

Academy of Sciences of the Czech Republic
Institute of Organic Chemistry and Biochemistry
Center for Biomolecules and Complex Molecular Systems

and

Charles University, Faculty of Science
Department of Physical and Macromolecular Chemistry



Theoretical Study of Ions at Phase Interfaces

Abstract of Doctoral Thesis

Prague 2007

RNDr. Luboš Vrbka

Akademie věd České republiky
Ústav organické chemie a biochemie
Centrum biomolekul a komplexních molekulových systémů

a

Přírodovědecká fakulta Univerzity Karlovy v Praze
Katedra fyzikální a makromolekulární chemie



Teoretická studie iontů na fázových rozhraních

Autoreferát disertační práce

Praha 2007

RNDr. Luboš Vrbka

Tato disertační práce byla vypracována v rámci doktorského studia na Přírodovědecké fakultě Univerzity Karlovy v Praze v letech 2003–2007.

Doktorand: RNDr. Luboš Vrbka

Školitel: Doc. Mgr. Pavel Jungwirth, CSc.
Doc. RNDr. Petr Nachtigall, Ph.D.

Školící pracoviště: Akademie věd České republiky
Ústav organické chemie a biochemie
Flemingovo náměstí 2, 166 10 Praha 6

Oponenti: Prof. Victoria Buch
Department of Physical Chemistry
Hebrew University
Jerusalem 91904, Israel

Doc. RNDr. Rüdiger Ettrich, Ph.D. CSc.
Jihočeská univerzita
Ústav fyzikální biologie
Zámek 136, 373 33 Nové Hradky

Doc. Dr. DSc. Martin Hof
Akademie věd České republiky
Ústav fyzikální chemie J. Heyrovského
Dolejškova 3, 182 23 Praha

Autoreferát byl rozeslán dne _____.

Obhajoba se koná dne _____ v _____ hodin před komisí pro obhajoby disertačních prací oboru Fyzikální chemie na Přírodovědecké fakultě Univerzity Karlovy, Hlavova 8, 128 43 Praha, v místnosti _____.

S disertací je možno se seznámit na studijním oddělení Přírodovědecké fakulty Univerzity Karlovy, Albertov 6, 128 43 Praha.

Předseda rady doktorského studijního oboru Fyzikální chemie:
Prof. RNDr. Karel Procházka, DrSc.
Katedra fyzikální a makromolekulární chemie
Přírodovědecká fakulta Univerzity Karlovy
Albertov 6, 128 43 Praha

Contents

1 Abstract in English	6
1.1 Molecular Dynamics	6
1.2 Ions at the air/water interface	8
1.3 Ions at the ice/water interface	11
1.4 Ions at the protein/water interface	12
2 Autoreferát v českém jazyce	16
2.1 Molekulová dynamika	16
2.2 Ionty na rozhraní voda/vzduch	17
2.3 Ionty na rozhraní voda/led	20
2.4 Ionty na rozhraní voda/protein	21
References	24
List of publications	26

1 Abstract in English

The present thesis consists of ten publications^{1–10} in international peer-reviewed journals with an extended introduction and a detailed discussion of the content of these papers. The work can be divided into three different topics, with ion behavior at interfaces being the common denominator. Namely, we focused on the following three issues:

- Ions at the air/water interface
We discuss the fact that certain inorganic ions can (contrary to the textbook knowledge) exhibit a propensity for the air/water interface. This is particularly true for large polarizable anions, such as heavier halides, azide, or thiocyanate. Cations with aliphatic chains also show affinity to the surface, however, due to different reason – their hydrophobicity. The interplay between hydration and polarization forces in complex ionic mixtures is discussed in detail in this part of the thesis.
- Ions at the ice/water interface
Brine rejection from freezing salt solutions (*e.g.*, sea water) is a very important natural phenomenon influencing the global climate. Molecular details of this process are established using molecular dynamics simulations.
- Ions at the protein/water interface
We studied specific ion–protein interactions. First, we discuss the possible reasons behind the salt induced superactivity in horseradish peroxidase. Second, we present rationalization and quantification of the fact that sodium is preferred over potassium at protein surfaces.

Most of the work has been done using molecular dynamics (MD) simulations. When needed, also other methods of computational chemistry were used (*e.g.*, quantum mechanical methods were employed during the development of interaction potentials for some molecules and ions). Frequently, we report a results of joint theoretical and experimental research. The discussion of the experimental methods is beyond the scope of this thesis, however, the experimental findings are briefly discussed to demonstrate the relevance of our results in a wider context.

1.1 Molecular Dynamics

Two important concepts related to the employed methodology are now briefly discussed.

Modeling of Aqueous Surfaces

Condensed phase systems are usually simulated employing the so-called periodic boundary conditions. In this method, a unit cell of a finite size is periodically replicated in all three

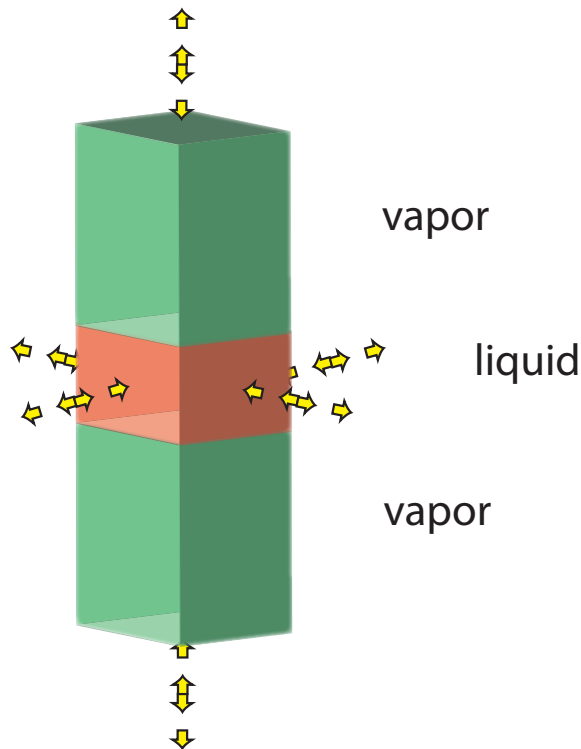


Figure 1: Slab periodic boundary conditions. In the slab arrangement, the original water unit cell is elongated in the z -direction to create two air/water interfaces. After applying 3D periodic boundary conditions, a set of extended water slabs separated by vapor region is formed.

directions to create an infinite system. When studying an interface, the situation is more complicated. The usual solution is to use the slab geometry. The water molecules occupy only a part of the simulation box along the z -axis leaving the rest empty. Replicating the cell along the two directions perpendicular to the z -axis thus creates an infinite water slab with two air/water interfaces (see Fig. 1). For efficiency reasons, the system is usually replicated also in the third direction, forming the infinite set of water slabs separated by vapor regions. Special treatment is then needed to avoid artificial interaction between the slabs.

Treatment of Polarization Interaction

For some MD simulations it is crucial to include the treatment of the polarization interaction in the calculation. The study of structure and dynamics of ions at the air/water interface can serve as a good example.

Polarizability represents the ability of a species to undergo electronic polarization under the influence of an external electric field. The response is given by

$$\vec{p} = \vec{\alpha} \vec{E} \quad (1)$$

i.e., the induced dipole \vec{p} is linearly dependent on the polarizability $\vec{\alpha}$ and the electric field \vec{E} . In the MD simulations, each atomic site i is typically assigned an isotropic polarizability α_i . The electric field at each atomic site is given by all charges and dipoles in the system. The determination of induced dipoles is done iteratively taking advantage of the known dipoles from the previous step.

