

Perspektívy bio- a chemickotechnologických procesov

DUŠAN HALÁMA

Medzi chemickou a biochemickou technológiou* je veľmi úzky vzťah. Dokazuje to vývoj modernej biotechnológie. Spája sa s veľkoobjemovou výrobou penicilínu, ktorú umožnilo iba zapojenie sa chemických inžinierov do vývoja technológie. Zo spolupráce s mikrobiológmi postupne vznikol aj nový vedný (a technický) odbor biochemické inžinierstvo. Medzi operáciami chemických a biochemických technológií je nielen mnoho analógií, ale biotechnológie sa bez operácií a procesov chemických technológií nemôžu realizovať (typické je to pri operáciách izolácie a spracovania biomasy a produktov).

Ak bol doteraz spomínaný vzťah predovšetkým jednostranný, v budúcnosti (napr. prehľadné a prognostické práce *Advances*, 1985; Skriabin, Golovleva, 1976), ba vlastne už aj teraz, bude stále väčšie vzájomné prelínanie: teda chemické technológie sa nevyhnutne budú biologizovať. Pritom tu bude mať význam nielen stránka ekonomická (*Advances*, 1985; Jelimov, 1985), ale vari ešte viac ekologická. Doterajší vývoj priemyselnej aj poľnohospodárskej výroby nemôže naďalej pokračovať, ak sa nemajú splniť chmúrne počítačové predpovede „kolapsu civilizácie“ (Meadows a spol., 1972). Rast počtu obyvateľov Zeme a zvyšovanie životnej úrovne si vynútili aj rast výroby potravín — väčšinou umožnený chemizáciou, mechanizáciou a rýchlejšim rastom spotreby energie, ako bol rast produkcie (napr. Pimentel, 1975). Spotrebu energie však sprevádzalo aj zvyšovanie chemickej kontaminácie prostredia (ale aj produktov), vrátane atmosféry. Hoci o následkoch nie sú jednotné názory, ďalšie znečisťovanie atmosféry môže mať veľmi nebezpečné následky (Dickinson, Cicerone, 1986). Existujú údaje, podľa ktorých samo tepelné zaťaženie hrozí kli-

matickou katastrofou: Pred niekoľkými rokmi sa objavil odhad klimatológov, že zvýšenie spotreby energie o jeden poriadok túto katastrofu spôsobí (aj bez vplyvov CO_2 , SO_2 , zväčšovania ozónovej diery atď.). Teda ani „čistá“ (? — Černobyl) a ani „superčistá“ (termonukleárna) energia atómov nie je riešenie. Za posledných 30 rokov sa spotreba energie zvyšovala priemerne o 4,7 % ročne: zvýšenie o poriadok by vyžadovalo 50,13 roka. Máme teda necelých 50 rokov na realizáciu tejto katastrofy. A zrejme to bude oveľa menej; medzi rôznymi vplyvmi na klímu bude možno synergizmus — je to veľmi pravdepodobné.

Máme preto (myslím celú doteraz existujúcu civilizáciu) veľmi málo času na uskutočnenie zásadných opatrení na odvrátenie katastrofy, na vyhnutie sa „no return point“. Tieto opatrenia musia vychádzať zo základných predpokladov:

1. Ako biologické objekty sme jednak súčasťou biosféry, jednak závisíme od jej existencie.
2. Antropogénne zásahy už začínajú (niekedy aj prekročili — napr. severozápadné Čechy) presahovať jej prirodzené autoregulačné schopnosti.
3. Ak sa nemá (asi drasticky) znížiť terajšia populácia planéty, musia sa ľudia ujať riadenia procesov, doteraz prebiehajúcich autonómne v biosfére.

* Používam striedavo termíny „biochemická technológia“ a „biotechnológia“, podobne ako autori monografie Bailley, Ollis (1989), v súlade s našim návrhom definície pojmu „biotechnológia“, Haláma a spol. (1985).

