

抑制剂影响甲烷水合物形成机理的分子模拟研究

王自力

中国石油大学



中國石油大學

硕士学位论文

Master Degree Thesis of China University of Petroleum

中国石油大学
硕士学位论文

Master Degree Thesis of China
University of Petroleum

中图分类号: TE832

单位代码: 10425

学 号: S20140036



中國石油大學

硕士学位论文

Master Degree Thesis of China University of Petroleum

抑制剂影响甲烷水合物形成机理的分子模拟研究

Molecular Simulation Study on the Mechanism of

Inhibitors Affecting Methane Hydrate Formation

学科专业: 材料科学与工程

研究方向: 材料设计与多尺度模拟

作者姓名: 王自力

指导教师: 张 军 教授

二〇二三年五月

Molecular Simulation Study on the Mechanism of Inhibitors Affecting Methane Hydrate Formation

A Thesis Submitted for the Degree of Master

Candidate: Zili Wang

Supervisor: Prof. Jun Zhang

College of Materials Science and Engineering
China University of Petroleum (East China)

学位论文答辩委员会

答辩时间	2023 年 05 月 19 日		
答辩地点	古镇口校区山能新能源大厦 263 教室		
答辩委员会组成			
组成	姓名	职称	工作单位
主席	郭文跃	教 授	中国石油大学（华东）
委员	田 健	教 授	山东科技大学
	郑光金	研究员	中国电子科技集团公司第四十一研究所
	孙霜青	教 授	中国石油大学（华东）
	李 振	副教授	中国石油大学（华东）

关于学位论文的独创性声明

本人郑重声明：所呈交的论文是本人在指导教师指导下独立进行研究工作所取得的成果，论文中有关资料和数据是实事求是的。尽我所知，除文中已经加以标注和致谢外，本论文不包含其他人已经发表或撰写过的研究成果，也不包含本人或他人为获得中国石油大学（华东）或其它教育机构的学位或学历证书而使用过的材料。与我一同工作的同志对研究所做的任何贡献均已在论文中作出了明确的说明。

若有不实之处，本人愿意承担相关法律责任。

学位论文作者签名：_____ 日期：_____ 年 _____ 月 _____ 日

学位论文使用授权书

本学位论文作者完全了解中国石油大学（华东）有关保留、使用学位论文的规定，同意学校保留并向国家有关部门或机构送交学位论文的复印件和电子版，允许本学位论文被查阅和借阅。本人授权中国石油大学（华东）可以将本学位论文的全部或部分内容编入有关数据库进行检索，可以采用复印、缩印、扫描或其它手段保存和汇编本学位论文。（保密的学位论文在解密后适用本授权书）

学位论文作者签名：_____ 日期：_____ 年 _____ 月 _____ 日

指导教师签名：_____ 日期：_____ 年 _____ 月 _____ 日

摘 要

在天然气水合物开采过程中，水合物的形成会堵塞井筒管道，从而给油气行业带来巨大的安全隐患。目前，工程上主要采用抑制剂对水合堵塞进行防治，常用的抑制剂包括甲醇、氯化钠以及潜在的抑制剂抗冻蛋白。本文通过分子动力学模拟方法研究甲醇、氯化钠和冬季比目鱼抗冻蛋白抑制剂对水合物成核/生长的影响，研究表明甲醇和氯化钠能够有效抑制水合物成核过程，抗冻蛋白能够抑制水合物的生长过程。

首先，我们研究了甲醇对水合物成核的影响，结果表明甲醇的羟基通过与甲烷水化层中的水分子形成氢键，并且甲醇的甲基与甲烷之间的范德华力作为辅助作用，两者促进了甲醇进入到甲烷的水化层中，并产生如下影响：减少甲烷水化层中水分子数量，并破坏了甲烷水化层的水结构，削弱了三元水环聚集体的形成能力；阻碍溶剂化甲烷的形成，减少了甲烷水化层之间的有效压缩过程。

其次，我们研究了氯化钠对水合物成核的影响，研究表明氯化钠由于自身的强水化作用间接影响了甲烷分子，这对水合物成核过程产生以下影响：干扰了甲烷水化层挤压/碰撞过程三元水环聚集体的形成，抑制了水合物的成核；影响了甲烷分子的扩散能力，当氯化钠浓度低于 15wt% 时，氯化钠加速了甲烷的扩散速度，当氯化钠浓度增加到 20wt% 以上时，氯化钠降低了甲烷的扩散速度。

最后，我们研究了冬季比目鱼抗冻蛋白对水合物生长的影响，结果表明冬季比目鱼抗冻蛋白是通过疏水和氢键的共同作用，吸附在水合物晶核表面，阻碍了甲烷分子向水合物晶核表面的传质过程，从而抑制了水合物的生长，并且我们发现通过位点突变增加抗冻蛋白的疏水性质，不利于抗冻蛋白在水合物表面的吸附。

本研究通过分子动力学模拟方法，深刻揭示了甲醇、氯化钠和冬季比目鱼抗冻蛋白对水合物形成的影响机制，并且为新型抑制剂结构的设计提供了研究思路，对水合物研究的发展具也有一定的价值和意义。

关键词：水合物；抑制剂；水结构；传质

Abstract

In the process of natural gas hydrate exploitation, the formation of hydrate will block the wellbore pipeline that brings huge potential safety hazards to the oil and gas industry. At present, inhibitors are used in the project to prevent and control the hydrate plugging. Common inhibitors include methanol, sodium chloride and potential inhibitor antifreeze protein. In this thesis, the effects of methanol, sodium chloride and winter flatfish antifreeze protein inhibitor on the nucleation/growth of hydrate were studied by molecular dynamics simulation. The results showed that methanol and sodium chloride could effectively inhibit the nucleation process of hydrate, and antifreeze protein could inhibit the growth process of hydrate.

Firstly, we studied the effect of methanol on the nucleation of hydrates, and the results showed that the hydroxyl groups of methanol form hydrogen bonds with water molecules in the methane hydration layer, and the van der Waals force between the methyl groups of methanol and methane serves as an auxiliary effect. Both promote the entry of methanol into the methane hydration layer and have the following effects: reducing the number of water molecules in the methane hydration layer and damaging the water structure of the methane hydration layer, Weakened the formation ability of ternary water ring aggregates; Obstructs the formation of solvated methane pairs and reduces the effective compression process between methane hydration layers.

Secondly, we studied the effect of sodium chloride on the nucleation of hydrates. The study showed that sodium chloride indirectly affects methane molecules due to its strong hydration, which has the following effects on the nucleation process of hydrates: it interferes with the formation of ternary water ring aggregates during the compression/collision process of methane hydration layers, and inhibits the nucleation of hydrates; This affects the diffusion ability of methane molecules. When the concentration of sodium chloride is below 15wt%, sodium chloride accelerates the diffusion rate of methane. When the concentration of sodium chloride increases to over 20wt%, sodium chloride reduces the diffusion rate of methane.

Finally, we studied the effect of winter flounder antifreeze proteins on hydrate growth. The results showed that winter flounder antifreeze proteins was adsorbed on the surface of hydrate crystal nucleus through the combined effect of hydrophobic and hydrogen bonding, which blocked the mass transfer process of methane molecules to the surface of hydrate crystal nucleus, thus inhibiting the growth of hydrate. We found that the hydrophobic property of antifreeze proteins was increased through site mutation. It is not conducive to the adsorption of antifreeze proteins on the surface of hydrate.

Through molecular dynamics simulation, this study deeply revealed the influence mechanism of methanol, sodium chloride and winter halibut antifreeze proteins on hydrate formation, and provided research ideas for the design of new inhibitor structure, which also has certain value and significance for the development of hydrate research.

Key words: Hydrate; Inhibitors; Water structure; Mass transfer

目 录

摘要	i
Abstract	ii
第 1 章 绪论	1
1.1 研究背景	1
1.1.1 水合物结构	3
1.1.2 水合物开采方法	4
1.1.3 水合物成核机制	5
1.1.4 水合物堵塞防治	8
1.2 研究方法和内容	18
1.2.1 研究方法	18
1.2.2 研究内容	18
1.3 研究意义	19
第 2 章 甲醇影响水合物成核机理	21
2.1 模拟设置	21
2.2 甲醇影响水合物成核动力学规律	22
2.3 甲醇影响水合物成核动力学机制	23
2.3.1 甲醇进入甲烷水化层	23
2.3.2 甲醇破坏甲烷水化层水结构	26
2.3.3 甲醇阻碍甲烷水化层压缩	27
2.4 验证甲醇动力学抑制机制	28
2.5 本章小结	30
第 3 章 氯化钠影响水合物成核机理	31
3.1 模拟设置	31
3.2 氯化钠影响水合物成核动力学规律	32
3.3 氯化钠影响水合物成核动力学机制	33
3.3.1 氯化钠的水化能力	33
3.3.2 氯化钠破坏甲烷水化层结构	36
3.3.3 氯化钠影响甲烷扩散	37
3.4 验证氯化钠动力学抑制机制	38

3.5 本章小结	39
第 4 章 抗冻蛋白影响水合物生长机理	40
4.1 模拟设置	40
4.2 抗冻蛋白影响水合物生长效果	42
4.3 抗冻蛋白影响水合物生长机制	43
4.3.1 抗冻蛋白的结构变化	43
4.3.2 抗冻蛋白阻碍传质过程	44
4.3.3 抗冻蛋白结合面性质	46
4.3.4 抗冻蛋白吸附氨基酸种类	47
4.4 抗冻蛋白突变体的影响	49
4.5 本章小结	50
第 5 章 结论与展望	51
参考文献	52
攻读硕士学位期间取得的学术成果	64
致谢	65

第 1 章 绪论

1.1 研究背景

人类的发展史也是一部能源的更替史，尤其是蒸汽机的出现标志着第一次能源转型的开始，使人类社会从薪柴时期过渡到煤炭时期，大幅提高了人类的生产水平。二十世纪七十年代，石油取代煤炭第一能源的地位，成为主要能源的来源，同时期的天然气也得到了大规模的发展，促进人类社会进入到现代文明时代。

煤炭和石油的使用会产生大量的二氧化碳、二氧化硫、氮化物等化合物，这些燃烧物给大自然的“自净化”能力带来巨大的挑战，极大危害了人类的生命健康安全。天然气（主要成分是甲烷）燃烧后主要产生水和二氧化碳，即不会有固态残渣存留，也不会产生大量有害气体，是一种清洁环保的友好型能源。中共二十大也指出大自然是人类赖以生存发展的基本条件，必须牢固树立和践行绿水青山就是金山银山的理念。因此，清洁无污染的高燃烧值能源是未来能源的发展趋势，符合人类社会的可持续发展模式。

有一种特殊的冰，虽然温度比较低，但是一遇到火种就会燃烧，这就是天然气水合物，俗称“可燃冰”，其是在合适的温度和压力条件下，由水分子形成氢键网络结构（笼子）包裹以甲烷为主的有机分子形成的非化学计量的冰状物质^[1]，1 单位体积的天然气水合物完全分解可释放出 160-170 单位体积的甲烷气体^[2]，其能量密度约为常规天然气的 2~5 倍，煤的 10 倍^[3]，更重要的是天然气水合物燃烧后只会产生水和二氧化碳。探测数据表明天然气水合物主要分布在永久冻土区和海底沉积物中，其含碳量约为传统化石能源总碳量的两倍^[4-5]。因此，天然气水合物作为一种巨大的潜在能源，受到世界各国的广泛关注，并采取一系列计划和措施，将天然气水合物从地下位置带到地上位置。

美国、日本、印度和韩国等国家启动一系列针对天然气水合物勘探开发的国家级计划并取得重要进展。2009 年 5 月，美国在墨西哥湾天然气水合物联合工业项目中发现了具有高饱和度的天然气水合物砂层，证实了墨西哥湾的砂层中富有天然气水合物。日本是天然气水合物调查研究最积极的国家之一，2004 年 1 月至 5 月，其在南海槽进行了大规模的天然气水合物勘探施工，对该海域进行了全面调查研究和开采试验研究。2006 年，印度国家天然气水合物计划在东部陆架海域实施天然气水合物大洋钻探、取心、测井及分析研究工作，同时评估了大陆边缘区域地质背景和天然气水合物的存在特征。2007 年 9 月至 11 月，韩国第一次开展了针对郁陵盆地天然气水合物钻探计划，确定天然气水合物的赋存状态，并通过实验和数值模拟方法研究天然气水合物的开发和生产过程。我国

的天然气水合物勘探开发的起步相对较晚,但最近天然气水合物的研究开发计划取得了突破性进展,自1999年开始,我国陆续在西沙海槽盆地、琼东南盆地、珠江口盆地和台西南盆地的深水区发现天然气水合物存在的相关证据,2007年,我国首次在南海神狐海域钻探获取天然气水合物样品,2017年5月,又首次在该海域实现了连续8天的天然气水合物试采工作目标,获得世界各国的极大关注,这也标志着我国在天然气水合物勘探开发领域走向世界领先水平,对建设海洋强国具有重要而深远的意义。

开采天然气水合物的过程并不是一帆风顺的,许多安全问题随着勘探开采工作的深入推进逐渐暴露出来。具体来说包括以下几个方面: i)海底滑坡,天然气水合物沉积物本身固结程度较低,伴随着内部气体的释放,可能会造成负压状态,从而由于地震引起脆弱带崩塌甚至海底滑坡的灾难; ii)全球暖化,如果天然气水合物开采处理不当,造成气体的泄露,会产生全球的灾难性后果,因为释放的气体主要成分是甲烷,然而甲烷能够产生的温室效应比二氧化碳要强几十甚至上百倍^[6],从而给人类和大自然带来毁灭性打击; iii)管道堵塞,天然气水合物开采所释放的气体在适合的温度和压力条件下,可能再次形成水合物^[7],由于水合物本身是冰状的固体物质,所以可能会堵塞输气管道,给生命财产安全带来巨大的安全隐患。

水合物堵塞管道是由来已久的问题,严重制约天然气水合物资源安全、高效开采,因此也成为目前科学研究的热点。二十世纪三十年代, Hammerschmidt 等人^[8]发现天然气输运管道内形成白色冰状固体填充物质,给天然气的输运带来很大的阻碍。随后,石油地质学家和化学家将主要精力放在如何消除水合物堵塞管道方面,并开展了大量的探索性工作,也取得了一些突破性研究进展。以气主导体系水合物堵塞为主,相关研究^[9]表明堵塞过程包括水合物形成、水合物管壁沉积、水合物沉积层脱落、水合物大量聚集和最终堵塞五个过程(如图1-1所示)。俗话说“斩草要除根”,因此需要从水合物形成这个源头上找解决方法——抑制水合物形成,“知己知彼,方能百战不殆”,所以有效防治水合物堵塞的措施应该建立在对水合物形成过程具有清晰认识的基础之上,然而与传统油气藏理论相比,目前对于天然气水合物基础物性的认识仍然相对匮乏,缺乏对水合物形成过程的统一模型,严重制约了天然气水合物资源经济高效开采过程。

为了更清楚地认识和了解水合物及其开采、防治等相关信息,接下来主要涵盖的内容包括水合物结构、水合物开采方法、水合物成核机制和水合物堵塞防治措施这四个方面。

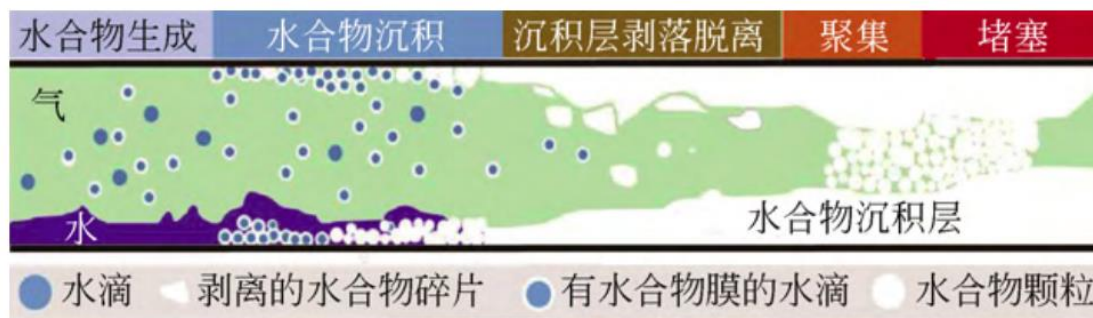


图 1-1 气主导体系水合物堵塞原理图^[9]

Figure 1-1 Hydrate plugging schematic diagram of gas-dominated system^[9]

1.1.1 水合物结构

水合物是在合适的温度和压力条件下，由主体水分子通过氢键连接形成网络结构包裹一些客体分子（如甲烷、二氧化碳等）形成的一种非化学计量的物质^[1, 10]，水合物常见的结构有三种，分别是 sI、sII 和 sH 型（如图 1-2 所示）。地球的自然环境中富含大量的 sI 型水合物，因为 sI 型水合物包含的客体分子尺寸较小，约为 0.40-0.55 nm，比如甲烷、乙烷和二氧化碳等，sII 型水合物包含的客体分子尺寸更大一些，约为 0.60-0.70 nm，比如丙烷和异丁烷等，与前两种结构水合物不同，sH 型水合物包含的客体分子往往不是单一组分的，其客体分子由小分子和大分子共同组成，大分子尺寸约为 0.80-0.90 nm，如新己烷和环庚烷等，最小的小分子尺寸小于 0.40 nm，比氧气、氮气和稀有气体等。目前的大多数科学研究工作主要集中在 sI 和 sII 型两种水合物结构上，因为 sH 型水合物内在的组成结构较为复杂，并且与前两种水合物结构有相似点，因此针对 sH 型水合物的研究相对较少。

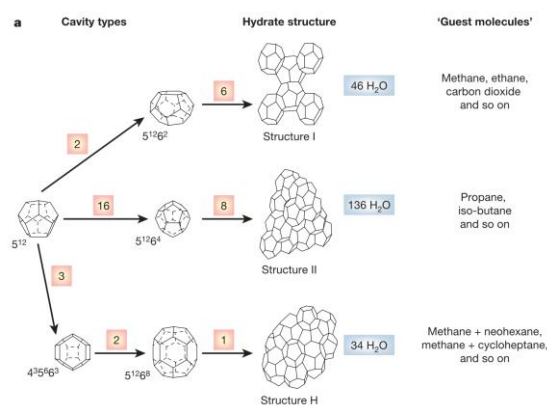


图 1-2 三种水合物晶体结构

Figure 1-2 Three hydrate crystal structures

表 1-1 详细列举了 sI、sII 和 sH 型水合物中由水分子构成笼子的结构组成。每种水合物笼子都有一个名称，定义为 X^a ，其表示水合物笼子是 a 面体，每个面是 X 边形，

比如 5^{12} 代表五边形十二面体笼子, $5^{12}6^2$ 代表笼子有十四个面, 其中十二个面是五边形、两个面是六边形。 5^{12} 笼子作为一种基本笼子类型, 被包含在三种类型的水合物中, 除了这种基本笼子外, 三种类型的水合物还包含其它种类的笼子。 sI 型水合物单胞是由两个 5^{12} 笼子和六个 $5^{12}6^2$ 笼子组成, 含有 46 个水分子; sII 型水合物单胞是由十六个 5^{12} 笼子和八个 $5^{12}6^4$ 笼子组成, 含有 136 个水分子; sH 型水合物是由三个 5^{12} 笼子、两个 $4^35^66^3$ 笼子和一个 $5^{12}6^8$ 笼子组成, 含有 34 个水分子。 尽管每种类型的水合物都含有大笼子个 小笼子, 但是有时候较大的客体分子无法进入到小笼子中, 导致小笼子出现空笼的情况。

表 1-1 三种水合物晶体结构笼子组成^[10]
Table 1-1 Cage composition of three hydrate crystal structures^[10]

水合物结构	sI		sII		sH		
笼子	Small	Large	Small	Large	Small	Medium	Large
代号	5^{12}	$5^{12}6^2$	5^{12}	$5^{12}6^4$	5^{12}	$4^35^66^3$	$5^{12}6^8$
笼子数量	2	6	16	8	3	2	1
平均笼子半径(Å)	3.95	4.33	3.91	4.73	3.91	4.06	5.71
笼子水分子数量	20	24	20	28	20	20	36
单胞水分子数量	46		136		34		

1.1.2 水合物开采方法

水合物商业开采的效益与井场布置方案、项目管理模式等众多因素有关, 然而开采方法是其中最核心的影响因素。 目前提出的大多数开采方法是基于热力学角度, 即提高水合物的温度和压力相平衡条件, 包括加热法、降压法、注入抑制剂法、固体法和置换法。

(1) 加热法: 通过提高地层或井口附近的温度, 使地层的温度高于水合物稳定相平衡温度, 从而促进水合物发生分解。 一些常见的加热方法包括: 提取海洋上层温度较高的海水^[11], 注入到地层中, 这样就可以避免加热水所消耗的能量成本, 而且操作简单, 可循环使用, 但是在向地层输运的过程中, 会造成热量的损失; 注入温度较高的热盐水或热蒸汽^[12], 这种方法需要进行加热, 因此消耗的能量比较大, 而且向地层输运的过程也会损失热量; 利用地层本身的地热能^[13], 不需要外界能量的输入, 但是所需的设备较为复杂, 而且地热能分布不均匀, 难以调控; 利用电磁波或微波加热地层^[14-15], 这种方法加热比较快、容易控制, 但是耗能太大; 利用太阳能加热^[16], 这种方法清洁无污染, 但是受天气影响程度较大。 总之, 加热法需要充足热量的输入, 并且伴有热量的损失过程, 导致开采效率较低, 经济成本较高。

(2) 降压法：通过抽取地下水或气举等方法，降低开采井口的孔隙压力，压力进一步传递到地层中水合物藏内部，使得水合物藏的压力条件脱离水合物相平衡压力条件，促进水合物分解过程的进行^[17-18]。此方法被认为是最经济、简单、有效的开采方法，而且开采成本较低、设备操作简单方便，但长期开采效率较低。

(3) 注入抑制剂法：通过在井口附近注入水合物热力学抑制剂（如甲醇、盐水等），提高水合物稳定所需的相平衡条件，导致水合物藏的结构不稳定，促进水合物的分解^[19-20]。在开采初期，此方法注入量是较低的，然而随着开采的进行，水合物分解产生的水会稀释抑制剂，从而降低抑制剂浓度，大大弱化抑制剂效能，所以造成此方法经济成本较高，而且后期处理过程对环境危害较大。

(4) 固体法：通过挖掘水合物藏的方式，直接将水合物颗粒开采出来，获得固态水合物，在地面进行相关处理，收集水合物分解所产生的气体^[21-22]。这种开采方法所需开采技术难度高，而且要从几百上千米地层中获取水合物固体颗粒，而且输送到地面，对输运管道性能的要求也相对较高，所产生的潜在经济成本较高。

(5) 置换法：通过向地层注入二氧化碳或比甲烷更容易形成水合物的客体分子，将水合物藏中的甲烷替换出来^[23-25]。这种开采方法具有很多优点，我们以二氧化碳为例，在置换过程中，二氧化碳水合物形成所释放的热量约为 57.98 kJ/mol，甲烷水合物分解所吸收的热量约为 54.49 kJ/mol^[26]，因此二氧化碳释放的热量足以支撑甲烷水合物分解过程的进行，同时实现二氧化碳的封存和甲烷的回收利用，是一种“双赢”策略。另一方面，二氧化碳水合物的形成会保证地层孔隙被重新填充，保持地层的力学和物理性质保持不变，从而维持地层稳定性，实现原位开采模式^[27]。因此，置换法相比于上述开采方法而言，能够大大降低地质灾害发生的概率，然而此方法实现所需的工艺较为复杂，需要有充足的二氧化碳气源。

目前的开采方法往往将以上方法联合使用^[28]，从而降低经济成本，提高开采收益与效率，同时，这些方法的联合使用也会互相弥补彼此的不足，是未来开采模式发展的一种趋势。

1.1.3 水合物成核机制

水合物形成包括成核和生长两个阶段，其中成核过程是一个关键且复杂的相变过程，所需的条件包括合适的温度和压力条件、充足的水源和充足的气源，值得注意的是水合物成核也是一个快速、随机的事件^[29]，这极大制约了水合物成核过程的可视化。近三十年期间，研究人员通过实验和计算模拟的方法不断进行尝试和探索性研究，凭借着科

学技术的进步和研究人员的不懈努力,对水合物成核过程的认识不断深入,并取得一系列突破性进展。目前,基于对水合物成核过程的理解和认识,研究人员提出了以下不同的假说:

(1)“不稳定簇团”假说^[30-32]:疏水性分子诱导周围水分子结构有序,从而形成不稳定簇团,这些不稳定簇团不断聚集并达到某种聚集程度,促进临界晶核的出现,驱动水合物进一步生长过程的进行(如图1-3所示)。

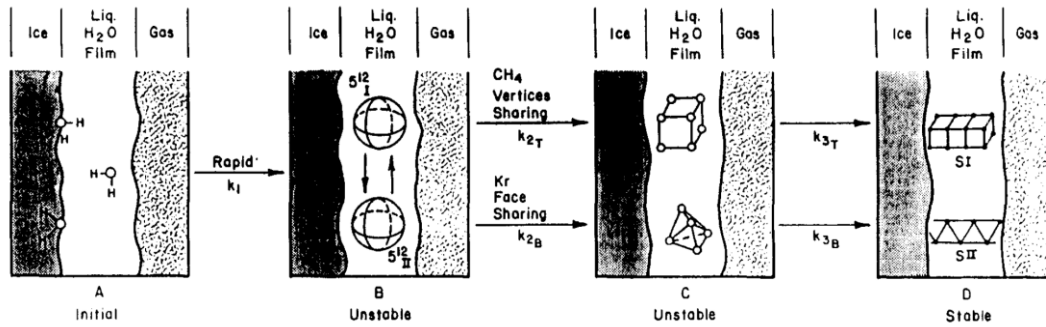


图 1-3 “不稳定簇团”假说^[31]

Figure 1-3 Labile cluster Hypothesis^[31]

(2)“局部结构”假说^[33-34]:体系热波动导致客体分子有序排列,从而促进水合物片段结构的形成,并且发现水合物笼子的形成过程与客体分子的聚集有紧密联系(如图1-4所示)。

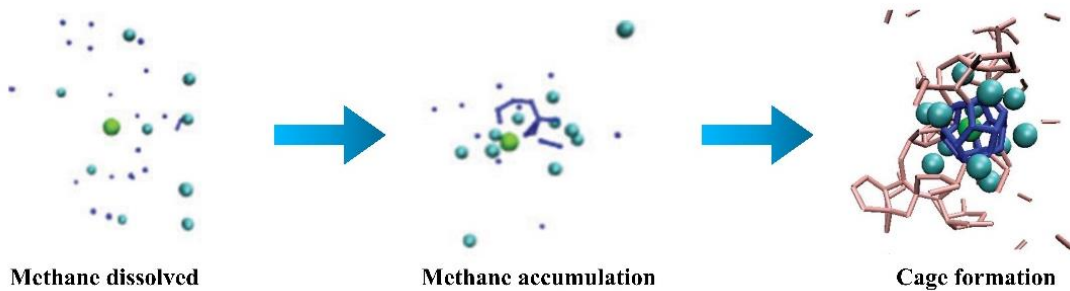


图 1-4 “局部结构”假说^[33]

Figure 1-4 Local structure hypothesis^[33]

(3)“笼子吸附”假说^[35-37]:水分子通过氢键连接排列形成一个类平面,该类平面吸附周围的客体分子,尽管这些氢键连接的片段结构在热波动的影响下不断经历分解和形成阶段,但是被吸附的客体分子的位置相对比较稳定,随着时间的推移,更多的水笼子面形成,从而导致临界晶核的形成和水合物的生长(如图1-5所示)。

(4)“气泡”假说^[38-39]:水合物结晶过程是多步进行的,首先客体分子以水分子为媒介进行聚集,形成类似于“气泡”的聚集体,这些“气泡”在动态平衡下孕育出水合

