บทที่ 1
บทนำ

1.1 วิวัฒนาการการหมัก

มนุษย์ได้รู้จักการหมักมาเป็นเวลาช้านานอย่างคลึงแม้จะมีความรู้เกี่ยวกับสาเหตุซึ่งทำให้เกิดการหมักนั้นเพียงเล็กน้อย ก่อนหน้าที่มนุษย์จะสามารถจดบันทึกความรู้เหล่านี้ได้ มนุษย์ก็พบว่าก้อนเนื้อเมื่อถูกปล่อยทิ้งไว้สองสามวันจะมีรสชาติซึ่งอร่อยกว่าก้อนเนื้อที่นำมาบริโภคโดยทันทีหลังจากการฆ่า และยังทราบด้วยว่าเครื่องดื่มมึนเมาที่ไม่มีพิษอาจถูกผลิตขึ้นได้จากเมล็ดธัญพืชและผลไม้ การทำเนื้อหมักและเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์จึงเป็นสิ่งแรกที่มนุษย์ใช้ประโยชน์จากขบวนการหมัก มนุษย์ในยุคโบราณเหล่านั้นคิดว่าการหมักเป็นขบวนการอย่างหนึ่งซึ่งเร้นลับ เขาไม่เคยได้คิดเลยว่าการหมักเป็นผลเนื่องมาจากการเจริญเติบโตของจุลินทรีย์ที่มองไม่เห็น

ทั้งที่ไม่มีความรู้จักจุลินทรีย์มนุษย์โบราณก็ยังได้เรียนรู้ถึงการใช้จุลินทรีย์ให้เป็นประโยชน์ เช่น ศิลปโบราณเกี่ยวกับการทำเนยแข็งรวมทั้งการหมักนมและครีมเป็นต้นเป็นเวลาหลายพันปีมาแล้วที่ชีอิ้วของจีนและญี่ปุ่นได้ถูกผลิตขึ้นจากการหมักถั่วเหลือง เช่นเดียวกันกับน้ำปลา ปลาร้า ปลาเจ่า และอื่น ๆ ของคนไทยซึ่งได้จากการหมักปลา หลายศตวรรษมาแล้วที่ประชาชนในคาบสมุทรบาลคานมีความพึงพอใจในการบริโภคน้ำนมหมักหรือโยเกิต(yogert) และชนเผ่าต่าง ๆ ในทวีปเอเชียตอนกลางก็ได้รับความชื่นชอบเช่นเดียวกันจากการบริโภคน้ำนมอูฐหมักเปรี้ยวซึ่งเรียกว่าคูมิสส์(kumiss) ขนมปังซึ่งเป็นที่รู้จักกันมาช้านานเท่า ๆ กันกับการเกษตรกรรมก็มีส่วนร่วมด้วยจากการหมักของยีสต์ ขนมปังได้เคยถูกค้นพบในปิรามิดของชาวอียิปโบราณสมัยเมื่อหกพันปีมาแล้ว

เมื่อมีการค้นพบการหมักผลไม้ทำให้ชาวกรีกโบราณเชื่อว่าเหล้าไวน์ได้ถูกประดิษฐ์ขึ้นโดยพระผู้เป็นเจ้าชื่อดีโอไนซัส การผลิตเบียร์มีความเก่าแก่น้อยกว่าการผลิต

เหล้าไวน์เพียงเล็กน้อย แผ่นจารึกทำด้วยดินเหนียวของชาวเมโสโปเตเมียซึ่งเขียนขึ้นเมื่อก่อนคริสต์ศักราชห้าร้อยปีบอกแก่เราว่าอาชีพต้มกลั่นสุราได้เกิดมีขึ้นแล้วก่อนหน้านี้ถึงหนึ่งพันห้าร้อยปี ในแผ่นจารึกของชาวแอสไซเรียเมื่อ 2,000 ปีก่อนคริสต์ศักราช ก็มีเบียร์อยู่ในรายชื่อโภคภัณฑ์ที่ชาวนอฮ(Noah) ได้นำใส่เรือไปขาย หลักฐานของชาวอียิปโบราณย้อนหลังไปจนถึงราชวงศ์ที่สี่ประมาณ 2,500 ปีก่อนคริสต์ศักราชได้บรรยายถึงการทำมอลต์จากข้าวบาเลย์และการหมักเบียร์ ดูอิคือเบียร์ข้าว เจ้าของชาวจีนซึ่งมีร่องรอยการผลิตกันมาตั้งแต่ 2,300 ปีก่อนคริสต์ศักราช เมื่อโคลัมบัสได้ขึ้นบกที่อเมริกาก็พบว่าชาวอินเดียแดงดื่มเบียร์ที่ทำจากข้าวโพด นานกว่า 3,000 ปีมาแล้วชาวจีนได้ใช้เต้าหู้ที่ขึ้นราทำความสะอาดบาดแผลซึ่งถูกบุกรุกด้วยเชื้อจุลินทรีย์และชาวอินเดียแดงโบราณในอเมริกากลางก็ได้ใช้พังไจรักษาแผลที่ถูกบุกรุกด้วยเชื้อจุลินทรีย์เช่นกัน

