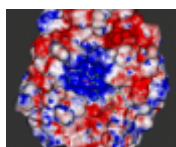


Modelovanie, modely a modelky alebo dobre utajená chémia?

Černušák Ivan · Prírodné vedy

10.03.2010



Cieľom tohto textu je predstaviť čitateľovi/čitateľke jednu časť súčasnej modernej chémie – chemické modelovanie^{1,2}. Ak hovoríme o chemickom modelovaní, nemožno nespomenúť teoretickú chémiu ako jeden z pilierov súčasného chemického vzdelávania. Pracoviská UK, SAV a STU na Slovensku (a pred časom v Československu), kde sa teoretická chémia pestuje, patrili a patria v tejto oblasti k popredným v Európe ba aj vo svete.

Nie nadarmo sa v európskych kvantovochemických kruhoch hovorí o „Bratislavskej škole“ a chemici (a to nielen teoretickí) z UK a SAV patria k najcitovanejším na Slovensku^{3,4}. Napriek tomuto silnému postaveniu chemických disciplín záujem maturantov o štúdium na našej fakulte klesá, pričom počet Slovákov napr. českých VŠ (najmä Karlovej Univerzite, ČVUT a Masarykovej Univerzite) je tradične vysoký. Myslíme si, že jedným z dôvodov je náš „slabý marketing“, nedostatočná schopnosť na verejnosti, najmä tej stredoškolskej, ukázať kvality vzdelávania a výskumu v chémii. Kvalitné výsledky našej práce sú ako tá skromná dievčina na tanečnej, sediaca v tieni. Prosto, utajená chémia.

V tomto príspevku chceme predstaviť jednu z najmladších disciplín – teoretickú a počítačovú chémiu a jej výkladnú skriňu – chemické modelovanie. Označenie výkladná skriňa sme zvolili preto, lebo chemické modelovanie má všetky atribúty modernej reklamy: je názorné, stručné, farbisté, multimedialne, a tým aj príťažlivé.

História modelov

Ak prírodovedec chce napísať niečo o histórii svojej obľúbenej disciplíny, nevyhne sa zvyčajnému klišé, v ktorom sa spomínajú buď starí Sumeri, Egypťania alebo Gréci. V prípade molekulového modelovania si môžeme dovoliť toto klišé preskočiť, aj keď starovekí Gréci prípadne Indovia so svojím chápaním atomizmu nesporne sú myšlienkovým pozadím súčasného nazerania a vnímania molekulového modelovania.

Podobne ako antický atomizmus predstavoval podhubie z ktorého sa zrodila moderná náuka o štruktúre hmoty, aj nasledovné historické mílniky nielen výrazne prispeli k chápaniu štruktúry látok na molekulovej úrovni, ale neskôr aj k vysvetľovaniu medzimolekulových interakcií a chemickej reaktivity. Ich spoločnou črtou je dizajn modelu ako prostriedku na interpretáciu experimentu. Ako uvidíme ďalej, na prelome 20. a 21. storočia sa použitie modelu mení, stáva sa z neho okrem *interpretačného* aj

predikčný nástroj.

Pravdepodobne prvým prírodovedcom, ktorý sa aktívne zaoberal vytváraním modelov pre praktické potreby, bol Johannes Kepler. Pri skúmaní šesťuholníkovej symetrie snehových vločiek a ich modelovaní došiel k zovšeobecneniu, neskoršie známemu ako Keplerova hypotéza o najefektívnejšom 3D usporiadaní guľôčok rovnakej veľkosti. Tá hovorí, že najväčšiu hustotu (~74%) dosiahneme pre plošne centrovanú kockovú a pre šesťuholníkovú sústavu. Je zaujímavé, že Keplerova hypotéza bola „povýšená“ na úroveň teóremy v roku 1998, keď ju americký matematik Thomas Hale potvrdil na 99% práve za pomoci počítačového modelovania.

Z ďalších povšimnutiahodných mílnikov modelovania treba spomenúť rakúskeho profesora fyzikálnej chémie Johanna Josefa Loschmidta (nar. 1821 pri Karlových Varoch), ktorého možno považovať za otca 2D grafiky, pretože ako prvý zobrazoval chemické vzorce (atómy a väzby) ako dotýkajúce sa krúžky². Okolo roku 1860 nemecký chemik August Wilhelm von Hofmann zaviedol do svojich prednášok molekulový ball-and-stick model. Napríklad metán bol v Hoffmanovej reprezentácii plošným útvarom (<http://upload.wikimedia.org/wikipedia/en/thumb/f/f3/Molmod.jpg/180px-Molmod.jpg>).

