



普通高等教育“十一五”国家级规划教材



全国高等医药院校药学类第四轮规划教材

供药学、生物工程、生物制药及相关专业用

发酵工艺学

(第3版)

□ 主编 夏焕章



网络增值服务
textbook.cnstp.com

中国医药科技出版社



普通高等教育“十一五”国家级规划教材



全国高等医药院校药理学类第四轮规划教材

发酵工艺学

(供药学、生物工程、生物制药及相关专业用)

第 3 版

主 编 夏焕章

副主编 倪孟祥 韩 威 左爱仁

编 者 (以姓氏笔画为序)

王远山 (浙江工业大学)

左爱仁 (江西中医药大学)

李昆太 (江西农业大学)

邹 祥 (西南大学)

陈 光 (沈阳药科大学)

金利群 (浙江工业大学)

周 林 (广东药学院)

胡忠策 (浙江工业大学)

夏焕章 (沈阳药科大学)

倪孟祥 (中国药科大学)

韩 威 (沈阳药科大学)

中国医药科技出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

发酵工艺学 / 夏焕章主编. —3 版. —北京: 中国医药科技出版社, 2015. 7

全国高等医药院校药学类第四轮规划教材

ISBN 978-7-5067-7433-8

I. ①发… II. ①夏… III. ①药物-发酵-工艺学-医学院校-教材 IV. ①TQ460.38

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2015) 第 162188 号

中国医药科技出版社官网 www.cmstp.com	医药类专业图书、考试用书及 健康类图书查询、在线购买
网络增值服务官网 textbook.cmstp.com	医药类教材数据资源服务

美术编辑 陈君杞

版式设计 郭小平

出版 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲 22 号

邮编 100082

电话 发行: 010-62227427 邮购: 010-62236938

网址 www.cmstp.com

规格 787×1092mm $\frac{1}{16}$

印张 21

字数 425 千字

初版 2007 年 7 月第 1 版

版次 2015 年 8 月第 3 版

印次 2015 年 8 月第 1 次印刷

印刷 三河市双峰印刷装订有限公司

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 978-7-5067-7433-8

定价 44.00 元

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

全国高等医药院校药学类第四轮规划教材

常务编委会

- 名誉主任委员 邵明立 林蕙青
主任委员 吴晓明 (中国药科大学)
副主任委员 (以姓氏笔画为序)
匡海学 (黑龙江中医药大学)
朱依淳 (复旦大学药学院)
刘俊义 (北京大学药学院)
毕开顺 (沈阳药科大学)
吴少祯 (中国医药科技出版社)
吴春福 (沈阳药科大学)
张志荣 (四川大学华西药学院)
姚文兵 (中国药科大学)
郭 姣 (广东药学院)
彭 成 (成都中医药大学)
- 委 员 (以姓氏笔画为序)
王应泉 (中国医药科技出版社)
田景振 (山东中医药大学)
朱卫丰 (江西中医药大学)
李 高 (华中科技大学同济医学院药学院)
李元建 (中南大学药学院)
李青山 (山西医科大学药学院)
杨 波 (浙江大学药学院)
杨世民 (西安交通大学医学部)
陈思东 (广东药学院)
侯爱君 (复旦大学药学院)
宫 平 (沈阳药科大学)
祝晨蓀 (广州中医药大学)
柴逸峰 (第二军医大学药学院)
黄 园 (四川大学华西药学院)
- 秘 书 夏焕章 (沈阳药科大学)
徐晓媛 (中国药科大学)
黄泽波 (广东药学院)
浩云涛 (中国医药科技出版社)
赵燕宜 (中国医药科技出版社)

出版说明

全国高等医药院校药学类规划教材，于 20 世纪 90 年代启动建设，是在教育部、国家食品药品监督管理局的领导和指导下，由中国医药科技出版社牵头中国药科大学、沈阳药科大学、北京大学药学院、复旦大学药学院、四川大学华西药学院、广东药学院、华东科技大学同济药学院、山西医科大学、浙江大学药学院、复旦大学药学院、北京中医药大学等 20 余所院校和医疗单位的领导和专家成立教材常务委员会共同组织规划，在广泛调研和充分论证基础上，于 2014 年 5 月组织全国 50 余所本科院校 400 余名教学经验丰富的专家教师历时一年余不辞辛劳、精心编撰而成。供全国药学类、中药学类专业教学使用的本科规划教材。

