

中图分类号: O792

单位代码: 10425

学 号: B19140007



中國石油大學

博士学位论文

Doctoral Dissertation of China University of Petroleum

基于高精度晶核识别算法的天然气水合物成核机制分子模拟研究

**Molecular Simulation of Natural Gas Hydrate Nucleation
Based on High-Precision Nucleus Recognition Algorithm**

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: 李力文

指导教师: 张军 教授

二〇二三年五月

Molecular Simulation of Natural Gas Hydrate Nucleation Based on High-Precision Nucleus Recognition Algorithm

A Dissertation Submitted for the Degree of Doctor of Philosophy

Candidate: Liwen Li

Supervisor: Prof. Jun Zhang

School 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 17 日		
答辩地点	中国石油大学（华东）工科 E510		
答辩委员会组成			
组成	姓名	职称	工作单位
主席	刘昌岭	研究员	青岛海洋地质研究所
委员	徐海	教授	中国石油大学（华东）
	侯东帅	教授	青岛理工大学
	都时禹	教授	中国石油大学（华东）
	钟杰	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：李力文

日期：2023年5月19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：李力文

日期：2023年5月19日

指导教师签名：张军

日期：2023年5月19日

摘 要

无论是天然气水合物的储量勘探，还是油气开采、运输管道中的水合物防治，以及水合法的工业应用，都需要深入理解水合物的成核机制。只有完备的水合物成核机制，才能对水合物成核进行精确预测与高效调控以满足工程需求。目前，关于水合物成核机制的理解主要依赖于经典成核理论（CNT），但近几十年的研究发现 CNT 模型在不同研究领域中存在诸多缺陷，并且其与一些水合物成核实验研究结果不符：例如，利用 CNT 模型中动力学参数预测的成核率与实验观测结果不一致；水合物动力学抑制剂性能与基于 CNT 吸附模型的依赖性相反等。因此，“CNT 模型是否能够准确地描述水合物的成核事件”是一件十分关键的基础科学问题。

由于理解/验证水合物成核机制需要对水合物的微观成核过程进行观测，而实验手段无法对水合物成核的微观细节进行及时的捕捉，因此本文采用分子动力学模拟的方法，主要针对天然气水合物成核事件进行了详细的探讨。而分子模拟方法观测成核现象（机制）需依赖于晶核识别算法，但是现有水合物晶核识别算法精度低且难以进一步优化，因此算法的准确性直接影响了研究者对水合物成核的认识程度。本文首先开发了高精度的晶核识别算法，在此基础上研究甲烷水合物的成核机制，并为水合物成核调控化学剂的设计研发提供了理论支持与新视角。本论文的具体研究结果如下：

（1）当前诸多晶核识别算法（或称有序度参数 OP）被作为描述成核事件的反应坐标，它们的设计原则仅在于是否能够区分液态与标准晶相，这与反应坐标本质的含义背道而驰，且当前各晶核识别算法难以深度开发。因此，本文为了解决上述问题与当前水合物成核反应坐标精度不足的困境，结合了遗传算法（GA）、aimless shooting 等方法，开发了可进化的 GA-GENE-OP 晶核识别算法框架。GENE-OP 通过对各种微观结构进行 0/1 映射，形成一种拟态“基因”编码。基于采样数据、最大似然估计方法评价了三十多万种 GENE-OP，并利用遗传算法对 GENE-OP 进行了上千次的优化，从而提高了其作为反应坐标的精度。该 GA-GENE-OP 框架能够被扩展应用于其他成核领域，帮助研究者分析各种复杂的成核事件。

（2）为了揭示水合物成核事件是否符合 CNT 模型，本文利用上述开发的高精度 GENE-OP 作为成核反应坐标，对甲烷水合物成核自由能进行了扫描。研究证实了水合物成核事件中存在诸多非经典现象：多步成核（存在多自由能势垒）、非球状与球状成

核路径共存（两条成核路径的临界核与自由能势垒大小相近）等现象。并对水合物成核过程中各个状态进行了结构统计、以及晶核界面动力学性质分析等，对 CNT 模型进行了一定修正并合理地解释水合物成核非经典现象的成因。本研究为量化/预测水合物成核的动力学性质提供了一定的理论指导。

（3）由于天然气中可作为客体分子的种类繁多，理解客体分子性质对水合物成核的影响，不仅有助于理解水合物的界面性质，而且能够帮助指导水合物成核调控剂的理论设计。本文以甲烷分子为基础构造了不同极性的理想客体分子，通过控制变量的思想调控研究了客体分子极性对成核的影响。研究发现客体分子极性与溶解度相互竞争影响成核，且水合物成核促进剂与抑制剂之间存在着联系：客体分子极性未达到临界状态时，溶解度对水合物成核起到主导作用，成核能力随着溶解度的增大而增大；一旦客体分子极性超过临界状态，极性带来的巨大的抑制作用使水合物的成核能力迅速消失。

（4）通过上述关于客体分子溶解度研究的启发，本文提出了水合物动力学抑制剂吸附气泡抑制成核的新机制。通过对抑制剂吸附倾向性、客体分子饱和溶解度与传质能力、成核能力的表征，证实了该机制的可靠性并进行了推广。提出了水合物动力学抑制剂与气泡相互作用强弱可作为评价其性能的便捷指标，并为抑制剂的高效设计提供了新思路。

关键词：分子动力学模拟；天然气水合物；成核反应；晶核识别算法

Abstract

Understanding the nucleation mechanism of hydrates is crucial for the exploration & development of natural gas hydrates, the prevention & control of hydrates in oil and gas development and transportation pipelines, as well as industrial applications of hydrate technology. Only a complete nucleation mechanism of hydrates can enable accurate prediction and efficient regulation of them. Up to now, the kinetic model of hydrate nucleation mainly relies on the classical nucleation theory (CNT). However, in recent decades, the CNT model has exposed many defects in different research fields, and some hydrate nucleation experiments have found the following phenomena: The nucleation rate predicted by the dynamic parameters in the CNT model is inconsistent with the experimental results; The kinetic inhibitor performance of hydrate is opposite to the dependence of the adsorption model based on CNT. Therefore, whether the CNT model can accurately describe the nucleation event of hydrate is very crucial.

To understand/verify the mechanism of hydrate nucleation, it is necessary to observe the microscopic nucleation process of hydrate. However, experimental methods cannot capture the microscopic details of hydrate nucleation in real time. Therefore, this thesis adopts the method of molecular dynamics simulation to investigate the hydrate nucleation events in microscopic details. Moreover, the observation of nucleation phenomenon (mechanism) by molecular simulation method depends on nucleus recognition algorithm. However, the accuracy of existing hydrate nucleus recognition algorithm is low and difficult to be further optimized. Therefore, the accuracy of the algorithm directly affects the understanding degree of on hydrate nucleation. Overall, in this thesis, a high-precision nucleus recognition algorithm is developed to study the nucleation mechanism of methane hydrate, and to provide theoretical support and a new perspective for the design and development of chemical agents regulating hydrate nucleation. The specific research results of this thesis are as follows:

(1) At present, many nucleus recognition algorithms (or OPs, order parameters) are used as reaction coordinates to describe hydrate nucleation events. Their design principle is only whether liquid phase and standard crystal phase can be distinguished, which runs counter to the

essence of reaction coordinates. Moreover, it is difficult to develop the current nucleus recognition algorithms deeply. Therefore, in order to solve the above problems and the dilemma of insufficient precision of hydrate nucleation reaction coordinate, this thesis combined with path sampling methods (aimless shooting) and genetic algorithm (GA) to develop an evolutional GA-GENE-OP nucleus recognition algorithm framework. GENE-OP works by mapping various microscopic structures to 0/1, creating a kind of mimicry “GENE” code. More than three hundred thousand GENE-OPs were evaluated based on the sampled data and the maximum likelihood estimation method, and the GENE-OPs were optimized thousands of times by genetic algorithm, thus improving its accuracy as a reaction coordinate. Overall, the GA-GENE-OP framework can be extended to other fields of nucleation to help researchers analyze various complex nucleation events.

(2) In order to reveal whether the hydrate nucleation event conforms to the CNT model, this thesis uses the high-precision GENE-OP developed above as the reaction coordinate of hydrate nucleation to scan the free energy landscape, and confirms that there are many non-classical nucleation phenomena during the hydrate nucleation process, such as multi-step nucleation (multiple free energy barriers existing in hydrate nucleation process), coexistence of aspherical and spherical nucleation paths (with similar critical nuclei size and free energy barriers in these two nucleation paths). The microstructures statistics and dynamic properties of crystal nucleus interface were analyzed to explain the non-classical phenomena of hydrate nucleation. This study provides theoretical guidance for quantifying/predicting kinetic properties of hydrate nucleation.

(3) Due to the variety of gas guest molecules, understanding the influence of guest molecular properties on hydrate nucleation will not only help to understand the interface properties of hydrate, but also help to guide the theoretical design of promoter/inhibitor for hydrate nucleation. In this thesis, an ideal guest molecule with different dipole moments is constructed based on methane molecule. The influence of guest molecule polarity on nucleation is studied by the idea of controlling variables. It is found that there is a relationship between the hydrate promoter and the inhibitor: When the polarity of the guest molecule is less than critical value, the solubility plays a leading role in the nucleation ability of hydrate, and the nucleation

capacity increases with the increase of solubility; Once the polarity of the guest molecule exceeds the critical state, the nucleation ability of hydrate will disappear rapidly.

(4) Inspired by the above studies on the solubility of guest molecules, a new mechanism for the adsorption of bubbles by hydrate kinetics inhibitors (HKIs) to inhibit nucleation was proposed. The reliability of the mechanism was confirmed and extended by the characterization of the affinity of the inhibitor on gas-liquid and solid-liquid interfaces, the influence of the inhibitor on the saturation solubility and mass transfer ability of guest molecules, and the nucleation ability. Finally, it is proposed that the strength of the interaction between the HKI and the bubble can be used as a convenient means to evaluate the HKIs' performance theoretically, and this new idea can be provided for the efficient design of the inhibitor.

Key words: Molecular dynamics simulation; Natural gas hydrate; Nucleation reaction; Nucleus recognition algorithm

论文创新点摘要

(1) 开发了可进化精度的晶核识别的新方法：结合了遗传算法、路径采样、MD 模拟等方法，开发了可进化的 GENE-OP，可以优化作为高精度的水合物成核反应坐标，并且 GA-GENE-OP 框架可扩展应用于其他复杂成核事件（见第 2 章）；

(2) 建立了用于描述水合物非经典成核现象的新模型：利用本文开发的新方法 GENE-OP 观测了甲烷水合物的非经典成核现象（水合物多步成核、非球状与球状晶核竞争成核等）。基于此提出了新机制，通过添加晶核表面的碰撞项来改进经典成核理论模型，以解释水合物的非经典成核现象（见第 3 章）；

(3) 提出了设计水合物添加剂的新策略：基于水合物成核机制的研究，以甲烷分子为模板构建理想客体分子，研究客体分子极性与溶解度对水合物成核能力的贡献，建立了促进/抑制剂间的联系（见第 4 章）；基于客体分子溶解度对水合物成核的贡献，揭示了水合物动力学抑制剂新机理，并提出了高效的理论评价方法（见第 5 章）。

目 录

摘要	i
Abstract	iii
论文创新点摘要	vi
第 1 章 绪论	1
1.1 引言	1
1.2 成核理论现状	3
1.2.1 经典成核理论	3
1.2.2 两步成核理论	6
1.3 成核实验研究现状	10
1.4 水合物成核机制研究现状	15
1.4.1 水合物结构	15
1.4.2 水合物成核机制假说	18
1.4.3 计算模拟中水合物临界核、成核率的测量	23
1.5 分子模拟技术在水合物成核研究中的应用	27
1.5.1 水合物晶核识别算法	27
1.5.2 稀有事件采样方法	31
1.6 本论文的研究意义、研究思路及研究内容	35
第 2 章 气体水合物成核反应坐标开发	38
2.1 引言	38
2.2 可优化的水合物晶核识别算法框架-基因有序度参数 (GENE-OP)	39
2.3 反应坐标优化算法框架	43
2.3.1 遗传算法框架	43
2.3.2 个体适应度计算方法	45
2.4 优化结果及测试	47
2.4.1 反应坐标进化过程及评分结果	47
2.4.2 识别晶核结果与分析	49
2.5 本章小结	51

第 3 章 水合物非经典成核机制	52
3.1 引言	52
3.2 模型细节与理论方法	52
3.2.1 模型参数	52
3.2.2 自由能采样	53
3.2.3 区分晶核表面原子算法	54
3.3 结果与讨论	55
3.3.1 非球状成核路径	55
3.3.2 水合物多步成核	61
3.3.3 水合物非经典成核机制解释	63
3.4 本章小结	67
第 4 章 客体分子极性对水合物成核的影响	69
4.1 引言	69
4.2 模型细节与理论方法	69
4.2.1 理想客体分子构建方法	69
4.2.2 向前流动采样设置	70
4.2.3 模型参数	71
4.3 结果与讨论	72
4.3.1 客体分子极性对水合物临界核的影响	72
4.3.2 极性客体分子对水合物晶核界面的影响	73
4.3.3 极性客体分子饱和溶解度差异	79
4.4 本章小结	80
第 5 章 水合物动力学抑制剂作用机制	82
5.1 引言	82
5.2 模型细节与理论	82
5.2.1 模型参数	82
5.2.2 伞状抽样设置	83
5.2.3 向前流动采样细节	84
5.3 结果与讨论	85

5.3.1 PVCaps 吸附倾向性与其对客体分子溶解度的影响	85
5.3.2 客体分子溶解对水合物成核的影响	88
5.3.3 水合物动力学抑制剂作用机制	91
5.4 本章小结	95
第 6 章 结论与展望	96
参考文献	99
攻读博士学位期间取得的研究成果	117
致谢	118
作者简介	119

第 1 章 绪论

1.1 引言

气体水合物是一种类冰晶体^[1, 2]，其中气体客体分子被水分子所组成的笼状结构包裹在内。通常气体分子（如：甲烷、乙烷、丙烷等）^[2]具有一定的疏水性，因此气体水合物通常在低温、高压的环境下才能生成。天然气水合物通常分布于深海沉积层或者陆域永久冻土中，并具有丰富的储量，约超过传统天然气储量至少一个数量级^[3-5]。因此，天然气水合物被视为一种潜在的能源形态^[2, 6-9]。虽然天然气水合物可能在天然气工业中发挥积极作用，并被视为能源行业的未来，但是它目前同样被认为是油气开发过程中的一种阻碍^[10-13]：倘若水和天然气混合相在油气运输管道中冷却，水合物就会形成并堵塞管道以及生产线，导致生产停滞，乃至危害生产安全。因此，了解气体水合物成核的机理，会对合理设计更有效的水合物抑制剂发挥重要的作用。

气体水合物除了在石油天然气工业上有着举足轻重外地位，对其它工业应用也有重要的意义^[14-16]，例如：气体储存^[17-20]、气体运输^[21-23]、气体分离^[24-26]、海水淡化^[27-30]等。上述应用通过促进形成水合物，以及利用不同客体分子水合物成核性质差异来达成相应的工业需求。因此，无论是天然气的开发/运输，还是其它运用，研究者都有一个最终的诉求：高效地调控（促进/抑制）水合物的形成^[31-34]，而达成这一诉求的前提是需要充分认识气体水合物的成核机理。因此，气体水合物的成核机理是这类水合物科学/工程的基础问题。而现如今，人们对气体水合物成核机理的认知仍然不充分^[35-38]，这极大地限制了水合物科学/工程的运用与发展。

为了量化水合物成核的动力学过程，一种正确的水合物成核模型对于水合物研究及应用是至关重要的。当前绝大多数的水合物成核研究模型均基于经典成核理论（CNT）。因此，首先回顾下成核理论的研究现状。在 90 年前，Gibbs 等人提出了经典成核理论 Classical Nucleation Theory (CNT)^[39-41]用来解释晶体成核的一系列问题。CNT 假说预言了在晶体尺寸逐渐变大的过程中存在一个自由能的势垒（过渡态），并且处于该过渡态的晶核为临界核。在均相成核过程中，根据 CNT 自由能计算公式 $\Delta G = V\Delta g + S\sigma$ （其中 V 、 S 、 Δg 、 σ 分别为晶核体积、表面积、晶相与溶液相单位体积自由能的差值、表面张力； $V\Delta g$ 与 $S\sigma$ 分别构成成核自由能中的体积项与表面项，表面项始终阻碍于晶核的形成），当临界核形状为球状时拥有着相同体积下最小的表面积（表面能项最小），则球状晶核

的成核自由能势垒最小，因而 CNT 认为临界晶核形貌应为球状。总而言之，CNT 中有 3 点重要的假设/推论：①水合物成核反应过程能够被晶核大小的变化来描述；②成核过程只存在一个势垒（一个过渡态/临界核）；③临界核形貌为球状。

关于假说①，2019 年 Bai 等人^[42]通过实验研究“复杂流体”水结冰的过程，首次验证了 CNT 猜想中的临界核的存在。而假说②、③到目前为止已有大量的研究指出了不相符的成核现象以及新的理论。在 2010-2015 年期间，两步/多步成核理论（Two-step/multistep Nucleation）^[43-46]被提出。相比于原始的 CNT 的设定，系统必须克服单个自由能势垒，而两步成核理论描述了以下两个过程：成核相变过程首先通过密度涨落形成一种类固的非晶簇团，跨越第一个自由能势垒；随后非晶簇团中发生相变形成晶体，跨越第二个自由能势垒。因此，成核过程中可能存在两个或两个以上过渡态，而不再是 CNT 中描述的只存在一个势垒（过渡态）。到目前为止已有诸多成核事件被观测到了两步成核，例如：胶体粒子的结晶成核^[47-49]、Lennard-Jones 液体^[50-53]、尿素^[54, 55]、NaCl 晶体^[56, 57]和蛋白质结晶^[58]等。

此外，部分通过实验测量水合物的成核率以及抑制剂性能的研究表明^[59, 60]，通过 CNT 模型预测的成核动力学前因子与实验观测到的结果不一致等现象；部分模拟研究发现了水合物成核存在成核前驱体^[61]、以及成核前存在类固体的非晶结构^[62]。因此，“水合物成核事件是否还能够通过 CNT 模型进行准确描述”仍然有待商榷。然而到目前为止，诸多研究仍然基于 CNT 中的假设，对水合物的成核自由能、临界晶核、成核速率进行预测。倘若 CNT 理论不能够准确地描述水合物成核事件，那么前人基于 CNT 预测的水合物成核率、临界核尺寸、临界核形貌、成核自由能都与实际有着巨大偏差。具体来说，根据 CNT 构建出球状临界核来进行计算预测临界核的大小，有可能会造成临界核大小的估计错误，更进一步则会导致成核率的估计错误；其次通过一些采样技术（例如：FFS^[63]、TPS^[64]、TIS^[65]等）需要确定采样窗口内仅存在一个过渡态，否则将会导致采样结果失真，而当前的研究均是以 CNT 假说在水合物成核过程仅存在一个过渡态的前提下进行数据采样的，一旦水合物成核过程中存在多个过渡态，则会导致人们对水合物的成核的反应坐标的选择、自由能、临界核、成核率等采样计算结果产生错误的认识，因而制约了水合物科学的运用与发展。

1.2 成核理论现状

1.2.1 经典成核理论

根据 Gibbs 的思想，Weber、Farkas、Becker、Doring 和 Zeldovich 等人在 90 年前构建了经典成核理论^[39]（CNT）。CNT 最早被用来描述过饱和蒸汽凝结成液相，随后同样被应用于过冷液体和过饱和溶液的结晶。根据 CNT 的假设，任意大小的簇团或晶核都被视为一个宏观研究对象，即均相成核通过一个非常薄的界面将晶核和其周围的溶液相分离。这个简单的假设被称为毛细管近似（Capillarity Approximation），这个近似包含了该理论最大的优点与缺点。根据这个近似，界面自由能 γ_s 、单位体积的液体与晶体之间的自由能差值 $\Delta\mu_v$ ，可以充分描述晶体成核的热力学过程，即表面项与体积项自由能相互竞争促使了成核事件的发生。因此在三维空间中，成核自由能 ΔG （以 r 为半径的球形晶核）可以被写作表面项和体积项自由能之和：

$$\Delta G = 4\pi r^2 \gamma_s - \frac{4\pi}{3} r^3 \Delta\mu_v \quad (1-1)$$

对应自由能的最大值被称为临界核半径 r^* 为：

$$r^* = \frac{2\gamma_s}{\Delta\mu_v} \quad (1-2)$$

令 ρ_c 为晶相中粒子的数密度，则临界晶核大小 n^* 为：

$$n^* = \frac{4}{3} \pi \left(\frac{2\gamma_s}{\Delta\mu_v} \right)^3 \rho_c \quad (1-3)$$

其中临界核的大小的物理含义为：晶体内原子数目带来的体积自由能的变化 $\Delta\mu_v$ 必须与形成的固-液界面所花费的自由能相当。晶相中的原子簇团在过冷液体中自发地但低频地波动，最终导致了系统克服成核自由能势垒，并最终触发晶体生长（过程示意图如图 1-1），其中自由能势垒的大小为：

$$\Delta G_N^* = \frac{16\pi}{3} \frac{\gamma_s^3}{\Delta\mu_v^2} \quad (1-4)$$

其次晶体的成核动力学通常通过假设增加或减少晶核成分的数目 n 的连续事件之间不存在相关性，即晶核大小随时间的演化过程被视为一种马尔可夫过程。在这个过程中，液体中的原子通过以晶体的方式逐个排列，或者逐个溶解到液相中。此外，每一个足够幸运能够克服临界晶核快速生长到宏观尺度所花费的时间尺度，远小于其在形成临界核前期的克服势垒随机波动的时间尺度（因此成核事件是一类典型的稀有事件）。如

果满足这些条件^[66]，成核率即被定义为单位时间内单位体积内形成一个临界核的概率（其概率不随时间变化），从而推导出被称为稳态成核速率 J ：

$$J = J_0 \exp\left(-\frac{\Delta G_N^*}{k_B T}\right) \quad (1-5)$$

式中 k_B 为玻尔兹曼常数， J_0 为前因子。稳态成核率是描述结晶动力学的核心量，并且临界核尺寸的概念涵盖了大部分的成核热力学。

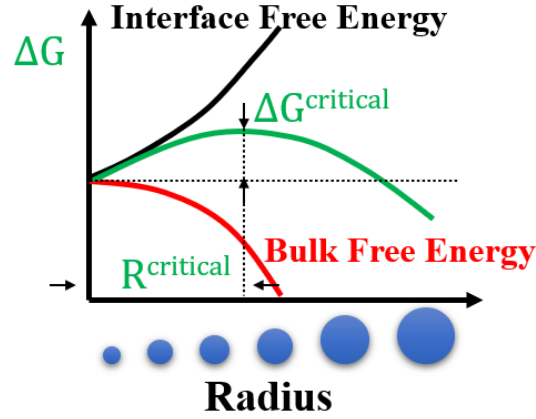


图 1-1 晶核大小 n 为函数的成核自由能示意图

Figure 1-1 Sketch of the free energy difference as a function of the crystalline nucleus size, n

以上所有被定义出来的量都是依赖于压力与温度（尤其是温度）。在大多数的情况下，界面自由能 γ_S （界面张力）被假定为线性依赖于温度，而固-液相之间的自由能差值 $\Delta\mu_v$ 与过冷度 $(\Delta T = T_M - T)$ （或过饱和度）成比例。此外，针对不同过冷流体，存在一些不同的近似^[67, 68]来处理 γ_S 和 $\Delta\mu_v$ 对温度的依赖关系。但是在任何情况下，从公式(1-4)可知自由能屏障 ΔG_N^* 随着过冷度的增大而减小。即越低于融化温度 T_M ，成核的热力学驱动就越大。

然而对于成核的动力学性质则并非随着过冷度的增大而增强，因为随着过冷度的增大，溶液中分子的热运动减慢，从而降低了分子的传质能力，阻碍成核事件的发生。因此实际上在对于成核率的描述中存在前因子 J_0 来平衡上述现象，然而 J_0 仍然缺乏一个准确的表达式^[69, 70]，但在 CNT 中通常被定义为^[40]：

$$J_0 = \rho_S Z \mathcal{A}_{kin} \quad (1-6)$$

式中 ρ_S 为单位体积中可能的成核位点数目； Z 为 Zeldovich 因子^[40, 71]（描述了晶核处于自由能势垒顶端时，正向反应进入晶相而不是分解的概率）； $\mathcal{A}_{kin}$ 为动力学前因子^[69]。

$\mathcal{A}_{kin}$ 代表了黏附率（attachment rate），即溶液中的粒子到达晶体簇团表面参与晶核形成的频率。

在致密的过冷液体中， $\mathcal{A}_{kin}$ 量化系统探索构型空间的难易程度，有效地调节了可能导致结晶形核的波动幅度。即 $\mathcal{A}_{kin}$ 代表了液相中原子或分子的流动性，通常用自扩散系数 $\mathcal{D}$ 来量化^[40]，显然自扩散系数随着过冷度的增大而降低。因此对于过冷液体， ΔG_N^* 和 $\mathcal{A}_{kin}$ 的竞争关系会导致成核率（ $\mathcal{J}$ ）随着过冷度的增大先增后减，存在最大值，如图 1-2 所示。然而动力学因子对过饱和度的依赖性远弱于过冷液体对温度的依赖性。因此，当以过饱和度作为函数自变量时，过饱和度对成核率之间通常不存在极大值^[39]。尽管 $\mathcal{A}_{kin}$ 与公式（1-5）中的指数项相比，动力学前因子应起到次要作用，但动力学前因子一再被认为是导致实验测量结果与计算获得的晶体成核率之间存在分歧的主要原因^[69, 72]。

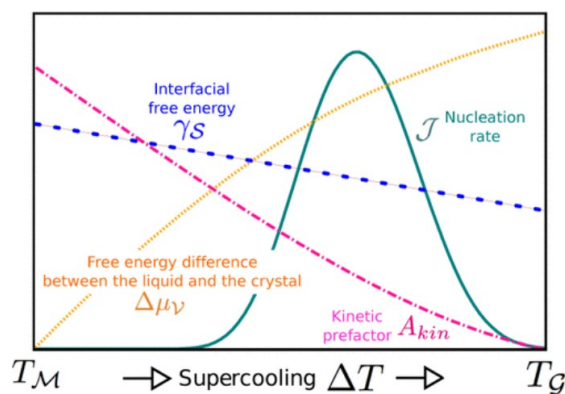


图 1-2 CNT 量化过冷流体成核性质随过冷度（ ΔT ）变化的示意图^[39]

Figure 1-2 Diagram^[39] of CNT quantifying nucleation properties of supercooled liquids as a function of supercooling, ΔT

原则上，分子模拟可以帮助研究者阐明 $\mathcal{A}_{kin}$ 与 CNT 公式中各热力学参量与温度之间的关系。然而像 γ_S 这类参数的测量不仅难以准确地测量^[73, 74]，并且在很多情况下甚至难以进行准确地定义。例如，在平衡状态下的平整界面上测量的理想 γ_S 值，是否能够被近似作为处理不规则形状的小晶核簇团界面时的测量值？并且这些晶核的空间尺度可能与固-液界面之间的扩散层的尺度相当，因此将成核过程中的 γ_S 近似为平衡状态且平整界面的测量值是存在极大偏差的。例如，Joswiak 等人^[75]的工作表明，液体水滴的 γ_S 对液滴表面曲率具有很强的依赖性。而宏观的界面自由能 γ_S 与界面的曲率之间没有相关性，只有当液滴的半径达到约 0.5~1.5 nm 尺度下两者之间才会造成影响，而晶核最初的空间尺度与此相当，因而 γ_S 估计的准确性难以衡量。

1.2.2 两步成核理论

由于 CNT 过于古老，研究者一直致力于扩展/改进其原始的理论框架。相关的理论研究涉及到两步成核，有许多综述对此进行了全面的阐述^[43-46]，因此本小结将仅简述基本概念与部分相关理论研究的证据。在 CNT 的原始公式中，系统必须克服单个自由能势垒，对应于某种尺寸的晶核（势垒-临界核），如图 1-1。在处理晶体成核事件中，通常将最大连通的簇团内的晶体粒子的数目 n 视为描述整个成核过程的自然反应坐标。在许多情况中，只要熔体的密度足够大，局部密度涨落对熔体的影响就足够低，因而液相网络中的颗粒缓慢地以晶体的形式排列，这与 CNT 描述的一致。然而，在溶液中分子结晶的情况，可能会与之不同，尤其在过饱和溶液中，可能需要溶质密度（浓度）波动，使 n_p 个溶质分子足够靠近形成相互连接的溶质簇团。而假设这种溶质簇团会在聚集期间，同时完成以晶体形式排列所有簇团内的分子这是不现实的。



图 1-3 两步成核机制过程示意图

Figure 1-3 Schematic diagram of two-step nucleation mechanism

因此，实际上分子在溶液中的结晶并不是像 CNT 中描述的那样，而通常是按照两步成核机制发生的。如图 1-3 与图 1-4，整个成核过程首先必须克服第一个自由能势垒 $\Delta G_{n_p, two-step}^*$ （即克服溶质的密度涨落，如图 1-3 步骤①，形成蓝色虚线内的无定形簇团），所对应的固体簇团大小为 n_p^* 。越过第一个势垒后该阶段的簇团还未发生结晶化过程（非晶状态），此外该状态在过饱和溶液中可能为亚稳态或稳定状态（如图 1-4-a，对应绿色曲线中部较浅的自由能势阱、橙色曲线中部较深的自由能势阱）。随后系统将进一步经历热力学波动跨越第二个自由能势垒 $\Delta G_{n, two-step}^*$ ，并且在非晶簇团内的粒子将以晶体的形式进行排列（如图 1-3 中步骤②，在无定形簇团内部形成了绿色的晶体）。如图 1-4-b 所示，其中 n 为有序的晶体中粒子的数目大小，在一步成核机制中由于 n_p 与 n 同时增长（紫色曲线沿对角线进行，即在一步成核过程中无定形结构的数目为 $n - n_p = 0$ ），成核过程必须克服单自由能势垒，在这种情况下溶液不断地直接转变为晶相；而在两步

成核过程中，系统首先会沿着 n_ρ 方向通过密度涨落形成无序的非晶成核前驱体（绿色与橙色曲线），随后在第二步中重新以晶体的形式排列，沿着 n 方向反应最终形成晶体。到目前为止，诸多不同的成核事件都被粗略地观测到了多步成核的现象，例如：胶体中的晶体成核^[47-49]、Lennard-Jones 流体结晶^[50-53]、尿素^[54, 55]或 NaCl^[56, 57]结晶、生物矿化和蛋白质结晶^[58]等。

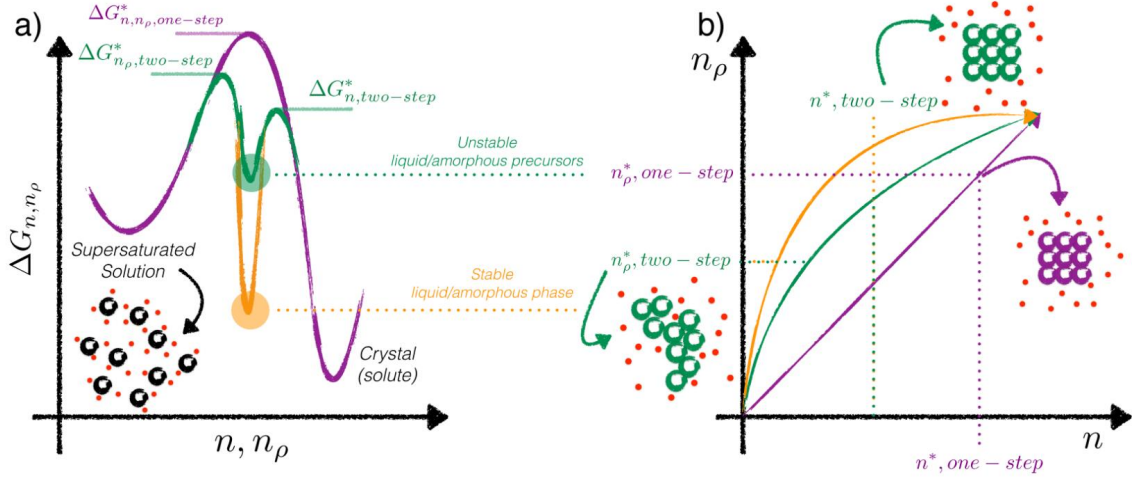


图 1-4 一步与两步成核对比示意图^[39]。(a) 自由能差 $\Delta G_{n,n_\rho}$ 随簇团大小 n_ρ 和晶体大小 n 变化图；(b) 在 n_ρ - n 平面内展现的一步和两步成核机制

Figure 1-4 Schematic comparison of one-step versus two-step nucleation^[39]. (a) Sketch of the free energy difference $\Delta G_{n,n_\rho}$ as a function of the cluster size (n_ρ) and crystal size (n); (b) One-step and two-step nucleation mechanisms visualized in the n_ρ - n plane

而关于成核理论的相关公式，并不能将 CNT 的公式简单地处理成两步。因而，在过去的十年内，人们不断地对 CNT 进行了扩展和修正，并成功地运用到了解释两步成核机制的存在。Pan 等人^[58]依据图 1-4 中的自由能分布形式（将成核过程中的中间体考虑到了整个成核反应的过程中），基于蛋白质结晶事件提出了对应的多步成核率的表达式，该理论得出的成核速率对蛋白质浓度和温度依赖性的速率定律为：

$$J = \frac{k_2 C_1 T \exp(-\frac{\Delta G_2^*}{k_B T})}{\eta(C_1, T) [1 + \frac{U_1}{U_0 \exp(\frac{\Delta G_C^0}{k_B T})}]} \quad (1-7)$$

式中常数 k_2 描述簇团内部的晶体成核率； C_1 为在簇团内部的蛋白质浓度； ΔG_2^* 为簇团内部晶体的成核自由能势垒； η 为簇团内部的粘度，其依赖于簇团内部蛋白质的浓度与温

度； U_1 与 U_0 分别是在温度 T 下消融和形成簇团的有效速率； ΔG_C^0 是蛋白质分子形成簇团的标准自由能。

此外，Hu 等人^[76]也通过修正 CNT 框架，来契合在生物矿化中被认为起到非常重要的预成核簇团（Prenucleation clusters – PNCs，即过饱和溶液中的稳定状态）。他们通过添加额外的晶核自由能表达式，该表达式考虑了 PNCs 尺度形状、大小与自由能，以及考虑了 PNCs 相对于溶液是亚稳定/稳定的情况，Gebauer 等人^[43]对这一主题的工作进行了综述。正因为诸多两步成核机制的实验证据，推动了该理论研究的发展。

以下将简要介绍近年来具有代表性的分子模拟研究工作，帮助揭示多步成核的现象。Takahashi 等人^[77]针对各相异性分子组成的简单模型系统的相变行为进行了计算模拟研究，发现了具有层状排布的多步成核现象。通过对各向异性分子成核的自由能面、成核过程的观测，以及追踪亚稳态簇团的动力学特征，揭示了三步成核的起源。如图 1-5 所示，可以在簇团大小为 7 与 150 附近处识别出两个亚稳态簇团，分别标记为 MC1 与 MC2。簇团从 MC1 增大到 MC2 所需克服的自由能势垒为 $\sim 2 k_B T$ ；从 MC2 增大到达临界核（CN）的自由能势垒为 $\sim 1 k_B T$ ；完整的成核路径所需跨越的总自由能势垒为 $\sim 11.7 k_B T$ 。

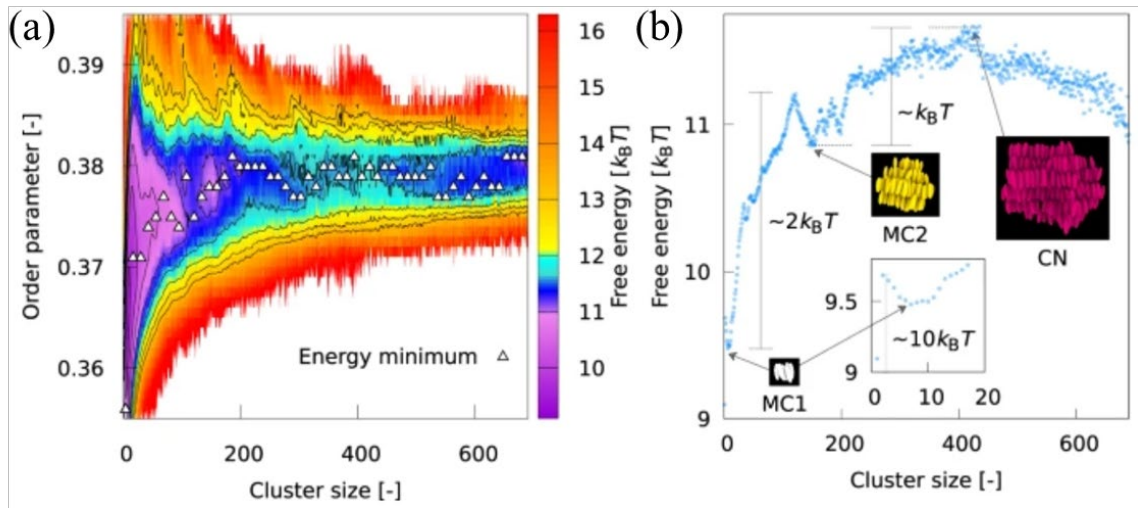


图 1-5 各相异性分子成核自由能。^[77] (a) 近晶簇大小与有序度参数平面内的自由能势能面的等值线图；(b) 最小自由能路径方向的自由能曲线（图 a 中白色点为最小自由能路径）

Figure 1-5 Free energy of nucleation of anisotropic molecules. ^[77] (a) Contour map of free energy landscape as a function of smectic cluster size and order parameter value; (b) Free energy curve in the direction of the minimum free energy path (the white dot in figure a is the minimum free energy path)

Salvalaglio 等人^[55]研究水/有机溶剂（乙醇、甲醇和乙腈）中的尿素分子结晶，研究者通过采用 metadynamics^[78]方法计算测量了尿素分子的成核自由能面，在甲醇、乙醇溶液中尿素分子更倾向于单步成核，但对于乙腈和水溶液中的尿素分子呈现出了两步成核现象，如图 1-6，其中自由能面由最大连通的簇团分子数 n （纵坐标）与最大簇团内类晶相的分子数目 n_0 （横坐标）描述。因此，越接近对角线附近的成核路径，则越接近于一步成核，直接以标准晶体的形式一步成核（如图 1-6 中的成核路径： $a \rightarrow g \rightarrow h \rightarrow f$ ）。对于图 1-6-a/b 中非晶簇团（构型 b、c）相对于液相是不稳定的，即为一种亚稳的状态，且源于溶液内部波动的状态。该两步成核路径为图 1-6 中的 $a \rightarrow b \rightarrow c \rightarrow d \rightarrow e \rightarrow f$ 所示过程，晶核依次由非晶转化为非晶与晶体混合相，最终转化为晶体的过程（与示意图 1-4-b 两步成核过程一致）。可以发现两步成核所跨越的总自由能势垒更低，因此尿素分子在水溶剂/乙腈溶剂中发生两步成核更加有利。

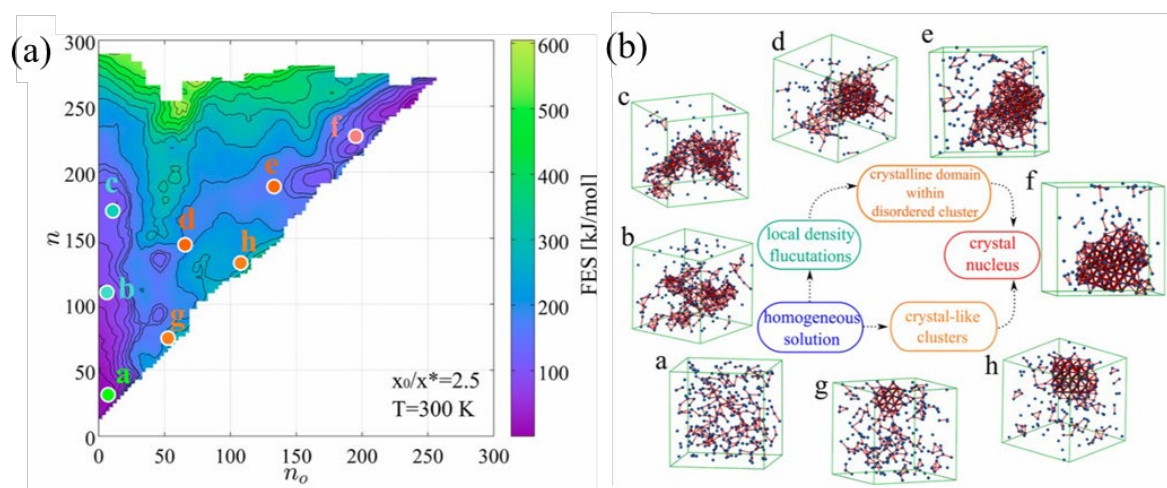


图 1-6 （a）尿素在水溶液中成核早期阶段的相关自由能面；（b）成核过程中采样的典型构型状态，其中尿素分子由蓝色球组成，红色连接线代表一对尿素分子之间的距离落入 0.6 nm 截断范围^[55]

Figure 1-6 (a) Free-energy surface associated with the early stages of nucleation of urea in aqueous solution; (b) The representative states sampled during the nucleation process. Urea molecules are represented as blue spheres, and red connections are drawn between urea molecules falling within a cutoff distance of 0.6 nm of each other^[55]

Li 等人^[79]在研究冰的非均相成核过程中发现当温度处于 230 K 时，经典的一步成核与非经典的两步成核路径相互共存竞争，而在更高的温度中成核过程更倾向于通过经典的成核路径，而不是两步成核，研究认为这种现象是由于势能贡献超过了构型熵的补偿。如图 1-7 展现了主要的反应路径在宏观状态之间转换过程，并且显示了每个状态代表的典型构型的前视图（如图 1-7-a）和[101]方向视图（如图 1-7-b）。可以发现立方冰

与六方冰在成核早期阶段呈现竞争关系，导致通量分叉成两个不同的路径， $I \rightarrow II \rightarrow IV$ （灰色箭头）的转变表明了直接形成六方冰，在此过程中几乎没有立方冰的参与，这相对应于经典的一步成核路径（为单势垒过程）；别一条路径为 $I \rightarrow II \rightarrow III$ （紫、橙、红色箭头）的转变表明在第一步中立方与六方冰同时有着显著的增加，随后第二步为 $III \rightarrow IV/V$ ，晶核中的立方冰的成分又逐步完全转变为六方冰。

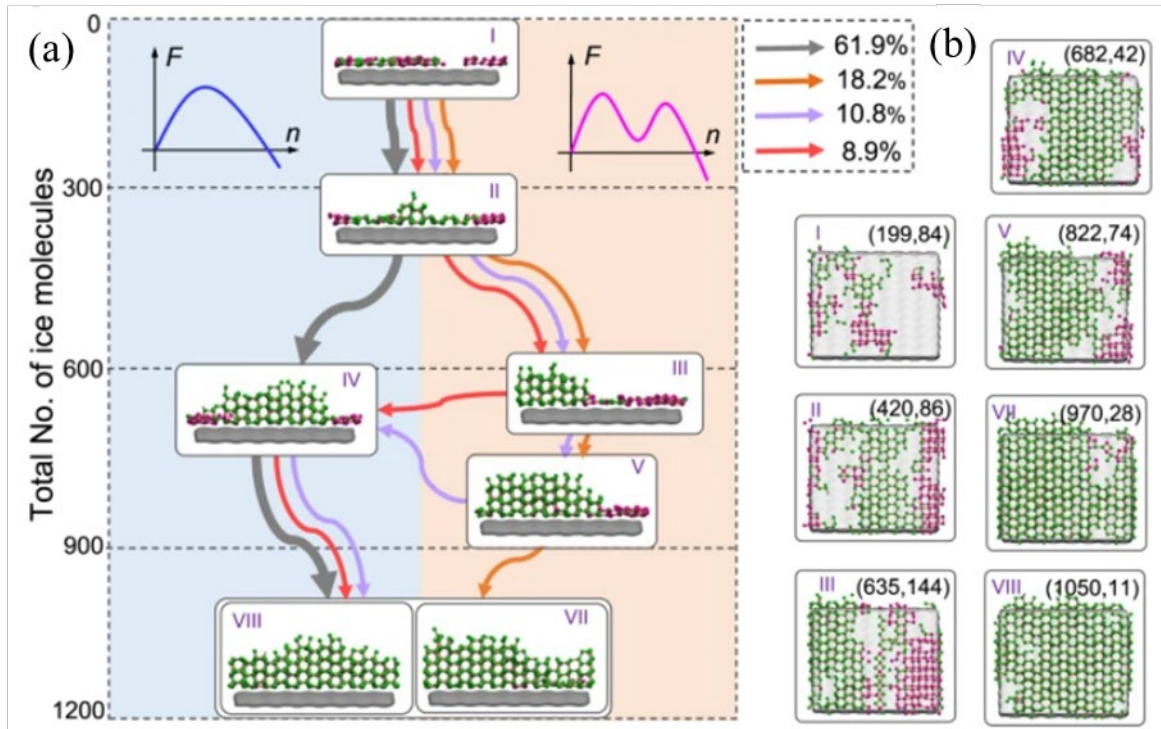


图 1-7 非均相冰成核的动力学途径：经典和非经典成核途径共存。^[79]对于每个宏观状态，有代表性的前视图 (a) 和相应的 [101] 视图 (b)，其中六方和立方冰分子分别由绿色和紫色球体表示

Figure 1-7 The kinetic pathways of heterogeneous ice nucleation: coexistence of the classical and non-classical nucleation pathways. ^[79] For each macro-state, a representative front view (a) and corresponding [101] view (b) of the ice configuration is shown, where hexagonal and rhombic ice molecules are represented by green and purple spheres, respectively

总而言之，到目前为止已有诸多成核事件表明了多步成核的存在，以及 CNT 模型的不完善，因此对于水合物成核的研究是否遵循 CNT 的诸多假设，需要被仔细研究。

1.3 成核实验研究现状

到目前为止已有许多不同的实验方法用来探究晶体成核的热力学和动力学性质。在该小节将对最先进的实验技术进行简要概述，以突出这些方法的优缺点和局限性。图 1-8 简要介绍了实验方法所对应的时间和空间尺度的分辨率，表 1-1 中主要介绍了所对应

的主要运用测量对象。如上文所述，成核是一个动态过程，通常发生在非常小的时间和空间尺度（纳秒和纳米量级）。因此，同时获得高精度的空间和时间分辨率是一项艰巨的到技术挑战。

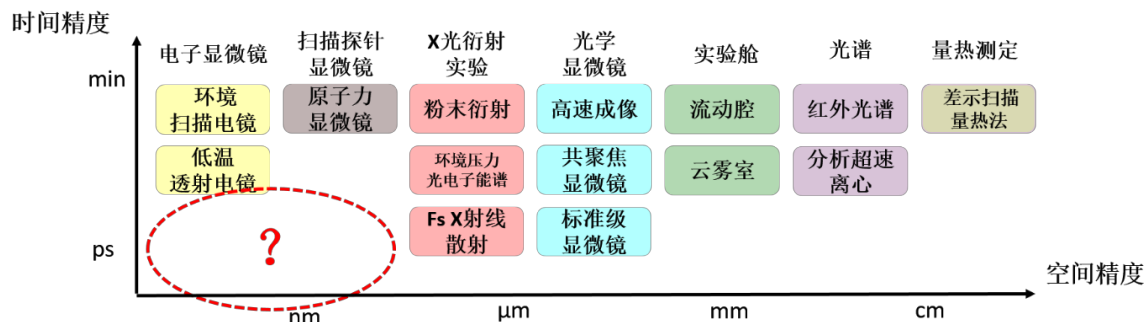


图 1-8 一些表征成核事件的实验方法所对应的时间和空间尺度

Figure 1-8 Some of experimental methods for characterizing nucleation events corresponding to the spatial and temporal resolutions

表 1-1 成核实验研究方法即实验对象

Table 1-1 Nucleation experimental research methods and experimental subjects

实验方法	研究对象
共焦扫描显微镜	胶体 ^[80, 81] 、生物质矿化 ^[82]
原子力显微镜（AFM）	葡萄糖异构酶 ^[83]
SMRT-透射电镜（SMRT-TEM）、HREM	有机晶体 ^[84, 85] 、金属磷酸盐 ^[86]
低温透射电镜（cryo-TEM）	CaCO ₃ ^[87, 88] 、磁铁矿 ^[89] 、MCM41 ^[90]
飞秒 X 光散射技术	冰 ^[91, 92]
高速可见光或红外成像技术	冰 ^[93]
分析超速离心法	CaCO ₃ ^[94]
粉末衍射	胶体 ^[95, 96] 、冰 ^[97]
傅里叶变换红外光谱	冰 ^[98-100] 、甘氨酸 ^[101] 、乙酰氨基酚 ^[102, 103]
光学显微镜	胶体 ^[104, 105] 、冰 ^[106, 107]
环压 X 射线光电子能谱	冰 ^[108, 109]
差示扫描量热法	玻璃纤维 ^[110] 、水合物 ^[111] 、冰 ^[112-114] 、金属合金 ^[115]
环境扫描电镜	磷酸钙 ^[116] 、冰 ^[117]
流动腔	冰 ^[118, 119] 、正戊醇 ^[120]
云雾室	冰 ^[121-123]

