatant	2
	The 20% ethanol for pump wash must be freshly prepared every time	2
Washing stage	Start up in correct order, do not restart the system at will especially when they are kept in a cold room or a cold cabinet	2
	Wash the system with ddH <sub>2</sub> O, set the correct the parameters and pressure alarms	4
	Eliminate the air-bubbles according to the correct procedures (including how to do it manually)	8
Connecting a column	Connect or disconnect a column into the system with low flow speed (0.3–1 ml/min; no air-bubbles)	4
	Set the parameters and alarms (corresponding to column types)	8
	Connect the column in correct order, no air-bubbles are allowed in the system	4
	Equilibrate the column in correct order (ethanol, ddH <sub>2</sub> O, buffer)	4
Sample loading stage	Select a suitable sample loop, exchange and wash it correctly	4
	Load the sample to the sample loop	4
	Inject the sample from the loop to the column	4
Running stage	Ensure parameters and pressure alarms are set correctly during the whole step	8
	Finish the chromatograph manually	4
	Save the data correctly	4
	Export and analyze the data correctly	2
Finishing the experiment	Collect the sample correctly	4
	Discard the wastes	2
	Equilibrate the column in correct order (buffer, ddH <sub>2</sub> O, and ethanol), maintain the column in 20% ethanol	4
	Wash the sample loop and the system; maintain the system in 20% alcohol	2
Theory	Disconnect the column in correct order	2
	Correctly distinguish the components of protein chromatography system	8
	Correctly describe the types and basic principles of protein chromatography	8
<b>Total</b>		<b>100</b>
<b>Key contents for the advanced operations</b>		
Case 1	Use the sample pump correctly	25
Case 2	Programming correctly and running the chromatograph using saved programs	25
Case 3	Set-up the fluorescence detector correctly	25
Case 4	Correctly use the Q valve for buffer blending	25
<b>Total</b>		<b>100</b>

#### 4 应用前景

传统的教学模式, 主要是现场教学和视频教学。虽然现场教学的效果好, 学生和教师、仪器有互动, 对知识点掌握较为快速, 但是有诸多限制: 实验室必须配备这类仪器设备, 需要较大的经费投入; 实验室场地本身大小限制了参与教学的人数, 而且现场教学演示中, 参与人数过多, 也会极大影响学生的学习效果; 随着近几年冷冻电镜领域的发展, 越来越多的教授、学生希望掌握蛋白质纯化相

关技术, 但因为现场教学对师资的利用效率较低 (消耗教师的教学时间多、每场教学的师生比例低), 而且师资有限, 因而很多学习需求难以满足。视频教学虽然可以解放教师资源, 提高师资的利用效率, 但是因为缺乏互动性, 学生通过视频学习所掌握的, 和实际实验操作之间仍有代沟, 还需更多的练习和教师的现场指导。

和传统的教学方式相比, 基于虚拟仿真的蛋白质纯化实验教学则有诸多优势。第一, 真实、直观、可互动。仿真场景和现实实验室中的仪器设备的操作高度关联, 学生在虚拟仿真平台学习、练习

