

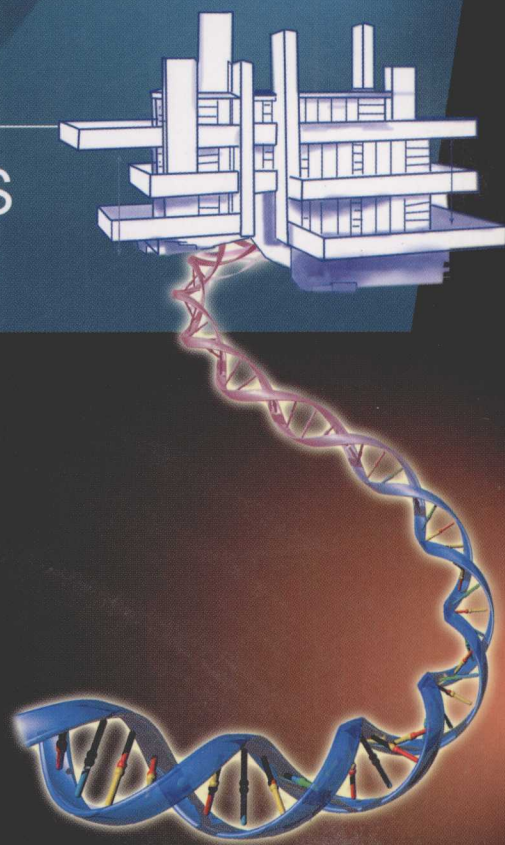


普通高等教育“十一五”规划教材

生物化学过程工程学

蒋立科 罗 曼 主编

BIOCHEMICAL PROCESS
ENGINEERING



科学出版社
www.sciencep.com

普通高等教育“十一五”规划教材

生物化学过程工程学

蒋立科 罗 曼 主编

科学出版社

科学出版社 北京 100070
电话：(010) 64015000 传真：(010) 64015001
E-mail: scipub@126.com

科学出版社

北京 100070

北京

内 容 简 介

生物化学过程工程学(BPE)是通过利用生物资源,借助生物学特有方式,以工艺、设备等工程系统,制备生物产品的一门学科。从产品设计、实验室研究、开发到产业化的过程是一个复杂的系统工程,通过运用工程学原理,将目标产物(TP)生产相关的物理、化学、生物过程单元操作组合成理论明晰、技术可行、经济合理、环境友好、生产安全的集成化生产流程,达到高活性、高纯度、高收率并且符合低污染、低消耗的要求。

本书力图从细胞有效物质形成及特性出发,把相对独立的基础生化理论、生物化学单元操作以及生物工程相关工程技术综合起来,将物质分离技术、生产过程、仪器设备三者紧密结合。突出根据目标产物的形成规律、存在形式、结合类型、分布状况等性质,论述如何科学、高效地选择分离试剂、分离工艺和设备,达到原材料综合利用、绿色生产的目标。

全书共4篇26章:生物体代谢与产物(8章)、生物物质分离的化学物理过程(6章)、目标产物分离提取过程集成化(8章)、生物化学过程工程的产业化(4章)。

本书适用于生物分离工程、生化工艺学、生物工程下游技术和生物制药等课程,适合生物工程、生物技术、化学工程、食品医药、农林科技等相关专业使用,也可供专业技术人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

生物化学过程工程学 / 蒋立科, 罗曼主编. — 北京: 科学出版社, 2008

普通高等教育“十一五”规划教材

ISBN 978-7-03-021763-9

I. 生… II. ①蒋…②罗… III. 生物化学-化学过程-高等学校-教材
IV. Q5

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 058524 号

责任编辑: 单冉东 沈晓晶 / 责任校对: 刘小梅

责任印制: 张克忠 / 封面设计: 耕者设计工作室

科学出版社出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

铭浩彩色印装有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2008年8月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2008年8月第一次印刷 印张: 30 1/2

印数: 1—4 000 字数: 705 000

定价: 48.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换(环伟))

《生物化学过程工程学》编委会组成名单

主 编 蒋立科 罗 曼

副主编 (按姓氏拼音排序)

陈剑锋	郭春绒	李文雍	潘登奎	孙京臣
涂秋云	王 征	向文胜	杨艳燕	

编 委 (按姓氏拼音排序)

陈剑锋	陈维多	方 茹	郭春绒	郭颖格
黄 斌	蒋立科	兰时乐	李 伟	李文雍
梁小红	卢向阳	罗 曼	马同富	孟 春
潘登奎	孙 锋	孙京臣	涂秋云	王 征
魏凤娟	魏练平	文 汉	向文胜	杨少宗
杨艳燕	杨致芬	杨致荣	叶 辉	