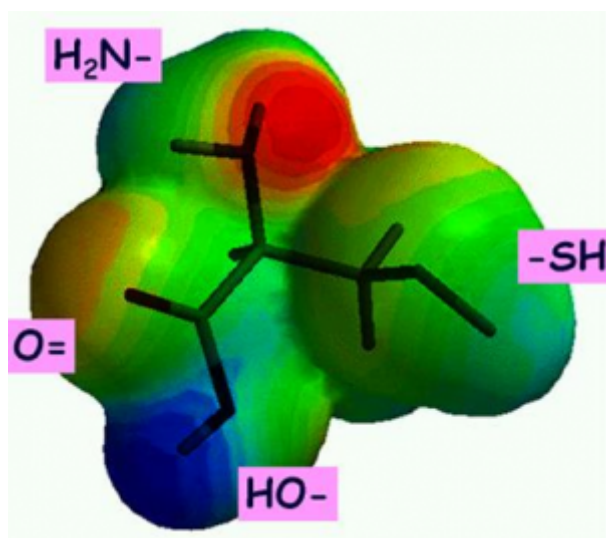
Hoffmanovi sa tiež pripisuje dnes používaná farebná schéma pre prvky (C = čierna, H = biela, O = červená, N = modrá, atď.)⁵. Neskôr Jacobus Henricus van't Hoff (1874) na základe stereochemických predstáv korigoval Hoffmanov model CH₄ na tetraedrický.

So zavedením a rozvojom RTG štruktúrnej analýzy v 20. storočí sa technológia zobrazovania molekúl, a teda tvorba adekvátnych molekulových modelov zdokonaľovala. Populárnymi mílnikmi sú napríklad príspevky Johna D. Bernala (model kvapalnej štruktúry vody), Linusa Paulinga (hybridizácia, CPK modely³, α -helix ako primárny štruktúrny motív pre sekundárnu štruktúru bielkovín), Rosalindy Franklin, Jamesa D. Watsona a Francisa Cricka (RTG snímky DNK, ich interpretácia a konštrukcia modelu dvojitej závitnice). Watsonov a Crickov slávny model DNK a vysvetlenie jej štruktúry - obe ocenené Nobelovou cenou - symbolicky predznačujú koniec epochy molekulových modelov zo skutočných materiálov (guľôčok, tyčínok a pásov).

„Fyzické“ modely ešte pretrvali zo zotrvačnosti nejaký čas, ale od začiatku 60. rokov s rastúcim nasadením kresliacich zariadení (plotter) a displejov v počítačovej technológii začínajú prevažovať v molekulovom modelovaní metódy molekulovej grafiky. Súčasne sa od 60tych rokov v teoretickej chémii čoraz viac začínajú presadzovať výpočtové metódy usilujúce o vierohodné riešenie Schrödingerovej rovnice - nástroja na počítačové skúmanie štruktúry, vlastností, interakcií a reaktivity atómov, iónov a molekúl. Potreba graficky znázorniť získané výsledky fungovala ako katalyzátor - počítačový výskum v chémii a v biochémii v priebehu 60tych až 90tych rokov 20. storočia pôsobil ako silná spätná väzba na vytváranie kvalitného grafického rozhrania pre 2D a 3D reprezentáciu chemických objektov (a to aj v „reálnom čase“, t.j. na úrovni nano- a pikosekundovej škály).

Jeden najvýznamnejších podielov na tomto vývoji mali výskumné univerzity na celom svete, mnohí univerzitní profesori a výskumní pracovníci v oblasti chémie, fyziky a programovania boli napojení na špičkové chemické, farmaceutické a softvérové firmy,

ktoré veľmi rýchlo pochopili, že chemické modelovanie, ak je správne a rozumne aplikované, môže priniesť úspory vo vývoji nových látok a akcelerovať ich výrobu. Existuje aj odvrátená strana chemického modelovania - tá súvisí s neprimeranými očakávaniami, bezhlavou aplikáciou „výpočtových metód z čiernej skrinky“ a nesprávnym pochopením limit počítačovej chémie.



