

分子模拟实验课程建设的探索与实践

张恒, 马莹, 刘刚, 张冬菊, 宋其圣, 苑世领*

山东大学化学与化工学院, 济南 250199

摘要: 提出建设分子模拟实验课程的设想, 并经过几年的教学实践, 编写了实验讲义, 内容既涵盖了经典的实验项目, 也包含了前沿的热点问题, 同时也有开放型探究实验。本文总结了该课程的教学要求、基本内容、考核方法、目前所取得的初步成效以及对未来的展望。

关键词: 分子模拟实验; 结构化学; 计算化学; 课程建设

中图分类号: G64; O6

Exploration and Practice on Construction of Molecular Simulation Experiment Course

ZHANG Heng, MA Ying, LIU Gang, ZHANG Dongju, SONG Qisheng, YUAN Shiling *

School of Chemistry and Chemical Engineering, Shandong University, Jinan 250199, P. R. China.

Abstract: We put forward the idea of building a molecular simulation experiment course. After two-year teaching practice, we write the experiment textbook which not only covers the classic experimental projects, but also includes the frontier hot issues, and open exploration experiment. This article summarizes the teaching requirements, basic content, assessment methods, the initial achievements made so far and the prospects for the future.

Key Words: Molecular simulation experiment; Structural chemistry; Computational chemistry; Curriculum construction

1 分子模拟的起源及现状

计算化学的提出最早可追溯到 20 世纪 70 年代, 起源于量子化学兴起之后, 主要通过数学方法结合计算机程序, 计算分子的性质和化学反应。目前计算化学包含两大重要分支, 一类是基于量子化学和在此基础上发展出来的新方法; 另一类是在牛顿力学基础上发展起来的分子力学方法。广义上的分子模拟通常包含量子化学方法和分子力学方法, 狭义上的分子模拟特指分子力学方法, 该方法以分子模型为基础, 采用经验势函数表征结构单元之间的相互作用, 通过求解牛顿运动方程, 描绘出实体相点的运动轨迹, 从中筛选出能量极值点和相应的分子构型, 计算平衡和非平衡性质, 计算过程由计算机完成, 称为分子性质的计算机模拟, 简称分子模拟。随着计算机技术的飞速发展, 近年来分子模拟逐渐得到广泛应用。2013 年度的诺贝尔化学奖就颁发给了美国的卡普拉斯(M. Karplus)、莱维特(M. Levitt)和瓦尔谢勒(A. Warshel)以表彰他们在发展多尺度模型研究复杂化学体系上的贡献。

分子模拟经过几十年的发展, 不论在基础理论还是在应用方面, 都取得了巨大成就, 与实验研

收稿: 2019-01-24; 录用: 2019-02-25; 网络发表: 2019-03-18

*通讯作者, Email: shilingyuan@sdu.edu.cn

基金资助: 山东大学实验室软件项目(sy20183202, sy20172202); 山东省研究生教育质量提升计划(SDYKC18003)

究、理论研究并列成为化学研究的三大支柱。目前在化学、材料、生命科学等领域引起了理论和实验工作者的广泛关注。化学专业的本科生虽然尚未深入学习理论与计算化学方面的知识,但在物理化学和结构化学课程中已经接触到了相关内容。例如,物理化学中的统计热力学、势能面、过渡态的概念^[1],以及结构化学中的量子化学基本原理等。但是这些知识太过于抽象,理论性太强,学生很难有直观的认识和深入的理解,也打击了学习的积极性。而分子模拟恰好能将这些抽象的知识形象化地展现出来,学生通过计算机实验,将抽象的理论与形象的实验结果联系起来,增加对抽象化学理论的感性认识。并且,采用计算化学思维解决化学问题也已经成为培养高水平研究人才的要求。