物笼子，进而转化成无定形水合物晶核，然后这些无定形结构再转化成水合物晶体结构（如图 1-6 所示）。

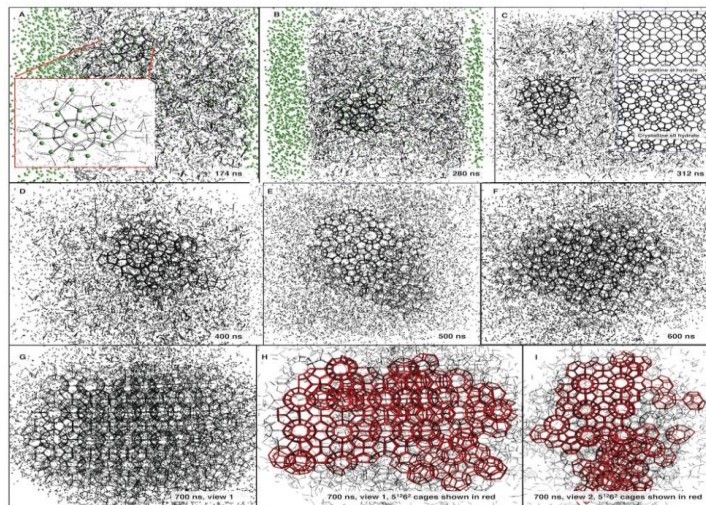


图 1-5 水合物笼子吸附机制成核过程演变^[37]

Figure 1-5 Evolution of nucleation process of hydrate cage adsorption mechanism^[37]

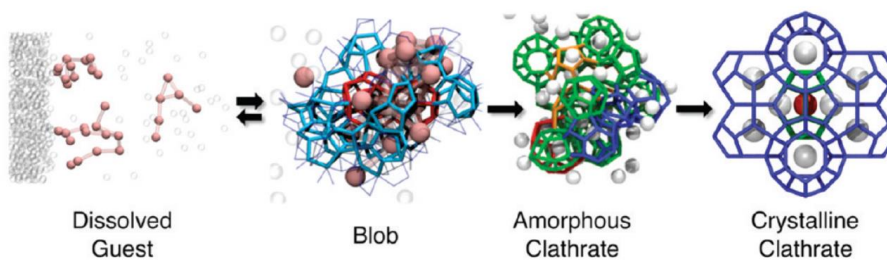


图 1-6 “气泡”假说^[38]

Figure 1-6 Blob hypothesis^[38]

（5）水化层压缩/脱落机制^[40]：客体分子的水化层之间通过压缩/碰撞，接着发生水化层脱落，这一系列过程的进行，促进了水合物重要结构的形成，触发临界晶核的出现（如图 1-7 所示）。

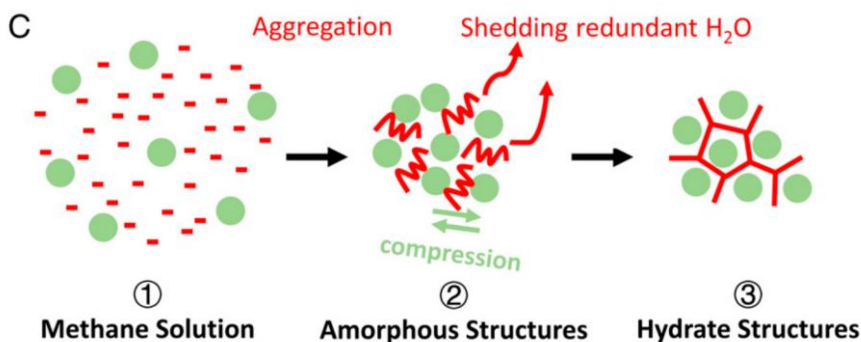


图 1-7 水化层压缩/脱落机制^[40]

Figure 1-7 Hydration layer compression/shedding mechanism^[40]

研究人员利用现有的科学技术方法逐渐揭开了水合物成核过程的层层面纱，深化了

对水合物成核过程的认知程度，为水合物堵塞问题的防治措施制定提供了基础的理论指导，并对水合物资源的勘探、开发具有重要意义。

1.1.4 水合物堵塞防治

在天然气水合物开采和天然气的输运过程中，水合物的形成可能会堵塞井筒管道，造成局部压力提升，甚至发生管道爆裂情况，严重危害生命财产安全^[41-42]，因此，如何抑制水合物的形成便成为实现经济、高效开采天然气水合物藏的关键问题。

在寒冷的冬天，高速公路上会发生结冰现象，为了能够降低交通事故的发生概率，政府部门会在高速公路上喷撒粗盐达到除冰的目的。水合物与冰较为相似，所以防治水合物可以借鉴这种除冰方法。一些可供选择的水合物防治方法包括降压法^[43]、热处理法^[44]和抑制剂注入法^[45-46]，其中降压法和热处理法所消耗的能量较大，经济成本相对较高，所以工程上往往选择注入抑制剂法进行防治，此方法操作简单且相对安全。水合物抑制剂大体上可分为热力学抑制剂^[47]、动力学抑制剂^[48]和阻聚剂^[49]三种类型，热力学抑制剂通过提高水合物相平衡条件达到抑制水合物形成的目的^[50-51]（如图 1-8 所示），动力学抑制剂通过影响水合物成核/生长速度削弱水合物的形成，阻聚剂是通过阻碍水合物颗粒之间聚并长大过程抑制水合物形成。

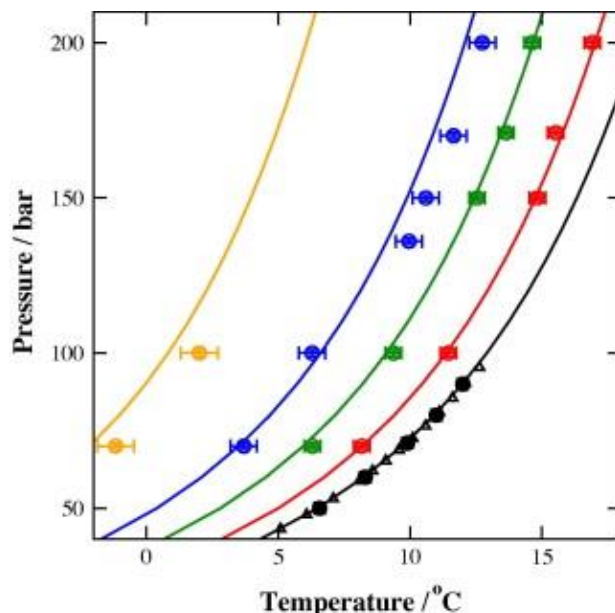


图 1-8 含不同质量浓度热力学抑制剂体系水合物相平衡条件。黑色曲线不含抑制剂，其它颜色曲线中均含有 3.5wt% 氯化钠，红色、绿色、蓝色和橙色曲线分别含有 0wt%、5wt%、10wt% 和 20wt% 甲醇^[50]

Figure 1-8 The phase equilibrium conditions of hydrates in systems containing different mass concentrations of thermodynamic inhibitors. The black curve does not contain inhibitors. Other color curves contain 3.5wt% sodium chloride. The red, green, blue and orange curves contain 0wt%, 5wt%, 10wt% and 20wt% methanol, respectively ^[50]

（1）甲醇影响水合物成核的研究现状

目前，工程上大规模使用的抑制剂是热力学抑制剂，甲醇是最常见的热力学抑制剂，尽管它本身的成本并不是很高，但是由于工程上巨大的用量（质量浓度高达 60wt%），提高了它的使用成本^[52-53]。据相关数据统计，全世界每年用于水合物防治的甲醇耗资大约为 2.2 亿美元^[54]。随着研究的深入，一些科研人员发现甲醇对水合物的形成展现出动力学作用，即通过改变自由能势垒影响水合物成核速度。

Song 等人^[55]发现甲醇可以增加水合物临界核尺寸，从而弱化了水合物成核的动力学过程，另外 English 等人^[56]表明当甲醇的浓度达到 1328 mM 时，才能够有效抑制水合物的形成。另外一些研究发现甲醇在低浓度^[57-58]和低温^[59-61]条件下，能够促进水合物的形成。目前，针对甲醇对水合物成核表现出复杂动力学作用的问题，研究人员也提出了不同的机制进行解释。Makogon 等人^[62]发现甲醇可以破坏局部水分子结构，阻碍自由水向结晶水的转化过程，与此相似的是一项理论研究^[63]表明甲醇可以破坏水合物笼子的氢键结构。如图 1-9 所示，Meijer 等人^[64]利用分子动力学方法表明甲醇周围水分子的结构和动态性质与液态水相似，这体现出甲醇对其周围水结构影响较小。

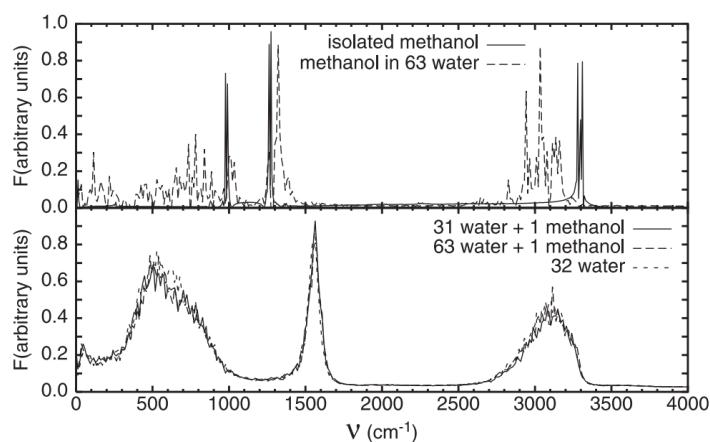


图 1-9 傅里叶光谱测量。实线、虚线和点划线分别表示小尺寸甲醇体系、大尺寸甲醇体系和纯水样品^[64]

Figure 1-9 Fourier spectrum measurement. The solid line, dotted line and dotted line indicate the small size methanol system, the large size methanol system and the pure water sample, respectively^[64]

水合物成核所需的物质条件除了水，还包括客体分子。最近，一些研究人员^[61, 65-66]发现甲醇可以与甲烷分子发生作用，并吸引甲烷从水合物晶体转移到溶液中，这将导致甲烷撞击水合物表面的概率大大降低，甚至造成水合物的分解。另外，Su 等人^[67]表明甲醇在较低温下能够促进液相中甲烷之间的聚集过程，在较高温度下阻碍了甲烷之间的聚集过程（如图 1-10 所示），而水合物成核与客体分子之间的聚集有紧密联系，因此影响了水合物的成核能力。

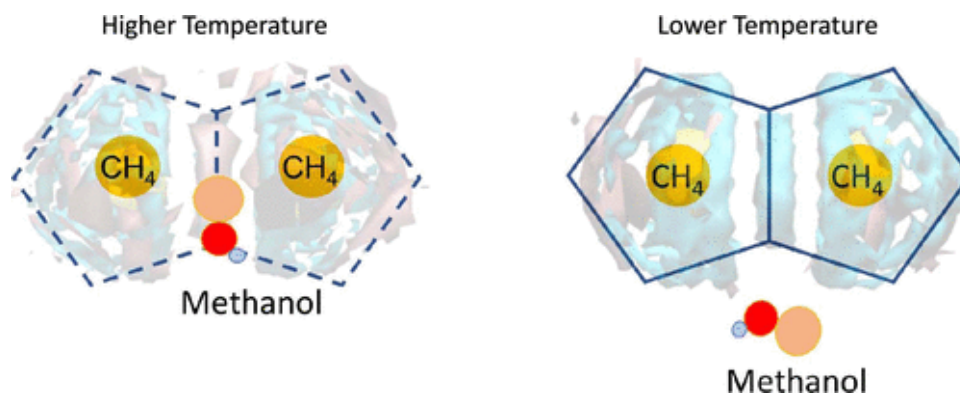


图 1-10 不同温度下甲醇影响甲烷聚集程度的原理图^[67]

Figure 1-10 Schematic diagram of influence of methanol on methane aggregation at different temperatures^[67]

上述甲醇影响水合物成核机制的提出要么是基于破坏局部水结构，要么是基于影响甲烷聚集，这些或许只能解释甲醇影响水合物成核的某一方面。最近，相关研究^[40]表明甲烷水化层之间的压缩/脱落过程是水合物成核事件发生的驱动力，在这个过程中甲烷水化层内的水转化成一些重要的水合物结构。基于这个成核机制，关于甲醇是否会通过改变甲烷水化层结构的方式影响水合物成核的问题值得注意，更具体而言，甲醇是否影响甲烷水化层水分子数量和甲烷之间的聚集过程，如果甲醇能够从这些角度发挥作用，那么甲醇也许会影响一些重要的水合物结构的形成，从而抑制水合物成核过程。

(2) 氯化钠影响水合物成核的研究现状

当溶液中含有电解质的时候，水合物成核也会在一定程度上受到抑制，Hammerschmidt 等人^[68]率先研究了各种电解质对水合物形成的影响，其中氯化钠是研究体系中包含最多的电解质，许多研究也都证实了氯化钠对水合物形成的热力学作用^[69-70]。Lee 等人^[71]通过实验表明氯化钠虽然影响水合物形成条件，但是不会进入到水合物内部，然而分子动力学模拟研究^[51]表明氯离子和钠离子可以进入到水合物中(如图 1-11 所示)，估算出在盐水中形成的水合物含盐量大约在 0.07wt%左右，并且发现氯离子对水合物的形成影响能力更大，这与先前的研究^[72]结果相一致。尽管氯化钠是一种常见的水合物热力学抑制剂，但是最近研究^[73]表明氯化钠在低浓度条件下能够促进水合物的形成动力学。

氯化钠对水合物成核影响展现出的矛盾性，来源于对其影响水合物成核的内在机制认识不清晰。相对较早的研究^[74]表明离子水化作用能够破坏水分子之间的氢键网络结构，进而降低溶液中水分子形成的氢键数量，与此相似，Lin 等人^[75]发现氯化钠会在水合物生长表面，由于氯化钠的强水化作用，阻碍了液态水向晶体水转化的过程，从而降低的水合物的生长动力学过程，并且他们也发现离子会参与到水合物笼子的形成(如图

1-12 所示), 即替换笼子中的水分子, 使得水合物笼子发生变形难以容纳客体分子, 导致客体分子在水合物中的占有率降低, Xu 等人^[76]也发现了离子能够代替水合物结构中水分子位置的现象。

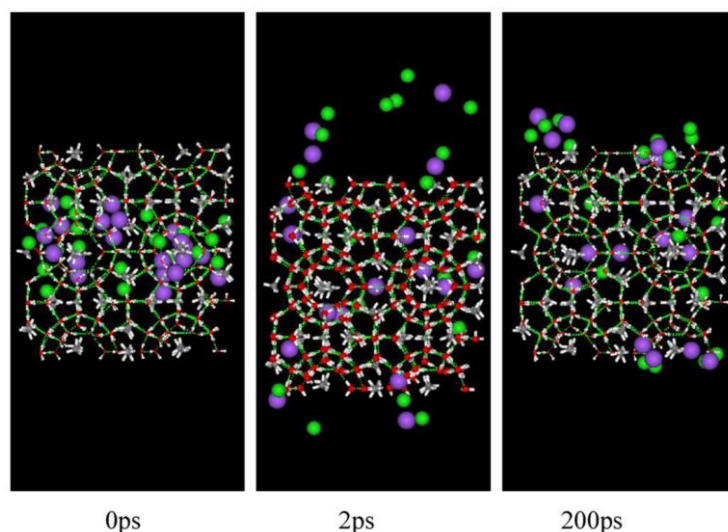


图 1-11 水合物中的氯离子和钠离子形貌。紫色和绿色球分别代表氯离子和钠离子^[51]
 Figure 1-11 Morphology of chloride and sodium ions in hydrate. Purple and green spheres represent chloride ion and sodium ion, respectively^[51]

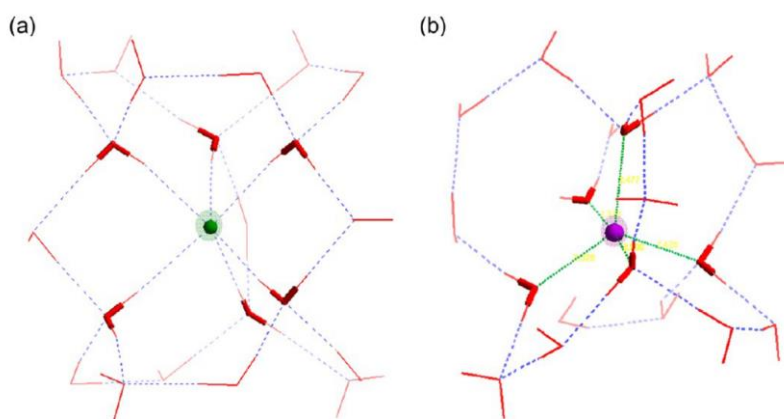


图 1-12 氯化钠替换水合物笼子中水分子位置。绿色和粉红色球代表氯离子和钠离子^[75]
 Figure 1-12 Sodium chloride replaces the position of water molecules in the hydrate cage. Green and pink color spheres represent chloride and sodium ions^[75]

最近, Zhou 等人^[77]利用分子动力学模拟方法发现氯化钠能够延长水合物成核的诱导时间(如图 1-13 所示), 水合物成核的诱导时间定义为水合物笼子不为零的开始时刻, 结果表明水合物成核偏向于在低氯化钠浓度区域, 这是因为氯离子和钠离子水化能力都比较强, 抢夺了水合物成核所需要的水分子数量, 并且他们也发现氯化钠改变了甲烷分子周围水分子的取向, 这也是影响水合物成核的一个关键因素, 除此之外, 氯化钠也

降低了甲烷的扩散能力，这进一步抑制了水合物成核事件的发生。

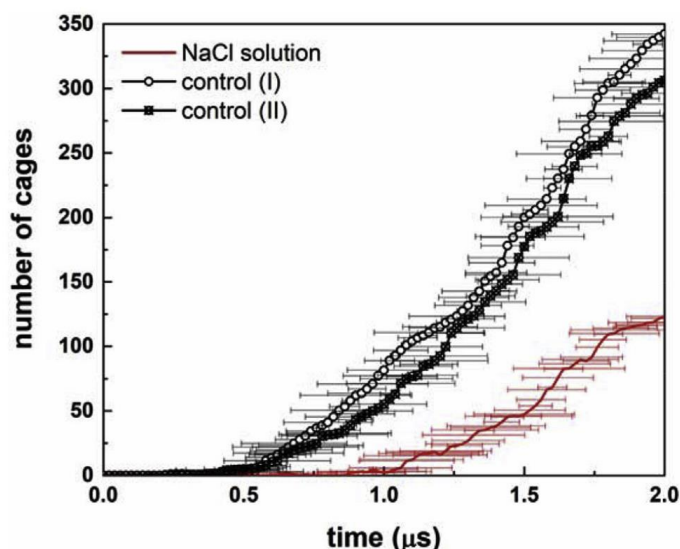


图 1-13 水合物笼子数量随时间的变化^[77]

Figure 1-13 Change of number of hydrate cages with time^[77]

虽然已经认识到氯化钠的强水化作用时影响水合物成核的一个关键因素，但是并没有相关研究表明氯化钠对一些关键水合物结构形成的影响，现有的水合物成核研究^[40]也表明甲烷水化层之间的压缩/脱落促进关键水合物结构的形成是水合物成核的，因此有必要进一步剖析氯化钠对关键水合物结构形成的影响。

(3) 抗冻蛋白影响水合物生长的研究现状

热力学抑制剂虽然能够有效抑制水合物的形成，但是其用量大大提高了经济成本，而且需要一个后处理过程，对环境也会产生一定的影响。近年来，抗冻蛋白（AFP）已经被作为一种动力学抑制剂进行研究，它能够使有机体在零下温度生存，一些抗冻蛋白也已经被用作水合物抑制剂，并且发现其比一些传统的动力学抑制剂（PVP）效果要好^[78]，并且其具有一定的生物降解性^[79]，因此其可以作为未来潜在的绿色化水合物抑制剂。

抗冻蛋白又称不冻蛋白、冰结构蛋白，是指一类由某些脊椎动物、植物、真菌和细菌产生的多肽，这些肽能够保证这些物种在零下温度环境中生存，即降低冰的冻结点，抗冻蛋白的这种性质也被叫做热滞后性^[80]。研究人员通过实验方法已经发现了多种抗冻蛋白，包括从鱼类^[81]、昆虫^[82]、细菌^[83]和真菌^[84]中提取的抗冻蛋白，它们在基因序列上几乎无同源性并且结构各异。表 1-2 详细列举了几种常见的鱼类抗冻蛋白的性质，包括抗冻糖蛋白（AFGP）、I 型抗冻蛋白（AFPI）、II 型抗冻蛋白（AFPII）、III 型抗冻蛋白（AFPIII）和 IV 型抗冻蛋白（AFPIV）。目前，抗冻蛋白主要应用于抗冰方面，包括冷冻食品保存^[85]、冷冻手术^[86]和转基因动、植物^[87-89]等。

表 1-2 鱼类抗冻蛋白性质^[90]
Table 1-2 Properties of fish antifreeze protein^[90]

Characteristic	AFGP	AFPI	AFP II	AFP III	AFP IV
Mass(kDa)	2.6-3.3	3.3-4.5	11-24	6.5	12
Primary structure	(AAT)repeat	A rich	Disulfide stabilized	General	Alanine rich or glutamine/glutamate rich
Amino acid bias	>60% A; >30% T	A ~60%	Cysteine rich 9%	General	Glutamine/glutamate rich (26%)
Secondary structure	Extended 3-fold helix	α -Helix	Mixed coil	β -sandwich	α -Helix
Tertiary structure	Extended	Single α -helix	Globular, C-type lectin fold	Globular	Helical bundle
Heterogeneity	Polymer 1-8	Repetitive/nonrepetitive	Ca dependent/independent	Isoforms, pls 6-10 dimer	NA
Ice binding Homologues or antecedents	Close to 10-10 Trypsinogen gene	20-21/2-1-10 NA	11-21/? Ca-dependent lectins and Li thostathine	Close to 10-10 NA	NA Lipoprotein domain
Natural source	Antarctic nothenioids; northern cods	Right-eyed flounders	Sea raven, smelt, herring	Ocean pout, wolfish, eel pout	Longhorn sculpin
Expression or synthesis	Chemical synthesis or natural source	Recombinant and natural source	Recombinant and natural source	Recombinant and natural source	Natural source

二十世纪六十年代末期，动物生物学家 Devries 等人^[80]从南极鱼体内成功分离出抗冻蛋白，之后研究人员通过实验方法对抗冻蛋白的抗冰性能展开了大量研究，主要实验方法包括冰刻蚀研究^[91]、位点突变研究^[92-93]，同时相关研究人员也通过核磁共振光谱^[94-95]、傅里叶红外变换光谱^[96]和 X 射线^[97-98]对抗冻蛋白进行结构/性能研究，并取得一些突破性进展。在此期间，Raymond 等人^[99]提出了一种冰晶的“步阶生长”模型，如图 1-14-a 所示，正常的冰晶生长是像阶梯一样，一层一层向上长，而当抗冻蛋白吸附在阶梯的边缘时，冰层就会在抗冻蛋白之间向前生长。之后 Knight 等人^[100]又提出另一种冰晶生长模型——“床垫生长”，如图 1-14-b 所示，正常的冰晶是垂直生长的，当抗冻蛋白吸附在生长冰层表面时，冰晶就只能在抗冻蛋白之间向上生长。两种模型认为抗冻蛋白会吸附在冰晶表面，并且都是基于“开尔文”效应产生作用，即冰晶在两个抗冻蛋白之间向外生长时，会产生一个曲面，这个曲面的曲率越大，水分子越不倾向于在这个表面吸附，导致冰晶生长受到一定的限制。如果从晶体生长的角度来看，两种模型是基于不同晶体生长方式而提出的，因此，两种模型本质上存在一定的差异。另外，一些研究人员通过二次谐波测量^[101]和荧光标记^[102]的方法进一步证明了抗冻蛋白的确可以吸附在冰晶表面，这一系列研究暗示抗冻蛋白也许通过吸附在冰晶表面发挥作用——吸附抑制机制。

那么抗冻蛋白是通过什么方式吸附在冰晶表面上的呢？相关研究人员也开展了深

入的探索研究，并针对抗冻蛋白的吸附抑制机制提出以下三种假设：氢键作用、疏水基团作用、抗冻蛋白聚集。目前，疏水基团发挥主要作用这个理念已经被大多数人所接受，其中氢键虽然不是主要作用，但是许多研究表明氢键依然发挥一定的作用，并提出了一种“两步吸附”抑制机制^[103]。

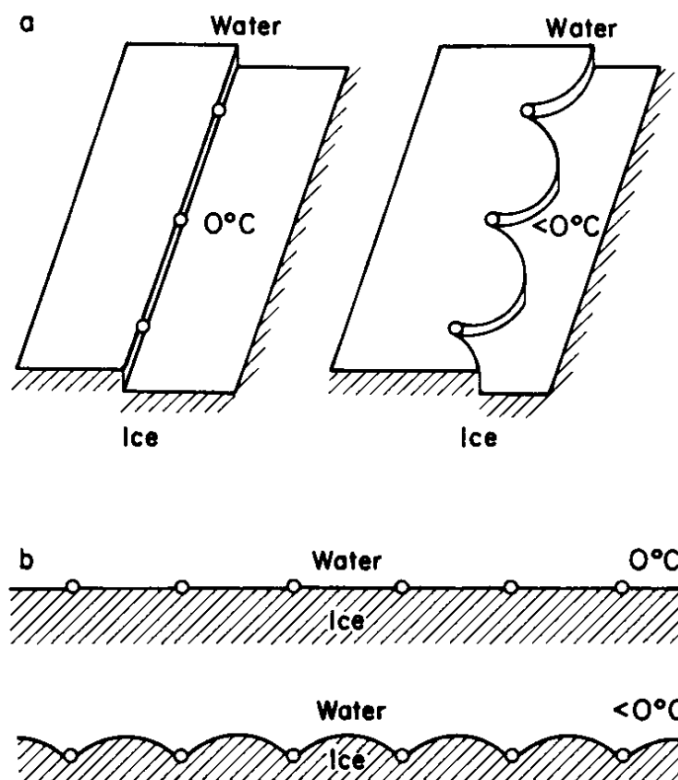


图 1-14 抗冻蛋白抑制冰生长模型^[91]

Figure 1-14 Antifreeze protein inhibiting ice growth model^[91]

氢键作用：Devries 等人^[104]发现 I 型抗冻蛋白的大部分极性基团是苏氨酸和天冬氨酸（如图 1-15 所示），这两种氨基酸之间的平均间隔距离大约是 4.5 Å，这个尺寸与冰晶格子中氧原子之间距离相似，这表明 I 型抗冻蛋白可能是通过氢键作用结合在冰晶表面，另外，他们又通过另外一组实验证明了抗冻糖蛋白也是通过极性基团的氢键作用与冰晶发生作用^[105]。Knight 等人^[106]利用冰刻蚀的实验方法发现抗冻糖蛋白能够抑制冰晶主棱面的生长，并从氢键数量的角度对抗冻糖蛋白的极性基团进行深入的分析，研究结果表明当抗冻糖蛋白的一个极性基团与冰晶表面形成三个氢键时，能够产生比较稳定的吸附效果，因为这时候破坏一个极性基团与冰的结合点，需要打破三个氢键，所需要破坏的能量大大提高。

疏水基团作用：Chao 等人^[92]通过位点突变的方法对 I 型抗冻蛋白进行研究，他们用丝氨酸或缬氨酸替换了 I 型抗冻蛋白的两个苏氨酸，其中苏氨酸和丝氨酸是亲水性氨基

酸，而缬氨酸是疏水性氨基酸，当用丝氨酸替换缬氨酸时，I 型抗冻蛋白的活性几乎全部丧失，当用缬氨酸替换苏氨酸时，抗冻蛋白的活性发生微小的损失，这表明抗冻蛋白可能通过疏水基团的范德华作用与冰晶表面发生结合，进一步，Daley 等人^[107]通过核磁共振光谱发现甲虫的抗冻蛋白也是通过疏水的刚性位点结合到冰晶表面上。如图 1-16 所示，Wierzbicki 等人^[108]通过分子模拟方法测量了 I 型抗冻蛋白各个面在冰晶表面的结合自由能，发现其疏水面与冰晶结合时的能量较低（约为 2-3 kJ/mol），进一步证明了抗冻蛋白通过疏水作用结合到冰晶表面的机制。

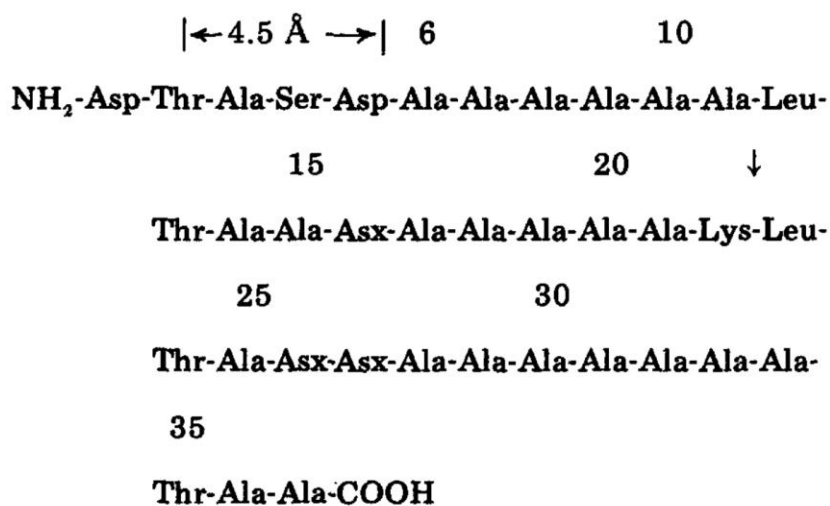


图 1-15 I 型抗冻蛋白结构序列^[104]