4. Prežitie Homo sapiens (ale vôbec vyšších foriem života) je podmienené udržením hlavných funkcií biosféry, teda najmä zabezpečením neustáleho kolobehu látok a energie.

Toto priamo odráža nevyhnutnosť riešenia hlavných globálnych problémov:

- otázky zabezpečenia surovín a energie,
- zabezpečenie dostatku zdrojov zdravej výživy, a
- zlepšenie životného prostredia.

Toto riešenie nebude možné bez intenzívneho využívania biochemických technológií — tak už známych, ako aj nových (pravda, hoci nevyhnutná, nie je to dostačujúca podmienka). Tieto technológie sú súčasťou nevyhnutnej biologizácie nielen výroby, vrátane chemickej, ale celého spôsobu života (a myslenia). Teda nepôjde o nahradzovanie, ale skôr modifikovanie doterajších výrobných postupov. Nahradenie nie je možné už z kvantitatívneho hľadiska: maximálne budúce využitie obnoviteľných zdrojov na energetické účely, napr. výroba (biotechnologická) etanolu z dreva by mohla nahradiť iba 6 % spotreby ropy a zemného plynu r. 1982 (Harnish, Wohner, 1985). Využitie biochemických technológií sa bude zrejme rozvíjať dvoma hlavnými smermi: zlepšenie ekologickej situácie a rozvoj výroby produktov doteraz získavaných z iných biologických zdrojov a inými metódami. Podmieňuje to skutočnosť, že hlavným „výrobným prostriedkom“ sú tu (a aj v budúcnosti zostanú) mikroorganizmy, ktoré predstavujú z biochemického hľadiska najefektívnejšie formy života. Vidieť to aj z prognóz vývoja biotechnológií, ktoré sa doteraz prevažne zameriavajú na zdravotníctvo, čoskoro sa však ich ťažisko presunie viac do oblastí poľnohospodárstva a výživy (tab. 1).

Výhody a nevýhody biochemických technológií

Uvedieme porovnanie s chemickými technológiami. Hlavné výhody sú:

A1. Mierne reakčné podmienky: teploty zriedkavo nad 50 °C, pH nie je veľmi vzdialené od neutrálneho (väčšinou pH 4–7,5), nie vysoké tlaky (nad hladinou kvapalnej fázy málokedy nad 250 kPa), málo agresívne prostredie, teda malá korózia zariadenia.

A2. Jeden a ten istý produkt možno vyrobiť z rôznych surovín (ekonomická výhoda); pod selektivitu organizmov (A5) sú použiteľné aj komplikované zmesi, v ktorých hlavný využiteľný substrát tvorí iba časť sušiny.

A3. Takýmito surovinami sú prevažne obnoviteľné suroviny biologického pôvodu, často aj také, ktoré by ináč boli iba odpadmi (výhoda ekologickej).

A4. Produkty aj vedľajšie produkty sú biologicky degrada-

Tab. 1. Trendy vývoja biotechnológie 1983/2000, predaj v miliardách US\$

Oderateľ ¹	1983		2000		Koeficient 2000/1983
	predaj	%	predaj	%	
Zdravotníctvo	9,16 ²	62,6	9,61	14,3	1,05 ³
Potraviny	2,37 ⁴	16,2	14,4	21,4	6,1
Energetika	2,12 ⁵	14,5	14,4	21,4	6,7
Chémia	0,57	3,9	10,8	6,1	19
Iné ⁶	0,41	2,8	18,0	26,8	44

Údaje za r. 1983 — Hafama (1989) s použitím Harnish, Wohner (1985), údaje za r. 2000 Higgins (1985) s prepočtom 1,2 US \$ za 1 €.

¹Údaje za r. 1983 zahrnujú ekologické technológie (čistenie odpadových vôd, odsierenie palív a biometalurgia), ktoré sú zahrnuté do údajov pre r. 2000.