1.2 Ions at the air/water interface

First studies of the interfaces of aqueous salt solutions appeared in the beginning of the 20th century. The experimentally observed increase of surface tension of water after addition of salt was addressed by Wagner, Onsager and Samaras.^{11,12} The increase was rationalized in terms of depletion of ions from the interface. This view (despite the fact that it did not take ion specificity into account) has been widely accepted up until recently.

The situation is now changing thanks to new experimental techniques^{2,13,14} and advances in computer technology. The surface solvation of certain atomic ions was observed, among others, in simulations of clusters^{15,16} and in MD simulations.¹⁷⁻¹⁹ Asymmetric solvation was later predicted theoretically and supported experimentally (by photoelectron spectroscopy) also for soft molecular anions like azide and nitrate.^{20,21}

The currently accepted picture is that large and polarizable ions show an appreciable propensity for the interface, whereas small and nonpolarizable ions are repelled from the air/water interface (consistently with the classical picture).¹⁷

In a thermodynamic framework, the dependence of surface tension of the solution on the composition of the interface can be expressed as

$$\left(\frac{\partial \gamma}{\partial \ln c} \right)_T = -RT\Gamma_S \quad (2)$$

where Γ_S is the surface excess of a component (salt) S . This quantity increases with increasing amount of the species at the interface. It follows from the Eqn. 2 that the observed increase of the surface tension of salt solutions is caused by negative surface excess of the salt. The question now arises how this thermodynamic fact compares with the observed presence of some ions at the interface.

The problem lays in the definition of surface excess. It is an integral quantity and, as such, does not address the functional form of the concentration profile close to the interface. This is clearly displayed in Fig. 2. The classical theory expects a monotonous ion profile (top picture, valid for small nonpolarizable species), however the negative surface excess can be also obtained with surface enhancement of ions together with their subsurface depletion (bottom picture, valid for large polarizable ions).

All presented publications concerning the ions at the air/water interface are now briefly summarized.

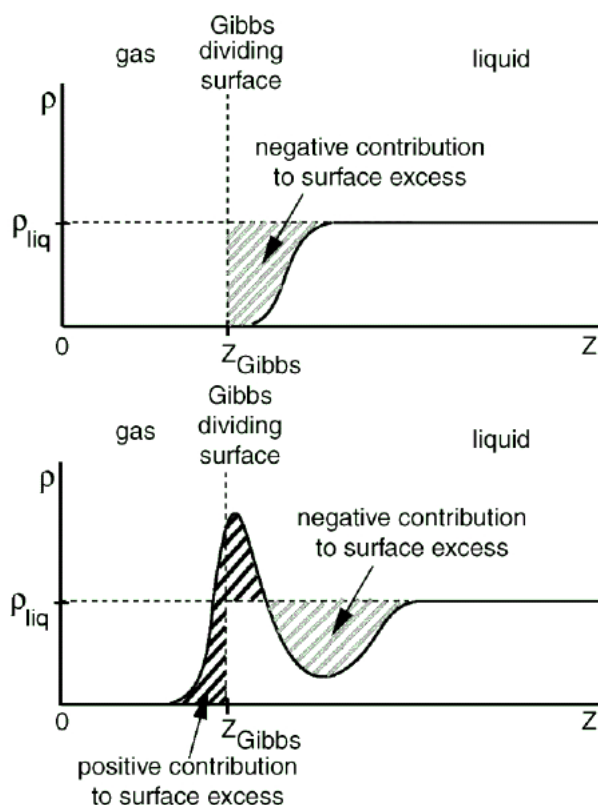


Figure 2: Two possibilities for obtaining a negative surface excess

Propensity of soft ions for the air/water interface¹

This paper reviews results from previous MD simulations indicating a strong specificity in the propensity of ions for the air/water interface. Small, nonpolarizable (hard) ions are repelled from the interface, whereas large, polarizable (soft) ions have an appreciable affinity for the interface which correlates with their polarizability and size. The importance of polarization of individual components of the simulated system (water, ions) is also discussed. For this purpose we show the results from simulations of aqueous NaI with (a) both water and ions polarizable, (b) polarizable water, (c) polarizable ions, and (d) both water and ions nonpolarizable. Polarization only on water molecules is sufficient to cause a surface peak of iodide, however in the case where also polarizable ions are employed, the surface enhancement is significantly stronger. For large hydrophobic cations, the effect polarization was found to be unimportant.

Molecular structure of surface-active salt solutions: Photoelectron spectroscopy and molecular dynamics simulations of aqueous tetrabutylammonium iodide²

The structure of tetrabutylammonium (TBA) iodide at the air/water interface was investigated using photoelectron spectroscopy (PES) and MD simulations. Both TBA and I^- were found to possess a significant surface activity – TBA due to its hydrophobic character and I^- due to its large size and polarizability. Both ions share the same lateral region at the surface, avoiding thus the formation of an electrical double layer. Butyl chains prefer orientations parallel to the interface and (particularly at high salt concentrations) also pointing inside the water slab.

Effect of bromide on the interfacial structure of aqueous tetrabutylammonium iodide: Photoelectron spectroscopy and molecular dynamics simulations³

This follow up study concerns the effect of addition of bromide into the aqueous solution of TBAI. It was found both theoretically and experimentally (PES), that iodide is more enhanced in the interfacial layer, covered by TBA cations, compared to bromide. TBA is surface bound due to its hydrophobic character. Br^- and I^- propensities for the air/water interface can be associated with their large polarizability and size, with both properties being larger for iodide. The experimentally observed lower surfactant activity of TBABr when compared to TBAI can be rationalized in terms of anionic specificity.

Counter-ion effects and interfacial properties of aqueous tetrabutylammonium halide solutions⁴

We performed MD simulations of aqueous slabs of TBAI and TBAF. Propensities of individual ions for the air/water interface were investigated. Effects of counterions and the role of polarization interaction were taken into account. Iodide, driven to the interface by its large size and polarizability markedly differs from bulk-solvated nonpolarizable fluoride. TBA cations are expelled from the bulk due to hydrophobic forces. At high concentrations the ion-ion interactions become significant and strongly influence the density profiles across the water slab.

Selected biologically relevant ions at the air/water interface: A comparative molecular dynamics study⁵

In this study, we performed MD simulations of selected biologically relevant ions in the slab geometry, employing a polarizable force field. For small tetraalkylammonium cations, we have demonstrated the shift from bulk to surface solvation upon increasing the length of the aliphatic chain. Tetramethylammonium solvates in the aqueous bulk, tetraethylammonium exhibits intermediate behavior, while tetrapropyl- and tetrabutylammonium

clearly possess surfactant properties. The effect of counter-ions on the surface propensity of the cations is very weak. Choline was shown to be repelled from the air/water interface. However, with chloride as a counter-ion, choline shows a weak subsurface propensity. The surface behavior of choline, sulfate, sodium, and chloride ions was found to have no correlation with their properties at the solution/protein interface.¹⁰

Aqueous ionic and complementary zwitterionic soluble surfactants: Molecular dynamics simulations and sum frequency generation spectroscopy of the surfaces⁶

This study concerned ionic (DMP; bromide as counterion) and zwitterionic (DPN) surfactant molecules and the effect of additional salt (KF, KBr) on their properties. Results of MD simulations confirmed that both molecules strongly adsorb at the interface. At higher surface coverages (beyond complete surface monolayer) a buildup of a sublayer was observed. Bromide anions mostly coadsorb at the interface due to their polarizability and presence of DMP cations. Addition of KF has little effect on surface behavior of both DMP and DPN. KBr affects the interface much more strongly due to sizable affinity of bromide to the surface. These findings are consistent with the results of SFG and SHG spectroscopic experiments.