ตลอดยุคกลางนักค้นคว้าทดลองได้เรียนรู้ถึงการปรับปรุงรสชาติของเหล้าไวน์ ขนมปัง เบียร์ และเนยแข็งด้วยเชื้อจุลินทรีย์ แต่ภายหลังจากการค้นคว้าทดลองมาเป็นเวลาหลายพันปีมนุษย์ก็ยังไม่ได้ตระหนักเลยว่าการหมักนั้นเป็นการกระทำซึ่งติดต่อเกี่ยวข้องกับสิ่งมีชีวิตอีกรูปแบบหนึ่ง ต่อมาในปี 1859 Pasteur จึงได้พิสูจน์ว่าการหมักแอลกอฮอล์ถูกทำให้เกิดขึ้นโดยยีสต์และยีสต์นั้นก็เป็นเซลล์ที่มีชีวิต นอกจากนี้ Pasteur ยังได้พิสูจน์ด้วยว่าโรคบางชนิดมีสาเหตุมาจากเชื้อจุลินทรีย์ การค้นพบนี้เป็นจุดเปลี่ยนแปลงของประวัติศาสตร์ทางการแพทย์และเป็นจุดกำเนิดวิชาจุลชีววิทยา

จากการสังเกตุของ Pasteur พบว่าจุลินทรีย์ที่ทำให้เกิดโรคบางชนิดก็มีชีวิตรอดอยู่ได้เพียงไม่กี่ชั่วโมง เมื่อใส่ลงไปในดิน เขาจึงได้สรุปว่าจุลินทรีย์เหล่านั้นถูกฆ่าทำลายโดยจุลินทรีย์พวกอื่นที่อยู่ในดินและยังพบด้วยว่าเชื้อบาซิลลัสที่ทำให้เกิดโรคแอนแทรกส์ในวัวควายมีความสามารถเจริญเติบโตได้ในเนื้อเยื่อของวัวควายแต่จะถูกยับยั้งเมื่อมีจุลินทรีย์บางชนิดในอากาศปะปนอยู่ การค้นพบของ Pasteur เป็นการแสดงว่าโรคอาจถูกรักษาได้ด้วยเชื้อจุลินทรีย์ที่ต่อต้านจุลินทรีย์ด้วยกันเอง

เพื่อหลีกเลี่ยงอันตรายในการใช้เชื้อจุลินทรีย์อีกพวกหนึ่งให้ทำการต่อสู้เชื้อโรคโดยตรงผู้ที่ทำงานทางการแพทย์จึงได้มองหาสารเคมีที่ผลิตขึ้นจากเชื้อจุลินทรีย์ด้วยกันเองมาใช้