Obr. 1: Kvantovochemicky vypočítaná elektrónová hustota cysteínu - izo-povrch elektrónovej hustoty, kde nadobúda hodnotu $0.002 e/\text{Å}^3$. To znamená, že prakticky všetky elektróny sú vnútri izoplochy. Farebná škála je elektrostatický potenciál V „naložený“ na povrchu. Modrá farba odpovedá $+V$ („kyslý“ vodík), červená $-V$ (elektronegatívny kyslík a dusík).

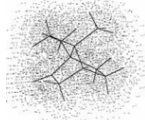
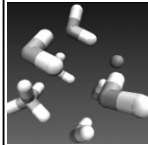
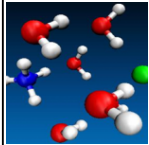
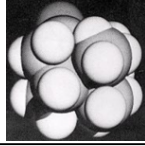
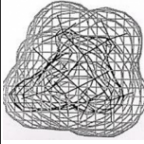
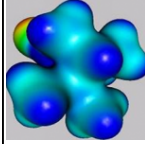
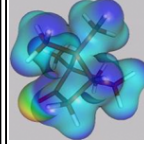
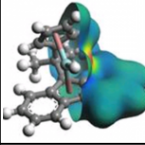
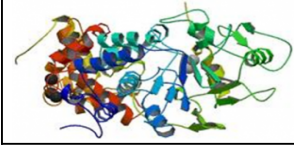
V roku 1998 dostali Nobelovu cenu za chémiu dvaja teoretickí chemici - Walter Kohn a John. A. Pople, prvý za rozvoj teórie funkcionálu hustoty a druhý za rozvoj a implementáciu výpočtových metód v kvantovej chémii. Stručne povedané W. Kohn zjednodušil komplikovaný matematický mnohoelektrónový problém v molekule na ľahšie riešiteľnú úlohu výpočtu elektrónovej hustoty. John A. Pople rozpoznal obrovský potenciál, ktorý sa skrýval v rýchлом rozvoji počítačovej technológie a pokroku metód kvantovej chémie, zaslúžil sa o rozšírenie jej výpočtových metód, je otcom *modelovej chémie*. Bol vedúcou osobnosťou pri tvorbe jedného z najrozšírenejších kvantovochemických počítačových programov - *Gaussian-u*.

Definície

Molekulová grafika (MG): vedecká disciplína a filozofická koncepcia, ktorá zobrazuje a študuje molekuly a ich vlastnosti prostredníctvom (virtuálnej) grafickej 2D alebo 3D reprezentácie⁶.

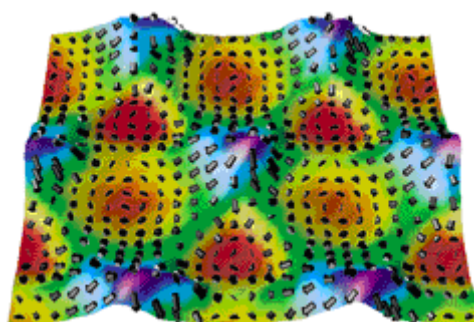
Molekulový model: reprezentácia molekuly v 2D alebo 3D projekcii pomocou objektov molekulovej grafiky. Pod objektmi MG rozumieme:

Tabuľka 1: Objekty MG

1. čiarové (wire) modely			2. paličkové (stick) modely		3. ball stick modely	
4. kalotové, čiže space filling						
5. kombinované, podľa toho, akú vlastnosť potrebujeme zvýrazniť						
6. iné modely (napr. biomolekuly)						

Treba poznamenať, že molekulový model je naša predstava, ktorou sa snažíme priblížiť si realitu mikrosveta. Od skutočného atómu alebo molekuly majú modely kreslené molekulovou grafikou hodne ďaleko. Nie sú to ani paličky, guľôčky, ani siete alebo stužky. Nemajú jasavé farby a nelesknú sa tak, ako ich konvenčne vykreslia naše grafické programy. Slúžia nám na lepšie pochopenie vlastností a procesov, ktoré skúmame. Pri modelovaní je dôležité, či sú naše výsledky v súlade s experimentom a či vieme naše údaje overiť (buď nezávislým postupom alebo dokážeme, že konvergujú k správne výsledku).