据了解,国内在本科阶段系统开设分子模拟实验课程的高校有武汉大学^[2]、清华大学^[3]、南开大学^[4]、华东理工大学、北京化工大学、南京工业大学等。以武汉大学为例,自 2007 年起作为结构化学对应的实验课,开始为基地班学生开设分子模拟实验,经过十余年的实践,该课程已与四大基础化学实验融合为系统完备的实验教学体系,并作为化学专业学生的专业必修课,同时也面向医学院临床医学八年制专业开设。山东大学化学与化工学院自 2003 年开始为研究生讲授分子模拟基本理论与应用,于 2015 年向本科生开设分子模拟实验课程,首先面向拔尖计划的学生开设,目前已进行了 4 次教学实践,作为一门新的课程,研究该课程的教学要求、教学内容以及教学方式也是课程建设的基本要求。本文简单介绍了作者对分子模拟实验课程的一些理解以及在教学中的一些初步尝试。

2 课程建设

2.1 课程概况

分子模拟实验是一门实践型基础课,与结构化学、物理化学等基础理论课程有紧密的联系。作为与结构化学相对应的实验课,其课程内容可概括为:以计算机实验为手段,在原子-分子层次上研究基础化学中的重要原理、物质的化学性质、化学反应等。主要培养学生从微观角度描述和解释宏观现象,以及用计算化学思维分析解决化学问题的能力。其教学目标为:通过典型的分子模拟实验帮助学生从分子水平上理解化学物质的结构-性能关系、动力学性质和反应特性等,让学生了解如何从微观角度描述宏观现象,并养成通过计算化学的思维方式来解决问题的能力。通过课程学习,学生应达到如下要求:

- 1) 掌握分子模拟相关的基础知识和基本理论。
- 2) 熟悉一般的分子模拟软件的操作流程及常用数据处理软件的使用。
- 3) 理解和掌握分子模拟技术解决化学问题的一般思路和方法。
- 4) 能够在科学研究或生产生活中发现和提出科学问题,并从微观分子水平理解和分析宏观过程和性质。
- 5) 能够综合运用分子模拟方法,设计解决问题的方案,评价方案可行性和局限性。

本课程共 32 学时,每周 2 学时,分 16 周完成。其中第 1 周为课程导论,第 2 周至第 13 周完成 10 个基础实验,第 14 至 16 周完成设计实验和课程论文。课程选用的软件是 Biovia 公司的 Materials Studio,该软件拥有图形化界面,其功能和模块也涵盖了目前大部分的计算模拟方法,包括量子化学模块以及分子力学模块等,既可以在本地 PC 运行也可提交到服务器运算,较为适合课堂教学。

2.2 教材建设

有关分子模拟的理论著作目前国外有 M. P. Allen 编著的《Computer Simulation of Liquids》^[7],该书是分子模拟领域的第一本专著,对于分子模拟的基本原理和概念有很好的论述,同时配有较多程序示例,对于理解分子动力学算法较有帮助。A. R. Leach 编著的《Molecular Modeling: Principles and Applications》^[8]则适合作为分子模拟领域的入门教材,该书内容十分全面,无论原理还是应用均有详细的论述。D. C. Rapaport 编著的《The Art of Molecular Dynamics Simulation》^[9]则可作为进阶教材,该书针对分子模拟涉及到的技术问题均给出了详细的程序代码,适合作为自编程序参考书。

国内相关理论著作有陈正隆编著的《分子模拟的理论与实践》^[10],其中介绍了各种力场及模拟

方法, 全书图文并茂并配有例子; 北京化工大学汪文川等人译著的《分子模拟——从算法到应用》^[11], 则重点介绍了分子模拟的算法与实例, 包括不同系综的 Monte Carlo 和分子动力学模拟; 除此以外还有陈敏伯编著的《计算化学——从理论化学到分子模拟》, 包括基本原理和应用篇, 在较为严格的理论框架下介绍了计算化学, 适合作为研究生教材^[12]。在实验教材方面有武汉大学王宝山、侯华编著的《分子模拟实验》^[2], 该书选取了 6 个具有代表性的典型实验对热点科学问题进行计算模拟。