ทำลายจุลินทรีย์ที่เป็นสาเหตุทำให้เกิดโรค ในปี 1901 Rudolf Emmerich และ Oscar Low แห่งมหาวิทยาลัยมูนิคได้คัดแยกสารไพโอไซยาเนส(Pyocyanase) จากเชื้อแบคทีเรีย Pseudomonas aeruginosa ซึ่งสามารถทำลายจุลินทรีย์ที่เป็นสาเหตุของโรคได้ มีสิทธิบัตรหลายร้อยอย่างที่กล่าวอ้างว่าเป็นผลสำเร็จของไพโอไซยาเนสและถูกถือว่าเป็นสารปฏิชีวนะอย่างแรกของโลก แต่ไพโอไซยาเนสเป็นสารที่ถูกค้นพบขึ้นก่อนที่จะถึงยุคของคนหรือยุคของสารปฏิชีวนะจึงยังไม่มีกลวิธีอันใดซึ่งแน่นอนที่รับประกันได้ว่าแต่ละครั้งของสารที่ผลิตได้จะมีประสิทธิภาพเหมือนกัน กลวิธีในการควบคุมคุณภาพของยารักษาโรคเพิ่งเป็นที่รู้จักกันโดยทั่วไปเมื่อสมัยห้าสิบกว่าปีมานี้เอง ดังนั้นการทำมาตราฐานของไพโอไซยาเนสที่ผลิตได้ในขณะนั้นจึงยังไม่อาจเป็นไปได้ ไพโอไซยาเนสจึงถูกละทิ้ง เพราะอาจก่อให้เกิดอันตรายมากเกินไป

ตลอดช่วงเวลานั้นทายาททางความรู้ของ Pasteur ได้ประสพโชคซึ่งดีกว่าเมื่อหันเหความสนใจออกไปนอกวงการที่เกี่ยวข้องกับทางการแพทย์และได้ค้นหาจุลินทรีย์ที่ใช้ในการผลิตทางอุตสาหกรรม การผลิตบีสส์ทำขนมปังโดยให้อากาศในถังสูงได้ถูกปรับปรุงขึ้นเมื่อเริ่มสิ้นสุดศตวรรษที่สิบเก้าต่อกับช่วงเริ่มต้นของศตวรรษที่ยี่สิบ ตลอดสงครามโลกครั้งที่หนึ่ง Chaim Weismann เกือบจะเป็นผู้เดียวที่ช่วยให้อังกฤษรอดพ้นจากการขาดแคลนอาวุธยุทธภัณฑ์โดยใช้แบคทีเรียที่ทำให้เกิดโรคเน่าเปื่อยที่มีแกส (Gasgangrene) เปลี่ยนแปลงส่วนผสมของข้าวโพดจนได้อะซีโตนซึ่งจำเป็นต่อการผลิตวัตถุระเบิด ในปี 1923 Pfizer ได้เปิดโรงงานเพื่อการหมักกรดซิตริกจนได้เป็นผลสำเร็จแห่งแรกของโลก มีขบวนการซึ่งร่วมด้วยจากการใช้เชื้อรา Aspergillus niger เปลี่ยนแปลงน้ำตาลธรรมดาให้เป็นกรดซิตริก

อุตสาหกรรมการผลิตสารเคมีอื่น ๆ โดยขบวนการหมักด้วยจุลินทรีย์ก็ได้ถูกค้นพบในเวลาต่อมาและขบวนการก็ได้ถูกนำมาใช้ในเชิงการค้า สารเคมีเหล่านี้ได้แก บิวทานอล กรดน้ำส้ม กรดออกซาลิก กรดกลูโคนิค กรดฟูมาริค และอื่น ๆ เป็นต้น

โดยทางปฏิบัติยังไม่ได้มีการกระทำเกี่ยวกับสารปฏิชีวนะจนกระทั่งในปี 1928 Alexander Fleming ได้ทำงานเกี่ยวกับเชื้อแบคทีเรีย Staphylococcus aureus

ที่ทำให้เกิดโรคหนองฝีได้พบเหตุการณ์ประหลาด คือ พบว่าเชื้อรา Penicillium ชนิดหนึ่งซึ่งปะปนเข้ามาเจริญเติบโตในจานเพาะเลี้ยงเชื้อ Staphylococcus aureus มีโคโลนีที่ถูกล้อมรอบด้วยบริเวณซึ่งขาวใสและบริเวณนี้เป็นบริเวณที่เชื้อ Staphylococcus ถูกฆ่าทำลายหรือถูกยับยั้งการเจริญเติบโต เขาได้ให้ชื่อสารที่สกัดได้จากบริเวณนี้ว่า เพ็นนิซิลลินและได้ใช้สารนี้ทั้งหมดเพียงเล็กน้อยทำความสอาดบาดแผลที่ถูกบุกรุกด้วยเชื้อจุลินทรีย์ก็ได้ผลดี