Ideálne je ak sa experiment a teória stretnú v interpretácii merania a výpočtu. Najnovším názorným príkladom toho, ako sa na molekulárnej a atómovej úrovni prelínajú teória a experiment je *Atómový silový mikroskop* - zariadenie, ktoré je sestrou *Skenovacieho tunelového mikroskopu* - a dokáže merať silu, ktorú treba na pohyb atómu prilepeného na hrot mikroskopu na vhodnom povrchu, napr. kovu. Je to svojím spôsobom modelovanie a jeho výsledkom je silová mapa povrchu kovu.



Obr. 2: Silová mapa povrchu platiny, nad ktorou sa pohybuje hrot AFM s atómom kobaltu.

A keď už hovoríme o molekulovej grafike - priniesla do chémie aj prekvapujúci estetický rozmer. Často v nej nachádzajú inšpiráciu umelci - výtvarníci (http://mgl.scripps.edu/people/goodsell/mgs_art/) alebo architekti^{7,8}.

Teoretická chémia: chemická disciplína, ktorú možno definovať ako spôsob

matematického modelovania chémie. Príkladom sú:

1. riešenie Schrödingerovej rovnice (časovo závislé procesy - napr. deje skúmané spektroskopiou, rozptylovými technikami, alebo časovo nezávislé - napr. štruktúra a vlastnosti molekúl, medzimolekulové interakcie a chemická reaktivita);
2. riešenie Newtonových pohybových rovníc (molekulová mechanika a dynamika);
3. kombinácia oboch prístupov;
4. opis chovania makrosystémov - štatistická termodynamika;
5. chemická kombinatorika - práca s databázami, chemometria, chemiformatika.

Počítačová chémia: niekedy definovaná ako podoblasť teoretickej chémie, je aplikovaná disciplína, ktorá využíva stav, kedy je matematická metóda dostatočne vyvinutá na to, aby sa dala implementovať na počítači. V tejto súvislosti sa často spomínajú slová hardvér a softvér - počítačový folklór žartovne ale výstižne glosuje ich vzťah: „*V zdravom hardware, zdravý software!*“ Inými slovami možnosti počítačovej chémie sú limitované troma faktormi - 1) výkonnosťou a priepustnosťou počítačov, 2) dômyselnosťou (prepracovanosťou) matematickej metódy a 3) súhrou programovacích nástrojov (programovacích jazykov, operačného systému) s prvými dvoma faktormi.

Kvantová chémia: časť teoretickej chémie zameraná na riešenie Schrödingerovej rovnice - toto riešenie pri chemickom modelovaní „skladá“ atómy a molekuly z jadier a elektrónov. Kľúčovou otázkou je, ktoré (možné) fyzikálne interakcie týchto častíc zahrnieme do rovnice exaktne a ktoré aproximujeme. V kvantovej chémii sú zastúpené:

1. semiempirické metódy, ktoré riešia Schrödingerovu rovnicu s radom aproximácií a so zavádzaním empirických parametrov (so zjednodušením výpočtu niektorých typov vnútramolekulových interakcií).
2. *Ab initio* (neempirické) metódy založené na hľadaní čo najpresnejšej vlnovej funkcie - riešia Schrödingerovu rovnicu z prvých princípov, t.j. bez zavádzania empirických parametrov (ale s rozdielnou mierou zahrnutia fyzikálnych interakcií jadier a elektrónov).
3. metódy založené na hľadaní čo najpresnejšej reprezentácie elektrónovej hustoty, tzv. DFT metódy. Majú vlastnosti skupiny 1) aj 2), niektorí autori podčiarkujú, že DFT metódy majú „semiempirickú príchuť“. Oproti *ab initio* metódam majú nespornú výhodu v tom, že sa dajú aplikovať na oveľa väčšie molekuly.

