

Systémově inženýrské problémy biotechnologií

Inženýrské aspekty průmyslové výroby enzymů

Ing. JIŘÍ KUČERA, CSc., Výzkumný ústav potravinářského průmyslu, Praha

Klíčová slova: enzymy, kinetika kultivace, optimalizace, měření a regulace, fermentory, měřicí zařízení

Průmyslová výroba mikrobiálních enzymů je relativně novým oborem. Její počátky spadají do období šedesátých let, kdy řada farmaceutických závodů, specializovaných na výrobu antibiotik, obrátila svou pozornost také na další produkty mikrobiálních kultivací, především enzymy. Zpočátku výroba enzymů pouze doplňovala výrobu antibiotik, ale velmi brzy se u řady výrobců stala hlavním produktem, a to jak hmotným a finančním objemem, tak i hospodářským významem.

Výroba antibiotik ve svých počátcích vycházela z technologických principů a zařízení klasických kvasných výrob, především drožďárenství. Avšak již v průběhu čtyřicátých a zejména v padesátých letech byly při výrobě antibiotik používány metody technologická zařízení na daleko vyšší technické úrovni. K této změně vedly především nové požadavky určované jak charakterem produkčních mikroorganismů, tak i vlastnostmi produktu. Podobně i výroba mikrobiálních enzymů vycházela z technologických principů a prostředků výroby antibiotik a v průběhu svého rozvoje vedla k úpravám a změnám, které lépe odpovídají rozdílným požadavkům téhoto výrob. Výroba enzymů je v porovnání s výrobou antibiotik především ještě náročnější na kontrolu a řízení procesu. Byla proto vyvinuta řada specifických sensorů, regulačních prvků a měřicích systémů, které se staly nezbytným doplňkem fermentorů používaných pro výrobu enzymů. Citlivá regulace dovoluje plně využít produkčních schop-

ností mikroorganismu úplnou derepresí požadovaného enzymu, ale nemůže zvýšit produkci nad biologické schopnosti producenta. Proto byla také vyvinuta řada metod selekce a genetické manipulace, od náhodných mutací až po záměrné zaměny genů, vedoucích ke kmenům se zvýšenou produkcí požadovaného enzymu. Laborně dnes nejsou výjimkou kmeny, u nichž je 70 i více procent celkové proteosyntézy zaměřeno na syntézu jediného, průmyslově významného, enzymu. Tyto produkční kmeny jsou však vysoce citlivé na kultivační podmínky, a proto je jejich použití nemyslitelné bez dokonalého řídicího a měřicího systému.

Biosyntéza enzymů je řízena v buňce produkčního mikroorganismu složitým regulačním systémem, který citlivě reaguje na složení média a určuje množství produkce enzymu podle okamžitých potřeb buňky tak, aby buňka zbytečně nespotřebovala živiny a energie pro nadbytečnou syntézu enzymu. Úkolem technologie při výrobě průmyslových enzymů je simulovat pro regulační systém mikroorganismu takové podmínky, které navozují maximální syntézu enzymu. Protože pak je tvorba enzymu určována mj. celkovým množstvím buněk, je současně nutné v technologickém procesu vytvořit podmínky dovolující co největší nárůst biomasy. Oba uvedené požadavky jsou vzájemně protichůdné. Je proto třeba najít optimální kompromis.

Tvorba enzymu i růst mikroorganismu jsou určovány

dvěma základními faktory. Prvním z nich jsou vlastnosti mikroorganismu určované jeho genetickým materiálem. Jejich ovlivnění je předmětem selekce a genetické manipulace (čímž není méněno jen genetické inženýrství) a souvisí pouze nepřímo s bioinzenýrskými aspekty. Druhým faktorem jsou vlivy související se způsobem kultivace, technickým vybavením a podmínkami a složením média, tedy vlivy, které jsou předmětem bioinzenýrských disciplín.