生物化学过程工程学是一门将化学和物理学的理论与技术融入生物体内物质提取过程的科学。它是在深入了解生物体物质结构、理化性质及对环境因素要求的基础上,把提取该类物质的系统过程与工程理论(包含能量衡算、仪器设备选择等)结合起来,形成过程工程学。通过学习该课程,使学生既懂得如何根据细胞内目标产物(target product, TP)的形成过程、存在状况、理化特性等,将细胞内目的物提取出来,又懂得在提取这些物质的过程中,采用工程学原理,从能量消耗、环境友好、资源经济利用、仪器设备选用上形成单元操作集成性的生产线,为日后从事开发生物物质产品奠定基础。因此,这门课程是使生物化学实验技术走向生产应用的理论基础,它包含有效物质的生物合成、目标物的化学分离及物理学截获三个过程。

生化分离过程又称生物物质提取的系统工程,它指从发酵液、酶反应液或动植物细胞培养液中分离、提取、精制生化产品的过程,通过机械设备(仪器)连接形成集成化的流水线,是生物工程、生物技术、制药、食品、轻工原料加工等相关专业的必修课,也是将生物 TP 技术成果转化为生产力时必不可少的环节。因此,可将生化分离过程比喻为一条河流,而把生化分离过程工程视作物理学上的下游加工(down stream processing)、发电、变电和输电的过程。

生化分离过程工程技术源于传统的化工单元操作技术,但是由于生物 TP 分离技术产品的特殊性,化工单元操作远不能满足生物化学技术产品分离的需要。特别是基因工程、酶工程、蛋白质工程及细胞融合工程中大分子的回收,既要考虑使用高选择性的分离纯化方法,又不能影响产品的生物活性、纯度、回收率及对环境的污染,同时还要考虑资源的综合利用、所加入反应物质的回收等因素。所以近 20 年来,人们将物理和化学分离纯化原理与生物技术产品特性相结合,进行了大量的研究,开发了许多新原理、新技术、新材料和新设备。例如,根据萃取技术和新原理发展而成的双水相萃取、由内而外的微波萃取、反胶束萃取、无溶剂超临界萃取和凝胶萃取、高速逆流萃取、加速溶剂法萃取、超高压萃取等分离技术,克服了有机溶剂直接与生物物质接触时易使其变性的缺点;又如,根据膜分离原理发展的反渗透、纳米膜过滤、超滤、微过滤、电渗析、液膜分离和膜亲和过滤等技术,具有无相变、无试剂、无 pH 变化等特点。此外,随着生物化学,特别是免疫学的发展,对生物的特异性反应有了较深刻的了解,出现了亲和色层分离技术,使 TP 的纯化率提高了几十倍甚至上千倍。但同时怎样将提取过程中涉及的多项技术连接起来形成面向市场的集成性操作系统工程,引起了人们的广泛注意。

另外,要看到细胞代谢分为基础代谢和次生代谢两个阶段,次生代谢产物是基础中间代谢产物经过修饰而产生的一类使细胞适应胁迫环境的抗逆产物,在工业、食品、药物生产上均有重要的应用价值,甚至是国民经济建设中主要的产品原料。它不仅是有机化学重要的研究内容,而且也是现代药物设计和合成研究的靶点、建设药物创新体系的源头,已成为国际医药界共同关注和重视的问题,是具有自主知识产权的“重磅炸弹”,研究这些次生代谢产物的形成、积累及分离过程,也将是本课程的中心内容。科学的发展,学科的交叉,促使经典的和新发展的化工单元操作技术原理与被分离的生物活性物质的性质相结合,形成了所谓的子代技术的拼接或融合工程。这类技术既具备现代技术的特点,又具有选择性好、效率高和简便等优点。

此外,随着化石资源的日益枯竭和环境污染问题的日益严重,开发洁净可再生资源这一紧迫问题也已成为该课题领域的另一热点和重点。将分离技术与产物的生成过程结合起来,是近年来研究生物工艺过程中产物抑制、不稳定性、能量衡算而采用的重要方法,可能成为未来新生物

分离技术产品的生产方向。

全书分细胞代谢和生物反应过程、生物物质提取和单元操作、生物物质转化工程与产业化及单元操作的集成4篇,共26章。对各分离制备流水线未截然分开,而是互有交叉。尽管如此,该课程并不是生物化工中单元操作的汇集、某些方法的具体说明或简单的生物分离,更不是化学生物学的翻版,而是探讨生物有效成分形成过程、提取方法的综合工程的教科书。在编写本教科书过程中自始至终得到安徽农业大学宛晓春校长、程备久副校长、教务处领导及教材中心的积极支持,科学出版社单冉东、沈晓晶同志尽职尽责地给予指导、编辑加工、校对,在此表示诚挚谢忱。

由于研究深度及操作水平有限,特别是本教科书中的许多章节(如第一篇第一、第八章,第二篇第九章,第三篇的第十四、第十五章,第四篇第二十三、第二十五、第二十六章等)均为作者结合自己承担国家、省部委中试项目及成果推广的经验体会写出。难免存在这样或那样的问题,敬请斧正赐教,以期再版时修改臻善。