本套教材坚持“紧密结合药学类专业培养目标以及行业对人才的需求，借鉴国内外药学教育、教学的经验和成果”的编写思路，20 余年来历经三轮编写修订，逐渐形成了一套行业特色鲜明、课程门类齐全、学科系统优化、内容衔接合理的高质量精品教材，深受广大师生的欢迎，其中多数教材入选普通高等教育“十一五”“十二五”国家级规划教材，为药学本科教育和药学人才培养，做出了积极贡献。

第四轮规划教材，是在深入贯彻落实教育部高等教育教学改革精神，依据高等药学教育培养目标及满足新时期医药行业高素质技术型、复合型、创新型人才需求，紧密结合《中国药典》、《药品生产质量管理规范》（GMP）、《药品非临床研究质量管理规范》（GLP）、《药品经营质量管理规范》（GSP）等新版国家药品标准、法律法规和 2015 年版《国家执业药师资格考试大纲》编写，体现医药行业最新要求，更好地服务于各院校药学教学与人才培养的需要。

本轮教材的特色：

1. 契合人才需求，体现行业要求 契合新时期药学人才需求的变化，以培养创新型、应用型人才并重为目标，适应医药行业要求，及时体现 2015 年版《中国药典》及新版 GMP、新版 GSP 等国家标准、法规和规范以及新版国家执业药师资格考试等行业最新要求。

2. 充实完善内容，打造教材精品 专家们在上一轮教材基础上进一步优化、

精炼和充实内容。坚持“三基、五性、三特定”，注重整套教材的系统科学性、学科的衔接性。进一步精简教材字数，突出重点，强调理论与实际需求相结合，进一步提高教材质量。

3. 创新编写形式，便于学生学习 本轮教材设有“学习目标”“知识拓展”“重点小结”“复习题”等模块，以增强学生学习的目的性和主动性及教材的可读性。

4. 丰富教学资源，配套增值服务 在编写纸质教材的同时，注重建设与其配套的网络教学资源，以满足立体化教学要求。

第四轮规划教材共涉及核心课程教材 53 门，供全国医药院校药学类、中药学类专业教学使用。本轮规划教材更名两种，即《药学文献检索与利用》更名为《药学信息检索与利用》，《药品经营管理 GSP》更名为《药品经营管理——GSP 实务》。

编写出版本套高质量的全国本科药学类专业规划教材，得到了药学专家的精心指导，以及全国各有关院校领导和编者的大力支持，在此一并表示衷心感谢。希望本套教材的出版，能受到全国本科药学专业广大师生的欢迎，对促进我国药学类专业教育教学改革和人才培养做出积极贡献。希望广大师生在教学中积极使用本套教材，并提出宝贵意见，以便修订完善，共同打造精品教材。