后,可以快速掌握真实实验环境中的仪器操作。第二,知识点更加系统、更加聚焦。虚拟仿真平台将蛋白质层析技术中琐碎的知识点和细节完整地梳理串联,结合详细的评分细则,学生可以随时随地在线上 and 线下多种平台进行学习和练习,加深对琐碎知识的记忆与理解。第三,节约成本。成本的节约体现在许多方面。a. 仪器、耗材、场地的成本节约:蛋白层析仪以 AKTA Avant、AKTA pure、NGC discover 或 NGC quest 为例,单台仪器在 35~80 万元不等,配备外置检测器(如荧光检测器、视差检测器、多角度动态光散射检测器等),价格 10~150 万元不等;为教学或科研配备的蛋白质层析填料或预装柱,800(脱盐填料)~40 000 元/根不等,还有其他试剂耗材的需求,如蛋白质标样、缓冲液、注射器等;仪器放置所需场地建设、层析柜等;而在虚拟仿真平台搭建包含这些仪器设备的实验室并模拟实验,无需这些花费。b. 练习所需的机时成本节约:实验室配备的蛋白层析仪等大型仪器设备,除了面向教学外,也会面向生产、科研服务;在虚拟仿真平台进行练习,可以节约真实实验室中的仪器机时,将宝贵的机时分配至生产和科研。c. 仪器损耗、能源损耗的节约:仪器和检测器均有固定的使用寿命(例如,通常紫外灯的寿命为 8 000~10 000 h),而在虚拟仿真平台上模拟实验,则不会产生这种损耗。d. 人力资源的节约:随着仪器采购、实验室建设以及教学培训的开展,必然伴随着管理人员、教学人员的增加以及时间、精力投入的增长。而虚拟仿真平台的使用,无需投入更多的人力,且学习和练习均以自学自练为主,极大程度地节约了人力成本。第四,教学和学习效率大幅提高。现场教学,如果学生人数多,则近距离观察不便,且会影响每个学生实际操作的机会和时间,最终影响学习效果;如果学生人数少,则整体教学效率太低。虚拟仿真平台可以满足学生“近距离”学习和互动操作的需求,一人一“机”,可以大幅度提高教学与学习效率。第五,降低实验安全隐患。虚拟仿真平台在电脑、手机等终端操作,避免了大型仪器设备使用中的安全隐患,避免了新手操作可能发生的故障与实验事故;通过多次反复的虚拟仿真练习,可以加快新手到熟手转变,间接地降低实际实验时的安全隐患。

以浙江大学医学院蛋白质平台的蛋白质纯化仪为例,仪器安装完成后(2018年),经过多年的研究生教学和技能培训的实践探索,最终确立了以表

1 为根本的教学、考核要点,并以此为基础设计了教学体系。截至 2021 年底,累计参加这类实验技能现场教学/培训的学生共计 287 人次,其中参加实验操作考试者共计 82 人次,通过考试者 82 人次,通过率 100%;虚拟仿真教学平台建成后,通过仿真平台线上学习、练习的学生,均通过了现场的仪器实操考核,可以达到和现场教学/培训相同的教学效果。具有仪器独立使用能力的优秀研究生,将该技能应用于日常的科研实验并取得了优秀的成果<sup>[18-22]</sup>。

综上所述,虚拟仿真在实验教学中有着诸多传统教学方式无法比拟的优势,在本本科生和研究生实验技能课程中、新生的科研技术培训和科研课题进展中,均取得了较好的反响。本文将蛋白质纯化系统虚拟仿真作为建设的第一步,希望在不远的未来,能够建设一个完整的蛋白质实验室 3D 虚拟仿真平台,这将是一个可拓展、多方位、尽可能涵盖蛋白质纯化、表征、功能及结构研究相关技术与设备的仿真平台(图 2)。

## 5 结 语

虚拟仿真在实验教学中有着传统教学方式无法比拟的优势,具有良好的应用前景。本文基于以往的教学经验和学生需求,设计了蛋白质纯化系统虚拟仿真实验教学平台。该系统聚焦于蛋白质纯化这一重要技术,完整再现了蛋白质纯化的全过程,涵盖了实验注意事项、参数设置和操作规范,同时也整合了常用案例和全新的教学内容(FSEC),保证了教学内容的新颖性和实用性,保证了教学和生产、科研密切相关。

本文所述虚拟仿真教学平台请见网址 <http://websoftware.veryengine.cn/ProteinPurifier/index.html> (不定期更新)。

