

Bioprocesy a čas

JÁN HRONČEK

Súhrn. Autor rozpracúva novú metodiku prístupu k štúdiu kinetiky bioprocsov založenú na vete: „Všetky procesy prebiehajú v časovom intervale, nezávisle od neho, ale závisle od podmienok ovplyvňujúcich ich priebeh.“

Táto metóda umožňuje rozklad zložitých procesov na parciálne procesy idúce za sebou, pričom výsledný časový interval potrebný na prechod procesu zo stavu A do stavu B sa skladá z parciálnych intervalov, ktorých veľkosť je závislá od podmienok, za ktorých parciálne procesy prebiehajú.

V článku je ako príklad rozpracovaná kinetika enzymatických procesov a kinetika alkoholického kvasenia.

Nezvyklosť prístupu k štúdiu procesov vzhľadom na čas, dáva predpoklad získať nové pohľady a poznatky.

Mnohé matematické modely zložitejších bioprocsov vypracúvame na základe určitých predstáv, hypotéz alebo teórií. Každá z nich aproximuje viac alebo menej uspokojivo skutočnosť. Ak sa zistí nesúlad prejavu skúmaného objektu v jeho interakcii s okolím — s doteraz platnou predstavou, hypotézou alebo teóriou, vtedy sa hľadá nová, ktorá lepšie aproximuje skutočnosť. Je to najčastejšia cesta vývoja poznania v prírodovedných disciplínach, aj keď nie je jediná. Niekedy aj bizarné, zdanlivo neprijateľné úvahy alebo dedukcie sú prínosom k poznaniu skutočnosti. Nemožno ich apriori odmietnuť.

Príkladom toho je predstava o závislosti časového intervalu, ktorú môžeme sformulovať do vety: „Všetky procesy prebiehajú v časovom intervale avšak nezávisle od neho, ale závisle od podmienok ovplyvňujúcich ich priebeh.“

Podľa tejto vety je čas potrebný na priebeh každého procesu, avšak dĺžka jeho intervalu je závislá od rýchlosti čiastkových procesov, ktoré sú ovplyvnené vonkajšími podmienkami. Podľa tejto vety sa zdá, že je správnejšie písať vzťah medzi dráhou padajúceho telesa a časom tak, že čas je vyjadrený ako veličina závislá od dráhy

$$t = \sqrt{\frac{2s}{g}},$$

namiesto známeho vzťahu z učebníc fyziky $s = \frac{1}{2}gt^2$.

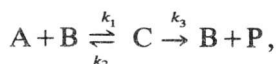
Doc. Ing. Ján Hronček, CSc., Chemickotechnologická fakulta SVŠT, Jánska 1, 812 37 Bratislava.

Podobne sa na základe tejto vety vnucuje myšlienka zakresľovať v ekonomike grafy produkcie tak, že na os poradníc zakresľujeme čas, v ktorom bola splnená daná produkcia a na os úsečiek vyznačujeme veľkosť produkcie. Intenzita produkcie nezávisí od času, ale najmä od výkonnosti strojov, prísunu materiálu, organizácie celej práce (aby neboli prestoje) a pod.

Táto veta má väčší význam pri modelovaní bioprocessov.

Enzýmové reakcie

Predpokladajme, že enzýmová reakcia prebieha podľa rovnice



pričom zložka A je prítomná v koncentrácii a

B je prítomná v koncentrácii b

C je prítomná v koncentrácii c

P je prítomná v koncentrácii p

(B je celkové množstvo enzýmu vchádzajúceho do reakcie.)

Celková rýchlosť enzýmovej reakcie sa dá vyjadriť vzťahom

$$v = \frac{dp}{dt} = k_3 c. \quad (1)$$

Okamžitá zmena koncentrácie voľného enzýmu v čase je

$$\frac{de}{dt} = k_1 a (b - c) - (k_2 + k_3) c = 0. \quad (2)$$

Pri tejto reakcii predpokladáme, podľa Michaelisovej—Mentenovej teórie, že sa zmena koncentrácie voľného enzýmu rovná nule, čiže koncentrácia voľného enzýmu sa nemení.