Interior and interfacial aqueous solvation of benzene dicarboxylate dianions and their methylated analogues: A combined molecular dynamics and photoelectron spectroscopy study⁷

Using computer simulations we studied solvation properties of benzene dicarboxylate dianions (BCD^{2-}) in aqueous slabs. All three isomers of BCD^{2-} s prefer bulk solvation, regardless of the use of polarizable or nonpolarizable force field. Tetramethylation changes this behavior into the preference for interfacial solvation. For tetramethylated *o*-benzene dicarboxylate strong orientational preference at the interface is found. Carboxylate groups are anchored in the slab, with hydrophobic aromatic ring laying on the surface. The results are discussed in the light of experimental findings.

1.3 Ions at the ice/water interface – brine rejection from freezing salt solutions

Sodium chloride and other common inorganic salts are very poorly soluble in ice, with solubilities in the micromolar range at best. Liquid water, however, is capable of dissolving molar amounts of these salts. This property is clearly demonstrated by the fact that the salinity of sea ice is much smaller than that of sea water. When an aqueous NaCl solution freezes above its eutectic temperature ($-21.1\text{ }^\circ\text{C}$) it solidifies as an almost pure ice. The salt is rejected into the surrounding unfrozen solution.

When freezing occurs on the surface of the ocean, the rejected salt increases the density of the underlying water masses. This leads to massive circulations in the ocean influencing the global climate.²² Brine rejection is also proposed to play an important role in thundercloud electrification.²³ Supercooled cloud water droplets containing salt particles originating from the soluble cloud condensation nuclei can freeze upon impact forming the so called graupels. Dissolved salt is then rejected from the freezing water and concentrates on the surface of the graupel. The electrification then occurs via collisions between neat ice crystals and salt covered graupels.

Brine rejection is, therefore, an extremely interesting and also important process with wide natural, atmospheric, and technological consequences (desalination being a prominent example of the latter).

Brine rejection from freezing salt solutions: A molecular dynamics study⁸

By means of MD simulations, we have investigated freezing of water and salt solutions in contact with a layer of cubic ice Ic, which is a metastable form of the most common hexagonal ice Ih. These two forms possess very similar properties (structure, density, heat capacity, etc.). Also, the cubic (rather than hexagonal) ice is involved in several important processes. Water in nanopores was shown to freeze in this crystal modification.²⁴ A key role of ice Ic in cloud formation was proposed.²⁵ Moreover, cubic ice was found to be predominantly formed during freezing of small water droplets (radius up to 15 μm) or thin water films (thickness up to 10 μm).²⁶

A robust simulation protocol for reproducible freezing of SPC/E water was established. We observed brine rejection in freezing solutions with varying salt content. At the molecular level, NaCl was shown to act as an antifreeze agent. A molecular mechanism correlating salt density fluctuations with the progression of the freezing front was proposed.

1.4 Ions at the protein/water interface

Simple models are often used to describe complex and subtle effects of ions in protein solutions. Recently it was suggested that a protein can be regarded as a simplified object having a certain surface and that the interactions with ions can be described by electrostatic and dispersion forces. The molecular details of the surface are averaged out by protein motion. Ions, therefore, experience a nearly homogeneous surface.²⁷ In this approach, however, many important details, *e.g.*, granularity of solvent, are neglected.

In our work, we attempt to overcome the shortcomings of this model by employing MD simulations for the study of properties of ions in the vicinity of proteins. Using the results providing atomic level details we are tracking down the importance of individual ion–protein interactions. In this picture, a protein can be rather viewed as a collection of functional groups than a single homogeneous object. Also, the possible effects arising from

the the interactions with solvent can be addressed down, contrary to solvent averaged models.

Our studies of the ion–protein interactions concerned two separate projects. Their brief summary is given in the following text.

Specific ion effects at protein surfaces: A molecular dynamics study of bovine pancreatic trypsin inhibitor and horseradish peroxidase in selected salt solutions⁹

In a recent study,²⁸ the effect of various salts (sodium sulfate, tetramethylammonium sulfate TMAS, tetramethylammonium bromide TMAB, and choline chloride) on the enzymatic activity of horseradish peroxidase (HRP) was examined experimentally. For sodium sulfate, the change in enzyme activity could be explained completely by the pH change of the solution upon salt addition. However, in other cases, the change in activity could not be ascribed solely to the effect of pH. The superactivity induced by SO_4^{2-} anions could be balanced by stoichiometric amounts of, *e.g.*, choline cations.

Based on the experimental study, we performed MD simulations of two proteins (HRP and bovine pancreatic trypsin inhibitor BPTI) in several aqueous salt solutions – sodium sulfate, sodium chloride, choline sulfate, choline chloride, and the mixture thereof. The analysis provided the distribution of individual ionic species in the vicinity of the protein 'surface' and also gave information about ion specific adsorption to different amino acid residues. We also carried out analogous simulations of aqueous solutions of the same ions in the slab geometry.⁵

Ions have tendency to bind individually and independently of the other ions to specific sites at the protein surface. Anions prefer positively charged sites, cations prefer negatively charged residues. For choline, there is also an affinity to hydrophobic residues, probably due to its partially hydrophobic character. In this respect, the ion–protein interactions resemble more the bulk interaction between charged species than interactions between ions and (charged) surfaces. From this perspective, the use of the simplified surface model²⁷ is questionable.

From our study of the same ions at the air/water interface¹⁰ (see Section 1.2) it turns out that the ion distributions are significantly different from those at the solution/protein interface.

The influence of different ions on the enzymatic activity could not be fully rationalized using the simulation data. However, some important conclusions can be drawn. Sulfate is found to bind strongly to the proteins (to positively charged residues), however its effect on the enzymatic activity comes mainly from the solution pH change.²⁸ Choline that has an antagonistic role when compared to sulfate binds (among others) to hydrophobic residues, that can be found in the vicinity of the active site. In this way it can modify the activity of the enzyme.

Quantification and rationalization of the higher affinity of sodium over potassium to protein surface¹⁰

This study focuses on the two most abundant monovalent cations in living organisms – sodium and potassium. They are very similar to each other, differing only slightly in size. According to Hofmeister²⁹ sodium destabilizes (salts out) hen’s egg white protein more efficiently than potassium. Similar behavior was found also for other proteins. Low intracellular and high extracellular Na^+/K^+ ratio maintained in living organisms by ion pumps shows the vital biological relevance of these ions.

Most of the calculations concerning interactions of ions with biomolecules are focused on polyvalent species possessing special biological functions. On the other hand Na^+ and K^+ are often viewed as merely defining the ionic strength of the solution. Our results for these ions, therefore, provide a new and highly relevant information about this biologically and biochemically interesting topic.