Základními údaji pro optimalizaci kultivačního procesu při výrobě enzymů je kinetika růstu produkčního mikroorganismu, kinetika spotřeby živin a tvorby enzymu. Obvyklé postupy optimalizace kultivačních postupů jsou orientovány na stanovení počátečních optimálních podmínek. V řadě případů taková optimalizace postačí, ale v případě biosyntézy enzymů lze získat značné zlepšení procesu, je-li optimalizace prováděna nejen jednobodově v počátečních podmínkách, nýbrž v celém časovém průběhu. Jen tak je možno dosáhnout v růstové fázi vysoký nárůst biomasy a v produkční fázi (která může, ale nemusí být s produkční fází totožná) limitaci příslušnou složkou indikující tvorbu enzymu, tedy co nejvyšší dereprese. Vliv takové mnohobodové optimalizace lze demonstrovat na příkladu produkce celulas plísni *Trichoderma reesei*. Optimalizací pouze počátečních podmínek kultivace je standardně dosahováno produkce 70 j./ml v kultivační kapalině, zatímco při optimalizaci celého časového průběhu je standardně dosahováno produkce 250 j./ml.

Pro optimalizaci průběhu kultivace byla vyvinuta řada metod. Nejjednodušší z nich je metoda grafická, která dává velmi dobré výsledky zejména v těch případech, kdy tvorba enzymu neprobíhá současně s růstem mikroorganismu, tedy v nejběžnějších případech jako je biosyntéza celulas, proteas a dalších průmyslově významných hydrolas. Metoda spočívá ve stanovení růstové křivky a křivky tvorby produktu za zcela konstantních podmínek, tj. teploty, pH a dalších. Měří se průběh obou křivek při různé konstantní hodnotě optimalizovaného parametru, např. při různé teplotě, pH, koncentraci živin udržované na konstantní hodnotě metodou exponenciálního přídavku živin atd. Vyhadnocení spočívá v grafickém vynesení poměru specifické růstové rychlosti a specifické rychlosti tvorby produktu proti specifické rychlosti tvorby produktu při každé hodnotě sledované proměnné. Výsledkem je soustava hyperbol, které mají jedenu z asymptot shodnou s horizontálou a druhou, rovnoběžnou s vertikálou, umístěnou v některém bodě odpovídajícím optimální specifické růstové rychlosti. V případě, že je vhodné udržovat sledovanou proměnnou na jediné konstantní úrovni během celé kultivace, jsou vertikální asymptoty všech křivek shodné a optimální hodnota proměnné je ta, která omezuje největší plochu. Jestliže nemají křivky shodné asymptoty, je to důkazem, že je vhodné sledovanou proměnnou během kultivace změnit. Okamžik změny je určován současnicí asymptoty na horizontále. Hodnota obou optimálních hodnot je pak určena požadavkem, aby součet ploch omezených příslušnými křivkami byl maximální. Tímto postupem lze optimalizovat všechny proměnné, tj. pH, teplotu, koncentraci živin včetně koncentrace kyslíku, a také parametry fermentoru, tj. míchání, vzdušnění aj. Nejčastěji bývá této metody používáno pro optimalizaci pH a teploty.

Vztah mezi specifickou růstovou rychlostí a specifickou rychlostí tvorby produktu podává informaci především o repesi a dereprezi tvorby enzymu. Při nízkých specifických rychlostech, limitaci zdrojem živin, je zpravidla dereprese enzymu vysoká. Závislost má obvykle sigmoidní průběh, tj. zpočátku je konstantní, ale od určité specifické růstové rychlosti začíná specifická tvorba produktu klesat, prochází inflexním bodem a při vysokých specifických růstových rychlostech je pak tvorba enzymu z větší části nebo zcela reprimována. Nejvyšší specifická růstová rychlosť, při níž je ještě tvorba enzymu v oblasti vysoké téměř konstantní hladiny, představuje maximální dosažitelnou specifickou produkci enzymu. Ve všech případech zde jde o specifickou tvorbu enzymu, tj. množství enzymu vytvořené na jednotku buněčné hmoty. Je zřejmé, že při velmi nízkých specifických rychlostech růstu bude produkce enzymu na jed-