Úpravou rovnice (2) dostávame

$$c = \frac{k_1}{k_2 + k_3} \cdot \frac{ab}{1 + \frac{k_1 a}{k_2 + k_3}} = b \frac{a}{a + \frac{k_2 + k_3}{k_1}}, \quad (3)$$

teda vzhľadom na rovnicu (1)

$$v = k_3 c = k_3 b \frac{a}{a + \frac{k_2 + k_3}{k_1}}. \quad (4)$$

Ak nahradíme v rovnici (4)

$$k_3 b = v_{\max}, \quad a = s,$$

$$\frac{k_2 + k_3}{k_1} = K_M \quad (\text{Michaelisova konštanta}),$$

dostaneme známy vzťah, často označovaný ako Michaelisova—Mentenova rovnica

$$v = v_{\max} \frac{s}{s + K_M} . \quad (5)$$

Vzťah (5) získame aj použitím vety o závislosti časového intervalu: Aby sa enzýmová reakcia dostala zo stavu A do stavu B, potrebuje určitý časový interval $(t - t_0)$. Tento časový interval je závislý od koncentrácie enzýmu e , od koncentrácie substrátu s , od teploty τ . Ak reakcia prebieha pri konštantnej teplote, môžeme faktor teploty vynechať. Najprv si napíšeme všeobecnú rovnicu tohto vzťahu

$$t - t_0 = F(e, s) , \quad (6)$$

pričom predpokladáme, že funkcia F v rovnici (6) je monotónna a v každom bode derivovateľná. Diferencovaním tejto rovnice dostávame

$$dt = \frac{\partial t}{\partial e} de + \frac{\partial t}{\partial s} ds . \quad (7)$$

Výraz $\partial t / \partial e = 1 / (\partial e / \partial t)$, kde $\partial e / \partial t$ predstavuje rýchlosť degradácie voľného enzýmu počas reakcie v závislosti od jeho koncentrácie. Laboratórne pokusy (16) s enzýmami jednoznačne naznačujú, že tu ide o reakciu pseudoprvého poriadku, preto môžeme písať

$$\frac{\partial e}{\partial t} = -ve ,$$

alebo vhodnejšie

$$\frac{\partial t}{\partial e} = -\frac{1}{ve} , \quad (8)$$

kde v je rýchlostná konštanta.

Podobne sa dá experimentálne dokázať, že

$$\frac{\partial t}{\partial s} = -\frac{1}{\rho s} , \quad (9)$$

kde ρ je rýchlostná konštanta a niekedy sa označuje ako špecifická rýchlosť spotreby substrátu.

Dosadením vzťahov (8) a (9) do (7) dostaneme

$$dt = -\frac{1}{ve} de - \frac{1}{\rho s} ds . \quad (10)$$

Deľme rovnicu ds

$$\frac{1}{v} = -\frac{dt}{ds} = \frac{1}{ve} \cdot \frac{de}{ds} + \frac{1}{\rho s} . \quad (11)$$

Úpravou tejto rovnice dostaneme

$$v = -\frac{ds}{dt} = ve \frac{ds}{de} \frac{s}{s + e \frac{v}{Q} \frac{ds}{de}} \quad (12)$$

Substitúciou

$$v_{\max} = ve \frac{ds}{de} \quad (13)$$

a

$$K_M = e \frac{v}{Q} \frac{ds}{de}$$

dostaneme výraz (5).

I keď sme obidvoma metódami dospeli k tomu istému vzťahu, predsa sú tu určité rozdiely.

Podľa Michaelisovej—Mentenovej teórie sa koncentrácia enzýmu nemení, enzým teda počas reakcie nedegraduje. Podľa vety o závislosti času enzým musí degradovať. Keby nedegradoval, potom by $de/ds = 0$. Ak by to bola pravda, potom dosadením tohto vzťahu (teda nuly) do rovnice (11) by sme dostali

$$-\frac{dt}{ds} = \frac{1}{Qs},$$

teda

$$s = s_0 e^{-e^t}. \quad (14)$$

Prax potvrdzuje, že enzýmu počas reakcie ubúda a odbúravanie substrátu nie je reakcia čisto prvého poriadku. (Metódou podľa Lineweavera a Burka môžeme zmerať maximálnu rýchlosť.)

Podľa Michaelisovej—Mentenovej teórie sa zavádza

$$v_{\max} = k_3 \quad b = k_3 [E],$$

kým podľa vety o závislosti času

$$v_{\max} = ve \frac{ds}{de}.$$

Oba výrazy sú ekvivalentné, aj keď sa zdá druhý (podľa vety o závislosti časového intervalu) presnejší.