We attempted to rationalize and quantify the different affinities of sodium and potassium to protein surfaces by simulating five different proteins in aqueous mixtures of NaCl and KCl. Namely we studied actin, BPTI, ubiquitin, rubredoxin, and ribonuclease A (RNase A). We also performed conductivity measurements of RNase A and bovine serum albumin (BSA) in aqueous solutions of NaCl and KCl. To further rationalize the results we also performed MD simulations of solvated oligopeptides and isolated amino acids as well as QM calculations of ion pairing of alkali cations with small carboxylate ions (formate and acetate).

For all proteins, a higher affinity of Na^+ over K^+ to the protein was observed. This preference can be attributed mainly to the effect of the carboxylate groups of Asp and Glu amino acid residues. The effect of backbone and particularly other functional groups is much weaker. Quantitatively, there are approximately twice as many Na^+ than K^+ ions near the protein surface and this is revealed as a generic property among all investigated proteins, despite their different structure and function.

The conductivity measurements of NaCl and KCl solutions with added proteins (RNase A and BSA) support these findings. We observed a relative decrease in conductivity of the salt solution after addition of the protein. A larger decrease in the case of sodium salt indicated that Na^+ cations were more effectively removed from the solution to the protein surface than K^+ cations.

This conclusion was further verified by MD simulations of solvated oligopeptides and isolated amino acids containing in the side chain carboxylate group. Consistent with the simulations of proteins, these cations reveal the Na^+/K^+ ratio of two to four. This relative preference is found both at the side chains and near the backbone.

Simulation of acetate in the mixture of sodium, potassium and chloride ions showed a clear preference of Na^+ over K^+ by a factor of 3.4. Quantum mechanical calculations of pairing of sodium and potassium with formate and acetate, employing a polarizable continuum model for water, showed that pairing with Na^+ was favored by > 2 kcal/mol for both

anions. This value suggests an even stronger preference of sodium over potassium for the carboxylate group. Similar calculations with formaldehyde (being a model system for the interactions with protein backbone) show a free energy preference of sodium of 1 kcal/mol. These results support the outcomes of MD simulations concerning the ion specificity and selectivity at both protein sidechains and protein backbone.

Our results provide a clear and quantitative picture of the preference of sodium over potassium for protein surfaces, rationalized in terms of local cation-specific interactions with the carboxylate groups of Asp and Glu amino acid side chains. Additional contribution comes from the interactions with backbone amide carbonyl groups and to a smaller extent from other side chain groups.

2 Autoreferát v českém jazyce

Předkládaná práce sestává z deseti publikací¹⁻¹⁰ v mezinárodních recenzovaných časopisech, doplněných rozšířeným úvodem a diskusí získaných výsledků. Studovanou tematiku je možné rozdělit do tří skupin, jejichž společným jmenovatelem je chování iontů na fázových rozhraních. V práci se zabýváme

- ionty na rozhraní voda/vzduch
Některé anorganické ionty se mohou, v rozporu s obecně přijímanými teoriemi, akumulovat na rozhraní voda/vzduch. Jedná se zejména o velké polarizovatelné anionty, např. jodidový, azidový, nebo thiokyanátový. U organických kationtů s alifatickými řetězci je důvodem k akumulaci na rozhraní jejich hydrofobicita. Rovnováha mezi hydratačními a polarizačními silami v komplexních iontových roztocích je detailně diskutována v této části disertační práce.
- ionty na rozhraní voda/led
Vypuzování soli z mrznoucích slaných roztoků (např. z mořské vody) je důležitý přírodní děj, který ovlivňuje globální klima. Metodami molekulové dynamiky jsme studovali mechanismus tohoto procesu na atomární úrovni.
- ionty na rozhraní voda/protein
Ve dvou různých studiích jsme se zabývali specifickými interakcemi mezi proteiny a ionty. Nejdříve diskutujeme vliv iontů na aktivitu enzymu křenové peroxidázy. Druhý projekt poskytl vysvětlení faktu, že sodné kationty jsou v blízkosti proteinů preferovány před ionty draselnými.

Výsledky této práce byly většinou získány analýzou molekulově dynamických (MD) simulací. V případě vytváření nových potenciálů jsme používali i metody kvantové chemie. Prezentované výstupy jsou často kombinací teoretických a experimentálních technik, detailní popis experimentů je však mimo rozsah této práce. Experimentální výsledky jsou tak jen stručně shrnuty, aby zasadily teorii do širších souvislostí.

2.1 Molekulová dynamika

V následujícím textu budou stručně zmíněny dvě témata související s MD simulacemi iontů na rozhraních.

Modelování kapalných povrchů

V simulacích kapalné fáze se obvykle používají tzv. periodické okrajové podmínky. V této metodě se periodicky podél všech tří os souřadného systému opakuje jednotková cela tak,

aby vznikl efektivně nekonečný systém. V případě, že se zajímáme o rozhraní, je třeba použít modifikovaný postup – simulaci vrstvy. Molekuly vody zaujímají pouze část objemu jednotkové cely ve směru osy z . Periodickým opakováním v rovině xy vzniká nekonečná vrstva se dvěma rozhraními voda/vzduch (viz obrázek 1 na straně 7). Z praktických důvodů se většinou provádí opakování i podél zbyvající souřadné osy, což má za následek vytvoření sady vodních vrstev, oddělených prázdňným prostorem. Aby se zamezilo nefyzikální interakci mezi jednotlivými vrstvami, je třeba použít dalších speciálních postupů.

Polarizační interakce

Pro popis některých systémů je třeba zahrnout do výpočtu i vliv polarizačních interakcí. Studie struktury a dynamiky iontů na rozhraní voda/vzduch je příkladem takového systému.

Polarizabilita je schopnost objektu polarizovat se vlivem elektrického pole. Odezva je dána vztahem

$$\vec{p} = \vec{\alpha} \vec{E} \quad (3)$$

kde indukovaný dipól \vec{p} je přímo úměrný polarizabilitě objektu $\vec{\alpha}$ a působícímu elektrickému poli \vec{E} . V MD simulacích se obvykle každému atomu přiřazuje atomová polarizabilita α_i . Elektrické pole je pak dáno všemi náboji a dipóly, které jsou v systému přítomny. Výpočet indukovaných dipólů se provádí iterativně s využitím známých hodnot z předchozího simulačního kroku.

2.2 Ionty na rozhraní voda/vzduch

První studie povrchů roztoků obsahujících anorganické soli se objevily na začátku 20. století. Wagner, Onsager a Samaras se zabývali zvýšením povrchového napětí vody po rozpuštění soli.^{11,12} Nárůst byl vysvětlen odpuzováním iontů od rozhraní. Tato teorie byla všeobecně přijímána až do nedávné minulosti, kdy musela být přehodnocena ve světle nových zjištění.

Díky novým experimentálním technikám nyní víme, že některé atomové anorganické ionty mají tendenci se akumulovat na površích svých roztoků.^{2,13,14} Podobnou předpověď poskytly i simulace iontů v klastrech^{15,16} a MD simulace.^{17–19} Později byla solvatace iontů na površích potvrzena i pro některé molekulární anionty (např. azidový či dusičnanový).^{20,21}

V současnosti přijímaný model říká, že velké a polarizovatelné ionty mají tendenci se solvatovat na površích, zatímco malé a nepolarizovatelné ionty preferují symetrickou solvataci uvnitř kapaliny, v souladu s klasickou teorií.¹⁷

Ve klasické teorii lze závislost povrchového napětí na složení rozhraní zapsat pomocí následujícího vztahu, popisujícího závislost mezi změnou povrchového napětí γ a koncentrací c rozpuštěné látky S :

$$\left(\frac{\partial \gamma}{\partial \ln c} \right)_T = -RT\Gamma_S \quad (4)$$

Γ_S je povrchový přebytek rozpuštěné látky (soli, iontu) S . Jeho velikost roste s rostoucím množstvím látky na povrchu. Ze vztahu 4 vyplývá, že experimentálně pozorovaný nárůst povrchového napětí vody po rozpuštění soli musí být způsoben záporným povrchovým přebytkem soli, tedy že ionty jsou odpuzovány od rozhraní. Zbývá vysvětlit, jak tento termodynamický pohled uvést do souladu s experimenty ukazujícími přítomnost iontů na rozhraních.