Figure 1-15 Structural sequence of type I antifreeze protein^[104]

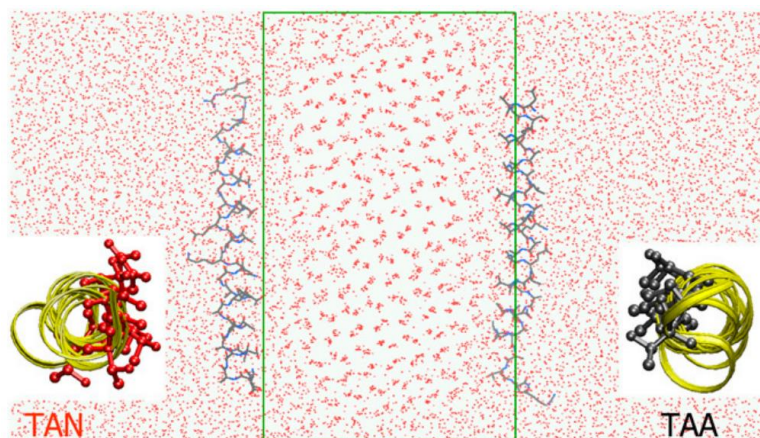


图 1-16 I 型抗冻蛋白疏水面与冰晶表面结合^[108]

Figure 1-16 The hydrophobic surface of type I antifreeze protein binds to the surface of ice crystals^[108]

抗冻蛋白聚集作用：相关研究^[109]表明冬黑麦为适应寒冷环境，其体内会的抗冻蛋白会发生聚集，这种行为与一些植物的致病蛋白有些类似，Antikainen 等人^[110]在耐冻的谷物中也发现了抗冻蛋白聚集的现象。为了证明抗冻蛋白的聚集行为，Lavalley 等人^[111]探

索了抗冻蛋白在不同硅酸盐材料表面的吸附,如图 1-17 所示,他们发现抗冻蛋白在硅酸盐材料表面吸附之后,会发生一定程度的聚集。进一步, Wierzbicki 等人^[108]发现抗冻蛋白不是直接结合到冰上,而是在冰-水界面聚集,暗示抗冻蛋白可能是通过协同作用发挥功效,然而 Deluca 等人^[112]发现及时将 III 型抗冻蛋白都分开吸附,其总体活性并没有发生显著变化,表明抗冻蛋白是可以独立发挥功效的。因此抗冻蛋白的聚集行为与抗冻蛋白的种类存在相关性,需要进一步探索研究。

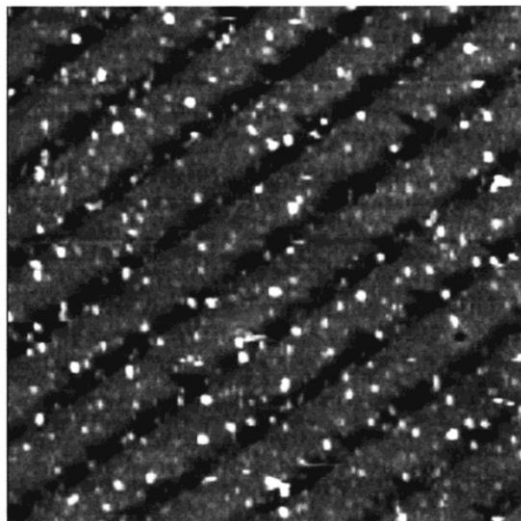


图 1-17 原子力显微镜观察的抗冻蛋白在硅酸盐材料表面吸附形貌^[111]

Figure 1-17 Adsorption morphology of antifreeze protein on silicate surface observed by atomic force microscopy^[111]

近年来,一些研究人员发出呼声:是否能将抗冻蛋白引入到水合物防治当中呢?对此大量的实验和计算模拟方法也被相关研究人员采取进行探索性研究。Zeng 等人^[78]研究了冬季比目鱼和昆虫的抗冻蛋白对四氢呋喃水合物形成的影响,他们发现当有抗冻蛋白存在的时候,水合物的成核诱导时间有所延长,并且水合物的三维生长模式转变成二维生长模式(如图 1-18 所示),另外,他们也发现抗冻蛋白的抑制性能要高于商业上使用的动力学抑制剂 PVP。不就之后他们^[113-114]发现抗冻蛋白也能消除四氢呋喃、丙烷和甲烷水合物的“记忆”效应^[115-117],并降低了四氢呋喃水合物的重结晶生长速率。与此相似的是 Mu 等人^[118]研究结果也发现抗冻蛋白能够抑制水合物的“记忆”效应,同时发现 2250 ppm 的抗冻蛋白和同等浓度小的动力学抑制剂 PVP 对水合物的抑制效能相当,然而 Servio 等人^[119]通过大规模的实验方法发现在特定的温度和压力条件下抗冻蛋白能够促进甲烷水合物的形成。

上述实验表明了抗冻蛋白的双重效果,但由于尺度受限,导致对其作用机制认识不清晰,近年来,研究人员借助分子模拟工具从分子层面上研究了抗冻蛋白对水合物的作

用机制。Englezos 等人^[120]首次利用分子模拟方法研究了 I 型抗冻蛋白对甲烷水合物生长的影响，如图 1-19 所示，他们发现 I 型抗冻蛋白将疏水基团插入到水合物表面的半笼子中，从而阻碍了传质过程，抑制了水合物的生长阶段。随后，Peyvandi 等人^[121]通过分子模拟方法研究了 III 型抗冻蛋白及其突变体对水合物形成的影响，结果指出 III 型抗冻蛋白的氢键作用与其抗冻活性没有直接的关系，并暗示抗冻蛋白和水合物是一种刚性结合状态，最近，他们^[122]也发现 I 型抗冻蛋白的苏氨酸驱动丙氨酸进入到水合物表面的半笼子结构中，从而完成吸附过程。

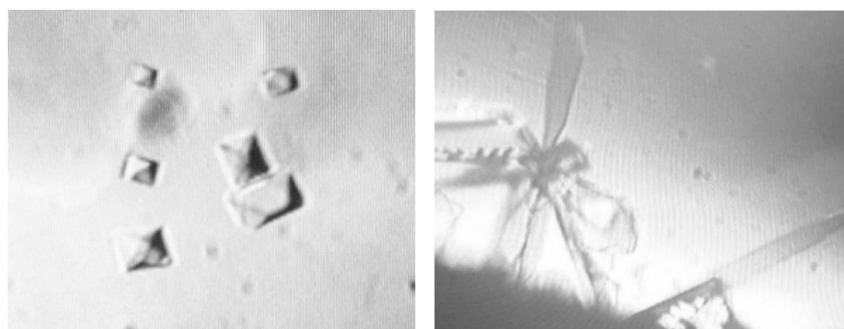


图 1-18 四氢呋喃水合物在不含和含有抗冻蛋白溶液中的生长形貌^[78]

Figure 1-18 Growth morphology of tetrahydrofuran hydrate in solution without and containing antifreeze protein^[78]

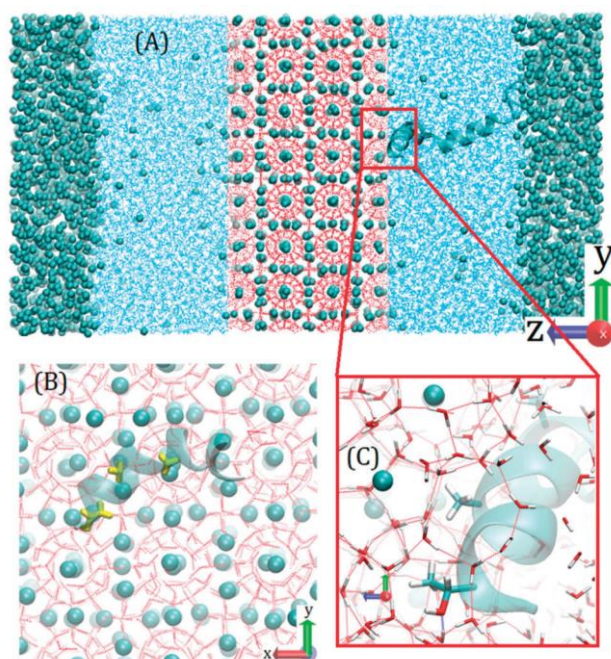


图 1-19 I 型抗冻蛋白在甲烷水合物表面吸附^[120]

Figure 1-19 Adsorption of type I antifreeze protein on the surface of methane hydrate^[120]

尽管抗冻蛋白对水合物的影响有了进一步的了解，但是仍然存在一些有待探索的问题，比如抗冻蛋白对水合物的吸附是通过疏水作用还是亲水作用？这个还需要进一步的

实验和模拟计算进行研究分析，这也有助于新型抑制剂结构的设计，为水合物堵塞的防治提供理论指导。

1.2 研究方法和内容

1.2.1 研究方法

本文采用分子动力学模拟（MD）方法研究抑制剂对水合物形成的影响规律及抑制机制。自二十世纪七十年代开始，由于分子力学的迅速发展，有系统地建立适用于金属、非金属、聚合物和生化分子体系的力场，分子模拟就是借助这些力场和牛顿运动力学原理所发展起来的一种计算方法。因此，分子动力学模拟方法的准确性与力场选择紧密相关，并且其计算速度与体系尺寸也存在一定的相关性（如图 1-20 所示），目前已有一些分子动力学计算软件^[123]，如 Materials Studio、Gromacs 和 Lammmps 等。

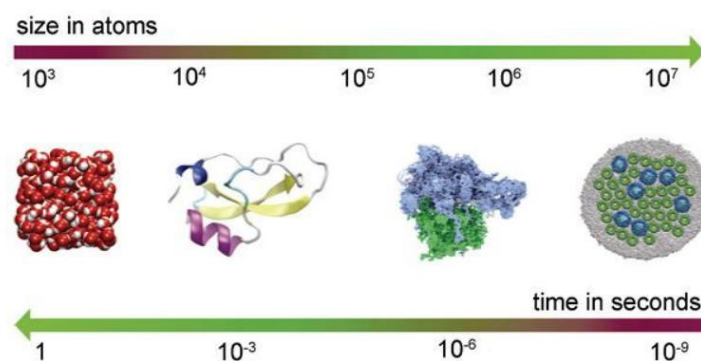


图 1-20 分子动力学模拟计算速度与体系尺寸的关系

Figure 1-20 The relationship between molecular dynamics simulation calculation speed and system size

分子动力学模拟计算原理是基于牛顿运动定律，首先通过系统中各个分子的位置计算系统总势能，然后利用(1-1)式计算系统中原子所受到的力，进而可以计算出各个原子的加速度并预测下一时刻原子所处的位置，这样的循环计算将展现出各个时间下原子的力、加速度和位置，一般将各个时间下的原子位置称为运动轨迹。

$$\vec{F} = -\nabla U = -\left[\vec{i}\frac{\partial}{\partial x} + \vec{j}\frac{\partial}{\partial y} + \vec{k}\frac{\partial}{\partial z}\right]U \quad (1-1)$$

1.2.2 研究内容

本文选取了工程上常用的两种热力学抑制剂，分别是甲醇和氯化钠，同时，由于热力学抑制剂高成本的缺点，我们选取了另外一种潜在的动力学抑制剂抗冻蛋白作为研究对象，探索这些抑制剂对水合物成核/生长的影响机制，具体的研究内容包括三部分：甲醇影响水合物成核机理、氯化钠影响水合物成核机理和抗冻蛋白影响水合物生长机理。

(1) 甲醇影响水合物成核机理

建立水-甲烷-甲醇混合体系，观察水合物生长形貌，并计算水合物生长速度，对比含不同浓度甲醇体系中水合物成核/生长情况，研究甲醇浓度对水合物成核的影响规律，并基于现有的水合物成核理论，从微观角度上分析甲醇对甲烷聚集、水结构演变的作用效果，揭示甲醇对水合物成核抑制的微观机制。

（2）氯化钠影响水合物成核机理

建立水-甲烷-氯化钠混合体系，观察水合物生长形貌，并计算水合物生长速度，对比不同浓度氯化钠体系中水合物成核/生长情况，从微观角度研究氯化钠对水合物成核的影响规律，并结合水结构状态、扩散速度等角度综合分析氯化钠的作用方式，揭示氯化钠对水合物成核抑制的微观机制。

（3）抗冻蛋白影响水合物成核的内在机理

基于上述甲醇和氯化钠对水合物成核/生长的作用机制，建立水-甲烷-抗冻蛋白两相体系，探索抗冻蛋白对水合物生长的影响规律，通过计算水合物生长速度、抗冻蛋白吸附强度等可测物理量，考察抗冻蛋白的抑制性能；识别抗冻蛋白在水合物表面的吸附氨基酸种类、数量，揭示抗冻蛋白抑制水合物生长的作用机制；通过关键基团位点突变方法，探索抗冻蛋白亲水和疏水作用的重要性。

图 1-21 为本文的技术路线。

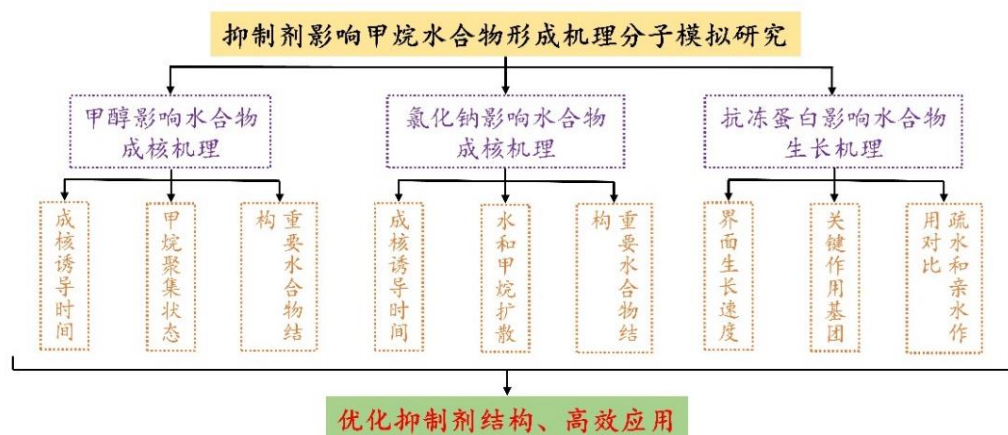


图 1-21 技术路线
Figure 1-21 technology roadmap

1.3 研究意义

天然气水合物作为一种巨大的潜在能源，广泛分布于大陆架边缘和永久冻土区^[124]，并且水合物技术可以广泛应用于气体分离^[125]、海水淡化^[126]和冷冻保存^[127]等领域。然而对于油气行业来说，水合物的形成可能堵塞天然气开采、输运管道，甚至产生灾难性的经济安全损失^[41]，因此水合物堵塞的有效防治是十分必要的环节。本论文的工作从所需

解决的工程问题出发，利用分子动力学模拟计算方法，对抑制剂如何影响水合物形成这一科学问题进行系统深入研究，从分子尺度上探索 and 了解抑制剂对水合物形成影响的内在机制。同时，有助于解释前人所留下来的一些矛盾性认知和工程上出现的特殊现象，完善当前抑制剂对水合物形成的抑制机理，为新型水合物抑制剂的结构设计提供理论指导，并对水合物的高效开采具有重要的借鉴意义。

第 2 章 甲醇影响水合物成核机理

甲醇作为一种常见的水合物热力学抑制剂，其能够提高水合物稳定存在的相平衡条件（温度和压力）^[128]，从而有效抑制水合物的形成，因此被应用于工程上水合物堵塞防治方面^[47]。最近的相关研究^[55-57]，发现甲醇对水合物的成核不仅有热力学作用，还有动力学作用。最近的水合物成核机制^[40]认为甲烷水化层之间的压缩/脱落过程促进了一些水合物关键残余结构的形成，这个过程是水合物成核/生长的重要驱动力。本章将基于上述成核机制，探索甲醇对水合物关键残余结构的形成和甲烷之间聚集的影响，从动力学角度揭示甲醇对水合物成核影响的内在机制。

2.1 模拟设置

本章采用分子动力学模拟方法研究甲醇对甲烷水合物成核的影响，所有模拟体系的温度和压力分别为 270 K、500 bar，并且包含 285 个甲烷分子和 2884 个水分子，其中所添加的甲醇质量浓度分别为 0wt%、1wt%、5wt%、10wt%、15wt%、20wt%和 50wt%，图 2-1 展示了一些甲醇浓度体系的形貌。

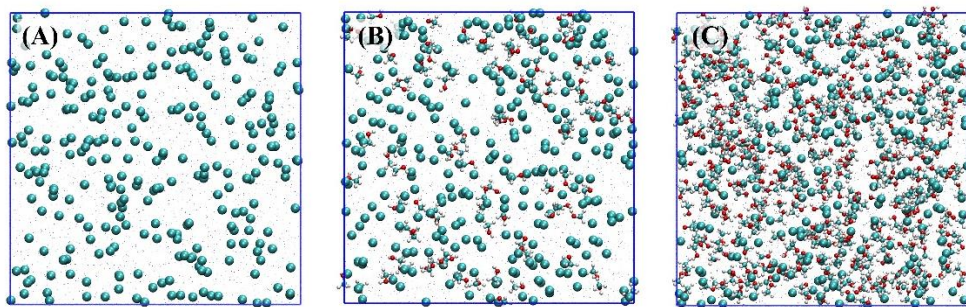


图 2-1 (A)0wt%、(B)5wt%和(C)20wt%甲醇浓度体系的初始模型。青色球表示甲烷，蓝色点表示水分子的氧原子，其余颜色球和键构成的小分子表示甲醇

Figure 2-1 (A) Initial model of methanol concentration system of 0wt%, (B) 5wt% and (C) 20wt%. The cyan sphere represents methane, the blue dot represents the oxygen atom of water molecule, and the small molecules formed by the other color spheres and bonds represent methanol

分子动力学模拟所使用的软件是 Gromacs^[129-130]，并使用蛙跳算法^[131]积分运动方程，所使用的时间步长为 1 fs，所有方向都应用了周期性边界条件。在使用最速下降法^[132]进行能量最小化之后，进行 NPT 系宗进行分子动力学模拟，期间的温度控制使用 Nose-Hoover 控温器^[133]，所使用的时间常数为 1 ps，压力控制使用 Berendsen 控压器^[134]，所使用的时间常数为 0.1 ps。表 2-1 列举了所采用力场模型的 Lennard-Jones 参数和原子电荷，水分子采用的是 TIP4P/Ice 模型^[135]，甲烷采用的是 OPLS 联合原子力场^[136]，甲醇采用的是 OPLS 全原子力场^[137]，实验上^[138-139]也通过计算密度和汽化热等参数论证了这

些参数的准确性，并且先前一些研究基于这些力场也提出了水合物成核和抑制机制^[62, 140-143]，同时，实验上也证实了这些机制的正确性^[144-145]。不同原子之间的相互作用参数由 Lorentz-Berthelot 混合规则所决定，使用 LINCS 算法^[146]维持刚性分子的几何结构，Ewald 求和算法^[147]被用来计算长程静电相互作用，短程相互作用的截断值为 10 Å。利用 CHILL+算法^[148]识别水合物晶核内部的水分子，氢键由两个判据决定： $R_{OO} < 3.5 \text{ Å}$ 和 $\angle HOO = 30^\circ$ ，其中 R_{OO} 代表两个相邻水分子的氧原子之间的距离， $\angle HOO$ 代表两个水分子氧原子形成的矢量和其中一个水分子氢氧键的矢量形成的夹角。

表 2-1 水、甲烷和甲醇的 Lennard-Jones 相互作用参数和原子电荷
Table 2-1 Lennard-Jones interaction parameters and atomic charges of water, methane and methanol

Molecule\Atom		Mass	Charge q(e)	σ (nm)	ε (kJ/mol)
H ₂ O ^a	OW	15.9994	0.0	0.31668	0.88211
	HW	1.0080	0.5897	0.0	0.0
	MW	0.0	-1.1794	0.0	0.0
CH ₄	C	16.0426	0.0	0.373	1.230096
CH ₃ OH	C	12.011	-0.0491	0.35	0.276144
	O	15.999	-0.0873	0.312	0.71128
	H(-OH)	1.008	0.0938	0.0	0.0
	H(-CH ₃)	1.008	0.0768	0.25	0.125520

^aTIP4P/Ice water model.

2.2 甲醇影响水合物成核动力学规律

我们执行七组分子动力学模拟研究甲醇对水合物成核的影响，图 2-2-A 展示了各个体系中水合物晶核形貌随时间演变的过程，其中甲醇的质量浓度从 0wt% 增加到 50wt%，如图 2-2-B-C 所示，统计了水合物最大晶核中水分子和甲烷分子数量随时间的变化。我们可以发现当甲醇的质量浓度低于 5wt% 时，水合物依然可以成核，当甲醇的质量浓度增加到 10wt% 时，在模拟时间内，水合物成核完全被抑制。我们定义水合物最大晶核中水分子/甲烷分子的数量开始增加的时刻为成核时间（如图 2-2-B-C 的虚线所示），当甲

醇的质量浓度从 0wt% 增加到 5wt% 时，水合物成核时间逐渐延长。这些结果表明随着甲醇浓度的提高，水合物成核变得更加困难。

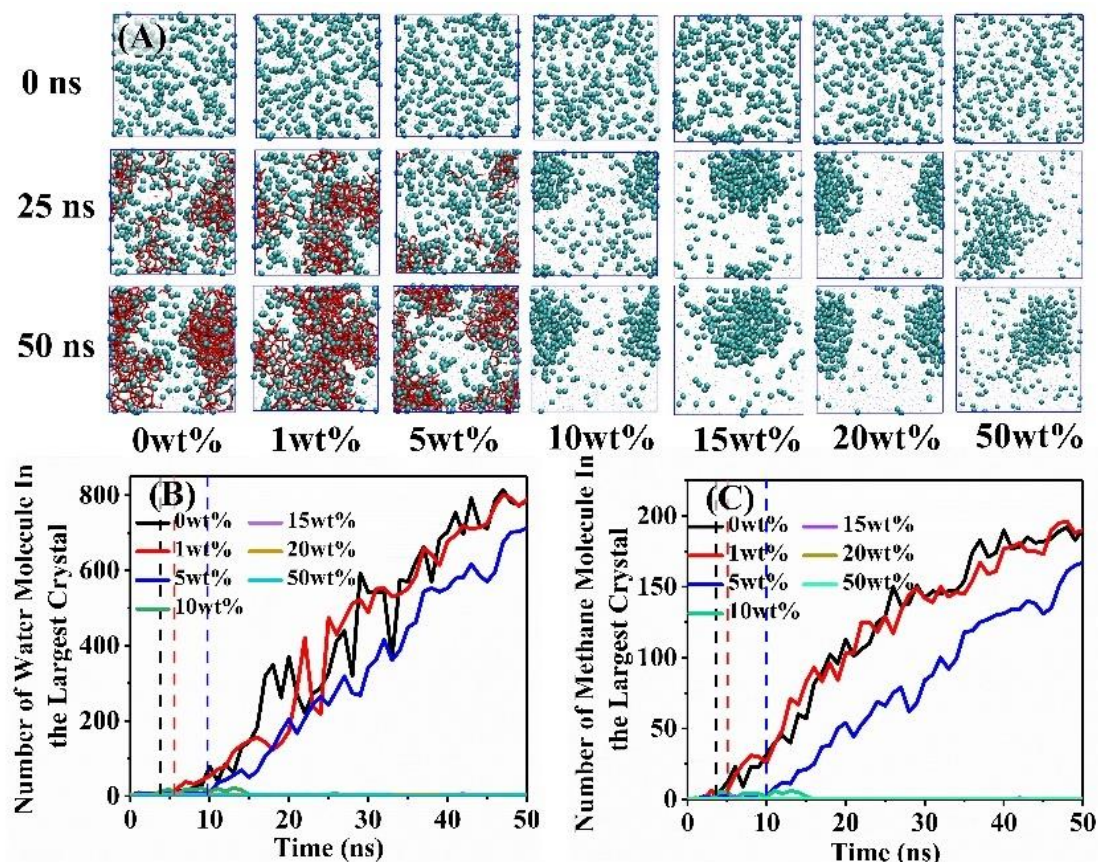


图 2-2 (A)含不同甲醇质量浓度体系中水合物的形貌随模拟时间的演变。用青色的球表示甲烷，水合物中水分子的氧原子用红色的线段连接，其余水分子的氧原子用蓝色的点表示，不显示甲醇分子。水合物最大晶核中(B)水分子和(C)甲烷分子数量随模拟时间的变化

Figure 2-2 (A) Evolution of hydrate morphology with simulation time in systems with different methanol concentrations. The cyan sphere is used to represent methane, the oxygen atoms of water molecules in the hydrate are connected by red line segments, and the oxygen atoms of other water molecules are represented by blue dots, and methanol molecules are not displayed. Change of the number of (B) water molecules and (C) methane molecules in the maximum crystal nucleus of hydrate with simulation time

2.3 甲醇影响水合物成核动力学机制

2.3.1 甲醇进入甲烷水化层

我们选取含 1wt% 质量浓度甲醇体系分析水合物晶核位点和模拟时间之间的变化关系（如图 2-3-A 所示），我们发现在整个成核过程中，甲醇是远离晶核表面的，如图 2-3-B 所示，我们统计在成核期间，水合物晶核与最近甲醇分子之间距离的概率分布，可以明显看到甲醇与水合物表面之间的距离超过了 4.0 Å，这超过了甲醇水化层的大小（3.2 Å）。这个现象表明可以在一个相对大的区域内抑制水合物成核，并且此范围超过了其水化层的宽度。

由于甲醇影响范围较大，因此其可能对周围的水分子和甲烷分子都有影响，根据最新水合物成核研究^[40]提出的甲烷水化层压缩/脱落机制，水合物成核过程与水分子和甲烷分子的演变都是有内在联系的，所以接下来我们将研究甲醇对甲烷水化层的影响效果。图 2-3-C 比较了甲醇的氧原子和碳原子分别与甲烷的径向分布函数，我们发现甲醇的氧原子和碳原子与甲烷径向分布函数第一个峰的位置分别在 3.6 Å 和 3.9 Å，表明甲醇的氧原子要比它的碳原子更靠近甲烷。然而这与我们的认知有所矛盾，因为甲醇的甲基与甲烷应该有较强的相互作用，然而羟基与甲烷应该没有任何明显的相互作用。

为了解释这种反常现象，我们利用 VMD 工具^[149]观察到甲醇与甲烷相互作用的形貌图（如图 2-4-A 所示），可以发现甲醇进入到甲烷的水化层中，并且甲醇的羟基与甲烷水化层内水分子形成的氢键扮演重要的角色。如图 2-4-B 所示，甲醇形成一个氢键的概率为 61.52%，其中甲醇作为氢键的捐赠者的概率为 22.81%，而作为氢键的接受者的概率为 38.71%，除此之外，甲醇也能够与甲烷水化层中的水分子形成两个氢键，其概率达到了 38.48%，这样的趋势在其它甲醇浓度的体系中也被发现。