²Z toho antibiotiká robili 6,89 miliardy, t. j. 73 % produktov pre zdravotníctvo — z toho vyše polovice antibiotiká betalaktámové a z nich väčšina polosyntetické.

³Zrejme ide o prinížky odhad. Je to dané tým, že definícia biotechnológie nie je doteraz medzinárodne kodifikovaná.

⁴Skoro polovicu predstavuje výroba glukózo-fruktózových sirupov.

⁵Väčšinou ide o brazílsky „alkoholový“ program.

⁶Tu ide o najrýchlejší nárast, ale je to dané jednak neustálenosťou pojmu „biotechnológia“, jednak tým, že pre údaje r. 1983 nie sú zahrnuté ekologické technológie; vysvetlivky ^{1,3} Hafama a spol. (1985).

bilné, preto (na rozdiel od niektorých chemických produktov) nemôžu biosféru ohrozovať dlhodobo.

A5. Biochemické procesy sú oproti chemickým oveľa špecifickéjšie. To sa využíva najmä pri biotransformáciách (Skriabin, Golovleva, 1976) a pri príprave čistých chirálnych látok.

A6. Biochemické technológie môžu využívať, ale aj produkovať prakticky všetky známe prírodné látky.

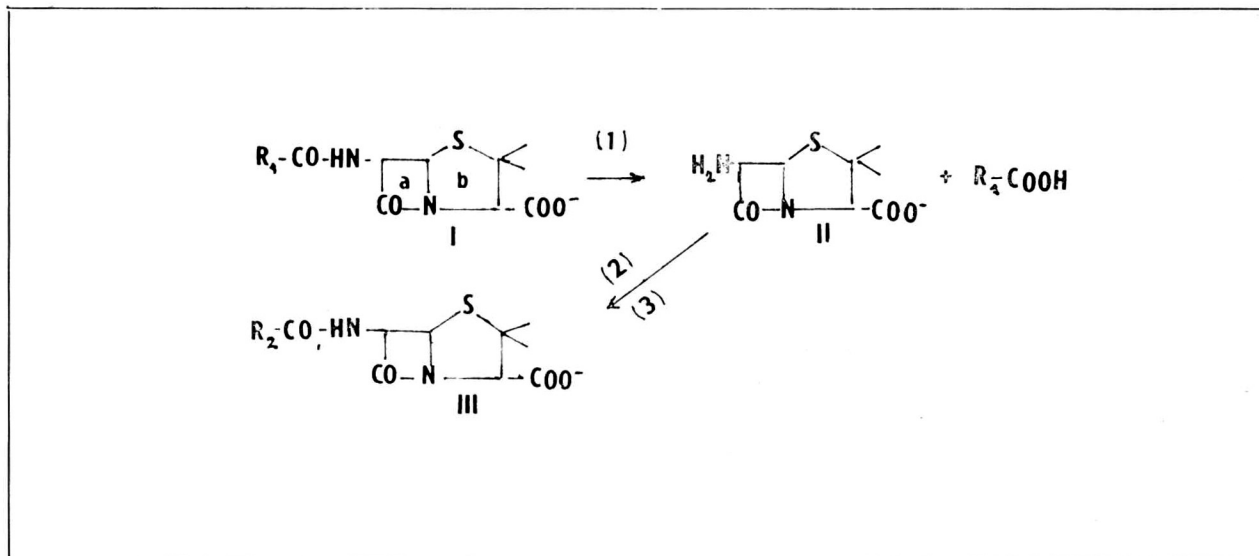
A7. Čistenie odpadových vôd nevyhnutne zahŕňa aj biotechnológie (aeróbne aj anaeróbne — bioplyn — procesy), ale okrem toho biotechnológie (a ich produkty) sa môžu výhodne využiť na dekontamináciu prostredia, a to aj od chemickej kontaminácie.