notku objemu kultivační kapaliny nízká, i když bude specifická produktivita enzymu vysoká. Je pak úkolem bioinzenýrského řešení procesu uvést do souladu maximální koncentraci biomasy s maximální dereprezí tvorby enzymu. Opět toho lze dosáhnout některou z metod optimalizace profilu koncentrace živin. Záměr je takový, aby v počátku růstové fáze docházelo k co největšímu nárůstu biomasy, pokud je to možné bez limitace. Tvorba enzymu je za těchto podmínek zcela reprimována. U řady enzymů však úplná represa v počáteční fázi vede k dlouhé lag-fázi před zahájením tvorby enzymu po následujícím snížení živin. Proto většinou musí být růst částečně limitován i v této počáteční fázi. Později je pak nezbytně rychle snížit koncentraci živin až na hodnotu vedoucí k úplné dereprese tvorby enzymu. Optimální okamžik této změny můžeme snadno určit optimalizací profilu, realizace této změny však není již tak jednoduchá. Nejjednodušší postup, naředění kultivačního média velkým objemem média bez limitující živiny, vede k současnemu zředění biomasy a tedy k poklesu produkce enzymu vztázené na jednotku objemu fermentoru. Nejhodnější proto je vést růstovou fázi tak, aby bylo vytvořeno velké množství biomasy při kontinuálním přídavku limitující živiny a po ukončení růstové fáze při koncentraci biomasy dostatečně vysoké přívod živin zastavit. Je-li koncentrace biomasy pro tuč operaci zvolena vhodně, je vyčerpání příslušné složky z média velmi rychlé a odpovídá podmínkám rychlého přechodu k limitaci. Tímto způsobem lze optimalizovat profil i většího počtu živin. Je však třeba upozornit, že kvalitní řešení tak složitého úkolu je téměř neřešitelné bez použití počítače, alespoň způsobem off-line.

Jestliže je kultivační proces tímto způsobem ve výzkumné fázi optimalizován, může být převeden do větších měřítek s použitím obvyklých postupů „scale-up“. Požadavky na charakter informací z laboratorních pokusů vedly již v počátku sedmdesátých let k postupnému přechodu od laboratorních kultivací v baňkách na třepáčce k používání malých fermentorů objemu 0,5 a 1,5 litru. Použití těchto miniaturních fermentorů je totiž procesu v průmyslovém provedení daleko bližší a použití baněk se pak omezuje pouze na čistě biologické práce.

Přechod od laboratorní optimalizované kultivace je v tomto provedení jednodušší než při klasickém postupu, vyžaduje však téměř stejně dobře vybavené provozní fermentory, pokud jde o měřicí a regulační techniku, jako jsou fermentory laboratorní. Bez nadsázk lze říci, že v oblasti průmyslových enzymů je dnes na světovém trhu zcela nepronájem fermentor, který nemá alespoň základní vybavení měřicí a regulační technikou. Ke standardnímu vybavení patří měření a regulace pH a teploty, měření objemu přiváděného vzduchu stejně jako vzduchu odváděného z fermentoru a obsahu kyslíku a oxidu uhličitého v obou proudech, stanovení celkového množství přidávané alkálie nebo kyseliny atd. Z odvozených hodnot bývá zařazen výpočet Q_2 , výpočet okamžité rychlosti tvorby bází či kyselin, výpočet okamžité tvorby oxidu uhličitého atd. Na zvláštní objednávku dodává většina předních výrobců fermentorů i automatické periodické či kontinuální vzorkovače a řadu analyzátorů složení kultivační kapaliny v návaznosti na tyto vzorkovače. Výstupy jsou většinou kombinované, tj. displej a tiskárna, displej a některý z typů trvalé paměti (disky, pásky), popř. kombinace všech tří výstupů.