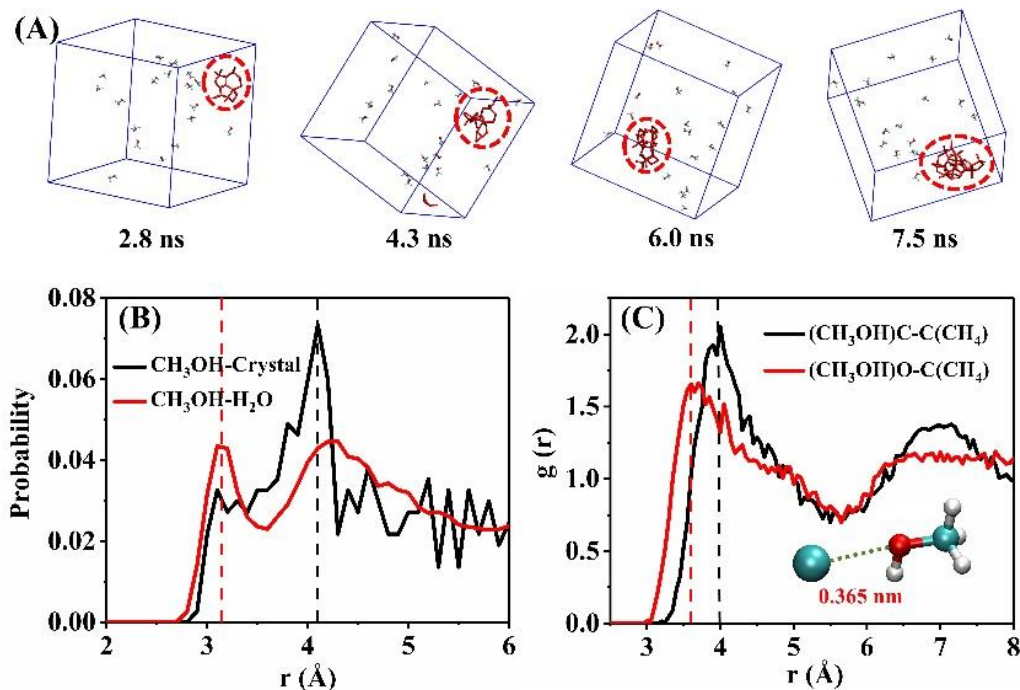


图 2-3 (A)含 1wt% 甲醇浓度体系中水合物晶核的演变过程。(B)晶核表面和最近甲醇的(黑色曲线)以及甲醇与水分子的(红色曲线)氧原子的概率分布。(C)水合物成核之间，甲醇碳原子和甲烷以及甲烷氧原子和甲烷之间的径向分布函数

Figure 2-3 (A) The evolution process of hydrate crystal nucleus in the system containing 1wt% methanol. (B) Probability distribution of oxygen atoms on the surface of crystal nucleus and nearest methanol (black curve) and methanol and water molecules (red curve). (C) Radial distribution function between hydrate nucleation, methanol carbon atom and methane, and methane oxygen atom and methane

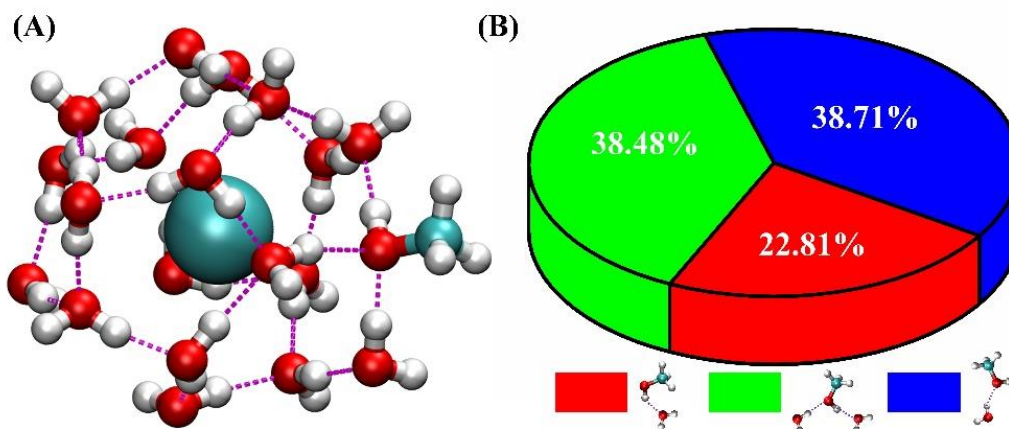


图 2-4 (A)含 1wt%甲醇质量浓度体系中甲烷水化层的形貌图。紫色的虚线表示氢键。(B)甲醇与甲烷水化层形成不同氢键类型的概率

Figure 2-4 (A) Morphology diagram of methane hydration layer in the system containing 1wt% methanol mass concentration. The purple dotted line indicates the hydrogen bond. (B) Probability of formation of different hydrogen bond types between methanol and methane hydration layer

另外，我们也通过计算时间自相关函数 $c(t)$ 描述甲醇与甲烷水化层水分子形成氢键的动态稳定性， $c(t)$ 的公式如下：

$$\langle c(t) \rangle = \left\langle \frac{1}{N_{S1}} \sum_{i=1}^{N_{S1}} h_i(0) h_i(t) \right\rangle \quad (2-1)$$

其中 N_{S1} 表示氢键的数量， $h_i(t)$ 等于 1 或 0，表示氢键形成或断裂的时间。

如图 2-5-A 所示，我们计算了甲醇与甲烷水化层中水分子的氢键自相关函数，结果表明甲醇氢原子和氧原子与水分子形成的氢键都是比较稳定的，并且甲醇的氧原子与水分子形成氢键的半寿命（0.060 ns）比氢原子（0.018 ns）形成的大三倍左右，暗示甲醇的氧原子对稳定甲醇在甲烷水化层中存在发挥着主要作用。

上述结果表明氢键的形成促进了甲醇进入到甲烷水化层中去，同时我们也发现甲醇的碳原子与甲烷的径向分布函数在 3.9 Å 的地方有个高峰（如图 2-3-C 所示），这也表明甲醇的甲基可能对稳定甲醇进入甲烷水化层有辅助作用。图 2-5-B 描述了甲烷水化层中甲醇与甲烷的角度（ $\angle ABC$ ）分布，其中 A 表示甲烷的质心，B 表示甲醇碳原子和氧原子之间的几何中心，C 表示甲醇氧原子的质心。我们发现第一个峰的位置在 7°左右，代表甲醇是垂直插入甲烷的水化层中（如左上角插图所示），这个构型的产生主要是因为甲醇羟基的作用；另一个高峰的位置大约在 90°，表明甲醇几乎是平躺在甲烷的水化层中，这可能由甲醇的羟基和甲基分别与甲烷水化层中的水分子（氢键）和本身的甲烷分子（范德华力）产生作用造成的（如右上角插图所示）。

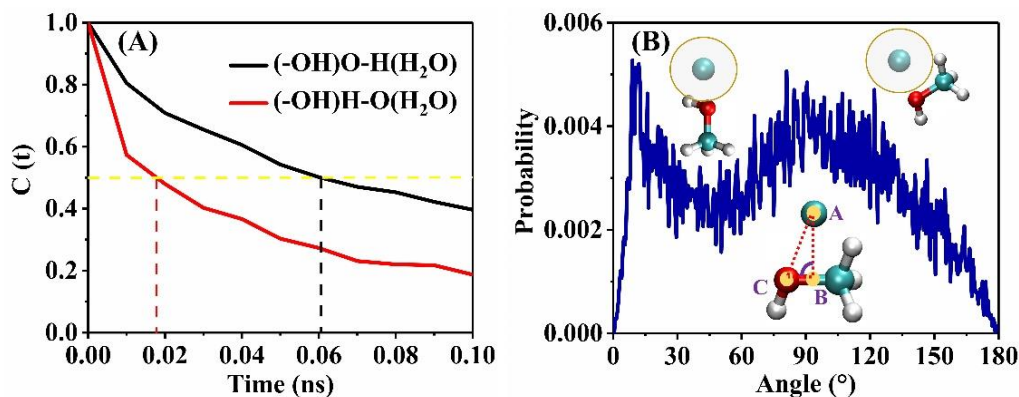


图 2-5 (A)含 1wt%质量浓度甲醇体系中甲醇羟基的氧原子与水分子的氢原子(黑色曲线)以及其氢原子与水分子的氧原子(红色曲线)的 $c(t)$ 。(B)甲烷水化层中的甲醇与甲烷之间的角度分布

Figure 2-5 (A) $c(t)$ of oxygen atom of methanol hydroxyl and hydrogen atom of water molecule (black curve) and oxygen atom of hydrogen atom and water molecule (red curve) in methanol system with 1wt% mass concentration. (B) Angle distribution between methanol and methane in the methane hydration layer

2.3.2 甲醇破坏甲烷水化层水结构

随着甲醇进入到甲烷的水化层中, 甲烷周围水分子数量和局部水结构可能会受到一定程度的影响。图 2-6-A 比较了甲醇进入到甲烷水化层前后, 甲烷与水分子的径向分布函数的变化, 结果表明甲醇进入到甲烷水化层中之后, 甲烷水化层中水分子数量有所降低, 这是因为甲醇进入到甲烷水化层之后, 替换掉原来水分子的位置, 从而减少了甲烷周围水分子的数目。如图 2-6-B 所示, 我们统计了甲烷水化层中甲醇分子和水分子的平均数量随体系甲醇浓度的变化, 结果表明随着体系中甲醇质量浓度从 1wt%增加到 50wt%, 甲烷水化层中甲醇的数量从 1.0 增加到约 4.5 个, 同时水分子数目从 12.5 个减少到约 5.3 个, 这进一步证明甲醇进入到甲烷水化层替换了水分子所在的位置。另外, 我们发现含有 50wt%质量浓度甲醇体系中, 甲烷水化层中甲醇替换了大量水分子的位置(如图 2-6-C 所示), 最新的水合物成核机制^[40]也已经表明甲烷水化层中水分子的数量对于水合物成核是比较重要的。因此, 甲醇替换掉甲烷水化层中的水分子的过程, 可能是抑制水合物成核的重要因素。

甲醇进入到甲烷水化层内之后, 除了影响水化层水分子数量外, 也可能影响水化层的局部结构, 进而抑制重要水结构的形成。基于最新的水合物成核机制研究^[40], 在水合物成核过程中, 三元水环聚集体(TWRAs)的形成是水合物成核的关键步骤(驱动力), TWRAs是由三种水环组成的, 并用一串整数(i-j-k)进行标记, i、j和k分别表示五元环、六元环和七元环的数量, 图 2-7-A 展现了 1-1-1 结构的示意图, 其表示由一个五元环、一个六元环和一个七元环组成的三元水环聚集体。在水合物成核过程中 1-2-0、2-0-

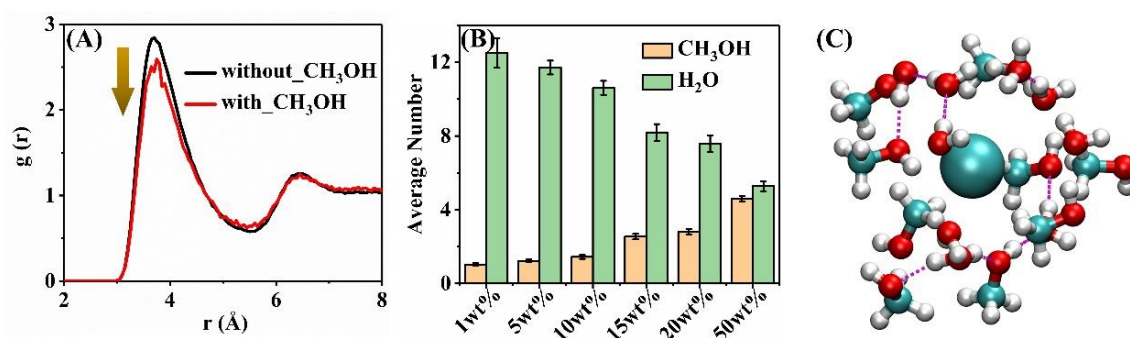


图 2-6 (A)含有 1wt%质量浓度体系中, 甲醇进入之前(黑色曲线)和之后(红色曲线)甲烷与水分子之间的径向分布函数。(B)含不同甲醇浓度体系中甲烷水化层中甲醇(橙色填充框)和水分子(绿色填充框)的平均数量。(C)含 50wt%质量浓度体系中甲烷水化层的形貌图

Figure 2-6 (A) In the system containing 1wt% mass concentration, the radial distribution function between methane and water molecules before and after methanol enters (black curve) and (red curve). (B) The average number of methanol (orange filled box) and water molecules (green filled box) in the methane hydration layer in the system with different methanol concentrations. (C) Morphology diagram of methane hydration layer in the system containing 50wt% mass concentration

1、2-1-0 和 3-0-0 这四种三元水环聚集体的数量会逐渐增加, 进而触发水合物成核事件的发生。图 2-7-B 比较了在甲醇进入到甲烷水化层之前和之后, 三元水环聚集体数量的变化情况, 其中 1-2-0 结构从 0.1 减少到 0, 2-0-1 结构从 0.4 减少到 0.15, 2-1-0 结构从 1.1 减少到 0.3, 3-0-0 结构从 0.3 减少到 0.2。基于此结果, 我们认为甲醇不仅能够减少甲烷水化层中水分子的数量, 还能破坏甲烷水化层压缩/脱落过程中三元水环聚集体的形成, 进而阻碍了甲烷水化层中的水分子向水合物晶相的转化过程。

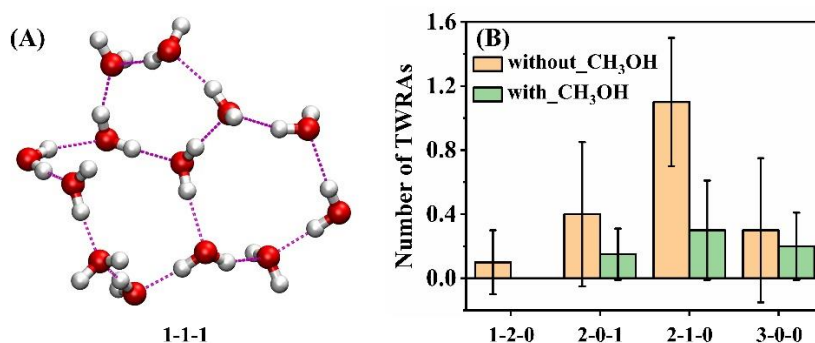


图 2-7 (A)1-1-1 三元水环聚集体的形貌。(B)含有 1wt%质量浓度甲醇体系中甲醇进入到甲烷水化层之前(橙色填充框)和之后(绿色填充框)TWRAs 的数量

Figure 2-7 (A) Morphology of 1-1-1 ternary water ring aggregates. (B) The number of TWRAs in the system containing 1wt% mass concentration of methanol before entering the methane hydration layer (orange filled box) and after (green filled box)

2.3.3 甲醇阻碍甲烷水化层压缩

接下来, 我们研究甲醇对甲烷水化层压缩概率的影响规律, 图 2-8-A 描述了甲醇周

围甲烷分子的分布概率，其中甲醇周围有 2、3 和 4 个甲烷分子的概率分别为 63.28%、28.22%和 8.50%，这暗示甲醇倾向于周围有两个甲烷对存在，在其它甲醇浓度体系中我们也发现类似的规律。有相关研究也表明甲醇能够影响溶剂化甲烷对（两个甲烷之间存在一层水分子）的形成^[67]，图 2-8-B 比较了甲醇进入到甲烷水化层之前和之后溶剂化甲烷对形成的概率，我们可以看到当甲醇进入到甲烷水化层中的时候，溶剂化甲烷对形成的概率有所降低。另外，这种降低趋势也可以从甲烷之间的径向分布函数看出，如图 2-8-C 所示，当甲醇在甲烷水化层中存在的时候，甲烷之间的径向分布函数峰的位置在 7.0 Å 左右，并且比水化层不含有甲醇的甲烷之间的径向分布函数要低一些。上述结果表明甲醇在甲烷水化层中的存在，不利于溶剂化甲烷对的存在，这是因为甲醇存在于甲烷之间可能产生了空间位阻，阻碍了甲烷水化层之间的有效压缩，从而抑制了水合物的成核过程。

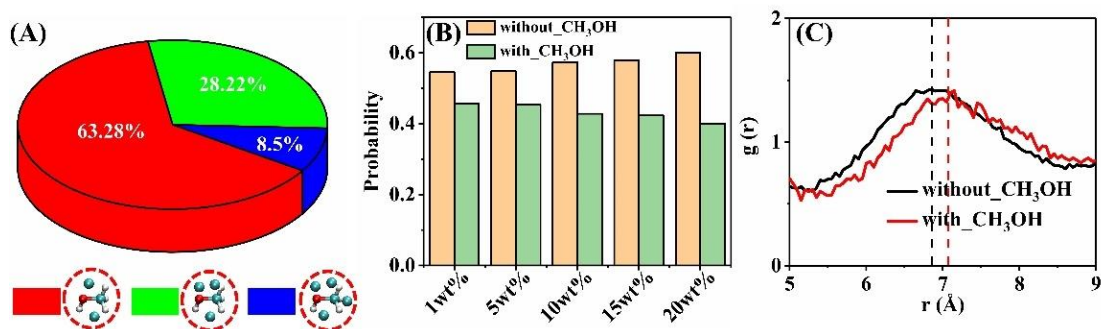


图 2-8 (A)含 1wt%质量浓度体系中甲烷分子埃甲醇周围分布的概率。(B)甲醇进入到甲烷水化层之前(橙色填充框)和之后(绿色填充框)溶剂化甲烷对的形成概率。(C)甲醇远离(黑色曲线)和靠近(红色曲线)甲烷时，甲烷之间的径向分布函数

Figure 2-8 (A) Probability of distribution of methane molecules around methanol in the system containing 1wt% mass concentration. (B) The formation probability of solvated methane pairs before and after methanol enters the methane hydration layer (orange filled box) and (green filled box). (C) Radial distribution function of methane when methanol is far away (black curve) and near (red curve) methane

2.4 验证甲醇动力学抑制机制

与先前的研究相比，我们考虑了甲醇与甲烷水化层的相互作用关系，研究结果表明甲醇可以通过羟基与甲烷水化层的水分子形成氢键，进入到甲烷的水化层中。另外，我们也发现甲醇能够极大影响三元水环聚集体的形成。基于以上分析，甲醇的抑制能力可以通过调节其与水分子形成氢键的能力进行控制。因此，我们通过调整甲醇羟基上的氧原子和氢原子的电荷大小，改变其与水分子形成氢键的能力。如图 2-9-A-C 所示，相比于原来的甲醇（OC，黑色柱和曲线）而言，甲醇羟基的氧原子和氢原子电荷的绝对值都增加了 0.52 e（EC，蓝色柱和曲线），其形成氢键的平均数目从 1.43 个增加到了 1.80 个，

而且氢键寿命从 0.062 ns 增加到超过 0.100 ns，暗示甲醇的氢键形成能力被增强。如图 2-9C 所示，电荷被增强的甲醇能够有效减少水合物中水分子的数量，表明甲醇的抑制水合物形成的效率有所提高。当我们把甲醇羟基的氧原子和氢原子的电荷都减少 0.31 e（RC，红色柱和曲线）时，甲醇的氢键寿命有所缩短，并且导致水合物形成的数量有所增加。总体而言，研究结果表明甲醇抑制水合物的效率可以通过调节其与水分子形成氢键的能力进行控制。

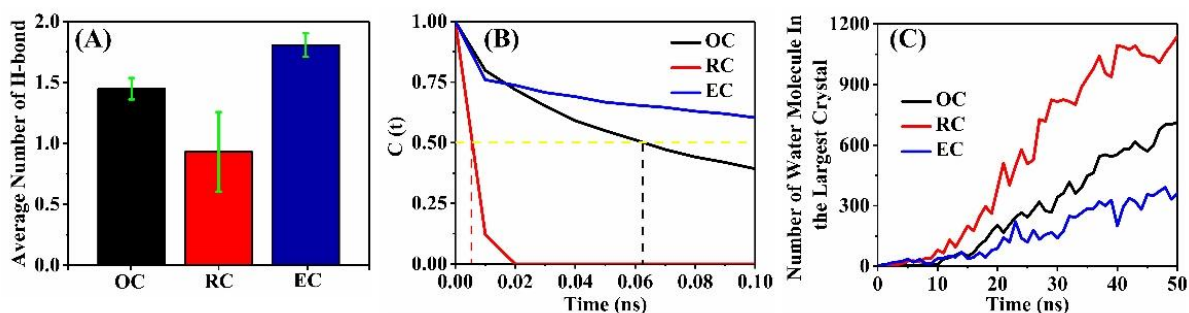


图 2-9 (A)甲醇与水分子形成氢键的平均数量。OC、RC 和 EC 分别表示甲醇羟基的电荷不变、减少和增强。(B)不同性质甲醇体系中甲醇羟基与甲烷水化层水分子形成氢键的 $c(t)$ 值。(C)不同性质甲醇体系中水合物最大晶核内水分子数量随时间的变化

Figure 2-9 (A) The average number of hydrogen bonds formed between methanol and water molecules. OC, RC and EC indicate that the charge of methanol hydroxyl group remains unchanged, decreases and increases. (B) $c(t)$ value of hydrogen bond formed between methanol hydroxyl and water molecules of methane hydration layer in methanol system with different properties. (C)Change of the number of water molecules in the maximum crystal nucleus of hydrate with time in methanol systems with different properties

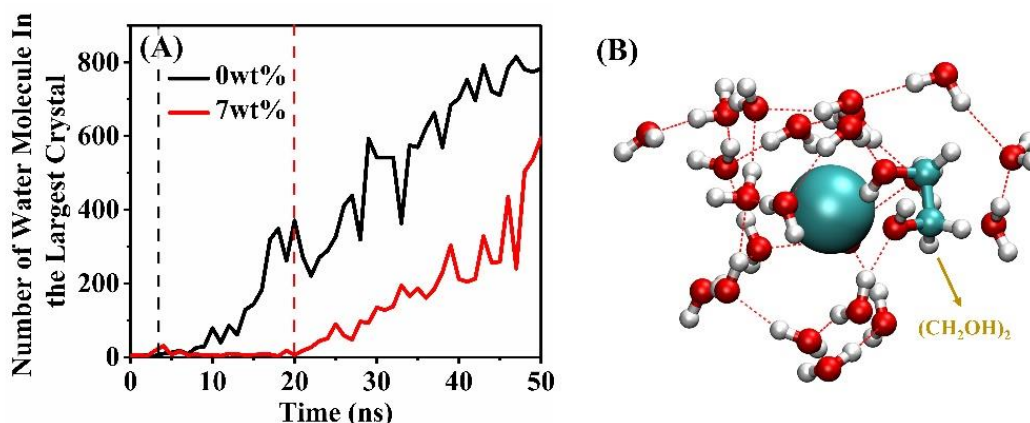


图 2-10 (A)乙二醇浓度为 0wt%和 7wt%体系中最大水合物晶核内水分子数量随时间的变化，虚线表示成核时间。(B)乙二醇与甲烷水化层作用的相貌，红色的虚线表示氢键

Figure 2-10 (A) The number of water molecules in the largest hydrate crystal nucleus in the system with glycol concentration of 0wt% and 7wt% changes with time, and the dotted line represents the nucleation time. (B) The appearance of the interaction between ethylene glycol and methane hydration layer. The red dotted line indicates the hydrogen bond

同时，我们发现以上提出的甲醇对水合物的抑制机制也适用于其它常见的热力学抑制剂，比如乙二醇。如图 2-10-A 所示，乙二醇延长了水合物成核的诱导时间，这与乙二

醇在甲烷水化层内形成的氢键密切相关（如图 2-10-B），这进一步会导致水合物关键结构的形成和液相中甲烷的聚集过程。总而言之，此抑制机制具有一定的普适性，能够指导新型水合物抑制剂的设计，比如通过化学修饰或添加合适的化学试剂增强抑制剂与甲烷水化层的氢键作用能力。

2.5 本章小结

本章通过分子动力学模拟方法研究甲醇对水合物成核动力学的影响，研究结果表明随着甲醇浓度的提高，其对水合物的抑制程度也逐渐提升。这是由于甲醇的羟基与甲烷水化层中的水分子形成的氢键，并且伴有甲醇的甲基与甲烷自身的范德华力的辅助作用，两者促进了甲醇进入到甲烷的水化层中，并产生如下影响：i)减少甲烷水化层中水分子数量，并破坏了甲烷水化层的水结构，削弱了三元水环聚集体的形成能力；ii)阻碍溶剂化甲烷对的形成，减少了甲烷水化层之间的有效压缩过程。根据以上研究结果，甲醇能够从热力学和动力学两个方面影响水合物成核过程，并且可以通过调控甲醇与水分子的氢键形成能力，控制其抑制水合物形成的效率。总之，我们的研究对有效的水合物动力学抑制剂的设计具有理论指导意义。

第 3 章 氯化钠影响水合物成核机理

氯化钠作为一种水合物热力学抑制剂，在热力学方面与甲醇发挥相似的作用，即改变水合物形成的相平衡条件^[51]，从而有效抑制水合物的形成。一些研究发现氯化钠可以替换水合物笼子中的水分子，破坏水合物笼子结构^[75-76]，并且延长了水合物成核的诱导时间^[77]，我们定义诱导时间为体系中水合物晶核开始出现的时刻。这些结果说明氯化钠对水合物成核过程不仅有热力学作用，还会产生一定的动力学作用，相关研究结果^[77]也表明可能是由于钠离子和氯离子的疏水作用导致能够形成水合物的水分子数量减少。最近的水合物成核研究^[40]结果发现甲烷水化层压缩/脱落过程中产生的关键水合物结构是水合物成核的驱动力，因此，需要进一步研究氯化钠如何影响这些关键水合物结构形成的微观过程。

3.1 模拟设置

本章采用分子动力学模拟方法研究氯化钠对甲烷水合物成核的影响，建立氯化钠-水-甲烷模型，体系的温度和压力分别为 270 K、500 bar，所选取氯化钠的质量浓度分别为 0wt%、1wt%、5wt%、10wt%、15wt%、20wt%和 50wt%，所有体系中均含有 2884 个水分子和 285 个甲烷分子，图 3-1 展示了三种氯化钠浓度体系的初始模型。

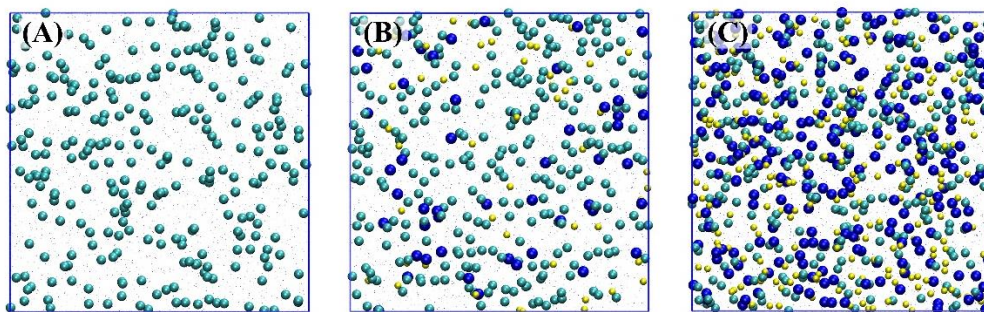


图 3-1 分别含有(A)0wt%、(B)5wt%和(C)20wt%氯化钠浓度的初始模型。青色、黄色和蓝色球分别代表甲烷分子、钠离子和氯离子

Figure 3-1 Initial models containing (A) 0wt%, (B) 5wt% and (C) 20wt% sodium chloride concentrations, respectively. Cyan, yellow and blue spheres represent methane molecules, sodium ions and chloride ions, respectively

分子动力学模拟所使用的软件是 Gromacs^[129-130]，并使用蛙跳算法^[131]积分运动方程，所使用的时间步长为 1 fs，所有方向都应用了周期性边界条件。在使用最速下降法^[132]进行能量最小化之后，进行 NPT 系宗进行分子动力学模拟，模拟过程的温度控制使用 Nose-Hoover 控温器^[133]，所使用的时间常数为 1 ps，压力控制使用 Berendsen 控压器^[134]，所使用的时间常数为 0.1 ps。表 3-1 列举了所采用力场模型的 Lennard-Jones 参数和原子

电荷, 水分子采用的是 TIP4P/Ice 模型^[135], 甲烷采用的是 OPLS 联合原子力场^[136], 氯化钠的力场参数来自于相关文献^[150], 并且已经被成功应用于水合物的研究中^[75]。不同原子之间的相互作用参数由 Lorentz-Berthelot 混合规则所决定, 使用 LINCS 算法^[146]维持刚性分子的几何结构, Ewald 求和算法^[147]被用来计算长程静电相互作用, 短程相互作用的截断值为 10 Å。利用二面角有序参数 (DHOP)^[151]识别水合物晶核内部的水分子, 氢键由两个判据决定: $R_{oo} < 3.5 \text{ Å}$ 和 $\angle HOO = 30^\circ$, 其中 R_{oo} 代表两个相邻水分子的氧原子之间的距离, $\angle HOO$ 代表这两个水分子的氧原子形成的矢量和其中一个水分子氢氧键的矢量之间形成的夹角。

表 3-1 水、甲烷和氯化钠的 Lennard-Jones 相互作用参数和原子电荷

Table 3-1 Lennard-Jones interaction parameters and atomic charges of water, methane and sodium chloride

Molecule\Atom		Mass	Charge q(e)	σ (nm)	ϵ (kJ/mol)
H ₂ O ^a	OW	15.9994	0.0	0.31668	0.88211
	HW	1.0080	0.5897	0.0	0.0
	MW	0.0	-1.1794	0.0	0.0
CH ₄	C	16.0426	0.0	0.37300	1.230096
NaCl	Na	22.9900	1.0000	0.26378	0.5438
	Cl	35.4530	-1.0000	0.49388	0.4184

^aTIP4P/Ice water model.