基于分子模拟的基本内容和实验课的教学要求, 在参考以上教材的基础上, 我们编写了《分子模拟——理论与实验》讲义^[5,6], 并于 2016 年由化学工业出版社出版, 全书分为理论基础、上机实验和附录三部分。其中理论基础部分主要是实验教学中涉及到的基本概念和原理, 可作为教师和学生学习的参考用书; 实验部分由 9 个典型的计算化学实验组成, 可供学生上机实验使用, 实验安排遵循由简单到复杂的原则, 内容涵盖无机化学、有机化学、胶体化学、高分子化学等领域, 模拟手段涵盖量子化学方法和分子力学方法, 研究的体系也从单分子过渡到化学反应, 乃至聚集体(在具体的实验教学中每年根据需要进行实验项目的更新, 基础实验部分结束后学生有 3 周时间可以自主选题进行开放实验, 在此基础上完成课程论文); 附录主要对模拟软件和常见的数据处理方法进行了介绍。教材详细内容如表 1、表 2 所示。

2.3 教学团队

分子模拟实验课程采用主讲教师负责制, 目前已建成一支由 4 人组成的业务素质好、老中青相结合的稳定的教学团队。团队教师年龄从 60 后到 90 后全覆盖, 其中教授 2 人, 分别负责量子化学方法和分子力学方法部分的内容讲授, 两位教授分别是结构化学和物理化学的主讲教师, 这种配置也有利于将结构化学和物理化学中涉及到的相关概念和理论与分子模拟实验紧密联系起来。另配有实验技术人员 2 人负责准备实验和实验指导及答疑。

2.4 教学方法

结合分子模拟实验的特点, 一方面注重培养学生独立解决问题的能力, 碰到程序报错, 首先根据提示信息自己查阅程序手册、邮件列表或其他网络资源寻求解决办法, 最后再与同学和老师讨论。另一方面多进行小组实验, 如在势能面实验中, 两位同学分工合作, 分别研究氢键和卤键的势能面, 最后综合计算结果进行两种势能面的对比。在小组实验中, 由于每个学生的知识背景和计算水平存在差异, 学生除了在实验中学习之外, 也能在分工合作中从同组同学身上学习, 并培养科研协作能力。

为了具体说明, 我们以其中一个实验——分子光谱的计算为例进行了简单介绍: 实验开始前首先回顾上次实验的内容(化学反应的模拟), 包括涉及到的基本概念(过渡态、活化能、决速步等概念)、操作过程、实验结果等, 并对上交的实验报告和思考题进行点评; 然后重点讲解本次实验涉及的基本概念, 如分子光谱产生的本质、分子光谱与分子内部的运动的关系等; 在此基础上对实验过程中的重难点操作进行演示, 并强调需要注意的环节, 最后学生在掌握本次实验核心内容后, 再开始动手实验; 实验过程中, 学生遇到的问题可以自己根据提示查阅手册解决、小组讨论解决, 或者由实验教师答疑。

2.5 实验室条件

为了保证实验教学效果, 避免长时间等待运算结果, 本课程对实验室硬件资源有一定要求。目前我们的计算机房配备了 42 台计算机, 以及 5 台高性能计算服务器。同时为了保证每个学生有足够的计算资源, 每次课人数控制在 30 人以内, 保证 4 核/人的计算资源。对于简单的计算, 学生在本地机完成即可, 复杂和耗时的计算提交到服务器完成。

2.6 考核评价

课程考核采用平时成绩加研究提案的模式进行, 其中平时成绩占 50%, 研究提案占 50%。平时成绩主要参考实验报告完成情况, 要求分析科学严谨, 结论明确合理, 并进行结果分析讨论和思考