Technické řešení čidel může být různé. V podstatě lze říci, že volba čidel je nejobtížnější součástí průmyslového projektu. Nezbytnou podmínkou je možnost dokonalé sterilace. Ideální je sterilace čidel přímo ve fermentoru současně se sterilací fermentoru. Jakýkoli jiný postup lze považovat pouze za nouzové řešení, které může být přičinou nesterilnosti celé kultivace. Je tedy podmínkou, aby čida byla odolná při teplotě 120–140 °C a tlaku, odpovídajícímu tlaku páry při této teplotě. Většina čidel tohoto typu je dostupná pouze na zahraničních trzích. Největší potíže jsou při použití kyslíkové elektrody, která má uvedených podmínek nízkou životnost a také malou přesnost. Proto se v automatizovaných procesech kyslíkové elektrody používají pouze pro kvalitativní měření a jako havarijního indikátoru pro příliš nízké koncentrace kyslíku. V některých případech se používá měření redox

potenciálu, jeho interpretace však je příliš komplikovaná, protože je ovlivňován mnoha složkami média současně. Za nejvhodnější měření je v tomto směru považováno stanovení spotřeby kyslíku podle diference kyslíku v přívadém a odváděném vzduchu.

V případech, kdy je jako zdroj uhlíku používán jednoduchý rozpustný cukr, je stanovení jeho koncentrace během kultivace velice snadné. Lze použít autoanalyzátoru a měření provádět při vhodném kontinuálním vzorkovači velmi snadno. Tam, kde je zdroj uhlíku nerozpustný, nebo i nejednotný, jako je tomu např. při produkci celulas nebo amylas, je situace mnohem složitější. Nebyl dosud zkonstruován analýzator pro tyto případy a je tedy nezbytné odebrat vzorky a analyzovat je rutinními metodami v laboratoři nebo stanovit koncentraci zdroje uhlíku nepřímými metodami podle některých vedlejších projevů. Pokud se provádí odběr vzorků a analýza klasickými metodami, musí být voleny metody dostatečně rychlé, aby bylo možno provádět velké množství analýz a použít výsledků pro řízení procesu. Kromě toho růst mikroorganismu je v řadě případů určován nikoliv koncentrací těchto nerozpustných živin, ale rozpustných fragmentů, vzniklých jejich hydrolyzou. Koncentrace takových fragmentů je ve většině případů, zejména při rychlém růstu, velice nízká a mimo meze stanovení. Na jejich koncentraci lze usuzovat pouze nepřímo, například podle hodnot, na které se sníží maximální specifická růstová rychlosť mikroorganismu při použití nerozpustného zdroje živin v porovnání s maximální specifickou růstovou rychlostí téhož mikroorganismu v přítomnosti nelimitující koncentrace rozpustných fragmentů. Předpokládáme-li například, že vlastní živinou pro růst plísne *Trichoderma reesei* produkovací celulasy je hydrolyzát celulosy, tj. cellobiosa, pak specifická růstová rychlosť při použití mikrokristalické celulosy klesne v porovnání s použitím cellobiosy na 20 %, což při limitaci růstu cellobiosou odpovídá koncentraci asi 0,01 %. Současně však je třeba říci, že tento odhad koncentrace není spolehlivý. V uvedeném případě je při limitaci cellobiosou za stejných podmínek tvorba celulas pouze asi 30 % množství produkovávaného při růstu na celulosu. Ukazuje to pouze, že cellobiosa není jediným rozpustným fragmentem využívaným mikroorganismem k růstu a patrně ani hlavním. Je-li za stejných podmínek použito limitovaného růstu v půdě s hydrolyzátom celulosy jako zdrojem uhlíku, dosahuje se stejně produkce celulas jako v půdě s celulosou.