3.2 氯化钠影响水合物成核动力学规律

我们进行七组分子动力学模拟研究氯化钠对甲烷水合物成核的影响, 如图 3-2-A 展示了各个氯化钠浓度体系中水合物形貌随时间的演变, 当氯化钠浓度低于 10wt% 时, 水合物能够成核并生长, 当氯化钠浓度高于 10wt% 时, 在模拟时间内, 并没有发现水合物的形成。我们也统计了最大水合物晶核内水分子和甲烷分子的数量随时间的变化情况 (如图 3-2-B-C 所示), 图中表明当氯化钠的质量浓度低于 10wt% 时, 随着氯化钠质量浓度的增加, 水合物成核诱导时间被逐渐延长, 我们定义水合物中水分子/甲烷分子数量开始从零增加的时刻为成核诱导时间 (如图 3-2-B-C 虚线所示); 当氯化钠的质量浓度大

于 10wt% 时，水合物成核被完全抑制。上述模拟结果表明随着氯化钠浓度的提高，水合物成核变得越来越困难。

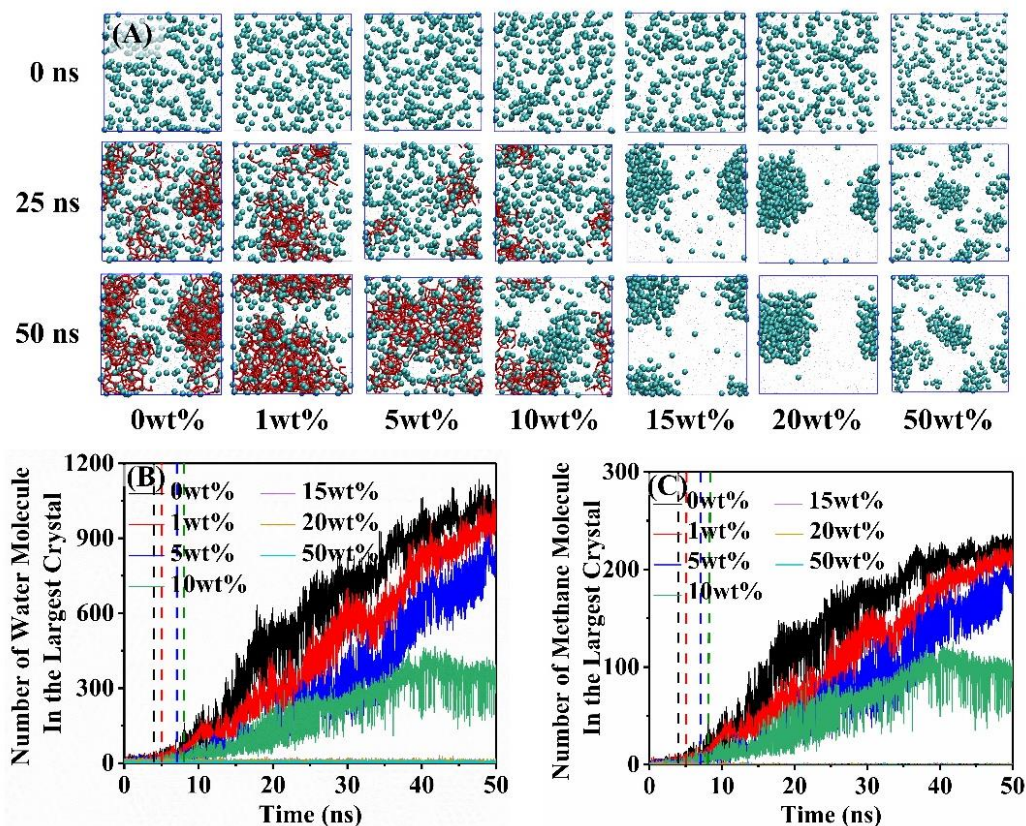


图 3-2 (A)含不同氯化钠质量浓度体系水合物形貌随时间的演变。青色的球表示甲烷分子，蓝色的点表示水分子的氧原子，红色的线段构成的网络结构表示水合物结构。(B)最大水合物晶核中水分子数量随时间的变化。(C)最大水合物晶核中甲烷分子数量随时间的变化

Figure 3-2 (A) Evolution of hydrate morphology with time in systems containing different sodium chloride concentrations. The cyan sphere represents the methane molecule, the blue dot represents the oxygen atom of the water molecule, and the network structure formed by the red line segment represents the hydrate structure. (B) The number of water molecules in the largest hydrate crystal nucleus changes with time. (C) Change of the number of methane molecules in the largest hydrate crystal nucleus with time

3.3 氯化钠影响水合物成核动力学机制

3.3.1 氯化钠的水化能力

我们选取 5wt% 浓度的氯化钠体系作为研究对象，图 3-3-A 展示了不同时刻下水合物出现的位置，我们发现水合物初始成核所处的位置总是在氯化钠浓度相对较低的地方。进一步，图 3-3-B 统计了氯化钠的两种离子与水合物晶核表面距离的概率分布，钠离子与水合物表面的距离约为 2.6 Å，这和钠离子水化层的大小相当，氯离子与水合物表面的距离约为 3.5 Å，这与氯离子的水化层的大小也相当，上述结果说明氯化钠作为抑制剂影响的区域在其水化层的范围内。

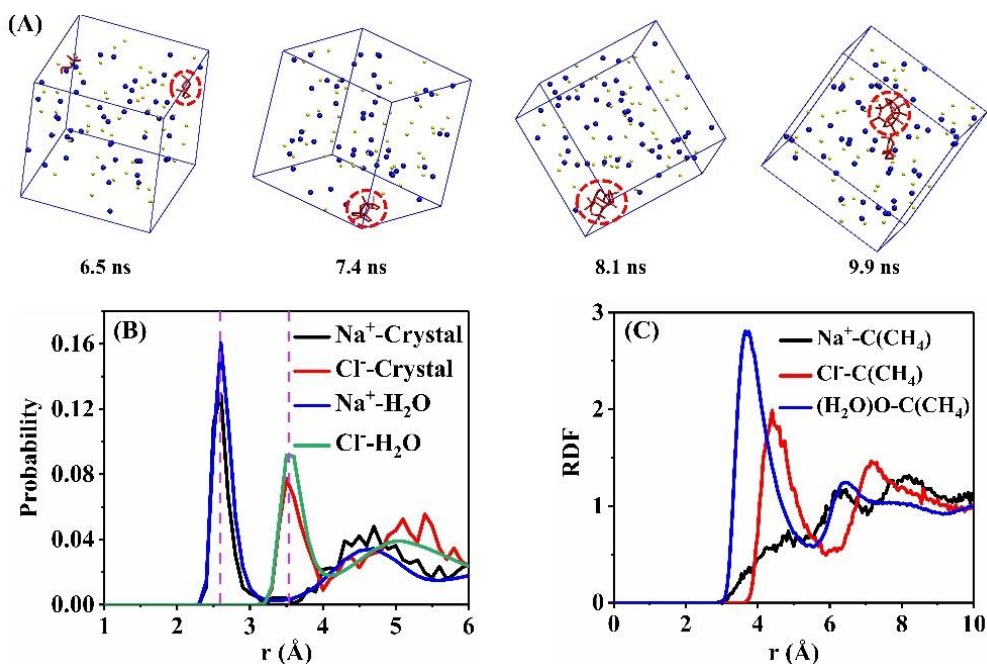


图 3-3 含 5wt% 氯化钠浓度体系。(A) 水合物初始成核阶段, 不同时刻水合物的位置。红色虚线框内的为水合物, 黄色的球表示钠离子, 蓝色的球表示氯离子。(B) 钠离子(黑色)和氯离子(红色)与晶核表面距离的概率分布, 钠离子(蓝色)和氯离子(绿色)与水分子距离的概率分布。(C) 钠离子(黑色)、氯离子(红色)和水分子(蓝色)与甲烷分子的径向分布函数

Figure 3-3 System containing 5wt% sodium chloride concentration. (A) At the initial nucleation stage of hydrate, the position of hydrate at different times. Hydrates are shown in the red dashed box, sodium ions are shown in the yellow ball, and chloride ions are shown in the blue ball. (B) The probability distribution of the distance between sodium ion (black) and chloride ion (red) and the surface of crystal nucleus, and the probability distribution of the distance between sodium ion (blue) and chloride ion (green) and water molecules. (C) Radial distribution function of sodium ion (black), chloride ion (red), water molecule (blue) and methane molecule

由于氯化钠有限的作用范围, 所以氯化钠可能对其水化层以外的甲烷分子和水分子的影响较小, 依据最新的成核理论提出的甲烷水化层压缩/脱落机制, 甲烷水化层的挤压/碰撞过程对于水合物成核事件的发生是十分重要的, 因此, 接下来我们分析氯化钠与甲烷水化层的相互作用。如图 3-3-C 所示, 我们计算了氯化钠与甲烷分子之间的径向分布函数, 可以看到甲烷与水分子径向分布函数第一个峰的位置(水化层)大约在 $3.8 \text{ \AA}$, 钠离子距离甲烷分子水化层为 $3 \text{ \AA}$ 左右, 而氯离子距离甲烷水化层较近(图 3-4-A), 因此氯离子对甲烷水化层的影响可能比钠离子要强一点。进一步, 我们统计了甲烷水化层附近的氯离子数量, 如图 3-4-B 所示, 结果表明甲烷水化层附近的氯离子数量非常少, 并且低于 20wt% 氯化钠浓度体系中, 甲烷水化层附近的氯离子平均数量不足一个, 而当氯化钠浓度增加到 50wt% 时, 甲烷水化层附近的氯离子数量仅仅达到两个左右。上述结果说明氯化钠可能不是直接与甲烷水化层产生作用, 同时也暗示由于氯离子在甲烷水化层内的存在, 可能会导致其参与到水合物的形成过程中。

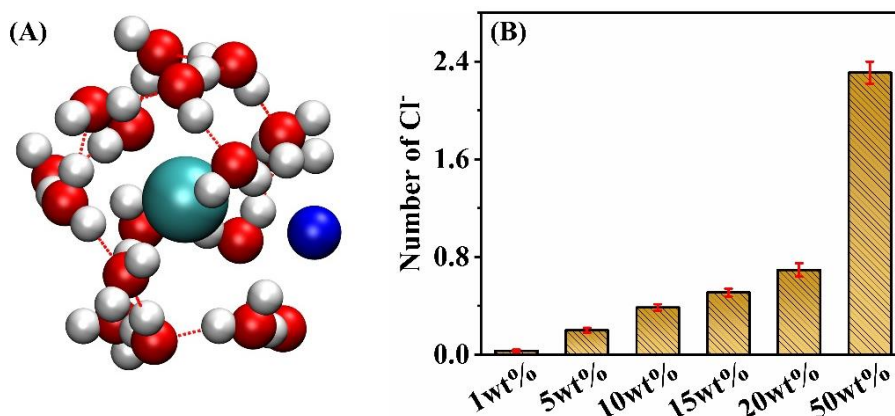


图 3-4 (A)含 5wt%氯化钠浓度体系中甲烷水化层的形貌，蓝色的球代表氯离子，青色的球代表甲烷分子，红色和白色的球分别代表水分子的氧原子和氢原子。(B)不同氯化钠浓度体系中甲烷水化层附近氯离子的平均数量，红色的线段代表误差棒

Figure 3-4 (A) The morphology of the methane hydration layer in the system containing 5wt% sodium chloride concentration. The blue ball represents chloride ion, the cyan ball represents methane molecule, and the red and white balls represent oxygen atoms and hydrogen atoms of water molecule respectively. (B) The average number of chloride ions near the methane hydration layer in the system with different sodium chloride concentrations, and the red line segment represents the error bar

已有研究^[75]表明氯化钠的离子具有较强的水化能力，因此氯化钠的存在可能会影响液态自由水（非离子水化层的水）的数量，因此，接下来我们探究氯化钠与水分子的相互作用。如图 3-5-A 所示，我们计算了氯化钠的两个离子和甲烷分子分别与水分子的径向分布函数，可以看到钠离子和氯离子与水分子径向分布函数的第一个峰都要比甲烷分子与水分子的径向分布函数的第一个峰高，这意味着钠离子和氯离子水化层内的水分子数量要比甲烷水化层内的水分子数量多，即钠离子和氯离子的水化能力要强于甲烷分子。

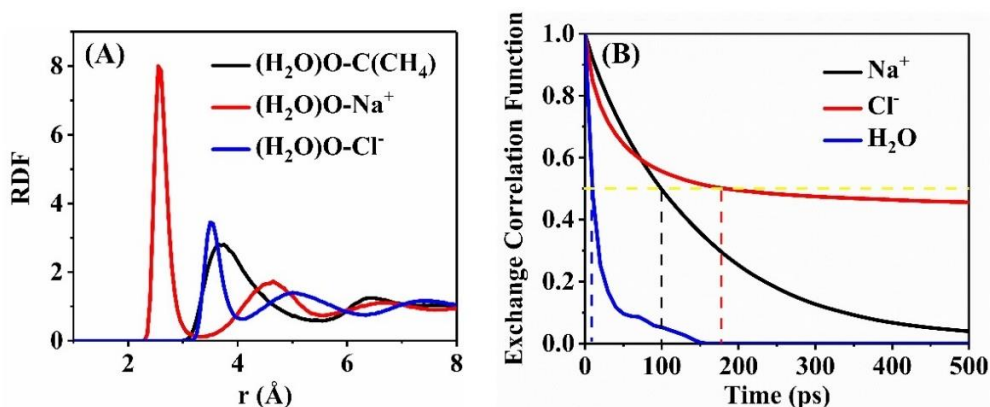


图 3-5 含 5wt%氯化钠浓度体系。(A)钠离子(红色)、氯离子(蓝色)和甲烷分子(黑色)与水分子的径向分布函数。(B)钠离子(黑色)、氯离子(红色)和水分子(蓝色)的水化层内水分子与液相水分子的交换相关函数

Figure 3-5 System containing 5wt% sodium chloride concentration. (A) The radial distribution function of sodium ion (red), chloride ion (blue) and methane molecule (black) and water molecule. (B) Exchange correlation function of water molecules and liquid water molecules in the hydration layer of sodium ion (black), chloride ion (red) and water molecule (blue)

进一步，我们计算钠离子和氯离子水化层内水分子的交换关联函数 $C_{ex}(t)$ ，用来描述离子对水分子的束缚能力， $C_{ex}(t)$ 的公式如下：

$$C_{ex}(t) = \frac{\langle \sum_{i=1}^{N_{hyd}} b_i(t_0+t) \cdot \sum_{i=1}^{N_{hyd}} b_i(t_0) \rangle}{\langle \sum_{i=1}^{N_{hyd}} b_i(t_0) \cdot \sum_{i=1}^{N_{hyd}} b_i(t_0) \rangle} \quad (3-1)$$

其中 $b_i(t_0)$ 是1或0表示第*i*个水分子在或者不在离子的水化层中。

如图 3-5-B 所示，我们发现钠离子和氯离子对水分子的束缚能力都要强于水分子的，其中钠离子水化层中水分子交换的半寿命约为 100 ps，氯离子水化层中水分子交换的半寿命约为 180 ps，远远超过了水分子水化层中水分子交换的半寿命（约 8 ps），这个结果说明氯离子对水分子束缚的能力强于钠离子。

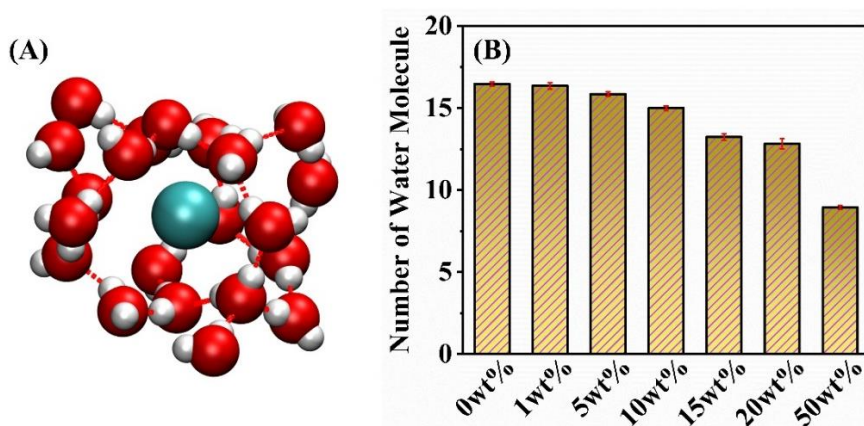


图 3-6 (A)含 5wt%氯化钠浓度体系中甲烷水化层形貌，红色的虚线代表氢键，青色的球代表甲烷分子，红色和白色的球分别代表水分子的氧原子和氢原子。(B)不同氯化钠浓度体系中甲烷水化层内的水分子的平均数量，红色的短线代表误差棒

Figure 3-6 (A) The morphology of the methane hydration layer in the system containing 5wt% sodium chloride concentration, the red dotted line represents the hydrogen bond, the cyan sphere represents the methane molecule, and the red and white spheres represent the oxygen and hydrogen atoms of the water molecule respectively. (B) The average number of water molecules in the methane hydration layer in the system with different sodium chloride concentrations. The red short line represents the error bar

3.3.2 氯化钠破坏甲烷水化层结构

由于钠离子和氯离子具有较强的水化能力，因此可能与甲烷的水化层竞争液相自由水分子，最新的水合物成核研究^[40]表明甲烷水化层的挤压/碰撞过程对于水合物成核事件的发生是十分重要的，接下来我们研究氯化钠对甲烷水化层（图 3-6-A）的影响。如图 3-6-B 所示，我们统计了不同氯化钠浓度体系内甲烷水化层内水分子的平均数量，结果发现随着氯化钠浓度的提高，甲烷水化层内水分子的数量呈现递减的趋势，这可能是由于钠离子和氯离子具有较强的水化作用，与甲烷竞争液相内的水分子，导致甲烷周围水分子数量有所减少。然而甲烷水化层内的水分子数量对于水合物成核是十分重要的，

因此，氯化钠强水化作用间接引起甲烷水化层内水分子数量的减少，会对水合物成核产生较大影响。

依据最近的水合物成核研究^[40]提出的水化层压缩/脱落机制，甲烷水化层碰撞过程中产生的三元水环聚集体（TWRA）是水合物成核的重要驱动力，三元水环聚集体是由三个水环组成的结构，其可以被定义为 $i-j-k$ ，表示三元水化中有 i 个五元水环、 j 个六元水环和 k 个七元水环，比如 1-1-1（图 3-7-A）代表三元水环聚集体中有一个五元水环、一个六元水环和一个七元水环，其中由 p 个水分子构成的水环就是 p 元水环。由于甲烷水化层内水分子数量的减少，其可能对三元水环聚集体的形成产生影响，其中 1-2-0、2-0-1、2-1-0 和 3-0-0 四种三元水环聚集体对水合物成核事件的发生是最为关键的，因此接下来我们分析氯化钠对这四种三元水环聚集体形成的影响。如图 3-7-B 所示，我们分别统计了不含氯化钠和含有 5wt% 氯化钠浓度的体系，我们发现当含有 5wt% 氯化钠时，1-2-0、2-1-0 和 3-0-0 三元水环聚集体的数量都有所减少，2-0-1 三元水环聚集体的数量有所增加，上述结果表明氯化钠能够干扰这些重要三元水环聚集体的形成，从而延长水合物的成核诱导时间。

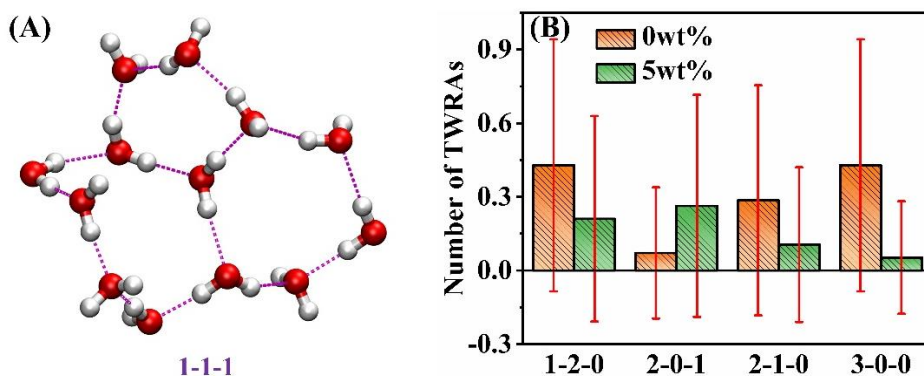


图 3-7 (A) 1-1-1 三元水环聚集体结构示意图，紫色的虚线表示水分子之间形成的氢键，红色表示水分子的氧原子，白色表示水分子的氢原子。(B) 含 0wt% (橙色) 和 5wt% (绿色) 氯化钠浓度体系三元水环聚集体的数量，红色的短线代表误差棒

Figure 3-7 (A) 1-1-1 Schematic diagram of ternary water ring aggregate structure. The purple dotted line represents the hydrogen bond formed between water molecules, red represents the oxygen atom of water molecules, and white represents the hydrogen atom of water molecules. (B) The number of ternary water ring aggregates in the system containing 0wt% (orange) and 5wt% (green) sodium chloride concentration, and the red short line represents the error bar

3.3.3 氯化钠影响甲烷扩散

甲烷水合物成核与甲烷分子的动态性质也息息相关，因此，接下来我们研究氯化钠对甲烷分子扩散能力的影响。如图 3-8-A 所示，我们计算了所选取氯化钠浓度体系内甲烷分子的均方位移（MSD），甲烷的扩散速度与其曲线斜率呈正相关。我们发现当氯化钠浓度低于 15wt% 时，随着氯化钠浓度的提高，甲烷分子的扩散速度有所增加，这可能

是由于氯化钠的强水化作用，竞争了更多的液相自由水分子，使得甲烷分子水化层内水分子数目有所减少，而甲烷分子的移动会带动周围的水化层结构，水化层内水分子数目的降低有利于甲烷分子的扩散，如图 3-8-B 所示，我们也发现甲烷分子的扩散能力比钠离子和氯离子的扩散能力都要高。Zhang 等人^[152]表明水合物成核需要客体分子的扩散能力有所降低，所以氯化钠的存在导致甲烷分子扩散能力的提高可能不利于水合物成核事件的发生。当氯化钠浓度达到 20wt% 时，随着氯化钠浓度的提高，甲烷分子的扩散能力随之降低，这也许是由于氯化钠数量过多，并且钠离子和氯离子的扩散能力较低（图 3-8-B），产生了“空间位阻”效应，阻碍了甲烷分子的扩散，然而由于甲烷水化层内水分子数量的减少（图 3-6-B），干扰了三元水环聚集体的形成，抑制了水合物的成核。

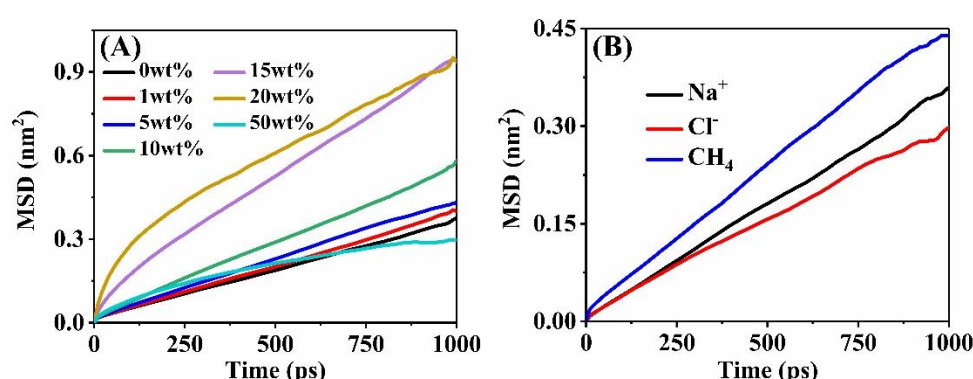


图 3-8 (A)水合物成核之前含 0wt%(黑色)、1wt%(红色)、5wt%(蓝色)、10wt%(绿色)、15wt%(紫色)、20wt%(金黄色)和 50wt%(浅蓝色)氯化钠浓度体系内甲烷的均方位移。(B)含 5wt%氯化钠浓度体系中钠离子(黑色)、氯离子(红色)和甲烷分子(蓝色)的均方位移

Figure 3-8 (A) The mean square shift of methane in the system containing 0wt% (black), 1wt% (red), 5wt% (blue), 10wt% (green), 15wt% (purple), 20wt% (golden yellow) and 50wt% (light blue) sodium chloride before hydrate nucleation. (B) Mean square shift of sodium ion (black), chloride ion (red) and methane molecule (blue) in the system containing 5wt% sodium chloride concentration

3.4 验证氯化钠动力学抑制机制

由上述研究可知，氯化钠能够干扰水合物三元水环聚集体的形成能力，并且影响甲烷的扩散能力，这与氯化钠的水化能力息息相关，这表明我们可以通过改变氯化钠的水化能力调控水合物的形成。接下来我们通过改变钠离子和氯离子的电荷大小，对氯化钠自身的水化能力进行调控。我们分别把钠离子和氯离子的电荷增加到 1.5 e，如图 3-9-A-B 的红色曲线所示，我们发现钠离子和氯离子的水化能力有所提高，并且能够延长水合物成核的诱导时间（如图 3-9-C 所示）。即增加了氯化钠自身的抑制能力。同时，我们也将钠离子和氯离子的电荷都减少到 0.6 e，如图 3-9-A-B 所示，我们发现钠离子和氯离子的水化能力有所降低，并且缩短了水合物成核所需的诱导时间，表明此时的氯化钠抑制能力被削弱。上述结果表明我们可以通过改变氯化钠自身的水化能力对水合物形成过程

进行有效调控，这为新型水合物抑制剂的开发提供了理论基础。

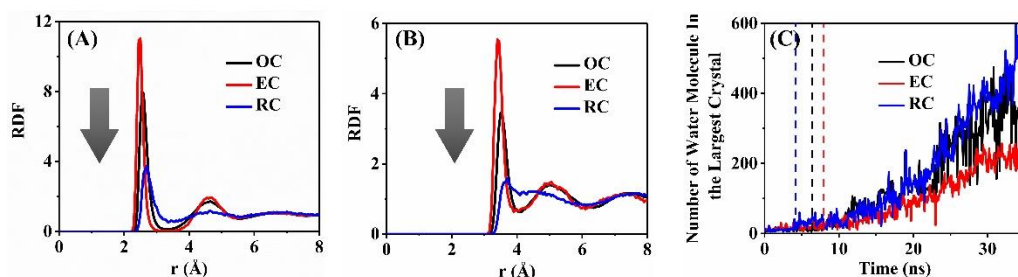


图 3-9 OC 表示氯化钠电荷没有改变(黑色曲线), EC 表示氯化钠电荷增加(红色曲线), RC 表示氯化钠电荷减少(蓝色曲线)。(A)钠离子和(B)氯离子的径向分布函数。(C)水合物最大晶核内水分子数目随时间的变化, 虚线表示水合物成核诱导时间

Figure 3-9 OC indicates that the charge of sodium chloride does not change (black curve), EC indicates that the charge of sodium chloride increases (red curve), and RC indicates that the charge of sodium chloride decreases (blue curve). (A) Radial distribution function of sodium ion and (B) chloride ion. (C) The number of water molecules in the maximum crystal nucleus of hydrate changes with time, and the dotted line indicates the nucleation induction time of hydrate

3.5 本章小结

本章通过分子动力学模拟方法研究氯化钠影响水合物成核的微观机制, 研究结果表明当氯化钠质量浓度高于 15wt% 时, 在模拟时间内没有观察到水合物的形成。另外, 我们发现随着氯化钠浓度的提高, 水合物成核诱导时间也逐渐被延长, 这主要是由于氯化钠自身的强水化作用间接影响了甲烷分子, 这对水合物成核过程产生以下影响: i) 干扰了甲烷水化层挤压/碰撞过程三元水环聚集体的形成, 抑制了水合物的成核; ii) 影响了甲烷分子的扩散能力, 当氯化钠浓度低于 15wt% 时, 氯化钠加速了甲烷的扩散速度, 当氯化钠浓度增加到 20wt% 以上时, 氯化钠降低了甲烷的扩散速度。这些影响从根本上抑制了水合物的成核, 我们进一步通过改变氯化钠自身的水化能力调控了水合物成核的快慢, 这对新型水合物抑制剂结构的开发设计具有理论指导意义, 即增强抑制剂的水化能力或者进行抑制剂复配。