การค้นพบของ Fleming ในขณะนั้นได้รับความสนใจเพียงเล็กน้อยในแง่ที่เกี่ยวกับการใช้ประโยชน์จนกระทั่งนักค้นคว้างทดลองสองคนแห่งมหาวิทยาลัยออกฟอร์ดภายใต้การปิบค้นของสงครามโลกครั้งที่สองได้พยายามค้นหาสารต่อต้านแบคทีเรียที่มีกิจกรรมกว้างขวางกว่ายาซัลฟา ชาวอังกฤษสองคนนี้ คือ Dr. Howard Florey และ Dr. Ernst Chain ได้ถูกทำให้แน่ใจว่าดินและอากาศมีเชื้อยีสต์และราซึ่งภายใต้สภาวะที่เหมาะสมสามารถให้สารเคมีที่เป็นยารักษาโรคเพื่อป้องกันชีวิตแก่คนไข้ที่ได้รับบาดเจ็บจากสงครามได้ Penicillium notatum ซึ่งเป็นเชื้อราที่ได้จากการศึกษาของ Fleming จึงได้ถูกนำมาทดสอบเป็นอันดับแรก เพ็นนิซิลลินจึงได้หวนกลับคืนมาอย่างแน่นอนในสายตาของมนุษย์อีกครั้งหนึ่ง สามารถใช้รักษาชีวิตคนไข้ได้หลายพันคนและกลายเป็นที่ต้องการอย่างปัจจุบันทันด่วน เนื่องจากบริการการผลิตทุกอย่างในประเทศอังกฤษขณะนั้นได้ถูกใช้ไปในงานสงครามด้านอื่นเสียหมด Flory และ Chain จึงได้หันเหไปพึ่งอุตสาหกรรมการผลิตยาของสหรัฐอเมริกาให้ช่วยแก้ปัญหาที่ยากต่อการผลิตสารปฏิชีวนะในปริมาณมาก บริษัทอเมริกาสามบริษัทคือ Merck , Pfizer และ Squibb ได้รับทำการผลิตภายใต้ความช่วยเหลือจากห้องทดลองของรัฐบาล

เมื่อเริ่มต้นทำการผลิตเชื้อ Penicillium ได้ถูกเพาะเลี้ยงไว้ในฟลาสก์ขนาดเท่าขวดนมเท่านั้นต่อมาจึงได้ตระหนักว่าโรงงานผลิตเพ็นนิซิลลินจะต้องมีขนาดใหญ่กว่าโรงงานบรรจุนมที่มีอยู่ในสหรัฐอเมริกาทั้งหมด ต่อมาพนักงานของรัฐบาลคนหนึ่งก็พบว่า Penicillium chrysogenum ที่ได้จากแตงแคนตาลูปซึ่งขึ้นราเมื่อนำมาเพาะเลี้ยงไว้โดยให้อากาศในถังสูงจะให้เพ็นนิซิลลินมากกว่าเชื้อราของ Fleming ถึง 200 เท่า

ต่อมาสารปฏิชีวนะอื่นจึงได้ถูกค้นพบอย่างรวดเร็ว เช่น จากหลอดคอของไก่ Professor Selman A. Waksman ได้คัดแยกเชื้อแอคติโนไมซีท Streptomyces griseus ซึ่งผลิตสารปฏิชีวนะสเตรพโตรไมซิน สารปฏิชีวนะนี้มีผลในการต่อต้านเชื้อจุลินทรีย์ที่เป็นสาเหตุทำให้เกิดโรควัณโรคอย่างได้ผลดี การค้นหาสารปฏิชีวนะยังคงดำเนินต่อไป ผู้ค้นหาได้เที่ยวสำรวจดินสำหรับจุลินทรีย์ซึ่งผลิตสารปฏิชีวนะที่แตกต่างออกไปและมีประโยชน์ยิ่งขึ้น รายชื่อสารปฏิชีวนะที่ค้นพบกันมาช้านานนอกจากนี้ที่สำคัญคือ คลอแรมฟีนิคอล เตตราไซคลีน บาซิทราซิน อีรีโธรไมซิน โนไวโบโอซิน ไนสแตติน คานาไมซิน และอื่น ๆ