Velmi významným faktorem je koncentrace biomasy. Pokud probíhá kultivace v homogenním médiu, je toto stanovení snadné. Biomasu lze pak stanovit podle turbidity, zdánlivé viskozity atd. a pro všechny tyto druhy měření existují automatické analyzátoru schopné pracovat kontinuálně. Zcela jiná je situace v případech, kde je pro kultivaci použito heterogenního média. V takovém případě měření trubidity nebo zdánlivé viskozity a dalších fyzikálních hodnot nedává výsledky, protože během procesu stoupá turbidita vlivem růstu mikroorganismu, ale současně i klesá vlivem spotřeby nerozpustných živin. V takových případech se velmi dobře osvědčilo měření rychlosti spotřeby kyslíku. Automatickým měřením rychlosti spotřeby kyslíku jsou vybaveny fermentory dodávané např. firmou New Brunswick, Marubishi a jiných. Jako současná kontrola může posloužit i stanovení diference oxidu uhličitého na vstupu a výstupu z fermentoru. Obě hodnoty jsou v dobré shodě s koncentrací biomasy. Koncentraci biomasy lze také stanovit z poklesu pH média v těch případech, kdy je zdrojem dusíku síran amonný a kdy nedochází během růstu k tvorbě kyselin. Sírový ion je spotřebován pouze nepatravě a v důsledku toho klesá během růstu pH média. Spotřeba amonných iontů a tím i pokles pH jsou úměrné růstu mikroorganismu. Jestliže je pH média udržováno na konstantní výši přídavkem báze, pak celková spotřeba báze k určitému okamžiku odpovídá množství biomasy ve fermentoru. Podobně je tomu i v těch případech, kdy je jako zdroj uhlíku dodávána např. sodná sůl některé organické kyseliny. Zde lze opět koncentraci biomasy stanovit poměrně spolehlivě podle celkové spotřeby kyseliny. V obou případech se samozřejmou podmínkou, aby během kultivace nevznikaly báze nebo kyseliny. V posledních letech je na trhu rovněž přístroj pro počítání buněk na základě

velikosti částic. Toto zařízení sice nemůže pracovat kontinuálně, ale intervaly mezi jednotlivými stanoveními jsou zanedbatelné v porovnání s dobou kultivace a rychlosť změn koncentrace biomasy. Zařízení je schopno podle velikosti částic rozlišit např. počet buněk baktérií a kvasinek. Koncentrace kyslíku v médiu může rovněž podat informace o růstu mikroorganismu, ale vzhledem k tomu, co bylo o stanovení koncentrace kyslíku řečenc dříve, není tento postup spolehlivý.

V některých případech nelze použít přímé detekce sledované složky ve fermentoru, a proto je nevyhnutelný odběr vzorku. Odběr vzorku lze řešit rovněž automaticky ve volitelných časových intervalech a konzervovat tak, aby stanovení mohlo být provedeno později. Velmi jednoduché a spolehlivé zařízení tohoto druhu používá laboratoř Carlsberg Res. Centra v Kodani. Zařízení sestává ze sady evakuovaných zkumavek, plněných malým množstvím roztoku síranu měďnatého (0,5 ml). V přizpůsobeném infúzním nástavci je umístěna injekční jehla. Injekční jehla propichne v předem naprogramovaných intervalech pryzávý uzávěr vzorkovacího otvoru ve stěně fermentoru a podtlakem přejde část kapaliny z fermentoru do zkumavky. Po vytažení jehly se otvor uzavře. Množství odebraného vzorku je úměrně době napojení vzorkovací zkumavky na fermentor a, samozřejmě, také úrovní vakua. Množství vzorku se pohybuje v rozmezí 1—5 ml. V uvedené laboratoři obsluhuje jeden vzorkovač 26 laboratorních fermentorů s minimálním intervallem odběru vzorků 5 minut. Síran měďnatý zastaví všechny mikrobiální pochody ve zkumavce a nemá vliv na složení vzorku, pokud jde o sledované veličiny. Takto konzervovaný vzorek je stálý po dostatečně dlouhou dobu k tomu, aby byl analyzován laboratorním postupem, např. automatickým analýzátorem Beckman.