第4章 抗冻蛋白影响水合物生长机理

上述的甲醇和氯化钠都是工程上常用于水合物防治的热力学抑制剂，目前，由于热力学抑制剂的用量高达 60wt%，增加了使用成本，而且对环境造成一定的污染，所以迫切需要新型绿色的低剂量水合物抑制剂代替传统的热力学抑制剂。近年来，抗冻蛋白作为一种潜在的低剂量抑制剂，其能够抑制水合物的形成，相关研究^[78]表明抗冻蛋白对水合物的抑制效果强于动力学抑制剂 PVP，并且抗冻蛋白本身具有一定的生物可降解性，使其能够满足下一代工业抑制剂使用的需求。抗冻蛋白含有不同亲/疏水性质的氨基酸，另外，由甲醇和氯化钠对水合物成核/生长的作用机制可知，甲醇羟基的亲水性和氯化钠的水化能力对它们的抑制能力有重要贡献，因此，氨基酸的亲/疏水性质对抗冻蛋白的抑制性能有重要影响。

抗冻蛋白又称不冻蛋白、冰结构蛋白，其能够阻碍冰的形成，所以可以保证一些极地鱼在零下温度环境中生存^[80]，目前关于抗冻蛋白的抗冰机制研究较多，并且基于吸附机制提出了以下吸附假设：氢键作用^[104]、疏水基团作用^[92]和抗冻蛋白聚集^[109]。然而关于抗冻蛋白抑制水合物的形成研究相对较少，相关实验研究^[113]表明抗冻蛋白能够阻碍水合物的形成，并且干扰水合物的二次成核，然而还有研究人员^[119]发现抗冻蛋白在低浓度条件下，能够促进水合物的形成。抗冻蛋白对水合物的矛盾作用可能来源于我们对其影响机制认识不清晰，需要进一步考察抗冻蛋白对水合物生长的影响效果，剖析抗冻蛋白的作用基团，明确其对水合物生长的作用机制，并考察抗冻蛋白亲/疏水性质对其抑制性能的影响规律。

4.1 模拟设置

本章采用分子动力学模拟研究抗冻蛋白对甲烷水合物生长的影响，选取结构较为简单的冬季比目鱼体内抗冻蛋白作为研究对象（如图 4-1-A 所示），抗冻蛋白初始构型来源于 X 射线（PDB ID: 1WFA）^[98]。初始体系中放置 $6 \times 3 \times 2$ 的 sI 型水合物晶核，并提供气层作为气源，抗冻蛋白下表面距离水合物晶核上表面距离约为 9 Å（如图 4-1-B-C 所示）。含有和不含有抗冻蛋白体系中液态水分子数目为 2900 个，液相甲烷数目为 74 个，气相甲烷为 900 个。模拟体系首先进行 20 ns 的气泡预平衡，采用的温度和压力分别为 300 K、1 bar，平衡期间固定住水合物中的甲烷分子和抗冻蛋白分子，之后保持体系的温度和压力分别为 250 K、650 bar，进行 350 ns 的动力学模拟。

在确定抗冻蛋白吸附基团的过程中，为了节约计算时间，我们没有为水合物生长提

供气源，而是让抗冻蛋白自由吸附在初始水合物表面，如图 4-2 所示，抗冻蛋白下表面的位置距离水合物上表面约为 5 Å。我们将模拟时间设置为 100 ns，温度和压力分别为 250 K、650 bar。

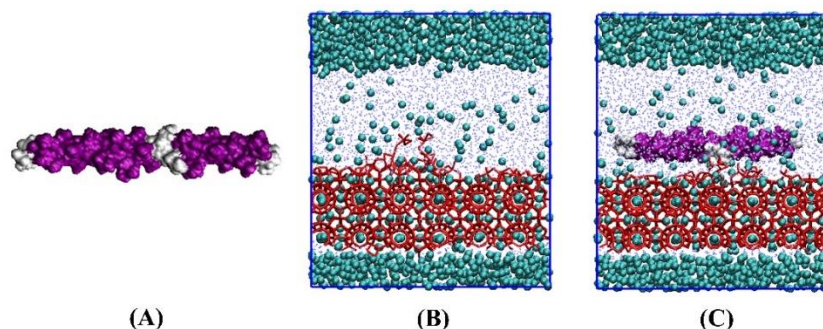


图 4-1 (A)冬季比目鱼抗冻蛋白。预平衡后(B)不含有和(C)含有抗冻蛋白的模拟体系，青色的球表示甲烷，蓝色的点表示水分子的氧原子，红色的线条表示水合物中的氢键网络结构

Figure 4-1 (A) Winter flatfish antifreeze protein. After pre-equilibrium, (B) without and (C) with antifreeze protein in the simulation system. The cyan sphere represents methane, the blue dot represents the oxygen atom of water molecule, and the red line represents the hydrogen bond network structure in the hydrate

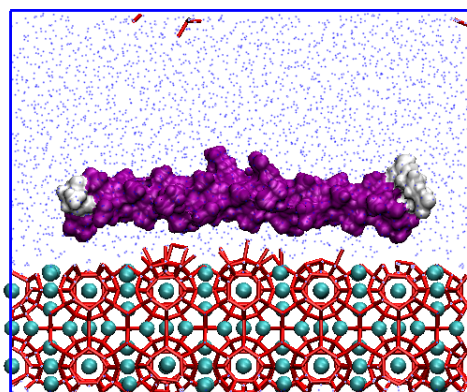


图 4-2 含有抗冻蛋白体系，青色的球表示甲烷分子，蓝色的点表示液相水分子的氧原，红色的线段表示水合物的氢键网络结构

Figure 4-2 Containing antifreeze protein system, the cyan sphere represents methane molecule, the blue dot represents the oxygen source of liquid phase water molecule, and the red line segment represents the hydrogen bond network structure of hydrate

研究采用 Gromacs 安装包^[129-130]进行分子动力学模拟，并使用蛙跳算法^[131]积分运动方程，所使用的时间步长为 1 fs，所有方向都应用了周期性边界条件。在使用最速下降法^[132]进行能量最小化之后，进行 NPT 系宗进行分子动力学模拟，模拟过程的温度控制使用 Nose-Hoover 控温器^[133]，所使用的时间常数为 1 ps，压力控制使用 Berendsen 控压器^[134]，所使用的时间常数为 0.1 ps。表 4-1 列举了所采用力场模型的 Lennard-Jones 参数和原子电荷，水分子采用的是 TIP4P/Ice 模型^[135]，甲烷采用的是 OPLS 联合原子力场^[136]，抗冻蛋白分子采用的是 CHARMM 力场^[153]。不同原子之间的相互作用参数由

Lorentz-Berthelot 混合规则所决定,使用 LINC6 算法^[146]维持刚性分子的几何结构,Ewald 求和算法^[147]被用来计算长程静电相互作用,短程相互作用的截断值为 10 Å。利用二面角有序参数 (DHOP) ^[151]识别水合物晶核内部的水分子,氢键由两个判据决定: $R_{oo} < 3.5 \text{ Å}$ 和 $\angle HOO = 30^\circ$, 其中 R_{oo} 代表两个相邻水分子的氧原子之间的距离, $\angle HOO$ 代表这两个水分子的氧原子形成的矢量和其中一个水分子氢氧键的矢量之间形成的夹角。

表 4-1 水、甲烷和氯化钠的 Lennard-Jones 相互作用参数和原子电荷

Table 4-1 Lennard-Jones interaction parameters and atomic charges of water, methane and sodium chloride

Molecule\Atom		Mass	Charge q(e)	σ (nm)	ϵ (kJ/mol)
H ₂ O ^a	OW	15.9994	0.0	0.31668	0.88211
	HW	1.0080	0.5897	0.0	0.0
	MW	0.0	-1.1794	0.0	0.0
CH ₄	C	16.0426	0.0	0.37300	1.230096

^aTIP4P/Ice water model.

4.2 抗冻蛋白影响水合物生长效果

本章研究抗冻蛋白对水合物生长的影响,采用的是气-液两相生长模型,为了排除抗冻蛋白自身结构的因素,我们将不含有和含有抗冻蛋白的体系分别进行十次计算模拟,保证每次抗冻蛋白初始朝向水合物的面都不同。如图 4-3-A 所示,不含有抗冻蛋白的体系中,水合物在逐渐向上生长,并且到达 350 ns 时,长到了四层左右,然而含有抗冻蛋白的体系中,水合物在 350 ns 期间,大约长到三层就停止生长。进一步,我们统计了水合物晶核中水分子和甲烷分子数目随时间的变化(如图 4-3-B-C 所示),在 25 ns 时间内,含有和不含有抗冻蛋白的体系中,水合物生长速度较为相似,这是因为此时抗冻蛋白还未吸附到水合物晶核表面。25 ns 之后,含有和不含有抗冻蛋白体系中,液相甲烷被耗尽,气相甲烷向液相扩散较慢,导致甲烷不能及时到达水合物晶核表面,因此生长速度相比于 25 ns 之前有所降低,当抗冻蛋白吸附在晶核表面之后,进一步阻碍了甲烷到达水合物晶核表面,导致水合物晶核生长速度相比于不含有抗冻蛋白体系有所降低,并且抗冻蛋白的存在导致水合物由平面生长转变为曲面生长。因此,抗冻蛋白能够有效抑制

水合物的生长过程。

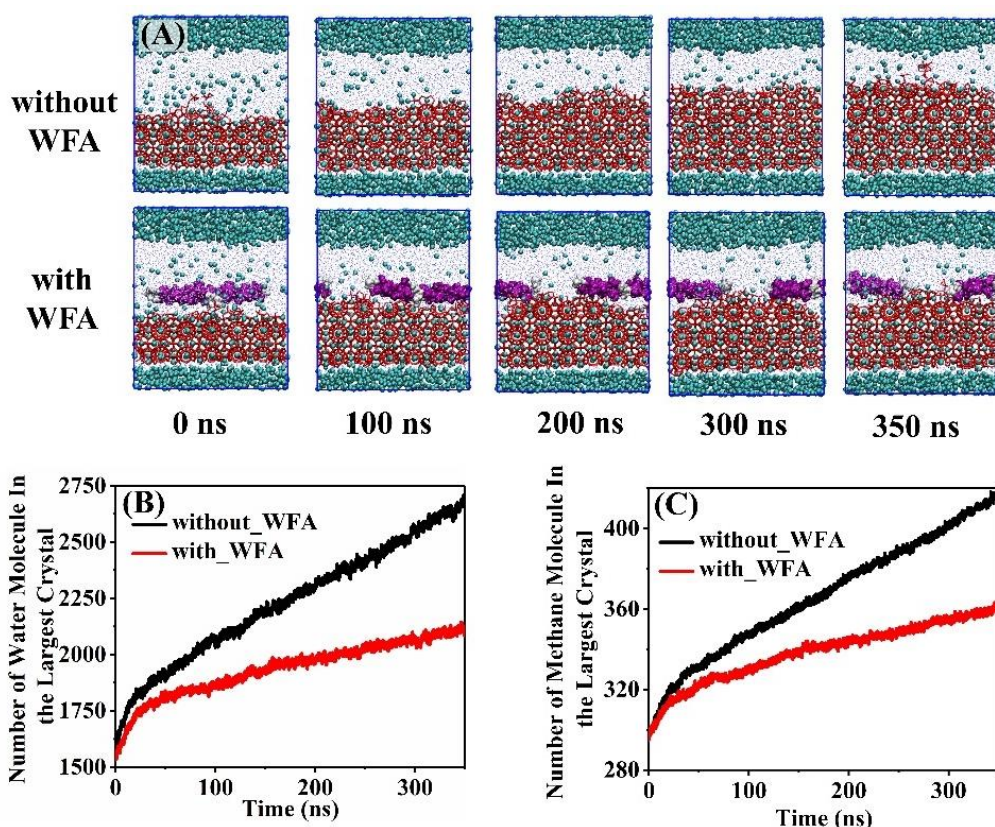


图 4-3 (A)不含有和含有抗冻蛋白体系水合物生长形貌随模拟时间的变化，青涩的球表示甲烷分子，蓝色的点表示水分子的氧原子，红色的线段是水合物内部氢键网络结构。最大水合物晶核内部 (B)水分子和(C)甲烷分子数目随时间的变化

Figure 4-3 (A) The hydrate growth morphology of the system without and containing antifreeze protein changes with the simulation time. The green ball represents the methane molecule, the blue dot represents the oxygen atom of the water molecule, and the red line segment represents the internal hydrogen bond network structure of the hydrate. Change of the number of (B) water molecules and (C) methane molecules in the maximum hydrate crystal nucleus with time

为了更清楚地呈现水合物生长的情况，我们进一步统计了水合物生长过程中抗冻蛋白与水合物中水分子的动态分布（如图 4-4-A 黑色虚线区域内）。我们以抗冻蛋白的质心表示抗冻蛋白所在的位置，并计算 X-Y 轴所在的面为平面，Z 方向的高度约为 10 Å 的体积内水合物水分子的分布，如图 4-4-B 所示，我们发现水合物质心基本在体系的边缘，水合物中水分子概率分布高的区域在体系的中央，颜色越接近红色，表示水合物中水分子数量相对较多，即水合物生长的较为明显。因此，抗冻蛋白所在的区域内，水合物生长较为困难，表明抗冻蛋白能够有效抑制其周围水合物的生长。

4.3 抗冻蛋白影响水合物生长机制

4.3.1 抗冻蛋白的结构变化

我们通过 VMD 可视化工具对抗冻蛋白的吸附过程进行了观察，发现抗冻蛋白的自

身结构会进行一定程度的振动,这种结构的变化可能会对抗冻蛋白的吸附产生一定程度的影响。因此,我们根据抗冻蛋白结构的变化特征,选取抗冻蛋白的三个氨基酸作为角度的三个点,如图 4-5-A 所示,我们分别选取了 1 号、17 号和 37 号氨基酸,氨基酸的编号来自于前人的研究^[120]。进一步,我们统计了三个氨基酸构成的角度 $\angle ABC$ (如图 4-5-B 所示),我们发现抗冻蛋白在吸附之前的过程中,其自身结构会发生一定的变化,可以看到角度变化的范围大约介于 150° 到 180° 之间,并且角度在 170° 左右的概率最大。抗冻蛋白结构的变化可能会引起其吸附状态的变化,甚至影响吸附强度和稳定性,进而影响抗冻蛋白的抑制效果。

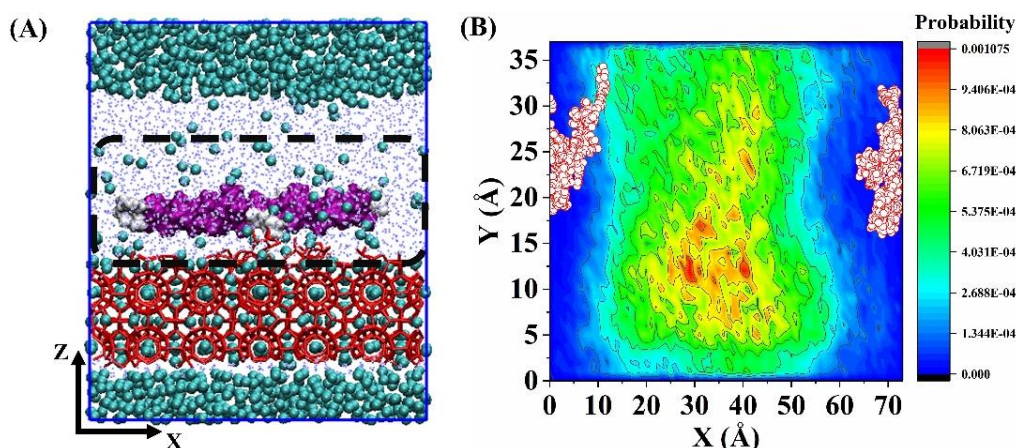


图 4-4 (A)含抗冻蛋白体系模型,青色的球表示甲烷分子,蓝色的点表示水分子的氧原子,红色的线段表示水合物的氢键网络结构。(B)抗冻蛋白质心与水合物晶核的分布关系,白色的点表示抗冻蛋白质心分布,不同深浅颜色表示水合物中水分子的分布概率

Figure 4-4 (A) The model of the system containing antifreeze protein. The cyan sphere represents the methane molecule, the blue dot represents the oxygen atom of the water molecule, and the red line segment represents the hydrogen bond network structure of the hydrate. (B) The distribution relationship between antifreeze protein core and hydrate crystal nucleus. White dots represent the distribution of antifreeze protein core, and different shades of color represent the distribution probability of water molecules in hydrate

4.3.2 抗冻蛋白阻碍传质过程

抗冻蛋白在调整好自身结构之后,会有一些氨基酸吸附在水合物表面,从而达到一种动态稳定吸附结构。如图 4-6-A 所示,我们统计了抗冻蛋白吸附过程中,其自身吸附在水合物表面的原子数目随时间的变化,当抗冻蛋白自身的原子在 $7\text{ \AA}$ 范围内含有超过 12 个水合物中的水分子时,我们认为抗冻蛋白的原子是吸附在水合物表面的(如图 4-6-A 的插图所示),随着模拟时间的进行,我们发现从 200 ns 左右开始,抗冻蛋白吸附原子的数量逐渐升高,这意味着抗冻蛋白逐步吸附在水合物表面,达到一种稳定吸附状态。水合物表面存在大量半笼结构,这些半笼结构一部分含有甲烷分子,我们称之为水合物非空笼子,还有一部分不含有甲烷分子,我们称之为水合物空笼子,如图 4-6-B 所示,

我们发现抗冻蛋白的氨基酸在水合物空笼子中的概率为 87.11%，在水合物非空笼子中的概率为 12.89%，这表明抗冻蛋白偏向结合在水合物空笼结构中。

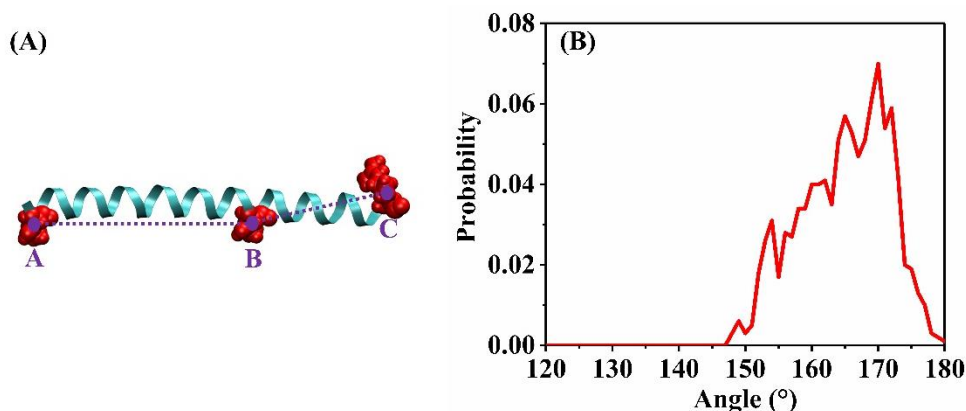


图 4-5 (A)抗冻蛋白角度的选择，其中 A、B 和 C 分别表示 37 号精氨酸、17 号丙氨酸和 1 号天冬氨酸。(B)所选三个氨基酸构成角度的概率分布

Figure 4-5 (A) The selection of antifreeze protein angle, where A, B and C respectively represent arginine 37, alanine 17 and aspartic acid 1. (B) Probability distribution of selected three amino acid composition angles

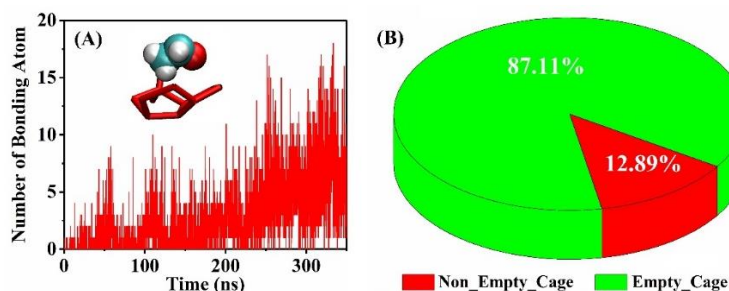


图 4-6 (A)结合过程中抗冻蛋白与水合物表面结合原子的数目随时间的变化，插图表示结合状态。(B)抗冻蛋白的氨基酸结合在水合物表面含有(红色)和不含有(绿色)甲烷分子的笼子的分布概率

Figure 4-6 (A) The number of binding atoms on the surface of antifreeze protein and hydrate changes with time during the binding process, and the illustration shows the binding state. (B) Distribution probability of amino acid binding of antifreeze protein to cages containing (red) and not containing (green) methane molecules on the surface of hydrate

水合物生长过程需要甲烷分子能够及时到达水合物表面，抗冻蛋白在水合物表面的结合可能阻碍了甲烷分子的传质过程，抑制水合物进一步生长。如图 4-7-A 所示，我们计算了抗冻蛋白质心与初始水合物表面之间的距离，我们发现抗冻蛋白的吸附并不是固定的，而是呈现一种阶梯式吸附形态（如图 4-7-A 虚线所示），当抗冻蛋白稳定吸附一段时间之后，抗冻蛋白会随着水合物生长一起移动，然后重新达到一个新的吸附稳定态，表明抗冻蛋白在水合物表面是一种动态吸附。如图 4-7-B 所示，我们进一步统计了每个阶段抗冻蛋白质心周围甲烷分子的密度，在 0-25 ns 期间内，抗冻蛋白周围甲烷分子密度相对较高，此时，水合物生长速度也相对较快（如图 4-3-B-C 所示），接着我们发现随

着时间的推移, 抗冻蛋白周围甲烷分子的密度也有所降低, 并且甲烷分子有向抗冻蛋白靠近的趋势, 这说明抗冻蛋白在水合物表面形成一个天然“屏障”, 阻碍了甲烷分子向水合物表面的传质过程, 因此, 抗冻蛋白的存在抑制了水合物的生长。

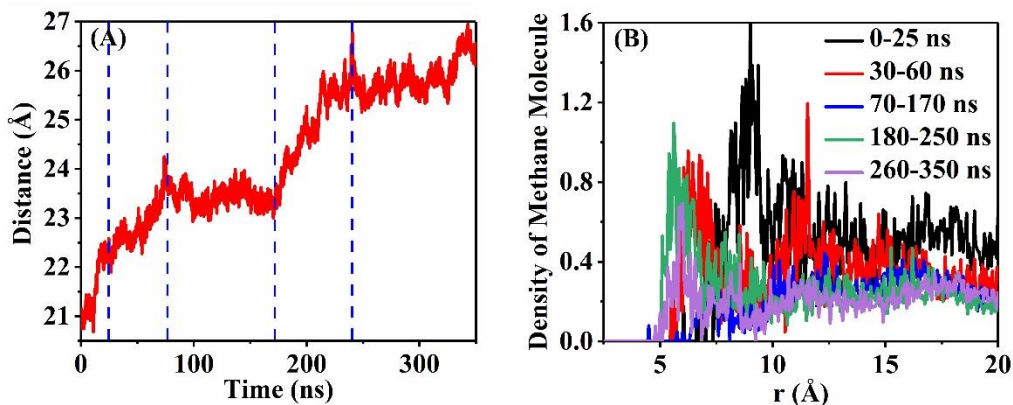


图 4-7 (A)抗冻蛋白质心与水合物初始上表面之间距离随模拟时间的变化, 虚线表示不同的阶段。
(B)不同时间段抗冻蛋白质心周围甲烷分子密度的变化

Figure 4-7 (A) The distance between the antifreeze protein core and the initial upper surface of the hydrate changes with the simulation time, and the dotted line represents different stages. (B) Changes of methane molecular density around the heart of antifreeze protein at different time periods

4.3.3 抗冻蛋白结合面性质

抗冻蛋白结合在水合物表面之后, 抗冻蛋白结合在水合物表面的那一面被称之为结合面, 如图 4-8-A 所示, 我们计算了抗冻蛋白结合面 5 Å 范围内水分子的 F4 有序参数, 并与液相和水合物相中的水分子 F4 有序参数进行对比。当水分子的 F4 参数值等于 0.7 时, 代表水合物中的水分子; 当水分子参数值等于 -0.04 时, 代表液相中的水分子; 当水分子参数值等于 -0.4 时, 代表冰相中的水分子。我们发现抗冻蛋白结合面周围水分子的有效参数值高于 -0.04, 即水分子并不属于纯液相, 在模拟时间 200 ns 之前, 抗冻蛋白未结合到水合物表面, 此时结合面周围水分子状态不属于纯液相的原因可能是抗冻蛋白吸附了一些甲烷在其结合面。为了证明这种解释, 我们建立了甲烷-水混合体系, 如图 4-8-B 所示, 通过调整甲烷的摩尔浓度, 我们发现随着液相中甲烷摩尔浓度的提高, 水分子的 F4 有序参数值也在不断提高, 可以看到不含甲烷的纯水体系中, F4 参数的值比 -0.04 低, 这是因为体系温度较低, 使得水分子处于过冷状态。在 200 ns 之后, 抗冻蛋白逐渐结合到水合物表面, F4 有序参数的值逐渐升高, 这是因为抗冻蛋白结合面的氨基酸结合到水合物表面的笼子中, 导致抗冻蛋白结合面周围水分子的 F4 有序参数的值逐渐变大。这表明抗冻蛋白结合面周围的水分子是一种准液态, 这种准液态水分子的存在可能促进抗冻蛋白在水合物表面的吸附。

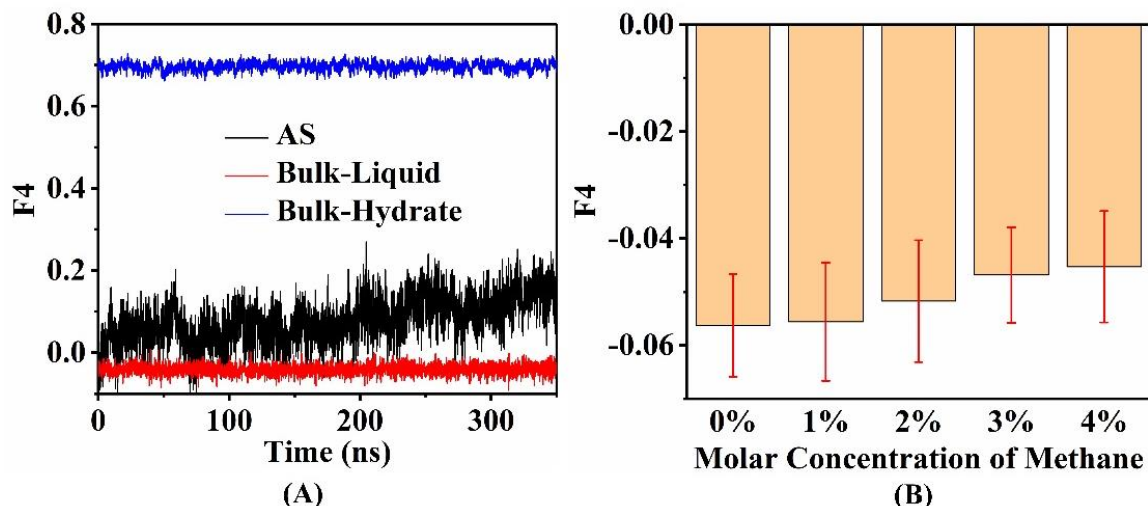


图 4-8 (A)结合面周围(黑色)、液相(红色)和水合物相(蓝色)中水分子的 F4 有序参数随模拟时间的变化, 结合面为 AS。(B)含有不同摩尔浓度甲烷的甲烷-水体系中水分子的 F4 有序参数

Figure 4-8 (A) The F4 order parameters of water molecules in the surrounding (black), liquid (red) and hydrate (blue) phases of the interface change with the simulation time, and the interface is AS. (B) F4 ordering parameters of water molecules in methane-water system with different molar concentrations of methane

如图 4-9-A 所示, 我们也计算了抗冻蛋白结合面周围水分子的氢键自相关函数, 并将氢键自相关函数值为 0.5 所对应的时间称为氢键寿命。结果表明抗冻蛋白结合面周围水分子的氢键寿命超过了 300 ps, 液相水分子的氢键寿命约为 100 ps, 这意味着抗冻蛋白结合面周围水分子氢键稳定性比液相中水分子更强, 但是比水合物中水分子之间的氢键稳定性弱。这可能是由于抗冻蛋白结合面周围吸附有部分甲烷, 导致水分子的氢键寿命增加, 如图 4-9-B 所示, 我们进一步计算了含有不同甲烷摩尔浓度的甲烷-水体系中水分子的氢键自相关函数, 我们发现随着甲烷摩尔浓度的提高, 水分子的氢键寿命也逐渐增加。上述结果表明抗冻蛋白结合面周围水分子具有较好的氢键稳定性也有利于其在水合物表面的结合。