Problémem je definice povrchového přebytku. Jedná se o integrální veličinu, která není schopna popsat koncentrační profil v blízkosti rozhraní. Tento fakt je ilustrován na obrázku 2 na straně 9. Klasická teorie předpokládá monotónní profil (horní obrázek, platný pro malé a nepolarizovatelné ionty). Záporný povrchový přebytek však může být dosažen i tak, že akumulace iontu na povrchu je kompenzována jeho úbytkem v oblasti pod rozhraním. Tento model je platný pro velké polarizovatelné ionty.

Nyní stručně shrneme výsledky všech prací týkajících se iontů na rozhraní voda/vzduch.

Propensity of soft ions for the air/water interface¹

Tato publikace shrnuje výsledky předchozích MD simulací, které ukázaly silnou specifitu ve vztahu různých iontů k rozhraní voda/vzduch. Malé a nepolarizovatelné (tvrdé) ionty jsou odpuzovány od rozhraní, zatímco velké a polarizovatelné (měkké) ionty vykazují afinitu k povrchu. Efekt polarizace jednotlivých komponent simulovaného systému (ionty, voda) je podroben analýze. Pro tento účel byly provedeny simulace vodného roztoku NaI kde (a) ionty i voda byly popsány polarizabilním potenciálem, (b) jen voda byla polarizovatelná, (c) jen ionty byly polarizovatelné a (d) voda i ionty byly nepolarizovatelné. Polarizace vodních molekul je dostatečná k tomu, aby jodidové ionty vykazovaly slabou afinitu k rozhraní. Pokud je však zahrnuta i polarizace iontů, afinita se výrazně zvýší. Pro organické kationty s alifatickými řetězci je efekt polarizační interakce zanedbatelný.

Molecular structure of surface-active salt solutions: Photoelectron spectroscopy and molecular dynamics simulations of aqueous tetrabutylammonium iodide²

Struktura tetrabutylammonium (TBA) jodidu na rozhraní voda/vzduch byla studována s využitím fotoelektronové spektroskopie (PES) a MD simulací. Kationt i aniont vykazují povrchovou aktivitu, která je u TBA způsobena jeho hydrofobností, u I^- je důvodem jeho velikost a polarizabilita. Oba ionty sdílejí na rozhraní stejný prostor, takže nedochází k vytváření elektrické dvojvrstvy. Butylové řetězce upřednostňují uspořádání paralelně k povrchu a ve vyšších koncentracích jsou částečně zanořeny do vodní fáze.

Effect of bromide on the interfacial structure of aqueous tetrabutylammonium iodide: Photoelectron spectroscopy and molecular dynamics simulations³

V tomto projektu jsme navázali na předchozí studii a studovali vliv přidání bromidových iontů do vodného roztoku TBAI. Teorie i experiment (PES) ukázaly větší afinitu k povrchu pokrytému TBA kationty pro jodid, ve srovnání s bromidovými ionty. TBA se akumuluje na povrchu díky své hydrofobní povaze. U jodidových a bromidových aniontů je hnací silou jejich velikost a polarizabilita. Obě vlastnosti jsou větší pro jodid, což vysvětluje jeho větší akumulaci na rozhraní. Známa nižší povrchová aktivita TBABr ve srovnání s TBAI může být potom vysvětlena aniontovou specificitou ve vztahu k rozhraní voda/vzduch.

Counter-ion effects and interfacial properties of aqueous tetrabutylammonium halide solutions⁴

Ze srovnání výsledků MD simulací vodných roztoků obsahujících TBA s jodidovými a fluoridovými anionty jsme sledovali tendence jednotlivých iontů k povrchové solvataci, v závislosti na použitém silovém poli. Iodid, preferující povrch kvůli své velikosti a polarizabilitě se výrazně liší od malého a nepolarizovatelného fluoridového aniontu, který je výhradně solvatován symetricky uvnitř kapalně fáze. Akumulace TBA kationtů na povrchu je důsledkem jejich hydrofobního charakteru. Se zvyšující se koncentrací roztoku roste vliv iontových interakcí, které výrazně ovlivňují distribuci iontů na rozhraní voda/vzduch.

Selected biologically relevant ions at the air/water interface: A comparative molecular dynamics study⁵

Práce prezentuje výsledky MD simulací vybraných iontů, které potenciálně mohou mít funkci v biologických systémech. Pro malé tetraalkylammoniové ionty jsme ukázali změnu v charakteru jejich solvatačních vlastností. Tetramethylammonium je solvatováno symetricky uvnitř kapalně fáze. Na opačné straně jsou tetrapropyl- a tetrabutylammonium, které vykazují silnou afinitu k rozhraní. Simulace tedy ukázaly změnu povrchových vlastností v závislosti na délce alifatických řetězců. Vliv protiiontů na afinitu kationtů k povrchu je slabý a projevuje se výrazněji jen ve vyšších koncentracích. Cholin (hydroxyethyltrimethylammonium) je odpuzován od rozhraní. Pokud je jako protiiont použit chloridový aniont, cholin vykazuje slabou preferenci pro solvataci v blízkosti rozhraní (pod povrchem). Solvatační vlastnosti cholinu, Na^+ , Cl^- a sulfátového aniontu nevykazují žádnou podobnost s jejich chováním na rozhraní mezi vodným roztokem a povrchem proteinu, diskutovaným v jiné práci.¹⁰

Aqueous ionic and complementary zwitterionic soluble surfactants: Molecular dynamics simulations and sum frequency generation spectroscopy of the surfaces⁶

Tato publikace diskutuje vlastnosti dvou povrchově aktivních látek (kationt DMP a zwitteriont DPN) a možnost ovlivnění těchto vlastností přidáním různých anorganických solí (KF, KBr). Simulace potvrzují, že obě látky se akumulují na rozhraní voda/vzduch. Ve vyšších koncentracích, kdy dochází k zaplnění povrchové monovrstvy, bylo možné pozorovat vznik další vrstvy pod povrchem. Bromidové ionty se díky své polarizabilitě a velikosti také akumulují na rozhraní. Další příčinou tohoto chování je požadavek celkové elektroneutrálnosti povrchu. Přidání KF má malý vliv na povrchové vlastnosti DMP i DPN. Efekt KBr je výrazně vyšší i díky výrazné afinitě Br^- k rozhraní. Výsledky MD simulací jsou v souladu s měřeními povrchově selektivními metodami, které jsou v práci také diskutovány.