Podľa Michaelisovej—Mentenovej teórie je K_M konštantou a definuje ju vzťah

$$K_M = \frac{k_2 + k_3}{k_1},$$

pričom vzhľadom na konštantu k_1 má konštantu K_M rozmer rovnaký ako substrát s .

Podľa vety o závislosti časového intervalu $K_M = e(v/\rho) \cdot (ds/de)$, nemôže byť teda konštantou. Ak by sme totiž pripustili, že K_M je konštantou, potom koncentrácia enzýmu e by sa menila podľa vzťahu

$$e = e_0 \cdot \exp[-k(s_0 - s)], \quad k = K_M \frac{\rho}{v}.$$

Experimenty (16) už aj tým naznačujú, že Michaelis—Mentenovej teória aproximuje skutočnosť, že

$$\frac{ds}{de} \doteq \text{konšt.}$$

Riešením tejto rovnice môžeme nájsť, že

$$e = w + ks,$$

kde w a k sú konštanty. Dosadením tohto vzťahu do rovnice (11) dostaneme

$$\frac{1}{v} = -\frac{dt}{ds} = \frac{1}{kv} \cdot \frac{1}{w + ks} + \frac{1}{\rho} \cdot \frac{1}{s}.$$

Pri metóde Lineweavera a Burka zakresľujeme $y = 1/v$ oproti $1/s = x$. Po substitúcii

$$x = \frac{1}{s}$$

dostaneme

$$y = \frac{1}{v} = \frac{1}{kvw} \cdot \frac{x}{x + \frac{k}{w}} + \frac{x}{\rho}.$$

Tento vzťah sa zobrazí pri nízkych hodnotách s , a teda pri vysokých hodnotách x ako priamky so smernicou $1/\rho$, na osi y bude vytínať úsek veľkosti

$$y_0 = \frac{1}{kvw},$$

zatiaľ čo súhlasí s našimi skúsenosťami.

Ak by sme zaviedli substitúciu $e = e_0 \cdot \exp[-k(s_0 - s)]$, nedostali by sme metódou Lineweavera a Burka priamku, ale krivku.

Z doteraz napísaného sa dá dedukovať, že výraz $de/ds = 1/a_e$, kde a_e je akási priemerná hodnota degradovaného substrátu jednotkou enzýmu počas jeho existencie v reakcii. Táto hodnota bude teda iná bez inhibície, ako za prítomnosti inhibítora. Ak predpokladáme, že

$$\frac{de}{ds} = \frac{1 + kI}{a_e} = \frac{1 + I/K_i}{a_e},$$

potom dosadením tohto vzťahu do rovnice (11), resp. (12) dostaneme obraz nekompetitívnej inhibície.

Inhibítor sa môže prejavíť aj inak. Ak inhibítor súťaží o miesto so substrátom, prejaví sa už pri prvých experimentoch tým, že za jeho prítomnosti reakcia pomaly dobieha. To znamená, že ak zakreslíme logaritmus ešte nezmeneného substrátu oproti času, potom smernica získanej krivky pri konci reakcie má menšiu absolútnu hodnotu ako smernica za neprítomnosti inhibítora. Ak krivka priebehu reakcie má tvar:

$$s = f_1(t),$$

jej logaritmus je:

$$\ln s = f_2(t),$$

potom smernica sa dá vyjadriť vzťahom

$$\frac{d \ln s}{dt} = \frac{1}{s} \cdot \frac{ds}{dt} = f'_2(t) \doteq \varrho.$$

Ak sa hodnota ϱ mení so zvyšujúcou sa koncentráciou inhibítora podľa vzťahu

$$\varrho = \frac{\varrho_0}{1 + I/K_i},$$

potom sa to prejavuje ako typická kompetitívna inhibícia opísaná v mnohých učebniciach enzymológie alebo biochémie. Presvedčíme sa o tom tak, že tento vzťah dosadíme do rovnice (11).

Ak prítomnosť inhibítora nielenže znižuje hodnotu ϱ , ale aj zvyšuje hodnotu de/ds , potom sa inhibítor prejavuje nekompetitívnou inhibíciou.