Velice obtížnou částí sledování a řízení procesu výroby enzymů je kontrola koncentrace enzymu ve fermentoru během kultivace. Až na zcela výjimečné případy, kdy lze skutečnou koncentraci produkovaného enzymu stanovit nepřímo na základě některých přímo detektovatelných hodnot, neexistuje pro tuto analýzu zařízení schopné pracovat přímo ve fermentoru bez odběru vzorků. Byla však navržena a je komerčně dostupná řada analýzátorů s automatickým kontinuálním odběrem vzorku, jeho úpravou a analýzou. Typickým příkladem je postup vypracovaný a používaný Technickým výzkumným střediskem v Helsinkách. Tento postup byl vypracován pro kontinuální stanovení aktivity celulas a amylas ve fermentoru během kultivace, může však být adaptován pro celou řadu dalších enzymů. Navíc je současně se stanovením enzymové aktivity možné provádět i velmi podrobné analýzy složení kultivačního média. Vzorek je z fermentoru odebrán peristaltickým čerpadlem a veden do mikroseparátoru, kde se odstraní všechny nerozpustné složky. Hadička peristaltického čerpadla je přímo sterilovatelná a ostatní části nepřijdou do styku s kapalinou ve fermentoru. Sterilita je tedy zajištěna. Po separaci nerozpustěných látek je pak odebrán dalším peristaltickým čerpadlem vzorek, který je přímo nanesen na kolonu HPLC chromatografu. Vzorek je nanášen v intervalech, které odpovídají celému cyklu HPLC chromatografie. Zde jsou analyzovány všechny rozpustné složky kultivačního média, včetně extracelulárních bílkovin. Pro kontrolu a řízení kultivace není ani nutné, aby všechny složky byly identifikovány. Přesto je možné jejich výskyt, koncentrace a profil optimalizovat podle pořadí, v jakém jsou na záznamu. V další věti je použito autoanalyzátoru pro stanovení některých identifikovaných složek, jejichž obsah je rozhodující pro průběh kultivace. Konečně v poslední věti je vzorek veden přes temperovaný sloupec obsahující barevný substrát enzymu (celulosu nebo škrob s kovalentně vázanou modří Cibacron) a za tímto sloupcem je měřena intenzita modrého zbarvení, které přešlo do roztoku hydrolyzou substrátu. Citlivost stanovení lze v jistých mezích řídit koncentrací barviva v substrátu. Oba poslední stupně probíhají kontinuálně. Výsledkem je periodické stanovení všech složek v médiu s intervalem obvykle 15—30 minut a kontinuální stanovení základních složek a enzymové aktivity. Zařízení je spojeno s počítačem in-line, který zaznamenává a zpracovává údaje analyzátorů, identifikuje vrcholy z HPLC chroma-

grafie, kompenzuje zpoždění mezi jednotlivými analyzátory a fermentorem (na základě časových rozdílů jednotlivých analýz), statisticky vyhodnocuje v každém okamžiku průběh sledovaných křivek a využívá data, která překračují standardní rozptyl výsledků (nelineární korelací z pěti předcházejících bodů), převádí měřené veličiny na jednotky aktivity a ukládá výsledky spolu s časovými údaji do trvalé paměti nebo do databanky připojeného velkého počítače. Podrobné výsledky měření jsou pak trvale k dispozici na terminálu velkého počítače nebo z příslušných trvalých pamětí mikropočítače. Zkvalitnění výzkumných prací tímto způsobem je velké a umožňuje zpětně zkvalitnit i technologii průmyslového procesu.

Samotné použití počítačů ve výzkumu i v průmyslové výrobě enzymů má svou složitou historii. Na počátku počítačové éry byl počítač k fermentorům připojován, aby zvýšil prestiž výrobce fermentoru. V té době plnil fermentor v podstatě úlohu logického obvodu, tedy zařízení podstatně jednoduššího a levnějšího. Reguloval teplotu, pH a některé další veličiny, bez využití schopnosti počítače jako hodnotícího prvku, což je jeho nejdůležitější úloha v současné produkci. Později přistoupil přepočet dat na jednotky standardně používané a teprve v posledních letech počítač také hodnotí průběh kultivace a rozhoduje o dalším zásahu.