全国高等医药院校药学类规划教材编写委员会

中国医药科技出版社

2015 年 7 月

全国高等医药院校药学类第四轮规划教材书目

教材名称	主 编	教材名称	主 编
公共基础课			
1. 高等数学 (第3版)	刘艳杰	26. 医药商品学 (第3版)	刘 勇
	黄榕波	27. 药物经济学 (第3版)	孙利华
2. 基础物理学 (第3版)*	李 辛	28. 药用高分子材料学 (第4版)	方 亮
3. 大学计算机基础 (第3版)	于 静	29. 化工原理 (第3版)*	何志成
4. 计算机程序设计 (第3版)	于 静	30. 药物化学 (第3版)	尤启冬
5. 无机化学 (第3版)*	王国清	31. 化学制药工艺学 (第4版)*	赵临襄
6. 有机化学 (第2版)	胡 春	32. 药剂学 (第3版)	方 亮
7. 物理化学 (第3版)	徐开俊	33. 工业药剂学 (第3版)*	潘卫三
8. 生物化学 (药学类专业通用) (第2版)*	余 蓉	34. 生物药剂学 (第4版)	程 刚
9. 分析化学 (第3版)*	郭兴杰	35. 药物分析 (第3版)	于治国
专业基础课和专业课		36. 体内药物分析 (第3版)	于治国
10. 人体解剖生理学 (第2版)	郭青龙	37. 医药市场营销学 (第3版)	冯国忠
	李卫东	38. 医药电子商务 (第2版)	陈玉文
11. 微生物学 (第3版)	周长林	39. 国际医药贸易理论与实务 (第2版)	马爱霞
12. 药学细胞生物学 (第2版)	徐 威	40. GMP 教程 (第3版)*	梁 毅
13. 医药伦理学 (第4版)	赵迎欢	41. 药品经营质量管理——GSP 实务 (第2版)*	梁 毅
14. 药学概论 (第4版)	吴春福		陈玉文
15. 药学信息检索与利用 (第3版)	毕玉侠	42. 生物化学 (供生物制药、生物技术、 生物工程和海洋药学专业使用) (第3版)	吴梧桐
16. 药理学 (第4版)	钱之玉	43. 生物技术制药概论 (第3版)	姚文兵
17. 药物毒理学 (第3版)	向 明	44. 生物工程 (第3版)	王 旻
	季 晖	45. 发酵工艺学 (第3版)	夏焕章
18. 临床药物治疗学 (第2版)	李明亚	46. 生物制药工艺学 (第4版)*	吴梧桐
19. 药事管理学 (第5版)*	杨世民	47. 生物药物分析 (第2版)	张怡轩
20. 中国药事法理论与实务 (第2版)	邵 蓉	48. 中医药学概论 (第2版)	郭 姣
21. 药用拉丁语 (第2版)	孙启时	49. 中药分析学 (第2版)*	刘丽芳
22. 生药学 (第3版)	李 萍	50. 中药鉴定学 (第3版)	李 峰
23. 天然药物化学 (第2版)*	孔令义	51. 中药炮制学 (第2版)	张春风
24. 有机化合物波谱解析 (第4版)*	裴月湖	52. 药用植物学 (第3版)	路金才
25. 中医药学基础 (第3版)	李 梅	53. 中药生物技术 (第2版)	刘吉华

* 示该教材有与其配套的网络增值服务。

前言

发酵工程是将微生物学、生物化学和化学工程的基本原理有机地结合起来,利用微生物的某些特定功能,为人类生产有用的产品,或直接把微生物应用于工业生产过程的一种新技术。发酵工程是生物技术的重要组成部分,也是生物技术产业化的重要环节。发酵工程涉及医药、食品、能源、化工、农业和饲料等诸多行业。

《发酵工艺学》全书共分为 17 章,主要讲述发酵工程所涉及的各种技术,包括菌种选育、培养基、灭菌与除菌、生产种子制备、发酵工艺过程与工艺条件控制等。作者在本书写作过程中,紧随学科发展前沿,注重保持内容的先进性;同时注重知识的系统性、完整性和连贯性,系统地介绍了发酵的基本方法、控制原理和微生物药物工业化生产过程。

本书由沈阳药科大学夏焕章主编,中国药科大学、广东药学院、西南大学、江西中医药大学、江西农业大学、浙江工业大学教师参加编写,对各位编委表示衷心的感谢。

本书可供药学、生物工程、生物技术、生物制药等专业的本科生使用,也可作为参考书供生物制药企业或生物药物研究人员使用。

由于编者水平有所限,本书难免有不足之处,敬请读者指正。

编者

2015 年 4 月

目录

第一章 绪论 / 1

第一节 发酵与发酵工程	1
一、发酵	1
二、发酵工程	1
三、发酵应用领域	2
第二节 发酵工业的发展史	2
一、发展简史	2
二、重要发酵技术的建立	4
第三节 发酵生产过程和方式	5
一、发酵生产过程	5
二、发酵的方式	6
第四节 发酵生产的药物	6
第五节 发酵工业的发展展望	8

第二章 微生物药物生物合成与调控 / 10

第一节 微生物代谢调节	10
一、代谢调节的部位	10
二、酶活性调节	11
三、酶合成调节	13
四、代谢调控	17
第二节 次级代谢与次级代谢产物	17
一、次级代谢产物类型	18
二、次级代谢（产物）的特点	18

第三节 次级代谢产物的生物合成	23
一、次级代谢产物的构建单位与合成途径	23
二、构建单位的连接	31
三、产物合成后的修饰	32
第四节 次级代谢产物生物合成的调节与控制	32
一、酶合成的诱导调节	32
二、反馈调节	32
三、磷酸盐调节及其机制	33
四、碳分解产物调节作用及其机制	37
五、氮分解产物调节（作用）及其机制	38
六、菌体生长速率的调节	38
七、化学调节因子的调节	39
八、次级代谢产物生物合成的控制	40