Alosterická inhibícia sa dá vyjadriť vzťahom

$$\frac{ds}{de} = \frac{Ia_e}{K_{is}}. \quad (16)$$

Zložité bioprocesy

Veta o závislosti časového intervalu nadobúda svoj význam najmä pri zložitých bioprocesoch, ktoré sa skladajú z jednoduchších, prebiehajúcich vedľa seba a za sebou. Rýchlosť výsledného bioprocesu určuje pri procesoch zapojených za sebou najpomalší z nich. Pre štúdium kinetiky sa niektoré štatisticky menej významné procesy nemusia brať do úvahy.

Bioproses potrebuje na svoj prechod zo stavu A do stavu B určitý časový interval. Tento interval závisí od rýchlostí jednotlivých čiastkových procesov, ktoré sú ovplyvňované podmienkami ich priebehu. V podmienkach, ktoré ovplyvňujú

rýchlosť a niekedy aj smer procesov, sú formulované parametre a faktory. Faktory, ktoré vieme udržať počas priebehu procesu na konštantnej hodnote, neberieme do úvahy. Pre modelovanie bioprocesu sú dôležité faktory, ktoré sa počas procesu monotónne menia (to znamená, že vzrastajú alebo klesajú). Ako príklad takého zložitého procesu môže byť alkoholické kvasenie za prítomnosti *Saccharomyces cerevisiae*.

Na prekvasenie cukru nachádzajúceho sa v živnom médiu kvasinkami je potrebný určitý časový interval. Veľkosť tohto intervalu ovplyvňujú tieto faktory: koncentrácia kvasničnej biomasy x , cukru s a metabolitu etanolu p , teplota τ , inhibítor I atď...

Predpokladajme, že teplota τ sa počas kvasenia nebude meniť a aj koncentrácia inhibítora I ostane na konštantnej hodnote. Ostávajú nám tri faktory, o ktorých musíme jednoznačne zistiť, či sa počas kvasenia menia iba monotónne. Koncentrácia cukru s bude počas kvasenia iba klesať. Koncentrácia etanolu bude stúpať a ku koncu kvasenia sa bude ušľachovať na konštantnej hodnote. Do média nebudeme vhaňať kyslík vetracím zariadením, aby etanol ďalej nemetabolizoval a straty alkoholu únikom CO_2 budú minimálne, takže nespôsobia také zníženie obsahu etanolu, aby stúpajúca koncentrácia v čase prešla na klesajúcu. Kvasničné bunky dosiahnu celulárne nasýtenie a ostanú pri tejto hodnote, čo je krajný prípad.

Za takýchto podmienok môžeme formulovať obecnú rovnicu

$$t - t_0 = F(x, s, p). \quad (17)$$

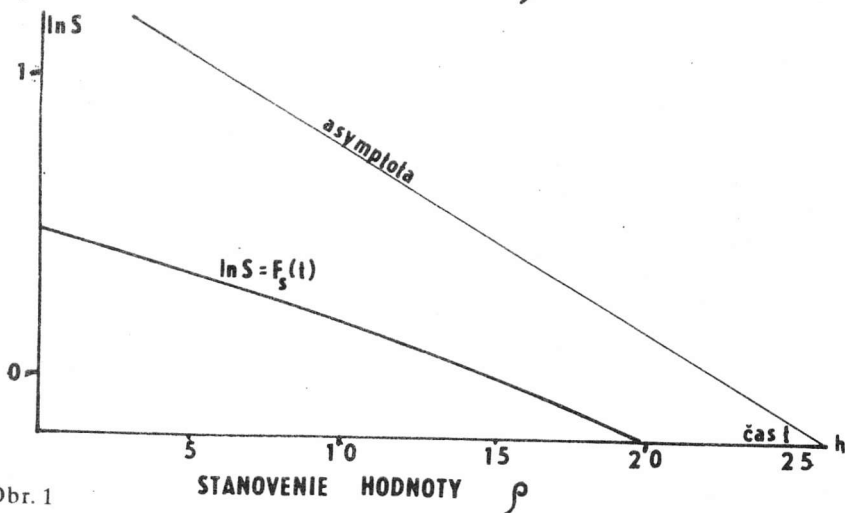
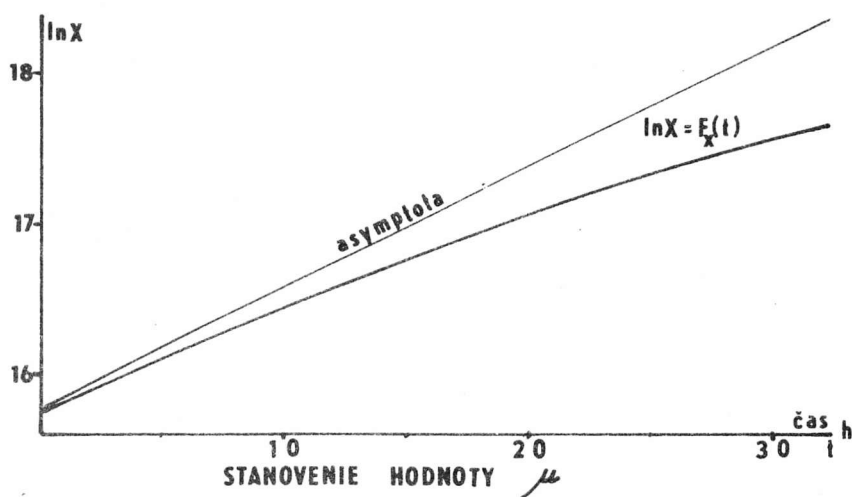
Diferencovaním tejto rovnice dostávame