Interior and interfacial aqueous solvation of benzene dicarboxylate dianions and their methylated analogues: A combined molecular dynamics and photoelectron spectroscopy study⁷

S využitím MD simulací jsme studovali solvatační vlastnosti benzenových dikarboxylátových aniontů (BCD^{2-}) ve vodných vrstvách. Všechny 3 izomery vykazují výraznou preferenci k solvataci uvnitř kapalně fáze bez ohledu na použité silové pole. Toto chování lze změnit tetramethylací benzenového jádra. Substituovaný dianiont (*o*-izomer) preferuje povrchovou solvataci s karboxylátovými skupinami ukotvenými v kapalně fázi a aromatických kruhem ležícím na rozhraní. Výsledky jsou diskutovány ve světle experimentálních výsledků získaných fotoelektronovou spektroskopií.

2.3 Ionty na rozhraní voda/led

NaCl a jiné běžné anorganické soli jsou velmi špatně rozpustné v ledu, s rozpustnostmi v řádu μmol^{-1} . Oproti tomu stojí mnohonásobně vyšší rozpustnosti těchto solí v kapalně vodě. Důsledkem této vlastnosti je fakt, že led vzniklý z mořské vody je mnohem méně slaný než mořská voda v kapalném stavu. Při mrznutí roztoku NaCl nad jeho eutektickou teplotou (-21.1°C) vzniká téměř čistý led. Zároveň je sůl vypuzována do okolního nezmrznutého roztoku.

Při zamrznání povrchu oceánu zvyšuje vypuzená sůl hustotu kapalně vody pod ledem. Následně dochází k promíchávání vodních mas o nestejně hustotě, které ovlivňuje globální klima.²² Vypuzování soli z mrznoucího roztoku může také ovlivnit nabíjení bouřkových mraků.²³ Podchlazené kapičky vody v mracích, obsahující rozpuštěné soli (pocházející z tzv. kondenzačních jader) mohou zmrznutím vytvářet kroupy. Rozpuštěné soli jsou vypuzeny na povrch kroupky. Nabíjení pak probíhá srážkami mezi krystaly vzniklými z čisté vody a krupkami pokrytými koncentrovaným roztokem soli.

Vypuzování soli z mrznoucích roztoků je tedy velmi zajímavý a důležitý jev s širokými přírodními, atmosférickými a technologickými důsledky.

Brine rejection from freezing salt solutions: A molecular dynamics study⁸

MD simulacemi jsme na molekulární úrovni sledovali mrznutí čisté vody a roztoků NaCl v kontaktu s ledem Ic. Kubický led Ic je metastabilní forma běžného (hexagonálního) ledu Ih s velmi podobnými vlastnostmi (strukturou, hustotou, tepelnou kapacitou, atd.). Kubický led hraje důležitou roli v některých procesech, například při vytváření mraků.²⁵ Voda v nanopórech mrzne v této krystalové modifikaci.²⁴ Dále led Ic vzniká při mrznutí malých kapek (poloměr do 15 μm) a tenkých vodních filmů (tloušťka do 10 μm).²⁶

Podarilo se nám vytvořit robustní simulační protokol pro reprodukovatelné pozorování mrznutí vody s využitím interakčního potenciálu SPC/E. Následně jsme pozorovali proces vypuzování soli z roztoků o různé koncentraci NaCl a navrhli mechanismus pro tento proces, dávající do souvislosti lokální změny v koncentraci soli s postupem mrznutí kapaliny. Na molekulární úrovni jsme ukázali jak sůl brání mrznutí vody.

2.4 Ionty na rozhraní voda/protein

Pro popis interakcí iontů s proteiny se často využívají velmi jednoduché modely. Jeden z nedávno navržených přístupů se dívá na proteiny jako na jednoduché objekty, které mají určitý povrch a interagují s ionty Coulombickými a disperzními interakcemi. Molekulární struktura povrchu je vyprůměrována díky pohybu proteinu, takže ionty v roztoku 'cítí' téměř homogenní rozhraní.²⁷ Problémem tohoto modelu je, že zanedbává mnoho důležitých detailů (např. strukturu solvatační vrstvy kolem proteinu).

V našich studiích jsme se pokusili překonat nevýhody tohoto přístupu použitím MD simulací, které poskytují informace na atomové úrovni. Analýza rozdělení iontů v blízkosti proteinů ukázala důležitost jednotlivých interakcí iont–funkční skupina. Na proteiny by tedy mělo být nahlíženo spíše jako na soubor funkčních skupin, než jako na jeden homogenní objekt. Další výhodou MD simulací je, že lze získat informace o vlivu solventu na chování proteinů a iontů. Implicitní solvatační modely tuto možnost neposkytují.

Součástí disertační práce jsou 2 publikace týkající se interakcí iontů s proteiny. Jejich stručné shrnutí je obsaženo v následujícím textu.

Specific ion effects at protein surfaces: A molecular dynamics study of bovine pancreatic trypsin inhibitor and horseradish peroxidase in selected salt solutions⁹

Nedávná studie²⁸ se zabývala vlivem různých solí (síran sodný, tetramethylammonium sulfát, tetramethylammonium bromid, cholin chlorid) na enzymatickou aktivitu křenové

peroxidázy (HRP). V případě síranu sodného bylo možné změnu aktivity vysvětlit změnou pH roztoku po přidání soli. V ostatních případech ale předpověď selhala – změna aktivity byla dána nejen změnou pH, ale i dalšími efekty. Aktivitu zvýšenou přídatkem síranu sodného bylo možné vykompenzovat přídatkem stechiometrického množství cholin chloridu.

Naše MD studie byla založena na těchto experimentálních datech. Provedli jsme simulace HRP a BPTI (bovine pancreatic trypsin inhibitor) v roztocích obsahujících různé soli – síran sodný, NaCl, cholin sulfát, cholin chlorid a jejich směs. Analýzou jsme získali informace o distribuci jednotlivých iontů v blízkosti povrchu proteinu a také o specifické adsorpci iontů k různým funkčním skupinám. Zároveň jsme chování těchto iontů sledovali na rozhraní voda/vzduch.⁵

Z výsledků vyplývá, že ionty mají tendenci se vázat nezávisle na ostatních iontech ke specifickým funkčním skupinám, přítomným na povrchu proteinu. Anionty preferují kladně nabitě skupiny, kationty interagují se záporně nabitými skupinami. Cholin, díky svému částečně hydrofobnímu charakteru, ukazuje výraznou afinitu také k aminokyselinám s nepolárním bočním řetězcem. Z tohoto pohledu je evidentní, že působení mezi ionty a proteinem mají spíše charakter interakce mezi dvěma (nabitými) objekty, než interakce mezi iontem a rozhraním. Použití zjednodušujících modelů²⁷ je v tomto případě přinejmenším diskutabilní.

Ze srovnání se studií stejných iontů na rozhraní voda/vzduch¹⁰ (viz kapitola 2.2) vyplývá, že rozdělení iontů je výrazně jiné na rozhraní voda/vzduch a voda/protein.

Vliv různých iontů na enzymovou aktivitu nemohl být s použitím našich výsledků plně vysvětlen, ale MD simulace poskytly alespoň dílčí informace. Síranový aniont se silně váže k hydrofilním reziduíům proteinů, ale jeho vliv na aktivitu pochází hlavně ze změny pH.²⁸ Na druhou stranu, cholin se může vázat k aminokyselinám s hydrofobním charakterem, které se vyskytují v blízkosti aktivního místa, a takto ovlivňovat aktivitu.