第三章 工业微生物的菌种选育 / 42

第一节 自然选育	43
一、菌种退化与变异原因	44
二、自然选育的方法	45
第二节 诱变育种	45
一、突变诱发过程	45
二、诱变育种方案的设计	49
三、突变的诱发	50
四、突变株的筛选	52
五、突变高产基因的表现	59
第三节 杂交育种	59
一、细菌的杂交育种	59
二、放线菌的杂交育种	60
三、霉菌的杂交育种	62
第四节 原生质体技术	64
一、原生质体制备	65
二、原生质体的融合	67
三、融合子的选择	67

四、原生质体的再生	67
五、原生质体的诱变	69
六、原生质体再生与常规诱变相结合	69
七、灭活原生质体融合技术在育种中的应用	69
第五节 基因工程技术育种	70
一、概述	70
二、基因工程技术育种的设计	71
第四章 培养基 / 78	
第一节 概述	78
一、培养基组成	78
二、培养基组成影响微生物生理和形态	78
三、工业发酵培养基的配制	79
第二节 培养基的成分	79
一、碳源	79
二、氮源	81
三、无机盐和微量元素	82
四、水	83
五、代谢调节物质	83
六、消泡剂	85
第三节 培养基的种类与选择	85
一、培养基的种类	85
二、培养基的设计	87
三、培养基的筛选	88
第四节 影响培养基质量的因素	93
一、原材料质量的影响	93
二、水质的影响	94
三、灭菌的影响	95
四、其他影响因素	95
第五章 灭菌与除菌 / 99	
第一节 灭菌和除菌的基本原理	99
一、高温湿热灭菌	99

二、高温干热灭菌	101
三、介质过滤除菌	101
四、化学物质消毒和灭菌	102
五、臭氧灭菌	103
六、辐射灭菌	103
七、静电除菌	103
第二节 培养基和发酵设备的灭菌	103
一、温度和时间对培养基灭菌的影响	104
二、影响培养基灭菌的其他因素	104
三、培养基的灭菌方法	105
四、发酵设备的灭菌方法	108
第三节 空气除菌	109
一、空气过滤除菌流程	109
二、空气过滤器	111
第四节 无菌检查与染菌的处理	112
一、无菌检查	112
二、染菌后的处理	113
三、污染噬菌体的处理	114
第五节 制服染菌的要点	115
一、染菌原因的分析	115
二、制服染菌的要点	116
第六章 生产菌种的培养和保藏 / 119	
第一节 生产菌种的制备过程	119
一、孢子制备	119
二、种子制备	120
第二节 种子质量的控制	121
一、影响孢子质量的因素及其控制	121
二、影响种子质量的因素及其控制	123
第三节 菌种保藏与复壮	126
一、菌种保藏	126

二、菌种的复壮	128
三、国内外主要菌种保藏机构介绍	129
第七章 发酵过程中的供氧 / 131	
第一节 发酵过程中氧的需求	132
一、微生物对氧的需求	132
二、氧在液体中的溶解特性	135
第二节 氧在溶液中的传递	136
一、氧传递的过程与阻力	136
二、氧传递方程式	137
第三节 影响供氧的因素	138
一、影响氧传递推动力的因素	138
二、影响液相体积氧传递系数 $K_L a$ 的因素	139
第四节 溶解氧、摄氧率和 $K_L a$ 的测定	142
一、溶氧浓度的测定	142
二、摄氧率的测定	144
三、液相体积氧传递系数 $K_L a$ 的测定	144
第八章 发酵过程中的控制 / 148	
第一节 概述	148
一、发酵过程的复杂性	148
二、发酵过程控制的意义	149
三、发酵过程控制的模式	149
四、发酵过程的主要控制参数	150
第二节 微生物的发酵类型	152
一、按投料方式分类	152
二、按与氧的关系分类	153
三、按发酵动力学参数的关系分类	154
第三节 发酵过程中的代谢变化	155
一、初级代谢产物发酵的代谢变化	155