Oproti chemickým majú biochemické technológie aj nevýhody:

B1. Mnohé biochemické technológie vyžadujú aseptické podmienky, niekedy prísnejšie ako pre najnáročnejšie lekárske zákroky, napr. transplantácie orgánov s následnou imunosupresívnou liečbou.

B2. Biochemické (fermentačné) procesy dávajú často okrem cieľového produktu aj vedľajšie produkty. To zvyšuje nároky na izolačné a purifikačné postupy. Aj preto, že zdroje surovín sú často veľmi komplexné (A2).

B3. Mnohé používané obnoviteľné suroviny (napr. cukry) sú oproti fosílnym (ropa, zemný plyn, alebo aj uhlie) drahšie. Pravda, pri využívaní zmesí, ktoré by ináč boli iba odpadom, treba brať



Obr. 1. Príklady kombinácií chemických a biochemických procesov. Prvé vo veľkých objemoch vyrábané antibiotikum je penicilín, presnejšie penicilín (I). Prírodné, biosyntetické penicilíny majú bočný reťazec R_1 , benzyl (penicilín G) alebo fenoxymetyl (penicilín V). Tento reťazec možno odstrániť enzymovou hydrolýzou (1) pomocou viazaných buniek baktérií, čím vznikne kyselina 6-aminopenicilánová (II). Z nej chemicky (2) pomocou reakcie s acylchloridmi $R_2\text{-CO-Cl}$ alebo zasa enzymaticky (3) s $R_2\text{-COOH}$ vznikajú polosyntetické penicilíny III, také, aké producent (*Penicillium*) nedokáže syntetizovať. Podobne sa získavajú aj polosyntetické cefalosporíny — antibiotiká penicilínom príbuzné, pretože

majú rovnaký beta-laktámový kruh (a), iba namiesto tiazolidínového kruhu (b) majú trochu odlišný kruh dihydrotiazínový (aj s inými substituentmi). Jadrom účinnosti betalaktámových antibiotík je práve betalaktámový kruh, ktorý je veľmi labilný, a ťažko ho možno pripraviť synteticky. Spektrum účinnosti voči rozličným patogénnym baktériám určuje radikál bočného reťazca R. Z niekoľkých tisícov polosyntetických betalaktámových antibiotík sa najviac osvedčilo niekoľko desiatok. Okrem ich vysokej účinnosti oproti najbežnejším patogénom (ale aj voči niektorým menej častým, ale zákerným) majú veľkú výhodu vo veľmi nízkej toxicite a v zanedbateľných ďalších nežiadúcich následkoch.

do úvahy nielen ich negatívnu cenu, ale aj zlepšenie ekologickej situácie.

B4. Procesy sa uskutočňujú zväčša v zriadených vodných roztokoch, čo vyžaduje veľké objemy reaktorov.

B5. Oproti chemickým sú tu už o poriadky pomalšie reakcie: rastové a produkčné rýchlostné konštanty poriadku niekoľko min^{-1} až h^{-1} , čo tiež vedie k zvyšovaniu objemov reaktorov.

B6. Biologické agens je často nestále, podlieha genetickým zmenám (napr. vznik neproduktívnych mutantov).

B7. Toto agens samo môže mať nežiadúce následky v prostredí, napr. patogénne organizmy pri výrobe vakcín. Všetky bielkoviny (enzýmy, ale aj celé bunky) môžu vyvolať alergické reakcie.

B8. Oproti chemickým procesom ide o procesy podstatne komplikovanejšie, ťažšie pochopiteľné, a preto niekedy (napriek biologickému „automatizmu“) ťažšie regulovateľné.

Pravda, vývoj smeruje k odstráneniu mnohých nevýhod. Napr. využitie imobilizovaných systémov (buniek a enzýmov) niekedy umožňuje reakcie v prakticky nevodnom prostredí. Doteraz sa používali hlavne hydrolytické enzýmy, ale aj niektoré redoxné systémy (Carrea, 1984).