Quantification and rationalization of the higher affinity of sodium over potassium to protein surface¹⁰

Publikace se věnuje dvěma nejrozšířenějším jednomocným kationtům v živých organismech – sodnému a draselnému. Podle Hofmeisterovy řady²⁹ Na⁺ vysoluje protein z vaječného bílku lépe než K⁺. Podobné chování bylo později nalezeno i pro jiné proteiny. Biologická důležitost těchto kationtů je reprezentována například jejich velkým koncentračním gradientem mezi vnitrobuněčným prostorem a okolním prostředím.

Většina prací týkajících se interakcí iontů s proteiny se zabývá vysoce specializovanými funkcemi vícemocných iontů, které zodpovídají např. za enzymatickou aktivitu. Na sodík a draslík je pak pohlíženo spíše jako na ionty určující iontovou sílu roztoku. Naše výsledky tak poskytují nové a relevantní informace které mohou mít výrazný dopad v biochemii a příbuzných vědách.

Pokusili jsme se vysvětlit a popsat různou afinitou sodných a draselných kationtů k povrchu proteinů s využitím metod molekulové dynamiky. Simulovali jsme 5 různých proteinů ve směsném roztoku NaCl a KCl. Jmenovitě, studovali jsme aktin, BPTI, ubiquitin, rubredoxin a ribonukleázu A (RNáza A). Dále jsme provedli vodivostní měření RNázy A a sérového albuminu ve vodných roztocích NaCl a KCl. Simulace solvatovaných oligopeptidů a izolovaných aminokyselin, a kvantově chemické výpočty párování alkalických kationtů s malými karboxylátovými ionty (formiát a acetát) poskytly další informace pro vysvětlení vyšší afinity sodíku k povrchu proteinů.

Pro všechny studované proteiny jsme pozorovali větší afinitu k povrchu pro sodík než pro draslík. Jedná se v hlavní míře o efekt karboxylátových skupin aminokyselin Asp a Glu. V menší míře se na efektu podílí také karbonylová skupina proteinové páteře. Působení ostatních funkčních skupin je zanedbatelné. V absolutních číslech se v blízkosti libovolného ze studovaných proteinů (i přes jejich různé struktury a funkce) nachází přibližně dvakrát více Na^+ než K^+ .

Tyto výsledky byly potvrzeny vodivostními měření roztoků solí s přidanými proteiny. Relativní snížení vodivosti po přidání proteinu bylo vyšší u roztoku NaCl. To ukazuje na účinnější odstranění kationtů sodíku (ve srovnání s kationty draslíku) z roztoku jejich adsorpcí na protein.

Konzistentní závěry lze vyvodit i ze simulací solvatovaných oligopeptidů a izolovaných aminokyselin, obsahujících v postranním řetězci karboxylátovou skupinu. Poměr Na^+/K^+ v blízkosti těchto molekul je přibližně 2–4:1. Preference je viditelná u postranních řetězců i na polypeptidové páteři.

Simulace acetátového aniontu ve směsi NaCl a KCl poskytla 3,4-násobnou preferenci Na^+ . Kvantově chemické výpočty párování sodíku a draslíku s formiátem a acetátem ukazují, že párování s Na^+ je energeticky výhodnější o více než 2 kcal/mol (jedná se o rozdíl volných energií) pro oba anionty, což odpovídá ještě silnější preferenci sodíku před draslíkem. Rozdíl volných energií přibližně 1 kcal/mol ve prospěch sodíku byl získán z analogických výpočtů s formaldehydem (modelovým systémem pro peptidovou páteř). Tyto výsledky tedy potvrzují preferenci sodných kationtů na postranních řetězcích proteinu i na polypeptidové páteři.

Naše výsledky poskytují jasné a kvantitativní zhodnocení preference sodných iontů (ve srovnání s draselnými ionty) k povrchům proteinů. Efekt může být vysvětlen lokálními kationtově specifickými interakcemi s karboxylátovými skupinami postranním řetězců aminokyselin Asp a Glu. Další příspěvek pochází od interakcí s karbonylovou skupinou polypeptidového řetězce a (ve výrazně menší míře) od interakcí s ostatními funkčními skupinami přítomnými na aminokyselinových bočních řetězcích.

References

- [1] L. Vrbka, M. Mucha, B. Minofar, P. Jungwirth, E. C. Brown, and D. J. Tobias, “Propensity of soft ions for the air/water interface”, *Current Opinion In Colloid & Interface Science* **9**(1), pp. 67–73 (2004).
- [2] B. Winter, R. Weber, P. M. Schmidt, I. V. Hertel, M. Faubel, L. Vrbka, and P. Jungwirth, “Molecular structure of surface-active salt solutions: Photoelectron spectroscopy and molecular dynamics simulations of aqueous tetrabutylammonium iodide”, *Journal of Physical Chemistry B* **108**(38), pp. 14558–14564 (2004).
- [3] B. Winter, R. Weber, I. V. Hertel, M. Faubel, L. Vrbka, and P. Jungwirth, “Effect of bromide on the interfacial structure of aqueous tetrabutylammonium iodide: Photoelectron spectroscopy and molecular dynamics simulations”, *Chemical Physics Letters* **410**(4), pp. 222–227 (2005).
- [4] L. Vrbka and P. Jungwirth, “Counter-ion effects and interfacial properties of aqueous tetrabutylammonium halide solutions”, *Australian Journal of Chemistry* **57**(12), pp. 1211–1217 (2004).
- [5] T. Hrobárik, L. Vrbka, and P. Jungwirth, “Selected biologically relevant ions at the air/water interface: A comparative molecular dynamics study”, *Biophysical Chemistry* **124**(3), pp. 238–242 (2006).
- [6] M. Petrov, B. Minofar, L. Vrbka, P. Jungwirth, P. Koelsch, and H. Motschmann, “Aqueous ionic and complementary zwitterionic soluble surfactants: Molecular dynamics simulations and sum frequency generation spectroscopy of the surfaces”, *Langmuir* **22**(6), pp. 2498–2505 (2006).
- [7] B. Minofar, L. Vrbka, M. Mucha, P. Jungwirth, X. Yang, X. B. Wang, Y. J. Fu, and L. S. Wang, “Interior and interfacial aqueous solvation of benzene dicarboxylate dianions and their methylated analogues: A combined molecular dynamics and photoelectron spectroscopy study”, *Journal of Physical Chemistry A* **109**(23), pp. 5042–5049 (2005).
- [8] L. Vrbka and P. Jungwirth, “Brine rejection from freezing salt solutions: A molecular dynamics study”, *Physical Review Letters* **95**(14), pp. 148501 (2005).
- [9] L. Vrbka, P. Jungwirth, P. Bauduin, D. Touraud, and W. Kunz, “Specific ion effects at protein surfaces: A molecular dynamics study of bovine pancreatic trypsin inhibitor and horseradish peroxidase in selected salt solutions”, *Journal of Physical Chemistry B* **110**(13), pp. 7036–7043 (2006).
- [10] L. Vrbka, J. Vondrášek, B. Jagoda-Ćwiklik, R. Vácha, and P. Jungwirth, “Quantification and rationalization of the higher affinity of sodium over potassium to protein surfaces”, *Proceedings of The National Academy of Sciences of The United States of America* **103**(42), pp. 15440–15444 (2006).
- [11] C. Wagner, “The surface tension of dilute solutions of electrolytes”, *Physikalische Zeitschrift* **25**, pp. 474–477 (1924).
- [12] L. Onsager and N. T. Samaras, “The surface tension of Debye–Hückel electrolytes”, *Journal of Chemical Physics* **2**, pp. 528–536 (1934).
- [13] M. J. Shultz, S. Baldelli, C. Schnitzer, and D. Simonelli, “Aqueous solution/air interfaces probed with sum frequency generation spectroscopy”, *Journal of Physical Chemistry B* **106**(21), pp. 5313–5324 (2002).
- [14] P. B. Petersen, J. C. Johnson, K. P. Knutsen, and R. J. Saykally, “Direct experimental validation of the Jones-Ray effect”, *Chemical Physics Letters* **397**(1), pp. 46–50 (2004).