$$dt = \frac{\partial t}{\partial x} dx + \frac{\partial t}{\partial s} ds + \frac{\partial t}{\partial p} dp. \quad (18)$$

Aby sme mohli vzťahmi vyjadriť parciálne derivácie v rovnici (18), urobíme laboratórne alkoholické kvasenie na vzorke média, na ktorom chceme modelovať celý proces pre „scale up“ a sledujeme na čase pri konštantnej teplote a prísnych anaeróbných podmienkach koncentráciu biomasy x , cukru s , a alkoholu p . Zo získaných dát zostrojíme grafy: a) logaritmus naturalis konc. biomasy x oproti času t , b) logaritmus naturalis konc. cukru s oproti času t (obr. 1). Na začiatku alkoholického kvasenia je málo alkoholu, takže jeho malý prírastok neovplyvňuje signifikantne množenie mikroorganizmov (Franz, 1969 [4], preto asymptota k logaritmu rastovej krivky predstavuje svojou smernicou μ

$$\frac{1}{\frac{\partial t}{\partial x}} = \mu x. \quad (19)$$

V našom prípade μ je špecifická rastová rýchlosť kvasiniek na zvolenom médiu pri určenej teplote za optimálnych podmienok.



Obr. 1

Fig. 1.

Podobne ako pri určovaní špecifickej rastovej rýchlosti zostrojíme asymptotu ku krivke $\ln s = f(t)$. Pri nízkych hodnotách cukru kvasinky obyčajne dosiahli maximum svojej populácie a prírastok etanolu pri doterajších už značných koncentráciách neovplyvňuje silne meranie, preto môžeme písať

$$\lim_{s \rightarrow 0} \frac{d(\ln s)}{dt} = \frac{1}{s} \cdot \frac{ds}{dt} = \frac{1}{s} \cdot \frac{\partial s}{\partial t} = -\varrho. \quad (20)$$

Na základe prác Franza (1969) (4) a Egamberdieva a Erusalimského (1969) (3), po ďalších experimentoch sa podarilo nájsť (9), že

$$\frac{\partial t}{\partial p} = \frac{1}{\sigma(P-p)^K}, \quad K \approx 1. \quad (21)$$

Tieto vzťahy dosadené do (18) dávajú

$$dt = \frac{1}{\mu x} dx - \frac{1}{\sigma s} ds + \frac{1}{\sigma(P-p)^{\kappa}} dp, \quad (22)$$

kde P je maximálna koncentrácia etanolu, ktorú ešte kvasinky vedia svojou životnou činnosťou dosiahnuť.

Už bežný pohľad na rovnicu (22) naznačuje pracovníkovi skúsenému v spracovaní experimentálnych dát, že je v tomto prípade totálnym diferenciálom, čo sa dá ľahko dokázať, a preto integráciou dostávame veľmi užitočný vzťah

$$t - t_0 = \frac{1}{\mu} \ln \frac{x}{x_0} + \frac{1}{\sigma} \ln \frac{s_0}{s} + \frac{1}{\sigma} \ln \frac{P}{P-p}. \quad (23)$$

Touto rovnicou možno kontrolovať priebeh alkoholického kvasenia muštu, obilnej zápary, melasy, ale aj pivovarskej mladiny.