4.3.4 抗冻蛋白吸附氨基酸种类

为了确定抗冻蛋白吸附氨基酸的类型, 我们除去了水合物生长所需要的气源, 并控制温度和压力分别为 250 K、650 bar, 保持水合物能够稳定存在, 让抗冻蛋白自由吸附在水合物表面 (如图 4-10-A 所示)。如图 4-10-B 所示, 我们计算了抗冻蛋白吸附过程中的均方根偏差, 当模拟时间达到 70 ns 左右时, 抗冻蛋白的均方根偏差值趋于稳定, 这意味着抗冻蛋白达到一种稳定吸附状态。如图 4-10-C 所示, 我们统计了抗冻蛋白吸附之后各个氨基酸的波动情况, 均方根波动的值越小, 表示氨基酸吸附的可能性越大, 可以看到 30 和 31 号氨基酸吸附状态较为稳定, 因此, 这两个氨基酸或许已经稳定吸附在水

合物表面的笼子中，从而保持抗冻蛋白整体吸附在水合物表面。

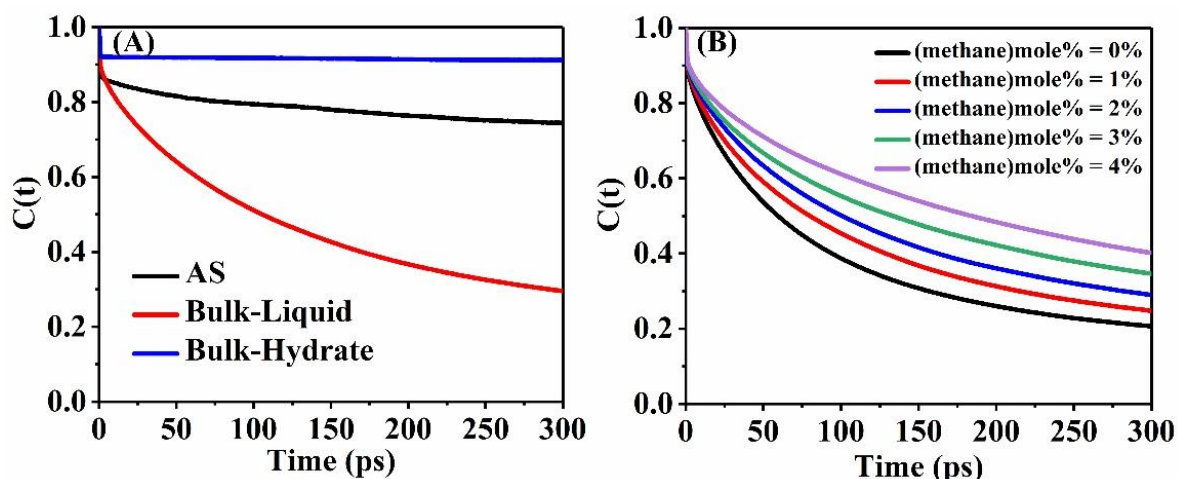


图 4-9 (A)结合面周围(黑色)、液相(红色)和水合物相(蓝色)中水分子的氢键自相关函数随模拟时间的变化, 吸附面为 AS。(B)含有不同甲烷摩尔浓度体系中水分子的氢键自相关函数

Figure 4-9 (A) The hydrogen bond autocorrelation function of water molecules around the binding surface (black), in the liquid phase (red) and in the hydrate phase (blue) changes with the simulation time. The adsorption surface is AS. (B) Hydrogen bond autocorrelation function of water molecules in systems with different molar concentrations of methane

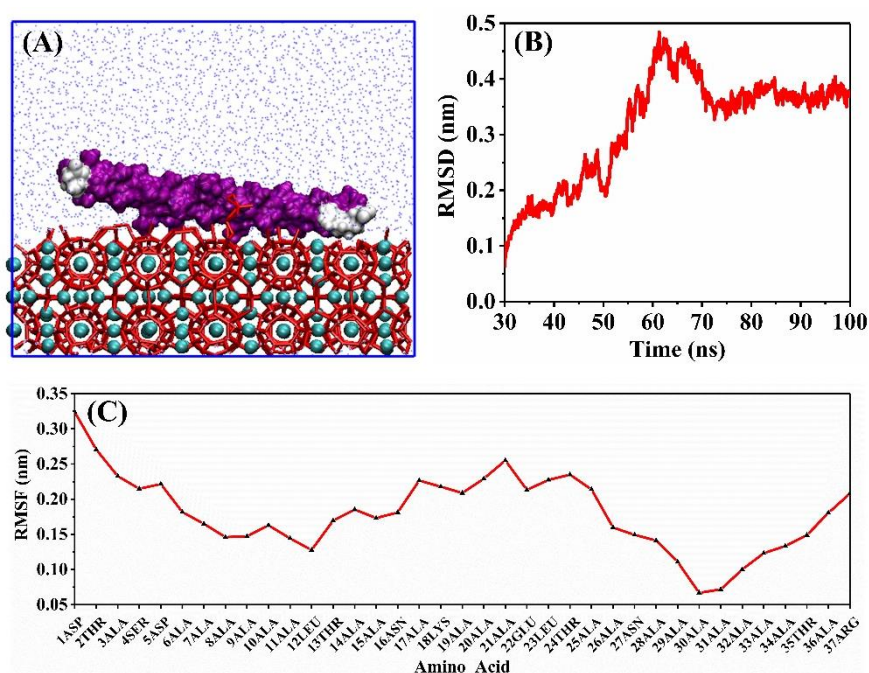


图 4-10 (A)抗冻蛋白结合在水合物表面形貌。青色的球表示甲烷分子, 蓝色的点表示液相中水分子的氧原子, 红色的线段表示水合物中的氢键网络结构。(B)抗冻蛋白吸附过程中的均方根偏差随模拟时间的变化。(C)抗冻蛋白吸附之后的均方根波动

Figure 4-10 (A) The morphology of antifreeze protein binding on the hydrate surface. The cyan sphere represents the methane molecule, the blue dot represents the oxygen atom of the water molecule in the liquid phase, and the red line segment represents the hydrogen bond network structure in the hydrate. (B) The root-mean-square deviation of antifreeze protein adsorption process changes with simulation time. (C) Root mean square fluctuation of antifreeze protein after adsorption

为了避免吸附的偶然性, 我们进行了十次分子动力学模拟计算, 通过调整初始模型

中抗冻蛋白的角度，保证每次模拟抗冻蛋白朝向水合物的面有所不同。Molinero 等人^[154]表明抗冻蛋白的疏水作用与氢键作用对于其在冰表面的结合都有贡献，因此，我们分别统计了抗冻蛋白与水合物表面的疏水和氢键作用，如图 4-11 所示，为了确保所选择氨基酸氢键和疏水结合的判断标准，我们利用了不同的判断标准，其中氢键我们使用三种判断标准，疏水作用我们使用七种判断标准，例如 3.5_30 表示抗冻蛋白氨基酸原子与水合物中水分子氢键的长度和角度的标准分别为 3.5 Å、30°，5_6 表示氨基酸原子在 5 Å 范围内含有超过 6 个水合物中的水分子，我们发现不同的判断标准之间的差异并不明显。结果表明丙氨酸（ALA）、缬氨酸（THR）、亮氨酸（LEU）、天冬氨酸（ASP）和天冬酰胺（ASN）吸附概率相对较大，即这些氨基酸偏向于吸附在水合物表面。我们发现亮氨酸只有疏水作用，没有与水合物表面形成氢键，而丙氨酸、缬氨酸、天冬酰胺和天冬氨酸与水合物表面既有疏水作用，也有氢键作用。这表明抗冻蛋白是通过疏水和氢键作用与水合物表面相结合，并且不同氨基酸贡献的程度有所不同。

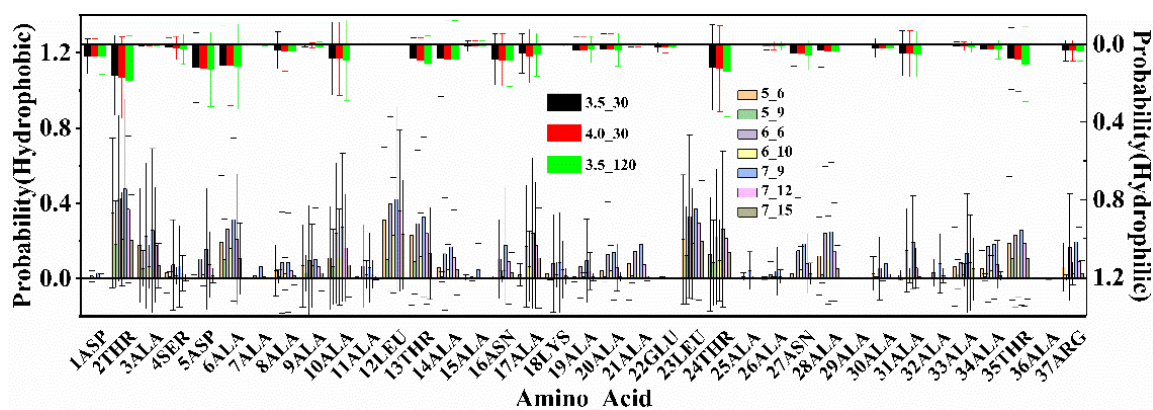


图 4-11 抗冻蛋白包含的氨基酸吸附在水合物表面的概率，上面的柱子表示氨基酸与水合物表面形成氢键的概率，下面的柱子表示氨基酸的疏水基团在水合物表面结合的概率，不同的颜色表示不同的判断标准

Figure 4-11 The probability of amino acids contained in antifreeze protein adsorbed on the surface of hydrate, the upper column represents the probability of hydrogen bond formation between amino acids and the surface of hydrate, the lower column represents the probability of binding of hydrophobic groups of amino acids on the surface of hydrate, and different colors represent different judgment criteria

4.4 抗冻蛋白突变体的影响

从上述可知，亮氨酸与水合物表面结合主要通过疏水作用，并且其吸附概率较高，而且相关研究^[155]也已经表明水合物表面是亲油的，因此如果抗冻蛋白含有更多的这种氨基酸，那么其吸附稳定性可能会变得更好。如图 4-12-A 所示，我们将抗冻蛋白的 1 号氨基酸突变为亮氨酸，结果发现与原生抗冻蛋白（图 4-11）相比，突变体抗冻蛋白吸附氨基酸的概率分布变化不是特别明显，因此我们继续将 2 号和 5 号氨基酸分别替换为亮

氨酸（如图 4-12-B 所示），此时突变体抗冻蛋白氨基酸吸附概率有明显的降低趋势，并且吸附的氨基酸数目也明显变少。我们也进一步计算了原生抗冻蛋白和突变体抗冻蛋白的结合能，原生抗冻蛋白的结合能约为-590.122 kJ/mol，图 4-12-A 的突变体抗冻蛋白的结合能约为-591.925 kJ/mol，图 4-12-B 的突变体抗冻蛋白的结合能约为-525.019 kJ/mol，表明当抗冻蛋白疏水性增强时，抗冻蛋白在水合物表面的吸附变得更加不稳定。这个结果表明抗冻蛋白自身疏水性提高，将不利于抗冻蛋白在水合物表面的吸附，从而不能有效达到抑制水合物生长的目的。

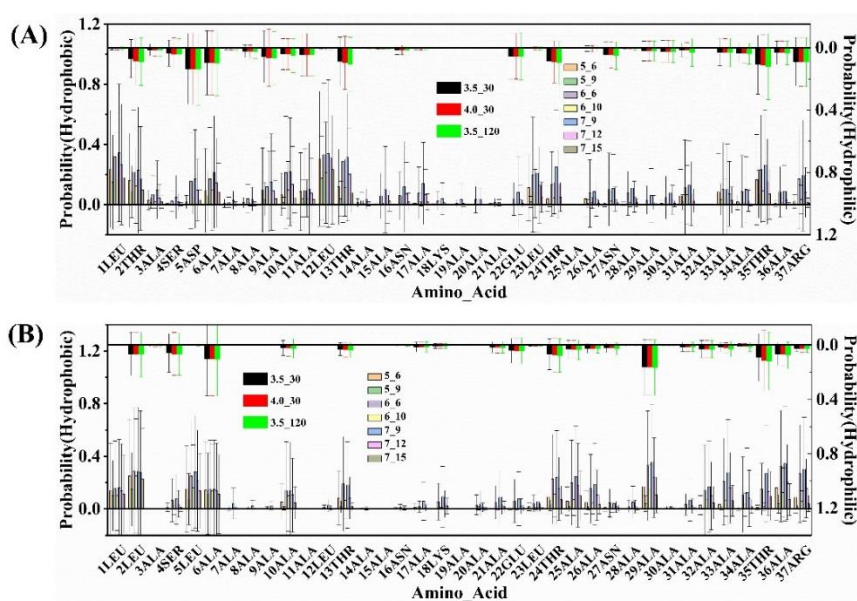


图 4-12 抗冻蛋白突变体含有的氨基酸吸附在水合物表面的概率，(A)1 号氨基酸被替换为亮氨酸。(B)1 号、2 号和 5 号氨基酸被替换为亮氨酸

Figure 4-12 The probability of the amino acid contained in the antifreeze protein mutant adsorbed on the surface of the hydrate, and (A) amino acid 1 was replaced with leucine. (B) Amino acids 1, 2 and 5 were replaced with leucine

4.5 本章小结

本研究通过分子动力学模拟研究冬季比目鱼体内的抗冻蛋白对水合物生长的影响。结果表明抗冻蛋白能够抑制水合物的生长过程，通过观察微观过程，我们发现抗冻蛋白通过吸附在水合物表面，阻碍了甲烷分子的传质过程，并且发现抗冻蛋白的结合面周围水分子是一种准液态水，这种结构可能也促进抗冻蛋白在水合物表面的结合过程。另外，我们通过氨基酸吸附概率发现抗冻蛋白通过疏水和氢键共同作用吸附在水合物表面，进一步，我们对抗冻蛋白进行定位突变，将一些氨基酸替换为疏水结合较好的亮氨酸，结果表明抗冻蛋白自身疏水性的增强，反而弱化了抗冻蛋白的吸附能力，这表明抗冻蛋白有过强的疏水性，可能也不利于其在水合物表面的吸附，从而不能有效抑制水合物的生长过程。本研究对新型水合物抑制剂的设计提供具有理论指导意义。

第5章 结论与展望

在天然气开采和运输过程中，水合物的形成可能会堵塞管道，从而给油气行业带来潜在的灾难性后果。目前，工业上常用抑制剂对水合物堵塞进行防治，包括热力学抑制剂和动力学抑制剂，常用的热力学抑制剂有盐类和醇类，比如甲醇和氯化钠。由于热力学抑制剂用量较大，提高了开采成本，因此，低剂量抑制剂（动力学抑制剂）被工业提倡使用，抗冻蛋白作为一种新型动力学抑制剂，尤其是其可降解性能，受到了广泛关注。

本研究采用分子动力学模拟方法，选取了甲醇、氯化钠和冬季比目鱼抗冻蛋白三种抑制剂作为研究对象，考察这些抑制剂对水合物成核/生长的影响效果，并揭示这些抑制剂对水合物成核/生长的影响机制。研究结果表明当甲醇的质量浓度高于 10wt% 时，在模拟时间内未观察到成核现象，我们发现甲醇的羟基与甲烷水化层中的水分子形成了氢键，并伴有甲醇的甲基与甲烷自身的范德华力的辅助作用，两者促进了甲醇进入到甲烷的水化层中，进而产生如下影响：i) 减少甲烷水化层中水分子数量，并破坏了甲烷水化层的水结构，削弱了三元水环聚集体的形成能力；ii) 阻碍溶剂化甲烷对的形成，减少了甲烷水化层之间的有效压缩过程，这两方面影响抑制了水合物的成核过程。当氯化钠的质量浓度高于 15wt% 时，在模拟时间内未观察到成核现象，进一步，我们发现这主要是由于氯化钠自身的强水化作用间接影响了甲烷分子，这对水合物成核过程产生以下影响：i) 干扰了甲烷水化层挤压/碰撞过程中三元水环聚集体的形成，抑制了水合物的成核；ii) 影响了甲烷分子的扩散能力，当氯化钠浓度低于 15wt% 时，氯化钠加速了甲烷的扩散速度，当氯化钠浓度增加到 20wt% 以上时，氯化钠降低了甲烷的扩散速度，从而有效抑制了水合物的成核过程。对于潜在的动力学抑制剂抗冻蛋白而言，其主要通过疏水和氢键的协同作用，吸附在水合物晶核表面，阻碍了甲烷分子向水合物晶核表面的传质过程，从而抑制了水合物的生长，并且我们发现通过定位突变增加抗冻蛋白的疏水性质，不利于抗冻蛋白在水合物表面的吸附。

本文的研究结果为新型抑制剂分子结构的设计提供了理论指导，即通过改变抑制剂分子的亲/疏水性质和自身水化能力两个方面，这也对水合物抑制剂研究内容进行了补充，同时为油气开采运输行业的水合物堵塞问题防治提供一定的基础理论指导。本文从理论上可以利用基因编码等先进技术对抑制剂结构进行修饰，进而提升其自身抑制效能，如果从实验角度对抑制剂实际应用效率评价能够得到良好的结果，那么将深化本论文的研究结果。

参考文献

- [1] ED Sloan Jr, C. K. Clathrate hydrates of natural gases[M]. CRC Press, 2007.
- [2] Mimachi, Takeya, Gotoh, Yoneyama, Hyodo, Takeda, Murayama. Dissociation behaviors of methane hydrate formed from NaCl solutions[J]. Fluid Phase Equilib. , 2016, 413: 22-27.
- [3] 朱元强, 张丽. 天然气水合物的计算模拟研究进展[J]. 广州化工, 2013, 41(16): 6-9.
- [4] Yen-Tien Tung, L.-J. C., Yan-Ping Chen, and Shiang-Tai Lin. The growth of structure I methane hydrate from molecular dynamics simulations[J]. J. Phys. Chem. B, 2010, 114: 10804-10813.
- [5] Chen, Sun, Ma, Q. Science and technology of gas hydrate[M]. Chemical Industry Press: Beijing, China, 2007: 3-10.
- [6] Knoblauch, Beer, Liebner, Grigoriev, M. N., Pfeiffer, E.-M. Methane production as key to the greenhouse gas budget of thawing permafrost[J]. Nat. Clim. Change, 2018, 8(4): 309-312.
- [7] Maeda, N. Interfacial nanobubbles and the memory effect of natural gas hydrates[J]. J. Phys. Chem. C, 2018, 122, 11399-11406.
- [8] Hammerschmidt, E. G. Formation of gas hydrates in natural gas transmission lines[J]. Industrial and Engineering Chemistry, 1934, 26(8): 851-855.
- [9] Liu, Z. Study of hydrate deposition and sloughing of gas-dominated pipelines using numerical and analytical models[M]. Colorado School of Mines, 2017.
- [10] E. Dendy, S. Fundamental principles and applications of natural gas hydrates[J]. Nature, 2003, 426(20): 353-359.
- [11] Kumar, A., Veluswamy, H. P., Kumar, R., Linga, P. Direct use of seawater for rapid methane storage via clathrate (sII) hydrates[J]. Appl. Energy, 2019, 235: 21-30.
- [12] Xiao Sen Li, L. H. W., Gang Li, Qing Ping Li, Zhao Yang Chen, Ke Feng Yan. Experimental investigation into the production behavior of methane hydrate in porous sediment with hot brine stimulation[J]. Ind. Eng. Chem. Res. , 2008, 47: 9696-9702.
- [13] Liu, Y., Hou, J., Chen, Z., Su, H., Zhao, E., Li, G. A novel natural gas hydrate recovery approach by delivering geothermal energy through dumpflooding[J]. Energy Convers. Manage. , 2020, 209: 112623.
- [14] Li, D. L. L., Deqing Fan, Shuanshi Li, Xiaosen Tang, Lianguang Huang, Ningsheng. In situ hydrate dissociation using microwave heating: Preliminary study[J]. Energy Convers. Manage. , 2008, 49(8): 2207-2213.

- [15] Khan, S. H., Misra, A. K., Majumder, C. B., Arora, A. Hydrate dissociation using microwaves, radio frequency, ultrasonic radiation, and plasma techniques[J]. *ChemBioEng Rev.* , 2020, 7(4): 130-146.
- [16] Ning, F., Wu, N., Jiang, G., Zhang, L., Guan, J. a., Yu, Y., Tang, F. A method to use solar energy for the production of gas from marine hydrate-bearing sediments: A case study on the shenhu area[J]. *Energies*, 2010, 3(12): 1861-1879.
- [17] Gang Li, B. L., Xiao Sen Li, Yu Zhang, Yi Wang. Experimental and numerical studies on gas production from methane hydrate in porous media by depressurization in pilot-scale hydrate simulator[J]. *Energ. Fuel.* , 2012, 26(10): 6300-6310.
- [18] Jiang, X. L., Shuxia Zhang, Lina. Sensitivity analysis of gas production from Class I hydrate reservoir by depressurization[J]. *Energy*, 2012, 39(1): 281-285.
- [19] Gang Li, X.-S. L., Liang-Guang Tang, and Yu Zhang. Experimental investigation of production behavior of methane hydrate under ethylene glycol injection in unconsolidated sediment[J]. *Energ. Fuel.* , 2007, 21: 3388-3393.
- [20] Wei, Y. Analysis of injection amount of methanol during gas recovering of cavern gas storage[J]. *Petrochem. Ind. Appl.* , 2012.
- [21] Xu, H., Lin, L., Wu, W., Wu, B. Cutter-suction exploitation mode of marine gas hydrate[J]. *Acta Sci. Nat. Univ. Sunyats.* , 2011, 50: 48-52.
- [22] Liangguang, T., Ziping, F., Xiaosen, L. A new production method for offshore seep gas hydrate reservoir[J]. *Energ. Eng.* , 2006, 1: 15-18.
- [23] Deusner, C. B., Nikolaus Kossel, Elke Haeckel, Matthias. Methane production from gas hydrate deposits through injection of supercritical CO₂[J]. *Energies*, 2012, 5(7): 2112-2140.
- [24] Jyoti Shanker Pandey, C. K., Adam Paul Karcz, Nicolas von Solms. Enhanced CH₄-CO₂ hydrate swapping in the presence of low dosage methanol[J]. *Enegeies*, 2020, 13(20): 5238-5267.
- [25] Kazunari Ohgaaki, K. T., Hiroyuki Sangawa, Takuya Matsubara, and Shinya Nakano. Methane exploitation by carbon dioxide from gas hydrates-phase equilibria for CO₂-CH₄ mixed hydrate system[J]. *J. Chem. Eng. Jpn.* , 1996, 29(3): 478-483.
- [26] Goel, N. In situ methane hydrate dissociation with carbon dioxide sequestration: Current knowledge and issues[J]. *J. Petrol. Sci. Eng.* , 2006, 51(3): 169-184.
- [27] Xie, Y., Zhu, Y.-J., Zheng, T., Yuan, Q., Sun, C.-Y., Yang, L.-Y., Chen, G.-J. Replacement in CH₄-CO₂ hydrate below freezing point based on abnormal self-preservation differences of CH₄ hydrate[J]. *Chem. Eng. J.* , 2021, 403.
- [28] Chen Ye, G. Y., Chen Litao, Wang Xuerui, Liu Kai, Sun Baojian. Experimental

- investigation of the behavior of methane gas hydrates during depressurization-assisted CO₂ replacement[J]. *J. Nat. Gas Sci. Eng.* , 2018, 61: 284-292.
- [29] Wang, S., Cheng, Z., Liu, Q., Lv, P., Lv, J., Jiang, L., Song, Y. Microscope insights into gas hydrate formation and dissociation in sediments by using microfluidics[J]. *Chem. Eng. J.* , 2021, 425.
- [30] S. Swaminathan, S. W. H., and David L. Beveridge. Monte carlo studies on the structure of a dilute aqueous solution of methane[J]. *J. Am. Chem. Soc.* , 1978, 100(18): 5705-5712.
- [31] E. D. Sloan, J., F. Fleyfel. A molecular mechanism for gas hydrate nucleation from ice[J]. *AIChE J.* , 1991, 37(9): 1281-1292.
- [32] Guo, G. J., Zhang, Y. G., Zhao, Y. J., Refson, K., Shan, G. H. Lifetimes of cagelike water clusters immersed in bulk liquid water: a molecular dynamics study on gas hydrate nucleation mechanisms[J]. *J. Chem. Phys.* , 2004, 121(3): 1542-1547.
- [33] Robert W. Hawtin, z. D. Q., P. Mark Rodger. Gas hydrate nucleation and cage formation at a water/methane interface[J]. *Phys. Chem. Chem. Phys.* , 2008, 10(32): 4853-4864.
- [34] Radhakrishnan, R. T., Bernhardt L. A new approach for studying nucleation phenomena using molecular simulations: Application to CO₂ hydrate clathrates[J]. *J. Chem. Phys.* , 2002, 117(4): 1786-1796.
- [35] Matthew R. Walsh, C. A. K., E. Dendy Sloan, Amadeu K. Sum, David T. Wu. Microsecond simulations of spontaneous methane hydrate nucleation and growth[J]. *Science*, 2009, 326(20): 1095-1098.
- [36] Guo, G. J. L., M. Zhang, Y. G. Wu, C. H. Why can water cages adsorb aqueous methane? A potential of mean force calculation on hydrate nucleation mechanisms[J]. *Phys. Chem. Chem. Phys.* , 2009, 11(44): 10427-10437.
- [37] Walsh, M. R., Rainey, J. D., Lafond, P. G., Park, D. H., Beckham, G. T., Jones, M. D., Lee, K. H., Koh, C. A., Sloan, E. D., Wu, D. T., Sum, A. K. The cages, dynamics, and structuring of incipient methane clathrate hydrates[J]. *Phys. Chem. Chem. Phys.* , 2011, 13(44): 19951-19959.
- [38] Liam C. Jacobson, W. H., Valeria Molinero. Nucleation pathways of clathrate hydrates: effect of guest size and solubility[J]. *J. Phys. Chem. B*, 2010, 114: 13796-13807.
- [39] Liam C. Jacobson, W. H., Valeria Molinero. Amorphous precursors in the nucleation of clathrate hydrates[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, 132: 11806-11811.
- [40] Liwen Li, Jie Zhong, Youguo Yan, Jun Zhang, Jiafang Xu, Joseph S. Francisco, Xiao Cheng Zeng. Unraveling nucleation pathway in methane clathrate formation[J]. *PNAS*, 2020, 117(40): 24701-24708.