Posledne dve menované skupiny metód chemického modelovania sa dnes používajú na predpovede rôznych vlastností molekúl (najmä v plynnej fáze ale aj v modelových roztokoch) - geometrickej a elektrónovej štruktúry, elektrických vlastností (dipólové momenty, polarizovateľnosti), slabých medzimolekulových interakcií, spektrálnych vlastností (IČ spektrá, excitačné energie, fotoelektrónové spektrá, NMR spektrá, elektrónové afinity, ionizačné potenciály) a v chemickej reaktivite (reakčné teplá, aktivačné energie, rovnovážne konštanty). Tieto výpočty sú často jedinými zdrojmi údajov o molekulách takých látok, ktoré sa ťažko merajú alebo sú z iných dôvodov nedostupné pre experiment (napr. v astrochémii, chémii atmosféry, jadrovej energetike a pod.). Oveľa častejšie sa v súčasnosti vyžaduje súhra experimentu a teórie - špičkové výsledky chemického výskumu bývajú ovocím spoločnej práce chemikov *in vitro* a *in silico*.

Molekulová mechanika: jedna z metód počítačovej chémie na štúdium rozsiahlych systémov (rádovo 101 až 106 atómov). Vychádza z predpokladu existencie silového poľa v molekule, kľúčovou veličinou je potenciálna energia modelového systému (jej minimalizácia alebo skenovanie) a je vybudovaná na nasledujúcich predpokladoch :

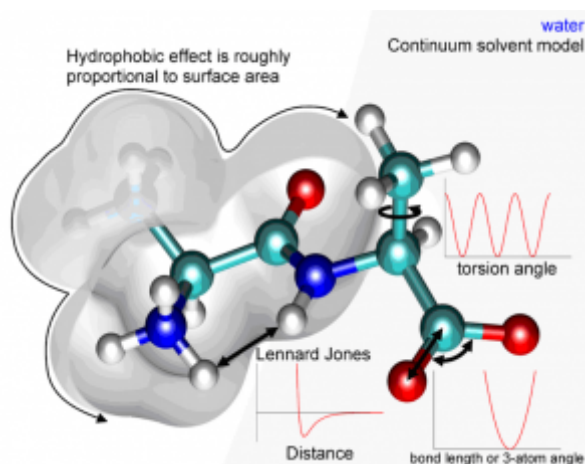
1. Každý atóm je reprezentovaný jedinou časticou. Atómy v rôznom chemickom okolí sú reprezentované rôznymi časticami (napr. sp^3 uhlík, sp^2 uhlík atď, ale časticou v tomto ponímaní môže byť aj voľný elektrónový pár - pseudoatóm);
2. Každá častica má definovaný polomer (zvyčajne van der Waalsov), polarizovateľnosť a konštantný zlomkový náboj (zvyčajne odvodený z *ab initio* výpočtov alebo z experimentálnych dát);
3. Väzbové interakcie medzi časticami sú reprezentované modelom harmonického oscilátora, patria sem nasledovné príspevky: valenčné (oscilácie väzieb), uhlové (deformácie väzbových uhlov), torzné (deformácie tzv. dihedrálnych uhlov). Molekulová mechanika **nedokáže** popísať vznik a zánik väzieb.
4. Neväzbové interakcie (hydrofóbne interakcie, vodíkové väzby, $\pi - \pi$ interakcie) sú reprezentované elektrostatickými a van der Waalsovskými príspevkami.

Silové pole: v kontexte molekulovej mechaniky je silové pole (force field) chápané ako explicitný vzorec na výpočet potenciálnej energie systému častíc (atómov). Celková potenciálna energia sa vyjadří ako

$$E = E_{vazbova} + E_{nevazbova}$$

$$E_{vazbova} = E_{val} + E_{de} + E_{torz} \text{ (valenčné, deformačné a torzné príspevky)}$$

$$E_{nevazbova} = E_{elst} + E_{vdW} + \dots \text{ (elektrostatické, disperzné, polarizačné, ...)}$$



Obr. 3: Typy interakcií v molekulovej mechanike. Prevzaté z literatúry⁹.


Príspevky na pravej strane rovníc pre väzbovú a neväzbovú zložku celkovej energie sa parametrizujú na základe experimentálnych údajov a kvantovo-chemických výpočtov. Treba poznamenať, že molekulová mechanika s tradične chápaným silovým poľom nie je schopná modelovať chemické reakcie. Načo je teda dobrá? Dá sa použiť na konformačnú analýzu, na výpočty medzimolekulových interakcií, na mapovanie terciárnej a kvartérnej štruktúry biomolekúl, na tzv. „enzymatický docking“, čo je skenovanie procesu kľúč-a-zámok v biochémii a mnohé ďalšie procesy, pri ktorých nedochádza k bezprostrednému vzniku/zániku chemických väzieb, ale preskupeniu

zúčastnených molekúl a ku zmenám ich konformácií.