- [15] L. Perera and M. L. Berkowitz, “Structures of $\text{Cl}^-(\text{H}_2\text{O})_n$ and $\text{F}^-(\text{H}_2\text{O})_n$ ($n=2,3,\dots,15$) clusters - molecular-dynamics computer-simulations”, *Journal of Chemical Physics* **100**(4), pp. 3085–3093 (1994).
- [16] L. X. Dang and B. C. Garrett, “Photoelectron-spectra of the hydrated iodine anion from molecular-dynamics simulations”, *Journal of Chemical Physics* **99**(4), pp. 2972–2977 (1993).
- [17] P. Jungwirth and D. J. Tobias, “Specific ion effects at the air/water interface”, *Chemical Reviews* **106**(4), pp. 1259–1281 (2006).
- [18] E. M. Knipping, M. J. Lakin, K. L. Foster, P. Jungwirth, D. J. Tobias, R. B. Gerber, D. Dabdub, and B. J. Finlayson-Pitts, “Experiments and simulations of ion-enhanced interfacial chemistry on aqueous NaCl aerosols”, *Science* **288**(5464), pp. 301–306 (2000).
- [19] I. Benjamin, “Theoretical-study of ion solvation at the water liquid-vapor interface”, *Journal of Chemical Physics* **95**(5), pp. 3698–3709 (1991).
- [20] P. Salvador, J. E. Curtis, D. J. Tobias, and P. Jungwirth, “Polarizability of the nitrate anion and its solvation at the air/water interface”, *Physical Chemistry Chemical Physics* **5**(17), pp. 3752–3757 (2003).
- [21] X. Yang, B. Kiran, X. B. Wang, L. S. Wang, M. Mucha, and P. Jungwirth, “Solvation of the azide anion (n_3^-) in water clusters and aqueous interfaces: A combined investigation by photoelectron spectroscopy, density functional calculations, and molecular dynamics simulations”, *Journal of Physical Chemistry A* **108**(39), pp. 7820–7826 (2004).
- [22] A. Y. Shcherbina, L. D. Talley, and D. L. Rudnick, “Direct observations of North Pacific ventilation: Brine rejection in the Okhotsk Sea”, *Science* **302**(5652), pp. 1952–1955 (2003).
- [23] P. Jungwirth, D. Rosenfeld, and V. Buch, “A possible new molecular mechanism of thundercloud electrification”, *Atmospheric Research* **76**(1), pp. 190–205 (2005).
- [24] K. Morishige and H. Uematsu, “The proper structure of cubic ice confined in mesopores”, *Journal of Chemical Physics* **122**(4), pp. 044711 (2005).
- [25] B. J. Murray, D. A. Knopf, and A. K. Bertram, “The formation of cubic ice under conditions relevant to Earth’s atmosphere”, *Nature* **434**(7030), pp. 202–205 (2005).
- [26] G. P. Johari, “Water’s size-dependent freezing to cubic ice”, *Journal of Chemical Physics* **122**(19), pp. 194504 (2005).
- [27] M. Boström, D. R. M. Williams, and B. W. Ninham, “Special ion effects: Why the properties of lysozyme in salt solutions follow a Hofmeister series”, *Biophysical Journal* **85**(2), pp. 686–694 (2003).
- [28] M. C. Pinna, P. Bauduin, D. Touraud, M. Monduzzi, B. W. Ninham, and W. Kunz, “Hofmeister effects in biology: Effect of choline addition on the salt-induced super activity of horseradish peroxidase and its implication for salt resistance of plants”, *Journal of Physical Chemistry B* **109**(34), pp. 16511–16514 (2005).
- [29] F. Hofmeister, “Zur Lehre von der Wirkung der Salze”, *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie* **24**, pp. 247 (1888).

List of publications

The following list shows all papers published (or submitted for publication) during my doctoral study, including those not included in the thesis. All items are sorted in reversed temporal order.

Journal articles

- (1) **Vrbka L., Jungwirth P., Molecular dynamics simulations of freezing of water and salt solutions, *J. Mol. Liq.* 2006, accepted, in press**
- (2) **Hrobárik T., Vrbka L., Jungwirth P., Selected biologically relevant ions at the air/water interface: A comparative molecular dynamics study, *Biophys. Chem.* 2006, 124, 238-242**
- (3) **Vrbka L., Vondrášek J., Jagoda-Ćwiklik B., Vácha R., Jungwirth P., Quantification and rationalization of the higher affinity of sodium over potassium to protein surface, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2006, 103, 15440-15444**
- (4) **Vrbka L., Jungwirth P., Homogeneous freezing of water starts in the subsurface, *J. Phys. Chem. B* 2006, 110, 18126-18129**
- (5) **Vrbka L., Jungwirth P., Bauduin P., Touraud D., Kunz W., Specific ion effects at protein surfaces: A molecular dynamics study of bovine pancreatic trypsin inhibitor and horseradish peroxidase in selected salt solutions, *J. Phys. Chem. B* 2006, 110, 7036-7043**
- (6) **Petrov M., Minofar B., Vrbka L., Jungwirth P., Kölsch P., Motschmann H., Aqueous ionic and complementary zwitterionic soluble surfactants: Molecular dynamics simulations and sum frequency generation spectroscopy of the surfaces, *Langmuir* 2006, 22, 2498-2505**
- (7) **Vrbka L., Jungwirth P., Brine rejection from freezing salt solutions: A molecular dynamics study, *Phys. Rev. Lett.* 2005, 95, 148501**
- (8) **Winter B., Weber R., Hertel I. V., Faubel M., Vrbka L., Jungwirth P., Effect of bromide on the interfacial structure of aqueous tetrabutylammonium iodide: Photoelectron spectroscopy and molecular dynamics simulations, *Chem. Phys. Lett.* 2005, 410, 222-227**
- (9) **Minofar B., Vrbka L., Mucha M., Jungwirth P., Yang X., Wang X.-B., Fu Y.-J., Wang L.-S., Interior and interfacial aqueous solvation of benzene dicarboxylate dianions and their methylated analogues: A combined molecular dynamics and photoelectron spectroscopy study, *J. Phys. Chem. A* 2005, 109, 5042-5049**
- (10) **Vrbka L., Jungwirth P., Counter-ion effects and interfacial properties of aqueous tetrabutylammonium halide solutions, *Austr. J. Chem.* 2004, 57, 1211-1217**
- (11) **Vrbka L., Mucha M., Minofar B., Jungwirth P., Brown E. C., Propensity of soft ions for the air / water interface, *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* 2004, 9, 67-73**
- (12) **Winter B., Weber R., Schmidt P. M., Hertel I. V., Faubel M., Vrbka L., Jungwirth P., Molecular structure of surface-active salt solutions: Photoelectron spectroscopy and molecular dynamics simulations of aqueous tetrabutylammonium iodide, *J. Phys. Chem. B* 2004, 108, 14558-14564**