ความก้าวหน้าของจุลชีววิทยาอุตสาหกรรมยังคงดำเนินต่อไปอย่างไม่หยุดยั้ง แต่ละปีผลผลิตใหม่ได้ถูกเพิ่มเติมลงไปในรายชื่อของสารประกอบที่ได้จากขบวนการหมัก วิตามินต่าง ๆ ในปัจจุบันได้ถูกผลิตขึ้นอย่างเป็นงานประจำจากขบวนการหมัก ตัวอย่างที่เด่นชัดคือ วิตามินบี 2 (ไรโบฟราวิน) บี 12 (ไซยาโนโคบาลามิน) และวิตามินซี (กรดแอสคอร์บิก) ขบวนการหมักที่น่าสนใจอย่างหนึ่งคือ การหมักให้เกิดการดีไฮโดรจีเนชั่นและไฮดรอกซีเลชั่นเฉพาะที่นิวเคลียสของสเตรอยด์ การเปลี่ยนแปลงทางเคมีโดยขบวนการหมักแบบนี้ช่วยให้ประหยัดทางเศรษฐกิจในการผลิตคอร์ติโซนและอนุพันธ์ของสารนี้เป็นยาแก้ไขข้ออักเสบ การสังเคราะห์กรดอะมิโน เช่น กรดอะมิโนแอล-ไลซีนและแอล-กลูตามิคโดยขบวนการหมักก็ได้ถูกนำมาใช้ในเชิงการค้า การผลิตกรดนิวคลีอิกโดยการหมักก็มีความสำคัญในการเป็นแหล่งของสารประกอบซึ่งช่วยเสริมรสชาติของอาหาร สิ่งสำคัญที่ใช้ในการเกษตรซึ่งเป็นผลผลิตจากขบวนการหมักได้แก่ จิบเบอรีลลิน เป็นสารควบคุมการเจริญเติบโตของพืช และผลึกก้อนตะกอนในเซลของ Bacillus บางสปีชี่ก็ได้ถูกนำมาใช้เป็นสารกำจัดแมลงเพื่อการเกษตร จุลินทรีย์ที่กระทำต่อน้ำมันดิบมีความสำคัญในการเป็นแหล่งอาหารและพวกที่ออกซิไดส์สารประกอบอะโรมาติกโมเลกุลใหญ่ก็มีความสำคัญต่อการสังเคราะห์ทางเคมี การวิจัยได้ก้าวหน้าไปอย่างไม่หยุดยั้งเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงทางเคมีโดยใช้เทคโนโลยีการหมัก มีการหมักเพื่อการสังเคราะห์ทางชีววิทยาใหม่ ๆ เกิดขึ้น โดยไม่จำกัดว่าจะต้องใช้จุลินทรีย์เป็นปัจจัยเพื่อการหมักเสมอไปแต่อาจใช้เอนไซม์หรือเซลล์หรือเนื้อเยื่อของพืชและสัตว์ชั้นสูงเป็นปัจจัยเพื่อการหมัก

ได้อีกด้วย เช่นการเพาะเลี้ยงสาหร่ายอย่างต่อเนื่องและการเพาะเลี้ยงเนื้อเยื่อของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยน้ำนมแบบเชื้อจมอยู่ในของเหลว ขบวนการหมักอาจไม่เป็นเพียงแต่แหล่งของยารักษาโรคเท่านั้นแต่ยังอาจเป็นแหล่งของอาหารในอนาคตได้อย่างดีอีกด้วย นักวิทยาศาสตร์หลายท่านได้ทำนายว่าการเพาะเลี้ยงเซลล์เนื้อเยื่อของพืชและสัตว์แบบเชื้อจมอยู่ในของเหลวอาจเป็นการทำฟาร์มอย่างหนึ่งของโลกในอนาคต คำว่าการหมักในแง่ของอุตสาหกรรมจึงอาจหมายถึงขบวนการทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางเคมีโดยกิจกรรมของเซลล์หรือเอนไซม์