Molekulová mechanika má význam aj pre skúmanie medzi-molekulových interakcií, ktoré sú predohrou k chemickým reakciám. Často sa v rámci simulácie rozsiahlych biomolekúl molekulovou mechanikou dá z analýzy výrazných oscilácií kritických väzbových dĺžok usúdiť, kde môže byť reakčné centrum. Inak povedané, molekulová mechanika indikuje, kde by mala molekula snahu reagovať, ak by jej to dovoľoval dokonalejší model ako je silové pole. Aj takýto výsledok má cenu, pretože dáva chemikovi indíciu, ako ďalej postupovať s použitím sofistikovanejšej výpočtovej metódy, ktoré ide nad rámec silového poľa. Silové pole je takisto dôležitým východiskom pre molekulovú dynamiku a štatisticko-termodynamické simulácie metódou Monte Carlo.

Model builder alebo Z-matica: Spôsob, akým sa v počítači definuje model molekuly. Z-matica je usporiadaný zápis vnútorných súradníc (v pravotočivom kartézskom systéme), ktorý definuje ich transformáciu na XYZ súradnice a naopak. Najlepšie to ilustrujú nasledovné dva obrázky:

Z-matica (1)



- Geometria molekuly (XYZ, Z-matica) - vstupné údaje pre modelovací počítačový program;
- XYZ: kartézske súradnice (pravotočivá súradná sústava).

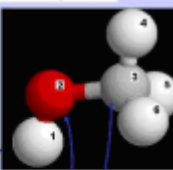
atóm₁
atóm₂ väzba-k-atómu? R₂₁
atóm₃ väzba-k-atómu? R₃₂ uhol? θ₃₂₁
...
atóm_i väzba-k-atómu? R_{ij} uhol? θ_{ijk} dihedrál? δ_{ijkl}

Medzi ZMAT a XYZ existujú jednoznačné transformačné vzťahy.

Molekulové štruktúry (geometria) 2

Príklad: Z-matica pre molekulu metanolu

- 1) K atómu H₁ je viazaný atóm O₂ väzbou r_{HO}
- 2) Atóm C₃ je viazaný k O₂ väzbou r_{CO}, väzbový uhol je θ_{COH}
- 3) Atóm H₄ je viazaný k C₃ väzbou r_{HC}, väzbový uhol je θ_{HOC}, dihedrálny uhol je δ_{HCOH}
- 4) Atómy H₅ a H₆ sú viazané analogicky, len dihedrálny uhol je ±δ_{HCOH2}



H1
O2 1 rHO
C3 2 rCO 1 tCO
H4 3 rHC 2 tHOC 1 dHCOH1
H5 3 rHC 2 tHOC 1 dHCOH2
H6 3 rHC 2 tHOC 1 -dHCOH2

Obr.4: Model

Statický model: zobrazenie (rendering) molekulovej štruktúry s možnosťou výrezu (zoom), rotácie a translácie, v 3D projekcii. V rámci statického modelu grafické programy umožňujú analýzu geometrie, zobrazenie molekulových vlastností, ktoré sa dajú vypočítať z vlnovej funkcie (molekulové orbitály, elektrónová hustota, diferenciálne mapy elektrónovej hustoty, elektrostatický potenciál). Neumožňuje

sledovať dynamiku zmien molekulových vlastností.

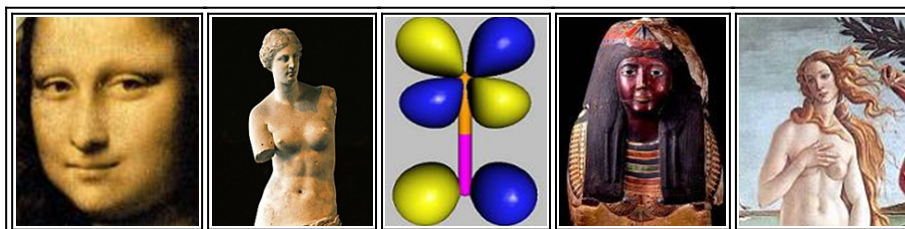
Dynamický model: vyžaduje výpočet informácií, ktoré umožnia zobraziť vlastnosti v pohybe, zvyčajne ako sériu výpočtov (okienka filmu) „nasnímaných“ vopred alebo počítaných „on-the-fly“. V dynamickom modeli grafické programy umožňujú sledovať molekulové vibrácie (IČ spektrá), molekulové zrážky, reakčné mechanizmy, chemickú dynamiku - vývoj molekulových modelov v reálnom čase.