## 参 考 文 献

- [1] 王济军,魏雪峰.虚拟实验的“热”现状与“冷”思考.中国电化教育,2011,4:126-129  
Wang J J, Wei X F. China Educational Technology, 2011, 4:126-129
- [2] 王卫国,胡今鸿,刘宏.国外高校虚拟仿真实验教学现状与发展.实验室研究与探索,2015,34(5):214-219  
Wang W G, Hu J H, Liu H. Research and Exploration in Laboratory, 2015, 34(5):214-219
- [3] Wang M, Rong R, Jia K, *et al.* Development of training videos based on virtual reality side-cut high-simulation simulator of

- human wound technology and sealed sputum suction. *J Healthc Eng*, 2021, **2021**: 9985041
- [4] Xu C, Jia C Q, Kuo F C, *et al.* Does the use of a closed-suction drain reduce the effectiveness of an antibiotic-loaded spacer in two-stage exchange Arthroplasty for Periprosthetic hip infection? A prospective, randomized, controlled study. *BMC Musculoskeletal Disord*, 2019, **20**(1): 583-583
- [5] 教育部办公厅关于2017-2020年开展示范性虚拟仿真实验教学项目建设的通知:教高厅〔2017〕4号. *实验室科学*. 2017, **20**(4): 190, 196, 193, 30, 216, 3, 59, 106, 206, 220, 80, 231  
Notice of General Office of Ministry of Education on the construction of virtual simulation experiment teaching demonstration project of the year 2017-2020: Higher Education Office No.〔2017〕4. *Laboratory Science*. 2017, **20**(4): 190, 196, 193, 30, 216, 3, 59, 106, 206, 220, 80, 231
- [6] 熊宏齐. 国家虚拟仿真实验教学项目的新时代教学特征. *实验技术与管理*, 2019, **36**(9): 1-4  
Xiong H Q. *Experimental Technology and Management*, 2019, **36**(9): 1-4
- [7] 杨万霞. "互联网+"背景下高校虚拟仿真实验教学体系的构建与应用. *吉林省教育学院学报*, 2021, **37**(2): 116-119  
Yang W X. *Journal of Educational Institute of Jilin Province*, 2021, **37**(2): 116-119
- [8] 诸葛福瑜, 曾英, 于旭东, 等. 卤水提锂虚拟仿真化工实验教学设计. *实验室研究与探索*, 2021, **40**(7): 176-179  
Zhuge F Y, Zeng Y, Yu X D, *et al.* *Research and Exploration in Laboratory*, 2017, **40**(7): 176-179
- [9] 周倩倩, 朱爱勇, 曹文婷, 等. 虚拟仿真技术在助产专业教学中应用. *实验室研究与探索*, 2021, **40**(7): 237-240, 257  
Zhou Q Q, Zhu A Y, Cao W T, *et al.* *Research and Exploration in Laboratory*, 2021, **40**(7): 237-240, 257
- [10] 陈卉, 魏淑东, 王彩丽, 等. 生物类虚拟仿真实验建设与探索. *科技风*, 2021, **11**: 103-104  
Chen H, Wei S D, Wang C L, *et al.* *Technology Wind*, 2021, **11**: 103-104
- [11] 交大医学部"蛋白质表达纯化及其结构解析虚拟仿真实验"上线. *临床研究*, 2020, **28**(5): 119  
AVR experiment teaching software from the School of Medicine, Jiao Tong University for protein purification and structure determination was released to public. *Clin Res*, 2020, **28**(5): 119
- [12] Kawate T, Gouaux E. Fluorescence-detection size-exclusion chromatography for precrystallization screening of integral membrane proteins. *Structure*, 2006, **14**(4): 673-681
- [13] Jin F, Shen C, Wang Y, *et al.* Fluorescence-detection size-exclusion chromatography utilizing nanobody technology for expression screening of membrane proteins. *Commun Biol*, 2021, **4**(1): 366-366
- [14] Morales-Perez C L, Noviello C M, Hibbs R E. Manipulation of subunit stoichiometry in heteromeric membrane proteins. *Structure*, 2016, **24**(5): 797-805
- [15] Hattori M, Hibbs R E, Gouaux E. A fluorescence-detection size-exclusion chromatography-based thermostability assay for membrane protein precrystallization screening. *Structure*, 2012, **20**(8): 1293-1299
- [16] Zhu S, Noviello C M, Teng J, *et al.* Structure of a human synaptic GABA(A) receptor. *Nature*, 2018, **559**(7712): 67-72
- [17] Noviello C M, Gharpure A, Mukhtasimova N, *et al.* Structure and gating mechanism of the  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor. *Cell*, 2021, **184**(8): 2121-2134.e2113
- [18] Yu X, Xie Y, Zhang X, *et al.* Structural and functional basis of the selectivity filter as a gate in human TRPM2 channel. *Cell Rep*, 2021, **37**(7): 110025
- [19] Xu L, Zhang H, Wang Y, *et al.* *De novo* design of peptidic positive allosteric modulators targeting TRPV1 with analgesic effects. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, **8**(17): e2101716
- [20] Xu L, Han Y, Chen X, *et al.* Molecular mechanisms underlying menthol binding and activation of TRPM8 ion channel. *Nat Commun*, 2020, **11**(1): 3790
- [21] Aierken A, Xie Y K, Dong W, *et al.* Rational design of a modality-specific inhibitor of TRPM8 channel against oxaliplatin-induced cold allodynia. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, **8**(22): e2101717
- [22] Shao Z, Shen Q, Yao B, *et al.* Identification and mechanism of G protein-biased ligands for chemokine receptor CCR1. *Nat Chem Biol*, 2022, **18**(3): 264-271