Imobilizácia súčasne dovoľuje získať výkonnejší biokatalyzátor s vyššou koncentráciou buniek alebo enzýmu (teda s vyššími reakčnými rýchlosťami), často aj s dlhodobou stabilitou. To umožňuje efektívne realizovať procesy predtým neuskutočniteľné, napr. odstránenie zlúčenín fosforu a dusíka z málo koncentrovaných vodných roztokov pomocou imobilizovaných rias (Chevalier, de la Molle, 1985).

Pomalosť reakcií (B5) je niekedy iba relatívna. Zložitejšie látky (napr. typu antibiotík) možno vyrábať aj chemickou syntézou, ktorá je však mnohospľňová.

Odhaduje sa, že cena fosílnych surovín (B3) bude nevyhnutne rásť s ich postupným vyčerpávaním, resp. prechodom ťažby do ťažších podmienok.

Pravdepodobný ďalší vývoj

Vo výrobe jednoduchých látok bude mať chémia väčšinou prednosť pred biológiou. Pravda, už teraz sú niektoré výnimky. Tak brazílsky etanolový program je atraktívny pre lokálny prebytok sacharidických surovín a nedostatok palív. Alebo výroba

nekorozívnych posypových materiálov (zimné posypy) termofilnou fermentáciou sacharidických surovín, v skratke CMA (Calcium-magnesium acetate). Niekedy je atraktívna biochemická výroba jednoduchých látok pri súčasnej kombinácii viacerých procesov. Tak výroba bioplynu je nielen odstraňovaním (správnejšie využitím) organického odpadu, ale súčasne sa môže kombinovať s ekonomicky výhodnou produkciou bielkovinovo-vitamínového koncentráту, bohatého na vitamín B₁₂ (Beker, 1980). V niektorých prípadoch je biochemická produkcia výhodná aj pri spracovaní petrochemických surovín. Tak z n-alkánov možno vyrobiť pomocou kvasinkových organizmov zmes kyseliny citrónovej a goritiónovej s vysokým výťažkom (140 %) a s možnosťou izolácie ďalších vedľajších produktov: biosurfaktantu a enzýmu (lipáza). Vedľajším produktom je aj biomasa, z ktorej možno izolovať cenné biochemikálie. Mnohé produkty možno výhodne vyrábať z aromatických uhľovodíkov — napr. kyselina salicylová (na farmaceutické použitie) z naftalénu. Výhľadové sú aj niektoré donedávna (z biologického hľadiska) exotické reakcie: napr. enzymatická produkcia akrylátu z akrylonitrilu, halogenácie a dehalogenácie atď.

Dôležitým vývojovým smerom je kombinácia chemických, biochemických a biologických postupov. Už teraz sa z antibiotík používajú hlavne antibiotiká beta-laktámové (penicilíny a cefalosporíny), z nich väčšina tzv. polosyntetické (obr. 1). Biologický produkt (napr. benzylpenicilín) sa enzymovou reakciou (využívajú sa imobilizované bunky baktérií) mení na „jadro“ molekuly penicilínov, kyselinu 6-aminopenicilanovú. Z nej (prevažne chemicky možno niekedy aj enzýmom) sa „dosyntetizujú“ polosyntetické penicilíny s novými a podstatne lepšími vlastnosťami oproti penicilínom prírodným.

A opačne: syntetický produkt možno biochemicky „dorobiť“. Príkladom je realizovaná výroba čistých L-foriem aminokyselín: syntézou pripravená racemická L, D-zmes sa acetyluje. V reakto-re s imobilizovanou acylázou sa odštiepi acetyl z L-formy a v ďalšej operácii sa oddelí L-aminokyselina od D-acylderivátu. Tento sa znova racemizuje (tepelne alebo enzýmom) a vracia do reaktora s acylázou.