对于发生在较大空间/时间尺度的成核事件，目前通过一些实验仪器设备已经能够捕捉到它们的成核微观细节。例如胶体成核事件，只需要通过简单的显微镜就可以对成核事件中涉及的粒子进行观测，这是由于这种成核事件发生在较长的时间尺度（秒级）、较大的空间尺度上，因此能够对胶体粒子成核过程进行完整的时空上的表征^[104, 105]。并且共焦显微镜已经帮助获取了胶体系统的三维成像，为人们揭示了关于胶体成核的临界核大小等重要信息^[80, 81]。此外，Sleutel 等人^[83]通过原子力显微镜实现了对二维葡萄糖异构酶晶体成核提供了分子尺度的视角。该研究捕捉到了晶体生长和临界核前簇团的分解影像，以及异相成核基地对成核影响的信息。低温投射电镜技术也针对低温成核过程提供了二维的快照信息。对于发生在秒量级尺度下的成核事件，详细动力学信息已经能够被实验手段获取得到，例如： CaCO_3 ^[87, 88]、磁铁矿^[89]等。

然而，绝大多数溶液中的成核事件发生在极其小的窗口内（纳秒），因而无法使用高分辨率的仪器设备进行实时观测。因此，在这种情况下实验无法获得及时的微观信息，因而转变为去测量更多的宏观参数。在这种情况下，一些实验方法不再针对系统中局部微小的独立成核事件，转而针对统计系统中大量的成核事件进行统计平均。例如，在液滴实验中，成核事件被表征为时间或者温度的函数。可以通过例如飞秒 X 射线散射^[91, 92]、光学显微镜^[104-107]和粉末 X 射线衍射^[95-97]等技术，对系统内是否发生成核事件进行标定。通过上述实验手段获取的数据，通过测量亚稳态区域宽度^[124-129]或者诱导时间^[130-133]，并且根据 CNT 模型框架与实验结果进行联系。这类测量方法基于以下原则：每一个成核反应体系要尽可能地小，以减少同一个研究系统中发生复杂的多成核事件。因此，类似于芯片实验室这样的高通量测量仪器可以显著提高成核事件的统计量，从而增加这类方法的统计能力。

关于水合物成核实验研究大多基于上述统计方法，以获得成核事件中关键的成核率等参数。通常实验中测量水合物的成核率是通过对水合物成核的诱导时间进行统计，并依据 CNT 理论对数据进行拟合获得水合物成核速率的实验观测值。具体来说，例如 Svartaas 等人^[134]利用 EPA-PDF（实验概率阵列-理论概率分布函数）方法推导了 sI 甲烷水合物和 sII 多组分天然气水合物的成核速率和成核诱导时间。详细的推导公式如下，假设成核在诱导时间 t_0 之后的 t 时刻检测到了水合物，并且每个晶核的成核事件是相互独立的，因此在时间 $(t - t_0)$ 内恰好形成 m 个晶核的概率满足泊松分布：

$$P_m = N^m \exp(-N) / m! \quad (1-8)$$

式中 N 表示在这个事件间隔内形成的平均晶核数目。

因此，在这段时间内（ $t-t_0$ ）至少形成一个晶核的概率为：

$$P_{>1} = 1 - P_0 = 1 - \exp(-N) \quad (1-9)$$

根据成核率 J 的定义为单位体积单位时间内形成一个晶核的概率，则在时间($t-t_0$)内，反应体积 V 下，形成平均 N 个晶核与成核率 J 之间的关系为：

$$N = JV(t - t_0) \quad (1-10)$$

将方程（1-9）带入方程（1-10）中，即获得概率分布 $P(t)$ 在诱导时间 t 内的函数关系式：

$$P(t) = 1 - \exp(-JV(t - t_0)) \quad (1-11)$$

随后， $P(t)$ 通过多组（ M 组）平行实验进行测量， $M'(t)$ 代表从实验开始到 t 时刻平行实验中发生成核的次数，因此概率 $P(t)$ 用来记录从实验开始到 t 时刻下诱导时间的分布情况：

$$P(t) = M'(t)/M \quad (1-12)$$

公式（1-12）即为实验概率整列（EPA），而公式（1-11）中仅剩常数项，便可通过实验数据进行拟合获得成核速率，如图 1-9 中曲线为拟合结果。

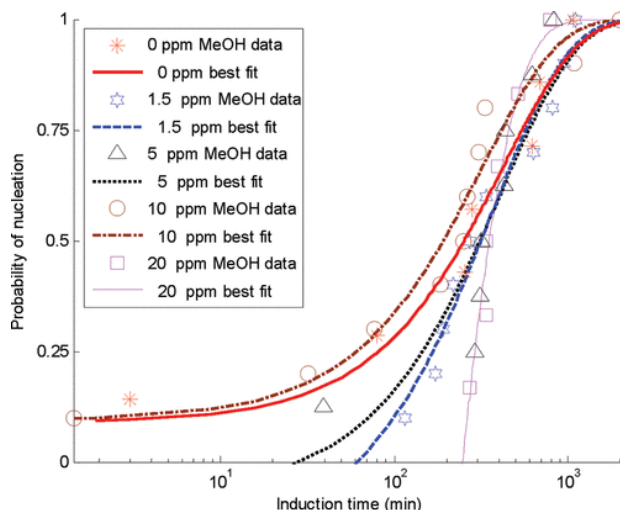


图 1-9 超低浓度甲醇溶液中水合物成核概率与诱导时间分布图^[134]

Figure 1-9 Hydrate nucleation probabilities vs induction time for ultralow concentration of methanol. ^[134]

由于该方法所需的实验样本较大，随后 Svartaas 等人^[135]又基于最大似然估计(MLE)方法统计了甲烷-丙烷水合物的成核速率。详细的推导公式如下，通过一个概率密度分布函数来描述诱导时间 t 的分布，即当时间小于 t_0 时（ t_0 为理论标定的绝对诱导时间点），

诱导时间的分布概率为 0。在 $[t_0, t]$ 时间区间范围内的累计概率函数应与公式(1-9)一致，因此，诱导时间概率密度可写作：

$$f(t; J, t_0) = \begin{cases} J \exp(-J(t - t_0)) & t \geq t_0 \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases} \quad (1-13)$$

因此 $[t_0, t]$ 时间区间范围内的累计概率函数为：

$$F(t) = P(t_0 < t_n < t) = \int_{t_0}^t J \exp(-J(t - t_0)) dt = 1 - \exp(-J(t - t_0)) \quad (1-14)$$

所以当共进行了 m 次独立的实验测量出的诱导时间为： $t_1, t_2, \dots, t_m$ ，即每个都满足概率密度函数 (1-14)，即可构造最大似然函数：

$$L(J, t_0) = (t_{1:m} - t_0) \prod_{i=1}^m f(t_i; J, t_0) = (t_{1:m} - t_0) J^m \exp(-J \sum_{i=1}^m (t_i - t_0)) \quad (1-15)$$

式中 $t_{1:m}$ 为实验测量的最短的诱导时间 ($\geq t_0$)， $(t_{1:m} - t_0)$ 为额外添加的惩罚系数。

因此对函数 L 取对数得：

$$\ln L(J, t_0) = \ln(t_{1:m} - t_0) + m \ln(J) - J \sum_{i=1}^m (t_i - t_0) \quad (1-16)$$

因此函数 (1-16) 取极值时，取得的系数 J 、 t_0 可获得最优的拟合数据结果。因此对 (1-16) 分别对 J 、 t_0 求偏导，并令导数取 0，可获得成核率与诱导时间分别为：

$$J = \frac{m - 1}{m(\bar{t} - t_{1:m})} \quad (1-17)$$

$$t_0 = \frac{(m t_{1:m} - \bar{t})}{m - 1} \quad (1-18)$$

式中 $\bar{t}$ 为所有时间测得平均诱导时间。以上是这类水合物成核实验测量成核率的基本方式。除此之外，Peter 等人^[59]开发了更加高效的高压自动搅拌-滞后时间（诱导时间）测量装置（HPS-ALTA），以获取固定过冷度下的成核诱导时间，从而测量来确定天然气（成分为摩尔分数：0.9039 CH₄+0.0571 C₂H₆+0.019 C₃H₈+0.02 CO₂）水合物成核率。该装置通过批量进行百次的成核实验数据，统计拟合出的水合物成核率，如表 1-2。

表中其中 A_{wetted} 约为 20 cm²，代表搅拌产生的气液界面的面积。然而研究者利用 CNT 模型对统计数目进行拟合，结果发现对于水合物成核事件 CNT 模型需要进行改进，以协调 CNT 预测的成核速率与实验观测值不一致的现象。此外，Lim 等人^[60]利用该设备，并应用 CNT 框架来研究、解释聚合物型水合物抑制剂是否吸附于成核位点上，从而导致观测到延迟成核的现象。然而从测量的水合物形成概率数据中提取的经典成核动力学参数，与水合物动力学抑制剂成核的吸附模型的依赖性相反。因此，在水合物成核

的研究过程中，实验测量的成核率以及水合物抑制剂的相关应用，发现了一些 CNT 难以解释的现象。

表 1-2 HPS-ALTA 装置测量的天然气水合物成核诱导时间与计算成核率^[55]
Table 1-2 The induction time and calculated nucleation rate of gas hydrate measured by HPS-ALTA device^[55]

过冷 度/K	平均时 间/s	标准 差/s	最短时 间/s	最长时 间/s	实验 次数	成核率 10^4 J/s^{-1}	$(J/A_{\text{wetted}})/m^2s^{-1}$ ¹	$T/$ K	$p/$ MPa
6.0	11,249	9,858	326	45,382	75	0.80 ± 0.09	0.040 ± 0.005	14.0	12.5
6.9	6596	8447	422	57,754	130	1.53 ± 0.02	0.077 ± 0.001	13.0	12.3
7.9	2203	1882	97	10,873	300	3.85 ± 0.06	0.193 ± 0.003	12.0	12.3
9.8	947	968	26	5874	131	9.15 ± 0.19	0.458 ± 0.010	10.0	12.1

以上是关于成核事件（包括水合物成核事件）在统计层面上进行的相关理论实验研究，除此之外，还有一类的针对宏观大尺度系统的实验研究，例如：差示扫描量热法^[110-115]、傅里叶变换红外光谱^[98-103]、分析超速离心法^[94]、以及腔室实验^[118-123]等。这类实验方法能够获得整个系统得冻结比例和成核温度，甚至部分研究能够获得成核率。尽管上述实验能够检测成核事件的发生（晶体的形成），但难以提供任何微观细节，以及揭示阐明溶剂或杂质在成核过程起到的作用。尽管已有大量的实验技术和新技术的出现（例如，飞秒 X 射线技术^[91]），利用实验手段获得成核的微观图像信息仍是一个难以完成的挑战。因此，分子动力学（MD）模拟技术为实验提供了强大的补充，关于水合物成核事件的 MD 相关模拟研究进展将在 1.4.2 小结中详细介绍。

1.4 水合物成核机制研究现状

1.4.1 水合物结构

在相对低压下，绝大多数天然气水合物为两种立方笼形结构之一。其中一种为空间群 $Pm3n$ 中的立方结构 structure-I (sI)型水合物，其具有两种类型的笼结构^[136, 137]，详细参数如图 1-10-a 与表 1-3。每个晶胞含有两个由水分子通过氢键组成的五边形的小笼（2 个 5^{12} ）和六个六边形与五边形组成的大笼（6 个 $5^{12}6^2$ ）。这些笼子由 46 个水分子组成，由于标准晶体中每个笼子中包含一个客体分子，因此 sI 晶体的水：客体分子比例为 46：8（或 5.75：1）。另外一种水合物晶体结构为立方 $Fd3m$ 空间群中的立方结构 structure-II (sII)型水合物，同样包含两种类型的笼结构^[136, 138]（详细参数如图 1-10-b 与表 1-3），

十六个由五边形组成的小笼(16个 5^{12})和八个由六边形与五边形组成的大笼(8个 $5^{12}6^4$)。这些笼子由 136 个水分子组成, 当每个笼子包含一个客体分子时, sII 型水合物的水: 客体分子比例为 5.66: 1。

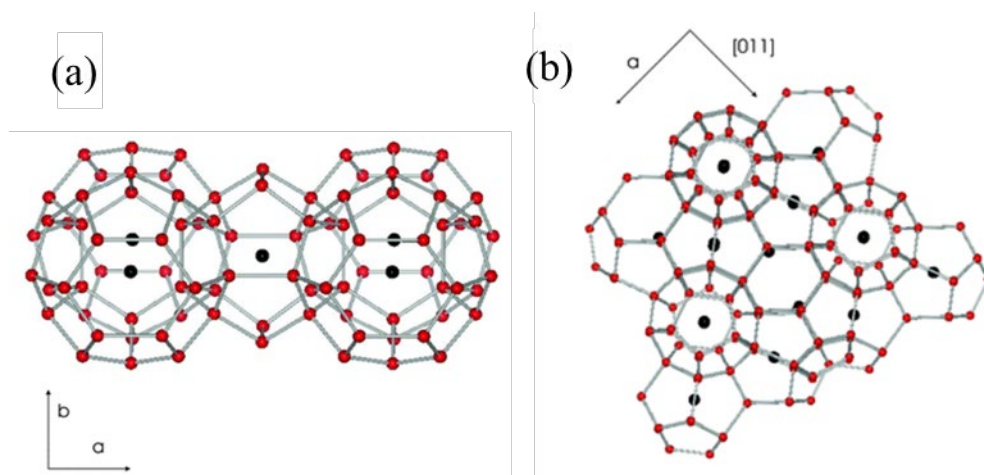


图 1-10 立方结构 sI (a) 与 sII (b) 型水合物结构, ^[139]红球代表水分子中的氧原子, 黑球代表客体分子的中心, 其中忽略了所有氢原子, 分别显示了晶轴 a 与 b 、 a 与 $[011]$

Figure 1-10 The structure of cubic sI (a) and sII (b) hydrate.^[139] The red balls represent the oxygen atoms of the water molecules and the black balls mark the centers of the guest molecules. For clarity the hydrogen atoms have been omitted. The crystallographic axes a , b and a , $[011]$ are shown, respectively

表 1-3 sI^[137]与 sII^[136]型水合物的空间群、晶胞晶格参数 (a)、氧与笼子中心分数坐标 (x , y , z) 以及 Wyckoff 位置 ($6c$, $8a$ 等)。参数分别获取来自 100 bar、280 K 的 sI 型甲烷水合物^[140]与大气环境压力下 230 K 的 sII 型四氢呋喃水合物^[141]

Table 1-3 Space group, unit cell lattice parameter (a), oxygen and cage center fractional coordinates (x , y , z), and multiplicities and Wyckoff positions ($6c$, $8a$ etc.) of the sites for clathrate sI^[137] and sII^[136]. The values are respectively obtained for sI methane clathrate hydrate at 100 bar and 280 K^[140], and sII THF clathrate hydrate at ambient and 280 K^[141]

晶型	sI	sII
空间群	$Pm3n$	$Fd3m$
晶格参数	$a = 11.964 (1) \text{ \AA}$	$a = 17.315 (7) \text{ \AA}$
O1	0, 1/2, 1/4 ($6c$)	0, 0, 0 ($8a$)
O2	0.183(1), 0.183(1), 0.183(1) ($16i$)	0.21641(1), 0.53359(1), 0.03359(1) ($32i$)
O3	0, 0.310(1), 0.123(1) ($24k$)	0.38076(1), 0.18224(1), 0.06776(1) ($96g$)
大笼中心	0, 0, 0 ($2a$)	1/2, 1/2, 1/2 ($8b$)
小笼中心	0, 1/4, 1/2 ($6d$)	1/8, 1/8, 1/8 ($16d$)

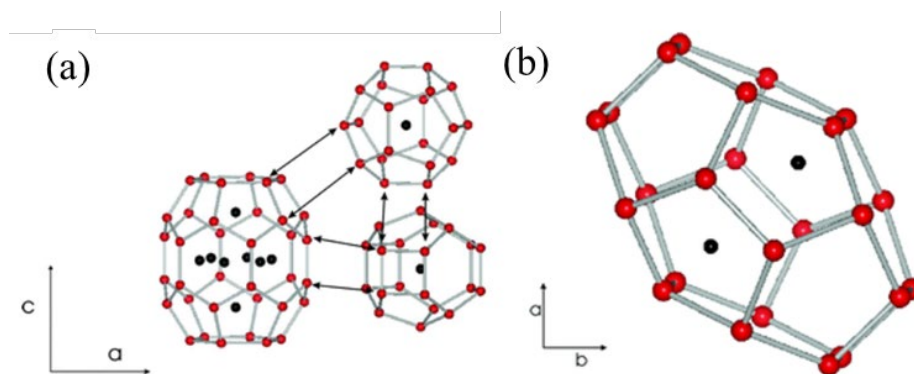


图 1-11 六方结构 sH (a) 与四方结构 sT (b) 型水合物结构，^[139]红球代表水分子中的氧原子，黑球代表客体分子，其中忽略了所有氢原子，显示了晶轴 a 与 b

Figure 1-11 The structure of hexagonal sH and tetragonal sT hydrate. ^[139] The red balls represent the oxygen atoms of the water molecules and the black balls mark the guest molecules. For clarity the hydrogen atoms have been omitted. The crystallographic axes a and b

表 1-4 sH 与 sT 型水合物的空间群、晶胞晶格参数 (a 与 c)、氧与客体分子分数坐标 (x, y, z) 以及 Wyckoff 位置 (12o、4d 等)。参数分别获取自室温下 0.76 GPa 的 sH 型 Ar 气水合物与室温下 0.9 GPa 的 sT 型 Ar 气水合物^[142]

Table 1-4 Space group, unit cell lattice parameter (a and c), oxygen and guest fractional coordinates (x, y, z), and multiplicities and Wyckoff positions (12o, 4d etc.) of the sites for the sH and sT hydrate. The values are obtained for Ar sH hydrate at 0.76 GPa and ambient temperature, and Ar sT hydrate at 0.9 GPa and ambient temperature^[142]

晶型	sH (Ar 客体分子 0.76 GPa、室温环境)	sT (Ar 客体分子 0.9 GPa、室温环境)
空间群	$P6_3/mmm$	$P4_2/mnm$
晶格参数	$a = 11.979(1) \text{ \AA}, c = 9.870(1) \text{ \AA}$	$a = 6.342(2) \text{ \AA}, c = 10.610(3) \text{ \AA}$
O1	0.792(9), 0.585(3), 0.269(3) (12o)	0, 1/2, 1/4 (4d)
O2	2/3, 1/3, 0.363(6) (4h)	-0.147(3), -0.147(3), 0.643(3) (8j)
O3	0.384(2), 0, 0.135(3) (12n)	-
O4	0.863(9), 0.725(3), 1/2 (6m)	-
客体分子 1	1/2, 1/2, 1/2 (3g)	0.181(5), 0.181(5), 0 (4f)
客体分子 2	2/3, 1/3, 0 (2c)	-
客体分子 3	0, 0, 0.297(13) (2e)	-
客体分子 4	0.218(15), 0.109(20), 0 (6i)	-

其次，在更高压力的条件下，六方水合物 structure-H (sH)^[143, 144]最早在二甲基戊烷-Xe-H₂S-水系统^[145]中被发现，详细的结构参数见表 1-4。结构如图 1-11-a，由两种不同类型的小笼和一个大笼组成，其中大笼内部填充相对较大的分子（二甲基戊烷^[145]；或放置

5 个甲烷分子，大笼沿 c 轴方向的两端各一个，并且大笼腰部六个黑点中随机放置 3 个甲烷，如图 1-11-a 所示），每个小笼中放置一个甲烷分子。因此，sH 型水合物的水：甲烷的比例为 3.4：1。

除此之外，值得一提的是另外一种四方结构 sT 型水合物（详细的结构参数见表 1-5，结构如图 1-11），最早在四甲基乙二醇-水体系^[146]被观测到（而通常来说醇类作为水合物热力学抑制剂）。并且 Hirai 等人^[147]通过 X 射线衍射研究在 ~ 0.7 GPa 下产生的 sT 型 Ar 气水合物，两个 Ar 气分子占据在同一种笼内（如图 1-11-b），也是唯一一种单笼类型的水合物晶体^[148]。除此之外，还有一些类似冰结构的水合物，由于其结构与冰结构相似（仅在一个方向存在不同），这类结构因此又被称为“填充冰”结构（FIS），详细的介绍见 Loveday 等人^[139]关于高压水合物的介绍综述。

1.4.2 水合物成核机制假说

早期 Sloan 等人^[149, 150]认为水合物成核过程是以孤立的水分子笼结构组成的基础单元，并逐渐聚集直至形成临界晶核，因而提出了不稳定簇团假说（LCH-labile cluster hypothesis）。而 Radhakrishnan 等人^[151]通过伞状抽样方法研究 CO_2 水合物相变，该研究认为水合物的形成原因为：局部客体分子优先排布出类似晶体中的结构，从而诱导水分子有序化，因而提出了局部结构假说（LSH-local structure hypothesis）。随后 Walsh 等人^[152]通过分子动力学模拟方法模拟了 250 K、500 bar 环境下的甲烷水合物成核过程，发现在成核初期溶液中的成对的甲烷会诱导出一个由五个水分子通过氢键组成的结构，如图 1-12-a，其中甲烷分子会吸附在这个五边形环结构的正反两侧。并在此基础上水分子将进一步生长，吸附甲烷分子到水环上，直到形成一个 5^{12} 的笼结构，如图 1-12-d。这个过程需要 50-100 ns 才能够完成。在持续了约 30 ns 之后，两个新的水分子被插入没有吸附甲烷的唯一一面时，这个 5^{12} 水笼就会被打开，在其侧面将会吸附新的甲烷分子形成别一个完整的新笼（如图 1-12-f）。当最初的 5^{12} 笼被打开之后，甲烷的水合物的生长速度相对加速。水合物成核早期阶段如图 1-12 所示。经过了 240 ns 之后，原先的 5^{12} 笼变成了 $5^{12}6^3$ 笼，这是在任何平衡的水合物结构中都没有发现的结构。Walsh 等人还发现，在成核的早期阶段， 5^{12} 笼在数量占比上占主导地位。滞后于第一个 5^{12} 笼出现的约 100 ns 的 $5^{12}6^2$ 笼子（与 5^{12} 笼子一起构成了 sI 水合物）在数量占比中为第二丰富的。在 sII 水合物中才能被大量发现的 $5^{12}6^4$ 笼也被观察到了，这为出现过量的共面 5^{12} 笼给出了合理的解释。最终的结构可以被观测到为 sI 和 sII 水合物的混合物，由 $5^{12}6^3$ 笼相连接，类

似的结构也曾在水合物的生长模拟中报道过。相似的，Guo 等人^[153]通过计算正十二水笼与溶解甲烷分子之间的吸附自由能，阐明笼吸附假说机制。具体来说，水分子通过氢键相互组成平面结构来吸附客体分子，尽管形成的氢键笼子会随着涨落分解和形成，但是客体分子不会从该位置逃脱。随着这个过程进行，导致生长出了更多面来吸附客体分子。

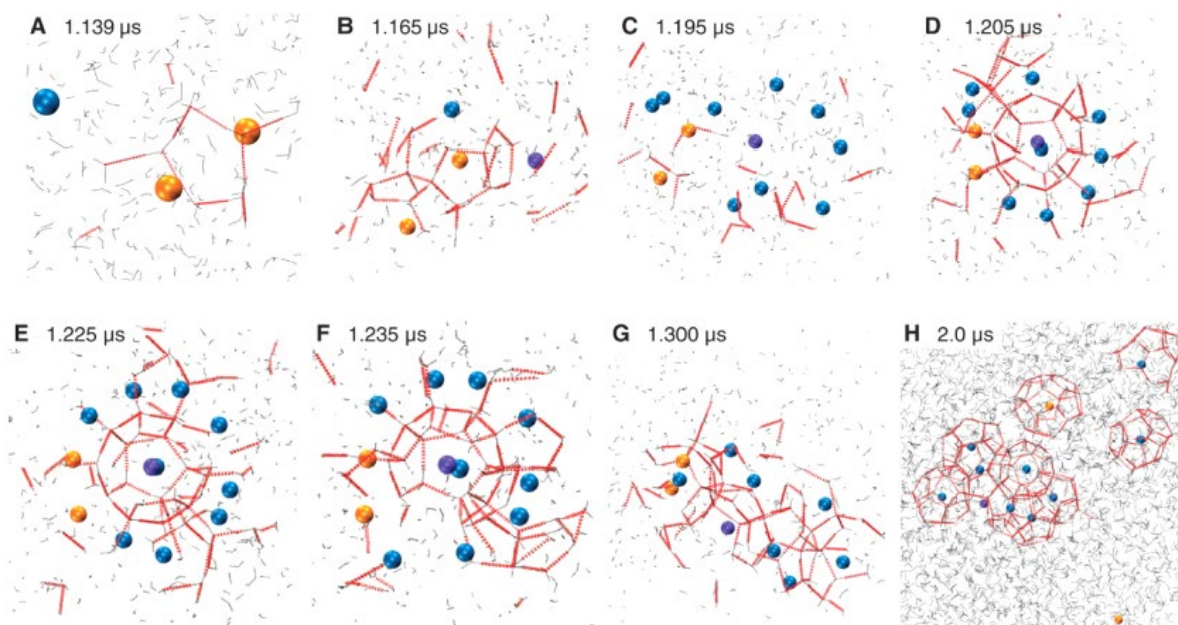


图 1-12 Walsh 等人^[152]观测到得水合物成核早期阶段的构型图

Figure 1-12 Configurations of the early stages of hydrate nucleation observed by Walsh et al.^[152]

随后，Jacobsen 等人^[61]利用 mW 水分子模型^[154]（模型熔点约为 300 K）在 210 K、500 atm 的环境条件下进行了 12 组分子动力学模拟。由于采用了粗粒度的水分子模型降低了计算成本，他们的研究工作比 Walsh 等人采用了更大的模型（8000 个水分子与 1153 个客体分子^[61] vs 2944 个水分子与 512 个客体分子^[152]）。与 Walsh 等人的研究一致，成核的初始阶段也是以 5^{12} 笼为主导，同样观察到了由 $5^{12}6^3$ 笼相连接的 sI 和 sII 水合物的混合物。还观察到了水和客体分子组成的“blob”簇团会比客体分子聚集的簇团更加稳定。由于气体水合物是由溶剂分离的客体分子对组成的，而不是客体分子直接接触的分子对组成的，这表明了与“LSH”的相似之处，在“LSH”中，客体分子的局部有序驱动了水合物的成核。然而，Jacobsen 等人也发现了与“LCH”的相似之处：客体分子与它们四周的水分子组成的“blob”结构在溶液中具有扩散缓慢、长寿命的特点。这些“blob”可以被认为是“LCH”中所提到的不稳定簇团的大型类似物。Jacobsen 等人通过模拟数

据的分析得出,“blob”结构在含小分子的客体分子(如甲烷)的气体水合物成核过程中是一个富集客体分子的前驱体。其中值得注意的是,“blob”与无定形水合物之间的区别:前者的水分子还没有被锁定到水合物的笼结构中。总体的成核机理如图 1-13。相似的,Vatamanu 等人^[62]同样观测到了甲烷水合物的两步成核现象,首先形成无序的类固体结构开始,随后自发地演变成更容易识别的晶体形式。第一阶段状态被发现在成核过程中是一种后临界状态,其特征是短程有序长程无序,尽管它在几十纳米的时间尺度上仍有一定的流动性,但是其的能量、分子扩散性与局部结构反应了类似固体的特征。这种状态的之所以被称为后临界状态的原因是这种结构在几十纳秒内(过程快速)就会转变为可识别的晶体。

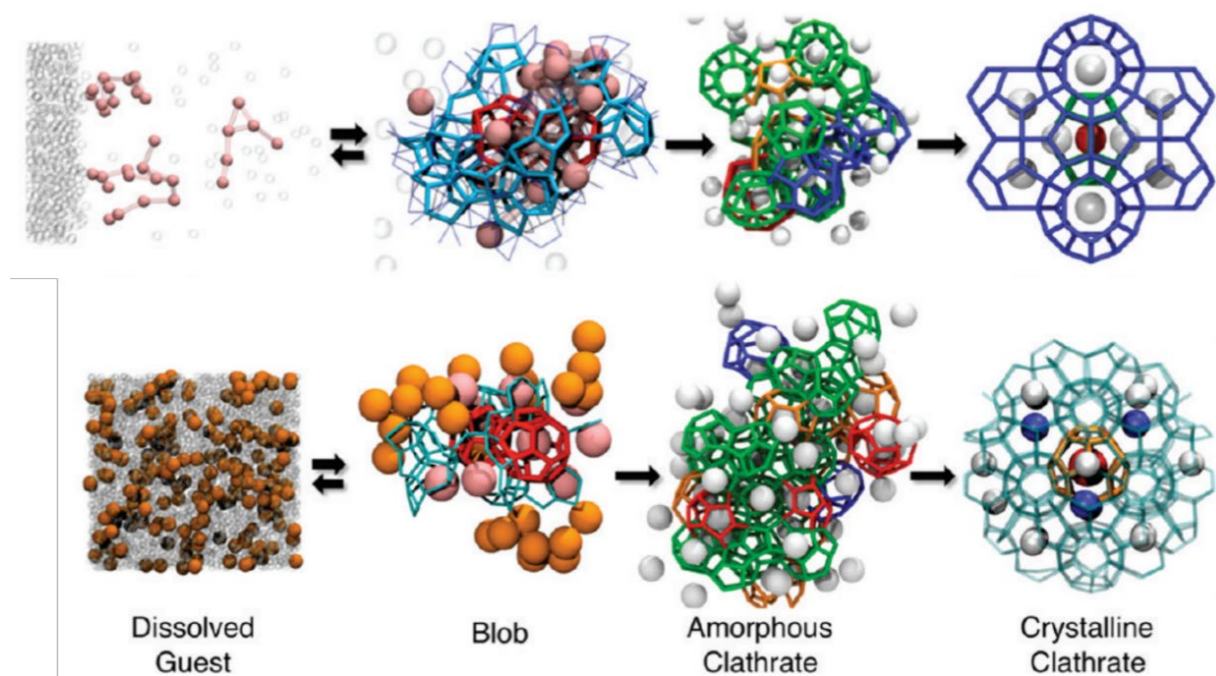


图 1-13 “blob”-无定形水合物成核机制假说示意图^[61]

Figure 1-13 Schematic diagram of “blob”-amorphous hydrate nucleation mechanism hypothesis^[61]

以上介绍的 Walsh 与 Jacobson 等人的研究均是基于较高驱动环境条件下,发现了水合物成核过程中存在非晶的阶段。因此,在较温和驱动环境条件下是否同样存在非晶晶核作为水合物成核的前驱体仍需进行研究, Jacobson 等人^[155]针对这一问题通过 Gibbs-Thomson 方程考虑球状晶核大小与温度之间的依赖关系,发现^[61]在所有温度下,晶体的临界核大小总是比非晶的临界核来得小,在极低温条件下两者的临界核大小非常接近。因此从热力学的角度来看水合物成核优先通过晶态是更有利的,但是在即便高达 20%的过冷条件下,仍然主要观测到的非晶状态^[61, 152, 156-158],这暗示了主要是动力学因素导致

了这些现象。利用 CNT 中自由能势垒的计算公式表明当非晶与晶体的界面张力比值约为 0.5 且温度超过 17% 的过冷条件下，非晶晶核的动力学性质占优。因此 Jacobson 等人的研究结果表明非晶的成核前驱体在一定条件是水合物成核过程的中间体。

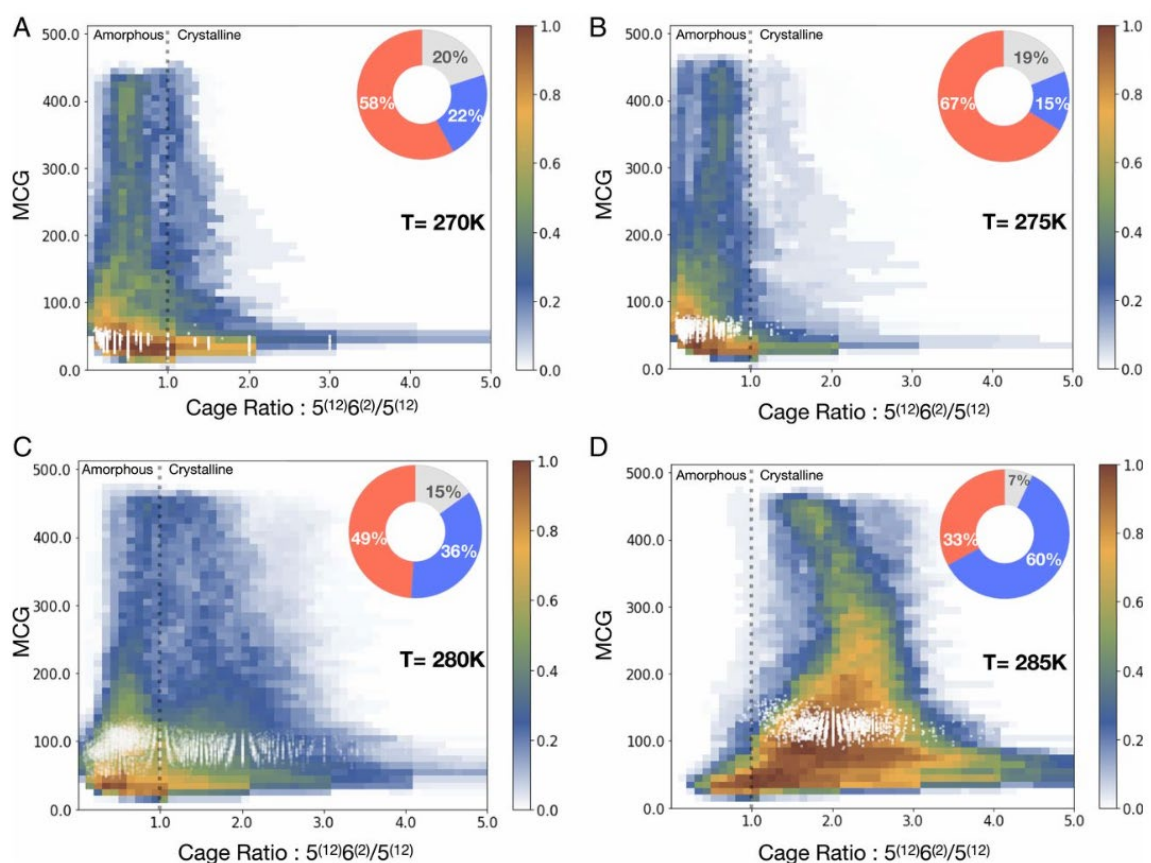


图 1-14 过度路径采样 (TPS) 在 CR、MCG 簇团大小函数下的路径密度分布，对应 (A) 270 K、(B) 275 K、(C) 280 K 与 (D) 285 K 环境下^[159]

Figure 1-14 Path densities from transition path sampling (TPS) as function of CR and MCG cluster size for 4 temperature: (A) 270 K, (B) 275 K, (C) 280 K, and (D) 285 K ^[159]

相似的结论，Arjun 等^[159]人发现在较低温度下水合物的成核过程保持非晶的路径，当温度超过 280 K 时晶态的演化路径将会作为主导。Arjun 等人通过采用过渡路径采样方法收集了甲烷水合物无偏的成核轨迹集合，发现随着过冷度的降低，水合物成核的结构从无定形转变为多晶的形态，而在中等温度下，两种结晶方式相互竞争。如图 1-14 为所有采样路径呈现在反应坐标 MCG 与 CR 的平面中的二维路径密度图，其中 MCG 描述晶核大小、CR 描述 $5^{12}6^2$ 笼与 5^{12} 笼的比例。在低温下，路径密度显示一个主要通道（如图 1-14-a），大多数路径（80%）最终进入非晶相（ $CR \leq 1$ ）。在 280 K 的中间温度下，路径密度变宽，在此温度下共存两个反应通道，一个朝向非晶区（ $CR < 1$ ），另一个朝向晶态（ $CR \sim 2$ ）。路径采样在非晶通道与晶态通道之间来回切换表明两条路径的自由

能势垒在该温度下大致相当。随着温度升高 (285 K)，分子运动变得更快，导致更短的成核轨迹并允许系统探索更多的晶体结构，并路径密度转移到更高的 CR 比 (>1)。发现这种机制与“blob”假设不同，在此温度下允许水合物轻松排列而不用先形成无定形的成核前驱体，并且轨迹耗时更短 (~ 27 ns)。此外，图 1-14 中的白色小点代表对应温度下的临界核，临界核大小随温度的增大而增大，并从非晶逐渐转化为了晶态。

因此在接近共存温度时，水合物以单晶的形式成核，因此通过 CNT 对自由能、成核速率的方程，Knott 等人^[160]利用 seed 法计算了相对温和的环境条件下的 sI 型甲烷水合物的成核率。他们发现在这种条件下水合物的成核率极其微小 (10^{-111} nucleus/cm³s)，即使利用地球上所有的海水参与成核，形成一个晶核仍需 10^{80} 年。因此他们认为在温和的环境条件下，水合物无法发生均相成核，固态杂质等非均相成核应为主导。然而，Cox 等人^[161]利用中子散射实验与分子动力学模拟的方法研究了不同类型的杂质颗粒对甲烷水合物成核的影响。结果表明甲烷水合物的形成对各种杂质颗粒不敏感，成核的初始晶核总是在远离界面处发生。因此，水合物是否发生均相成核依然存在着诸多争论。

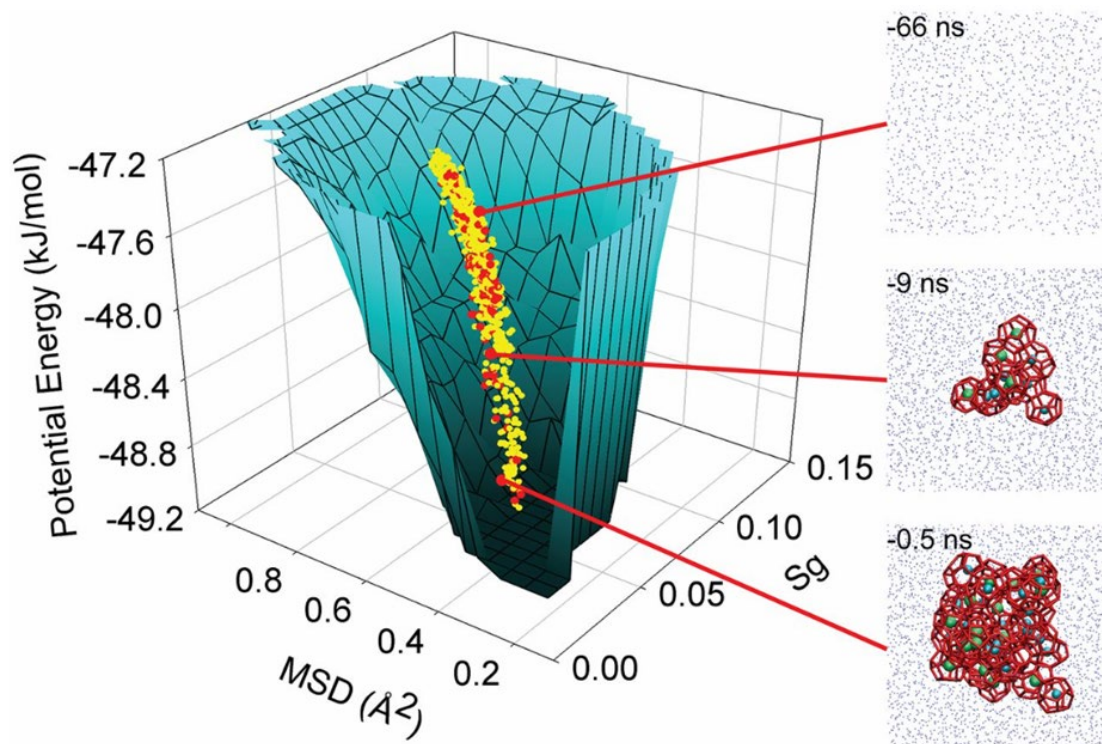


图 1-15 水合物“漏斗状”成核机制示意图^[162]

Figure 1-15 Funneling of molecular properties during hydrate nucleation^[162]

除此之外，还有一些其他水合物成核机制假说，例如 Kusalik 等人^[162]提出的“漏斗模型”。研究者通过研究甲烷与硫化氢体系的水合物成核，推断水合物成核的路径或者

微观状态取决于分子性质的分布，而分子性质分布包括了 5^{12} 、 $5^{12}6^2$ 笼的形成、以及 $5^{12}6^n$ 和 $4^15^{10}6^m$ 笼的占据程度、水分子的有序度、水分子的均方位移等。从 MD 模拟中计算的势能随着分子性质分布的缩小而降低，即随着轨迹沿着各种微观状态的路径演化（溶液转变为水合物），各个分子性质的波动也随之减小。这种分子性质分布的收紧伴随着势能下降的过程被称为“漏斗模型”，如图 1-15。

1.4.3 计算模拟中水合物临界核、成核率的测量

Barnes 等人^[163]通过 MCG-1 有序度参数测量了 255 K、500 bar 环境条件下，利用平衡路径采样估计了水合物的临界核、计算了成核自由能势垒与成核率。通过 MCG-1 测量的临界核约为 16 在 255 K、500 bar 的驱动环境下。该工作估计的自由能势垒约为 $10.1 k_B T$ ，成核率约为 1.6×10^{26} nucleus/cm³s 远高于条件温和的实验测量结果（ $10^{-7} \sim 10^{-3}$ nucleus/cm³s）。该研究认为客体与水簇团是通过弱（疏水/亲水）相互作用相互协调，在一个小的非晶态和近非球的晶核上进行的。该过程导致了在势垒附近有一条略微倾斜的自由能曲线。而如图 1-16，该研究工作在强驱动环境条件下，采用 MCG-1 作为反应坐标并无观测到多个自由能势垒（多步成核的现象），与 1.4.2 小结对水合物高驱动环境下成核现象相悖。

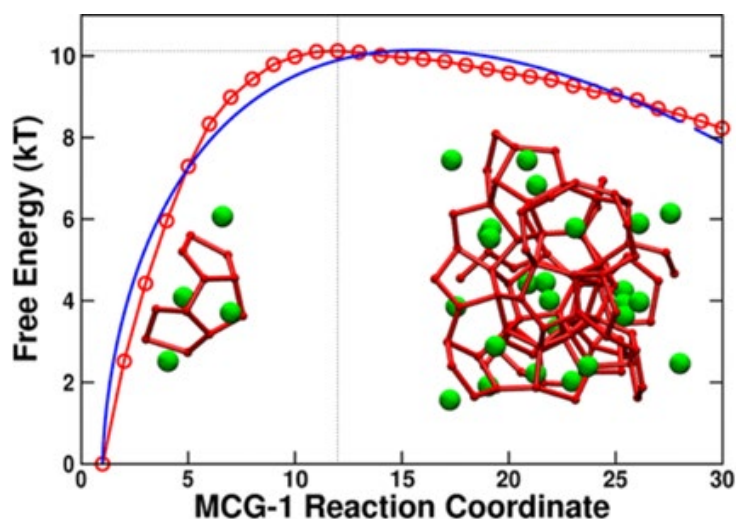


图 1-16 通过平衡路径采样方法在 MCG-1 函数下的自由能曲线（红色曲线）^[163]。与经典成核理论方程描述得一致，即 $F = a_0(n-1)^{2/3} - a_1(n-1)$

Figure 1-16 Free energy curve as a function of MCG-1 from equilibrium path sampling calculations (red) ^[163]. Best fit of the classical nucleation theory (blue line) equation, $F = a_0(n-1)^{2/3} - a_1(n-1)$

Bi 等人^[164]利用半笼有序度参数 (H-COP) 结合向前流动采样 (FFS)、 P_B 直方图分析、以及反向流动采样, 探索了 220 K、500 bar 环境下中等客体分子 (M) 与 270 K、500 bar 环境下大客体分子 (L) 的水合物成核自由能。研究发现 M 型客体分子的临界核大小为 $H-COP \approx 197 \pm 5$, L 型客体分子的临界核尺寸为 $H-COP \approx 360 \pm 10$, 如图 1-17-a。如图 1-17-b, 该工作的自由能采样结果与 CNT 计算的结果吻合的比较好, 但是在较小晶核尺寸处存在着一定的偏差, 研究者认为是水合物的非经典性质造成的影响。然而通过 H-COP 与 FFS 采样的方法, 依然未发现多个水合物成核势垒。

Lauricella 等人^[165]采用回火 metadynamics 和约束分子动力学方法研究水合物成核路径。如图 1-18 为通过 metadynamics 计算的 Landau 自由能面, 其中分别以甲烷与水分子的配位数 CMW、甲烷与甲烷的配位数 CMM 作为反应坐标。该研究计算得到溶液转化成水合物晶体所需克服的自由能势垒约为 $130 k_B T$, 由于实验通常在恒压下进行, 而该工作的 metadynamics 采样环境为 NVT 系综, 因此研究者通过计算修正, 换算得到在 500 atm、250 K 的环境条件下自由能屏障为 $173 k_B T$ 。并且在该环境条件下, 观测到的是 sII 型水合物, 而不是 sI 结构, 并且存在极高的势垒 ($173 k_B T$), 研究者认为水合物无法发生均相成核, 在自然环境条件下应为非均相成核。

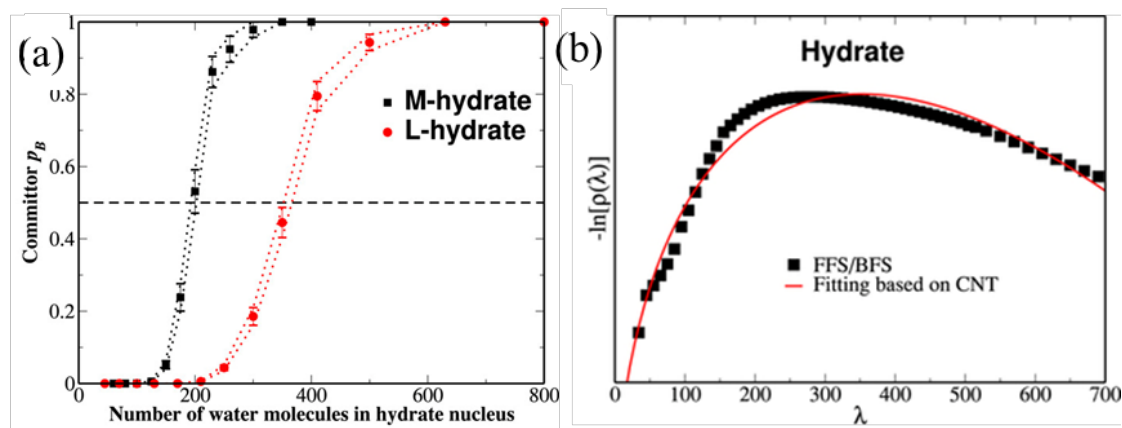


图 1-17 (a) 在 200 K、500 bar 环境下 M-水合物 (黑色方块) 与在 270 K、500 bar 环境下 L-水合物 (红色圈) 计算的以 λ 为函数的 committor 概率 p_B 。(b) 基于 L 客体分子模型在 270 K、500 bar 环境条件下, 计算的以 λ 为函数的水合物成核概率密度分布图 (黑色曲线) ^[164]

Figure 1-17 (a) Calculated committor p_B as a function of λ for M-hydrate nucleation at 220 K and 500 bars (black square) and L-hydrate nucleation at 270 K and 500 bars (red circle). (b) Calculated probability distribution density profile (black squares) as a function of λ for hydrate nucleation based on the L model at 270 K and 500 bars ^[164]

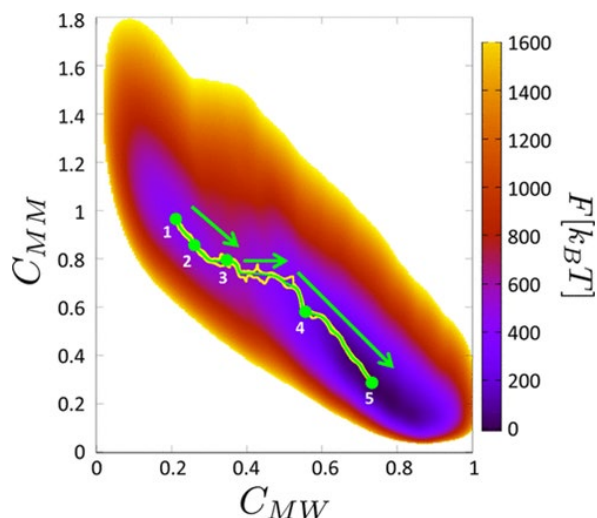


图 1-18 在集体变量 $CMM(r)$ 与 $CMW(r)$ 下的朗道自由能面。^[165]其中自由能以 $k_B T$ 为单位
Figure 1-18 Landau free energy landscape of the collective variables $CMM(r)$ and $CMW(r)$ ^[165]
Free energy is reported in $k_B T$ units