- [41] Koh, C. A. S., A.Jr, Eds. Natural gas hydrates in flow assurance[M]. Gulf Professional Publishing, 2010.
- [42] Bohui Shi, S. S., Yuchuan Chen, Xu Duan et al. Status of natural gas hydrate flow assurance research in China: A Review[J]. Energ. Fuel. , 2021, 35(5): 3611-3658.
- [43] Lee, J., Hampton, B., Alapati, R., Sanford, E., O'Brien, S. In innovative technique for flowline plug remediation[C]. Offshore Technology Conference, 2009.
- [44] Wan, Q.-C. S., Hu Li, Bo Li, Gang. Heat transfer analysis of methane hydrate dissociation by depressurization and thermal stimulation[J]. Int. J. Heat Mass Transfer, 2018, 127: 206-217.
- [45] Xiaoyun Li, a. L. H. G., Torstein Austvik. Thermodynamic inhibitors for hydrate plug melting[J]. Ann. N. Y. Acad. Sci. , 2010, 912: 822-831.
- [46] Carroll, J. Inhibiting hydrate formation with chemicals[J]. Natural Gas Hydrates, 2014, 135-173.
- [47] OT olabisi, I. S., D Appah. LPG hydrate formation and prevention using ethanol and metahnol[C]. SPE Nigeria Annual International Conference and Exhibition, 2015, 1-8.
- [48] Kelland, P. C. C. a. M. A. Poly(N-vinyl azacyclooctanone): A more powerful structure II kinetic hydrate inhibitor than Poly(N-vinyl caprolactam)[J]. eneg. Fuel. , 2012, 26: 4481-4485.
- [49] Perrin, A., Musa, O. M., Steed, J. W. The chemistry of low dosage clathrate hydrate inhibitors[J]. Chem. Soc. Rev. , 2013, 42(5): 1996-2015.
- [50] Lafond, P. G., Olcott, K. A., Dendy Sloan, E., Koh, C. A., Sum, A. K. Measurements of methane hydrate equilibrium in systems inhibited with NaCl and methanol[J]. J. Chem. Thermodyn. , 2012, 48: 1-6.
- [51] Qi, Y. W., Weidong Liu, Yefeng Xie, Yingming Chen, Xi. The influence of NaCl ions on hydrate structure and thermodynamic equilibrium conditions of gas hydrates[J]. Fluid Phase Equilib. , 2012, 325: 6-10.
- [52] Hosseini, S., Vaferi, B. Determination of methanol loss due to vaporization in gas hydrate inhibition process using intelligent connectionist paradigms[J]. Arab. J. Sci. Eng. , 2022, 47(5): 5811-5819.
- [53] Anton P. Semenov, A. S. S., Rais I. Mendgaziev, Pavel A. Gushchin, Vadim N. Khlebnikov, Vladimir S. Yakushev, Vladimir A. Istomin, Daria V. Sergeeva, Vladimir A. Vinokurov. Synergistic effect of salts and methanol in thermodynamic inhibition of sII gas hydrates[J]. J. Chem. Thermodyn. , 2019, 137: 119-130.
- [54] Tamsilian, Y., Ebrahimi, A. N., Ramazani S. A, A. Formation and economic study on

- hydrate technology with NGH pellets[J]. *J. Dispersion Sci. Technol.* , 2013, 34(2): 259-267.
- [55] Lu, Y., Yuan, C., Wang, H., Yang, L., Zhang, L., Zhao, J., Song, Y. Atomistic insights into the performance of thermodynamic inhibitors in the nucleation of methane hydrate[J]. *Chem. Eng. J.* , 2022, 431.
- [56] Lauricella, M., Ghaani, M. R., Nandi, P. K., Meloni, S., Kvamme, B., English, N. J. Double life of methanol: Experimental studies and nonequilibrium molecular-dynamics simulation of methanol effects on methane hydrate nucleation[J]. *J. Phys. Chem. C*, 2022, 126(13): 6075-6081.
- [57] Bjørn Kvamme, J. S., Navid Saeidi, Tatiana Kuznetsova. Methanol as hydrate inhibitor and hydrate activator[J]. *PCCP*, 2018, 20(34): 1-28.
- [58] Amtawong, J. G., J. Hale, J. S. Sengupta, S. Fleischer, E. B. Martin, R. W. Janda, K. C. Propane clathrate hydrate formation accelerated by methanol[J]. *J. Phys. Chem. Lett.* , 2016, 7(13): 2346-2349.
- [59] Kyuchul Shin¹, K. A. U., Igor L. Moudrakovski, Donald M. Leek, Saman Alavi, Christopher I. Ratcliffe, and John A. Ripmeester. Methanol incorporation in clathrate hydrates and the implications for oil and gas pipeline flow assurance and icy planetary bodies[J]. *PNAS*, 2013, 110(21): 8437-8442.
- [60] TAIT, S. B. A. K. T. Methanol inhibitor or promoter of the formation of gas hydrates from deuterated ice?[J]. *Am. Mineral.* , 2004, 89: 1208-1214.
- [61] Zhi Li, Y. Z., Yimao Shen, Liwei Cheng, Bei Liu, Kele Yan, Guangjin Chen, Tianduo Li. Molecular dynamics simulation to explore the synergistic inhibition effect of kinetic and thermodynamic hydrate inhibitors[J]. *Energy*, 2022, 238.
- [62] Makogon, Y. F., Makogon, T. Y., Holditch, S. A., Kinetics and mechanisms of gas hydrate formation and dissociation with inhibitors[J]. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* , 2000, 912(1): 777-796.
- [63] Snehanshu Pal, T. K. K. Theoretical study of methanol as inhibitor and cyclopentane as stabilizer of dodecahedron methane hydrate cage[J]. *Mat. Sci. Eng.*, 2015, 73.
- [64] Titus S. van Erp, E. J. M. Hydration of methanol in water: A DFT-based molecular dynamics study[J]. *Chem. Phys. Lett.* , 2001, 333: 290-296.
- [65] Takuma Yagasaki, M. M. a. H. T. Effects of thermodynamic inhibitors on the dissociation of methane hydrate: A molecular dynamics study[J]. *PCCP*, 2015, 1-11.
- [66] Saman Alavi, Kyuchul Shin, John A. Ripmeester. Molecular dynamics simulations of hydrogen bonding in clathrate hydrates with ammonia and methanol guest molecules[J].

- J. Chem. Eng. Data, 2015, 60(2): 389-397.
- [67] Zhaoqian Su, S. A., John A. Ripmeester, Gedaliah Wolosh, and Cristiano L. Dias. Methane clathrate formation is catalyzed and kinetically inhibited by the same molecule: Two facets of methanol[J]. J. Phys. Chem. B, 2021, 125: 4162-4168.
- [68] Hammerschmidt, E. Preventing and removing hydrates in natural gas pipe lines[J]. Gas Age. April 27th, 1939, 52: 66-69.
- [69] Mohammadi, A. H. R., Dominique. Methane hydrate phase equilibrium in the presence of salt (NaCl, KCl, or CaCl₂)+ethylene glycol or salt (NaCl, KCl, or CaCl₂)+methanol aqueous solution: Experimental determination of dissociation condition[J]. J. Chem. Thermodyn. , 2009, 41(12): 1374-1377.
- [70] Richon, A. H. M. a. D. Phase equilibria of hydrogen sulfide clathrate hydrates in the presence of methanol, ethanol, NaCl, KCl, or CaCl₂ aqueous solutions[J]. Ind. Eng. Chem. Res. , 2009, 48: 7847-7851.
- [71] Seol, J., Koh, D.-Y., Cha, M., Shin, W., Lee, Y.-J., Kim, J.-H., Lee, J., Lee, H. Experimental verification of anomalous chloride enrichment related to methane hydrate formation in deep-sea sediments[J]. AIChE J. , 2012, 58(1): 322-328.
- [72] Lu, H., Matsumoto, R., Tsuji, Y., Oda, H. Anion plays a more important role than cation in affecting gas hydrate stability in electrolyte solution? — a recognition from experimental results[J]. Fluid Phase Equilib. , 2001, 178(1): 225-232.
- [73] Farhang, F., Nguyen, A. V., Hampton, M. A. Influence of sodium halides on the kinetics of CO₂ hydrate formation[J]. Energ. Fuel. , 2014, 28(2): 1220-1229.
- [74] Tromp, R. H., Neilson, G. W., Soper, A. K. Water structure in concentrated lithium chloride solutions[J]. J. Chem. Phys. , 1992, 96(11): 8460-8469.
- [75] Tung, Y. T., Chen, L. J., Chen, Y. P., Lin, S. T. Molecular dynamics study on the growth of structure I methane hydrate in aqueous solution of sodium chloride[J]. J. Phys. Chem. B, 2012, 116(48): 14115-14125.
- [76] Jiafang Xu, S. D., Xuefeng Yang, Yongchao Hao and Xiaopu Wang. Molecular dynamics simulation of the effects of different salts on methane hydrate formation: An analysis of NaCl, KCl and CaCl₂[J]. Earth Environ. Sci. , 2021, 675: 012180.
- [77] Bai, D. W., Ziyang Lin, Cijie Zhou, Di. The effect of aqueous NaCl solution on methane hydrate nucleation and growth[J]. Fluid Phase Equilib. , 2019, 487: 76-82.
- [78] Huang Zeng, L. D. W., Virginia K. Walker, and John A. Ripmeester, J. A. The inhibition of tetrahydrofuran clathrate-hydrate formation with antifreeze protein[J]. Can. J. Phys. , 2003, 81: 17-24.

- [79] Sharifi, H., Walker, V. K., Ripmeester, J., Englezos, P. Inhibition activity of antifreeze proteins with natural gas hydrates in saline and the light crude oil mimic, heptane[J]. *Energ. Fuel.* , 2014, 28(6): 3712-3717.
- [80] AL Deveries, D. W. Freezing resistance in some antarctic fishes[J]. *Science*, 1969, 1073-1075.
- [81] Deveries, A. Glycoproteins as biological antifreeze agents in antarctic fishes[J]. *Science*, 1971, 1152-1155.
- [82] Hudait, A. M., D. R. Qiu, Y. Odendahl, N. Paesani, F. Molinero, V. Preordering of water is not needed for ice recognition by hyperactive antifreeze proteins[J]. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2018, 115(33): 8266-8271.
- [83] Yasuhiro, N. N., Kazuhiro. Identification of an antifreeze lipoprotein from moraxella sp. of antarctic origin[J]. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* , 2002, 66(2): 239-247.
- [84] Kondo, H., Hanada, Y., Sugimoto, H., Hoshino, T., Garnham, C. P., Davies, P. L., Tsuda, S. Ice-binding site of snow mold fungus antifreeze protein deviates from structural regularity and high conservation[J]. *PNAS*, 2012, 109(24): 9360-9365.
- [85] Marilyn Griffith, K. V. E. Antifreeze proteins and their potential use in frozen foods[J]. *Biotechnol. Adv.* , 1995, 13(3): 375-402.
- [86] Andrew A. Gage, a. J. B. Mechanisms of tissue injury in cryosurgery[J]. *Cryobiology*, 1998, 37: 171-186.
- [87] Fletcher, Garth, L., Goddard, Sally, V. Antifreeze proteins and their genes: From basic research to business opportunity[J]. *Chemtech*, 1999, 29(6): 17-17.
- [88] Zhiyuan Gong, K. V. E., Zhizhou Hu, Garth L. Fletcher, and Choy L. Hew. Skin antifreeze protein genes of the winter flounder, pleuronectes americanus, encode distinct and active polypeptides without the secretory signal and prosequences[J]. *J. Biol. Chem.* , 1996, 271(8): 4106-4112.
- [89] Garth L. Fletcher, M. K., Ron M. Fourn. Antifreeze peptides confer freezing resistance to fish[J]. *Can. J. Zool.* , 1986, 64: 1897-1901.
- [90] Venketesh, S. D., C. Properties, potentials, and prospects of antifreeze proteins[J]. *Crit. Rev. Biotechnol.* , 2008, 28(1): 57-82.
- [91] C. A. Knight, C. C. C., A. L. DeVries. Adsorption of α -helical antifreeze peptides on specific ice crystal surface planes[J]. *Biophys. J.* , 1991, 59: 409-418.
- [92] Heman Chao, M. E. H., Jr., Robert S. Hodges, Cyril M. Kay, Brian D. Sykes, Michele C. Loewen, Peter L. Davies, Frank D. A diminished role for hydrogen bonds in antifreeze protein binding to ice[J]. *Biochem.* , 1997, 36: 14652-14660.

- [93] A.D.J. Haymeta, L. G. W., Margaret M. Hardingb, Charles A. Knight. Valine substituted winter flounder ‘antifreeze’: Preservation of ice growth hysteresis[J]. *Feb. Lett.* , 1998, 430: 301-306.
- [94] Steffen P. Graether, C. M. S., Peter L. Davies, Brian D. Sykes. Structure of type I antifreeze protein and mutants in supercooled water[J]. *Biophys. J.* , 2001, 81: 1677-1683.
- [95] Heman Chao, F. D. S., Carl I. Deluca, Beian D. Sykes, Peter L. Davies. Structure-function relationship in the globular type III antifreeze protein: Identification of a cluster of surface residues required for binding to ice[J]. *Protein Scie.* , 1994, 3: 1760-1769.
- [96] Melanie M. Tomczak, L. V., b Jeffrey D. Meyer, Mark C. Manning, Dirk K. Hinch, John H. Crowe. Lipid unsaturation determines the interaction of AFP type I with model membranes during thermotropic phase transitions[J]. *Cryobiology*, 2002, 45(2): 135-142.
- [97] Yang, D. S. C., M. Sax, A. Chakrabarty, C. L. Hew. Crystal structure of an antifreeze polypeptide and its mechanistic implications[J]. *Nature*, 1988, 333: 232-237.
- [98] Sicheri, F., D. S. C. Yang. Ice-binding structure and mechanism of an antifreeze protein from winter flounder[J]. *Nature*, 1995, 375: 427-431.
- [99] DeVries, J. A. R. t. A. A. L. Adsorption inhibition as a mechanism of freezing resistance in polar fishes[J]. *PNAS*, 1977, 74(6): 2589-2593.
- [100] Knight, C. A., DeVries, A. L. Melting inhibition and superheating of ice by an antifreeze glycopeptide[J]. *Science*, 1989, 245(4917): 505-507.
- [101] Yeh, R. A. B. Y. Direct evidence for antifreeze glycoprotein adsorption onto an ice surface[J]. *Biopolymers*, 1985, 24(7): 1265-1270.
- [102] Pertaya, N. M., C. B. DiPrinzio, C. L. Wilen, L. Thomson, E. S. Wettlaufer, J. S. Davies, P. L. Braslavsky, I. Fluorescence microscopy evidence for quasi-permanent attachment of antifreeze proteins to ice surfaces[J]. *Biophys. J.* , 2007, 92(10): 3663-3673.
- [103] Salvador Zepeda, E. Y., Yukihiro Uda, Chihiro Katagiri, and Yoshinori Furukawa. In situ observation of antifreeze glycoprotein kinetics at the ice interface reveals a two-step reversible adsorption mechanism[J]. *J. Am. Chem. Soc.* , 2008, 130(10): 3666-3672.
- [104] Artltur L. DeVries, T. L. Structure of a peptide antifreeze and mechanism of adsorption to ice[J]. *Biochim. Biophys.* , 1977, 495: 388-392.
- [105] Price, A. L. D. V. a. T. J. Role of glycopeptides and peptides in inhibition of crystallization of water in polar fishes[J]. *Philos. T. R. Soc. B*, 1984, 304(1121): 575-588.
- [106] C. A. Knight, E. D., A. L. DeVries. Adsorption to ice of fish antifreeze glycopeptides 7 and 8[J]. *Biophys. Soc.* , 1993, 64: 252-259.
- [107] Margaret E. Daley, L. S., Zongchao Jia, Peter L. Davies, Brian D. Sykes. Structure and

- dynamics of a α -helical antifreeze protein[J]. *Biochemistry*, 2002, 41: 5515-5525.
- [108]Wierzbicki, A. D., P. Cheatham, T. E., 3rd Knickelbein, J. E. Haymet, A. D. Madura, J. D. Antifreeze proteins at the ice/water interface: Three calculated discriminating properties for orientation of type I proteins[J]. *Biophys. J.* , 2007, 93(5): 1442-1451.
- [109]Marilyn Griffith, M. A., Waiching Hon, Kaarina Pihakaski Maunsbach, Xiaoming Yu, Jong Un Chun, Daniel S. C. Yang. Antifreeze proteins in winter rye[J]. *Physiol. Plant*, 1997, 100: 327-332.
- [110]Griffith, M. A. a. M. Antifreeze protein accumulation in freezing-tolerant cereals[J]. *Physiol. Plant*, 1997, 99: 423-432.
- [111]Ph. Lavalle, A. L. D., C.-C. C. Cheng, S. Scheuring, J. J. Ramsden. Direct observation of postadsorption aggregation of antifreeze glycoproteins on silicates[J]. *Langmuir*, 2000, 16: 5785-5789.
- [112]Carl I. DeLuca, R. C., Peter L. Davies. Antifreeze proteins bind independently to ice[J]. *Biophys. J.* , 1998, 74: 1502-1508.
- [113]Huang Zeng, I. L. M., John A. Ripmeester. Effect of antifreeze protein on nucleation, growth and memory of gas hydrates[J]. *AIChE J.* , 2006, 52(9): 3304-3309.
- [114]Huang Zeng, L. D. W., Virginia K. Walker, John A. Ripmeester. Effect of antifreeze proteins on the nucleation, growth, and the memory effect during tetrahydrofuran clathrate hydrate formation[J]. *J. Am. Chem. Soc.* , 2006, 128: 2844-2850.
- [115]Tsutomu Uchida, K. Y., Kazutoshi Gohara. Gas nanobubbles as nucleation acceleration in the gas-hydrate memory effect[J]. *J. Phys. Chem. C*, 2016, 120: 26620-26629.
- [116]Jiafei Zhao, C. W., Mingjun Yang, Weiguo Liu, Kun Xu, Yu Liu, Yongchen Song. Existence of a memory effect between hydrates with different structures (I, II, and H)[J]. *J. Nat. Gas Sci. Eng.* , 2015, 26: 330-335.
- [117]P.W. Wilson , A. D. J. H. Hydrate formation and re-formation in nucleating THFwater mixtures show no evidence to support a memory effect[J]. *Chem. Eng. J.* , 2010, 161: 146-150.
- [118]Mu, L. R., Hans Sogaard, T. Max M. Jørgensen, Thomas de Jongh, Willem A. von Solms, Nicolas. Inhibition of methane hydrate nucleation and growth by an antifreeze protein[J]. *J. Petrol. Sci. Eng.* , 2019, 183: 106388-106395.
- [119]Al-Adel, S., Dick, J. A. G., El-Ghafari, R., Servio, P. The effect of biological and polymeric inhibitors on methane gas hydrate growth kinetics[J]. *Fluid Phase Equilib.* , 2008, 267(1): 92-98.
- [120]Bagherzadeh, S. A., Alavi, S., Ripmeester, J. A., Englezos, P. Why ice-binding type I

- antifreeze protein acts as a gas hydrate crystal inhibitor[J]. PCCP, 2015, 17(15): 9984-9990.
- [121]Maddah, M. M., M. Peyvandi, K. The influence of a type III antifreeze protein and its mutants on methane hydrate adsorption-inhibition: A molecular dynamics simulation study[J]. PCCP, 2019, 21(39): 21836-21846.
- [122]Maddah, M., Maddah, M., Peyvandi, K. Investigation on structural properties of winter flounder antifreeze protein in interaction with clathrate hydrate by molecular dynamics simulation[J]. J. Chem. Thermodyn. , 2021, 152.
- [123]Sharma, S., Kumar, P., Chandra, R. Chapter 7 - Applications of biovia materials studio, LAMMPS, and GROMACS in various fields of science and engineering. In molecular dynamics simulation of nanocomposites using biovia materials studio, Lammmps and Gromacs[M], Ed. Elsevier. , 2019, pp: 329-341.
- [124]Cox, S. J. T., D. J. F. Youngs, T. G. A. Soper, A. K. Totton, T. S. Chapman, R. G. Arjmandi, M. Hodges, M. G. Skipper, N. T. Michaelides, A. Formation of methane hydrate in the presence of natural and synthetic nanoparticles[J]. J. Am. Chem. Soc. , 2018, 140(9): 3277-3284.
- [125]Zhong, D., Englezos, P. Methane separation from coal mine methane gas by tetra-n-butyl ammonium bromide semiclathrate hydrate formation[J]. Energ. Fuel. , 2012, 26(4): 2098-2106.
- [126]Lee, D. L., Yohan Lee, Seungmin Seo, Yongwon. Accurate measurement of phase equilibria and dissociation enthalpies of HFC-134a hydrates in the presence of NaCl for potential application in desalination[J]. Korean J. Chem. Eng. , 2016, 33(4): 1425-1430.
- [127]Cheng, C. W., Fan Tian, Yongjia Wu, Xuehong Zheng, Jili Zhang, Jun Li, Longwei Yang, Penglin Zhao, Jiafei. Review and prospects of hydrate cold storage technology[J]. Renew. Sust. Energ. Rev. , 2020, 117.
- [128]Richon, A. H. M. a. D. Phase equilibria of methane hydrates in the presence of methanol and/or ethylene glycol aqueous solutions[J]. Ind. Eng. Chem. Res. , 2010, 49: 925-928.
- [129]Hess, B. GROMACS 4: Algorithms for highly efficient, load-balanced, and scalable molecular simulation[J]. J. Chem. Theory. Comput. , 2008, 4: 435-447.
- [130]Djurre H. de Jong, G. S., W. F. Drew Bennett, Clement Arnarez, Tsjerk A. Wassenaar, Lars V. Schafer, Xavier Periole, D. Peter Tieleman, and Siewert J. Marrink. Improved parameters for the martini coarse-grained protein force field[J]. J. Chem. Theory.Comput. , 2012, 9(1): 687-697.
- [131]W. F. V. G. H. J. C. A leap-frog algorithm for stochastic dynamics[J]. Mol. Simul. , 1988,

- 1: 173-185.
- [132]Meza, J. Steepest descent[J]. Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Statistics. , 2010, 2(6): 719-722.
- [133]Martyna, G. J., Klein, M. L., Tuckerman, M. Nosé–Hoover chains: The canonical ensemble via continuous dynamics[J]. J. Chem. Phys. , 1992, 97(4): 2635-2643.
- [134]Berendsen, H. J. C., Postma, J. P. M., van Gunsteren, W. F., DiNola, A., Haak, J. R. Molecular dynamics with coupling to an external bath[J]. J. Chem. Phys. , 1984, 81(8): 3684-3690.
- [135]Abascal, J. L. S., E. Garcia Fernandez, R. Vega, C. A potential model for the study of ices and amorphous water: TIP4P/Ice[J]. J. Chem. Phys. , 2005, 122(23): 234511.
- [136]SusanJ. Goodbody, K. W., David MacGowan, Jeremy P. R. Walton and Nicholas Quirke. Molecular simulation of methane and butane in silicalite[J]. J. Chem. Soc. , 1991, 87(13): 1951-1958.
- [137]Smit, M. E. v. L. a. B. Molecular simulation of the vapor-liquid coexistence curve of methanol[J]. J. Phys. Chem. , 1995, 99: 1831-1833.
- [138]Jorgensen, W. L., Maxwell, D. S., Tirado-Rives, J. Development and testing of the OPLS all-atom force field on conformational energetics and properties of organic liquids[J]. J. Am. Chem. Soc. , 1996, 118(45): 11225-11236.
- [139]Jorgensen, W. L. Optimized intermolecular potential functions for liquid alcohols[J]. J. Phys. Chem. , 1986, 90: 1276-1284.
- [140]Zheng, X., Wang, L., Li, Z., Pang, W., Li, Q., Chen, G., Liu, B. Molecular insight into the dissociation and re-formation of methane hydrate in silica nano-slit[J]. Fuel, 2022, 324: 124718.
- [141]Zhang, Z., Guo, G.-J., Wu, N., Kusalik, P. G. Molecular insights into guest and composition dependence of mixed hydrate nucleation[J]. J. Phys. Chem. C, 2020, 124(45): 25078-25086.
- [142]Zi, M. C., Daoyi Wu, Guozhong. Molecular dynamics simulation of methane hydrate formation on metal surface with oil[J]. Chemi. Eng. Sci. , 2018, 191: 253-261.
- [143]Castillo-Borja, F., Bravo-Sánchez, U. I. Molecular dynamics simulation study of the performance of different inhibitors for methane hydrate growth[J]. J. Mol. Liq. , 2021, 337: 116510.
- [144]Erdemir, D., Lee, A. Y., Myerson, A. S. Nucleation of crystals from solution: classical and two-step models[J]. Acc. Chem. Res. , 2009, 42(5): 621-629.
- [145]Sloan, E. D., Subramanian, S., Matthews, P. N., Lederhos, J. P., Khokhar, A. A.

- Quantifying hydrate formation and kinetic inhibition[J]. *Ind. Eng. Chem. Res.* , 1998, 37(8): 3124-3132.
- [146]Hess, B., Bekker, H., And, H., Fraaije, J. LINCS: A linear constraint solver for molecular simulations[J]. *J. Comput. Chem.* , 1997, 18(12): 1463-1472.
- [147]Ulrich Essmann, L. P., and Max L. Berkowitz. A smooth particle mesh Ewald method[J]. *J. Chem. Phys.* , 1995, 103(19): 8577-8593.
- [148]Molinero, A. H. N. a. V. Identification of clathrate hydrates, hexagonal ice, cubic ice, and liquid water in simulations: the CHILL+ algorithm[J]. *J. Phys. Chem. B*, 2015, 119: 9369-9376.
- [149]Humphrey, W., Dalke, A., Schulten, K. VMD: visual molecular dynamics[J]. *J. Mol. Graphics*, 1996, 14(1): 33-38.
- [150]Jayaraman Chandrasekhar, D. C. S., and William L. Jorgensen. Energy component analysis for dilute aqueous solutions of lithium(1+), sodium(1+), fluoride(1-), and chloride(1-) ions[J]. *J. Am. Chem. Soc.* , 1984, 106(4): 903-910.
- [151]DeFever, R. S. S., S. Nucleation mechanism of clathrate hydrates of water-soluble guest molecules[J]. *J. Chem. Phys.* , 2017, 147(20): 204503.
- [152]Zhang, Z., Kusalik, P. G., Guo, G. J. Bridging solution properties to gas hydrate nucleation through guest dynamics[J]. *PCCP*, 2018, 20(38): 24535-24538.
- [153]Best, R. B., Zhu, X., Shim, J., Lopes, P. E. M., Mittal, J., Feig, M., MacKerell, A. D., Jr. Optimization of the additive Charmm all-atom protein force field targeting improved sampling of the backbone ϕ , ψ and side-chain χ_1 and χ_2 dihedral angles[J]. *J. Chem. Theor. Comput.* , 2012, 8(9): 3257-3273.
- [154]Hudait, A. Q., Y. Odendahl, N. Molinero, V. Hydrogen-bonding and hydrophobic groups contribute equally to the binding of hyperactive antifreeze and ice-nucleating proteins to ice[J]. *J. Am. Chem. Soc.* , 2019, 141(19): 7887-7898.
- [155]Bertolazzo, A. A. N., P. M. Peters, B. Molinero, V. The clathrate-water interface is oleophilic[J]. *J. Phys. Chem. Lett.* , 2018, 9(12): 3224-3231.

攻读硕士学位期间取得的学术成果

（1）攻读硕士学位期间发表的学术论文

- [1] Jun Zhang, **Zili Wang**, Liwen Li, Youguo Yan, Jiafang Xu, Jie Zhong. New insights into the kinetic effects of CH₃OH on methane hydrate nucleation[J]. Energy, 2023, 263: 125824.
（导师一作，学生二作）

（2）攻读硕士学位期间参与的课题项目

- [1] 参与中国石油天然气股份有限公司重大科技项目——井筒内天然气水合物生长及抑制行为的分子模拟研究，项目编号：ZD2019-184-003，主要完成人。

致 谢

叹别来、光阴荏苒，江湖宿留。三年研究生的学习生活即将接近尾声，这也代表着我的求学之路将画上一个句号。在十几年的学习生活中，我的家人一直陪在我的身旁，给我加油鼓劲，同时也遇到了许多给予我启发和帮助的老师、师兄弟和同学，他们身上焕发的光芒照亮了我前行的路，不仅使我感受到快乐，还深深影响着我的人生观、世界观和价值观。

感谢我的导师张军教授以及课题组燕友果教授对我研究生三年来全心全意的培养和指导。在我感觉到迷茫的时候，他们总是能够率先察觉到，并及时给予我可行的建议。尤其是张军教授不断给予我启发，让我明白求变和坚持二者的相互关系，并且让我深刻理解研究生培养的目的——创造性思维。他们教会我的不仅仅限于学术层次，还为我进入社会这个大校园做好充分的准备，让我有信心、有能力战胜未来所面对的困难！

感谢石油工程学院的钟杰老师在课题开展过程中的指导和帮助。在研究课题的选择到研究方案的确定，再到文章的写作和修改，钟老师都给予了很多具有建设性的建议和指导，并且总是耐心解答我的疑惑，每次和钟老师讨论问题时，我都会学到许多新的思考问题的方法，也不断提高我自身的科学研究素养。钟老师也时常鼓励我要自信、勇敢，在钟老师的教导下，我也逐渐放开自己，慢慢树立起自信心，在今后的社会生活中，我也将会变得更加自信！

感谢李力文师兄在科研技术和思路上的帮助。在研究生期间，力文师兄总是帮助我解决各种科研技术难关，力文师兄也总能发现我的不足，并给予许多建议，让我能够用正确的方法进行研究。力文师兄敏捷的思维和锲而不舍的精神深深影响着我，我也将以力文师兄为榜样，在今后的工作生活中努力奋斗！

感谢课题组王晓老师、李振老师、马睿师兄和钟宏师兄在论文写作和课题研究过程中给予的指导和帮助！

感谢课题组同级的张魁元、郝喜顺、郝羽键、齐自强、魏琦和付海强在研究生学习和生活中给予的帮助，从他们身上我学到了许多新的科研知识。

感谢课题组的师弟殷琦和师妹吕笑焱在期间的陪伴和帮助，在和他们交流的过程中，我也发现了我自身的不足。

最后，感谢支持我的家人、培养我的母校以及课题组所有的师兄、师姐、师弟和师妹们的照顾和帮助，大家一起营造的大家庭使我倍感温暖。