Vari najvýznamnejším vývojovým trendom je biologizácia chemickej katalýzy. Na základe štúdia závislosti medzi štruktúrou a funkciami enzýmov sa začínajú pripravovať tzv. synzýmy, syntetické analógy enzýmov. Na syntetický polymér sa naviažu katalyticky aktívne skupiny, analógy aktívnych centier enzýmov alebo ich kofaktorov.

Ak sa biotechnologicky z obnoviteľných surovín nemôže získať dostatok energetických zdrojov, je pre energetiku, ako aj pre produkciu chemikálií atraktívne využiť fotosyntézu buď viazanými bunkami (Rao, Hall, 1984), alebo aj ich organelami, prípadne enzýmami (Higgins, 1985).

V závere možno konštatovať, že už širšie využívanie doteraz známych postupov (Haľama a spol., 1985) dáva možnosť ekonomicky a ekologicky výhodne vyrábať produkty doteraz produkované chemicky, alebo izolované z iných biologických surovín (živočíšne a rastlinné organizmy), používať kombinácie chemických, biochemických a biologických procesov, ako aj získavať produkty buď celkom nové, alebo predtým prakticky nedostupné. Príkladom posledných sú monoklonálne protilátky. Tieto súčasne ukazujú rýchlosť vývoja nových technológií: objav hybridómov publikovala anglická *Nature* r. 1975 — v priebehu 5 rokov sa vyvinula výrobná technológia a začali sa prvé produkty predávať. Uvádzam to preto, že v oblasti biotechnológie sa uskutočňuje stále širší a hlbší výskum (aj v nadväznosti na také biologické disciplíny, akými sú molekulová genetika a imunológia), a tento nepochybne bude prinášať ďalšie objavy významné pre rozvoj biotechnológie a cez ňu k umožneniu prežitia tejto civilizácie. Treba si však uvedomiť, že veľa času nám už nezostáva.

Literatúra:

- Bailey, J. E., Ollis, D. F., 1986: *Biochemical engineering fundamentals*. McGraw-Hill, New York.
- Beker, M. Je. a spol., 1980: *Biotechnologija mikrobnoho sinteza*. Riga, Zinatne.
- Carrea, G., 1984: *Biocatalysis in water-organic solvent two-phase systems*. *Trends Biotech.*, 2, p. 102–106.
- Dickinson, R. E., Cicerone, R. J., 1986: *Future global warming from atmospheric trace gases*. *Nature*, 319, p. 109–115.
- Harnish, H., Wöhner, G., 1985: *The importance of biotechnology for industrial chemistry*. *Ger. Chem. Eng.*, 8, p. 139–146.
- Haľama, D., Blažej, A., Duda, E., 1985: *Biotechnology — is it biological or biochemical technology?* *Plen. Lact. 3rd Symp. Soc. Countr. on Biotechnol. Bratislava*, p. 648–650.
- Haľama, D., 1989: *Mirovyje tendencii razvitiija biotechnologii*. *Mikrobiolog. Ž.*, 51, 6, p. 94–99.
- Higgins, I. J. a spol., 1985: *Biotechnology- principles and applications*. Blackwell, Oxford.
- Chevalier, P., de la Molle, J., 1985: *Efficiency of immobilized hyperconcentrated Algae for ammonium and orthophosphate removal from wastewaters*. *Biotechnol. Lett.*, 7, p. 395–400.
- Pimentel, D., 1975: *World food, energy, man and the environment*. In: Price, D. R. (Ed.), *Energy Forum*. Proc. Cornell University, Ithaca, p. 22–39.
- Rao, K. K., Hall, D. O., 1984: *Photosynthetic production of fuels and chemicals in immobilized systems*. *Trends Biotechnol.*, 2, p. 124–129.
- Skriabin, G. K., Golovleva, L. A., 1976: *Ispolzovanije mikroorganizmov v organičeskom sinteze*. Nauka, Moskva.
- 1985: *Advances in bioprocess technology: Industrial/Speciality chemicals via biological sources routes*. Tech. Insights, Inc., New Jersey.