表 1-5 通过 MD 模拟计算的甲烷水合物均相成核速率与临界中笼数目
Table 1-5 Calculated homogeneous methane hydrate nucleation rates and critical number of cages for nucleation from MD simulations

研究	成核率/ $\text{nuclei cm}^{-3}\text{s}^{-1}$	临界核 笼数目	T/K	p/bar	计算 过冷 度/K	分子模型	方法
Yuhara et al. ^[166]	9.43×10^{23}	23.8	255	500	44	W: TIP4P/ice M: UA	EPS, MFPT, SP
Lauricella et al. ^[165]	N/A	65	273	506	26	W: mW M: UA	Metadynamics, RMD
Walsh et al. ^[167]	6.4×10^{25}	N/A	250	300	44	W: TIP4P/ice M: UA	Direct MD
Knott et al. ^[160]	3×10^{-111}	341	273	912	32	W: mW M: UA	Umbrella sampling
Barnes et al. ^[163]	9.07×10^{23}	16 (客 体分子 数)	255	500	44	W: TIP4P/ice M: UA	EPS, pB histogram
Zhang et al. ^[168]	$2-5 \times 10^{25}$	16	250	500	49	W: TIP4P/ice M: UA	MFPT
Bi and Li ^[169]	$(6.12 \pm 2.56) \times 10^{21}$	240 (水 分子 数)	220	500	79	W: mW M: UA	FFS

Yuhara 等人^[166]通过平均首次通过时间 (MFPT) 与生存概率 (SP) 方法研究 255 K、50 MPa 下的甲烷水合物成核速率与临界核尺寸。对原始版本的 MFPT 通过添加最大似然估计和生长效应项，来研究甲烷水合物成核，其中采用 MCG 作为识别水合物大小序

参数。通过 MFPT 和 SP 方法计算的成核率在 5% 以内，并且通过 MFPT 方法估计的临界核大小比通过其它算法估计获得的值高 50%。表 1-5 汇总了研究者采用不同方法对水合物成核速率的估计，可以发现对成核速率、临界核的估计各不相同，并且与实验数据难以比较。

除此之外，DeFever 等人^[170]利用向前流动采样（FFS）、Committor 概率分析与二十条直接 MD 轨迹模拟结果研究了 500 atm、230 K 环境条件下 XL 和 M 客体分子的水合物成核机制，与不同的有序度参数，计算结果表明与基于客体分子结构的有序度参数相比，基于水结构的有序度参数始终可以被作为更好的反应坐标，其中临界核尺寸为 $\text{DHOP}_{35} \approx 120$ ，详细的结构示意图如图 1-19。并且研究结果认为空的或部分共面的完整 5^{12} 笼显著影响周围的客体分子结构，暗示了水合物成核所需的水与客体分子结构之间的合作关系。

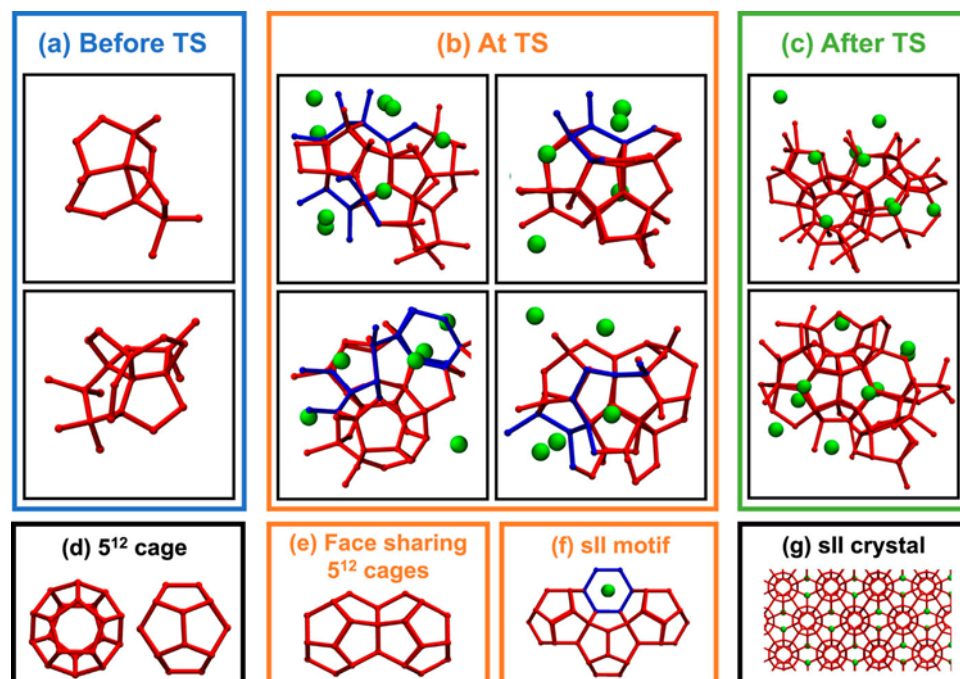


图 1-19 (a) 过渡态前 ($0.05 < p_B < 0.3$)、(b) 过渡态 ($0.45 < p_B < 0.55$) 与 (c) 过渡态后 ($0.7 < p_B < 0.95$) 的代表性构型图。^[170]

Figure 1-19 Snapshots of representative configurations (a) before the TS ($0.05 < p_B < 0.3$), (b) at the TS ($0.45 < p_B < 0.55$), and (c) after the TS ($0.7 < p_B < 0.95$).^[170]

综上所述，当前水合物成核模拟研究中，对水合物成核势垒、临界核尺寸、成核率的估计各不相同，并且差异较大。对成核势垒与临界核的测量有以下几方面的问题：测量的成核环境驱动条件过高、水合物晶核识别定义算法种类各异精度不足。尽管诸多理论研究工作认为水合物成核过程在强驱动环境下是多步的，但是对水合物成核自由能、

临界核的测量绝大多数都基于 CNT 的假设进行计算采样，以至于关于水合物成核自由能面计算未观测到多个反应势垒的现象。此外，关于水合物成核事件的理论研究还存在着一些其他缺陷，例如过高的环境驱动条件。这些问题共同导致了当前水合物成核实验与理论计算工作难以进行良好地对接的现状，因此在未来的研究中，如何高效地对自然环境驱动下的水合物进行成核采样（尽管目前已经有了诸多模拟采样方法，但仍不够准确高效），以及开发高效合理的水合物采样方法是尤为重要的。

1.5 分子模拟技术在水合物成核研究中的应用

水合物结晶过程与常规的溶质结晶（例如：溶液中的 NaCl、尿素等）过程不同，水分子与溶解的客体分子不仅作为溶剂也作为参与成核的原料。当采用分子模拟研究水合物成核过程时，研究者难以通过肉眼的方式去寻找每一个构型中是否存在一定的有序结构，以定义、区分出水合物晶相与液相。因此，对于水合物成核事件的表征需要特定的分类算法，自动对 MD 模拟轨迹进行处理识别出区分何种分子属于晶相、何种分子属于液相。并且也只有通过合适的算法才能对晶核进行统计识别，理解其的物理化学性质。于是在晶体成核事件研究中诞生了一类重要的理论研究方法：Order Parameter（OP），其旨在区分识别晶相/液相，正确地描述晶体成核反应过程^[171, 172]。1.5.1 小结将会详细对当前主要的水合物晶核识别算法进行介绍。

其次，水合物成核过程同样是一类稀有事件，即在跨越过渡态势垒后反应时间尺度远小于前期未跨越势垒的热力学涨落的时间尺度的这一类物理化学反应。因此，为了捕捉水合物成核反应的过渡态（临界核），需要采用稀有事件采样方法^[51, 173-178]，1.5.2 小结将会主要介绍本论文采用的几种方法细节。

1.5.1 水合物晶核识别算法

根据当前主流的多种水合物晶核识别算法，本小结将它们分为三大类：键有序度参数（Bond order parameter）、基于几何规则的识别算法、基于拓扑规则的识别算法，以下将分别进行详细介绍。

（1）键有序度参数（Bond Order Parameter）^[179]主要根据最近邻分子的空间分布，将水分子的状态表征为类水合物和类液体，这类方法的典型代表如 Q_3 、 Q_6 ^[179-181]、CHILL^[182, 183]。其均利用球谐函数 Y_{lm} ，构造 OP 方程计算键序参数，并根据键有序度的数值区分水分子的状态。以 CHILL+ 算法为例子，其定义一个水分子是否属于液体水

或晶体，通过其最近邻的 4 个水分子与它的方向有序度相关性判断。每个水分子 i 周围的 l 阶局部有序度由局部定向键有序度（orientational bond order parameter）参数，即向量 $q_l(i)$ 定义：

$$q_{lm}(i) = \frac{1}{4} \sum_{j=1}^4 Y_{lm}(\hat{r}_{ij}) \quad (1-19)$$

式中 Y_{lm} 为球谐函数的 l 阶 m 展开，因此每一个临近分子均有 $2l+1$ 个复分量。

局部有序度相关性 $c(i,j)$ 由一对相邻的分子 $q_l(i)$ 与 $q_l(j)$ 这两个 $2l+1$ 维复向量内积测量而得：

$$c(i,j) = \frac{q_l(i) \cdot q_l(j)}{|q_l(i)||q_l(j)|} = \frac{\sum_{m=-l}^l q_{lm}(i)q_{lm}^*(j)}{(\sum_{m=-l}^l q_{lm}(i)q_{lm}^*(i))^{1/2}(\sum_{m=-l}^l q_{lm}(j)q_{lm}^*(j))^{1/2}} \quad (1-20)$$

通常当 l 取 3 或 4 时能够较为良好地区分冰与水合物相态。如图 1-20，为当 l 取 3 时在不同晶体环境下局部有序度相关性的分布图，可以看出当晶体结构为 sII 时， $c(i,j)$ 的取值范围位于于 -0.35~0.25 之间。

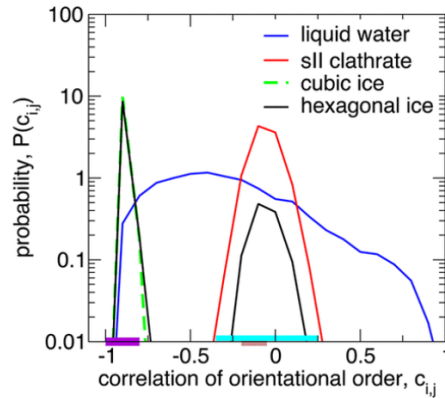


图 1-20 六方冰、立方冰、液态水和 sII 型水合物在 250 K 与 1 atm 环境下，由 $l=3$ 的球谐函数获得的定向有序度参数相关值的分布^[178]

Figure 1-20 Distribution of correlation of orientational order parameters from spherical harmonics with $l=3$ for hexagonal ice, cubic ice, liquid water, and sII clathrate at 250 K and 1 atm^[178]

最后根据上述有序度相关值的分布定义了两种键，①eclipsed bonds (E) 取值范围为 $0.25 \geq c(i,j) \geq -0.35$ 、②staggered bonds (S) 取值范围为 $c(i,j) \leq -0.8$ 。当任意一个水分子与其四个相邻的水分子之间存在 3~4 个 E 键时，被视为类水合物晶体的水分子。

(2) 基于几何结构规则的识别算法主要是利用水分子在晶体中的特定排列产生的一些规律性的角度、二面角等几何性质来区分晶相与液相，这类方法的代表有： F_4 ^[152, 184]、AOP^[184, 185]、DHOP^[170]等。以 F_4 参数为例，扭转角 φ_i 表示着定义水分子与其相邻的水分

子之间所组成(H-O...O-H)二面角,因而 F_4 参数通过公式 $\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \cos 3\varphi_i$ 计算而得,其中 n 代表该水分子相邻的总水分子数目。当系统中水分子的 F_4 参数平均值处于 ~ 0.7 、 -0.04 和 -0.4 分别可被近似地描述为水合物、液体水与冰相。由于 F_4 参数的定义略显粗糙,在这里还会介绍另外一种基于几何性质构造的 OP。DHOP (OP based upon identifying planar dihedrals) ^[170] 为一种利用水分间二面角度关系构造的一种 OP, 以下是其区分水分子类型(固/液两相)的算法流程: ①首先通过近邻的水分子定义一种特殊的二面角($i-j-k-l$), 其中水分子 i 与 j 、 j 与 k 、 j 与 l 必须是两两最近邻的, 并且最近邻的截断半径(r_{cut})为 0.325 nm ; ②计算所有特殊二面角的角度(即, $i-j-k$ 平面与 $j-k-l$ 平面的法向量的夹角); ③标记所有二面角小于截断角度(例如: 30° 或 25°)的特殊二面角; ④当水分子存在于步骤③这种特定的二面角中, 且位于中心键中(即, j 或 k 分子), 对这类水分子进行计数; ⑤如果一个水分子和其至少三个临近水分子的特殊二面角的计数(计数规则如步骤④)是 11 或者 12 个时, 将其与其最近邻的所有水分子被标记为类水合物的水分子(如图 1-21 展现了当不同计数规则时适应的不同晶体类型)。⑥通过最近邻关系与所有标记为类水合物的水分子, 寻找出最大连通的水合物簇团即为 DHOP。

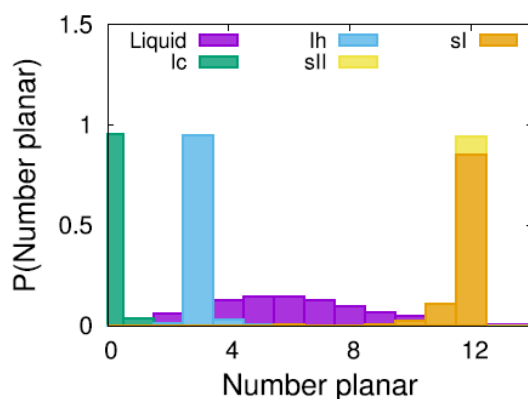


图 1-21 在 230 K 下, 基于 mW 水分子模型, 液态水、sI 与 sII 型水合物中的水分子参与描述“二面角”的数目分布^[170]

Figure 1-21 Distribution of the number of planar dihedrals that a water molecule participates in for liquid water, sI and sII hydrates, and Ic and Ih for mW at $T = 230 \text{ K}$ ^[170]

(3) 基于拓扑结构规则的识别算法是利用水合物特殊的微观结构来定义水合物晶体。1.4.1 小结介绍了水合物的基本晶体结构, 它们是由多种多面体堆积而成的, 因此这类水合物晶核识别算法通过在液体水相中搜寻水分子组成的特定拓扑网络结构, 例如: 半笼^[164, 186]、全笼^[162, 187]、MCG^[163]等。以下将简要介绍两种基于此思想的识别算法。

MCG (Mutually Coordinated Guest) ^[163]作为一种同时限定客体分子与水分子的耦合 OP，以下是它的详细构造算法：①所有两两相邻 $9 \text{ \AA}$ （即截断距离， R_g^{cut} ）距离内的客体分子对将会被作为“初始候选”客体分子；②以“初始候选”客体分子对作为两个顶点，构造一对顶点为 90° 的双圆锥区域（即，分别以两个客体分子为顶点，且扫描角 $\phi = 45^\circ$ 的向量，如图 1-22），并统计该区域内的水分子数目（并且客体分子与水分子的截断距离为 $R_w^{cut} = 6 \text{ \AA}$ ），如果该区域内存在至少 5 个水分子，则将该客体分子对记为“候选”客体分子对；③倘若任意一个客体分子处于三个或三个以上的“候选”客体分子对中（即被三个及以上的“候选”客体分子对共用），将该客体分子视作一个 MCG 单体；④最后将 MCG 单体依据步骤②的连接关系寻找出最大连通的 MCG 簇团，即为该系统的 MCG OP。

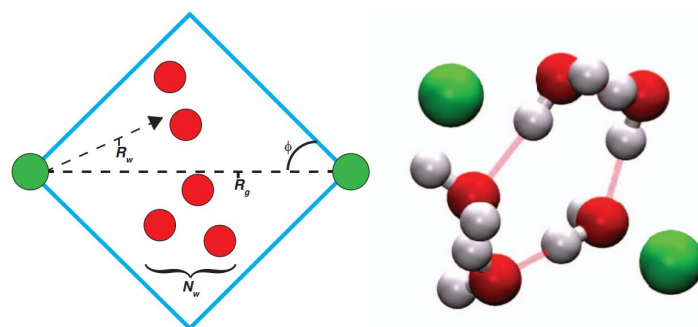


图 1-22 MCG 的定义规则与被搜寻到的典型结构^[163]

Figure 1-22 The rule of MCG and a typical structure that the MCG OP seeks to identify^[163]

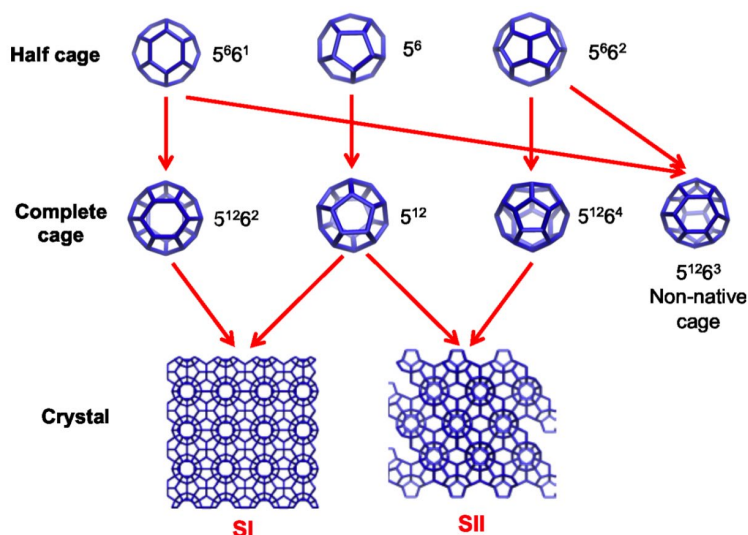


图 1-23 水合物拓扑结构层次^[160]

Figure 1-23 Hierarchy of the topological structure of hydrate^[160]

Half Cage^[160]作为一种完全基于水分子拓扑结构定义的 OP，以下是详细的计算流程：

①首先通过环统计算法对液体水相进行搜索所有的 5 元环与 6 元环（5、6 元环是水合物中多面体笼子组成的重要部分）；②通过拓扑分析，确定半笼的形成（即 5^6 、 $5^6 6^1$ 、 $5^6 6^2$ ），其中 5^6 半笼由 15 个水分子组成，以一个中央一个 5 元环与其他五个外围 5 元环组成， $5^6 6^1$ 半笼含有 18 个水分子，其排列方式与 5^6 半笼相似，只是 6 元环位于中心， $5^6 6^2$ 半笼由两个相邻的 5 元环组成，周围环绕着四个 5 元环和两个 6 元环，共包含 20 个分子，这些半笼的结构如图 1-23 所示；③采用簇团行走（cluster-walk algorithm）算法来识别半笼间的连通性。如果满足以下两个条件之一，则定义两个半笼为连通：a 任意两个半笼共用一个且仅一个环；b 两个半笼的边缘相匹配，构成一个完整的半笼。通过第二种定义可以形成以下四种完整的笼结构，例如： 5^{12} 、 $5^{12} 6^2$ 、 $5^{12} 6^3$ 、 $5^{12} 6^4$ 。值得注意的是， $5^{12} 6^3$ 笼，它不是原生的晶体水合物，但确实出现在无定形水合物和 sI 和 sII 水合物之间的界面，通过连接 $5^6 6^1$ 和 $5^6 6^2$ 半笼，因此自然包含在该定义中。最后，通过迭代寻找所有连通的半笼，得到了水合物簇。

以上是关于水合物主要的 OP（晶核识别算法）构造的简介，尽管到目前为止已经有诸多算法来帮助研究水合物成核事件，但是前期研究的设计标准大多是基于区分标准晶相与液相两个状态（结果导向）。而不是基于多步成核假说，去定位水合物成核过程中关键的过程（过渡态），以过程导向进行设计水合物 OP。

1.5.2 稀有事件采样方法

稀有事件采样种类繁多（例如：伞状抽样、Metadynamics，热力学积分方法等），其中路径采样方法^[64]是其中一类重要的分支。本小结主要介绍论文中使用的三种路径采样方法：aimless shooting^[188-190]、Equilibrium Path Sampling^[191]、Forward Flux Sampling^[63, 192, 193]。

（1）Aimless shooting^[188-190]方法作为一种针对过渡态进行采样的算法，帮助研究反应中势垒所处的位置、搜寻过渡态以及最佳的反应坐标。Aimless shooting 方法是一种过渡路径采样，其中每一个测试轨迹的动量分配依据玻尔兹曼分布进行分配。只有当 shooting 点位于靠近 $P_B=1/2$ 的样本曲面附近时，Aimless shooting 才会产生新的接收轨迹。因此，aimless shooting 被设计用来产生大量的 shooting 点来搜寻未知的 $P_B=1/2$ 的样本曲面。

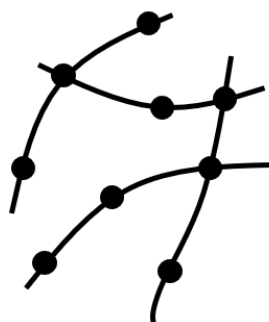


图 1-24 aimless shooting 创造的一系列相互无关的轨迹，每条轨迹上的三个点为一段很短的时间间隔 Δt

Figure 1-24 Aimless shooting creates a sequence of interconnected trajectories. The three points on each trajectory are separated by a short time Δt

图 1-24 展现了 aimless shooting 生成一系列相互无关的轨迹样本示意图。其中 Δt 为远小于反应所需的时间长度 (t)。定义 $\mathbf{x}_{-t/2}^{(o)}$ 为旧轨迹（即，上一条被接收的轨迹）的起始构型， $\mathbf{x}_{t/2}^{(o)}$ 为旧轨迹的结束构型，其中上标 (o) 代表“old”、上标 (n) 代表“new”。随机从旧轨迹中 ($\mathbf{x}_{-\Delta t}^{(o)}$ 、 $\mathbf{x}_0^{(o)}$ 、 $\mathbf{x}_{\Delta t}^{(o)}$) 等概率地挑出一个构型，并以这个构型重新进行时间演化产生出一条新的轨迹（即， $-\Delta t, 0, \Delta t$ ）。具体来说，对该构型重新以玻尔兹曼分布给所有粒子分配新动量，并正/反向传播至 $\pm \Delta t$ ，即产生新的轨迹样本 ($\mathbf{x}_{-t/2}^{(n)}$ 、 $\mathbf{x}_0^{(n)}$ 、 $\mathbf{x}_{t/2}^{(n)}$)。如果新产生的这条轨迹成功连接了 A 与 B 两个状态（即，过渡态前后两个状态），则接收这条新轨迹。以上是 aimless shooting 采样的产生轨迹样本的基础算法，随后将会介绍该算法规则下的物理意义。

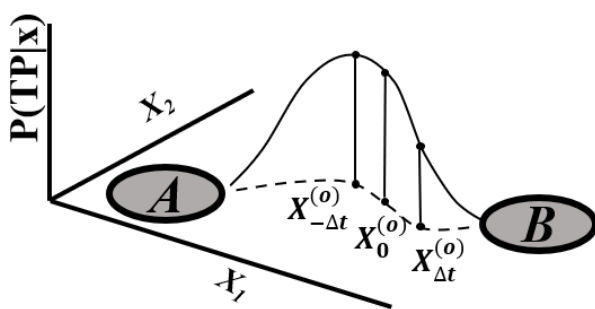


图 1-25 在旧轨迹上的点 $\mathbf{x}_{-\Delta t}^{(o)}$ 、 $\mathbf{x}_0^{(o)}$ 、 $\mathbf{x}_{\Delta t}^{(o)}$ 中，拥有最大 $p(\text{TP}|\mathbf{x})$ 的点是最有可能产生新规及的样本点。因此 aimless shooting 算法具有统计的“恢复力”，使发射点保持在 $p(\text{TP}|\mathbf{x})$ 最大值附近

Figure 1-25 Of the points $\mathbf{x}_{-\Delta t}^{(o)}$ 、 $\mathbf{x}_0^{(o)}$ 、 $\mathbf{x}_{\Delta t}^{(o)}$ on the old trajectory, the one with the largest $p(\text{TP}|\mathbf{x})$ is most likely to yield a new reactive trajectory. Thus, the aimless shooting algorithm has a statistical “restoring force” that keeps shooting points near the maximum of $p(\text{TP}|\mathbf{x})$

图 1-25 展现了 aimless shooting 的发射点总是驻留于大 $p(\text{TP}|\mathbf{x})$ 的区域（即过渡态区

域），而 aimless shooting 算法保持在过渡态附近有着最高的发射点频率是因为其接收规则，即仅当新生成的轨迹连接 A 与 B 两个状态后，旧轨迹才会被新轨迹所代替。其原理在于倘若随机选取的发射点不位于过渡态附近（靠近反应物或产物状态时），随机给粒子以玻尔兹曼分布分配速度后，由该发射点发射出的轨迹大概率向着稳态演化，因而难以生成桥接 A 与 B 两个状态的轨迹（即产生连接 AA 或 BB 的轨迹）。因此，在非过渡态区域产生成功被接受的发射点的几率十分低。其次，倘若随机选取的发射点恰好位于过渡态附近，由于过渡态处于势能面中的鞍点的位置，因此在该位置的构型在以玻尔兹曼分布重新分配速度之后正向与逆向反应的几率相同，因此造就了可以桥接 A 与 B 两个状态的轨迹（即产生 AB 或者 BA 的轨迹）。综上所述，aimless shooting 算法利用了这一特性，产生的分配发射点必然接近于过渡态区域，且不需要一个先验位置信息的物理特点。由于以上优势，它被利用于搜寻过渡态、最近反应坐标等理论研究工作中。详细的理论推导详见参考文献[186]。

（2）平衡路径采样（Equilibrium Path Sampling）方法^[191,194]，是一种基于路径采样方法的自由能采样算法。EPS 采用的 aimless shooting 的思想，由于 aimless shooting 的动量分配是由玻尔兹曼分布中提取的，因此其产生的轨迹之间的差异变化会很快，而原始的 shooting 算法将会“瞄准”地生成新轨迹（沿着先前的轨迹产生许多相似性的轨迹）。因此 EPS 的 aimless shooting 将更倾向于对区域 R 构型窗口内获得平衡的分布采用。具体的算法流程如下：

- ① 对先前的轨迹进行 $(k+1)$ 个时间切片，即获得构型 $\mathbf{x}^{(o)}(0\Delta t)$ 、 $\mathbf{x}^{(o)}(1\Delta t)$ 、... $\mathbf{x}^{(o)}(k\Delta t)$ ；
- ② 随机生成 $0\sim k$ 之间的整数 j ，并随机选取步骤（1）中的构型作为新轨迹在 $j\Delta t$ 时刻下的构型样本： $\mathbf{x}^{(n)}(j\Delta t)$ ；
- ③ 从玻尔兹曼分布中选择动量 p 并利用动力学方程将构型 $\mathbf{x}^{(n)}(j\Delta t)$ 传播至 $\mathbf{x}^{(n)}(k\Delta t)$ 。同时反转初始动量 p 并利用动力学方程传播回 $\mathbf{x}^{(n)}(0\Delta t)$ ；
- ④ 如果新产生的轨迹 $\mathbf{x}^{(n)}(0\Delta t)$ 、 $\mathbf{x}^{(n)}(1\Delta t)$ 、... $\mathbf{x}^{(n)}(k\Delta t)$ ，在任意一个时间片段均处于 R 窗口内，那么接收这条新轨迹。并执行步骤（1）进行迭代；
- ⑤ 倘若产生的轨迹被拒绝，则将继续在上一次接收的旧轨迹中重新执行步骤②。

许多接受的轨迹会延伸到窗口 R 之外，但这些点并不是按照均衡分布的。因此，窗口应该重叠，以便从一个窗口到另一个窗口的自由能可以与加权直方图分析（WHAM

方法^[195]) 相关联。

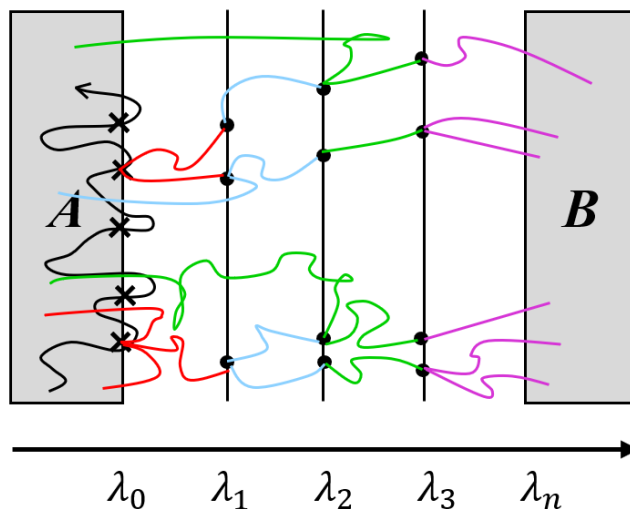


图 1-26 FFS 方法示意图。通过一次从每个界面随机选择构型发射 M_i 次“尝试运行”，同时生成分支过渡路径集合。不同颜色代表着程序的不同阶段的“尝试运行”（其中运行顺序为红、蓝、绿、紫）

Figure 1-26 Schematic illustration of the FFS method. An ensemble of branched transition paths is generated simultaneously by firing M_i trial runs from randomly chosen configurations at each interface in turn. The different colours denote the trial runs fired in the different stages of the procedure (in the order red, blue, green, purple)

(3) 向前流动采样 (Forward Flux Sampling) 方法^[63, 192, 193], 被开发来模拟随机运动的非平衡系统中的稀有事件。FFS 利用了一系列位于初、末状态间的界面来计算界面之间的转化率以及采样获取过渡路径系综。这些界面通常被一个有序度参数 λ 所定义, 其中初始状态 (A) 被定义为 $\lambda < \lambda_A = \lambda_0$, 末态 (B) 被定义为 $\lambda > \lambda_B = \lambda_n$, 其余界面通过 λ 的中间值来定义 $\lambda \in (\lambda_i \dots \lambda_{n-1})$, 并且无论 i 取何值必须满足 $\lambda_{i+1} > \lambda_i$, 如图 1-26。当系统经历波动到达第一个界面后, 该构型将被储存。储存的构型将会作为随后界面反复“尝试运行”的出发点 (轨迹的初始构型), 去评估系统到达下一个界面的概率。这些“尝试运行”的轨迹将会一直运行着, 直到系统到达下一个界面 (被标记为成功), 或者退回到了 A 状态 (被标记为失败)。其中被标记为成功的轨迹中的最后一个构型, 将会被初始化为下一个界面的“尝试运行”的出发点。依据上述规则反复迭代直至到达最后一个状态, 整个过程不添加任何外置势, 即整个微观过程是无偏的。概率 $P(\lambda_{i+1}|\lambda_i)$ 可以通过在每个界面中的成功“尝试运行”的比例获得, 此外 A 到 B 状态的速率常数 k_{AB} 可以通过以下公式计算获得:

$$P(\lambda_n|\lambda_0) = \prod_{i=0}^{n-1} P(\lambda_{i+1}|\lambda_i) \quad (1-21)$$

$$k_{AB} = \frac{\bar{\Phi}_{A,n}}{\bar{h}_A} = \frac{\bar{\Phi}_{A,0}}{\bar{h}_A} P(\lambda_n|\lambda_0) \quad (1-22)$$

式中 $\bar{\Phi}_{A,n}$ 是离开 A 状态到达界面 λ_n （也就是 B 状态）的轨迹稳定稳态通量； $\bar{h}_A$ 是一个依赖历史的函数，如果轨迹在 A 状态的时间比在 B 状态的时间更近，那么取单位一否则取 0。

以上是本论文主要利用到的主要算法的介绍，由于篇幅限制部分细节与代码不在论文中展示。

1.6 本论文的研究意义、研究思路及研究内容

研究意义：由于气体水合物成核不仅在油气的勘探开发过程中有着重要的地位，而且在气体储藏、气体分离、海水淡化等诸多领域有着重要的应用。因此，只有充分理解认知气体水合物的成核机制，才能帮助人们更好地对水合物形成进行准确预测，并且设计高效的化学添加剂来调控水合物的形成等。到目前为关于水合物成核的动力学模型主要依赖于 CNT，然而 CNT 在水合物成核事件中存在着一一些问题，例如：CNT 模型预测的成核率与实验观测到的结果不一致、水合物动力学抑制剂与 CNT 中的吸附模型的依赖性相反等实验现象；以及模拟研究在强驱动环境下，发现了水合物成核存在成核前驱体（非晶结构，即可能存在多步成核）。因而 CNT 模型是否能够准确地描述气体水合物的成核事件，是一件十分关键的水合物科学基础问题。基于上述问题，本文采用分子动力学模拟的方法针对天然气水合物成核事件进行了详细地探讨。水合物晶核成核反应坐标是所有研究的基础，但当前关于水合物成核反应坐标采用的晶核识别 OP 等基础方法存在着诸多不足，本文首先针对水合物成核过程开发了可进化、高精度的晶核识别算法 GENE-OP。并利用 GENE-OP 对水合物成核自由能面进行了扫描，观测研究了水合物成核的非经典现象，并进行了相应的解释。为水合物成核动力学模型提供了新的认识与视角，有助于完善 CNT（或者多步成核）在水合物成核事件中的运用。更进一步，考察了气体分子极性的强弱、溶解度的变化对水合物成核能力的影响，建立了水合物促进剂至水合物抑制剂之间转变的联系，以及提出了水合物动力学抑制剂的新机制。从水合物成核理论机制出发，为水合物化学剂的设计研发提供了理论支持，与新视角。

研究思路：如图 1-27 所示，论文主要围绕以下三个方面展开研究，①首先开发的可进化、高进度的水合物成核 GENE-OP；②利用 GENE-OP 探索水合物成核是否存在非经典现象，完善水合物成核动力学模型；③根据水合物成核机制，研究调控水合物成核化学剂的作用机制与设计思路。

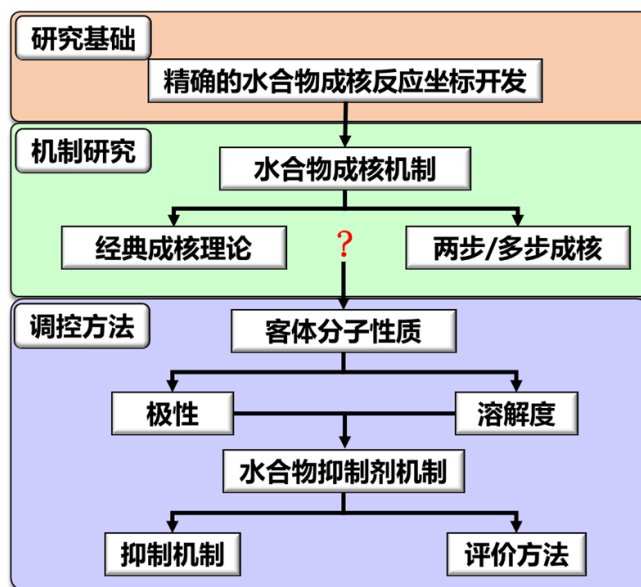


图 1-27 本论文研究的三个关键问题

Figure 1-27 Three important problems in this work

研究内容：反应坐标被用于量化物理化学反应途径，明确反应坐标对于理解物理化学反应是至关重要的。水合物成核反应坐标通常采用各种水合物晶核识别算法（OP），然而当前各种 OP 设计的原则（结果导向）仅在于是否能够区分液相（最初态）与标准晶相（最终态），这与反应坐标本质（过程导向）的含义背道而驰。并且上述水合物晶核识别算法的设计大多基于经验设置、可调整变量较少（例如：少量的角度、氢键、固定的方程），难以基于它们对水合物成核过程中的细节进行进一步优化。因此，为了解决上述问题（第二章，主要介绍了本文开发的 GENE-OP 算法），本文基于路径采样与遗传算法（GA），开发了可进化的水合物晶核识别算法 GENE-OP，将其作为水合物成核的反应坐标，具有相比于其他成核反应坐标更高的精度（更高的评分）。并且该 GA-GENE-OP 框架可以被扩展应用于其他成核领域，帮助研究分析各种复杂的成核问题。为了量化水合物成核的动力学过程，一种正确的水合物成核模型对于水合物研究及应用是至关重要的。然而当前 CNT 模型暴露出了诸多问题，因此研究水合物成核模型是否能够利用 CNT 进行描述是至关重要的（第三章，主要介绍了利用 GENE-OP 观测水合物的非经典成核现象），本文基于开发的高精度 GENE-OP 对水合物成核自由能面扫描，

研究表明水合物成核事件中存在诸多非经典成核现象：多步成核、非球状与球状成核路径共存、并且两条成核路径的临界核大小与自由能势垒相近。通过理论研究发现晶核表面的单位表面积的碰撞频率对成核的贡献也是至关重要的，该研究对量化/预测水合物成核的动力学性质有着重要的意义。其次，由于气体客体分子种类繁多，理解客体分子性质对水合物成核的影响，不仅有助于理解水合物的界面性质，而且可指导水合物成核促进剂/抑制剂的理论设计。因此本文通过控制变量的方法，以甲烷分子为模板构造理想的客体分子来观测客体分子极性变化对其成核的影响（第四章）。通过研究揭示了，水合物促进剂到水合物抑制剂之间的微妙联系，随着客体分子极性的增强，水合物的成核能力随之增大；而当到达临界值时，水合物的成核能力迅速降低。并且研究表明在客体分子极性未达到临界状态前，客体分子的溶解度对水合物成核能力的贡献占主导地位。基于这一重要的结论，本文推测水合物动力学抑制剂的作用机制为吸附于客体分子的纳米气泡表面，从而降低溶液中客体分子浓度，从而起到抑制效果。基于这一观点，本文第五章主要针对探讨水合物抑制剂调控客体分子溶解/传质对水合物成核能力、临界核等的影响，并基于此提出了新的水合物动力抑制剂的设计思路：水合物抑制剂与客体分子气泡的相互作用在水合物抑制过程中起到了至关重要的作用。这同样可以作为未来通过理论计算方法更为高效地筛选与设计水合物动力学抑制剂的重要评价指标。

第2章 气体水合物成核反应坐标开发

2.1 引言

反应坐标被用于量化物理化学反应途径，明确反应坐标对于理解物理化学反应是至关重要的。然而反应坐标通常难以被获得，特别是对于复杂系统，往往反应坐标涉及到了诸多不易识别的自由度。构建反应坐标的主要挑战在于确定何种自由度是重要的，以及它们是如何共同协调反应过程。而晶体成核事件涉及多分子共同组装（多分子的集体行为），难以通过简单/单一的物理变量描述（例如：原子距离、角度、几何形状等）。为了描述成核这一复杂问题，迄今为止已经有诸多研究工作设计了各种算法来定义晶核描述成核过程。针对水合物成核事件，主要有三大类水合物晶核识别算法：键有序度参数（Bond Order Parameter）算法、基于几何结构规则的识别算法、基于空间拓扑结构规则的识别算法，详细介绍见 1.5.1 小结。然而它们设计的原则（结果导向）仅在于是否能够区分液相（最初态）与标准晶相（最终态），这与反应坐标本质（过程导向）的含义背道而驰（即，因描述水合物成核反应过程信息：例如：各个反应阶段 Metastable State、过渡态 Transition State-TS、最小自由能路径 Minimum Free Energy Path-MFEP）。并且当前水合物晶核识别算法的设计大多基于经验设置、可调整变量较少（例如：少量的角度、氢键、固定的方程），难以基于它们对水合物成核过程中的细节进行进一步优化。

更重要的是倘若选择不合理/不够精确的水合物成核反应坐标，将会遗漏诸多重要的成核细节，有碍研究者对成核机制的认知。如示意图 2-1 所示，在一个自由能面上存在三个局部极小值（稳态/亚稳态）的成核事件（图 2-1 中绿色、蓝色与红色三个状态）。这三个状态的采样样本在真实空间的散点分布，可以清晰地观测到绿-蓝色与蓝-绿色边界，因而能够准确地观测到该成核事件中存在两个自由能势垒。然而，倘如使用不够精确的 OP 作为反应坐标后，有可能将原属于蓝色状态的构型（较小晶核尺寸）误认为属于红色状态的构型（较大晶核尺寸），从而将蓝-红色状态间的边界模糊。这种识别错误将会导致第二个自由能势垒降低（乃至消失）。因此，一个重要的成核步骤/过程将会被忽视，临界核尺寸/形貌将被误判，导致研究者获得对成核机制错误的认知。因此为了解决上述问题，本章将结合局部结构编码、遗传算法、稀有事件采样、分子动力学方法等，开发了可自优化（进化）的成核反应坐标。这对水合物成核的基础研究有着重要的意义，并且有望推广应用于其他相近成核事件的研究。

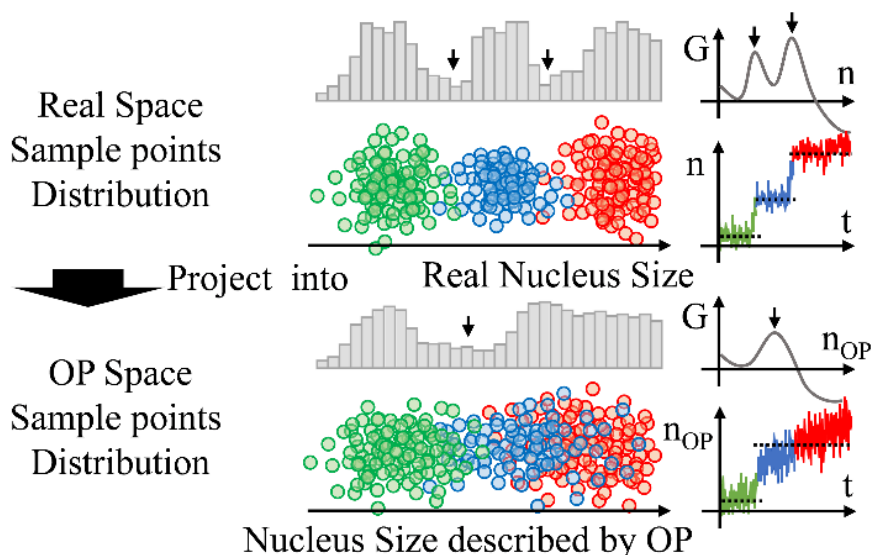


图 2-1 真实空间中晶核的采样样本投影到 OP 空间中的示意图：其中 G 、 n 与 t 分别代表着自由能、晶核大小与时间

Figure 2-1 Schematic configuration of sample nucleus in real space projected into OP space: G , n , and t represent free energy, nucleus size, and time, respectively

2.2 可优化的水合物晶核识别算法框架-基因有序度参数（GENE-OP）

首先需定义以下两种局部微结构：

（1）原子 i 的局部环拓扑信息（ R ：4 维向量），如示意图 2-2 所示： $R_i(N_{4\text{-ring}}, N_{5\text{-ring}}, N_{6\text{-ring}}, N_{7\text{-ring}})$ ，其中 $N_{4\text{-ring}}$, $N_{5\text{-ring}}$, $N_{6\text{-ring}}$ 和 $N_{7\text{-ring}}$ 分别代表了以 i 水分子为中心，且经过其的 4 元环、5 元环、6 元环和 7 元环的数目；

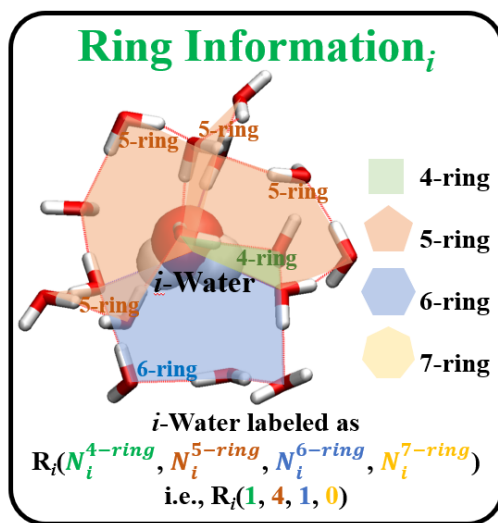


图 2-2 水分子 i 局部环拓扑信息示意图

Figure 2-2 Schematic of ring topological information for water molecule i

(2) 键向量信息 (BV : 6 维向量), 如示意图 2-3 所示: $\text{Bond Vector}(i,j)=\text{Function}(R_i, R_j)$, 其中 i 与 j 分别代表着两个通过氢键相连的水分子, 该向量描述了任意两个相邻水分子间的结构相关信息, 详细公式为:

$\text{Bond Vector}(i,j)$

$$= \begin{bmatrix} N_i^{5\text{-ring}} & N_i^{6\text{-ring}} \\ N_j^{5\text{-ring}} & N_j^{6\text{-ring}} \end{bmatrix} \vec{A} + \begin{bmatrix} N_i^{6\text{-ring}} & N_i^{7\text{-ring}} \\ N_j^{6\text{-ring}} & N_j^{7\text{-ring}} \end{bmatrix} \vec{B} + \begin{bmatrix} N_i^{4\text{-ring}} & N_i^{7\text{-ring}} \\ N_j^{4\text{-ring}} & N_j^{7\text{-ring}} \end{bmatrix} \vec{C} \\ + \begin{bmatrix} N_i^{4\text{-ring}} & N_i^{5\text{-ring}} \\ N_j^{4\text{-ring}} & N_j^{5\text{-ring}} \end{bmatrix} \vec{D} + \begin{bmatrix} N_i^{4\text{-ring}} & N_i^{6\text{-ring}} \\ N_j^{4\text{-ring}} & N_j^{6\text{-ring}} \end{bmatrix} \vec{E} + \begin{bmatrix} N_i^{5\text{-ring}} & N_i^{7\text{-ring}} \\ N_j^{5\text{-ring}} & N_j^{7\text{-ring}} \end{bmatrix} \vec{F} \quad (2-1)$$

式中 $N_i^{4\text{-ring}}$ 、 $N_i^{5\text{-ring}}$ 、 $N_i^{6\text{-ring}}$ 、 $N_i^{7\text{-ring}}$ 与 $N_j^{4\text{-ring}}$ 、 $N_j^{5\text{-ring}}$ 、 $N_j^{6\text{-ring}}$ 、 $N_j^{7\text{-ring}}$ 分别代表了 i 与 j 水分子的局部环拓扑信息。

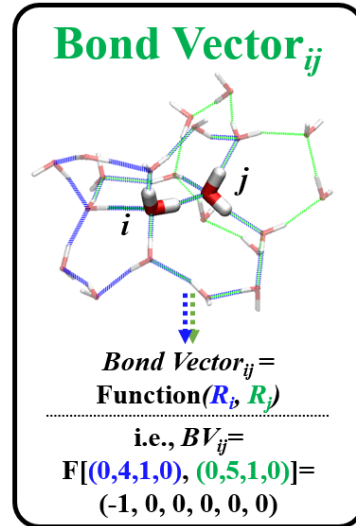


图 2-3 水分子 i 与 j 之间的键向量示意图

Figure 2-3 Schematic of bond vector between water molecule i and j

通过上述微结构的定义可以看出, 只有当两个相邻的水分子的局部环拓扑信息完全一致时 BV 将取到 $(0, 0, 0, 0, 0, 0)$, 且相邻的结构越相似越趋于晶体结构。其次考虑到 sI 与 sII 型水合物晶体中最常见的笼结构有 5^{12} 、 $5^{12}6^2$ 、 $5^{12}6^3$ 与 $5^{12}6^4$, 因而最常见的 BV 有 $(\pm 6, 0, 0, 0, 0, 0)$, 即由 $F[R(0, 5, 1, 0), R(0, 6, 0, 0)]$ 与 $F[R(0, 5, 1, 0), R(0, 4, 2, 0)]$ 组成。然而当生成的水合物晶体为非标准结构/无定形结构 (或者处于固-液界面附近的两对相邻水分子) 时, BV 的种类将会变得庞大, 难以通过人工确认何种结构属于水合物相。因此, 本章将利用这一特性, 设计可进化的水合物识别算法 (有序度参数-OP), 以达到获取高精度水合物成核反应坐标的目的。