1.2 บทบาทของเทคโนโลยีการหมักต่อจุลชีววิทยาอุตสาหกรรม

เทคโนโลยีการหมักมีความเกี่ยวข้องกับการนำขบวนการทางชีววิทยาเข้าสู่งานระดับอุตสาหกรรมโดยเป็นสพานเชื่อมต่อระหว่างชีววิทยากับวิศวกรรมเคมี วิศวกรรมเคมีมีความสำคัญเกี่ยวข้องกับปัญหาการออกแบบและการจัดการโรงงานเพื่อปล่อยให้สารเข้าทำปฏิกริยาแล้วเกิดเป็นผลผลิตขึ้นมา การจัดการเช่นนี้ได้ถูกปรับปรุงให้สูงขึ้นถึงระดับการใช้คาตาลิสต์ที่เป็นสารอนินทรีย์ แต่เทคโนโลยีการหมักมีความเกี่ยวข้องกับขบวนการทางเคมีซึ่งตัวคาตาลิสต์อาจเป็นเซลล์ที่มีชีวิตหรือสิ่งสกัดจากเซลล์อย่างใดอย่างหนึ่ง วิศวกรเคมีได้รับการศึกษาเน้นหนักไปบนพื้นฐานทางวิทยาศาสตร์สาขาเคมี คณิตศาสตร์และฟิสิกส์แต่โดยทั่วไปมักไม่ได้รับการปูพื้นฐานทางชีววิทยา ส่วนนักจุลชีววิทยาและนักชีววิทยานั้นแน่นอนทีเดียวที่ไม่มีความคุ้นเคยกับแนวความคิดทางวิศวกรรม แต่ขบวนการทางเคมีที่รวมด้วยตัวคาตาลิสต์ทางชีววิทยาต้องการรายละเอียดความเข้าใจทั้งที่เกี่ยวกับพฤติกรรมของสารทางชีววิทยาและวิศวกรที่ชำนาญเพื่อทำให้เกิดประโยชน์ในทางอุตสาหกรรมจากสิ่งที่อาจเป็นไปได้ของระบบชีววิทยา ดังนั้นวิศวกรบางท่านจึงถือว่าเทคโนโลยีการหมักเป็นวิชาการทางวิศวกรรมแขนงหนึ่งที่มีชื่อเรียกว่าวิศวกรรมชีวเคมี (Biochemical Engineering) และมีข้อเสนอแนะที่ยังไม่อาจเป็นไปได้ว่าวิศวกรชีวเคมีควรได้รับการฝึกฝนขั้นพื้นฐานอย่างเต็มที่ทั้งในด้านวิศวกรรมเคมีและชีววิทยาโดยเฉพาะจุลชีววิทยา ชีวเคมีและพันธุศาสตร์สำหรับหัวใจสำคัญของวิศวกรรมชีวเคมีคือ เทคนิคในการขยายขนาด (scale-up) จากปฏิบัติการขนาดเล็กไปสู่ขนาดใหญ่และการจัดขบวนการซึ่งเกี่ยวกับเซลล์

ดังนั้นวิศวกรชีวเคมีจึงจำเป็นต้องทราบคุณสมบัติของเซลล์ที่มีชีวิตและปัจจัยที่เป็นสิ่งแวดล้อม ซึ่งต้องควบคุมในภาชนะหมักรวมทั้งธรรมชาติในการเปลี่ยนแปลงของตัวคาตาลิสต์ทางชีววิทยา เทคโนโลยีการหมักเป็นวิชาที่เปิดสอนขึ้นนอกจากเพื่อแนะนำให้นักศึกษาได้ทราบถึงหลักและกลวิธีการหมักแบบต่าง ๆแล้วยังได้แนะนำให้นักศึกษาได้เข้าใจถึงหลักการและแนวความคิดทางวิศวกรรมเคมีเพื่อก่อให้เกิดการร่วมมือกันระหว่างนักชีววิทยาและวิศวกรเคมีในการประกอบการถึงขั้นอุตสาหกรรม ทำให้นักชีววิทยาสามารถให้ข้อมูลทางชีววิทยาในรูปของตัวแปรเสริมทางคณิตศาสตร์ที่จำเป็นต่องานวิศวกรรมและยังกระตุ้นให้นักชีววิทยาทำการสอบสวนความเป็นไปได้ในการปรับปรุงยีน (gene) และสภาวะแวดล้อมทางสรีรวิทยาของเซลล์เพื่อช่วยในการเอาชนะข้อจำกัดต่าง ๆ ในการออกแบบทางวิศวกรรมอีกทั้งจะได้ตระเตรียมเพื่อทำงานร่วมกันในการทำให้เกิดผลผลิตมากที่สุดโดยเสียค่าใช้จ่ายน้อยที่สุดภายใต้ข้อจำกัดต่าง ๆ ทั้งทางชีววิทยาและวิศวกรรม.