Ak počas experimentu zaznamenávame v určitých časových intervaloch koncentráciu biomasy x , cukru s a etanolu p , môžeme zostrojiť dráhu fermentačného procesu. Zostavme pravouhlé súradnice, na ktorých budeme zaznamenávať hodnoty veličín, ktoré sledujeme, x , s , p . Tieto hodnoty určujú v nami zostrojenom priestore bod, ktorému je priradený čas t . Postupne zostrojíme celú krivku, ktorú nazývame dráhou fermentačného procesu (obr. 2). Jej priemety do rovín tvorených osami súradníc sa dajú matematicky formulovať

$$x = \gamma \sqrt{s_0^2 - s^2} \quad (24)$$

pre rovinu prechádzajúcu osami x a s ,

$$p = \sqrt{b^2 + \beta^2 x^2} - b \quad (25)$$

pre rovinu prechádzajúcu osami x a p ,

$$p = \sqrt{b^2 + \alpha^2 (s_0 - s)^2} - b \quad (26)$$

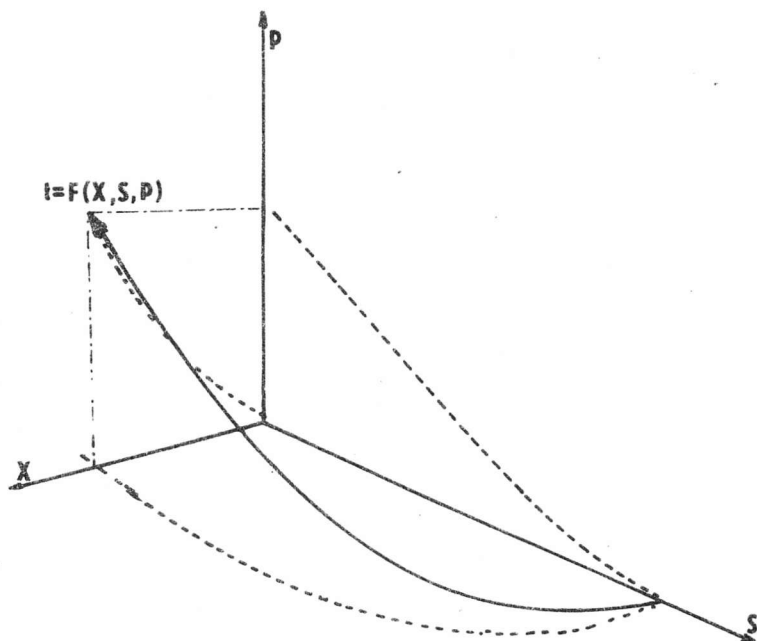
pre rovinu prechádzajúcu osami p a s .

Tieto vzťahy dosadené do (23) nám umožňujú matematicky formulovať rastovú krivku a kvasné krivky.

Získané matematické modely kvasných kriviek sú dostatočnou aproximáciou skutočnosti, ktorá sa dá ešte viac priblížiť tým, že presnejšie budeme formulovať parciálne derivácie z rovnice (18).

Vzťahom (19) nie je zvýraznená lag fáza rozmnožovania. Tento parciálny bioproces prebieha v časovom intervale, nezávisle od neho, ale závisle od koncentrácie živej biomasy x , a od koncentrácie vneseného inokula z . Fyziologický stav inokula v tomto stupni približovania skutočnosti nebudeme ešte brať do úvahy. Pre tento parciálny bioproces môžeme písať všeobecnú rovnicu

$$t - t_0 = F(s, z), \quad (27)$$



Obr. 2. **ALKOHOLICKÉ KVASENIE ZOBRAZENÉ AKO DRÁHA BIOPROCESU V TROJROZMERNOM FERMENTAČNOM POLI** Fig. 2.

diferencovaním dostávame

$$dt = \frac{\partial t}{\partial x} dx + \frac{\partial t}{\partial z} dz. \quad (28)$$

Na základe prác Monoda a ďalších môžeme písať

$$\frac{\partial t}{\partial x} = \frac{1}{\mu x}. \quad (28a)$$

Na základe práce Deana (2) môžeme písať

$$\frac{\partial t}{\partial z} = -\frac{1}{vz^2}, \quad (28b)$$

pričom

$$\frac{dz}{dx} = -\frac{1}{\xi}. \quad (28c)$$

Dosadením týchto vzťahov do (27) a úpravou máme

$$\frac{dt}{dx} = \frac{1}{\mu x} + \frac{\xi}{\gamma} \frac{1}{(x + \xi z)^2} = \frac{\partial t}{\partial x}, \quad (29)$$

pretože ide o parciálny bioproces ovplyvnený jedine koncentráciou kvasničných buniek x .