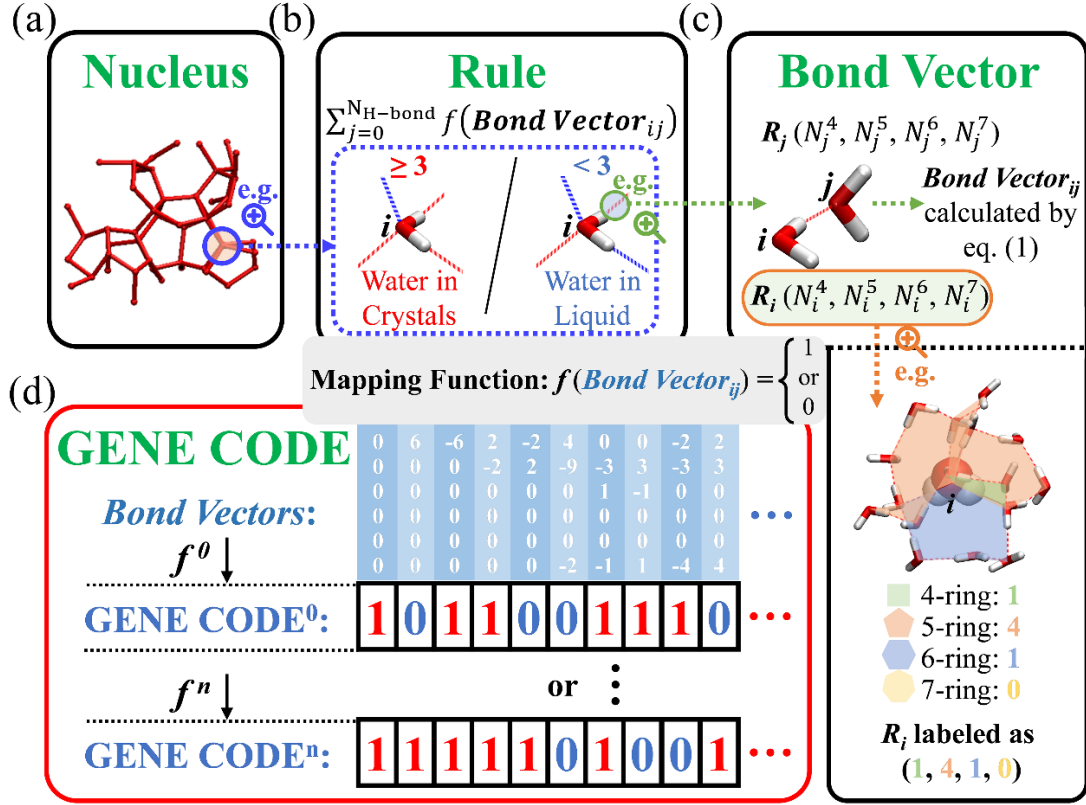


图 2-4 基因有序度参数构造。(a) 晶核示意图，(b) 在晶相和液相环境中的水分子 i 的定义规则，(c) 相邻两个水分子 i 和 j 的键向量 (BV) 的计算规则，(d) 基因编码示意图

Figure 2-4 Construction of Gene Order Parameter. (a) Schematic diagram of a crystal nucleus; (b) Computational rules for distinguishing the i -water molecule in the crystal-like and liquid-like local environment; (c) Identification of the Bond Vector (BV) for two adjacent water molecules i and j ; (d) Schematic diagram of GENE CODEs

图 2-4 展现了具体的 GENE-OP 构造示意图，核心机制是通过将各种 BV 映射为 0 或 1（描述水分子 i 与 j 的相似性）。具体来说，只有当一个水分子与其四周近邻的其他水分子具有较强的相关性时，其才被视为晶核中的一部分（如图 2-4-a）。因此对每一对相邻的水分子 i - j 计算他们的 BV （如图 2-4-c），通过映射函数 f 将 BV 映射到 1（相似）或 0（不相似），如图 2-4-d。只有当水分子 i 与其所有相邻的水分子有着较强的相关程度时（即， $\sum_{j=0}^{N_{H-bond}} f(BV_{ij}) \geq 3$ ，其中 N_{H-bond} 为 i 水分子的氢键数目），则水分子 i 处于水合物晶体相中，反之处于液相（如图 2-4-b）。在上述局部结构的定义过程中，映射函数 $f(BV)$ 是至关重要的，将 BV 以固定的顺序排列，并利用映射函数将大量的 BV 映射为了一串二进制（0/1）字符串（二进制编码 GENE CODE，其中每一个系数对应着一组 BV ，如图 2-4-d）。GENE CODE 的排列方式直接决定了 GENE-OP 的准确性，初代的 GENE CODE 是由随机的 1/0 编码组成的序列（GENE CODE⁰），利用特定的算法

将 GENE CODE 反复重构迭代, 便能够获得准确的水合物晶核识别算法。因此在迭代后期, 映射函数 f^n 将对所有 BV 产生一个可靠的二进制序列 (GENE CODEⁿ)。

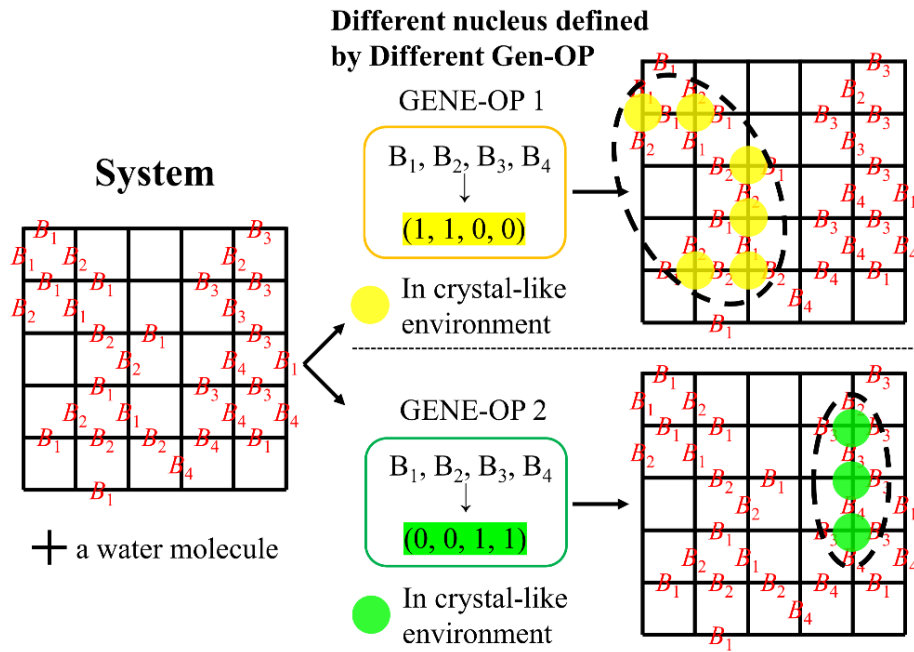


图 2-5 不同 GENE-OP 对相同体系下晶核的识别能力的差异性示意图

Figure 2-5 Schematic diagram of different GENE-OPs' ability to recognize nuclei in the same system

为了更为直观地展现 GENE-OP 的工作机制, 如图 2-5 示意图。这里将各种 6 维 BV 向量简称为 B_i , 并为了简易表述仅取了四个不同的 BV (即, B_1 、 B_2 、 B_3 、 B_4), 因此他们对应的 GENE CODE 为 4 位的二进制编码 (例如 GENE-OP 1 为 1, 1, 0, 0; GENE-OP 2 为 0, 0, 1, 1)。将待研究对象体系简化为正方形网格 (如图 2-5), 其中每一个黑色网格的交点代表一个水分子, 每个交点连接着四条黑色的线段代表该水分与其相邻水分子所形成的氢键。并且每一个氢键的类型 (BV 类型) 假定已经被计算出, 如图 2-5 中黑色线段上方的红色标记 (B_i), 因此依据图 2-4-b 中的定义规则, 对于相同体系 GENE-OP 1 识别出如图 2-5 中黄色的晶核, 而 GENE-OP 2 会识别出绿色的晶核。显然不同 GENE-OP 的二进制字符串对同一个体系有着截然不同的晶核识别结果, 这必然导致了不同 GENE-OP 对成核现象的观测有着不同的见解。并且, 由于本研究实际的 GENE-OP 有着大量的 BV (共包含了 35,182 种 BV), 即更多阶的二进制编码 (35,182 位的二进制编码), 所以 GENE-OP 将会有极强的拟合能力, 然而与之同时 GENE-OP 也会带来更大的复杂性、以及出现难以优化的问题。因此, 随后的小结中主要研究目标则是如何高效地对 GENE-OP 进行优化, 即寻找最合适的 GENE CODE 编码。

2.3 反应坐标优化算法框架

经过上述对 GENE-OP 的构造，可以发现将 OP 的构造优化转化成了对准确二进制编码的搜索。而二进制编码（0 或 1）类似于简化版本的 NDA 序列（4 种核苷酸序列），因而可以利用遗传算法^[196]对其进行优化。本小节将简述如何结合遗传算法并构造优化算法框架，对精确的水合物成核反应坐标进行开发。

2.3.1 遗传算法框架

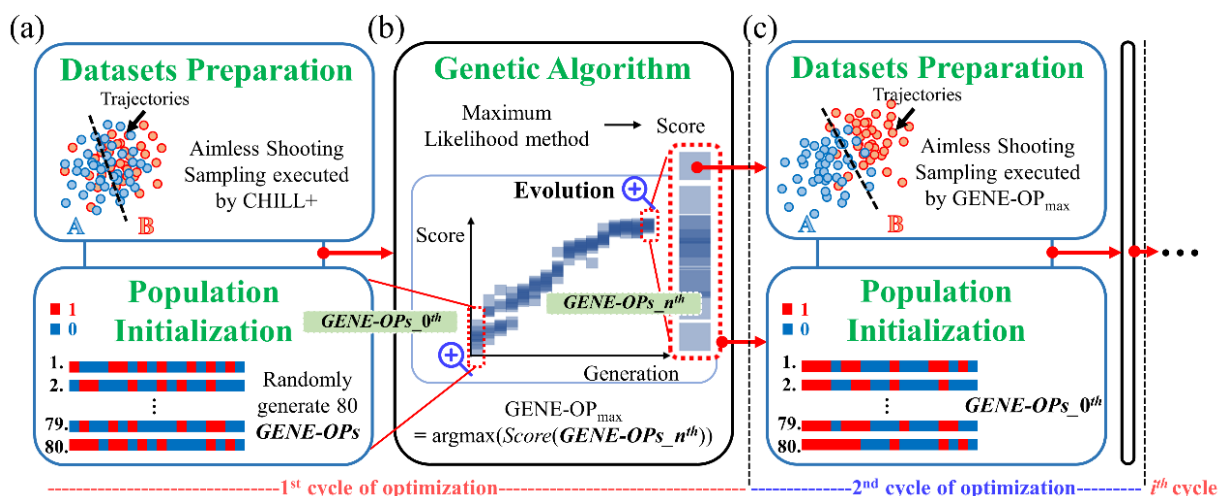


图 2-6 GENE-OP 优化流程图。（a）和（c）的上半部分是计算 OP 评分（适应度）的数据样本；（a）和（c）的下半部分是 80 个 GENE-OP 的初始化，分别作为遗传算法第 1 和第 2 循环优化中的第 0 代 OP，第 2 个优化周期的第 0 代 OP 是第 1 个优化周期的第 n 代（最后一代）OP；（b）用于优化 GENE-OP 的遗传算法

Figure 2-6 Optimization of GENE-OP. Upper panels of (a) and (c) are the basic dataset to calculate OPs' score. Lower panels of (a) and (c) are the initialization of 80 GENE-OPs, acting as the 0th-generation OPs in the 1st and 2nd cycle of optimization in genetic algorithm, respectively. Specifically, the 0th-generation OPs in the 2nd cycle of optimization are obtained from that of the n^{th} -generation (last-generation) in the 1st cycle of optimization. (b) Genetic algorithm used to optimize GENE-OPs

为了创建 GENE-OP 的初始模板，利用了前人开发的其他算法（例如：CHILL+、DHOP₃₅、半笼等）识别所有可能的晶核，并对上述识别出的晶核中/附近的所有水分子计算他们 BV ，将出现频率最高的前 35,182 个 BV 挑选出，作为 BV 集合（并以固定顺序排列）。依据 2.2 小结，用 f_0 对上述所有 BV 进行随机映射分配初始值，以获得一条初始的 GENE CODE（即，一个初始的 GENE-OP）。为了进行第一代种群的初始化，利用 f_0 随机映射了 80 条不同的 GENE CODE，如图 2-6-a 的“种群初始化-Population Initialization”步骤。这是为了保证每一代的 GENE-OP 种群有着足够的多样性（高遍历

性），同时保证计算效率，因此设置了 80 个 GENE-OP 个体（即，初始随机生成了 80 个 GENE-OP 个体，并在后续的遗传迭代过程中依然保持个体数目恒定为 80）。为了迭代出更优秀下一代 GENE-OP，采用了遗传算法（GA）对这 80 个个体进行优化（流程如图 2-6），遗传算法中具体操作包括：选择、交叉、突变等步骤。

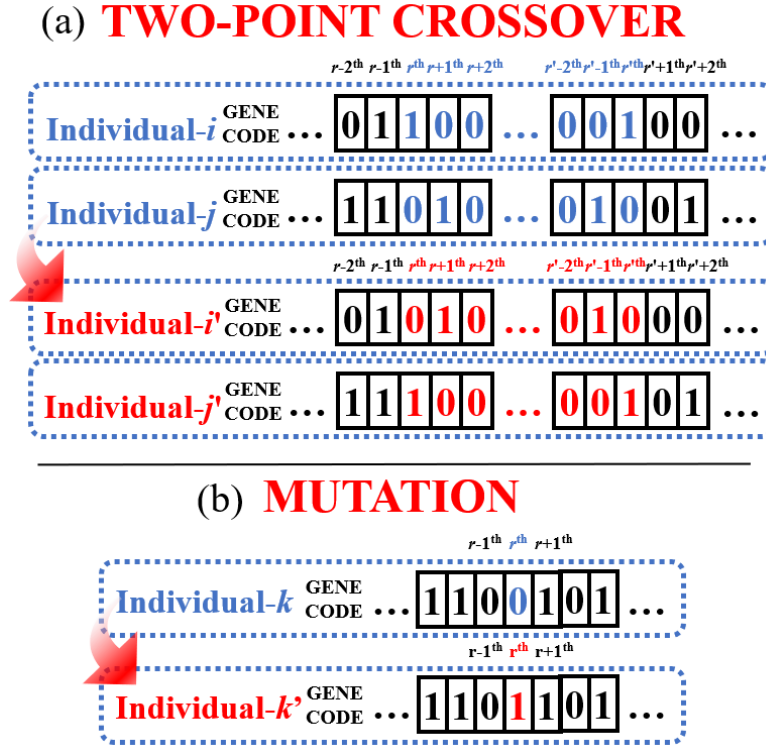


图 2-7 遗传算法操作示意图。（a）两点交叉示意图；（b）突变示意图

Figure 2-7 Schematic diagram of genetic algorithm operation, (a) Two-point crossing diagram, (b) Schematic diagram of mutation

对于选择操作采用“竞标赛选择”方法，即：随机选取 4 个个体进行比较，选择适应度（评分）最高的两个个体遗传给下一代；对于交叉操作采用“两点交叉”方法（如图 2-7-a），交叉概率为 0.3，即：有 0.3 的概率将两个 GENE-OP 随机选择出（individual- i 与 individual- j ），并产生两个随机数（ r 与 r' ，且 $r' > r$ ），将 individual- i 与 individual- j 中的 GENE CODE 的第 r 到 r' 位的映射编码相互交换（如图 2-6-a 中“100...001”与“010...010”相互交换），因此获得两个新的个体（individual- i' 与 individual- j' ）；对于突变操作如图 2-7-b，其概率为 0.18，即：有 0.18 的概率随机挑选出一个个体（individual- k ），并产生随机数 r ，将第 r 位的映射编码突变（ $0 \rightarrow 1$ 或 $1 \rightarrow 0$ ），因此获得一个全新的个体 individual- k' 。遗传算法模块将把初始种群（第 i 个循环中的第 0 代 80 个 GENE-OP），逐步优化至第 n 代种群（第 i 个循环中的第 n 代 80 个 GENE-OP），而第 $i+1$ 个

循环中的初始种群(第 $i+1$ 个循环的第 0 代 80 个 GENE-OP)由上一循环中第 n 代 GENE-OP 担任,如图 2-6-c。此外,每一个循环的遗传算法优化后的最后一代中评分(适应度)最高的 GENE-OP,作为下一个循环中的数据集采样的反应坐标,如图 2-6-b/c 中的“Datasets Preparation”。因此,一次数据集准备、种群初始化(图 2-6-a/c)与遗传算法优化(图 2-6-b)构成一次优化循环周期,如图 2-6 底部从 1st-cycle 到 i^{th} -cycle 所示。

2.3.2 个体适应度计算方法

此外,遗传算法中的一个重要操作是评估每个 GENE-OP 的适应度,即给每个 GENE-OP 打分。并且为了弥补当前文献报道的 OP 算法以结果为导向的设计方案,对 GENE-OP 的评价方案则是基于具体的成核过程(成核反应过渡态)。因此本研究中,分别使用 aimless shooting 采样^[189,197]与最大似然估计(Maximum likelihood evaluation)方法^[190]生成采样样本与完成对每个 OP 的打分(适应度计算)。其中 Aimless shooting 采样方法可以在不需要过多反应坐标的先验知识的情况下,有效地对过渡状态进行采样,详细介绍见 1.5.2 小结。由于图 2-6-b 对 GENE-OP 的优化是基于上一代 GENE-OP(或初始 CHILL+算法)中获得的采样数据集(见图 2-6-a 和 2-6-c 中的“数据集准备-Datasets Preparation”),因此需要多次迭代(循环 i -cycle)以确保 GENE-OP 的最终准确性。

在该研究中,为了确保开发的 OP 的准确性,一共进行了 4 次循环(4 次 aimless shooting 采样)。在第一个循环中的 aimless shooting 采用 CHILL+作为反应坐标(以该算法识别出的最大连通的水合物晶核中水分子数目为反应坐标),左右边界分别为 60 与 120。在第一个循环中,一共采样了 1,068 条轨迹,其中~37.40%条轨迹连接左右边界(即,连接反应过渡态前后两个状态 A 与 B)。在第二、三、四个循环中分别采样了 1,074、1,208、835 条轨迹。其中连接 A 与 B 状态的概率分别为 11.27%、34.75%、29.10%。所有轨迹被分别用来作为每一个循环中的 OP 评价(适应度计算)的数据样本。

最大似然估计被用来评价 OP 的好坏(适应度),依据 aimless shooting 提供的数据集,其中 COMMITTOR 概率(如图 2-8-a)利用以下公式拟合:

$$P_B = (1 + \text{erf}[z(RC_1, RC_2, \dots)])/2 \quad (2-2)$$

式中 $\text{erf}()$ 为误差函数, P_B 表示轨迹流动至 B 状态(右边界)的概率(如示意图 2-8-b,当跨越过渡态后, P_B 将大于 P_A ; 未跨越过渡态时, P_B 小于 P_A), RC_i 为研究的对象的反应坐标(即,待评价的 OP 值 RC_1 , 以及其相关的参数 $RC_2 \dots$)。

图 2-8-a 中对应的三个窗口（1、2、3）与图 2-8-b 中的三个采样点的位置一致，描述了在跨越过渡态前的采样点的 P_A 大于 P_B ，处于过渡态时 P_A 等于 P_B ，跨越过渡态之后的 P_B 大于 P_A 。因此与之对应的 P_A 表示轨迹退至 A 状态（左边界）的概率为：

$$P_A = 1 - P_B \quad (2-3)$$

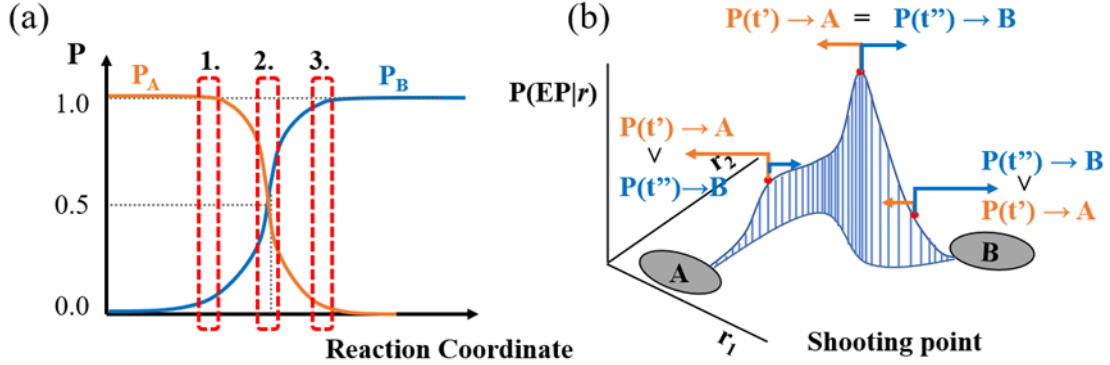


图 2-8 最大似然估计原理示意图。（a）COMMITTOR 概率模型示意图；（b）轨迹在样本空间中概率变化示意图

Figure 2-8 Schematic diagram of maximum likelihood estimation principle. (a) COMMITTOR probability model diagram; (b) Schematic diagram of probability change of trajectory in sample space

因此，显而易见的是当 $P_B = P_A = 0.5$ 时，正向反应与逆向反应的概率相等，及对应反应坐标的状态为成核反应的过渡态。而反应坐标通过以下线性构造：

$$z(RC_1, RC_2, \dots) = a_0 + a_1 RC_1 + a_2 RC_2 + \dots \quad (2-4)$$

式中 a_i 为通过求解最大似然优化的极值来待定系数。

可以构造最大似然计算公式为：

$$\mathcal{L}(z) = \log \left[\prod_{z \rightarrow B} P_B(a_i) \prod_{z \rightarrow A} P_A(a_i) \right] \quad (2-5)$$

因此寻找 a_i 使得 $\mathcal{L}$ 函数取到最大值，即，求解：

$$(a_0, a_1, a_2, \dots) = \text{argmax}(\mathcal{L}) \quad (2-6)$$

对应的 $\mathcal{L}_{\max}$ 即为该反应坐标的评分值，被作为该个体的适应度。并且，将取得极值的 a_i 代入（2-4）并令：

$$z(RC_i) = 0 \quad (2-7)$$

可求得过渡态在该反应坐标下 $z(RC_1^*, RC_2^*, \dots)$ 的过渡态位置。

由于函数（2-5）的形式极其复杂，常规的优化算法（拟牛顿迭代等）难以求解其的最大值问题，本研究针对其最值问题仍然采用遗传算法进行求解，并可以得到准确稳定的 OP 评价值，详细的算法内容不在本文赘述。

2.4 优化结果及测试

2.4.1 反应坐标进化过程及评分结果

由于在关于其他晶体成核的诸多研究中发现了关于非球状晶核的现象，因此本研究将各种识别算法获取的晶核大小（RC₁: nucleus size）与晶核形貌（RC₂: asphericity）作为反应坐标。关于晶核形貌的非球度^[176]定义如下，依据每种自身 OP 识别出的晶核中的所有氧原子，计算它们的质心坐标位置 r_c （三维向量），并计算它们的回转张量 φ ，具体公式如下：

$$\varphi = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N [r_i - r_c][r_i - r_c]^T \quad (2-8)$$

式中 N 为被识别出的晶核大小（最大晶核中的总氧原子数目）， r_i 为被识别出的氧原子坐标位置（三维向量）， T 代表对该向量进行转置。即，以下对角方阵：

$$\varphi = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \begin{bmatrix} (x_i - x_c)^2 & (y_i - y_c)(x_i - x_c) & (z_i - z_c)(x_i - x_c) \\ (x_i - x_c)(y_i - y_c) & (y_i - y_c)^2 & (z_i - z_c)(y_i - y_c) \\ (x_i - x_c)(z_i - z_c) & (y_i - y_c)(z_i - z_c) & (z_i - z_c)^2 \end{bmatrix} \quad (2-9)$$

计算上述矩阵 φ 的特征值： a_1 、 a_2 、 a_3 ，因此非球度计算公式如下：

$$\tau^2 = \frac{3}{2} \frac{a_1^4 + a_2^4 + a_3^4}{(a_1^2 + a_2^2 + a_3^2)^2} - \frac{1}{2} \quad (2-10)$$

因此本研究引入了晶核大小与非球度两个方向来描述水合物成核过程，对 GENE-OP 进行优化并评价与其他已开发的 OPs 进行比较来估计其准确性。如图 2-9-a 所示，使用初始的 CHILL+算法可以识别出两个水合物结构状态 A 与 B（前者处于过渡态前，后者处于过渡态之后），过渡态的位置约为晶核大小处于 88 个水分子的状态，然而 CHILL+并不能很好地将 A 与 B 两个状态区分开，两个状态间有着较大的重叠区域。同样从 2-9-b 中可以看出，在晶核尺寸与非球度的数据集的样本空间中，A 与 B 状态相交的边界较为模糊，其中虚线是通过最大似然估计得到的过渡态位置。因此，采用上述 2.3 小结开发的算法，经历了 4 个循环的优化（如图 2-9-c）。在此过程中一共采样了~4,000 条 MD 轨迹，评价了~304,000 个候选 GENE-OP。图 2-9-c 展现了最后一代的 GA 的优化过程，可以明显地看到 GENE-OP 的评分值在不断地增大，达到了~330，而相应的

CHILL+、DHOP35°、Half Cage、MCG 的评分仅为-428.288、-426.789、-436.661、-427.034，因此本研究获得评分最高的水合物成核反应坐标 GENE-OP。进一步，如图 2-9-d/e 展现了最终评分最高的 GENE-OP_4.2500（其中 4 代表第 4 个循环，2500 代表第 4 个循环内的第 2500 代 OP）对水合物状态的识别能力。可以非常显著地观察到，优化后的 GENE-OP 能够将 A 与 B 两个状态清晰地区分开，其中图 2-9-e 虚线的位置为最大似然估计计算出过渡态的位置，可以明显地观测到 A 与 B 两个状态的分界线。

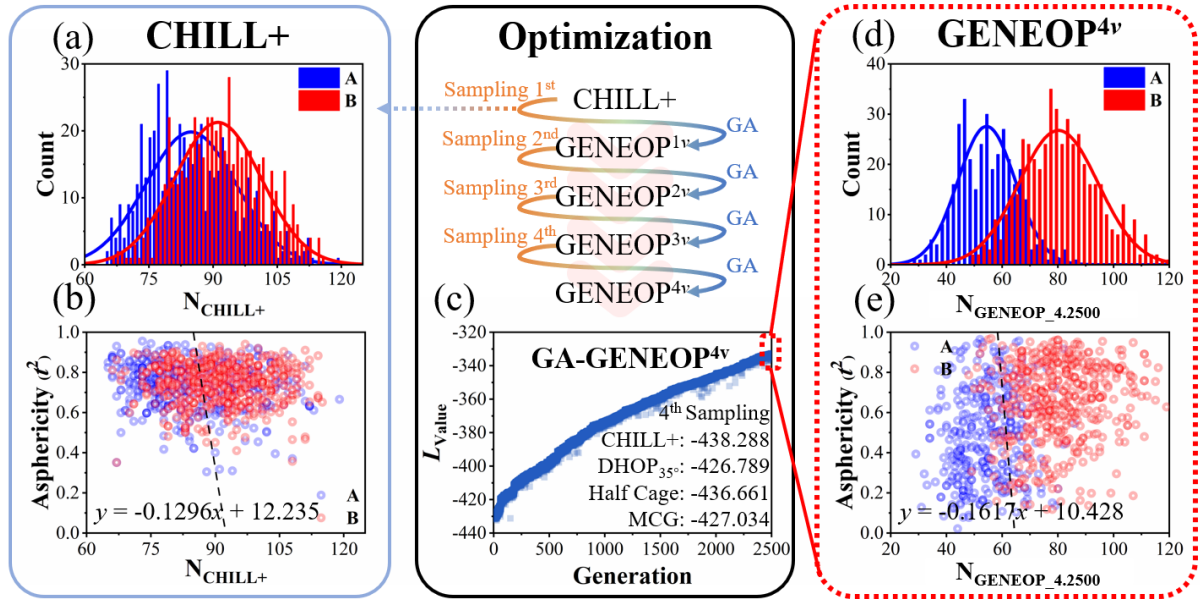


图 2-9 GA-GENE-OP 优化结果。基于 CHILL+ 为反应坐标 A 与 B 两个晶核状态的 (a) 直方分布图与 (b) 散点分布图；(c) 基于遗传算法的 GENE-OP 优化工作流程经历 4 个循环优化（上半部分），与第 4 个循环中的 GENE-OP 进化过程（下半部分）；基于 GENE-OP_4.2500 为反应坐标 A 与 B 两个晶核状态的 (d) 直方分布图与 (e) 散点分布图，其中 GENE-OP_4.2500 为 (c) 中评分最高的 OP

Figure 2-9 GA-GENE-OP optimization result. (a) A histogram based on CHILL+ and (b) a scatter distribution of A and B nucleus calculated based on OP of CHILL+; (c) the GA-based GENE-OP workflow undergoes 4 cycles of optimization (upper panel); the evolutionary process of GENE-OP in the 4th cycle of optimization (lower panel); (d) a new histogram based on GENE-OP_4_2500 and (e) a scatter distribution of A and B nucleus calculated based on GENE-OP_4_2500 with the highest score of Lvalue [given in (c)]

最终优化完成后的部分 BV 映射值如表 2-1。由于 BV 总量十分庞大，本文篇幅有限仅列举有以下 30 种 BV，其余结果将在待发表的文章以及 Github 中提供。表 2-1 仅作为优化后对 BV 分类的简要展示，其中 ID 代表 BV 集合的编号（与第 3 章中微结构的定义相同）。

表 2-1 经过 GA 优化后的 30 种 BV 与其的映射关系
Table 2-1 30 kinds of BV and their mapping relationship after GA optimization

ID	BV	$f(BV)$	ID	BV	$f(BV)$	ID	BV	$f(BV)$
M1	(0 0 0 0 0 0)	1	M11	(2 0 0 0 0 2)	1	M21	(0 -4 0 0 0 -2)	1
M2	(6 0 0 0 0 0)	1	M12	(4 0 0 0 0 0)	1	M32	(0 -2 0 0 0 -2)	1
M3	(-6 0 0 0 0 0)	1	M13	(-4 0 0 0 0 0)	0	M33	(0 2 0 0 0 2)	1
M4	(2 -2 0 0 0 0)	0	M14	(3 0 0 0 0 0)	1	M34	(3 0 0 0 0 3)	1
M5	(-2 2 0 0 0 0)	1	M15	(-3 0 0 0 0 0)	0	M35	(-3 0 0 0 0 -3)	0
M6	(2 0 0 0 0 0)	0	M16	(-6 0 0 0 0 -6)	1	M36	(-1 0 0 0 0 0)	0
M7	(-2 0 0 0 0 0)	0	M17	(6 0 0 0 0 6)	1	M37	(1 0 0 0 0 0)	0
M8	(0 3 0 0 0 3)	0	M18	(-3 3 0 0 0 0)	0	M38	(4 -4 0 0 0 0)	1
M9	(0 -3 0 0 0 -3)	1	M19	(3 -3 0 0 0 0)	0	M6317	(-6 0 0 6 0 -6)	0
M10	(-2 0 0 0 0 -2)	0	M20	(0 4 0 0 0 2)	1	M9879	(1 -1 0 5 1 -5)	0

2.4.2 识别晶核结果与分析

如图 2-10,使用相同的体系测试了不同的 OP 对水合物晶核的识别能力。总的来说,本研究开发的 GENE-OP 相比于其他现有的 OP (如: CHILL+、DHOP_{35°}、Half-cage),其更能准确地描述了晶核稳定的内部特征信息。具体来说,Half-Cage 描述了最大的晶核尺寸(约 200),其中包含最多的水合物晶体的边界水分子(由于边界水不稳定难以界定其是否属于晶相,并且对其的识别有很大误差,这会极大地影响对晶核形貌的认知)。CHILL+和 DHOP_{35°}对于球状晶核的大小(100~160)方面描述较为接近,但它们在 GENE-OP 识别出的晶核之外结构和形态存在显著差异。此外,在非球形临界核中,CHILL+和 DHOP_{35°}描述了更多的 GENE-OP 晶核外的水分子(增加了约 50),这意味着这些 OP 在描述非球晶核时可能会产生较大的偏差。

更进一步,对这些 OP 与 GENE-OP 产生识别偏差的水分子的扩散性进行研究,如图 2-10-d~e。总的来说,无论是球状还是非球状水合物晶核,GENE-OP 识别出(红色曲线)的水分子的均方位移(MSD)总是最小且其斜率最低,这意味着 GENE-OP 总是能够捕捉到稳定的晶核结构,因而能够准确地反应晶核形貌。倘若 OP 不能准确地捕捉到稳定晶核的结构,那么不稳定的外层水分子波动必然直接影响了研究者对晶核本真尺寸与形貌的观测。具体来说,对于球状晶核(如图 2-10-d)Half-Cage 相比于其他 OP 有着

更大的扩散性，其次是 CHILL+与 DHOP_{35°}。并且三者识别出的水分子的 MSD 约是 GENE-OP 的 1.3 倍，扩散性（MSD 对于时间的斜率）约是 GENE-OP 的三倍。然而在非球状晶核中（如图 2-10-e），除了 GENE-OP 识别出的水分子，其他三种 OP 识别出的水分子的扩散性都明显高于其在球状晶核的情况下的表现，这说明了对于非球状晶核当前大多数 OP 都难以对其准确描述（除了新开发的 GENE-OP）。尤其 CHILL+拥有更大的扩散性，反超了 Half-Cage 识别出的水分子，这一现象体现了 CHILL+对于非球状晶核描述方面不准确的特征。其次 DHOP_{35°} 体现出了较为不错的稳定性，但与 GENE-OP 相比对稳定晶核的识别能力仍有显著不足。

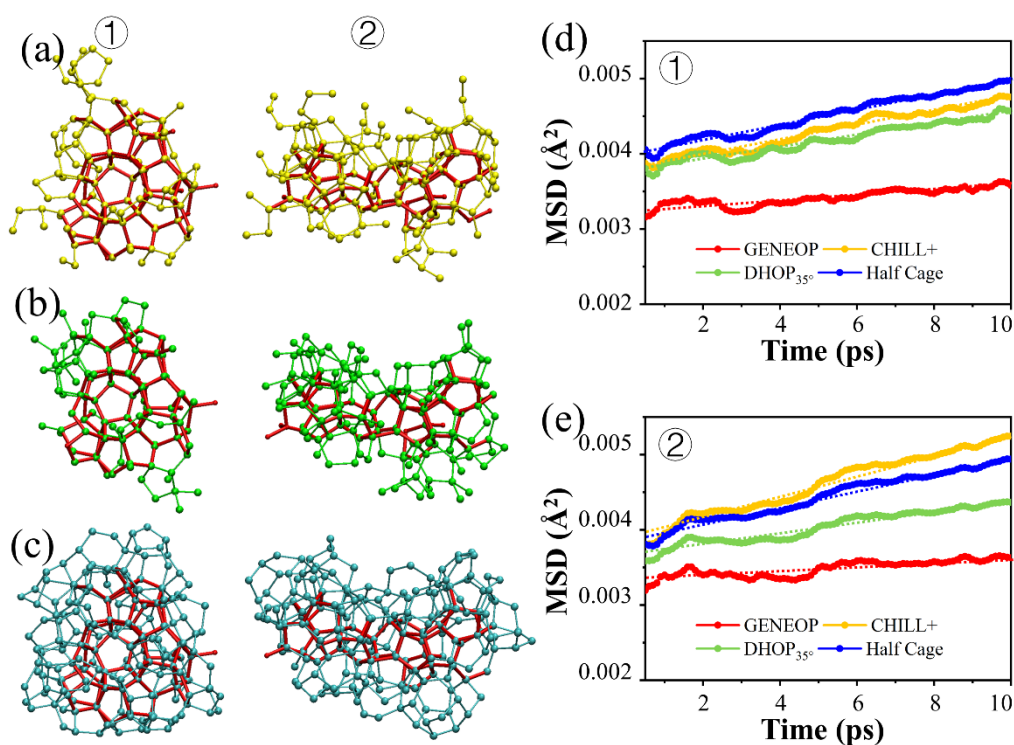


图 2-10 不同 OP 对水合物晶核的识别效果图。左、中两侧分别是两种不同形貌的临界晶核，分别通过 (a) CHILL+、(b) DHOP_{35°} 与 (c) Half-Cage 三种 OP 识别描述。其中红色结构为 Gene-OP 所识别的晶核。(d-e) 不同 OP 对于两种形貌晶核识别出的水分子的均方位移曲线

Figure 2-10 Structures of hydrate nucleus described by different OPs. The left and middle columns are the two nuclei of transition states defined by OPs of (a) CHILL+, (b) DHOP_{35°}, and (c) Half-Cage, where the structures marked as red are the crystals defined by Gene-OP. (d-e) The mean squared displacement (MSD) of water molecules identified by different OPs for these two different morphological nuclei

2.5 本章小结

在物理化学反应过程中，如何寻找并选择准确的反应坐标，直接影响了研究者对该反应机理的正确认识。而晶体成核事件是多分子共同组装的复杂过程，反应坐标涉及到了诸多不易识别的自由度，因此难以通过简单/单一的物理变量描述。然而当前诸多用于描述成核事件反应坐标的 OP 设计原则仅在于是否能够区分液态与标准晶相，这与反应坐标本质的含义背道而驰，并且这一过程包含着诸多经验参数，不利于反应坐标的深度开发。因此，本章为了解决上述问题与当前水合物成核反应坐标精度不足的困境，开发了可自优化（进化）的 GA-GENE-OP 反应坐标框架。GA-GENE-OP 的设计思路是将体系中各种可能出现的微观结构（Mi）隐射编码为 0/1，以构成二进制字符串作为一种拟态“基因”的形式，即任意一条二进制字符串即为一种 GENE-OP。利用 aimless shooting 采样的数据样本、最大似然估计方法评价了上万个 GENE-OP，并利用遗传算法实现了对该二进制字符串（即 GENE-OP）的不断进化。经过了上千次的优化，GENE-OP 在晶核大小与形貌为反应坐标下表现出了相比于其他现有的 OP 更优秀的评分值，并且能够清晰地区分过渡态前后的两个状态。这主要归功于 GENE-OP 能够准确地捕捉晶核内稳定的结构，因而能够准确地捕捉到水合物晶核本真的形貌信息。总而言之，本章主要介绍了全新开发的可进化的 GA-GENE-OP 框架，不仅获得了精确的水合物成核反应坐标，并且该框架能够被扩展应用于其他成核领域，帮助研究者分析各种复杂的成核事件。

第3章 水合物非经典成核机制

3.1 引言

在过去的几十年中，由于水合物与石油工业密切相关，其受到了诸多研究者的广泛关注。一方面，在油气开采运输过程中，水合物成核事件的发生会导致一系列的环境、生产安全问题，因此如何高效地抑制水合物的生成是一个重要的研究课题；另一方面，促进水合物成核事件的发生则有利于一些水合物技术的工业应用，例如：气体分离、气体储存、海水淡化等。因此，为了量化水合物成核的动力学过程，一种正确的水合物成核模型对于水合物研究及应用是至关重要的。当前绝大多数的水合物成核研究模型均基于经典成核理论（CNT）。然而一些实验研究发现 CNT 预测的结果并不能很好地与之匹配，例如：成核速率^[59]（尤其过冷度>10 K 以上）、晶核的黏附频率^[60]、以及基于 CNT 的成核抑制剂的矛盾的数据^[60]等。除此之外，一些水合物成核模拟同样发现了不符合 CNT 的端倪，例如：成核前驱体（“blob”结构^[154]）的存在、无定形水合物结构^[62]在水合物成核过程中存在等。因此“水合物成核事件是否还能够使用 CNT 模型来描述”是一件值得探讨的关键基础问题。此外，由于前人的研究采用了各种经验的 OP 对水合物成核现象进行了研究，在第二章中详细讨论了这些 OP 带来的误差与不足，因此本章将采用全新开发的 GENE-OP 对水合物的成核机制进行详细探讨，探究水合物成核过程是否符合 CNT 中的各个假设。

3.2 模型细节与理论方法

3.2.1 模型参数

本章分子动力学（MD）模拟采用 Gromacs 软件^[198, 199]计算，其中水分子与甲烷分子分别采用 tip4p/ice^[200]与 OPLS-UA^[201]模型，详细的非键与电荷参数见表 3-1。在平衡路径采样^[191]（Equilibrium path sampling）、committor 分析^[202]中，均采用两相分离的模型（纳米气泡与液体水相），如图 3-1。其中体系共含有 550 个甲烷分子与 3487 个水分子。所有的 MD 模拟均采用 NPT 系综，温度与压力控制在 450 bar 与 250 K，其中 Nosé-Hoover^[203, 204]与 Berendsen^[205]方法分别被用来控制温度与压力。温度耦合时间为 1 ps，压力耦合时间与耦合系数为 0.1 ps、 $\beta = 4.5 \times 10^{-5} \text{ bar}^{-1}$ 。运动方程积分方法为 Velocity Verlet，时间步长为 1 fs。Lennard-Jones 相互作用的截断半径为 10 Å，几何混合法则用

于计算 Lennard-Jones 中的交叉项。

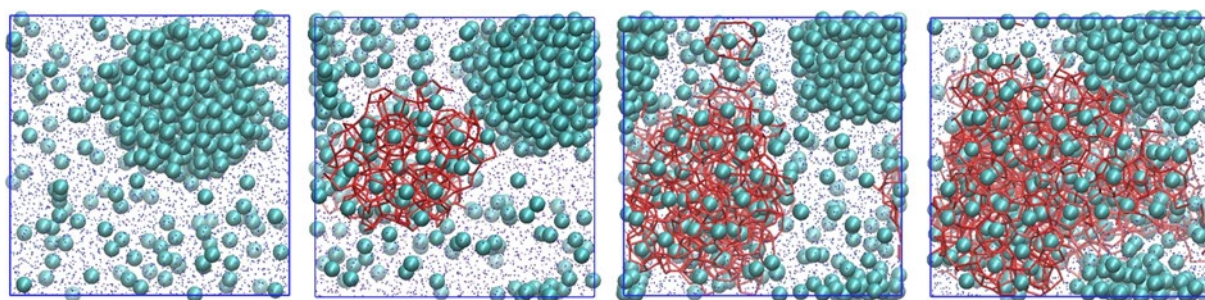


图 3-1 水合物成核模拟模型与成核过程示意图。其中青色小球、蓝色小点与红色网状结构分别为甲烷、液体水分子与水合物晶体结构

Figure 3-1 Schematic diagram of hydrate nucleation model system and nucleation process. The cyan balls, blue dots, and red network structures are methane, liquid water molecules, and hydrate crystal structures, respectively

表 3-1 水分子与甲烷分子模型中的非键与电荷参数信息

Table 3-1 non-bonded and charge parameters of water and methane models

分子	原子	电荷/e	质量/a.m.u.	epsilon/kJ mol ⁻¹	sigma/nm
H ₂ O	O	0	15.9994	0.88211	0.31668
	H	0.5897	1.008	0	0
	D	-1.1794	0	0	0
CH ₄	-	0	16.0426	1.230096	0.373

3.2.2 自由能采样

本章中水合物成核自由能面采用平衡路径采样方法^[191]（Equilibrium path sampling method），沿着晶核大小（ N ）与非球度（ τ^2 ）为反应坐标进行采样。共划分了三个相互重叠的采样窗口：①窗口 0： $0 \leq N_{\text{GENE-OP}} \leq 55$ 、 $0 \leq \tau^2 \leq 1$ ；②窗口 I： $20 \leq N_{\text{GENE-OP}} \leq 120$ 、 $0 \leq \tau^2 \leq 0.6$ ；③窗口 II： $20 \leq N_{\text{GENE-OP}} \leq 120$ 、 $0.4 \leq \tau^2 \leq 1$ 。共采样 30,000 条轨迹来构筑水合物成核自由能面，其中每个窗口约采样 10,000 条轨迹，每条轨迹长度为 100 ps，每条轨迹间隔 10 ps 对轨迹中的构型进行保存，也就是共在构型空间中采样 300,000 个样本点。自由能的计算公式采用：

$$G(N, \tau^2) = -RT \ln P(N, \tau^2) \quad (3-1)$$

式中 P 为 EPS 方法在构型空间中采用收集的直方图概率， T 与 R 分别是温度和理想气体常数。完整的自由能面通过权重直方图分析方法 WHAM（weighted histogram analysis method）^[194, 195]合并获得。

3.2.3 区分晶核表面原子算法

为了自动识别晶核表面分子，本章采用计算局部分子的和向量，来确定 i 原子是否处于晶核表面。具体来说，如果分子处于晶核内部，其紧邻的局部原子（截断半径 r_c 内）相对于它的向量和 $\vec{r}$ 的模长将趋于 0，如图 3-2-a 红色箭头所示。否则，当原子位于晶核表面时，其局部原子相对于它的向量和 $\vec{r}$ 的模长将远大于 0（即，由于界面一侧的原子缺失，如图 3-2 红色箭头所示）。具体公式如下：

$$|\mathbf{r}_i^*| = \left| \sum_{j=1}^n \frac{1 - \left(\frac{|r_{ij}|}{r_c}\right)^4}{1 - \left(\frac{|r_{ij}|}{r_c}\right)^{22}} r_{ij_x}, \sum_{j=1}^n \frac{1 - \left(\frac{|r_{ij}|}{r_c}\right)^4}{1 - \left(\frac{|r_{ij}|}{r_c}\right)^{22}} r_{ij_y}, \sum_{j=1}^n \frac{1 - \left(\frac{|r_{ij}|}{r_c}\right)^4}{1 - \left(\frac{|r_{ij}|}{r_c}\right)^{22}} r_{ij_z} \right| \quad (3-2)$$

式中 n 和 r_{ij} 分别是晶核中的氧原子总数，以及指从 i 原子指向 j 原子的向量； r_{ij_x} 、 r_{ij_y} 、 r_{ij_z} 分别是向量 r_{ij} 在 x 、 y 、 z 方向上的分量。公式 $[1 - \left(\frac{|r_{ij}|}{r_c}\right)^4] / [1 - \left(\frac{|r_{ij}|}{r_c}\right)^{22}]$ 作为平滑截断函数来描述原子 i 在 r_c 范围内的局部向量信息。

因此，在描述晶核表面水时， r_c 取值为 0.35 nm， $|\mathbf{r}_i^*| > 0.1$ nm；在描述晶核表面的 CH_4 时， r_c 取值为 0.55 nm， $|\mathbf{r}_i^*| > 1.0$ nm。本算法最终识别的效果图如 3-2-c 所示，可以清晰地发现晶核表面的原子被红色小球标记，晶核内部的原子被蓝色小球标记。

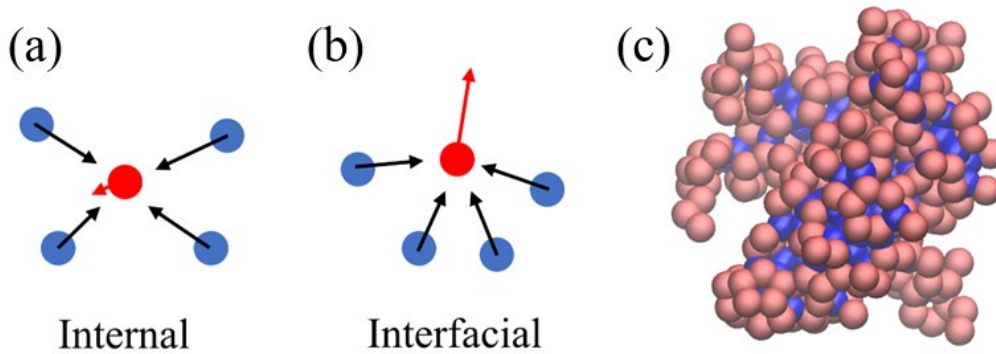


图 3-2 晶核内部分子和界面分子的区别算法原理示意图。(a) 晶核内和 (b) 晶核界面中的局部原子（蓝球）对于中心原子（红球）的矢量和。(c) 该算法识别的表面（红球）和内部原子（蓝球）效果图

Figure 3-2 Schematic diagram of the distinction between internal and interfacial molecules of the crystal nucleus. The vector sum of the local atoms (blue balls) to the central atom (red balls) in the (a) internal and (b) interfacial nucleus. (c) The surface (red balls) and internal atoms (blue balls) identified by this algorithm

3.3 结果与讨论

3.3.1 非球状成核路径

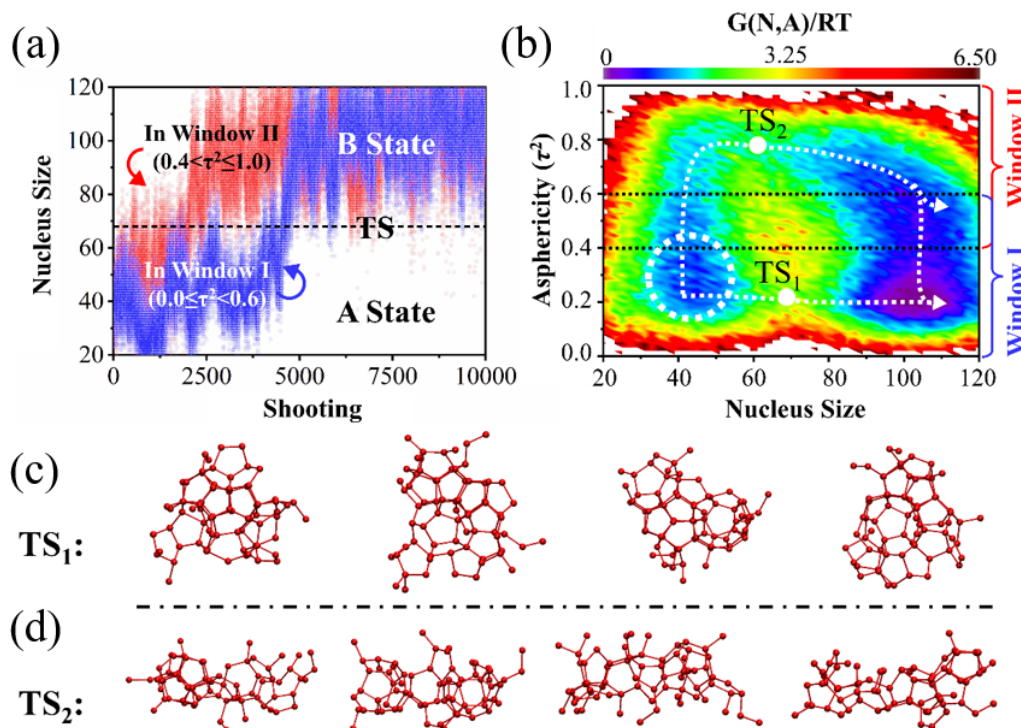


图 3-3 自由能面与过渡态构型（临界核）。（a）通过平衡路径采样方法晶核结构随着采样轨迹（shooting 数）演化过程。其中蓝色与红色样本分别代表窗口 I 与 II 中的数据。A 与 B 分别对应过渡态前（晶核大小 <70）与过渡态后（晶核大小 >70）的两个状态。（b）水合物成核在晶核大小与非球度两个方向的自由能面。其中两条白色的虚线代表成核最小自由能路径（MFEP）。（c）与（d）分别代表在 TS₁ 与 TS₂ 状态下的四个典型的临界核构型图