## Design of Experimental Teaching for Virtual Simulation of Protein Chromatography System\*

MA Cheng<sup>1)\*\*</sup>, GONG Cai-Xia<sup>2,3)\*\*</sup>

<sup>1)</sup>Protein Facility, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310050, China;

<sup>2)</sup>The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310050, China;

<sup>3)</sup>Zhejiang Provincial Key Laboratory for Diagnosis and Treatment of Aging and Physic-chemical Injury Diseases, Hangzhou 310050, China)

**Abstract Objective** Protein chromatography is a fundamental technique in protein sciences. Difficulties were always met in experimental teaching for this technique due to its complexity and tedious details. Therefore, we would like to find new strategies for experimental teaching of such technique. **Methods** We used the 3D simulation techniques to setup an on-line Protein Chromatography Laboratory. We designed the teaching contents, core equipments, the scoring systems, user interface *etc.* based on our every-day teaching experiences. **Results** We took the advantage of the 3D simulation techniques, and designed an on-line Protein Chromatography Laboratory exactly reproduced from the equipment-setups of Protein Facility, Zhejiang University School of Medicine. This virtual simulation teaching platform for protein chromatography contains 3 modules regarding the teaching, practicing and on-line exams, so that the efficiency and quality of teaching could be largely improved. In this VR platform for teaching, a new but commonly used type of protein chromatography equipment was chosen in order to complete such shortages in VR teaching for protein purification. Furthermore, fluorescence-detection size-exclusion chromatography (FSEC) and several case studies were also included in the “advance teaching” section. **Conclusion** Experimental teaching of protein chromatography using virtual simulation was more advantageous than the “old-fashion” ways of teaching. Students could be involved deeply in learning and practicing of such techniques anywhere beside the chromatography laboratory; and based on our teaching experiences, their learning efficiency and quality were indeed improved.

**Key words** protein chromatography, fluorescence-detection size-exclusion chromatography, virtual simulation, experimental teaching

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2022.0080

---

\* This work was supported by grants from The Experimental Technique Research Program of Zhejiang University (SJS202014) and The National Natural Science Foundation of China (32000707).

\*\* Corresponding author.

GONG Cai-Xia. Tel: 86-15988429352, E-mail: gongcaixia1990@zju.edu.cn

MA Cheng. Tel: 86-571-88206835, E-mail: mac4@zju.edu.cn

Received: March 9, 2022 Accepted: April 22, 2022