二、次级代谢产物发酵的代谢变化	155
三、代谢曲线	157
第四节 菌体浓度的影响及其控制	157
一、菌体浓度的测定方法	158
二、影响菌体浓度的因素	158
三、菌体浓度对发酵产量的影响	159
四、最适菌体浓度的确定与控制	159
第五节 营养基质的影响及其控制	160
一、几种主要营养基质的浓度测定	160
二、碳源的影响及控制	162
三、氮源的影响及控制	162
四、磷酸盐的影响及控制	163
五、其他营养基质的影响及控制	164
第六节 温度的影响及其控制	164
一、温度对发酵的影响	165
二、影响发酵温度变化的因素	166
三、最适发酵温度的选择与控制	167
第七节 pH 值的影响及其控制	168
一、pH 值对发酵的影响	168
二、影响发酵过程中 pH 值变化的因素	169
三、发酵过程中 pH 值的确定与控制	170
第八节 溶氧的影响及其控制	173
一、溶氧对发酵的影响	173
二、发酵过程中的溶氧变化	174
三、溶氧浓度的控制	175
第九节 CO₂ 的影响及其控制	176
一、CO ₂ 对发酵的影响	176
二、影响 CO ₂ 浓度的因素及控制	177
三、CO ₂ 浓度的监测	178
第十节 补料的影响及其控制	178
一、补料的作用	178

二、补料的方式和控制	179
第十一节 泡沫的影响及其控制	180
一、泡沫的类型	180
二、泡沫对发酵的影响	180
三、影响泡沫形成的因素	181
四、泡沫的控制	182
五、常用的消沫剂	183
第十二节 发酵终点的控制	184
一、有利于提高经济效益	184
二、有利于提高产品的质量	185
三、特殊因素的影响	185
第九章 发酵动力学 / 187	
第一节 概论	187
一、发酵动力学研究的内容	187
二、研究发酵动力学的方法	188
三、发酵动力学与过程优化控制	189
第二节 质量与能量平衡	189
一、得率系数和维持因素	189
二、有机化合物中的化学能	190
三、发酵过程的化学计量式	190
四、质量平衡	191
五、能量平衡	194
六、质量平衡与能量平衡的统一	195
第三节 微生物生长与产物合成动力学	195
一、微生物生长动力学	195
二、产物合成动力学	196
第四节 发酵过程动力学模拟与优化	197
一、分批发酵	197
二、连续发酵	199
三、补料分批发酵	202

四、发酵动力学参数的估算	204
--------------------	-----

第十章 发酵过程检测与自控 / 211

第一节 发酵过程检测	211
一、概述	211
二、发酵传感器	212
三、发酵过程其他重要检测技术	215
四、发酵过程检测的可靠性	216
第二节 发酵过程变量的间接估计	217
一、与基质消耗有关变量的估计	217
二、与呼吸有关变量的估计	218
三、与传质有关变量的估计	219
四、与细胞生长有关变量的估计	221
第三节 计算机在发酵过程中的应用	221
一、原理	221
二、系统网络架构	221
三、基于工业以太网的发酵过程信息处理系统	225

第十一章 发酵过程的实验室研究、中试和放大 / 227

第一节 实验室研究	227
一、实验设备	227
二、实验室研究	228
第二节 微生物摇瓶与罐培养的差异和发酵规模改变的影响	229
一、微生物摇瓶和罐培养的差异	229
二、发酵罐规模改变的影响	230
第三节 发酵规模的放大	231
一、放大的过程	231
二、放大的理论基础	232
三、基于反应器流场特性与细胞生理特性相结合的放大实例	234

第十二章 现代生物技术在发酵工业中的应用 / 240

第一节 概述	240
第二节 工程菌的发酵	241
一、工程菌的来源和应用	241
二、工程菌的培养	242
三、安全问题	244
第三节 动植物细胞的组织培养	245
一、动物细胞培养	245
二、植物组织细胞培养	248
第四节 固定化细胞发酵	250
一、定义	250
二、固定化细胞的优缺点	250
三、固定化细胞的分类	251
四、固定化细胞的特性	251
五、固定化细胞的特征	251
六、固定化生物反应器	252
七、固定化细胞的应用	253

第十三章 发酵工业与环境保护 / 255

第一节 概述	255
第二节 发酵工业废液的生物处理	256
一、生物处理的分类	257
二、好氧生物处理的原理	258
三、厌氧消化处理的原理	260
四、发酵工业废液的生物处理方法	263
第三节 发酵工业废渣的处理	265
一、废菌丝气流干燥工艺流程	266
二、废菌丝厌氧消化工艺流程	266
三、废菌丝焚烧工艺流程	266