Figure 3-3 Free-energy landscape and transition state (critical nucleus). (a) Structural evolution of nucleus versus the sampled trajectories (number of shootings) by using equilibrium path sampling method. The blue and red spectra represent the data in window I and II, respectively. The A and B states represent the pre-transition (nucleus size <70) and post-transition (nucleus size >70) states of nucleus, respectively. (b) Free energy landscape of the hydrate nucleation versus the nucleus size and asphericity. The two white dotted lines denote the minimum free energy paths (MFEP) of the nucleation. (c)-(d) Four typical snapshots of the critical nucleus corresponding to TS₁ and TS₂, respectively

在经典成核理论框架中，晶核被视为球状结构且将其抽象为沿着径向生长（即，以晶核半径作为反应坐标）。但是在诸多其他成核事件领域，前人的模拟研究中报道了诸多非球状晶核的现象^[52]。在图 2-9-e 中，跨越过渡态前的晶核状态 A 与跨越过渡态后的晶核状态 B 在以 GENE-OP 识别的晶核大小反应坐标上可以被清晰地区分（分界线约为 70 个水分子），这表明了沿着晶核大小方向存在着一个自由能势垒。然而，A 与 B 两个

晶核状态在非球度 (τ^2) 方向并不能很好地被区分, 这暗示了晶核在 τ^2 方向可能包含特定的结构转变过程。因此, 水合物成核过程可能存在球与非球状晶核的两条路径。为了证实这种可能性, 成核过程被分为两个窗口进行平衡路径采样(详细计算细节见 3.2.2 小结)。采样结果如图 3-3-a 中蓝色采样点(在窗口 I: $0 \leq \tau^2 \leq 0.6$ 中获得)与红色采样点(在窗口 II: $0.4 \leq \tau^2 \leq 1.0$ 中获得)。在两个窗口分别采样了 10,000 条轨迹, 晶核大小存在着相同的波动范围, 即在跨越过渡态(TS)前晶核大小在 20~60 个水分子数目间震荡。跨越过渡态后晶核大小波动与 70~120 个水分子之间。并且, 在窗口 I 与 II 中数据分别在第~5,000(相当于约 500 ns)与第~2,000(相当于约 200 ns)条轨迹时发生突变跨越过渡态。这一结果似乎表明, 晶核可以更容易地通过非球状的成核路径(窗口 II)演化, 这与 CNT 的假设相矛盾。

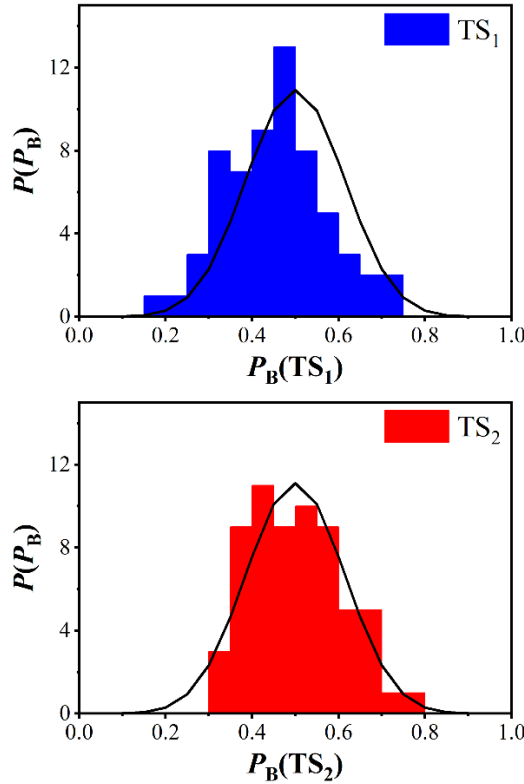


图 3-4 TS₁ 与 TS₂ 处的 Committor 概率分析

Figure 3-4 Committor probability histograms of TS₁ and TS₂

更进一步, 水合物成核自由能面(图 3-3-b)通过权重直方图分析(WHAM)将图 3-3-a 中的两个窗口合并。可以清晰地观察到, 水合物成核过程包含两个鞍点, 分别位于过渡态①TS₁(GENE-OP $\approx$ 70、 $\tau^2 \approx 0.20$, 路径 1), 与过渡态②TS₂(GENE-OP $\approx$ 68、 $\tau^{2*} \approx 0.68$, 路径 2), 分别对应于球状临界核(如图 3-3-c)与非球状临界核(如图 3-3-

d)。为了验证观测到的水合物的临界核的准确性，分别对 TS₁ 与 TS₂ 的构型进行了 Committor 概率分析，如图 3-4。其中分别在 TS₁ 与 TS₂ 处收集了 62 与 63 个构型，分别来源于图 3-3-a 中窗口 I 与窗口 II 中约第 5000 条轨迹与第 2000 条轨迹附近。对于每个构型进行了 20 (n) 次的独立模拟（即，每个构型获得了 20 条轨迹），其中含 k 条轨迹连接 A 与 B 两个状态，即可计算得到该构型 P_B 概率为 $P_B = k/n$ 。于是 TS₁ 与 TS₂ 处的 P_B 直方图分布即可被获得，如图 3-4。对应于过渡态的理想分布应满足二项分布：

$$P(k/n) = \frac{n!}{k!(n-k)!} \times l^k (1-l)^{n-k} \quad (3-3)$$

其中 l 取 0.5。可以看出 TS₁ 与 TS₂ 的采样构型的 Committor 概率分布与理想的分布吻合程度较好，因此证明了两个过渡态的准确性。

除此之外，观测采样获得的水合物成核自由能面，如图 3-3-b，两条成核路径的自由能势垒大小十分相近，这与图 3-3-a 中非球状晶核的更容易的结果相悖。这是因为处于较小尺寸的晶核状态时，晶核更倾向保持于球状如图 3-3-b 中白色圆圈的范围，球状小晶核有着更低的自由能。这一结果表明非球状成核路径需要经历两个阶段：（i）小晶核从球状转变为非球状；（ii）非球状的小晶核不断生长变大直到跨越 TS₂。由于图 3-3-a 中红色的样本点采样于窗口 II ($0.4 \leq \tau^2 \leq 1.0$) 中，路径 2 中的晶核形状转化过程（第一个阶段）并未包含在内，这导致了高估了路径 2 中跨越过渡态的几率。总得来说，水合物成核过程可以通过非球状与球状晶核的两条路径，并且两条路径拥有着相近的自由能势垒（即，两条成核路径发生的概率相近）。并且据我们所知，这是第一次证明了水合物成核过程存在球状与非球状两条路径。

更进一步，还利用其他常见的 OP（MCG 与 CHILL+）对水合物成核过程进行了自由能面的采样，一方面与 GENE-OP 作对比，别一方面验证双路径（球&非球状晶核）成核的可靠性。测试结果如图 3-5，发现 MCG 与 CHILL+ 难以准确地同时反应这两条水合物成核路径。具体来说，使用 MCG 作为反应坐标时，更倾向于观测到球状水合物成核路径如图 3-5-a，然而使用 CHILL+ 作为反应坐标时，更倾向于观测到非球状水合物成核路径。因此，通过 GENE-OP 采样得到的两条路径真实存在，并且根据以上对比 GENE-OP 更加体现出了其对晶核形貌描述的准确性，以帮助准确地对水合物成核过程进行深入探究。为了进一步对比 GENE-OP 与其他 OP 的性能差异，图 3-6、3-7、3-8 分别展现了三者使用 EPS 方法的计算细节，其中三者均以晶核的非球度方向划分了两个窗口：窗口 1: $0 \leq \tau^2 < 0.6$ 、窗口 2: $0.4 \leq \tau^2 < 1.0$ 。图 3-6 展现了 GENE-OP 分别在窗口 I 与窗口 II

中发射轨迹的接收概率。其中黑色曲线代表随着 shooting 数目的增加新产生的轨迹落在窗口 I/II 与当前轨迹 (shooting) 数目的比例 P_{within} ，相对应的红色曲线表示随着 shooting 数目的增加新产生的轨迹落在窗口 I/II 与当前轨迹数目的比例 P_{without} ($P_{\text{without}}=1-P_{\text{within}}$)。而轨迹演化出窗口的概率取决于两个方面：OP 的误差与自由能的自然驱动。由于初始轨迹并非完全落在窗口内，需要一定的演化才能演化至目标窗口（保持自由能驱动的平衡），倘若 OP 的误差较大则需要更多的 shooting 次数才能达到这种平衡。而 GENE-OP 在晶核形貌上的超高精度，无论是窗口 1 还是窗口 2 均只需要几十个 shooting 就能达到这种平衡，如图 3-6，仅经过几十次 shooting 后 P_{within} 与 P_{without} 就完成了平衡（绿色区域）。

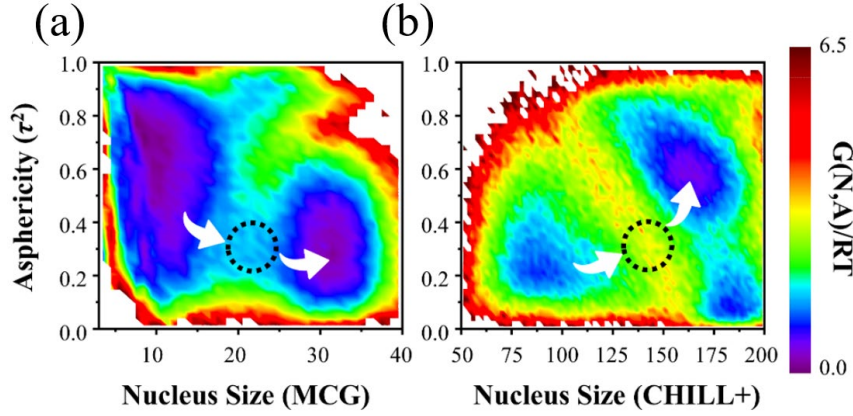


图 3-5 以 (a) MCG 与 (b) CHILL+ 作为反应坐标在晶核大小与非球度维度上的水合物成核自由能面

Figure 3-5 The Free-energy landscapes of hydrate nucleation versus the nucleus size and asphericity calculated by (a) MCG and (b) CHILL+

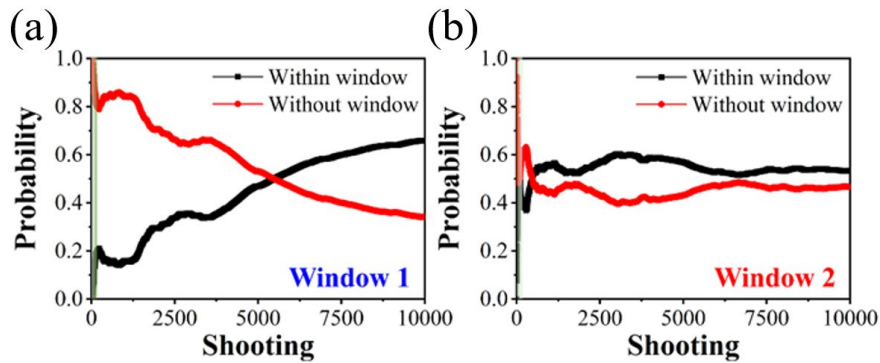


图 3-6 GENE-OP 在窗口 1 (a) 与窗口 2 (b) 中采样轨迹落入目标窗口的概率演化图

Figure 3-6 Probability evolution of GENE-OP sampling trajectories falling into target window, (a) window 1 and (b) window 2

图 3-7 展现了 MCG 作为反应坐标时候表现出的采样性能。图 3-7-a/c 展现了 MCG 分别在窗口 1 与 2 的晶核演化过程，可以明显地观测到，晶核跨越过渡态变成了一种缓慢的过程。在球状晶核的窗口内（图 3-7-a），晶核经历了~4500 次 shooting（约 450 ns）的轨迹演化逐步从晶核大小~10 个水分子增长到~28 个水分子（与示意图 2-1 中低精度的 OP 展现的效果一致）。这一现象导致了 MCG 并不能很好地将这个过渡态（TS₁）区分开（球状晶核势垒被估计得过小）。并且在非球状较高的窗口，MCG 也带来极大的误差，经过 6000 多次的 shooting 过程仍然无法跨越过渡态 TS₂（非球状晶核势垒被估计得过大）。此外，图 3-7-b/d 展现了 MCG 在两个窗口内的接收概率，可以明显地看到绿色区域的跨度比 GENE-OP 来的大，需要~1000 多次的 shooting 过程才能达到平衡。并且图 3-7，在非球度窗口中，晶核有着极其低得落入目标窗口的概率（ $P_{\text{within}} \sim 0.2$ ）相比于 GENE-OP 的 $P_{\text{within}} \sim 0.6$ 。因此，可以说明 MCG 对非球状晶核的描述是极其不准确的，甚至无法合理地定位非球状水合物晶核。因此，这一系列的现象导致了 MCG 对于晶核形貌的观测、自由能面的观测等带来了巨大的误差，其并不是适合作为合理的水合物成核反应坐标。

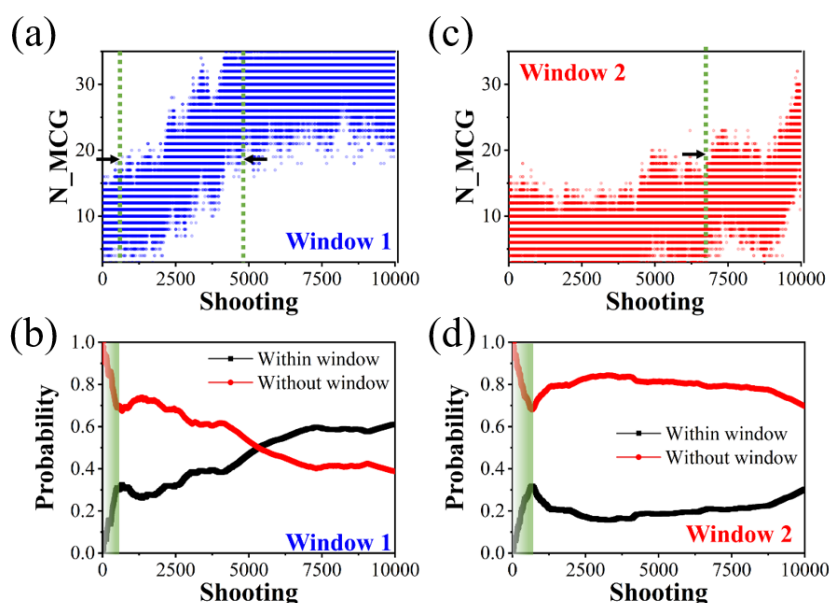


图 3-7 MCG 作为反应坐标在窗口 1 中采样过程的 (a) 晶核大小演化与 (b) 接收概率演化图；

MCG 作为反应坐标在窗口 2 中采样过程的 (c) 晶核大小演化与 (d) 接收概率演化图

Figure 3-7 MCG as the reaction coordinate in window 1 sampling process of (a) crystal nucleus size evolution and (b) reception probability evolution; MCG as the reaction coordinate in window 2 sampling process of (c) crystal nucleus size evolution and (d) reception probability evolution

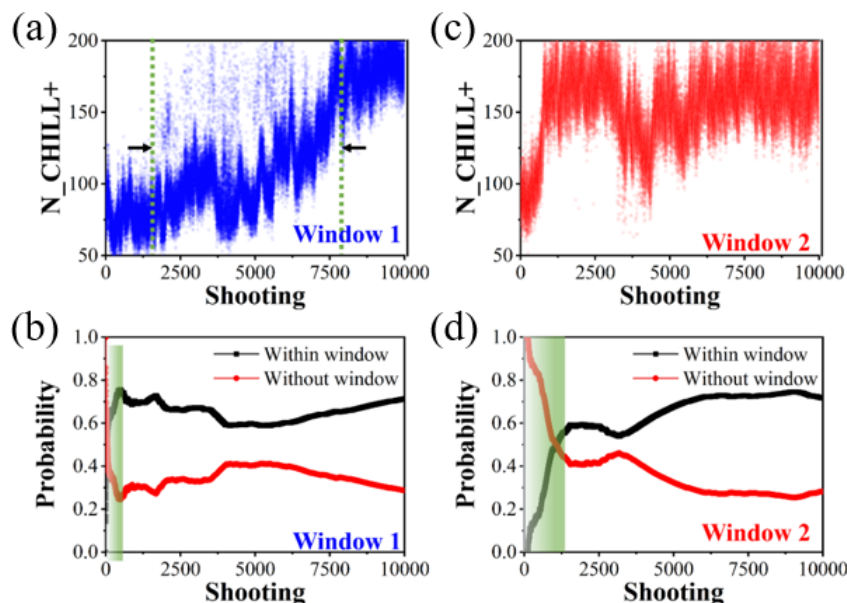


图 3-8 CHILL+作为反应坐标在窗口 1 中采样过程的 (a) 晶核大小演化与 (b) 接收概率演化图; CHILL+作为反应坐标在窗口 2 中采样过程的 (c) 晶核大小演化与 (d) 接收概率演化图
Figure 3-8 CHILL+ as the reaction coordinate in window 1 sampling process of (a) crystal nucleus size evolution and (b) reception probability evolution; CHILL+ as the reaction coordinate in window 2 sampling process of (c) crystal nucleus size evolution and (d) reception probability evolution

图 3-8 展现了 CHILL+作为反应坐标时候表现出的采样性能。图 3-8-a/c 展现了 CHILL+分别在窗口 1 与 2 的晶核演化过程。在球状晶核的窗口中, 图 3-8-a 可以明显地观测到晶核跨越过渡态 TS_1 变成了一种更加缓慢的过程, 在窗口 1 中经历~6000 多次 shooting 才跨越势垒, 并且在此期间存在极其严重的噪声, 因而 CHILL+对于球状晶核有着最不良的识别能力。这一现象导致了 CHILL+并不能很好地将过渡态区 TS_1 分开 (球状晶核势垒被估计的过小, 过渡态的位置将会被错误估计)。并且在非球度较高的窗口 (窗口 2) 中, CHILL+ 极其快速地穿过了自由能屏障 (<1250 次 shooting), 然而在约第 2500~6000 次 shooting 时, 晶核变小再次访问到~125 个水分子的晶核大小, 因而采样数据无法在晶核大小方向被清晰分为两个区域 (跨越过渡态前与跨越之后的两个状态)。这一系列现象均表明了 CHILL+在识别晶核的非球度方向存在着一定的误差。此外, 图 3-8-b/d 展现了 CHILL+在两个窗口内的接收概率, 可以明显地看到绿色区域的跨度比 GENE-OP 来的大 (尤其在非球度方向, 所需平衡的 shooting 次数高达~1300)。因此, 这一系列的现象导致了 CHILL+对于晶核形貌的观测、自由能面的观测产生了巨大的误差。总而言之通过对 MCG、CHILL+作为反应坐标进行采样研究, 更加体现出 GENE-OP 的准确性与可靠性, 并验证了通过 GENE-OP 观测出的水合物成核机制。

3.3.2 水合物多步成核

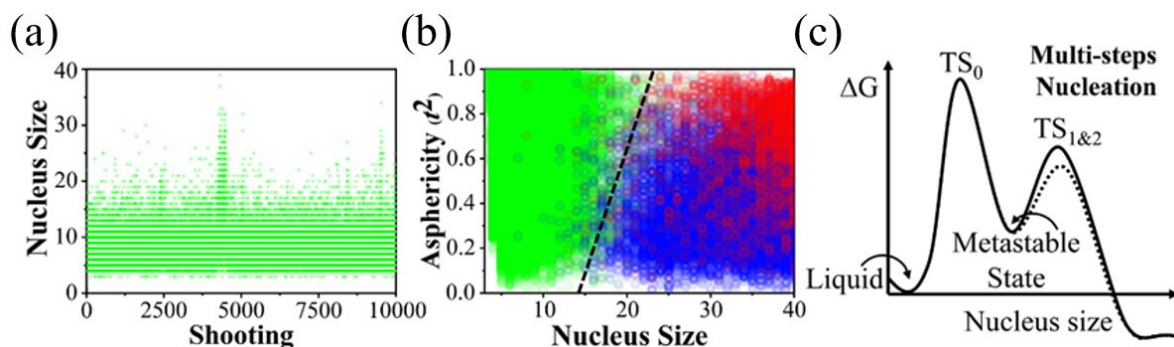


图 3-9 多步成核机制验证。(a) 通过平衡路径采样方法晶核大小随采样轨迹数目 (shooting 次数) 的演化过程; (b) 晶核大小与非球度方向在各个窗口 (0、I 与 II) 中的散点图分布, 其中绿色、蓝色与红色样本点分别对应窗口 0、I 与 II; (c) 水合物成核过程自由能曲线示意图

Figure 3-9 Multi-step nucleation verification. (a) Evolution of the nucleus size versus the sampled trajectories (number of shootings) via the equilibrium path sampling method. (b) Scatter distribution of size and asphericity of the hydrate nucleus in windows (0, I, and II). The green, blue, and red scatters represent the window 0, I and II, respectively. (c) A schematic diagram of free energy curve to describe hydrate nucleation

由图 3-3-a 的自由能面可知, 晶核处于~20 个水分子大小时的自由能大于晶核处于 20~70 个水分子大小的状态, 这暗示了在晶核大小处于 20 个水分子附近存在着另一个过渡态。因此为了验证该过渡态的存在, 将晶核大小限制在 0~55 (窗口 0) 内进行平衡路径采样。如图 3-9-a, 轨迹的演化起始于 5~20 个水分子大小的晶核小, 可以清晰地看到在随后的 10,000 条轨迹演化中晶核大小总是受限于<20 个水分子 (晶核难以跨越 20 个水分子的边界)。这表明该状态 (TS₀: $N \sim 20$) 确实存在一个水合物成核自由能势垒。并且, 在该状态 (TS₀) 的自由能势垒的大小应该比处于晶核大小在 40~70 附近的自由能势垒 (TS_{1&2}) 来得的大得多, 这是由于后者跨越自由能势垒总是仅需~5000 条轨迹的 shooting 内 (相比于 TS₀ 有着较快的跨越势垒的能力)。图 3-9-b 展现了窗口 0 在晶核大小与非球度方向所有的采样点分布, 并且窗口 I 与 II 中的采样点 (图 3-3-a) 也被展现在其中。在窗口 0 中, 处于小晶核状态时 (绿色点采样点), 晶核倾向于以非球状存在; 反之在等晶核稍大时, 窗口 I (蓝色采样点) 与 II (红色采样点) 晶核更倾向于以球状存在。这些结果表明水合物成核首先需要跨越一个晶核大小处于~20 个水分子 (详细位置如图 3-9-b 中的黑色虚线) 的自由能势垒, 随后在跨越第二个过渡态 (晶核大小约为 70 个水分子), 因此, 水合物成核过程被视为一种多步的过程, 如示意图 3-9-c 所示。

为了解释水合物多步成核现象，对水合物成核过程中的微结构分布情况进行了统计。图 3-10-a 展现了相似度高与低的两种微结构的示意图（具体结构定义见表 2-1）。微结构 M-I 至 M-III 为较高相似的微结构（类似与图 3-10-a 中的上半部分）较多地存在于标准晶体中。其中 M-I 表示着水分子 i 与 j 包含了完全相同的局部结构，M-I 与 M-II 代表在 SI、SII 型水合物中最为常见的两类结构。其余结构代表了水分子 i 与水分子 j 的局部结构具有相对较低的相似程度的微结构（类似于图 3-10-a 中下半部分），因而主要在不定形晶体中被观测到。对比图 3-10-b/c，晶核大小从约~55 个水分子（A 状态）生长到~80 个水分子（B 状态）时微结构 M-I 到 M-III 所占的比例不断增大，这表明了水合物成核过程中晶核结构在重新组织变得更加有序。值得注意的是微结构 M-I 至 M-III 的增加比例较小（共~3.27%），这表明了晶核的有序化过程仍是十分困难的。

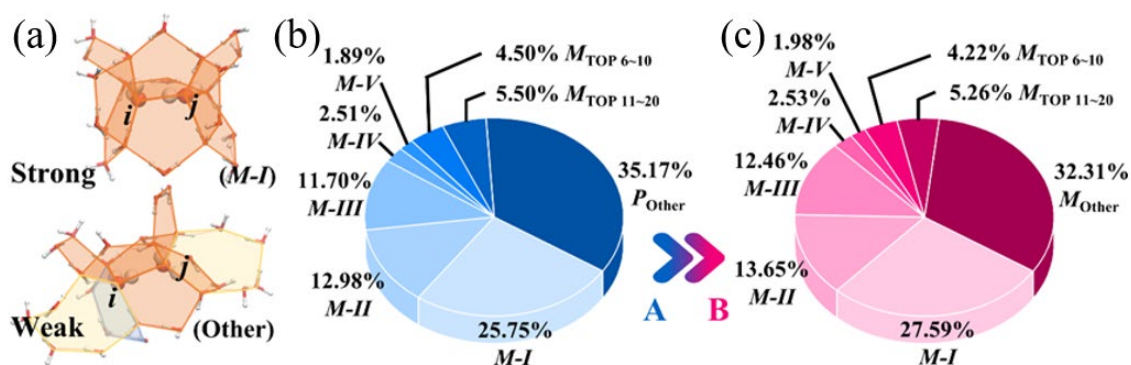


图 3-10 结晶过程中的结构演化图。(a) 高相似度与低相似度的微结构示意图；(b) 与 (c) 分别对应于状态 A 与状态 B 中晶核内部各种微结构所占的比例

Figure 3-10 Structural evolution during crystallization. (a) Schematic diagram of the Micro Structures with high and low degree of similarity; (b) and (c) The distribution of different types of Micro Structures of hydrate nuclei in states A and B, respectively

具体从微结构的构成来看，如图 3-11 展示了构成微结构的环局部结构在过渡态前后所占的比例发生的变化。由于 M-II 与 M-III 主要由 $R(0, 5, 1, 0) + R(0, 6, 0, 0)$ 或者 $R(0, 5, 1, 0) + R(0, 4, 2, 0)$ 组成，观察图 3-11 可以发现 $R(0, 5, 1, 0)$ 、 $R(0, 6, 0, 0)$ 与 $R(0, 4, 2, 0)$ 分别增加了 1.79%、0.97% 与 0.27%。并且 $R(0, 5, 1, 0)$ 和 $R(0, 4, 2, 0)$ 主要存在与 SI、SII 型晶体中。与 $(0, 5, 1, 0)$ 相近的结构 $R(0, 5, 0, 0)$ 、 $R(0, 5, 0, 1)$ 分别变化了 -0.13%、-0.25%，表明这些残缺的近晶体的结构在逐步向晶体 $R(0, 5, 1, 0)$ 转变（无定形的结构在不断减少）。同样，与 $R(0, 4, 2, 0)$ 相近的局部结构 $R(0, 4, 1, 1)$ 的比例也在下降（-0.19%）。其他类型的局部结构共减少了 2.45%。根据以上数据进一步表明，随着晶核跨越过渡态，晶核内部无定形的结构正在逐步向晶体转变，但进程较慢。因此，水合物标准晶体的形

成难以通过一步完成，晶体的成核过程应历经多个步骤进行转变。这个发现与经典成核理论中的假设不相符。在经典成核理论中， Δg_v 描述了晶核与溶液的单位体积自由能的差异，其被视为常数，因此在成核过程中晶核的结构被视为恒定不变的。由于水合物成核过程中晶核内部的结构在不断地进行转变，这导致了 CNT 中的 Δg_v （常数项）随晶核大小变化的贡献需要被重新考虑。

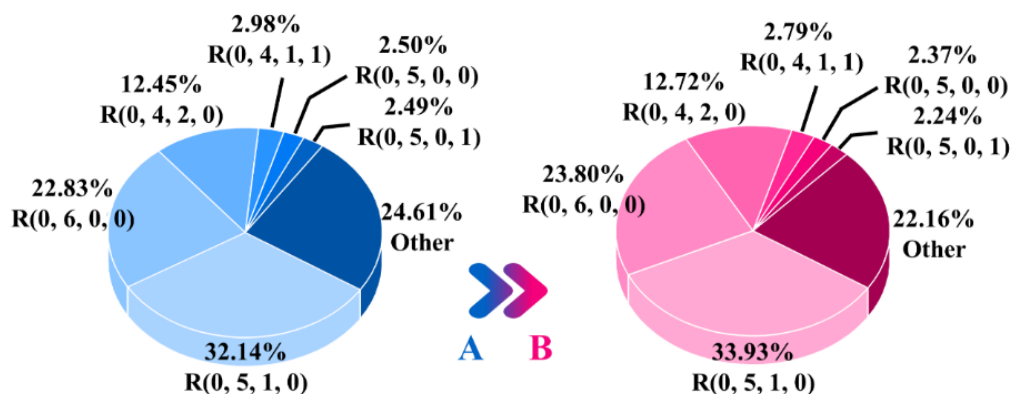


图 3-11 晶核中各局部结构在跨越势垒前后的所占的比例变化

Figure 3-11 The proportion of each local structure in the nuclei before and after crossing the free energy barrier

3.3.3 水合物非经典成核机制解释

在经典成核理论中，晶核被假设为球状，这是因为球形在相同的体积大小下有着最小的表面积，因而球状晶核相比于非球状晶核来说有着更低的界面自由能（最小的自由能势垒）。因此，在球状成核路径中，成核自由能被定义为 $\Delta G = (4/3)\pi r^3 \Delta g_v + 4\pi r^2 \sigma$ （其中方程第一项为体积项，第二项为表面项）。并且在经典成核理论中 Δg_v 与 σ 被假设为常数对于晶核形成的过程。因此，成核自由能被简化为只与一个变量相关的函数（晶核半径 r ），并且只存在一个自由能势垒（存在于临界晶核的状态）。然而，通过模拟与 GENE-OP 的计算结果展现了引人注意的非经典成核现象：①成核自由能同时与晶核大小与形貌相关，并且非球状与球状成核路径共存并各自存在一个势垒，其中两者的临界核大小、自由能势垒大小均相近；②在成核过程中，水合物晶核内部的结构在不断转变。

为了理解非球状与球状晶核具有相近的自由能势垒这一现象，有两种可能的假设：（1）非球状的晶核可能包含了更加有序的水合物晶体结构，导致其单位体积的体积自由能相比于球状晶核来得更低；（2）非球状晶核拥有着更大的表面积（相比于相同体积大小的球状晶核）为晶核的稳定提供了更多的甲烷/水分子对晶核表面的碰撞频率，从而

促进了晶核的正向演化。因此，首先考察第一种假设，如图 3-12 对比了球状与非球状成核路径中微结构的转换过程。在球状路径中（①→④），当晶核跨越 TS_1 后无定形的微结构在晶核内部的比例增加了 3.65%。可是当处于非球状成核路径中（①→②→③→④），晶核越非球其微结构的无定形成分越高。因此，非球状晶核将会拥有更大的体积项自由能 Δg_v ，这对水合物的成核是不利的，所以第一种假设被排除。

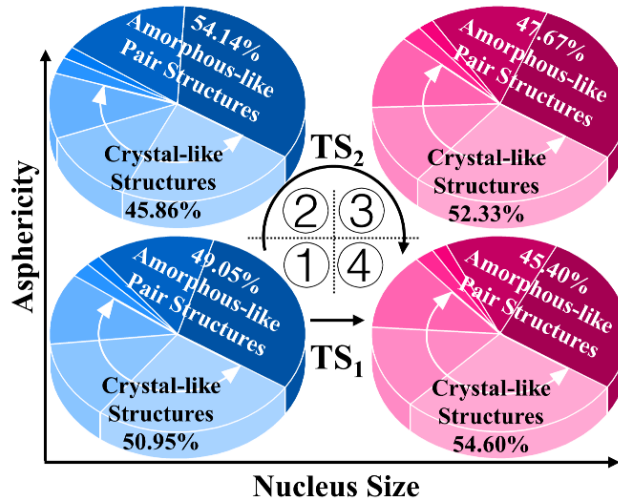


图 3-12 球状与非球状水合物成核路径中微结构演化规律

Figure 3-12 Evolution of microstructures in spherical and aspherical nucleation pathways

为了验证第二种假设，对球状与非球状晶核表面的碰撞频率进行了统计，示意图如图 3-13-a。图 3-13-b/c 展现了溶解甲烷 (n_m) 与水分子在晶核表面 (n_w) 的碰撞数目随时间间隔的演化规律。很显然，在任意一个时间间隔内甲烷和水分子在非球状临界晶核 (TS_2) 表面的碰撞数目总是高于球状临界晶核 (TS_1)。非球状晶核界面处的甲烷碰撞频率 ($f_m = dn_m/d\Delta t$) 为 0.643 molecules/ns，水分子碰撞频率 ($f_w = dn_w/d\Delta t$) 为 1.924 molecules/ns，约是球状晶核的 2.28 和 1.95 倍。这些结果表明在非球状晶核的成核过程中，会有更多的甲烷与水分子参与其的形成，因此能够帮助非球状晶核的稳定。更重要的是非球状晶核甲烷和水分子的单位表面碰撞频率 ($f/\text{surface area}$ ，其中表面积利用处于晶核表面的水分子数目来估计) 分别为 $9.53 \times 10^{-3} \text{ ns}^{-1}$ 和 $2.85 \times 10^{-2} \text{ ns}^{-1}$ ，仍然高于球状晶核表面 (甲烷单位碰撞频率: $5.42 \times 10^{-3} \text{ ns}^{-1}$ ，水分子单位碰撞频率: $1.90 \times 10^{-2} \text{ ns}^{-1}$)。这些现象可能是由于非球状晶核包含了更大无定形结构 (54.14%) 相比于球状晶核 (49.05%)，因而提供了更多的表面位点以增大甲烷于水分子的碰撞场所。

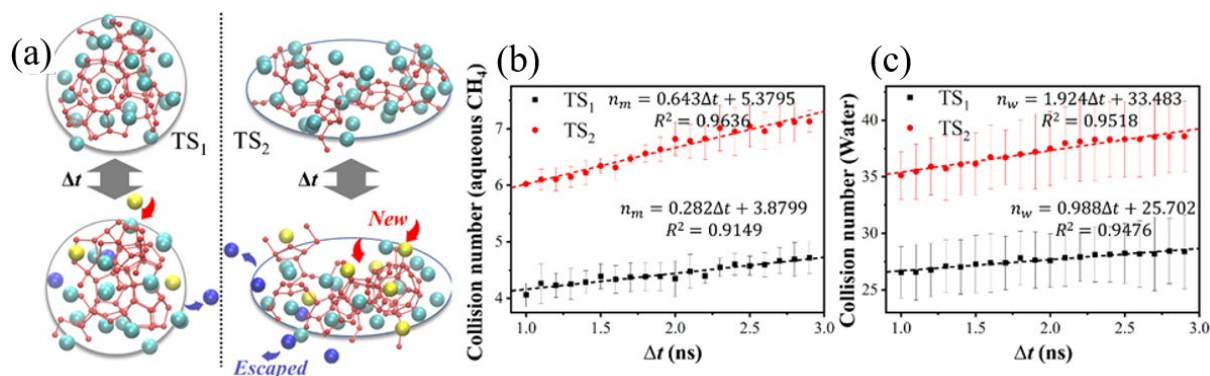


图 3-13 球状与非球状临界核表面原子碰撞规律。(a) 球状与非球状临界核表面甲烷更替示意图，其中黄色、青色、蓝色小球分别代表新碰撞到晶核表面、未被更替出、被更替的甲烷分子；(b) 与 (c) 分别为溶解甲烷分子与水分子在晶核表面的碰撞数目随时间间隔 (Δt) 变化的规律

Figure 3-13 Atomic collision mechanism of spherical and aspherical critical nuclei surface. (a) Schematic diagram of methane replacement on the surface of spherical and aspherical critical nuclei, where the yellow, cyan and blue spheres represent newly collided, unreplaced and replaced CH_4 on the surface of crystal nuclei, respectively; (b) and (c) collision numbers of aqueous CH_4 and water molecules on the nuclei surfaces at different time intervals (Δt), respectively

并且根据我之前的研究工作^[186]，单位表面的碰撞强度是促进水合物关键结构的产生与水合物成核过程的重要影响因素。详细示意图如图 3-14，在水合物成核过程中，溶解甲烷聚首先集形成甲烷与水的无定形成核前驱体（成核前驱体：“blob”结构是种富水的结构，如图 3-14-a 中晶相分布函数 RDF 蓝色曲线向黑色曲线转变，第一个峰值增大代表着第一层水化层中的水分子数目增多），随后成核前驱体中的甲烷分子碰撞挤压其水化层，无定形的成核前驱体逐渐转变为水合物晶体（如图 3-14-b 中黑色曲线转化成红色曲线，第一水化层中的水分子数目减少），完整的示意图如图 3-14-c。因此，客体分子对水化层的碰撞频率驱动了无定形结构向水合物晶体结构转变。并且在这里相似的现象被观测到，由于非球状晶核表面呈现出更高的碰撞频率，导致了无定形结构在非球状路径中转化比例（②→③：54.14%→47.67%，即转化了 6.47%）是球状路径中无定形晶核结构转换比例（①→④：49.05%→45.40%，即转化了 3.65%）的两倍，详见图 3-12。

此外，具体从微结构的构成来看，如图 3-15 示了构成微结构的环局部结构在两条水合物成核路径中所占的比例发生的变化。构成 M-II 与 M-III 的主要局部结构 $R(0, 5, 1, 0)$ 、 $R(0, 6, 0, 0)$ 与 $R(0, 4, 2, 0)$ ，如图 3-15①→②过程，可以发现 $R(0, 5, 1, 0)$ 、 $R(0, 6, 0, 0)$ 与 $R(0, 4, 2, 0)$ 分别减少了 3.22%、0.90%与 0.65%。在①→②过程中无定形的局部结构共增大了 4.77%。因此，再次证明了晶核发生非球状转变时，晶核将会变得更加无序（无定形结构的比例增大）。

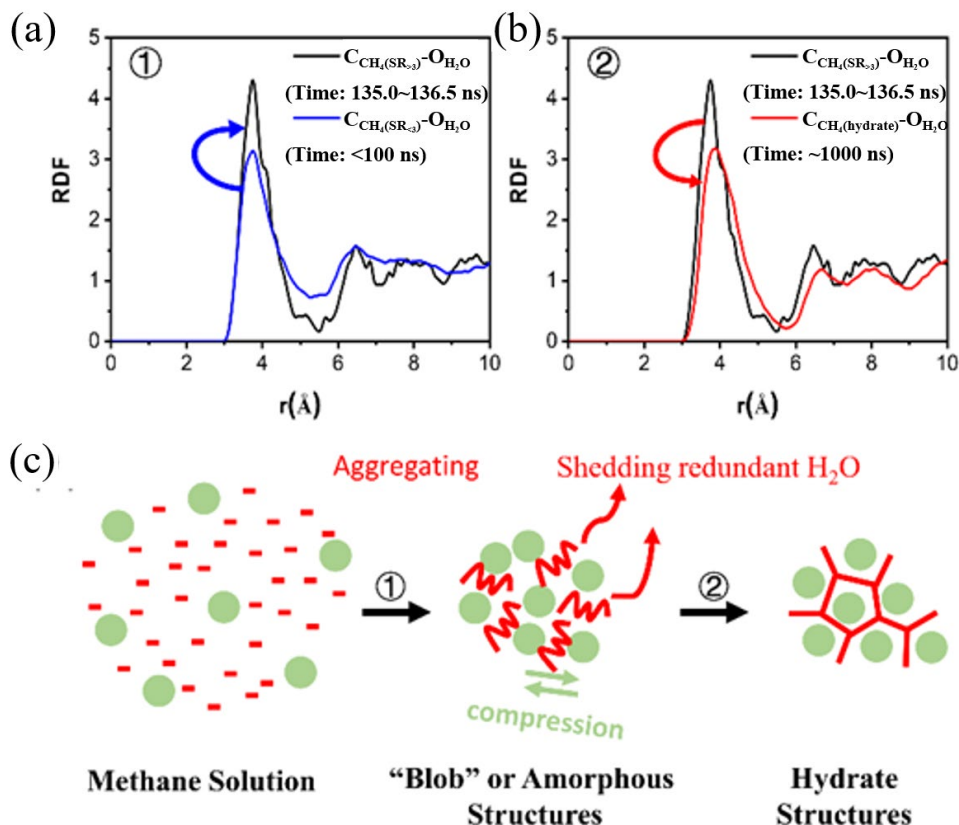


图 3-14 甲烷聚集与压缩多余的水分子机制。(a) 与 (b) 分别是 CH_4 与 H_2O 在不同成核/生长阶段下径向分布函数函数 (RDF)；(c) 水合物形成示意图，其中绿色小球代表甲烷分子，红色短杠、波浪线和直线代表着水分子

Figure 3-14 Methane aggregation and shedding redundant H_2O molecules. (a and b) RDF between CH_4 and H_2O during different periods of clathrate nucleation/growth. (c) Schematic diagram for clathrate formation. The green balls represent methane and the red bars, wiggly curves and lines represent water molecules

其次在①→④过程中（跨域球状临界核 TS_1 ），局部结构 $R(0, 5, 1, 0)$ 、 $R(0, 6, 0, 0)$ 与 $R(0, 4, 2, 0)$ 分别增大了 2.19%、0.48%、0.86%。而在②→③的过程中（跨越非球状临界核 TS_2 ）， $R(0, 5, 1, 0)$ 、 $R(0, 6, 0, 0)$ 这两种局部结构分别增大了 3.59%、2.39%， $R(0, 4, 2, 0)$ 减少了 1.09%。可以发现在非球状成核路径中的 $R(0, 6, 0, 0)$ 局部结构是与球状成核路径中差异最大（约增大了 5 倍），但 $R(0, 4, 2, 0)$ 却发生了少量的减少。因此在非球状成核路径中 $R(0, 5, 1, 0)$ 、 $R(0, 6, 0, 0)$ 局部结构是最主要两类特征结构。总的来说，在非球状成核路径中无定形结构减少了 4.89% 依然是球状成核路径 (3.53%) 的 ~1.43 倍。因此，碰撞强度高的非球状晶核中无定形向晶体转换比例远高于低碰撞强度的球状晶核。

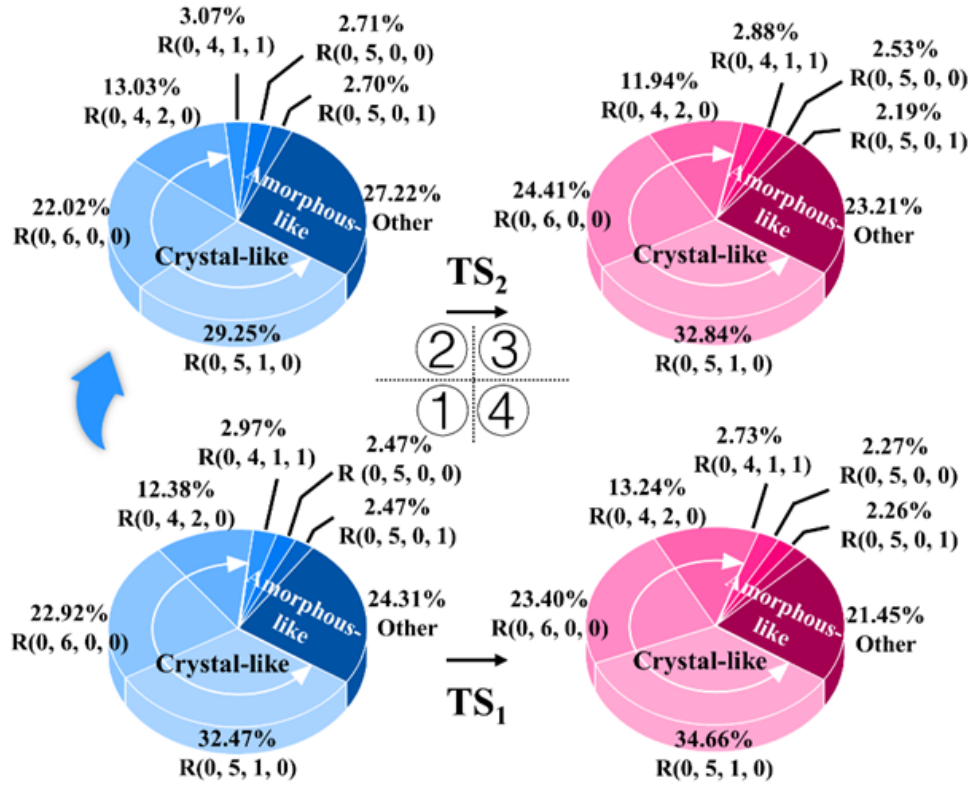


图 3-15 球状与非球状水合物成核路径中局部结构演化规律

Figure 3-15 Evolution of local structures in spherical and aspherical nucleation pathways

因此可以得到结论，非球状晶核通过增大单位表面碰撞频率抵消更大的表面自由能与体积项 Δg_v 的增大带来的消极作用，从而促进水合物的成核。因此在水合物的成核过程，非球状成核路径能够同时被观测到。为此，针对水合物成核事件扩展经典成核理论，成核自由能需要被重写为以下公式：

$$\Delta G = N\Delta g_v(N_{size}, \tau^2) + S\sigma + Sg_c(N_{size}, \tau^2) \quad (3-4)$$

式中 S 、 σ 和 g_c 分别代表晶核的表面积、界面张力、单位表面的碰撞频率对成核自由能的贡献。并且 Δg_v 与晶核大小、晶核的形状因子（例如非球度， τ^2 ）相关。

因此，自由能势垒的数目、成核路径将不再是唯一的情况，且能够拟合观测到多步成核现象。

3.4 本章小结

由于水合物成核事件在诸多工业领域有着极其重要的地位，量化并描述其的成核动力学过程是一件至关重要的科学问题。到目前为止，经典成核理论（CNT）作为应用最为广泛的成核理论被用来量化水合物成核动力学过程。然而，一些实验、模拟研究均发

现了诸多经典成核理论无法解释的现象与难以准确预测的实验结果。因此本章围绕水合物成核事件是否符合经典成核理论这一基础科学问题展开详细研究。本章利用第2章开发的高精度的水合物晶核识别算法 GENE-OP 对水合物成核自由能面进行了扫描,并且采用多种 OP 对观测到的水合物成核现象进行了验证。研究表明水合物成核事件中存在诸多非经典成核现象:多步成核、非球状与球状成核路径共存、并且两条成核路径的临界核大小与自由能势垒相近。通过对微结构的统计分析表明由于水合物晶核内部的微结构随着晶核的大小、形貌一同改变,导致了存在多个亚稳定的无定形晶核,造成了多步成核现象的产生。此外,由于非球状晶核带来了更大的单位表面积,从而促进了水合物关键结构的产生与水合物成核过程。最后,为了改进经典成核理论对水合物成核事件的描述,关于晶核单位表面积的碰撞频率对成核的贡献项需要被考虑在内,并且体积相中的 Δg_v 需同时与晶核大小、形貌进行关联。最后,本章的研究有助于对量化/预测水合物成核的动力学性质,并且 GENE-OP 的研究框架有望被应用于其他成核事件。

第4章 客体分子极性对水合物成核的影响

4.1 引言

调控水合物成核不仅作为一种潜在的气体储藏技术，同样在天然气的开发、运输过程中有着极其重要作用。其次不同气体客体分子参与水合物成核过程，水合物成核的物理化学性质将受到改变，尤其是成核率，即可反应成核的难易程度。常见的水合物客体分子种类有：甲烷、二氧化碳、硫化氢、四氢呋喃等，由于它们各自有着不同的分子结构、极性、溶解度等性质，因此何种分子性质是决定其水合物成核难易程度的关键尚未可知。此外，从另一个方面来说，研究人员企图设计并注入各种添加剂，试图将其吸附在水合物-水界面上，从而调节界面性质，影响水合物的成核/生长。据我们所知，添加剂是通过疏水作用还是氢键作用结合在水合物-水界面上一直存在争议^[206-210]，即水合物-水界面是亲水还是亲油。客体分子同样作为一种被吸附剂，可被晶核表面通过吸附捕获参与成核，通过理解客体分子的不同物理化学性质对晶核表面的影响，同样有助于研究者理解水合物-水界面吸附性质。