表 1 理论部分内容

理论基础	具体内容
1. 绪论	分子模拟的概念、发展历史
2. 统计力学基础	统计力学基本原理、粒子动力学
3. 力场	势函数、简正模式、简单体系的分子力场、势能函数的具体形式、常见的力场、联合原子和约化处理、粗粒力场、多体势、水分子力场、选择力场
4. 能量最小化	势能面、势函数的极小值、非导数求极值法、导数求极值法、一级导数求极值法、二级导数求极值法、方法的选择和收敛性判据、过渡态结构与反应路径、溶剂化效应
5. 模拟中的基本原理	短程相互作用、长程相互作用、模拟过程
6. Monte Carlo 模拟	Monte Carlo 模拟中的配分函数、Monte Carlo 原理、基本 Monte Carlo 模拟、不同系综中的 Monte Carlo 模拟
7. 分子动力学模拟	积分运动等式、Verlet 预测方法、Gear 预测校正方法、分子体系中的积分方法、不同系综中的分子动力学、相关函数
8. 介观模拟	耗散粒子动力学模拟、介观动力学模拟
9. 量子化学方法	Schrödinger 方程、电子相关和后 HF 方法、密度泛函理论、基函数(基组)的选择、半经验分子轨道方法

表 2 实验部分内容

实验项目	具体内容
1. 分子模型的创建与优化	分子模型的绘制、分子构型优化、复杂分子结构的创建
2. 分子轨道的计算和分析	分子轨道等值面图、总电子密度图、静电势图、电荷分布图、分子表面
3. 势能面计算	键的断裂、分子间的弱相互作用、分子构象搜索、化学反应势能面扫描、对比氢键和卤键势能面
4. 化学反应模拟	计算化学反应的自由能、优化搜索过渡态
5. 分子光谱计算	红外和拉曼光谱、紫外-可见光谱、X 射线衍射光谱
6. 分子动力学模拟	乙醇水溶液体系的模拟
7. Monte Carlo 模拟	表面吸附行为：吸附等温线、吸附构型、吸附动力学
8. 聚集行为的介观模拟	表面活性剂在溶液中的聚集行为、嵌段共聚物的相行为
9. 粗粒化模拟	生物膜的搭建及粗粒化

题解答。研究提案则着重评价学生是否具备采用计算化学思维提出和解决化学问题的能力。要求学生以开放创新实验中遇到的问题或者自己感兴趣的问题为例，找出可以通过模拟计算解决的科学问题，并设计出合理的模拟方案，最后通过计算给出初步的结果(部分实验可能需要机时较长，这里对模拟结果不做严格要求)。研究提案要求包括课题背景、拟解决的科学问题、模拟方案、初步结果、参考文献等。同时为了改进教学，要求学生附上本学期学习的收获与感想，以及对该课程的意见和建议。

3 成效与特色

经过 4 个学期的教学实践，学生普遍对这门课程很感兴趣：有的学生表示这是上大学以来最有

意思的专业课,对所学的化学知识有了更加具象化的理解;有的学生表示这门课程给大家一种看待化学、学习化学的新方法,化学研究不仅是在实验室做实验,在计算机上进行分子模拟也是一种手段。最重要的是通过课程论文我们发现,大部分学生已经能够很好地运用分子模拟来解决平时实验中遇到的问题,养成了通过计算化学思维解决化学问题的能力。例如:李昭玥同学在课程论文中采用分子模拟方法研究了其参与的科创实验中的 Si—O—Si 结构的断裂与重排机制,并将相关成果发表在 *Polymer Chemistry* 上^[13];部分学生提交的课程论文题目见表 3。总的来说,这是一门与以往化学专业课完全不同的课程,分子模拟实验给学生打开了一扇微观、可视化的分子世界的大门,不但扩展了学生的视野,也培养了其创新意识。

表 3 部分学生提交的课程论文

姓名	题目
赵留鹏	两种[2,2]环仿类化合物催化活性的对比研究
刘盈秋	通过氮吸附的钨修饰石墨烯去除卤代污染物 TBBPA 的分子机制
李永豪	Micheal 加成反应机理的研究
李萌萌	Beckman 重排反应机理的研究
张帅	碳纳米管对氢气吸附性能的模拟
赵巾钦	[Fe-Fe]氢化酶催化过程中催化剂电子云密度的计算
李庆存	不同的 R 基对 S _N 1 反应可能性的影响

最后我们认为这门课程的特色体现在:在实验内容上同时涵盖了量子化学方法和分子力学方法等;在教学方法上注重培养学生独立解决问题和科研协作的能力;在评价方式上除了关注实验过程和结果之外,着重通过研究提案来综合评价学生是否具备采用计算化学思维提出和解决化学问题的能力。