Podobne, ako sme brali do úvahy lag fázu množenia môžeme pri druhej parciálnej derivácii brať do úvahy inhibíciu substrátom, čím dostaneme

$$\frac{\partial t}{\partial s} = -\frac{1}{\varrho} \cdot \frac{1}{s} - \frac{s}{K_i} \quad (30)$$

Takto môžeme postupovať aj pri matematickej formulácii kinetiky iných zložitých bioprocessov.

Diskusia

Veta o nezávislosti procesov od časového intervalu, ale o závislosti veľkosti časového intervalu potrebného na prechod procesu zo stavu A do stavu B bola formulovaná už roku 1962. V tom čase sa už používali metódy založené na riešení sústav diferenciálnych rovníc a zdá sa, že analógové počítače vývoj týchto metód iba urýchlili. Neobvyklosť myšlienkových pochodov, pri ktorých vyjadrujeme čas explicitne, nedovolila preniknúť tejto metóde do vedomia širokého okruhu vedeckých pracovníkov. Vďaka jej výhodám sa dnes táto metóda dostáva do popredia a zaujímajú sa o ňu bioinžinieri a biotechnológovia.

Aj napriek svojim výhodám má táto metóda určité ohraničené použitie. Možno ju použiť iba tam, kde veľkosti faktorov zúčastňujúcich sa na procese má v čase jednoznačný priebeh: ich veľkosti sa alebo zvyšujú, alebo znižujú. Nemožno totiž pri jednej hodnote faktora vypočítať dve časové hodnoty. Tak napr. nebolo ju možné použiť pri modelovaní hydrolýzy dreva, pretože počas hydrolýzy najprv koncentrácia redukujúcich cukrov stúpa, a potom v dôsledku rozkladu klesá. Ale aj tento proces možno rozdeliť na dva: hydrolýza celulózy a deštrukcia glukózy, ktoré prebiehajú v časovom intervale, nezávisle od neho a vedľa seba. Oba procesy sa dajú opísanou metódou spracovať.

Väčšinou majú bioprocessy jednoznačný priebeh. V článku opísaný bioproces — alkoholické kvasenie, má jednoznačný priebeh pri cukre — ktorého koncentrácia klesá. Alkohol stúpa a stúpa aj celkový počet kvasiniek v jednotke objemu. Nemožno to už tvrdiť o počte živých buniek. Použitím Luedekingovej vety (1) a tejto metódy sa podarilo nájsť vzorec pre počet aktívnych kvasničných buniek počas skvasovania pivovarskej mladiny v závislosti od koncentrácie asimilovateľných cukrov (9)

$$x_{\text{živ.}} = (R s^{b/a} - s) : (a - b), \quad (31)$$

kde R je konštanta vyplývajúca zo začiatkových podmienok, s je koncentrácia asimilovateľných cukrov prepočítaných ako maltóza, b je energia potrebná na udržanie života, a je energia potrebná na vytvorenie novej bunky.

Záver

Opísaná metóda má široké použitie pri matematickej formulácii niektorých procesov, dá sa ľahko pochopiť experimentálne a výpočtovo zvládnuť aj napriek nezvyklému prístupu k štúdiu čiastkových procesov. Na rozdiel od doterajších metód nesledujú sa čiastkové procesy cez rýchlosti, ale cez recipročné rýchlosti — intervaly času. Pritom sa predpokladá, že celkový interval času, definovaný ako recipročná hodnota výslednej rýchlosti, je súčtom parciálnych intervalov času. Procesy, ktoré idú vedľa seba, vyjadrujú sa ako prevrátená hodnota súčtu rýchlostí.

Táto metóda sa uplatňuje pri matematickom modelovaní niektorých bioprocessov v biotechnológii. Jej výhoda spočíva v tom, že berie do úvahy štatisticky významné faktory ovplyvňujúce proces, celkove zjednodušuje úvahy a jej rozvinutie možno očakávať až po jej širšom uplatnení vo vedeckých prácach. Možno predpokladať, že ako nová metóda prinesie aj nové pohľady a poznatky.