因此，本章采用分子动力学模拟和 FFS^[63, 192, 193]采样技术，研究了客体分子极性对水合物晶核颗粒成核/生长的影响。通过构造理想客体分子调控其偶极矩，并且控制它们处于相近的溶解环境中，使用控制变量的方法深入研究客体分子极性对水合物成核/生长的影响。探寻调控水合物界面性质的方法、与促进/抑制水合物成核机制，为指导和解释各种水合物添加剂的分子设计提供了理论基础。

4.2 模型细节与理论方法

4.2.1 理想客体分子构建方法

客体分子以全原子的甲烷分子结构为模板，采用 OPLS-AA^[201]力场为参数原型，分别构建中心电荷偏移距离为 0.0 Å、0.3 Å、0.7 Å 与 0.8 Å 的四种理想客体分子，其中青色小球代表四面体的中心原子不带电（含非键参数），而粉色小球代表虚拟点带电（其不含非键参数），因此青色小球与粉色小球的距离表示原本处于中心原子的电荷偏离形成的距离，结构示意图如 4-1 所示。

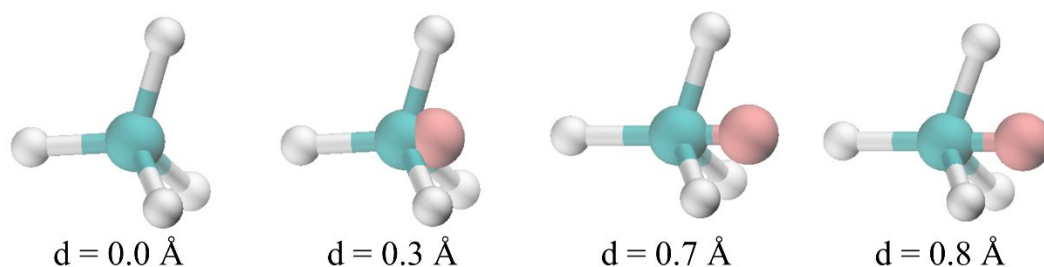


图 4-1 四种不同极性的理想客体分子示意图

Figure 4-1 Diagram of four ideal guest molecules of different polarity

理想客体分子详细的非键与电荷参数见表 4-1。虚拟点^[198, 199]的位置通过 4 个实原子的坐标定义，具体来说例如：图 4-1 中青色小球记为 i ，近邻的三个白色小球被分别记为 j 、 k 、 l ，构造 $\mathbf{r}_{ja} = a(x_k - x_i) - (x_j - x_i)$ 、 $\mathbf{r}_{jb} = b(x_l - x_i) - (x_j - x_i)$ 两个向量，求得向量 $\mathbf{r}_{ja}$ 与 $\mathbf{r}_{jb}$ 所组成的法向量即为 $\mathbf{r}_m = \mathbf{r}_{ja} \times \mathbf{r}_{jb}$ ，也就是虚拟点所处的朝向；以 x_i 为偶极矩的起始点，则虚拟点的位置为 $x_D = x_i + c(\mathbf{r}_m / |\mathbf{r}_m|)$ 。其中常数 a 、 b 、 c 分别为 1.0, 1.0 与偶极矩常数 d ($d=0.0$ 或 0.3 或 0.7 或 0.8，分别对应图 4-1 中四种不同的客体分子)。

表 4-1 理想客体分子模型中的非键与电荷参数信息

Table 4-1 non-bonded and charge parameters of idea guest molecules

分子	原子	电荷/e	质量/a.m.u.	epsilon/kJ mol ⁻¹	sigma/nm
GH ₄	G	0	12.011	0.27614	0.350
	H	0.060	1.008	0.12552	0.250
	D	-0.240	0	0	0

4.2.2 向前流动采样设置

FFS 算法基于将构型空间以晶核大小为反应坐标划分为多个不重叠的界面。其中晶核大小采用 DHOP_{35°}算法获得，第一个界面选择 $\lambda_{\text{basin}}=25$ 作为初始状态，该位置大约位于第 2 章中报导的第一个过渡态处。对应其他界面为 $\lambda_{\text{basin}} = \lambda_0 < \lambda_1 < \lambda_2 < \dots < \lambda_n$ ，共取 $n=12$ 个界面，详细的界面划分见表 4-2。为了保持相近的客体分子浓度，只考虑客体分子极性对成核过程的影响，因此在 λ_{basin} 处提供了 74 个构型作为 4 种极性分子的初始状态，并在此基础上产生新的构型、轨迹最终完成表 4-2 种所有计算数据。

为了计算 $P(\lambda_{k+1}|\lambda_k)$ ，从 λ_k 处收集的构型中随机选取一个构型，并根据玻尔兹曼分布随机分配动量于系统中各个粒子，并启动 MD 计算获得大量的轨迹样本。 $P(\lambda_{k+1}|\lambda_k)$ 表示从 λ_k 构型样本出发，未反方向穿过 λ_{basin} 之前，穿过 λ_{k+1} 界面的轨迹数占总轨迹的比例。

并且穿越 λ_{k+1} 界面的样本构型将被自动转存，作为下一个界面发射的初始样本构型。因此 Committor Probability 可近似表示为 $P_B(\lambda_i) = \prod_i^n P(\lambda_{k+1}|\lambda_k)$ 。表 4-2 展现了所有 FFS 采样的细节，其中 P0、P3、P7 和 P8 分别代表中心电荷偏移距离为 0.0 Å 、0.3 Å 、0.7 Å 和 0.8 Å 的客体分子。

表 4-2 向前流动采样细节
Table 4-2 Forward Flux Sampling details

Interface	λ_k	$P(\lambda_{k+1} \lambda_k)$ P0	轨迹数	$P(\lambda_{k+1} \lambda_k)$ P3	轨迹数	$P(\lambda_{k+1} \lambda_k)$ P7	轨迹数	$P(\lambda_{k+1} \lambda_k)$ P8	轨迹数
Basin (0)	25	From the same 74 configurations							
1	35	0.341	2000	0.335	2000	0.244	2000	0.0385	2000
2	46	0.345	2000	0.368	2000	0.233	2000	0.0285	2000
3	56	0.394	1590	0.382	2000	0.269	2000	0.0265	2000
4	64	0.471	403	0.522	437	0.328	2000	0.0115	2000
5	74	0.497	447	0.595	449	0.347	2000	0.0030	2000
6	86	0.586	500	0.594	466	0.374	1934	0	2000
7	98	0.668	500	0.702	500	0.454	500	-	-
8	118	0.760	225	0.795	200	0.566	456	-	-
9	138	0.840	50	0.940	50	0.765	200	-	-
10	158	0.840	50	0.980	50	0.949	118	-	-
11	188	1.000	33	0.980	50	0.980	50	-	-
12	220	-	-	1.000	17	0.980	50-	-	-

4.2.3 模型参数

本章分子动力学（MD）模拟采用 Gromacs 软件计算，其中水分子采用 tip4p/ice，客体分子力场与构造详见 4.2.1 小节。FFS 采样与普通 MD 采样计算均采用两相分离的模型（纳米气泡与液体水相），如图 4-2-a。四种不同极性客体分子的研究体系均含有 550 个客体分子与 3487 个水分子。所有的 MD 模拟均采用 NPT 系综，温度与压力控制在 650 bar 与 250 K，其中 Nosé–Hoover 与 Berendsen 方法分别被用来控制温度与压力。温度耦合时间未 1 ps，压力耦合时间与耦合系数为 0.1 ps、 $\beta = 4.5 \times 10^{-5} \text{ bar}^{-1}$ 。运动方程积分方法为 Velocity Verlet，时间步长为 1 fs。Lennard–Jones 相互作用的截断半径为 10 Å，几何混合法则用于计算 Lennard–Jones 中的交叉项。用于 FFS 采样的四组不同极性

的客体分子采用相同的初始构型集合（均采用无极性客体分子进行的 MD 采样收集的样本）。

4.3 结果与讨论

4.3.1 客体分子极性对水合物临界核的影响

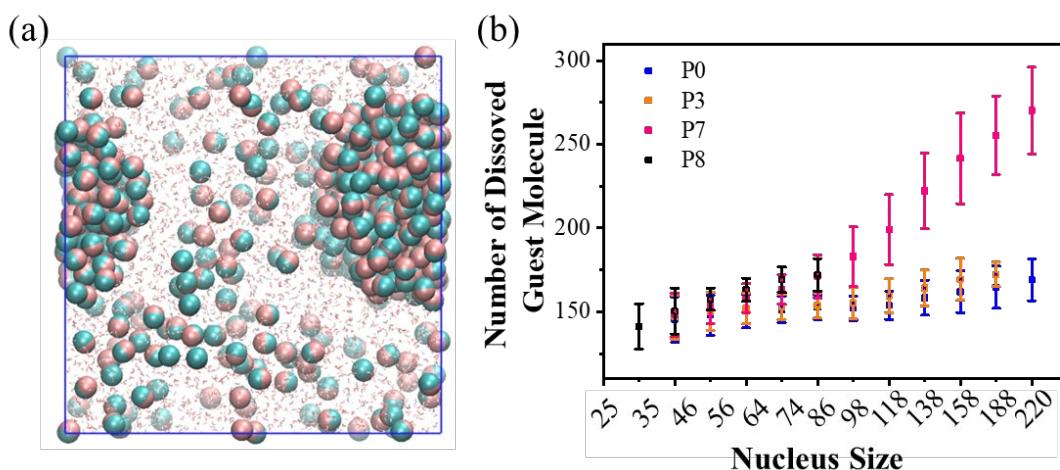


图 4-2 (a) 极性客体分子成核研究体系，与 (b) 各客体分子系统在不同阶段的消耗量

Figure 4-2 (a) Polar guest molecule nucleation research system, and (b) the number of dissolved different guest molecules' systems at different stages

图 4-2-b 展现了四种客体分子在不同阶段下系统内溶解的客体分子数目，可以看出 P0 与 P3 的溶解度相近，P7 与 P8 的溶解度相近。由于 P8 客体分子水合物晶核大小流动到第 6 个界面时，如图 4-3-a，向前流动概率为 0 停止生长。整个 FFS 采样无强约束，所以 P7 与 P8 客体分子的溶解度会略大，尤其当 P7 水合物晶核大小处于 86~98 之间时溶解量快速增大。因此 P8 客体分子的相关数据仅统计至第 6 个界面图 4-3-a 为这 4 种客体分子水合物成核的向前流动概率，可以发现除了最强极性的客体分子 P8 向前流动概率是递减的，且 $P_{P8}(\lambda_{k+1}|\lambda_k)$ 总是最小，其余的三种客体分子（P0、P3、P7）都是可以正向反应的（可成核）。在绝大多数情况下，晶核处于不同大小时，P3 的向前流动概率略大于 P0，而 P7 则远小于 P0 与 P3。并且当晶核大小小于 86 时，如图 4-2-b 三者的溶解度相当的情况下， $P_{P7}(\lambda_{k+1}|\lambda_k)$ 小于 P0 与 P3 约 0.1~0.2；当晶核大小大于 86 小于 138 时，如图 4-2-b，P7 客体分子浓度约增大到~1.5 倍，但 $P_{P7}(\lambda_{k+1}|\lambda_k)$ 依旧小于 P0 与 P3 约 0.1~0.2。直至成核后期 $P_{P7}(\lambda_{k+1}|\lambda_k)$ 才追平 P0 与 P3。这说明了较强极性的客体分子在低浓度的环境下的是不利于水合物成核的，而弱极性客体分子对成核有着微量的促进作用。

并且图 4-3 展现了三种客体分子的成核正向流动到晶相的概率（ P_B ）的演化规律，可以观测到 P0、P3 与 P7 水合物的临界核尺寸，即 P_B 约为 0.5 时为该水合物的临界核尺寸分别约为 102、96.5 与 123.5。弱极性客体分子能够降低水合物跨越临界核的势垒（临界核大小减小），而强极性客体分子拥有着更大的临界核尺寸（不利于成核的发生）。图 4-3 测量的反应概率不是在这四种客体分子饱和溶解度状态下测量的，因此能够一定程度地降低溶解度对成核影响的干扰，可得到以下结论：随着客体分子极性的增大，成核能力先略微增强随后逐渐衰减。

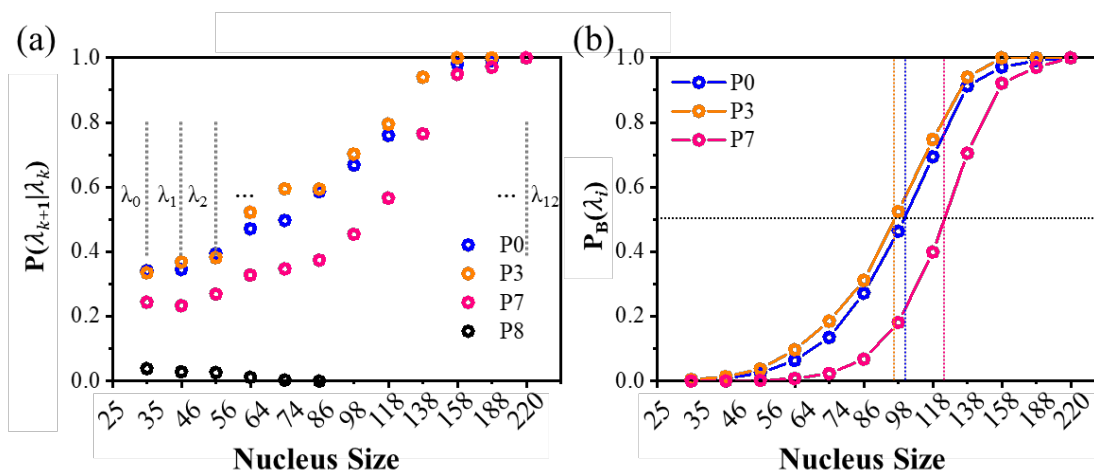


图 4-3 P0、P3、P7、与 P8 客体分子水合物成核的 (a) $P(\lambda_{k+1}|\lambda_k)$ 与 (b) $P_B(\lambda_i)$ 在 12 个不重叠窗口中的演变规律

Figure 4-3 (a) $P(\lambda_{k+1}|\lambda_k)$ and (b) $P_B(\lambda_i)$ at 12 non-overlapping windows during P0, P3, P7 and P8 hydrate nucleation processes

4.3.2 极性客体分子对水合物晶核界面的影响

为了探究客体分子极性变化是如何对水合物成核造成影响的，本节通过探究水合物晶核表面的极性客体分子取向分布、水分子结构分布特征等，揭示客体分子极性强弱对晶核界面性质造成的影响。首先如图 4-4-a 所示，展现了晶核表面的客体分子偶极矩方向与水合物界面的法向量方向所成夹角 θ 的分布规律。其中偶极矩方向为客体分子形心指向虚拟点的方向，即正电荷形心点指向负电荷点的方向。倘若极性客体分子在水合物界面的“半笼”中无特殊取向，则其角度 θ 分布应满足 $1/2 \sin\theta$ 均匀分布规律，如图 4-4-b/c/d 中黑色虚线所示。

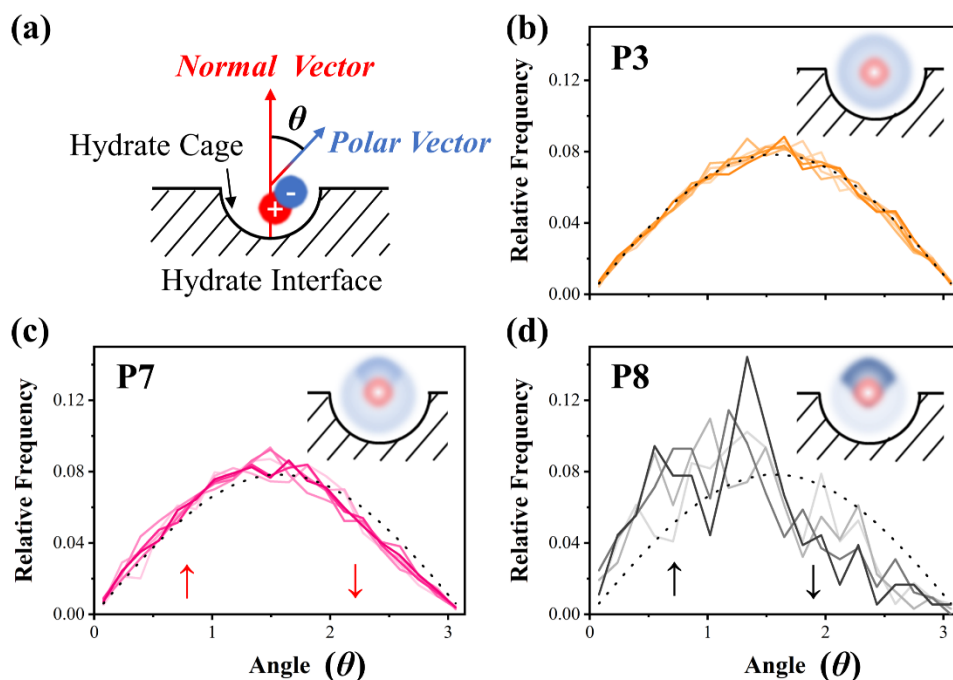


图 4-4 在水合物晶核界面处的不同客体分子取向分布规律。(a) 客体分子朝向定义示意图，其中客体分子 (b) P3、(c) P7、(d) P8 对应的取向分布

Figure 4-4 The orientation distribution of different guest molecules at the crystal nucleus interface of hydrate. (a) Schematic diagram of orientation definition of guest molecules

当客体分子为低极性的 P3 时 ($d \leq 0.3 \text{ \AA}$)，其在晶核表面并无明显的取向倾向性，仍保持均匀分布的状态，如图 4-4-b 所示，其中浅橘色的为小晶核，深色则为大晶核表面处客体分子的 θ 角分布规律。因此无论晶核处于何种状态（无论多大）其表面的客体分子极性取向仍是均分的。随着客体分子的极性增大，如图 4-4-c (P7)，晶核表面的客体分子逐步展现出取向性，极性方向与界面法向量呈大夹角的构型逐渐减少，即负电性的虚拟点更倾向于分布在水合物“半笼”上方 ($0 \sim 90^\circ$) 而不是内部，也就是通过虚拟点作为氢键受体与表面水分子有着较强的相互作用。最后观测更高极性的客体分子 (P8)，如图 4-4-d，且该客体分子在图 4-3-a 中显示最终无法成核，其在前期较小的晶核表面上的分布呈现出更加强烈的取向性，负电性的虚拟点在晶核内部的出现频率将会变得极其小。因此，水合物晶核表面的半笼对负电粒子有着较为明显的排斥现象，负电粒子倾向于与液体水相结合（可作为氢键的受体）。通常来说分子具有负电性的部分，本可以作为氢键的受体形成稳定的结构，但是由图 4-3 与 4-4-d 呈现的数据表明随着客体分子的极性的进一步增强，晶核不仅不会变得更加稳定，反而晶核更倾向于分解。

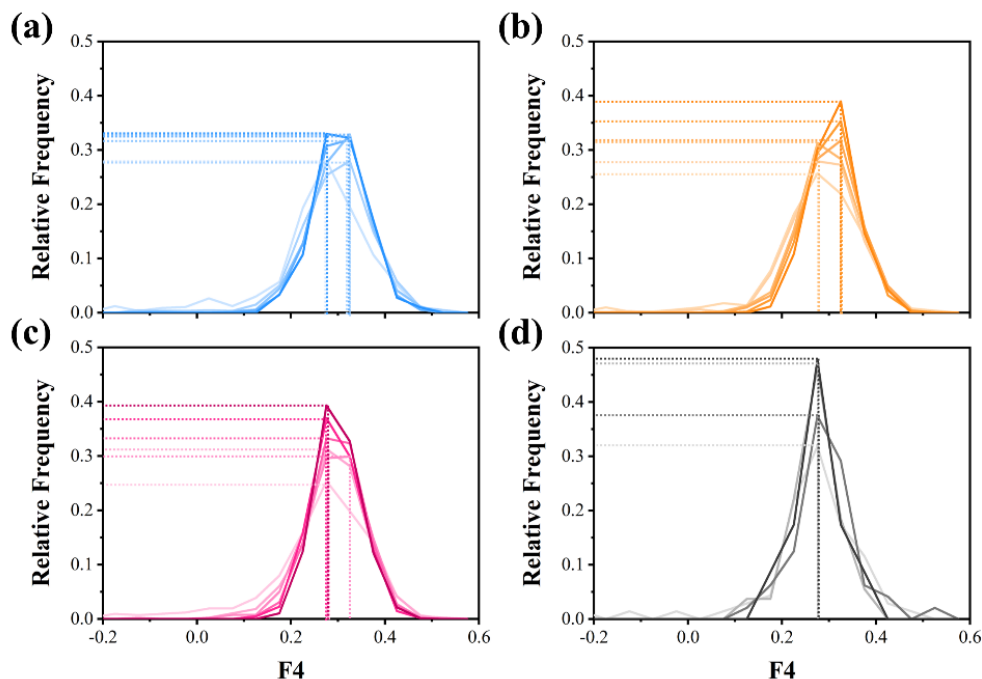


图 4-5 水合物晶核表面的水分子的 F4 参数分布规律，分别对应 4 种客体分子：(a) P0、(b) P3、(c) P7 和 (d) P8

Figure 4-5 The distribution of F4 parameters of water molecules on the hydrate nuclei surface, corresponds to the four guest molecules: (a) P0, (b) P3, (c) P7 and (d) P8

其次，考察客体分子对晶核表面的水分子结构的影响，如图 4-5，分别为 P0、P3、P7 与 P8 水合物表面水分子 F4 参数的统计值。其中曲线从浅色演化至深色描述了晶核成核从小变大的各个阶段（对应于图 4-3），显然随着晶核的变大，晶核表面的水分子的有序程度逐渐提高。F4 参数定义为：F4 值位于-0.1~0.0 时水分子为类液体，而处于~0.6 时可被视为类水合物状态。如图 4-5-a，无极性的客体分子 P0 晶核表面的水分子的 F4 参数集中于 0.28~0.32 之间，且该状态的水分子出现相对频率（RF）约为 0.32，因此水合物晶体的界面水介于固/液两个状态之间。随着客体分子极性的逐步提高，如图 4-5-b 所示，该 P3 晶核界面水的 F4 参数分布的峰值处于~0.32，并且峰值 RF 增大至~0.39；P7 客体分子（如图 4-5-c）的峰值 RF 为 0.391；P8 客体分子（如图 4-5-d）的峰值 RF 增大至~0.48，远高于其他极性的客体分子，且分布曲线更加狭窄集中。因此，极性的客体分子能够促进晶核界面水的有序程度，随着极性的增强晶核表面的水分子呈现更强的“中等有序”的状态，这与传统对含氢键水合物抑制剂（醇类、或者动力学抑制剂）能够扰乱水分子结构机制相悖。依据传统的观点，强氢键存在能够扰乱水分子排布从而阻碍结晶过程，然而从目前的结果来看强极性分子推动了水分子有序化的进程。

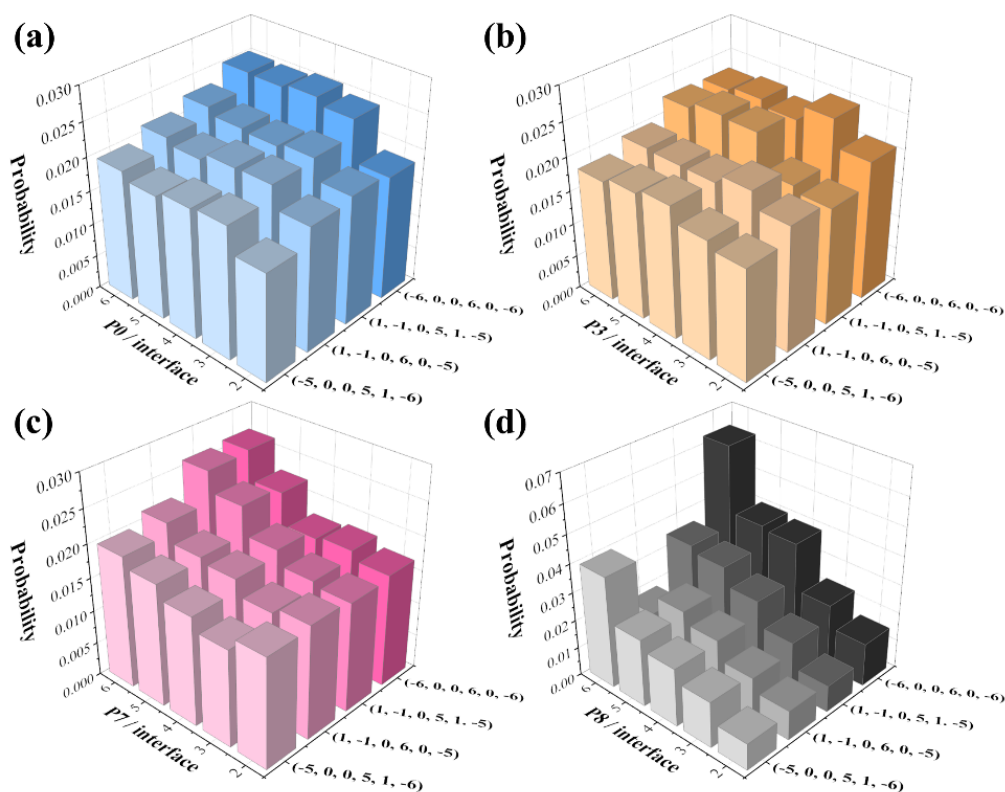


图 4-6 水合物成核前期（临界核前，第 1~6 界面）晶核表面微结构成分变化规律，分别对应 4 种客体分子：(a) P0、(b) P3、(c) P7 和 (d) P8

Figure 4-6 The evolutions of Microstructure composition on the hydrate nuclei surface during the early stage of nucleation (before the critical nucleus, i.e., 1st ~6th interface), corresponds to the four guest molecules: (a) P0, (b) P3, (c) P7 and (d) P8

为了揭示极性客体分子在晶核表面具体产生了何种特殊的结构促使了水合物晶核固-液界面变得“有序”，因而图 4-6 统计了四种客体分子在水合物成核前期（第 1~6 界面）晶核表面出现最高频的四种微结构（总占比>2%，而其余微结构出现的频率远低于 2%）的演变过程。四种微结构分别为(-6, 0, 0, 6, 0, -6)、(1, -1, 0, 5, 1, -5)、(1, -1, 0, 6, 0, -5)与(-5, 0, 0, 5, 1, -6)，而依据第 2 章 GENE-OP 优化后的数据结果（见表 2-1），它们被视为非水合物晶体的微结构。因此，晶核的结晶化程度越高，这四类结构的占比将越小。以 P0 客体分子成核过程为基准，如图 4-6-a 所示，当晶核大小达到第三个界面后这四种微结构在晶核表面的占比开始缓慢减少，处于界面 6 的晶核表面种的这四种结构的占比分别是~2.5%、~2.25%、~2.20%与~1.90%。当客体分子极性略微增大至 P3（促进水合物成核的客体分子），如图 4-6-b，在界面 6 状态时晶核表面四种微结构的占比为~2.25%、~2.25%、~1.90%、~1.75%，这进一步证明了弱极性客体分子促进结构向晶相转变。当客体分子的极性进一步增大（P7，如图 4-6-c），晶核表面非晶结构的占比随着晶核的变大

不降反升。尤其微结构(-6, 0, 0, 6, 0, -6)的增加最为明显, P7 水合物在界面 6 处的占比为~2.60%; 而 P8 水合物晶核表面中的(-6, 0, 0, 6, 0, -6)占比增大到了~6.25% (如图 4-6-d)。因此尽管从 F4 参数分布来看极性客体分子增强了水分子的有序程度, 但通过精细的微结构表征可以看出, 这些有序的水分子结构对结晶并无帮助 (反而促进了非水合物相的形成)。这合理地印证了强极性对水合物成核能力阻碍的机制。

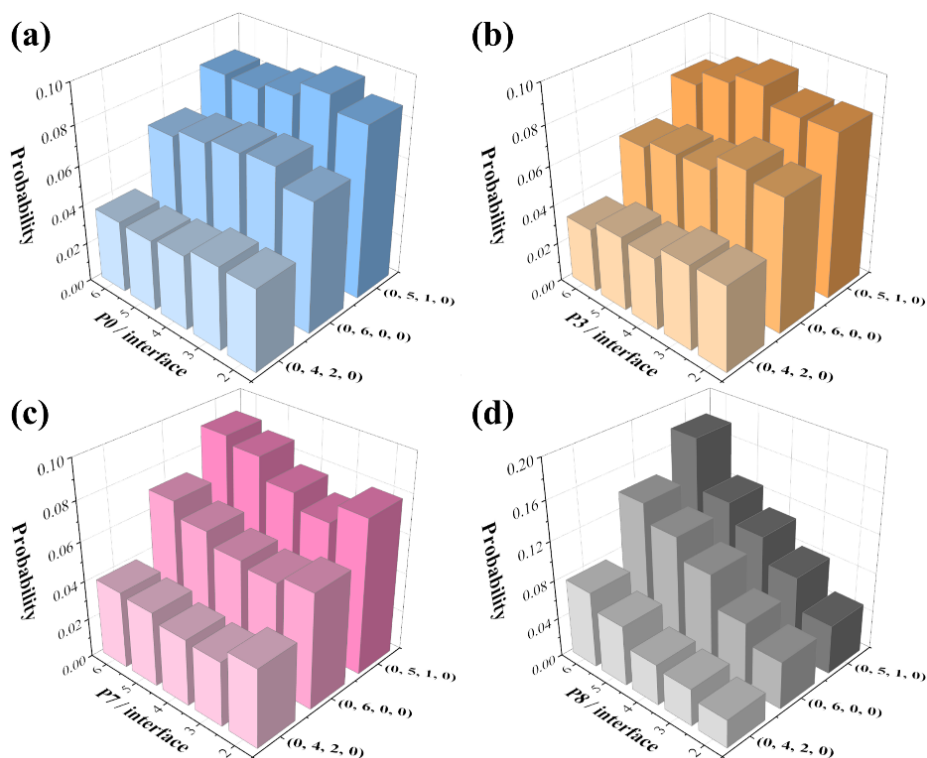


图 4-7 水合物成核前期（临界核前，第 1~6 界面）晶核表面中局部结构 R 的变化规律，分别对应 4 种客体分子：(a) P0、(b) P3、(c) P7 和 (d) P8

Figure 4-7 The evolutions of local structures (R) on the hydrate nuclei surface during the early stage of nucleation (before the critical nucleus, i.e., 1st ~6th interface), corresponds to the four guest molecules: (a) P0, (b) P3, (c) P7 and (d) P8

更进一步为了具体解析这类非晶微结构的构成, 图 4-7 展现了局部结构演化规律, 即微结构是由两个相邻的环局部结构组成。如图 4-7-a/b/c, 在偶极矩小于等于 0.7 Å 之前 (客体分子 P0、P3、P7), 最主要的三种局部结构 $R(0,5,1,0)$ 、 $R(0,6,0,0)$ 与 $R(0,4,2,0)$ 在晶核表面的占比均比较接近 (~9%、~7%、~4%)。其中 $R(0,5,1,0)$ 与 $R(0,4,2,0)$ 在水合物晶体中最为常见。当客体分子偶极矩达到 0.8 Å 后, 这三种局部结构的占比变为了其他三种客体分子的两倍 (图 4-7-d)。这说明了为何 F4 参数的分布发现“抑制成核的客体分子反而导致晶核表面更有序”的原因, 一方面局部的特征难以准确表征水合物晶体,

需要考虑近邻结构之间的关系；另一方面也佐证了客体分子极性增大，能够增大晶核表面局部的有序程度，但是这种结构是非晶的，不利于水合物成核。

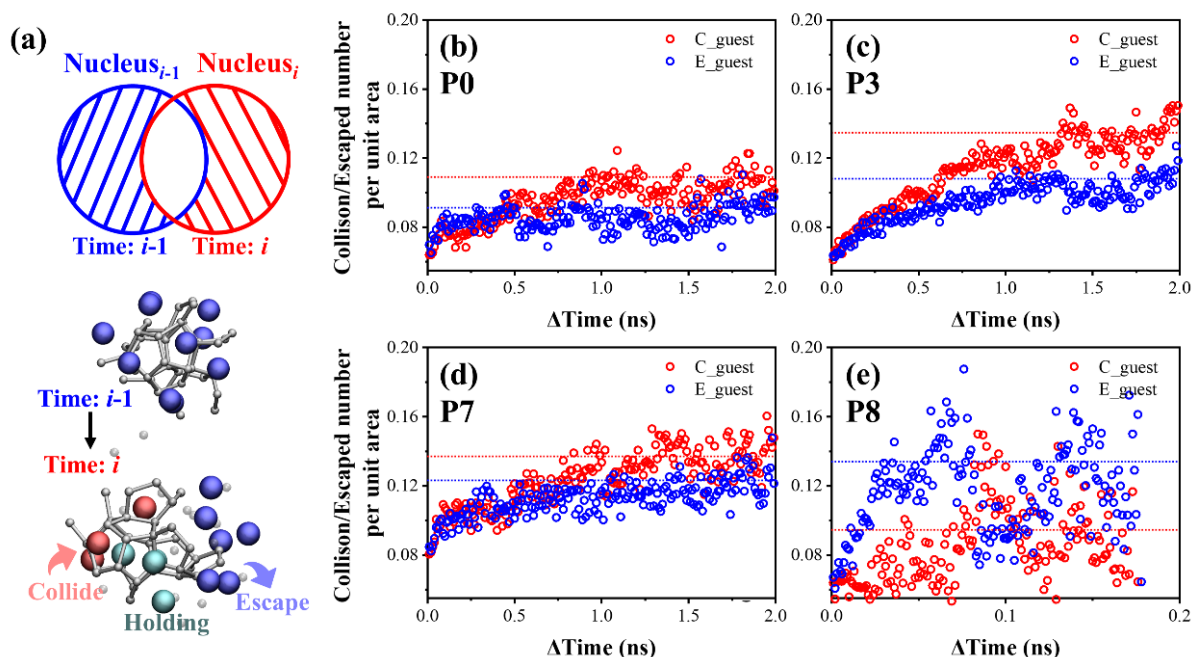


图 4-8 (a) 水合物晶核表面客体分子碰撞黏附（红色标记）与分解脱离（蓝色部分）示意图。单位晶核表面客体分子碰撞（C_{guest}）数目与逃脱（E_{guest}）数目随时间的变化规律，分别对应于 4 种客体分子：(b) P0、(c) P3、(d) P7 与 (e) P8

Figure 4-8 (a) Schematic diagram of the collision adhesion (marked in red) and escape decomposition (blue) of guest molecules on the surface of the hydrate nucleus. The number of collisions and escapes of guest molecules on the unit surface of nucleus with time, correspond to 4 guest molecules: (b) P0, (c) P3, (d) P7 and (e) P8, respectively

最后，图 4-8 对晶核表面的动力学性质进行了探讨。首先图 4-8 选取了 GENE-OP 识别出大小为 40 的初始晶核（非球度约为 0.3），通过改变客体分子极性，统计晶核单位表面上的客体分子碰撞数目与逃脱数目随时间的变化规律。其中图 4-8-a 上半部分为区分碰撞与逃逸客体分子的示意图，蓝色圆圈代表 $i-1$ 时刻下的晶核大小、红色圆圈代表 i 时刻下的晶核大小。其中蓝色阴影部分代表 $i-1$ 时刻下，未出现在 i 时刻下的晶核表面的粒子，即属于晶核 $i-1$ 且不属于晶核 i 的粒子；同理红色阴影部分代表 i 时刻下，不出现在 $i-1$ 时刻下的晶核表面粒子；两者相交部分为从 $i-1$ 时刻到 i 时刻后，依旧留在晶核中的粒子，即驻留的晶核中未分解的粒子。因此如图 4-8-a 下半部分，红色阴影部分对应被记为新碰撞到晶核表面的客体分子（红色小球）；蓝色阴影对应被记为逃逸不再组成晶核的客体分子（蓝色小球）；红蓝相交的部分对应于驻留的甲烷分子（青色小球）。

总的来说，晶核单位表面的碰撞与逃逸数目随着客体分子极性的增大而增大。并且无极性的客体分子（P0）单位碰撞数与逃逸数的差值约为 0.019 molecule；弱极性客体分子（P3）的为 0.025 molecule；当客体分子极性（P7）进一步增大后差值又缩小至 0.017 molecule；最强极性分子（P8）差值发生反转为-0.04 molecule，即逃逸数目大于碰撞数目，这也导致其晶核不能长时间存在。上述结果与客体分子对应的成核能一致，因此进一步说明了不仅高极性的客体分子产生的微观结构不属于晶相，而且在动力学性质上不够稳定，难以促进成核的进行（乃至破坏）。然而弱极性客体分子利用了这些现象，即略微提升了晶核的有序程度、以及碰撞频率，从而增强了捕获新客体分子参与成核反应的能力，产生了一定的促进效果。

4.3.3 极性客体分子饱和溶解度差异

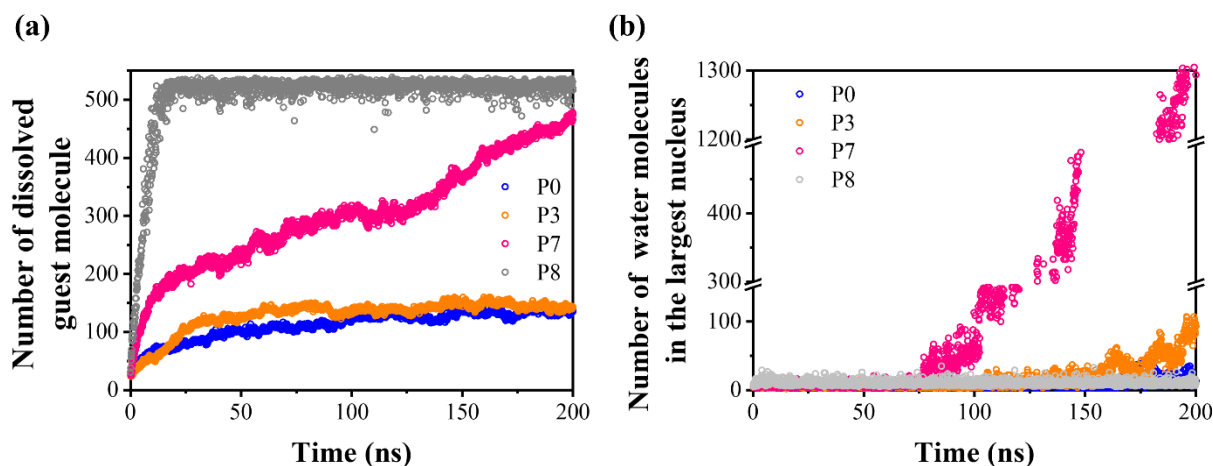


图 4-9 自然状态下 200 ns 内 4 种客体分子 (a) 溶解数目与 (b) 最大连通晶核内水分子数的目变化

Figure 4-9 The evolution of the (a) dissolved number and (b) the number of water molecules in the largest nucleus of the 4 guest molecules under normal state within 200 ns

最后，考察每种客体分子在自然溶解状态在水中的最大溶解度，如图 4-9-a，分别对 4 种客体分子系统进行 200 ns 的常规 MD 模拟。可以清晰地看出随着极性的增大，客体分子的溶解度随之增大，其中无极性的客体分子 P0 约在 100 ns 左右达到饱和状态（摩尔分数为 3.33%），客体分子 P2 略快于 P0 约 50 ns 左右达到饱和状态且饱和浓度也比无极性的略高（摩尔分数为 3.86%）。并且如图 4-9-b，P3 客体分子约在 175 ns 发生成核，而 P0 在 200 ns 内未观测到成核现象，因此 P3 这类的弱极性客体分子具有一定的促进成核的能力。

更重要的是，观测 P7、P8 这两种强极性的客体分子，客体分子 P7 约在 25 ns 时达到饱和状态，且浓度高达 7.92% 摩尔分数（P0 与 P3 客体分子的两倍）。尽管 P7 在相近浓度下（如图 4-2、4-3，摩尔分数 < 6%），成核能力是远低于弱极性客体分子（且拥有着更大的临界核），但是其在接近于两倍以上过饱和浓度的加持下，仅在 75 ns 时便发生了成核（如图 4-9-b）。因此，客体分子的饱和浓度在某种程度上对成核能力的影响远大于其的极性的影响。当客体分子的极性超过临界状态后（P8），尽管其拥有着更高的溶解能力（20 ns 以内完全溶解，摩尔分数为 13.62%），但是由于其极其不利的成核动力学性质，导致了其永远无法成核（如图 4-3-a）。

这一现象类似于客体分子由 $\text{CH}_4 \rightarrow \text{H}_2\text{S} \rightarrow \text{THF} \rightarrow$ 醇类分子的转变过程，极性逐渐增强的过程，但其成核能力先逐渐增大后急速衰减的过程。 $\text{CH}_4 \rightarrow \text{H}_2\text{S}$ 的过程中，弱极性的客体分子略微促进水合物成核；而极性进一步增大，一方面产生了抑制成核的特性，但另一方面高极性分子带来的更高饱和浓度的客体分子溶液，促进水合物的形成的能力远大于其产生的抑制能力；当客体分子极性突破临界值时（约 $\geq \text{P8}$ ），产生的抑制能力迅速增大，并高于溶解度对成核的贡献，这类分子迅速从成核促进剂转变为了成核抑制剂（如示意图 4-10）。

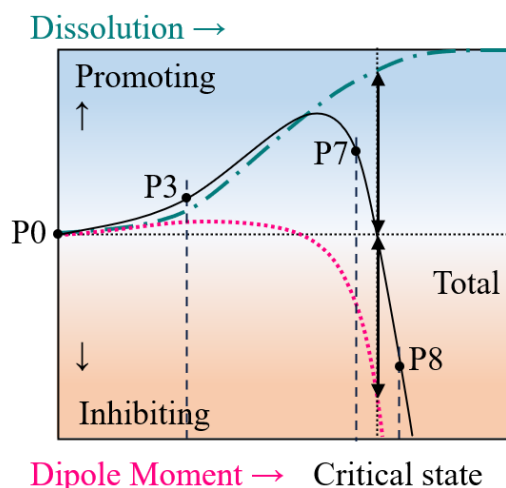


图 4-10 客体分子极性对水合物成核能力影响的示意图

Figure 4-10 Schematic diagram of the effect of guest molecular polarity on hydrate nucleation ability

4.4 本章小结

本章通过采用构造理想客体分子方法与大样本，共采样 4.1 万多条 MD 轨迹的 FFS

采样技术相结合，研究了客体分子极性对水合物成核能力的影响。研究发现随着客体分子极性的增大，水合物成核能力先增大后减小，并且水合物成核能力受到客体分子两种性质共同作用：①一方面客体分子溶解度对水合物成核总是发挥积极作用的，并且在客体分子极性达到临界状态前，溶解度对成核的贡献占主导；②另一方面讨论客体分子极性的作用，在弱极性状态下有利于水分子向晶相转变，并且在成核动力学上也是有利的；但客体分子极性进一步增大后，反而产生了抑制成核的效应，这是由于强极性客体分子迫使晶核表面形成了过多的“有序”非水合物晶体结构，阻碍了水合物晶化，因而在成核动力学上倾向于发生晶核分解的现象。因此，在这两种作用的竞争下，产生了随着客体分子极性增强，先促进水合物成核，后快速转变为抑制成核的现象（存在一个促进/抑制作用快速切换的临界状态）。本研究揭示了水合物成核促进剂与成核抑制剂之间本质的联系，为指导和解释各种水合物添加剂的分子设计提供了一定的理论支撑。

第 5 章 水合物动力学抑制剂作用机制

5.1 引言

为了避免水合物对管道造成的堵塞，通常通过添加化学抑制剂来进行防治。热力学水合物抑制剂（THIs）可以改变水合物的相平衡温度、压力，然而其需要使用非常大的计量（高达 50 vol%）。相比之下，动力学水合物抑制剂（KHIs）通过延缓水合物成核/生长发挥其抑制作用，使用浓度仅约为 0.1 wt %，更加经济。虽然 KHIs 具有经济、环保的优点，但由于其不稳定、活性较低，在油气领域的应用还不如 THIs 广泛。因此需要更加准确的水合物动力学抑制剂机制来指导 KHIs 的改进与开发。迄今为止，已经提出了两种主要假设来解释 KHIs 的抑制作用：（1）KHIs 吸附在水合物晶体上，抑制水或客体分子从溶液转移到水合物表面，从而延缓水合物的生长；（2）KHIs 会在溶液中扰乱水笼结构（扰乱水分子），从而抑制晶核的形成。然而 KHIs 在水中的浓度较低，两个分子的平均距离可达 300 Å，因此在 KHIs 之间的间隙中，水分子结构将难以受到干扰。总的来说，上述抑制机制假设在一定程度上是合理的，但不能解释 KHIs 抑制的所有现象，并且这限制甚至误导了 KHIs 的筛选或设计。例如，基于 KHIs 通过氢键吸附的机制，要求 KHIs 与水合物晶体形成更多的氢键；而基于 KHIs 通过熵吸附的机制，则要求 KHIs 需要与水合物表面空腔大小匹配的疏水性基团。

在第四章的研究中表明，当分子的极性未超过临界值时，客体分子的浓度是决定水合物成核速率最为重要的因素。基于此观点，本小节主要针对探讨“水合物动力学抑制剂是否通过调控微量的客体分子溶解度/溶解速率发挥了其抑制性能”展开详细的研究。

5.2 模型细节与理论

5.2.1 模型参数

本章采用 GROMACS 软件进行 MD 模拟。考虑了 CH₄/H₂O 体系和 CH₄/H₂O/KHIs 体系两类模型。对于 CH₄/H₂O 体系，它由一个甲烷气泡（550 个 CH₄ 分子）和 3487 个 H₂O 分子组成。对于 CH₄/H₂O/KHIs 体系，主要针对 PVCaps 进行了研究，其被认为是研究水合物抑制机制的典型水合物动力学抑制剂。并根据提出的机制推广应用于 PVP、VIMA、PEO 等其他常见水合物动力学抑制剂。含抑制剂的体系共加入 5 个聚合度为 9 的水合物动力学抑制剂分子。为了避免初始结构的影响，分别构建了 CH₄/H₂O 和

CH₄/H₂O/PVCap 两种体系的 7 种独立构型。在 MD 模拟之前，所有的系统都被恒定温度和恒定压力（NPT）系综放松了 100 ns，温度和压力设置为 300 K 和 650 bar。其中 H₂O 采用 TIP4P/ice 力场模型，CH₄ 采用 OPLS-UA 模型，对于 KHIs 采用了 OPLS-AA。在正式的 MD 模拟中，采用 NPT 系统，温度和压力设置为 250 K 和 650 bar，并采用 Nosé-Hoover 控温器（耦合常数为 1 ps）和 Berendsen 控压器（松弛时间为 0.1 ps）。Lennard-Jones 相互作用的截断距离为 10 Å，利用几何组合规则获得 Lennard-Jones 的交叉项。采用 Ewald 方法计算了静电相互作用。积分时间步长设为 1 fs。根据不同体系水合物成核和生长时间的不同，总模拟时间从 200 ns 到 1000 ns 不等。

5.2.2 伞状抽样设置

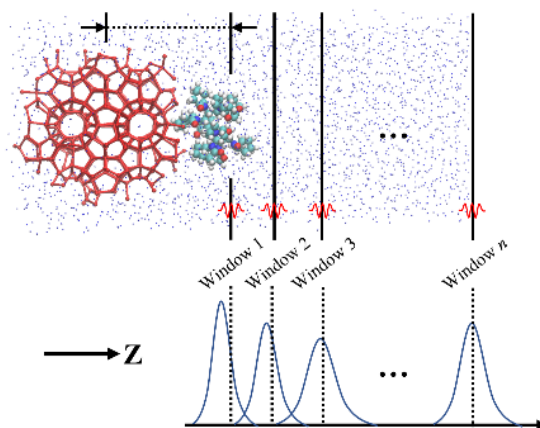


图 5-1 自由能计算方法示意图（伞状抽样）

Figure 5-1 The schematic diagram of the free energy profile calculation method (Umbrella sample)

本小结中 PVCaps 与水合物晶核/甲烷气泡之间的结合自由能采用伞状抽样^[21]方法进行计算，示意图如图 5-1。其中纳米气泡与 PVCaps 之间的自由能计算的反应坐标为纳米气泡质心与 PVCaps 质心在 z 轴投影方向下的距离（Dis_{B-P}），其中 disB-P 的取值范围为 1.245~2.272 nm，采样窗口数目为 22，约束弹簧力为 5000 kJ mol⁻¹nm⁻²；水合物晶体与 PVCaps 之间的自由能计算：在固定水合物晶体的条件下，以水合物晶体质心与 PVCaps 质心在 z 轴投影方向下的距离（Di_{S-H-P}）为反应坐标，其中 Di_{S-H-P} 的取值范围为 2.064~3.104 nm，采样窗口为 13，约束弹簧力大小为 6000 kJ mol⁻¹nm⁻²。并且每个窗口中，所有构型首先经历 5 ns 的松弛，随后再进行了 15 ns 的采样，最终适用 WHAM 方法合并多个窗口获得自由能曲线。

5.2.3 向前流动采样细节

FFS 采样算法通过有序度参数将构型空间划分为多个不重叠的界面。在这里通过 DHOP_{35°} 定义出最大连通的类水合物晶核，第一个界面以晶核大小为 25 作为 basin ($\lambda_{\text{basin}}=25$)，作为初始状态（依据第 3 章的研究结果，取于第一个过渡态之后）。其他界面 ($\lambda_{\text{basin}} = \lambda_0 < \lambda_1 < \lambda_2 < \dots < \lambda_n$) 的选取详见表 5-1 所示。为了计算 $P(\lambda_{k+1}|\lambda_k)$ ，从 λ_k 界面处收集的构型将会被随机选取，并根据玻尔兹曼分布随机分配每个粒子的初始动量，并重启 MD 程序获得大量的 MD 轨迹。 $P(\lambda_{k+1}|\lambda_k)$ 为从 λ_k 界面出发，在未反向退回 λ_{basin} 之前成功穿过 λ_{k+1} 界面的轨迹的比例。更多计算细节与每个界面的总轨迹数目详见表 5-1。并且 Committor 概率 (P_B) 可以通过公式 $P_B(\lambda_i) = \prod_t^n P(\lambda_{k+1}|\lambda_k)$ 来估计。

表 5-1 向前流动采样细节
Table 5-1 Forward Flux Sampling details

Interface	λ_k	$P(\lambda_{k+1} \lambda_k)$ Without PVCaps	轨迹数	$P(\lambda_{k+1} \lambda_k)$ With PVCaps	轨迹数
Basin (0)	25	71 configurations		101 configurations	
1	35	0.28450	2478	0.18666	1784
2	46	0.28250	2092	0.20918	1678
3	56	0.35826	575	0.22840	486
4	64	0.40274	658	0.25891	421
5	74	0.39402	368	0.31295	278
6	86	0.44226	407	0.28682	258
7	98	0.62379	412	0.46390	457
8	118	0.75258	291	0.55385	455
9	138	0.86408	206	0.84000	200
10	158	0.98507	201	0.97000	200
11	188	0.99401	200	0.98500	200
12	220	1.00000	136	1.00000	73

5.3 结果与讨论

5.3.1 PVCaps 吸附倾向性与其对客体分子溶解度的影响

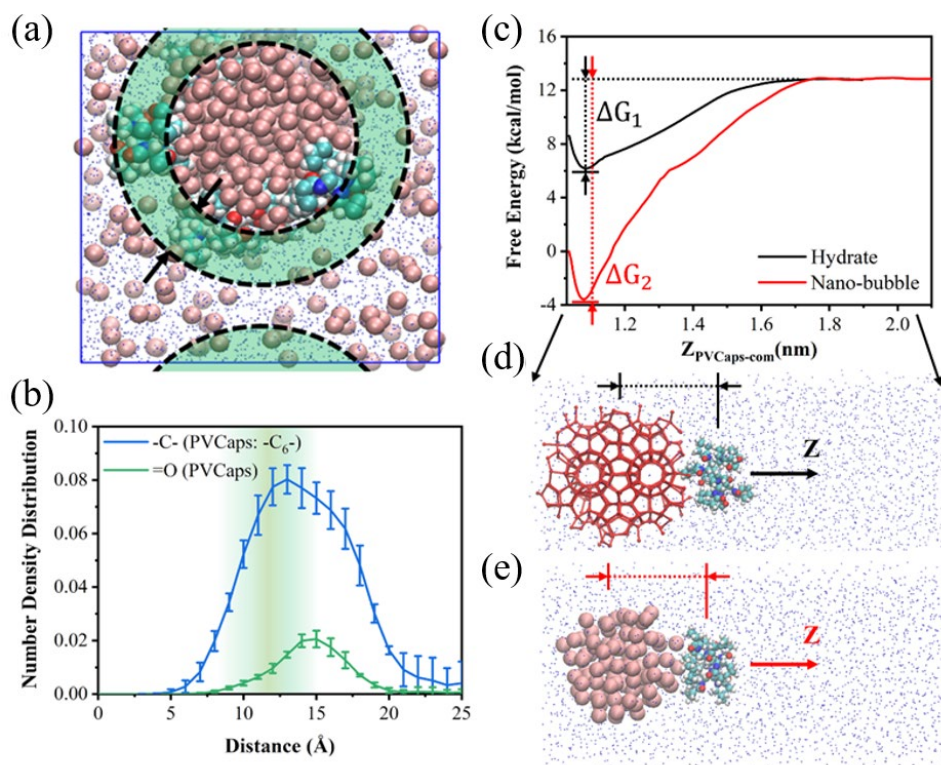


图 5-2 (a) 含有 PVCaps 的系统在水合物成核诱导时间过程中的构型示意图。其中粉色小球、蓝色小点与其他彩色小球分别代表甲烷、液体水与 PVCaps 分子；(b) PVCaps 中 C、O 原子数沿着甲烷气泡径向方向密度分布。其中绿色区域为气泡-液体水相的界面；(c) PVCaps 分别从水合物晶体表面（黑色曲线）与甲烷气泡表面（红色曲线）迁移至溶液中的自由能曲线；(d) 与 (e) 分别为 PVCaps 从水合物晶体表面与甲烷气泡表面向水相中迁移的示意图

Figure 5-2 (a) Configuration of systems with PVCap during induction time of hydrate nucleation.