Spolu s racionálním využíváním počítačů pro kultivace se objevila základní otázka, je-li vhodnější analogový nebo digitální počítač, jakou by měl mít takový počítač pro řízení fermentoru kapacitu operační paměti atd. Analogové počítače pracují rychleji a rychlosť operací prakticky nezávisí na složitosti algoritmu. Naproti tomu jejich výstupem je křivka v daných souřadnicích a uložení této křivky do trvalé paměti není tak jednoduché jako uložení digitálních dat. Digitální počítač naproti tomu pracuje pomaleji, doba potřebná ke zpracování dat velmi prudce stoupá se složitostí algoritmu a grafické znázornění jakékoliv závislosti digitálním počítačem je nepřesné. Optimálním řešením je kombinace obou druhů, kdy přímé měření a částečné zpracování dat se ponechává analogovému počítači, stejně jako grafika a další zpracování po příslušném převodu, a ukládání dat provádí digitální počítač. Ve skutečnosti se však tato kombinace používá jen výjimečně a většinou se pracuje s digitálním počítačem, který má i další výhodu v nižší ceně a snazším programování. Nižší rychlosť není rozhodujícím faktorem, protože i tak je rychlosť značně vysoká v porovnání s rychlosťí změn ve fermentoru. Kapacita operační paměti počítače by měla být nižší než 10 kByte, ale nemusí být příliš vysoká. Prakticky pro všechny případy postačí 16 kBByte, přestože některé firmy (např. New Brunswick) dodávají fermentory vybavené počítačem s operační pamětí vysoko přesahující 100 kBByte. Tak

vysoká uživatelská paměť umožňuje porovnání dat z mnoha předcházejících kultivací a optimalizaci procesu během jeho průběhu. Protože však starší data musejí být v každém případě do paměti počítače napřed přenesena z trvalé paměti, je stejně výhodné spojení počítače s menší uživatelskou pamětí s jedním nebo více disky. Prodložení doby, které tento rozdíl přináší, je řádově maximálně v desítkách milisekund, což nemá vzhledem k rychlostem dějů ve fermentoru žádný vliv.

Kučera, J.: Inženýrské aspekty průmyslové výroby enzymů. Kvas. prům. 31, 1985, č. 7—8, s. 185—188.

Pro optimalizaci průmyslových procesů výroby enzymů je nezbytná řada údajů popisujících tento proces. Enzymový průmysl získal technologické základy z výroby antibiotik a přidal k nim nové principy, zejména v oblasti regulace a automatizace. V referátu jsou stručně popsány metody optimalizace kultivačního postupu a metody stanovení jednotlivých parametrů. Je rovněž popsáno základní vybavení fermentorů určených pro výzkum i pro průmyslovou výrobu.

Kuchera, Ю.: Инженерные аспекты промышленного производства ферментов. Квас. прум. 31, 1985, № 7—8, стр. 185—188.

Для оптимизации промышленного процесса производства ферментов необходимо большое число данных. ферментная промышленность приняла технологическую основу из производства антибиотиков и привабила к ней новые принципы, прежде всего в области регулирования и автоматизации. В докладе вкратце описываются методы оптимизации культивирования и методы определения параметров. Далее описано основное оборудование ферментеров для исследовательских и промышленных целей.

Kučera, J.: Engineering aspects of industrial enzyme production. Kvas. prům. 31, 1985, No. 7—8, pp. 185—188.

A great variety of data describing the process are needed for the optimization of industrial enzyme production. The enzyme industry have drawn its technological background from the production of antibiotics and adds some new principles to them, namely in the field of regulation and automatization. The methods of optimization of the cultivation process are described in the review, as well as the methods for the determination of the parameters needed. The basic equipment of the fermentors are described in short for the research as well as production fermentors.

Kučera, J.: Ingenieuraspakte der industriellen Enzymerzeugung. Kvas. prům. 31, 1985, Nr. 7—8, S. 185—188.

Für die Optimization der industriellen Prozesse der Erzeugung von Enzymen ist eine Reihe die diese Prozesse beschreiben Angaben notwendig. Die Enzymindustrie hat die technologischen Grundlagen aus der Antibiotikproduktion gewonnen und zu ihnen neue Prinzipien zugegeben, besonders auf dem Gebiet der Regulation und Automation. In dem Vortrag werden in Kürze die Methoden der Optimization des Kultivationsvorganges und die Methoden der Bestimmung der einzelnen Parameter beschrieben. Gleichzeitig wird auch die elementare Ausstattung der Fermentore beschrieben, die sowie für die Forschung, als auch für die industrielle Erzeugung bestimmt sind.