4 展望

通过几年来的探索实践,我们发现本课程的教学效果较好,其开设对于培养化学专业本科生的计算化学思维起到了重要作用。当然目前的教学内容也存在一些缺陷,在今后教学过程中我们准备在实验部分增加一到两个综合运用各种模拟方法的综合性实验,让学生更加系统地理解和掌握分子模拟方法处理一般化学问题的方法和步骤;进一步补充完善实验内容,并根据当前的研究热点每年适当更新补充新的实验,以提高学生们的兴趣,最终形成一门系统完备的实验课程;与分子模拟相关的扩展内容也会逐步更新到课程网站上,扩大学生的知识面;同时随着计算机技术的发展,分子模拟在生命科学领域的应用也愈加广泛,包括生物大分子的模拟、药物设计、分子对接等,因此我们也计划在课程成熟后将内容进一步延伸到生命科学领域。

参 考 文 献

- [1] 陈鑫,李彪,姚军,朱元强. 大学化学, 2016, 31 (6), 80.
- [2] 王宝山,侯华. 分子模拟实验. 北京:高等教育出版社, 2010.
- [3] 王溢磊,李隽. 大学化学, 2018, 33 (10), 25.
- [4] 许秀芳. 大学化学, 2017, 32 (2), 23.
- [5] 苑世领,张恒,张冬菊. 分子模拟——理论与实验. 北京:化学工业出版社, 2016.
- [6] 张恒,马莹,刘刚,宋其圣,苑世领. 大学化学, 2017, 32 (5), 44.

- [7] Allen, M. P.; Tildesley, D. J. *Computer Simulation of Liquids*; Oxford University Press: New York, 2017.
- [8] Leach, A. R. *Molecular Modeling: Principles and Applications*, 2nd ed.; Pearson Education Limited: Harlow, 2001.
- [9] Rapaport, D. C. *The Art of Molecular Dynamics Simulation*; Cambridge University Press: New York, 2004.
- [10] 陈正隆, 徐为人, 汤立达. 分子模拟的理论与实践. 北京: 化学工业出版社, 2007.
- [11] Frenkel, D.; Smit, B. 分子模拟——从算法到应用. 北京: 化学工业出版社, 2002.
- [12] 陈敏伯. 计算化学——从理论化学到分子模拟. 北京: 科学出版社, 2009.
- [13] Gou, Z. M.; Zuo, Y. J.; Qi, J. W.; Li, Z. Y.; Feng, S. Y. *Polym. Chem.* **2016**, 7, 5496.

第 14 届全国大学化学教学研讨会暨 第 22 届全国高师物理化学(含实验)教学研讨会的通知

受高等学校化学教育研究中心和中国化学会教育委员会委托, 由陕西师范大学化学化工学院承办的第 14 届全国大学化学教学研讨会, 以及受全国高师物理化学教学中心组委托, 由陕西师范大学化学化工学院承办的第 22 届全国高师物理化学(含实验)教学研讨会拟定于 2019 年 11 月 1-4 日在陕西省西安市召开。会议主题是: 一流本科教育与一流化学专业建设。

会议将总结各高校化学教学改革的经验, 关注大学化学网络视频共享课以及课程建设、教材建设、实验课程创新教学、实验教学示范中心和标准化及虚拟实验室建设、教学团队建设和后备人才培养模式建设的成果; 交流各高校化学特色专业建设的改革经验、教师信息化教学和本科教学质量的实践经验; 探索创新性人才培养模式、大学化学教育及教学改革的新思路、新途径和新方法。

届时将邀请全国各地的专家学者、一线教师和出版社等有关机构代表参加会议。欢迎全国各高校化学及相关专业教师报名参加研讨会, 并征集会议论文。

会议时间: 2019 年 11 月 1-4 日

会议地点: 陕西省西安市

会议网站: <http://daxuehuaxe2019.medmeeting.org/cn>

会议专用邮箱: daxuehuaxjiaoxue2019@snnu.edu.cn

会议联系电话: 13709213850