The pink balls, blue dots, and the other coloured balls are CH_4 , liquid water, and PVCap, respectively. (b) Number density distribution profiles of C and O atoms of PVCap along with radical direction of CH_4 bubble. The green area represents bubble-liquid interface; (c) The free energy profiles of PVCap migrating from hydrate crystal (black curve) or CH_4 bubble (red curve) to aqueous; (d) and (e) represent the schemes of PVCap migrating from hydrate crystal and CH_4 bubble to aqueous, respectively

图 5-2-a 展现了含 PVCaps 体系中 MD 模拟过程的典型构型图，由于 PVCaps 与甲烷纳米气泡有着较强的相互作用，所以其总是吸附在甲烷纳米气泡-水溶液界面处。为了揭示 PVCaps 详细的吸附构象细节，统计了 PVCaps 中的 C、O 原子沿着甲烷纳米气泡径向的密度分布，如图 5-2-b。其中绿色区域代表甲烷气泡的界面位置，如图 5-3，依据甲烷气泡沿其径向约为 10~90% 的甲烷/水的摩尔分数定义。PVCaps 碳环上的碳原子 (C_6

环) 位于最靠近与甲烷气泡的一侧 (密度分布峰值约为 $\sim 13 \text{ \AA}$)，这与它们之间的疏水相互作用直接相关。然而 PVCaps 的氧原子 (密度分布峰值约为 $\sim 15 \text{ \AA}$) 倾向与液体水形成氢键项连接，并且 PVCaps 的每个氧原子与液体水形成平均氢键数目约为 0.95。因此根据上述结果表明 PVCaps 通过其的疏水与氢键相互作用较强地吸附在气液界面处。此外动力学水合物抑制剂 (KHIs) 主流的观点是通过上述作用 (疏水与氢键作用) 吸附在水合物晶核上，从而产生抑制效果的。然而，本研究 MD 模拟结果发现水合物的整个成核过程中 (即使已经形成了较大的水合物晶核)，PVCaps 从未被观测到从甲烷气泡扩散至水合物晶核表面的现象 (如图 5-4)。

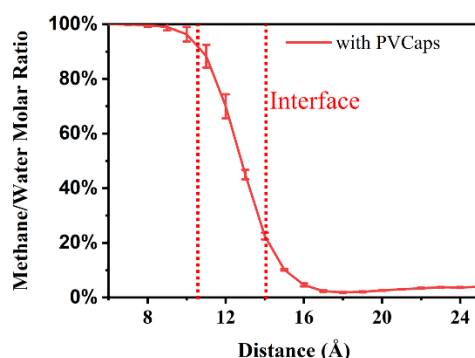


图 5-3 沿着甲烷纳米气泡径向的甲烷/水的摩尔分数

Figure 5-3 Methane/water mole fraction distribution along nano-bubble radial direction

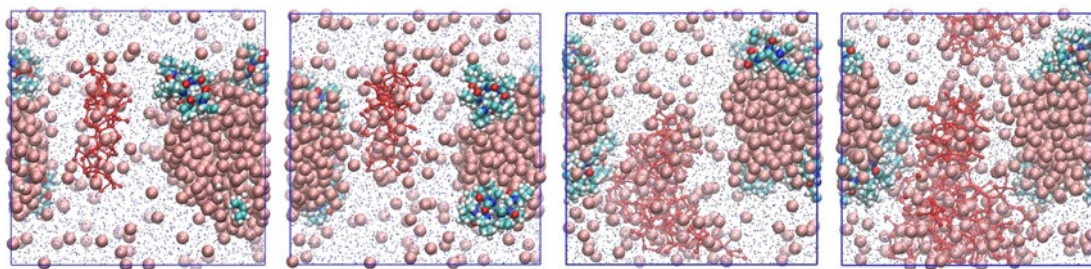


图 5-4 含有 PVCaps 体系的成核过程快照。粉色小球与红色网状结构分别代表甲烷分子与水合物晶体，青色、红色、白色与蓝色小球共同描述了 PVCaps 分子，蓝色小点是液体水分子，水分子的氢原子被隐藏

Figure 5-4 Snapshots of the nucleation process with PVCaps. The pink balls and red networks are methane molecules and hydrate crystal, respectively. The cyan, red, white, and blue balls together describe the PVCaps molecules. And the blue points are liquid water molecules, where the hydrogen atoms of the water molecules are hidden

为了进一步理解上述现象，利用伞状抽样方法分别对 PVCaps 从水合物晶体界面迁移至溶液 (构型如图 5-2-d) 与从甲烷气泡界面迁移至溶液 (构型图如 5-2-e) 的自由能

分布进行了采样计算（详细计算细节见 5.2.2 小结）。如图 5-2-c 所示，当 PVCaps 从甲烷气泡上解吸附时所需要克服的自由能屏障约为~16 kcal/mol，远大于其从水合物晶体表面解吸附的势垒（~7 kcal/mol）。因此在整个水合物成核过程中，PVCaps 将优先吸附与甲烷气泡表面，而不是像传统的观点一样吸附于水合物晶核的界面上。

上述结果表明了 PVCaps 优先吸附于甲烷气泡表面而不是晶核界面，因此 PVCaps 必然产生了其他作用机制延缓了水合物的成核事件。由于考虑到 PVCaps 与甲烷气泡有着较强的相互作用，本研究推测水合物抑制剂可能影响甲烷分子从气泡向溶液中溶解过程。如图 5-5 对比了含（图 5-5-b）/不含（图 5-5-a）PVCaps 体系甲烷从气泡中溶解的数目与模拟时间的变化规律（其中含/不含 PVCaps 的体系分别进行了 7 次独立模拟实验，以获得统计规律）。可以发现甲烷溶解过程包含三个阶段：甲烷向未饱和溶液扩散阶段、成核诱导阶段、晶核生长阶段。对于不含 PVCaps 的体系，甲烷分子在第一阶段有着更快的溶解速率（约为 2 molecule/ns）。相比之下含 PVCaps 的体系，由于 PVCaps 吸附于气泡表面从而降低了第一阶段的溶解速率（约为 1 molecule/ns）。在第二个阶段中，对于 PVCaps 是否吸附于甲烷气泡表面，甲烷的溶解数目有着显著的差异。具体来说，在未含 PVCaps 的体系体现中，甲烷的溶解数目的波动范围相对较小但平局值较高（100~150，对应于摩尔分数 2.79%到 4.12%）。然而当 PVCaps 吸附于甲烷气泡后，甲烷的溶解数目降低至 75~130（对应摩尔分数为 2.11%~3.59%），且波动范围较宽。因此 PVCaps 对于甲烷气泡的吸附，直接导致了饱和溶解度的变化。

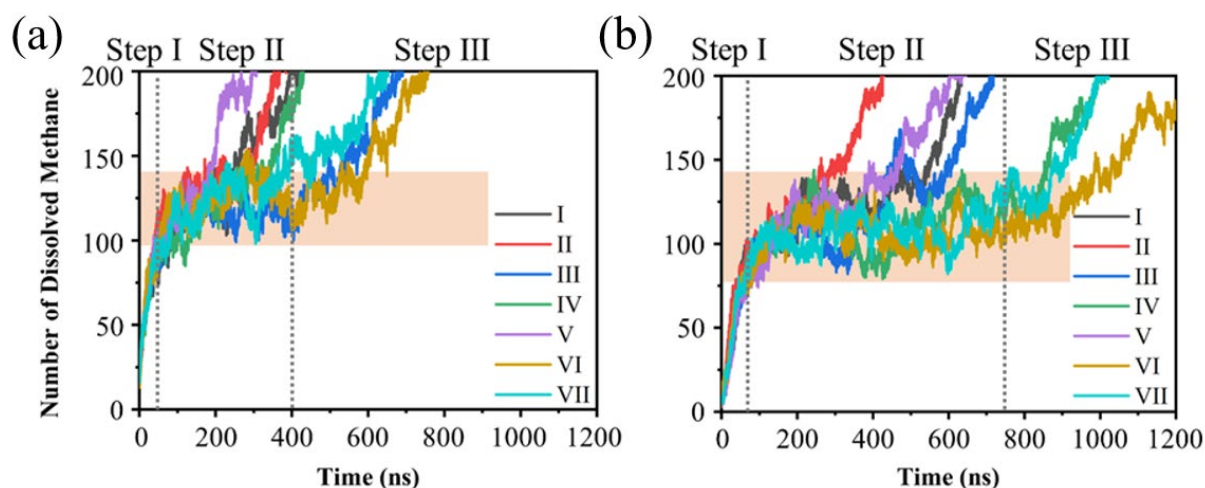


图 5-5 不含 PVCaps (a) 与含有 PVCaps (b) 系统中水溶液中溶解甲烷的量随着模拟时间的变化规律

Figure 5-5 The evolutions of the numbers of dissolved CH₄ in aqueous against with simulation time for systems (a) without and (b) with PVCaps

5.3.2 客体分子溶解对水合物成核的影响

上述结果展现了 PVCaps 加入对客体分子溶解度造成的影响，而客体分子溶解度的变化会对水合物造成何种影响将在本小节进行详细讨论。由于水合物成核的诱导时间具有随机性，分别对有无抑制剂体系进行 7 次独立的 MD 模拟，图 5-6 分别展现了两个体系中最大水合物晶核中的水分子数目随时间演变规律。其中黑色虚线代表水合物成核诱导时间结束阶段，该时刻通过当最大水合物晶核中的水分子数目发生快速增长作为判断依据，并且 14 次模拟结果的诱导时间长度被统计汇总在图 5-6-c 中。对于未含 PVCaps 的系统，诱导时间分布从 145~510 ns 不等，主要集中于发生在~300 ns 之前。当存在 PVCaps 的系统中，诱导时间跨度变得巨大，绝大部分集中在 400~914 ns 之间。因此，当加入 PVCaps 后，体系的甲烷饱和浓度发生了变化，并且延长水合物成核诱导时间（即，产生了明显的抑制效应）。与此同时，值得注意的是水合物成核诱导时间是随机的，仅通过单次的 MD 模拟难以揭示是否含有 PVCaps 对水合物的成核有着何种作用。因此对水合物添加剂的诱导时间测量研究许多进行反复多次的模拟进行比较评价。

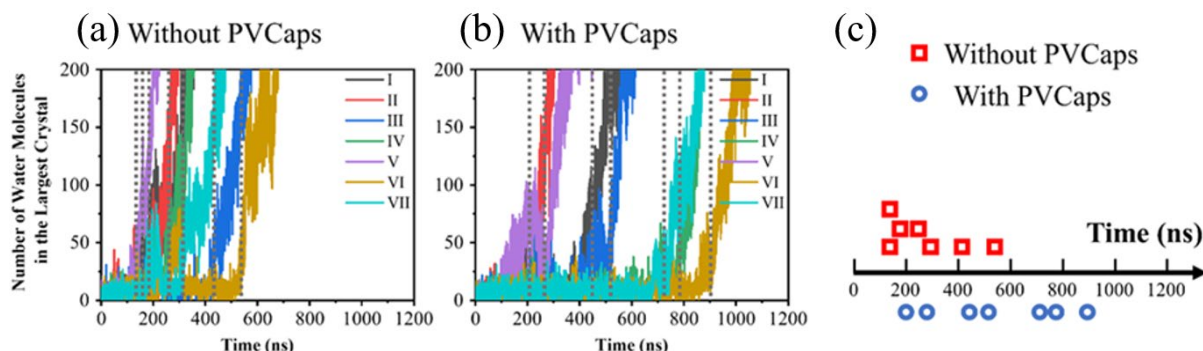


图 5-6 (a) 不含与 (b) 含 PVCaps 体系中水合物晶核中的水分子数目随着 MD 模拟时间的变化规律。(c) 14 组独立的 MD 模拟水合物成核诱导时间分布

Figure 5-6 Evolution of water numbers in hydrate crystal against with MD simulation times for systems (a) without and (b) with PVCaps; (c) the distributions of induction times of hydrate nucleation for 14 independent MD simulations

结合两个体系的甲烷饱和浓度与成核诱导时间差异的现象，并且客体分子溶解度是决定形成水合物晶胚的重要条件。因此，假设 n 个溶解甲烷在液相中聚集形成水合物预成核簇团（即，晶胚由 n 个甲烷组成），并且溶液中共溶解 N 个甲烷分子，因此可以将溶液系统划分为两个部分：① n 个溶解甲烷在水相聚集的区域；② $N-n$ 个溶解甲烷分散在水相中（非聚集区域）。若甲烷随机置于空间中，那么 n 个甲烷分子被分配至预成核簇团区域的概率可以利用二项分布进行描述： $P_0 = \sum_n \left(C_N^n \left(\frac{v_n}{v_{box}} \right)^n \left(1 - \frac{v_n}{v_{box}} \right)^{N-n} \right)$ ，其中

V_{box} 、 V_n 、 N 与 n 分别代表系统体积、预临界簇团的体积、饱和溶解甲烷数目与存在水合物晶胚中甲烷数目，并且 $\frac{V_n}{nV_{\text{box}}} \sim 0.00137364$ 。于是累计的水合物形成概率可以被描述为： $P_{i,\text{yes}} = 1 - (1 - P_0)^i$ ，其中 i 代表第 i 的独立帧数。而独立帧数与真实时间的关系为 $i = t_i / (0.1 \text{ ps})$ ，其中 t_i 为 MD 模拟的时间、0.1 ps 代表两帧之间速度自相关系数衰减至 0 所需要的时间（即无关时间的长度）。图 5-7 描述了依据上述公式计算出的水合物晶胚的形成概率（ P_f ），其中黑色与红色曲线分别模拟代表无 PVCaps 与有 PVCaps 的两种环境（不同的饱和甲烷浓度）。可以发现当 PVCaps 吸附于甲烷气泡后，需要更长的诱导时间来形成晶胚。具体来说，取 $P_f = 0.5$ 时，形成 6、8、12 个甲烷的水合物晶胚所需要的时间分别从 0.9 ns 增大到了 1.2 ns、20 ns 增大到 87 ns、130 ns 增大到 770 ns。

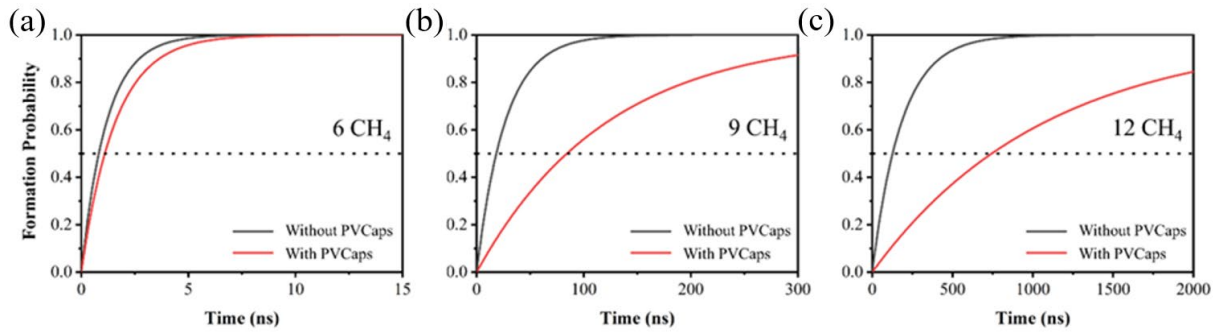


图 5-7 含有 (a) 6 个、(b) 9 个、(c) 12 甲烷的水合物晶胚形成概率（ P_f ）与 MD 模拟时间关系的计算值，其中红色曲线与黑色曲线分别代表 PVCaps 吸附后与为吸附的情形

Figure 5-7 The formation probabilities (P_f) of hydrate embryos containing (a) 6 (b) 9 and (c) 12 CH_4 molecules versus MD simulation times before (black curve) and after (red curve) adsorption of PVCap

为了进一步量化对水合物晶胚的成核生长几率（如图 5-8-a），向前流动采样方法（FFS）被采用统计晶核生长过程正向进行的反应几率（详细的计算细节见 5.2.3 小结），其中晶核的增长过程通过沿着晶核大小方向划分为 12 个不重叠的界面（ $\lambda_1 < \lambda_2 < \lambda_3 < \dots < \lambda_{12}$ ，即，对应于水合物晶核中的水分子数目 $25 < 35 < 46 < \dots < 220$ ）。 $P(\lambda_{k+1}|\lambda_k)$ 定义为晶核从界面 λ_k 演化至界面 λ_{k+1} 的几率，每个界面的采样总轨迹数目详见表 5-1。图 5-8-b 对比了有无 PVCaps 体系的成核反应先前流动概率 $P(\lambda_{k+1}|\lambda_k)$ ，可以发现当 PVCaps 作用于气泡界面时，成核反应在各个阶段的向前流动概率 $P(\lambda_{k+1}|\lambda_k)$ 大量减少。尤其是在界面 8（晶核含有 118 水分子），当抑制剂吸附在气泡表面后，成核反应的向前流动概率 $P(\lambda_9|\lambda_8)$ 从 0.8 减小到 0.5。含有 PVCaps 的系统有着更低的向前流动概率，这是因为甲烷气泡所受到 PVCaps 的影响难以及时为水合物晶胚提供稳定/增长所需的甲烷分子。如图 5-8 所

示, 当 PVCaps 吸附在甲烷气泡上时, 溶液中包含了更少的溶解甲烷, 因此水合物晶核在相同大小下更能以维持稳定。并且无论两个研究系统均在界面大于 10 后 ($k>10$), 向前流动概率 $P(\lambda_{k+1}|\lambda_k)$ 趋近于 1.0, 也就是水合物晶核当包含超过 158 个水分子后足以稳定并且几乎难以被观测到再次分解。为了估计从不同大小的晶胚 (λ_i) 形成稳定晶核的概率 $P_B(\lambda_k=12)$ 的概率 P_B , 其通过公式 $P_B(\lambda_i) = \prod_i^{12} P(\lambda_{k+1}|\lambda_k)$ 定义, 详细的计算结果如图 5-8-d, 并且含 PVCaps 的系统的 $P_B(\lambda_i)$ 的数值在水合物成核的整个阶段中都是最低的 (即, 水合物形成稳定晶核受到了 PVCaps 的抑制)。更重要的是在含 PVCaps 的系统下水合物的临界晶核大小为包含~120 个水分子 (即, $P_B \sim 0.5$ 处的晶核尺寸), 大于不包含 PVCaps 的体系 (~105 个水分子)。因此, PVCaps 吸附在甲烷气泡表面后增大了水合物的临界核尺寸, 从而需要更多的甲烷在水中聚集形成稳定的水合物晶核, 这进一步地增大了水合物成核的难度。

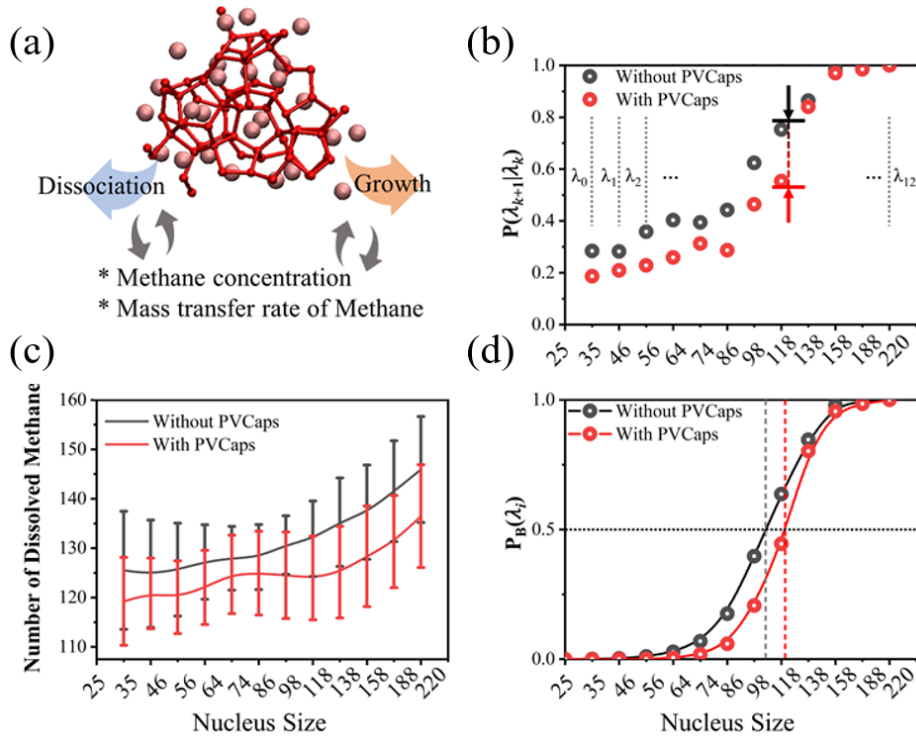


图 5-8 (a) 水合物晶体生长或解离示意图。(b) $P(\lambda_{k+1}|\lambda_k)$ 、(c) 溶液中溶解甲烷的数目与 (d) $P_B(\lambda_i)$ 对于有/无 PVCaps 体系中的 12 个重叠的窗口中的演变规律

Figure 5-8 (a) The sketch of growth or dissociation of hydrate crystals; (b) $P(\lambda_{k+1}|\lambda_k)$ and (c) numbers of dissolved CH_4 and (d) $P_B(\lambda_i)$ for systems with and without PVCap at 12 non-overlapping windows

5.3.3 水合物动力学抑制剂作用机制

以上主要阐述了当 PVCaps 吸附于甲烷气泡表面降低了水相中的甲烷溶解度产生的抑制机制，然而除此之外水合物动力学抑制剂被认为可以吸附于水合物表面产生抑制效果，或者扰乱水分子有序排列从而抑制成核，因此该小结将详细探讨下其他抑制机制的准确性与水合物动力学抑制剂的潜在评价手段。图 5-2 详细讨论了 PVCaps 对气泡表面的倾向性远大于水合物晶核表面，其次发现水合物最初的晶核形成的区域总是远离甲烷气泡，如图 5-9-a。由于 PVCaps 总是吸附于甲烷气泡表面，因此将更加难以出现初始水合物晶核与其发生接触的情况（更何况 PVCaps 吸附上晶核表面）。图 5-9-b 对所有 14 组 MD 模拟数据结果进行了统计，分别统计了甲烷气泡与初始水合物质心之间的距离，可以发现无论 PVCaps 是否添加两者之间的距离总是大于 22 Å。并且如图 5-3 所示，甲烷气泡的界面大致位于 12 Å，因此表明了水合物的初始晶核总是远离气-液体界面，这导致了 PVCaps 更加难以吸附至水合物晶核表明产生直接的相互作用，吸附晶核这种抑制机理并不十分可靠。

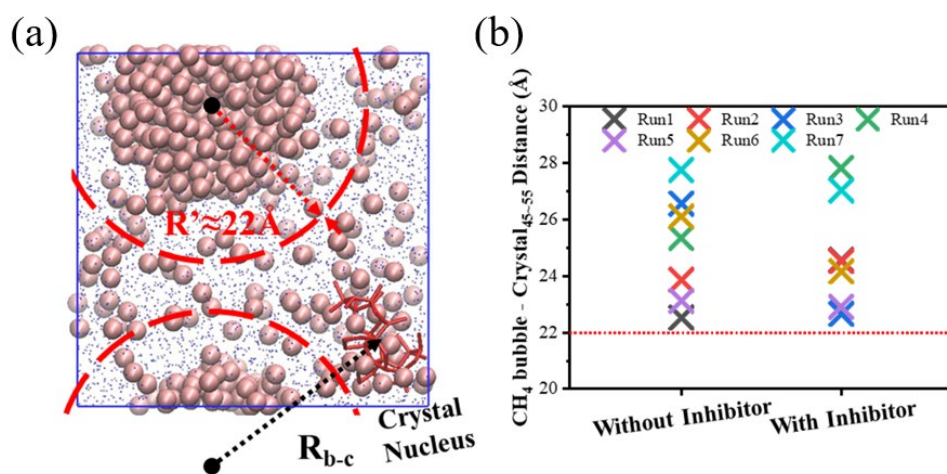


图 5-9 (a) 不含 PVCaps 系统中最初形成的水合物晶体（红色网状结构）从模拟轨迹中获取的示意图；(b) 在 14 组独立的 MD 模拟中，甲烷气泡质心与最初形成水合物晶核之间的距离分布图

Figure 5-9 (a) The initially formed hydrate crystal (red connected structure) for systems without PVCap, which is captured from simulation trajectory; (b) The distances distribution between the COM of CH_4 bubble and the initially formed hydrate nucleus in 14 independent MD simulations

其次水合物晶核总是在远离气泡表面的区域形成的主要原因与溶解甲烷的分布同样密切相关。如图 5-10 展现了沿甲烷气泡径向的甲烷/水摩尔分数比（黑色：无抑制剂、红色：含抑制剂），可以观测到在气-水界面趋向液相（约 15~22 Å）的区域，总是存在

着一个低甲烷浓度的“带”，而上文证实了甲烷浓度越低形成水合物晶胚的几率就越低，并且与溶液中~4%的摩尔分数与低甲烷浓度“带”的~2%相比，浓度下降了接近一倍，所以导致了水合物晶核不会产生于气液界面处的现象。

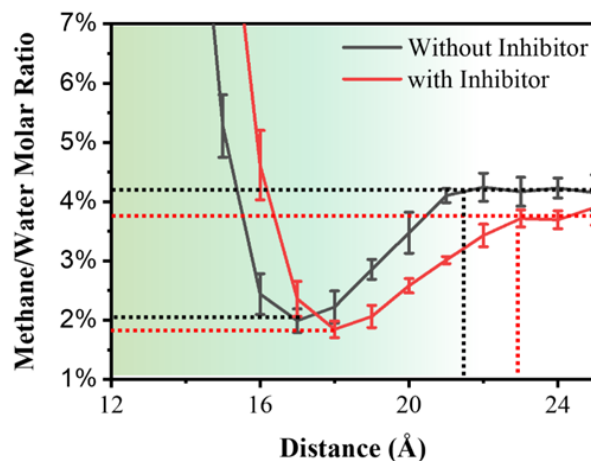


图 5-10 沿甲烷气泡径向的甲烷/水的摩尔分数比

Figure 5-10 The molar fraction ratio of methane/water along the radial direction of the methane bubble

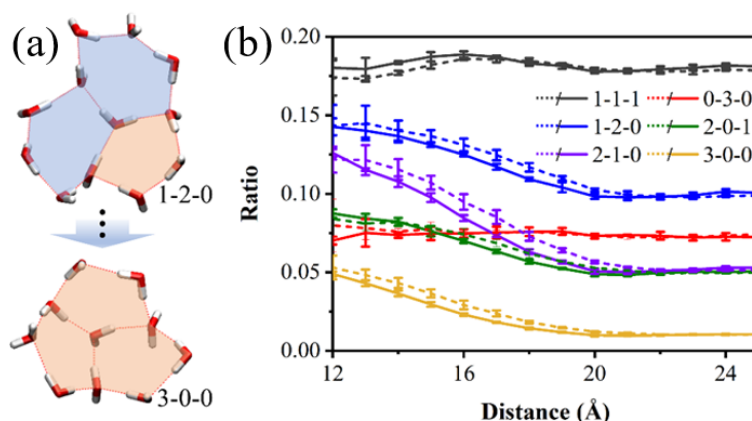


图 5-11 (a) 典型的 TWRA 的粒子：1-2-0 与 3-0-0；(b) 有（虚线）/无（实线）PVCaps 体系中各 TWRA 的出现比例沿着甲烷气泡径向分布规律图

Figure 5-11 (a) The examples of TWRA of 1-2-0 and 3-0-0; (b) The ratios of various TWRA along the radial direction of CH₄ bubble for systems with (dot curves) and without PVCap (solid curves)

其次，另一种可能的水合物抑制剂机理为扰乱水分子有序排列从而抑制成核，为了验证这种可能性，对三元水化聚集体（TWRA）在水相中的分布情况进行了统计分析。TWRA 描述了形成水合物成核过程中基础结构的演变，具体来说 TWRA 通过描述共用一个顶点的水分子的三个环结构（环结构种类有 5、6、7 元环）并被记作 $i-j-k$ （例如：3-0-0、2-1-0、1-2-0、0-2-1 等），其中 i 、 j 、 k 分别代表 5、6、7 元环的数目。图 5-11-

a 展现了 1-2-0 与 3-0-0 这两种关键的 TWRA。图 5-11-b 展现了两个系统中（有/无 PVCaps）沿着甲烷气泡径向方向各 TWRA 所占的比例，可以观测到无论是否添加 PVCaps，对水合物成核过程中的关键结构并未造成显著的影响。因此，水合物动力学抑制剂扰乱水分子有序排列这种抑制机理同样并不十分可靠。通过对上述前人提出的上述两种机理的验证，它们并不能作为水合物抑制剂发挥其抑制效应的关键，这进一步佐证了本研究提出的水合物动力学抑制剂吸附气泡机制、影响饱和甲烷浓度这一调控水合物的新机制。

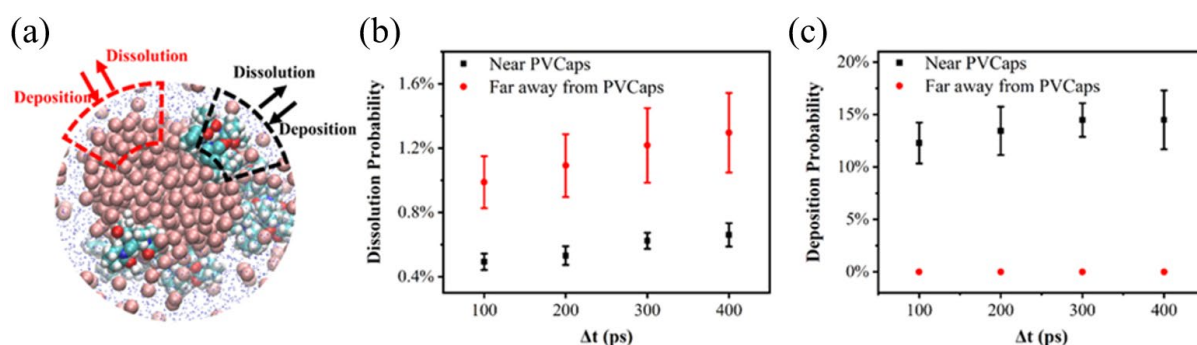


图 5-12 (a) PVCaps 附近（黑色框）与远离 PVCaps（红色框）在甲烷气泡界面附近的溶解概率计算示意图。界面附近甲烷的 (b) 溶解与 (c) 析出概率随着溶解/析出时间间隔的变化示意图
Figure 5-12 (a) the scheme of calculating dissolution probabilities of interfacial CH_4 that are near PVCap (black box) and far away from PVCap (red box); (b) the dissolution and (c) deposition probabilities of interfacial CH_4 along with the dissolving/deposition times

因此，水合物动力学抑制剂更加主要的作用机制应为：其吸附在甲烷气泡表面影响了甲烷分子向溶液中释放，然而为了形成水合物临界核，最初形成的水合物晶胚则需要从溶液中捕获吸附溶解的甲烷分子。在 PVCaps 吸附在甲烷气泡上，一方面更低的甲烷饱和溶解度降低了形成水合物晶胚的几率（即，增大了其溶液中的溶解甲烷聚集形成晶胚的难度）；另一方面当溶解甲烷持续消耗被用于水合物晶胚生长时，维持溶液中甲烷的浓度需要从甲烷气泡中进行及时补偿，然而由于抑制剂的吸附，这种补偿过程变得困难。图 5-12-b 对比了甲烷气泡界面靠近（黑色点）/远离（红色点）PVCaps 的甲烷分子的溶解概率，通过计算单位时间下（ Δt ）在研究区域内的甲烷分子溶解到溶液中占该区域总甲烷数目的比例获得（示意图如图 5-12-a）。首先，随着时间间隔的增大溶解几率增大，更重要的是靠近 PVCaps 区域内的界面甲烷溶解几率总是远低于远离 PVCaps 区域，这表明了 PVCaps 对甲烷向溶液中的传质有着极强的抑制能力。除此之外，界面甲烷溶液中游离的溶解甲烷被吸收回甲烷气泡的几率（溶解的反向过程）同样被统计，如

图 5-12-c。可以观测到相对于气水界面（远离 PVCaps，红色点），PVCaps 吸附的区域甲烷析出进入气泡的比例（黑色点）显著增大。总得来说，PVCaps 通过吸引甲烷分子可以减少/减缓气泡的溶解，这不仅阻碍了甲烷从气泡向溶液中传质的过程，并且降低了甲烷从溶液中向水合物晶胚中转移的几率。

由于甲烷的传质在气泡→溶液→晶胚的两个阶段都受到 PVCaps 的抑制，含 PVCaps 的体系中水合物晶胚的增长更频繁地受到了中断，从而抑制临界核的形成。如图 5-13 所示，从 MD 模拟中获取的典型构型图可以看出，由于溶液中缺乏甲烷分子，水合物晶胚难以进一步发育形成更大的晶核，而是最终解离分解进入液相。

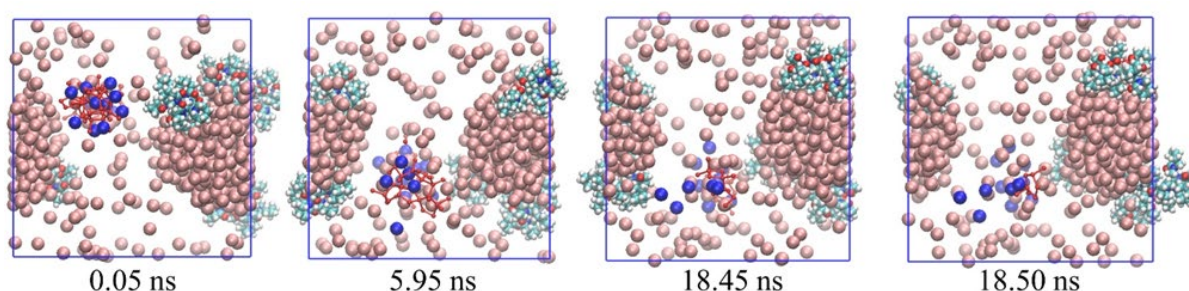


图 5-13 MD 模拟过程中典型水合物晶胚分解过程构型图

Figure 5-13 The typical snapshots taken from MD simulations, which shows the dissociation process of the formed hydrate embryo

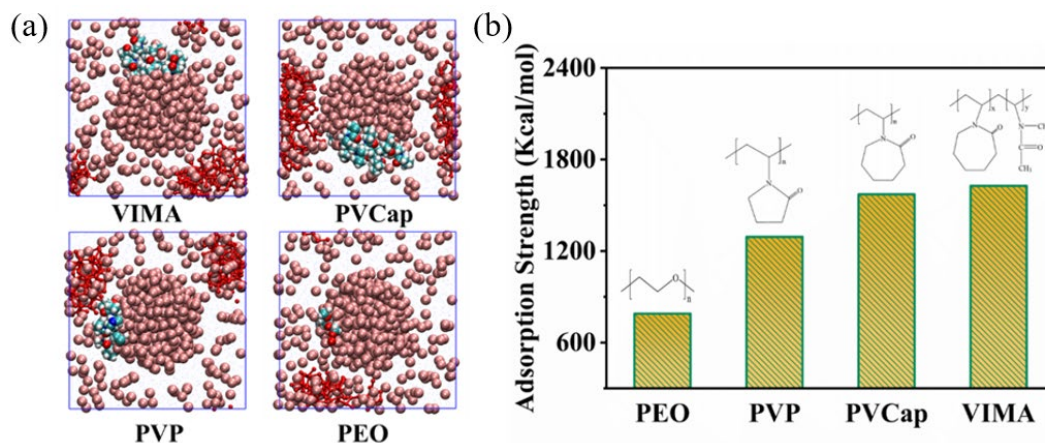


图 5-14 (a) 四种典型的水合物动力学抑制剂吸附于气泡表面的 MD 构型图；(b) 不同水合物动力学抑制剂与甲烷气泡的吸附能

Figure 5-14 (a) The typical snapshots taken from MD simulations, which shows the adsorption of KHIs on CH₄ bubble; (b) The adsorption energies of various KHIs with CH₄ bubble.

因此，上述结果表明，PVCaps 在甲烷气泡表面的吸附是决定 PVCaps 抑制效果的关键因素。为了验证这一现象是否适用于其他典型的水合物动力学抑制剂，又选择了 PEO、PVP、VIMA 这三种水合物动力学抑制剂进行了 MD 模拟。如图 5-14 所示，与 PVCaps

类似，这些水合物动力学抑制剂在水合物成核过程中均吸附与甲烷气泡表面。根据实验与理论研究，这些水合物动力学抑制剂的抑制性能为： $\text{PEO} < \text{PVP} < \text{PVCap} < \text{VIMA}$ ，这一顺序与它们在甲烷气泡表面的吸附强度保持一致（如图 5-14-b），因此进一步证实了水合物动力学抑制剂与甲烷气泡的相互作用强弱是水合物抑制剂的关键影响因素。水合物动力学抑制剂与甲烷气泡的相互作用强度可以作为未来研究中针对水合物动力学抑制剂的高效筛选与设计标准。

5.4 本章小结

在本章研究中，基于微秒级的 MD 模拟轨迹，通过对比了客体分子浓度变化对水合物成核的影响，研究了 PVCaps 对水合物成核的抑制机制。MD 的结果表明 PVCaps 能够显著增加水合物的成核诱导时间。以往的水合物动力学抑制剂的抑制机制是吸附于水合物晶体表面、或在水相中扰乱水分子结构使其难以形成水合物笼状结构来抑制水合物的成核，然而本研究结果发现 PVCaps 更倾向于吸附在甲烷气泡表面，并且对水合物成核过程中的关键结构几乎没有影响。因此在本文提出了一种新的抑制机制：抑制剂的抑制能力与其在客体分子气泡表面的吸附强度正相关。具体来说，PVCaps 的吸附减缓了甲烷气泡的溶解，并导致了以下两种变化：（1）降低了甲烷在水相中的饱和溶解度，从而大大降低了溶解甲烷发生聚集形成水合物晶胚的概率；（2）减慢了气泡→水相→晶胚两个阶段中的甲烷传质能力，从而延缓了水合物晶胚的进一步增长成核。由于受到 PVCaps 影响，水合物晶胚的生成与增长都受到了延迟，在含有 PVCaps 的体系中水合物成核的诱导时间延长、临界核尺寸增大。并且这种新机制同样适用于其他典型的水合物动力学抑制剂，因此水合物动力学抑制剂与甲烷气泡之间的相互作用强度可以被更加高效、正确地解释各种抑制剂的抑制效率： $\text{PEO} < \text{PVP} < \text{PVCap} < \text{VIMA}$ 。总得来说，水合物抑制剂与客体分子气泡的相互作用在水合物抑制过程中起到了至关重要的作用，这同样可以作为未来通过理论计算方法更为高效地筛选与设计水合物动力学抑制剂的评价指标。

第6章 结论与展望

由于水合物成核在诸多科学领域有着重要的研究意义，高效调控、准确预测水合物成核是这些水合物科学领域的核心诉求，因此准确的水合物成核理论模型是至关重要的。本文从“水合物成核事件是否满足经典成核理论模型”这一科学问题出发，使用分子动力学模拟以及结合了诸多先进的计算方法，对天然气水合物成核机制进行了详细的理论研究。开发了可进化的水合物识别新方法、完善了水合物非经典成核机制、揭示了水合物促进剂与抑制剂之间的关系，探索了调控水合物成核的新机制。本论文的主要创造性工作归纳如下：

(1) 水合物晶核识别算法作为理论计算中表征、观测成核细节的重要手段（反应坐标）。然而当前大多识别算法旨在区分液相与标准晶相，而不是成核过程，这不利于观测研究水合物的非经典成核现象。为了解决上述水合物成核反应坐标精度不足的困境，本文开发了可进化的 GA-GENE-OP 反应坐标框架（晶核识别算法优化框架）。GENE-OP 通过将体系中各种可能出现的微观结构（Mi）隐射编码为 0/1，以构成二进制字符串作为一种拟态“基因”的形式。并利用 aimless shooting 采样的数据样本、最大似然估计评价方法与遗传算法（GA）对 GENE-OP 进行优化。本文共利用了~4,000 条 MD 轨迹，评价~304,000 种不同 GENE-OP，进行了上千次的进化获得了精确的水合物晶核识别算法。GENE-OP 在晶核大小与形貌为反应坐标下表现出了最优秀的评分值（相比于其他现有的 OP），并且能够清晰地区分过渡态前后两个状态。这主要归功于 GENE-OP 能够准确地描述晶核内部稳定的结构，因而能够准确地捕捉到晶核本真的形貌信息。该晶核识别算法框架能够被扩展应用于其他成核领域，帮助研究者分析各种复杂的成核事件。

(2) 利用上述开发的高精度的水合物晶核识别算法 GENE-OP，对水合物成核自由能面进行了扫描，并且采用多种 OP 对观测到的水合物成核现象进行了验证。研究表明在较强环境驱动条件下水合物成核事件中存在诸多非经典成核现象：多步成核、非球状与球状成核路径相互竞争（两条路径的临界核大小与自由能势垒相近）等。这些非经典成核现象的成因：①通过对晶核内部微结构的统计表明水合物晶核中各结构的占比随着晶核的大小、形貌一同改变，导致了存在多个亚稳定的无定形晶核状态，造成了需要多步转化成核现象的产生；②非球状晶核带来了更大的单位表面甲烷与水分子的碰撞（黏附）频率，从而促进了水合物晶体关键结构的产生与水合物成核过程，非球状晶核通过

这种方式补偿了非球化带来的表面与体积项自由能的阻碍。因此，为了完善成核理论对水合物成核事件的描述，关于晶核单位表面碰撞频率对成核的贡献需要考虑在内，并且单位体积的液-晶相自由能差值需同时与晶核大小与形貌进行关联。总而言之，该研究不仅有助于量化/预测水合物成核的动力学性质，而且验证了 GA-GENE-OP 框架的可靠性，并有望被应用推广于其他成核事件。

(3) 客体分子性质对水合物成核的影响同样是至关重要的，并且有助于理解水合物成核调控化学剂的作用机制。本文通过以甲烷分子为模板构造理想客体分子、调控客体分子浓度的等方式，研究表明水合物成核能力受到客体分子极性与溶解度的共同作用。其中客体分子的溶解度对水合物成核总是发挥着积极作用，在客体分子极性达到临界状态前，溶解度对水合物成核的贡献占主导地位。而在相同浓度下，随着客体分子极性的增大，成核能力先略微提高随后下降转变为抑制作用。这是由于强极性客体分子迫使晶核表面产生了过多的非水合物结构，增强了客体分子的逃逸能力（促进分解）。因此在客体分子溶解度与极性的竞争作用下，出现了客体分子临界极性的现象，当客体分子极性小于临界值时为促进成核剂，大于时则转变为成核抑制剂。总得来说，本文建立了水合物促进剂至水合物抑制剂之间转变的联系。

(4) 由于客体分子浓度的重要性，本文推测了控制客体分子浓度或传质能力是水合物动力学抑制剂的本质作用机制。研究发现抑制剂的抑制能力与其在客体分子气泡表面的吸附强度正相关。当客体分子饱和浓度降低（向溶液中传质能力降低）时，水合物成核的诱导时间延长、临界核尺寸将增大。并且水合物动力学抑制剂更倾向于吸附在气泡表面而不是水合物颗粒表面。通过对比抑制剂与客体分子气泡的相互作用强度，能够正确地解释各种抑制剂抑制效率的区别，因此其可以作为理论计算方法高效筛选与设计水合物动力学抑制剂的评价指标。

今后还应在以下几个方面继续深入研究：

(1) 关于成核反应坐标设计与优化：尽管本文提出了可进化的 GA-GENE-OP 框架，可以用来构造搜寻精确的成核反应坐标，但是当前 GA-GENE-OP 框架的优化模块是基于单过渡态开发的，而提高复杂的多步成核的反应坐标精度需同时对多个过渡态同时进行优化，因此是需要进一步改进的。本文认为有以下两种改进策略：①对构造最大似然估计的方程进行修改，添加多个惩罚奖励项来同时拟合多个状态；②构造以机器学习为内核的 OP，利用其高效的多分类问题处理能力来识别多个成核反应状态。其次基于这

种路径采样方法的反应坐标优化需要大量的轨迹样本，因此如何改进优化 *aimless shooting* 采样，或者开发更高效的采样算法也将是一个十分重要的研究课题。

(2) 关于在真实的温压环境下进行水合物成核反应采样：本文花费了极其大量的计算资源对水合物成核过程进行了路径采样研究，但是仍采样用了较低的温度与较高的压力（强驱动）来加速水合物成核反应过程。这是由于水合物成核是一类稀有事件，需要较长的时间来跨越过渡态，接近真实的环境驱动难以在有限的计算时间尺度（几微秒）下完成（而实验中观测的时间尺度在小时量级）。因此，当前的计算模拟工作还难以与实验测量结果很好地对接，因此“如何对水合物成核反应在真实的温压环境下进行高效地计算模拟采样”是今后研究中的一个重点课题。

(3) 关于水合物成核调控化学剂的理论设计与实验评价：高效地调控水合物成核事件对于水合物科学是至关重要的，而进行常规的理论评价水合物添加剂是十分耗费计算资源（测量统计水合物成核诱导时间）。因此本文通过大量的计算采样，确定了决定水合物添加剂性能的主要作用因素。因此在今后的研究中，可以依据这些关键的理论评价指标，对水合物添加剂进行高通量的理论计算，形成大样本的数据库。并可以利用分子指纹、遗传算法等技术批量设计符合“设计”指标的新型添加剂分子，并结合实验合成、评价，完善水合物添加剂的高效设计与应用。

参考文献

- [1] E. D. Sloan Jr, C. A. Koh. Clathrate hydrates of natural gases[M]. Boca Raton: CRC press, 2007.
- [2] E. D. Sloan. Fundamental principles and applications of natural gas hydrates[J]. Nature, 2003, 426(6964): 353-359.
- [3] J. B. Klauda, S. I. Sandler. Global distribution of methane hydrate in ocean sediment[J]. Energy & Fuels, 2005, 19(2): 459-470.
- [4] 刘昌岭, 孟庆国, 李承峰, 等. 南海北部陆坡天然气水合物及其赋存沉积物特征[J]. 地学前缘, 2017, 24(04): 41-50.
- [5] 宁伏龙, 梁金强, 吴能友, 等. 中国天然气水合物赋存特征[J]. 天然气工业, 2020, 40(08): 204-227.
- [6] Z. R. Chong, S. H. B. Yang, P. Babu, et al. Review of natural gas hydrates as an energy resource: Prospects and challenges[J]. Applied Energy, 2016, 162: 1633-1652.
- [7] X. S. Li, C. G. Xu, Y. Zhang, et al. Investigation into gas production from natural gas hydrate: A review[J]. Applied Energy, 2016, 172: 286-322.
- [8] 刘昌岭, 李彦龙, 孙建业, 等. 天然气水合物试采:从实验模拟到场地实施[J]. 海洋地质与第四纪地质, 2017, 37(05): 12-26.
- [9] 吴能友, 黄丽, 胡高伟, 等. 海域天然气水合物开采的地质控制因素和科学挑战[J]. 海洋地质与第四纪地质, 2017, 37(05): 1-11.
- [10] N. Daraboina, S. Pachitsas, N. Von Solms. Natural gas hydrate formation and inhibition in gas/crude oil/aqueous systems[J]. Fuel, 2015, 148: 186-190.
- [11] M. A. Kelland. A review of kinetic hydrate inhibitors from an environmental perspective[J]. Energy & Fuels, 2018, 32(12): 12001-12012.
- [12] M. A. Kelland. History of the development of low dosage hydrate inhibitors[J]. Energy & Fuels, 2006, 20(3): 825-847.
- [13] J. L. Creek. Efficient hydrate plug prevention[J]. Energy & Fuels, 2012, 26(7): 4112-4116.
- [14] G. Bhattacharjee, P. Linga. Amino acids as kinetic promoters for gas hydrate applications: A mini review[J]. Energy & Fuels, 2021, 35(9): 7553-7571.