Literatúra

1. AIBA, S. — HUMPHREY, A. E. — MILLIS, N. F.: Biochemical Engineering. Tokyo, University of Tokyo Press 1965.
2. DEAN, A. C. R. — HINSHELWOOD, C.: Growth, Function and Regulation in Bacterial cells. Oxford, Clarendon Press 1966.
3. EGAMBERDIEV, N. B. — ERUSALIMSKIJ, N. D.: Studies of the dynamics of the continuous-must fermentation processes with the yeast *Saccharomyces vini* (race Pr-1) to produce dry wines. Proc. 4th Symp. on Continuous Cultivation of Microorganisms. Prague, Academia 1969, ss. 517—527.
4. FRANZ, B.: The kinetics of product formation in dependence of the Pasteur mechanism, as shown by *Saccharomyces cerevisiae*. Proc. 4th Symp. Continuous Cultivation of Microorganisms. Prague, Academia 1969, ss. 205—214.
5. HRONČEK, J.: Contribution to the theory of continuous fermentation. Proc. 2nd Symp. Continuous Cultivation of Microorganisms. Prague, Publ. House of the Czechoslovak Academy of Sciences 1964, ss. 73—82.
6. HRONČEK, J.: A contribution to the theory of fermentation field. Proc. 1st Int. Symp. on Advances in Microbial Engineering. New York, John Wiley and Sons, Inc., ss. 15—20.
7. HRONČEK, J.: Bioinžinierska štúdia fermentačných procesov. Teória poľa. Výskumná správa. Bratislava, Chemickotechnologická fakulta SVŠT 1976, 81 s.
8. HRONČEK, J.: Kontinuálna výroba ovocných vín. Výskumná správa. Bratislava, Chemickotechnologická fakulta SVŠT 1964, 120 s.
9. HRONČEK, J.: Technicko-ekonomické aspekty výroby kvasničných bielkovín z hydrolyzátov prasačích exkrementov. Výskumná správa. Bratislava, Chemickotechnologická fakulta SVŠT 1979, 138 s.
10. KARLSON, P.: Základy biochémie. Praha, Academia 1981.
11. KOTYK, A. — HORÁK, J.: Enzymová kinetika. Praha, Academia 1977.
12. MALÍK, F.: Štúdium propagácie kvasničnej biomasy pre účely vinárskej technológie. Kandidátska dizertácia. Bratislava, Chemickotechnologická fakulta SVŠT 1972, 171 s.

13. MITTERHAUSZEROVÁ, L.: Štúdium biochemických procesov u *Saccharomyces cerevisiae* v podmienkach hladovania. Kandidátska dizertácia. Bratislava, Chemickotechnologická fakulta SVŠT 1968, 115 s.
14. ESSIG, U.: Untersuchungen zum Proteinturnover und zur glucoseabhängigen Enzyminaktivierung in *Saccharomyces cerevisiae*. Dissertation. Stuttgart, Fakultät für Chemie und Pharmazie der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen 1980, 108 s.
15. OURA, E.: The Effect of Aeration on the Growth Energetics and Biochemical Composition of Baker's Yeast. Dissertation. Helsinki, ALKO 1982, 158 s.
16. HRONČEK, J.: Nepublikované výsledky.

Биопроцессы и время

Резюме

Автор разрабатывает новую методику подхода к изучению кинетики биопроцессов, основанной на утверждении: «Все процессы протекают в интервале времени, независимо от него, но в зависимости от условий, оказывающих влияние на их ход.»

Эта методика позволяет разделить сложный процесс на ряд парциальных последовательных процессов, причем результирующий временной интервал, необходимый для перехода процесса из состояния «А» в состояние «В», складывается из парциальных интервалов, размеры которых зависят от условий, при которых протекают данные парциальные процессы.

В статье в качестве примера разработана кинетика ферментативных процессов и кинетика спиртового брожения.

Необычность подхода к изучению процессов во времени служит предпосылкой получения новых аспектов и сведений.

Bioprocesses and time

Summary

The author elaborates in this article a new method of studying bioprocess kinetics, based on the following principle: "All processes take place in time interval independently of it but in dependence on conditions influencing their course." This method enables decomposition of complicated processes into subsequent partial processes, while resulting time interval necessary to process transition from position A to position B consists of partial intervals magnitude of which depends on conditions under which partial processes take place.

For an illustration, the author deals here in detail with kinetics of enzymatic processes and kinetics of alcohol fermentation.

This unusual approach to studying processes with respect to time offers new possibilities for acquiring new conceptions and information.