Záver

Molekulové modely a modelovanie sú dnes životne dôležitým nástrojom v chémii, tak ako kalkulačky v matematike. Molekuly *in silico* sa dajú skladať ako lego v nespočetných kombináciách, a tak umožňujú študentom nielen ľahšie a rýchlejšie pochopiť mnohé chemické pojmy a koncepcie, ale vymýšľať aj nové, dosiaľ neobjavené štruktúry ako základ nových materiálov. Modely *in silico* podnecujú inšpiráciu a imagináciu, stimulujú myslenie a ozvlášťujú proces vnímania. Sú mostom medzi abstraktnými objektmi prírodných vied, ktoré sú jedným zo základov poznávania v chémii. Učiteľky, učitelia ale aj chemické učebnice majú neľahkú úlohu - prostredníctvom textu a 2D grafiky naučiť adeptov chémie porozumieť vlastnostiam molekúl a látok. Molekulové modely sú virtuálnou realitou, ktorá tento proces uľahčuje a robí zábavnejším.

A kde ostali modelky? Hm, mal som pocit že sú celý čas s nami.

Tabuľka 2: Modelky



Podakovanie

Tento projekt bol podporený Slovenskou vedeckou a výskumnou agentúrou, (grant APVV-20-018405) a Slovenskou grantovou agentúrou VEGA (grant 1/3560/06).

Literatúra

1. Goodman, J. M. Chemical Applications of Molecular Modelling (Thomas Graham House, Cambridge, 2002).
2. Remko, M. Molekulové modelovanie. Princípy a aplikácie (Slovak Academic Press, Bratislava, 2000).
3. Urban, M., Čerňušák, I., Kellö, V. & Noga, J. Methods in Computational Chemistry (ed. Wilson, S. E.) (Plenum Press, New York, 1987).
4. Urban, M. & Kellö, V. Some trends in relativistic and electron correlation effects in electric properties of small molecules. Advances in Quantum Chemistry 50, 249-269 (2005).
5. Ollis, W. D. Models and molecules. Proceedings of the Royal Institution of Great Britain

- 45, 1-31 (1972).
6. Dickerson, R. E. & Geis, I. The structure and action of proteins (W. A. Benjamin, Menlo Park, 1969).
 7. Černušák, I. & Černušáková, D. Naration about colour. Indigo story. Architektonické listy FA STU 10, 18-21 (2006).
 8. Černušák, I. in Zborník konferencie Komunikatívny priestor. Chémia a architektúra, ss. 31-35 (FA STU, Banská Štiavnica, 2007).
 9. Boas, F. E. Potential energy functions for protein design. Current opinion in structural biology 17, 199-204 (2007).

¹ Túto disciplínu odporúča aj komisia ECTN (European Chemistry Tuning Network) zahrnúť ako prirodzená súčasť do osnov súčasného Eurobakalára v rámci implementácie Boloňského procesu.

² Loschmidt bol iba krôčik od objavenia cyklickej štruktúry benzénu (pred Kekulém) a prv ako Avogadro spočítal množstvo molekúl ideálneho plynu v kubickom centimetri.

³ CPK farebná schéma, ktorá vychádza z Hoffmanových modelov a používa na vizualizáciu van der Waalsovske polomery atómov. Bola inšpirovaná tzv. CPK plastickými molekulovými modelmi, ktoré navrhli Corey, Pauling a Koltun pri dizajne modelov nukleových kyselín a proteínov.

Katedra fyzikálnej a teoretickej chémie, Univerzita Komenského, Prírodovedecká fakulta, Mlynská dolina CH-1, 84215 Bratislava, e-mail: cernusak@fns.uniba.sk