-
- [15] T. He, Z. R. Chong, J. Zheng, et al. LNG cold energy utilization: Prospects and challenges[J]. *Energy*, 2019, 170: 557-568.
- [16] C. A. Koh. Towards a fundamental understanding of natural gas hydrates[J]. *Chemical Society Reviews*, 2002, 31(3): 157-167.
- [17] D. Y. Koh, H. Kang, H. Lee. Multiple guest occupancy in clathrate hydrates and its significance in hydrogen storage[J]. *Chemical Communications*, 2013, 49(60): 6782-6784.
- [18] H. P. Veluswamy, A. J. H. Wong, P. Babu, et al. Rapid methane hydrate formation to develop a cost effective large scale energy storage system[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2016, 290: 161-173.
- [19] H. P. Veluswamy, A. Kumar, Y. Seo, et al. A review of solidified natural gas (SNG) technology for gas storage via clathrate hydrates[J]. *Applied Energy*, 2018, 216: 262-285.
- [20] X. S. Li, C. G. Xu, Z. Y. Chen, et al. Hydrate-based pre-combustion carbon dioxide capture process in the system with tetra-n-butyl ammonium bromide solution in the presence of cyclopentane[J]. *Energy*, 2011, 36(3): 1394-1403.
- [21] A. Hassanpouryouzband, E. Joonaki, M. Vasheghani Farahani, et al. Gas hydrates in sustainable chemistry[J]. *Chemical Society Reviews*, 2020, 49(15): 5225-5309.
- [22] G. Bhattacharjee, M. N. Goh, S. E. K. Arumuganainar, et al. Ultra-rapid uptake and the highly stable storage of methane as combustible ice[J]. *Energy & Environmental Science*, 2020, 13(12): 4946-4961.
- [23] K. Inkong, H. P. Veluswamy, P. Rangsunvigit, et al. Innovative approach to enhance the methane hydrate formation at near-ambient temperature and moderate pressure for gas storage applications[J]. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 2019, 58(49): 22178-22192.
- [24] P. Babu, P. Linga, R. Kumar, et al. A review of the hydrate based gas separation (HBGS) process for carbon dioxide pre-combustion capture[J]. *Energy*, 2015, 85: 261-279.
- [25] Y. S. Yu, X. Zhang, J. W. Liu, et al. Natural gas hydrate resources and hydrate technologies: A review and analysis of the associated energy and global warming challenges[J]. *Energy & Environmental Science*, 2021, 14(11): 5611-5668.
- [26] J. Zheng, Z. R. Chong, M. F. Qureshi, et al. Carbon dioxide sequestration via gas hydrates:

- A potential pathway toward decarbonization[J]. *Energy & Fuels*, 2020, 34(9): 10529-10546.
- [27] K. C. Kang, P. Linga, K. N. Park, et al. Seawater desalination by gas hydrate process and removal characteristics of dissolved ions (Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , B^{3+} , Cl^- , SO_4^{2-})[J]. *Desalination*, 2014, 353: 84-90.
- [28] K. N. Park, S. Y. Hong, J. W. Lee, et al. A new apparatus for seawater desalination by gas hydrate process and removal characteristics of dissolved minerals (Na^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , K^+ , B^{3+})[J]. *Desalination*, 2011, 274(1): 91-96.
- [29] J. Lee, K. S. Kim, Y. Seo. Thermodynamic, structural, and kinetic studies of cyclopentane + CO_2 hydrates: Applications for desalination and CO_2 capture[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2019, 375: 121974.
- [30] P. Babu, A. Nambiar, T. He, et al. A review of clathrate hydrate based desalination to strengthen energy–water nexus[J]. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 2018, 6(7): 8093-8107.
- [31] Y. S. Yu, C. G. Xu, X. S. Li. Evaluation of CO_2 hydrate formation from mixture of graphite nanoparticle and sodium dodecyl benzene sulfonate[J]. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 2018, 59: 64-69.
- [32] A. Kumar, G. Bhattacharjee, B. D. Kulkarni, et al. Role of surfactants in promoting gas hydrate formation[J]. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 2015, 54(49): 12217-12232.
- [33] Y. H. Sohn, Y. Seo. Effect of monoethylene glycol and kinetic hydrate inhibitor on hydrate blockage formation during cold restart operation[J]. *Chemical Engineering Science*, 2017, 168: 444-455.
- [34] M. S. Kamal, I. A. Hussein, A. S. Sultan, et al. Application of various water soluble polymers in gas hydrate inhibition[J]. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 2016, 60: 206-225.
- [35] G. J. Guo, Z. Zhang. Open questions on methane hydrate nucleation[J]. *Communications Chemistry*, 2021, 4(1): 102.
- [36] W. Ke, T. M. Svartaas, D. Chen. A review of gas hydrate nucleation theories and growth models[J]. *Journal of Natural Gas Science and Engineering*, 2019, 61: 169-196.

- [37] M. Khurana, Z. Yin, P. Linga. A review of clathrate hydrate nucleation[J]. ACS Sustainable Chemistry & Engineering, 2017, 5(12): 11176-11203.
- [38] P. Warriar, M. N. Khan, V. Srivastava, et al. Overview: Nucleation of clathrate hydrates[J]. The Journal of Chemical Physics, 2016, 145(21): 211705.
- [39] G. C. Sosso, J. Chen, S. J. Cox, et al. Crystal nucleation in liquids: Open questions and future challenges in molecular dynamics simulations[J]. Chemical Reviews, 2016, 116(12): 7078-7116.
- [40] H. Vehkamäki. Classical nucleation theory[M]/Nucleation theory. Dordrecht: Springer Netherlands, 2012: 17-41.
- [41] H. Vehkamäki. Classical nucleation theory in multicomponent systems[M]. Berlin Heidelberg: Springer Science & Business Media, 2006.
- [42] G. Bai, D. Gao, Z. Liu, et al. Probing the critical nucleus size for ice formation with graphene oxide nanosheets[J]. Nature, 2019, 576(7787): 437-441.
- [43] D. Gebauer, M. Kellermeier, J. D. Gale, et al. Pre-nucleation clusters as solute precursors in crystallisation[J]. Chemical Society Reviews, 2014, 43(7): 2348-2371.
- [44] D. Zahn. Thermodynamics and kinetics of prenucleation clusters, classical and non-classical nucleation[J]. ChemPhysChem, 2015, 16(10): 2069-2075.
- [45] P. G. Vekilov. The two-step mechanism of nucleation of crystals in solution[J]. Nanoscale, 2010, 2(11): 2346-2357.
- [46] J. De Yoreo. More than one pathway[J]. Nature Materials, 2013, 12(4): 284-285.
- [47] H. J. Schöpe, G. Bryant, W. van Megen. Two-step crystallization kinetics in colloidal hard-sphere systems[J]. Physical Review Letters, 2006, 96(17): 175701.
- [48] H. J. Schöpe, G. Bryant, W. Van Megen. Effect of polydispersity on the crystallization kinetics of suspensions of colloidal hard spheres when approaching the glass transition[J]. The Journal of Chemical Physics, 2007, 127(8): 084505.
- [49] P. S. Francis, S. Martin, G. Bryant, et al. A bragg scattering spectrometer for studying crystallization of colloidal suspensions[J]. Review of Scientific Instruments, 2002, 73(11): 3878-3884.
- [50] H. Wang, H. Gould, W. Klein. Homogeneous and heterogeneous nucleation of lennard-

- jones liquids[J]. *Physical Review E*, 2007, 76(3): 031604.
- [51] D. Moroni, P. R. Ten Wolde, P. G. Bolhuis. Interplay between structure and size in a critical crystal nucleus[J]. *Physical Review Letters*, 2005, 94(23): 235703.
- [52] F. Trudu, D. Donadio, M. Parrinello. Freezing of a lennard-jones fluid: From nucleation to spinodal regime[J]. *Physical Review Letters*, 2006, 97(10): 105701.
- [53] H. E. A. Huitema, J. P. van der Eerden, J. J. M. Janssen, et al. Thermodynamics and kinetics of homogeneous crystal nucleation studied by computer simulation[J]. *Physical Review B*, 2000, 62(22): 14690-14702.
- [54] M. Salvalaglio, M. Mazzotti, M. Parrinello. Urea homogeneous nucleation mechanism is solvent dependent[J]. *Faraday Discussions*, 2015, 179(0): 291-307.
- [55] M. Salvalaglio, C. Perego, F. Giberti, et al. Molecular-dynamics simulations of urea nucleation from aqueous solution[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2015, 112(1): E6-E14.
- [56] D. Chakraborty, G. N. Patey. How crystals nucleate and grow in aqueous NaCl solution[J]. *The Journal of Physical Chemistry Letters*, 2013, 4(4): 573-578.
- [57] D. Chakraborty, G. N. Patey. Evidence that crystal nucleation in aqueous nacl solution occurs by the two-step mechanism[J]. *Chemical Physics Letters*, 2013, 587: 25-29.
- [58] W. Pan, A. B. Kolomeisky, P. G. Vekilov. Nucleation of ordered solid phases of proteins via a disordered high-density state: Phenomenological approach[J]. *The Journal of Chemical Physics*, 2005, 122(17): 174905.
- [59] P. J. Metaxas, V. W. S. Lim, C. Booth, et al. Gas hydrate formation probability distributions: Induction times, rates of nucleation and growth[J]. *Fuel*, 2019, 252: 448-457.
- [60] V. W. S. Lim, P. J. Metaxas, P. L. Stanwix, et al. Gas hydrate formation probability and growth rate as a function of kinetic hydrate inhibitor (KHI) concentration[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2020, 388: 124177.
- [61] L. C. Jacobson, W. Hujo, V. Molinero. Amorphous precursors in the nucleation of clathrate hydrates[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2010, 132(33): 11806-11811.
- [62] J. Vatamanu, P. G. Kusalik. Observation of two-step nucleation in methane hydrates[J]. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2010, 12(45): 15065-15072.

- [63] R. J. Allen, C. Valeriani, P. Rein Ten Wolde. Forward flux sampling for rare event simulations[J]. *Journal of Physics: Condensed Matter*, 2009, 21(46): 463102.
- [64] C. Dellago, P. G. Bolhuis, P. L. Geissler. Transition path sampling[J]. *Advances in Chemical Physics*, 2002, 123: 1-78.
- [65] T. S. Van Erp, P. G. Bolhuis. Elaborating transition interface sampling methods[J]. *Journal of Computational Physics*, 2005, 205(1): 157-181.
- [66] R. P. Sear. The non-classical nucleation of crystals: Microscopic mechanisms and applications to molecular crystals, ice and calcium carbonate[J]. *International Materials Reviews*, 2012, 57(6): 328-356.
- [67] V. G. Baidakov, A. O. Tipeev. Crystal nucleation and the solid-liquid interfacial free energy[J]. *The Journal of Chemical Physics*, 2012, 136(7): 074510.
- [68] J. D. Hoffman. Thermodynamic driving force in nucleation and growth processes[J]. *The Journal of Chemical Physics*, 1958, 29(5): 1192-1193.
- [69] S. Auer, D. Frenkel. Prediction of absolute crystal-nucleation rate in hard-sphere colloids[J]. *Nature*, 2001, 409(6823): 1020-1023.
- [70] J. W. P. Schmelzer. On the determination of the kinetic pre-factor in classical nucleation theory[J]. *Journal of Non-Crystalline Solids*, 2010, 356(52): 2901-2907.
- [71] H. Vehkamäki, A. Määttänen, A. Lauri, et al. Technical note: The heterogeneous zeldovich factor[J]. *Atmospheric Chemistry and Physics*, 2007, 7(2): 309-313.
- [72] P. Wette, H. J. Schöpe. Nucleation kinetics in deionized charged colloidal model systems: A quantitative study by means of classical nucleation theory[J]. *Physical Review E*, 2007, 75(5): 051405.
- [73] S. Angioletti-Uberti, M. Ceriotti, P. D. Lee, et al. Solid-liquid interface free energy through metadynamics simulations[J]. *Physical Review B*, 2010, 81(12): 125416.
- [74] R. L. Davidchack, R. Handel, J. Anwar, et al. Ice Ih-water interfacial free energy of simple water models with full electrostatic interactions[J]. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 2012, 8(7): 2383-2390.
- [75] M. N. Joswiak, N. Duff, M. F. Doherty, et al. Size-dependent surface free energy and tolman-corrected droplet nucleation of tip4p/2005 water[J]. *The Journal of Physical*

- Chemistry Letters, 2013, 4(24): 4267-4272.
- [76] Q. Hu, M. H. Nielsen, C. L. Freeman, et al. The thermodynamics of calcite nucleation at organic interfaces: Classical vs. Non-classical pathways[J]. Faraday Discussions, 2012, 159(0): 509-523.
- [77] K. Z. Takahashi, T. Aoyagi, J. I. Fukuda. Multistep nucleation of anisotropic molecules[J]. Nature Communications, 2021, 12(1): 5278.
- [78] M. Bonomi, A. Barducci, M. Parrinello. Reconstructing the equilibrium boltzmann distribution from well-tempered metadynamics[J]. Journal of Computational Chemistry, 2009, 30(11): 1615-1621.
- [79] C. Li, Z. Liu, E. C. Goonetilleke, et al. Temperature-dependent kinetic pathways of heterogeneous ice nucleation competing between classical and non-classical nucleation[J]. Nature Communications, 2021, 12(1): 4954.
- [80] U. Gasser, E. R. Weeks, A. Schofield, et al. Real-space imaging of nucleation and growth in colloidal crystallization[J]. Science, 2001, 292(5515): 258-262.
- [81] A. D. Dinsmore, E. R. Weeks, V. Prasad, et al. Three-dimensional confocal microscopy of colloids[J]. Applied Optics, 2001, 40(24): 4152-4159.
- [82] D. L. Gard. Organization, nucleation, and acetylation of microtubules in xenopus laevis oocytes: A study by confocal immunofluorescence microscopy[J]. Developmental Biology, 1991, 143(2): 346-362.
- [83] M. Sleutel, J. Lutsko, A. E. S. Van Driessche, et al. Observing classical nucleation theory at work by monitoring phase transitions with molecular precision[J]. Nature Communications, 2014, 5(1): 5598.
- [84] K. Harano, T. Homma, Y. Niimi, et al. Heterogeneous nucleation of organic crystals mediated by single-molecule templates[J]. Nature Materials, 2012, 11(10): 877-881.
- [85] E. Nakamura. Movies of molecular motions and reactions: The single-molecule, real-time transmission electron microscope imaging technique[J]. Angewandte Chemie International Edition, 2013, 52(1): 236-252.
- [86] S. Y. Chung, Y. M. Kim, J. G. Kim, et al. Multiphase transformation and ostwald's rule of stages during crystallization of a metal phosphate[J]. Nature Physics, 2009, 5(1): 68-73.

- [87] E. M. Pouget, P. H. H. Bomans, J. A. C. M. Goos, et al. The initial stages of template-controlled CaCO_3 formation revealed by Cryo-tem[J]. *Science*, 2009, 323(5920): 1455-1458.
- [88] M. H. Nielsen, S. Aloni, J. J. De Yoreo. In situ tem imaging of CaCO_3 nucleation reveals coexistence of direct and indirect pathways[J]. *Science*, 2014, 345(6201): 1158-1162.
- [89] J. Baumgartner, A. Dey, P. H. H. Bomans, et al. Nucleation and growth of magnetite from solution[J]. *Nature Materials*, 2013, 12(4): 310-314.
- [90] O. Regev. Nucleation events during the synthesis of mesoporous materials using liquid crystalline templating[J]. *Langmuir*, 1996, 12(20): 4940-4944.
- [91] J. A. Sellberg, C. Huang, T. A. McQueen, et al. Ultrafast X-ray probing of water structure below the homogeneous ice nucleation temperature[J]. *Nature*, 2014, 510(7505): 381-384.
- [92] H. Laksmono, T. A. McQueen, J. A. Sellberg, et al. Anomalous behavior of the homogeneous ice nucleation rate in “no-man’s land”[J]. *The Journal of Physical Chemistry Letters*, 2015, 6(14): 2826-2832.
- [93] S. Bauerecker, P. Ulbig, V. Buch, et al. Monitoring ice nucleation in pure and salty water via high-speed imaging and computer simulations[J]. *The Journal of Physical Chemistry C*, 2008, 112(20): 7631-7636.
- [94] D. Gebauer, A. Völkel, H. Cölfen. Stable prenucleation calcium carbonate clusters[J]. *Science*, 2008, 322(5909): 1819-1822.
- [95] P. N. Pusey, W. van Megen, P. Bartlett, et al. Structure of crystals of hard colloidal spheres[J]. *Physical Review Letters*, 1989, 63(25): 2753-2756.
- [96] J. Zhu, M. Li, R. Rogers, et al. Crystallization of hard-sphere colloids in microgravity[J]. *Nature*, 1997, 387(6636): 883-885.
- [97] D. Ehre, E. Lavert, M. Lahav, et al. Water freezes differently on positively and negatively charged surfaces of pyroelectric materials[J]. *Science*, 2010, 327(5966): 672-675.
- [98] E. Ochshorn, W. Cantrell. Towards understanding ice nucleation by long chain alcohols[J]. *The Journal of Chemical Physics*, 2006, 124(5): 054714.
- [99] A. Manka, H. Pathak, S. Tanimura, et al. Freezing water in no-man's land[J]. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2012, 14(13): 4505-4516.

- [100] A. Bhabhe, H. Pathak, B. E. Wyslouzil. Freezing of heavy water (D₂O) nanodroplets[J]. The Journal of Physical Chemistry A, 2013, 117(26): 5472-5482.
- [101] X. Yang, J. Lu, X. J. Wang, et al. Effect of sodium chloride on the nucleation and polymorphic transformation of glycine[J]. Journal of Crystal Growth, 2008, 310(3): 604-611.
- [102] M. Fujiwara, P. S. Chow, D. L. Ma, et al. Paracetamol crystallization using laser backscattering and atr-ftir spectroscopy: Metastability, agglomeration, and control[J]. Crystal Growth & Design, 2002, 2(5): 363-370.
- [103] Z. K. Nagy, M. Fujiwara, X. Y. Woo, et al. Determination of the kinetic parameters for the crystallization of paracetamol from water using metastable zone width experiments[J]. Industrial & Engineering Chemistry Research, 2008, 47(4): 1245-1252.
- [104] P. N. Pusey, W. Van Megen. Phase behaviour of concentrated suspensions of nearly hard colloidal spheres[J]. Nature, 1986, 320(6060): 340-342.
- [105] T. H. Zhang, X. Y. Liu. Experimental modelling of single-particle dynamic processes in crystallization by controlled colloidal assembly[J]. Chemical Society Reviews, 2014, 43(7): 2324-2347.
- [106] J. M. Campbell, F. C. Meldrum, H. K. Christenson. Is ice nucleation from supercooled water insensitive to surface roughness?[J]. The Journal of Physical Chemistry C, 2015, 119(2): 1164-1169.
- [107] K. Li, S. Xu, W. Shi, et al. Investigating the effects of solid surfaces on ice nucleation[J]. Langmuir, 2012, 28(29): 10749-10754.
- [108] B. Hendrik, D. F. Ogletree, S. F. Charles, et al. The premelting of ice studied with photoelectron spectroscopy[J]. Journal of Physics: Condensed Matter, 2002, 14(8): L227.
- [109] G. Ketteler, S. Yamamoto, H. Bluhm, et al. The nature of water nucleation sites on tio₂(110) surfaces revealed by ambient pressure X-ray photoelectron spectroscopy[J]. The Journal of Physical Chemistry C, 2007, 111(23): 8278-8282.
- [110] G. Bogoeva-Gaceva, A. Janevski, E. Mader. Nucleation activity of glass fibers towards ipp evaluated by dsc and polarizing light microscopy[J]. Polymer, 2001, 42(9): 4409-4416.
- [111] S. R. Davies, K. C. Hester, J. W. Lachance, et al. Studies of hydrate nucleation with high

- pressure differential scanning calorimetry[J]. *Chemical Engineering Science*, 2009, 64(2): 370-375.
- [112] S. Charoenrein, D. S. Reid. The use of DSC to study the kinetics of heterogeneous and homogeneous nucleation of ice in aqueous systems[J]. *Thermochimica Acta*, 1989, 156(2): 373-381.
- [113] C. Marcolli, S. Gedamke, T. Peter, et al. Efficiency of immersion mode ice nucleation on surrogates of mineral dust[J]. *Atmospheric Chemistry and Physics*, 2007, 7(19): 5081-5091.
- [114] V. Pinti, C. Marcolli, B. Zobrist, et al. Ice nucleation efficiency of clay minerals in the immersion mode[J]. *Atmospheric Chemistry and Physics*, 2012, 12(13): 5859-5878.
- [115] D. H. Rasmussen, C. R. Loper. DSC: A rapid method for isothermal nucleation rate measurement[J]. *Acta Metallurgica*, 1976, 24(2): 117-123.
- [116] F. Barrere, M. M. E. Snel, C. A. van Blitterswijk, et al. Nano-scale study of the nucleation and growth of calcium phosphate coating on titanium implants[J]. *Biomaterials*, 2004, 25(14): 2901-2910.
- [117] F. Zimmermann, S. Weinbruch, L. Schütz, et al. Ice nucleation properties of the most abundant mineral dust phases[J]. *Journal of Geophysical Research: Atmospheres*, 2008, 113(D23): D00A18.
- [118] D. C. Rogers, P. J. DeMott, S. M. Kreidenweis, et al. A continuous-flow diffusion chamber for airborne measurements of ice nuclei[J]. *Journal of Atmospheric and Oceanic Technology*, 2001, 18(5): 725-741.
- [119] P. J. DeMott, K. Sassen, M. R. Poellot, et al. African dust aerosols as atmospheric ice nuclei[J]. *Geophysical Research Letters*, 2003, 30(14):
- [120] H. Lihavainen, Y. Viisanen, M. Kulmala. Homogeneous nucleation of n-pentanol in a laminar flow diffusion chamber[J]. *The Journal of Chemical Physics*, 2001, 114(22): 10031-10038.
- [121] B. J. Murray, T. W. Wilson, S. Dobbie, et al. Heterogeneous nucleation of ice particles on glassy aerosols under cirrus conditions[J]. *Nature Geoscience*, 2010, 3(4): 233-237.
- [122] W. G. Finnegan, S. K. Chai. A new hypothesis for the mechanism of ice nucleation on wetted agi and agi·agcl particulate aerosols[J]. *Journal of the Atmospheric Sciences*, 2003,

- 60(14): 1723-1731.
- [123] N. Hiranuma, O. Möhler, K. Yamashita, et al. Ice nucleation by cellulose and its potential contribution to ice formation in clouds[J]. *Nature Geoscience*, 2015, 8(4): 273-277.
- [124] M. Ildefonso, E. Revalor, P. Punniyam, et al. Nucleation and polymorphism explored via an easy-to-use microfluidic tool[J]. *Journal of Crystal Growth*, 2012, 342(1): 9-12.
- [125] S. S. Kadam, S. A. Kulkarni, R. Coloma Ribera, et al. A new view on the metastable zone width during cooling crystallization[J]. *Chemical Engineering Science*, 2012, 72: 10-19.
- [126] N. Kubota. A new interpretation of metastable zone widths measured for unseeded solutions[J]. *Journal of Crystal Growth*, 2008, 310(3): 629-634.
- [127] D. Kashchiev, A. Borissova, R. B. Hammond, et al. Effect of cooling rate on the critical undercooling for crystallization[J]. *Journal of Crystal Growth*, 2010, 312(5): 698-704.
- [128] K. Sangwal. Recent developments in understanding of the metastable zone width of different solute-solvent systems[J]. *Journal of Crystal Growth*, 2011, 318(1): 103-109.
- [129] B. Peters. Supersaturation rates and schedules: Nucleation kinetics from isothermal metastable zone widths[J]. *Journal of Crystal Growth*, 2011, 317(1): 79-83.
- [130] D. Kashchiev, D. Verdoes, G. M. Van Rosmalen. Induction time and metastability limit in new phase formation[J]. *Journal of Crystal Growth*, 1991, 110(3): 373-380.
- [131] C. Lindenberg, M. Mazzotti. Effect of temperature on the nucleation kinetics of α -l-glutamic acid[J]. *Journal of Crystal Growth*, 2009, 311(4): 1178-1184.
- [132] C. P. M. Roelands, R. R. W. Roestenberg, J. H. Ter Horst, et al. Development of an experimental method to measure nucleation rates in reactive precipitation[J]. *Crystal Growth & Design*, 2004, 4(5): 921-928.
- [133] S. Jiang, J. H. Ter Horst. Crystal nucleation rates from probability distributions of induction times[J]. *Crystal Growth & Design*, 2011, 11(1): 256-261.
- [134] H. K. Abay, T. M. Svartaas. Effect of ultralow concentration of methanol on methane hydrate formation[J]. *Energy & Fuels*, 2010, 24(2): 752-757.
- [135] T. M. Svartaas, W. Ke, S. Tantciura, et al. Maximum likelihood estimation—a reliable statistical method for hydrate nucleation data analysis[J]. *Energy & Fuels*, 2015, 29(12): 8195-8207.

- [136] M. V. Stackelberg, H. R. Müller. On the structure of gas hydrates[J]. The Journal of Chemical Physics, 1951, 19(10): 1319-1320.
- [137] H. R. Müller, M. V. Stackelberg. Zur struktur der gashydrate[J]. Naturwissenschaften, 1952, 39(1): 20-21.
- [138] M. V. Stackelberg, H. R. Müller. Zur struktur der gashydrate[J]. Naturwissenschaften, 1951, 38(19): 456-456.
- [139] J. S. Loveday, R. J. Nelmes. High-pressure gas hydrates[J]. Physical Chemistry Chemical Physics, 2008, 10(7): 937-950.
- [140] J. Baumert, C. Gutt, M. R. Johnson, et al. The structure of methane hydrate under geological conditions a combined rietveld and maximum entropy analysis[J]. The Journal of Chemical Physics, 2004, 120(21): 10163-10171.
- [141] K. A. Udachin, C. I. Ratcliffe, J. A. Ripmeester. Single crystal diffraction studies of structure i, ii and h hydrates: Structure, cage occupancy and composition[J]. Journal of Supramolecular Chemistry, 2002, 2(4): 405-408.
- [142] A. Y. Manakov, V. I. Voronin, A. V. Kurnosov, et al. Argon hydrates: Structural studies at high pressures[J]. Doklady Physical Chemistry, 2001, 378(4): 148-151.
- [143] J. S. Loveday, R. J. Nelmes, M. Guthrie, et al. Stable methane hydrate above 2 GPa and the source of titan's atmospheric methane[J]. Nature, 2001, 410(6829): 661-663.
- [144] J. S. Loveday, R. J. Nelmes, M. Guthrie. High-pressure transitions in methane hydrate[J]. Chemical Physics Letters, 2001, 350(5): 459-465.
- [145] K. A. Udachin, C. I. Ratcliffe, G. D. Enright, et al. Structure h hydrate: A single crystal diffraction study of 2, 2-dimethylpentane·5(Xe, H₂S)·34H₂O[J]. Supramolecular Chemistry, 1997, 8(3): 173-176.
- [146] H. S. Kim, G. A. Jeffrey. Crystal structure of pinacol hexahydrate[J]. The Journal of Chemical Physics, 1970, 53(9): 3610-3615.
- [147] H. Hirai, Y. Uchihara, Y. Nishimura, et al. Structural changes of argon hydrate under high pressure[J]. The Journal of Physical Chemistry B, 2002, 106(43): 11089-11092.
- [148] A. V. Kurnosov, A. Y. Manakov, V. Y. Komarov, et al. A new gas hydrate structure[J]. Doklady Physical Chemistry, 2001, 381(4): 303-305.

- [149] E. D. Sloan. Gas hydrates: review of physical/chemical properties[J]. Energy & fuels, 1998, 12(2): 191-196.
- [150] E. D. Sloan Jr, F. Fleyfel. A molecular mechanism for gas hydrate nucleation from ice[J]. AIChE Journal, 1991, 37(9): 1281-1292.
- [151] R. Radhakrishnan, B. L. Trout. A new approach for studying nucleation phenomena using molecular simulations: Application to CO₂ hydrate clathrates[J]. The Journal of Chemical Physics, 2002, 117(4): 1786-1796.
- [152] M. R. Walsh, C. A. Koh, E. D. Sloan, et al. Microsecond simulations of spontaneous methane hydrate nucleation and growth[J]. Science, 2009, 326(5956): 1095-1098.
- [153] G. J. Guo, M. Li, Y. G. Zhang, et al. Why can water cages adsorb aqueous methane? A potential of mean force calculation on hydrate nucleation mechanisms[J]. Physical Chemistry Chemical Physics, 2009, 11(44): 10427-10437.
- [154] L. C. Jacobson, V. Molinero. A methane–water model for coarse-grained simulations of solutions and clathrate hydrates[J]. The Journal of Physical Chemistry B, 2010, 114(21): 7302-7311.
- [155] L. C. Jacobson, V. Molinero. Can amorphous nuclei grow crystalline clathrates? The size and crystallinity of critical clathrate nuclei[J]. Journal of the American Chemical Society, 2011, 133(16): 6458-6463.
- [156] R. W. Hawtin, D. Quigley, P. M. Rodger. Gas hydrate nucleation and cage formation at a water/methane interface[J]. Physical Chemistry Chemical Physics, 2008, 10(32): 4853-4864.
- [157] S. Liang, P. G. Kusalik. Exploring nucleation of H₂S hydrates[J]. Chemical Science, 2011, 2(7): 1286-1292.
- [158] S. Sarupria, P. G. Debenedetti. Homogeneous nucleation of methane hydrate in microsecond molecular dynamics simulations[J]. The Journal of Physical Chemistry Letters, 2012, 3(20): 2942-2947.
- [159] N. Arjun, T. A. Berendsen, P. G. Bolhuis. Unbiased atomistic insight in the competing nucleation mechanisms of methane hydrates[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2019, 116(39): 19305-19310.

- [160] B. C. Knott, V. Molinero, M. F. Doherty, et al. Homogeneous nucleation of methane hydrates: Unrealistic under realistic conditions[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2012, 134(48): 19544-19547.
- [161] S. J. Cox, D. J. F. Taylor, T. G. A. Youngs, et al. Formation of methane hydrate in the presence of natural and synthetic nanoparticles[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2018, 140(9): 3277-3284.
- [162] K. W. Hall, S. Carpendale, P. G. Kusalik. Evidence from mixed hydrate nucleation for a funnel model of crystallization[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2016, 113(43): 12041-12046.
- [163] B. C. Barnes, B. C. Knott, G. T. Beckham, et al. Reaction coordinate of incipient methane clathrate hydrate nucleation[J]. *The Journal of Physical Chemistry B*, 2014, 118(46): 13236-13243.
- [164] Y. Bi, A. Porras, T. Li. Free energy landscape and molecular pathways of gas hydrate nucleation[J]. *The Journal of Chemical Physics*, 2016, 145(21): 211909.
- [165] M. Lauricella, S. Meloni, N. J. English, et al. Methane clathrate hydrate nucleation mechanism by advanced molecular simulations[J]. *The Journal of Physical Chemistry C*, 2014, 118(40): 22847-22857.
- [166] D. Yuhara, B. C. Barnes, D. Suh, et al. Nucleation rate analysis of methane hydrate from molecular dynamics simulations[J]. *Faraday Discussions*, 2015, 179(0): 463-474.
- [167] M. R. Walsh, G. T. Beckham, C. A. Koh, et al. Methane hydrate nucleation rates from molecular dynamics simulations: Effects of aqueous methane concentration, interfacial curvature, and system size[J]. *The Journal of Physical Chemistry C*, 2011, 115(43): 21241-21248.
- [168] Z. Zhang, C. J. Liu, M. R. Walsh, et al. Effects of ensembles on methane hydrate nucleation kinetics[J]. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2016, 18(23): 15602-15608.
- [169] Y. Bi, T. Li. Probing methane hydrate nucleation through the forward flux sampling method[J]. *The Journal of Physical Chemistry B*, 2014, 118(47): 13324-13332.
- [170] R. S. DeFever, S. Sarupria. Nucleation mechanism of clathrate hydrates of water-soluble guest molecules[J]. *The Journal of Chemical Physics*, 2017, 147(20): 204503.

- [171] B. Peters. Reaction coordinates and mechanistic hypothesis tests[J]. Annual Review of Physical Chemistry, 2016, 67(1): 669-690.
- [172] K. E. Blow, D. Quigley, G. C. Sosso. The seven deadly sins: When computing crystal nucleation rates, the devil is in the details[J]. The Journal of Chemical Physics, 2021, 155(4): 040901.
- [173] Allen R J, Valeriani C, Ten Wolde P R. Forward flux sampling for rare event simulations[J]. Journal of Physics: Condensed Matter, 2009, 21(46): 463102.
- [174] A. Arjun, P. G. Bolhuis. Molecular understanding of homogeneous nucleation of CO₂ hydrates using transition path sampling[J]. The Journal of Physical Chemistry B, 2021, 125(1): 338-349.
- [175] P. G. Bolhuis, D. W. H. Swenson. Transition path sampling as markov chain monte carlo of trajectories: Recent algorithms, software, applications, and future outlook[J]. Advanced Theory and Simulations, 2021, 4(4): 2000237.
- [176] A. Haji-Akbari, P. G. Debenedetti. Direct calculation of ice homogeneous nucleation rate for a molecular model of water[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2015, 112(34): 10582-10588.
- [177] G. C. Sosso, T. F. Whale, M. A. Holden, et al. Unravelling the origins of ice nucleation on organic crystals[J]. Chemical Science, 2018, 9(42): 8077-8088.
- [178] J. T. Berryman, T. Schilling. Sampling rare events in nonequilibrium and nonstationary systems[J]. The Journal of Chemical Physics, 2010, 133(24): 244101.
- [179] P. J. Steinhardt, D. R. Nelson, M. Ronchetti. Bond-orientational order in liquids and glasses[J]. Physical Review B, 1983, 28(2): 784-805.
- [180] Y. Wang, S. Teitel, C. Dellago. Melting of icosahedral gold nanoclusters from molecular dynamics simulations[J]. The Journal of Chemical Physics, 2005, 122(21): 214722.
- [181] W. Lechner, C. Dellago. Accurate determination of crystal structures based on averaged local bond order parameters[J]. The Journal of Chemical Physics, 2008, 129(11): 114707.
- [182] A. H. Nguyen, V. Molinero. Identification of clathrate hydrates, hexagonal ice, cubic ice, and liquid water in simulations: The CHILL+ algorithm[J]. The Journal of Physical Chemistry B, 2015, 119(29): 9369-9376.

- [183] P. M. Naullage, A. A. Bertolazzo, V. Molinero. How do surfactants control the agglomeration of clathrate hydrates?[J]. ACS Central Science, 2019, 5(3): 428-439.
- [184] P. M. Rodger, T. R. Forester, W. Smith. Simulations of the methane hydrate/methane gas interface near hydrate forming conditions conditions[J]. Fluid Phase Equilibria, 1996, 116(1): 326-332.
- [185] Y. T. Tung, L. J. Chen, Y. P. Chen, et al. The growth of structure I methane hydrate from molecular dynamics simulations[J]. The Journal of Physical Chemistry B, 2010, 114(33): 10804-10813.
- [186] L. Li, J. Zhong, Y. Yan, et al. Unraveling nucleation pathway in methane clathrate formation[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2020, 117(40): 24701-24708.
- [187] G. J. Guo, Y. G. Zhang, C. J. Liu, et al. Using the face-saturated incomplete cage analysis to quantify the cage compositions and cage linking structures of amorphous phase hydrates[J]. Physical Chemistry Chemical Physics, 2011, 13(25): 12048-12057.
- [188] T. Burgin, S. Ellis, H. B. Mayes. Atesa: An automated aimless shooting workflow[J]. Journal of Chemical Theory and Computation, 2023, 19(1): 235-244.
- [189] R. G. Mullen, J. E. Shea, B. Peters. Easy transition path sampling methods: Flexible-length aimless shooting and permutation shooting[J]. Journal of Chemical Theory and Computation, 2015, 11(6): 2421-2428.
- [190] B. Peters, B. L. Trout. Obtaining reaction coordinates by likelihood maximization[J]. The Journal of Chemical Physics, 2006, 125(5): 054108.
- [191] B. Peters, N. E. R. Zimmermann, G. T. Beckham, et al. Trout. Path sampling calculation of methane diffusivity in natural gas hydrates from a water-vacancy assisted mechanism[J]. Journal of the American Chemical Society, 2008, 130(51): 17342-17350.
- [192] R. J. Allen, D. Frenkel, P. R. Ten Wolde. Forward flux sampling-type schemes for simulating rare events: Efficiency analysis[J]. The Journal of chemical physics, 2006, 124(19): 194111.
- [193] F. A. Escobedo, E. E. Borrero, J. C. Araque. Transition path sampling and forward flux sampling. Applications to biological systems[J]. Journal of Physics: Condensed Matter,

- 2009, 21(33): 333101.
- [194] R. Radhakrishnan, T. Schlick. Biomolecular free energy profiles by a shooting/umbrella sampling protocol, “BOLAS”[J]. The Journal of Chemical Physics, 2004, 121(5): 2436-2444.
- [195] S. Kumar, J. M. Rosenberg, D. Bouzida, et al. The weighted histogram analysis method for free-energy calculations on biomolecules. I. The method[J]. Journal of Computational Chemistry, 1992, 13(8): 1011-1021.
- [196] B. L. Miller, D. E. Goldberg. Genetic algorithms, selection schemes, and the varying effects of noise[J]. Evolutionary Computation, 1996, 4(2): 113-131.
- [197] B. Peters, G. T. Beckham, B. L. Trout. Extensions to the likelihood maximization approach for finding reaction coordinates[J]. The Journal of Chemical Physics, 2007, 127(3): 034109.
- [198] S. Pronk, S. Páll, R. Schulz, et al. Gromacs 4.5: A high-throughput and highly parallel open source molecular simulation toolkit[J]. Bioinformatics, 2013, 29(7): 845-854.
- [199] D. Van Der Spoel, E. Lindahl, B. Hess, et al. Gromacs: Fast, flexible, and free[J]. Journal of Computational Chemistry, 2005, 26(16): 1701-1718.
- [200] J. L. F. Abascal, E. Sanz, R. García Fernández, et al. A potential model for the study of ices and amorphous water: Tip4p/ice[J]. The Journal of Chemical Physics, 2005, 122(23): 234511.
- [201] W. L. Jorgensen, J. D. Madura, C. J. Swenson. Optimized intermolecular potential functions for liquid hydrocarbons[J]. Journal of the American Chemical Society, 1984, 106(22): 6638-6646.
- [202] P. G. Bolhuis, D. Chandler, C. Dellago, et al. Transition path sampling: Throwing ropes over rough mountain passes, in the dark[J]. Annual Review of Physical Chemistry, 2002, 53(1): 291-318.
- [203] G. J. Martyna, M. L. Klein, M. Tuckerman. Nosé–hoover chains: The canonical ensemble via continuous dynamics[J]. The Journal of chemical physics, 1992, 97(4): 2635-2643.
- [204] S. Jang, G. A. Voth. Simple reversible molecular dynamics algorithms for nosé–hoover chain dynamics[J]. The Journal of Chemical Physics, 1997, 107(22): 9514-9526.

-
- [205] H. J. C. Berendsen, J. P. M. Postma, W. F. Van Gunsteren, et al. Molecular dynamics with coupling to an external bath[J]. *The Journal of Chemical Physics*, 1984, 81(8): 3684-3690.
- [206] A. A. Bertolazzo, P. M. Naullage, B. Peters, et al. The clathrate–water interface is oleophilic[J]. *The Journal of Physical Chemistry Letters*, 2018, 9(12): 3224-3231.
- [207] M. Maddah, M. Maddah, K. Peyvandi. Molecular dynamics simulation of methane hydrate formation in presence and absence of amino acid inhibitors[J]. *Journal of Molecular Liquids*, 2018, 269: 721-732.
- [208] M. T. Storr, P. C. Taylor, J. P. Monfort, et al. Kinetic inhibitor of hydrate crystallization[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2004, 126(5): 1569-1576.
- [209] P. Xu, X. Lang, S. Fan, et al. Molecular dynamics simulation of methane hydrate growth in the presence of the natural product pectin[J]. *The Journal of Physical Chemistry C*, 2016, 120(10): 5392-5397.
- [210] T. Yagasaki, M. Matsumoto, H. Tanaka. Adsorption mechanism of inhibitor and guest molecules on the surface of gas hydrates[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2015, 137(37): 12079-12085.
- [211] J. Kästner. Umbrella sampling[J]. *WIREs Computational Molecular Science*, 2011, 1(6): 932-942.

攻读博士学位期间取得的研究成果

（1）攻读博士学位期间发表的学术论文

- [1] **Liwen Li**, Jie Zhong, Youguo, Yan, et al. Unraveling nucleation pathway in methane clathrate formation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2020, 117 (40), 24701.
- [2] Jie Zhong, **Liwen Li**, Kumar M, et al. Solvation and Hydrolysis Reaction of Isocyanic Acid at the Air-Water Interface: A Computational Study. *Journal of the American Chemical Society*, 2022, 144 (12), 5315–5322.
- [3] Hong Zhong, **Liwen Li**, Rui Ma, et al. Two-dimensional hydrogen hydrates: structure and stability. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2020, 22(10), 5774-5784.
- [4] Jun Zhang, Zili Wang, **Liwen Li**, et al. New insights into the kinetic effects of CH₃OH on methane hydrate nucleation. *Energy*, 2023, 263: 125824.
- [5] Rui Ma, Hong Zhong, **Liwen Li**, et al. Molecular Insights into the Effect of a Solid Surface on the Stability of a Hydrate Nucleus. *The Journal of Physical Chemistry C*, 2020, 124(4), 2664-2671.
- [6] **Liwen Li**, Jie Zhong, Jun Zhang. Influence of guest molecular mass on gas hydrate nucleation via molecular simulation. [A] International Conference on Material Chemistry and Composite Materials[C], Zhuhai, China, 2022, 12.

（2）攻读博士学位期间参与的主要科研项目

- [1] 井筒内天然气水合物生长及抑制行为的分子模拟研究，中石油重大科技合作项目，项目编号: ZD2019-184-003-005, 2020-2022, 学生第一参与人.
- [2] 基于分子模拟的 CO₂ 分离用二维材料支撑离子液体膜优化设计，国家自然科学基金面上项目，项目编号: 52073305, 2020-2024, 学生第二参与人.

致 谢

我在中国石油大学（华东）度过了十一年的求学与科研生涯，可以说是石油大学培养了我，在这里我首先由衷地感谢我的母校对我的支持，我也会带着石大精神投身于未来的科研工作中。

感谢我的博士导师张军教授对我的博士课题、科研思路以及基金写作上的悉心指导。张老师在科学研究、接人待物、学生综合能力培养等方面的言传身教都使我受益匪浅，不仅是课题组师生们的榜样，同样是我人生中宝贵的经验。同时也感谢合作导师香港城市大学 Xiaocheng Zeng 教授、宾夕法尼亚大学 Francisco 教授，对我论文的细心指导与修改，严谨的科研态度帮助我建立了更加成熟的科研思维。在论文完成之际，向导师们致以最真挚的感谢与敬意。同时还要感谢课题组燕友果老师、钟杰老师、刘金祥老师、李振老师、王晓老师对我博士开题、模拟技术与科研工作中的指导与帮助。感谢课题组这个平台为我提供了完备的科研环境充分发挥了自身的特长，并锻炼了科研能力。

感谢课题组中的每一位成员，与你们相识是我最大的荣幸。感谢已经毕业的王攀、李文、王慕涵、房体明、张英男和李嘉伟等师兄在科研生活中的帮助与指导，每一位师兄都为我树立了榜样。同时也要感谢马睿、钟宏、朱泊锦、张立来、王自立、付海强、郝喜顺、张魁元、郝羽建、齐自强、魏琦、郭牧之、殷琪、吕笑焱等在课题组日常工作、科研、生活中的帮助与支持。也祝愿课题发展蒸蒸日上，每一位课题组成员都能前途似锦。

特别感谢我的父母多年来给予的支持与鼓励，是我多年来求学生涯坚强的后盾。无论我身处何方，他们都默默地鼓励着我，他们的支持与理解帮助我克服了无数困难。今后我也将继续热爱生活、努力从事科研工作，不辜负对我的期望，以及用心回报。

感谢范壮军老师、李淑霞老师、徐加放老师、刘晓敏老师、徐海老师、鲁效庆老师、吴建洋老师、刘昌岭老师、侯东帅老师、都时禹老师在论文开题和答辩过程中给予的宝贵意见与建议。

最后，衷心感谢各位评专家在百忙之中参加我的论文评审和答辩，各位专家提出的建议对我日后的科研有很大的启发与帮助。

作者简介

李力文，男，汉族，1994 年 03 月生，福建省福州市人。2016 年 6 月获得中国石油大学（华东）海洋油气工程专业学士学位，2019 年 6 月获得中国石油大学（华东）海洋油气工程专业硕士学位，2019 年 9 月考入中国石油大学（华东）攻读材料科学与工程专业博士学位。