作者
2008年2月

本书共分四篇,第一篇为绪论,第二篇为生物反应工程,第三篇为生物物质提取工程,第四篇为生物物质转化工程。第一篇绪论主要介绍生物化工的发展概况、生物化工的组成、生物化工的学科交叉性、生物化工的产业化、生物化工的环保要求等。第二篇生物反应工程主要介绍生物反应工程的基本原理、生物反应器的设计、生物反应器的操作、生物反应器的放大等。第三篇生物物质提取工程主要介绍生物物质提取工程的基本原理、生物物质提取器的设计、生物物质提取器的操作、生物物质提取器的放大等。第四篇生物物质转化工程主要介绍生物物质转化工程的基本原理、生物物质转化器的设计、生物物质转化器的操作、生物物质转化器的放大等。本书可作为生物化工专业及相关专业的教材,也可供从事生物化工工作的工程技术人员参考。

本书在编写过程中,参考了国内外许多文献,并得到了许多同行的帮助,在此表示衷心的感谢。由于时间仓促,书中难免存在不足之处,恳请读者批评指正。

本书在编写过程中,参考了国内外许多文献,并得到了许多同行的帮助,在此表示衷心的感谢。由于时间仓促,书中难免存在不足之处,恳请读者批评指正。

目 录

前言

绪论

第一节	生化目标产物分离技术的特点及其重要性	1
第二节	目标产物分离过程的基本环节	2
第三节	生物化学过程的工程学问题	4
第四节	生物目标产物分离设备问题	7
第五节	生物化学过程工程学概念的沿革	9
第六节	生物化学过程工程学的发展趋势	12

第一篇

生物体代谢与产物

第一章	生物体代谢产物应用导论	17
第一节	新陈代谢的物质性	18
第二节	新陈代谢的机制	20
第三节	新陈代谢演化趋于功能完善	24
第二章	糖类及其衍生物	29
第一节	概述	29
第二节	糖降解产物的利用	30
第三节	光合作用与产物	33
第四节	体内多糖与衍生物的形成利用	36
第三章	脂类代谢与衍生物	41
第一节	生物体内的脂类	41
第二节	细胞内脂类的分解代谢	47
第三节	脂类及其衍生物的应用	53
第四章	蛋白质与活性肽	55
第一节	蛋白质概述	55
第二节	生物活性肽	56
第三节	功能蛋白与蛋白修饰	63
第五章	酶的催化与产物	69
第一节	概述	69
第二节	酶的催化机制	73
第三节	酶的开发应用	79
第六章	核酸分解、代谢与产物	89
第一节	概述	89
第二节	核酸分解代谢及产物	93
第三节	进一步研究 DNA 生物合成与反基因战略	102

第四节 RNA 生物合成与反义 RNA 制药	107
第七章 细胞次生代谢与产物	115
第一节 概述	115
第二节 次生代谢产物的形成	120
第三节 次生产物代谢调控	123
第四节 次生代谢产物的开发利用	125
第八章 目标产物的高效积累	129
第一节 概述	129
第二节 目标产物的资源循环	130
第三节 目标产物生物合成的调控方式	134
第四节 代谢控制与目标产物积累	139
第二篇 生物物质分离的化学物理过程	
第九章 生物目标产物分离策略	147
第一节 生物目标产物分离过程的技术基础	147
第二节 分离的化学过程	150
第三节 生物化学目标产物分离的物理过程	151
第四节 目标产物分离过程	153
第十章 目标产物原材料的预处理	160
第一节 生物材料靶部位的预处理	160
第二节 生物反应液的预处理	163
第三节 发酵液的澄清与过滤	164
第四节 细胞破碎与靶物质初步分离	166
第十一章 萃取分离	173
第一节 基本概念	173
第二节 有机溶剂萃取	175
第三节 双水相萃取	180
第四节 超临界流体萃取	185
第五节 高效萃取	188
第十二章 沉淀法过滤	192
第一节 等电点法沉淀	192
第二节 中性盐析沉淀	193
第三节 有机溶剂沉淀	197
第四节 多元组合沉淀	199
第十三章 膜分离	203
第一节 概述	203
第二节 膜组件	204
第三节 微滤技术	206
第四节 超滤	209
第五节 纳滤	212

第六节 其他形式的膜分离	218
第十四章 层析与结晶纯化	223
第一节 离子交换层析	223
第二节 凝胶层析	230
第三节 亲和层析	236
第四节 制备色谱	240
第五节 结晶	242
第三篇 目标产物分离提取过程集成化	
第十五章 生物化学过程的工程原理	247
第一节 生化目标产物分离工艺设计基础	247
第二节 生化分离过程工程设计	251
第三节 生化目标产物生产工艺流程设计	254
第四节 工艺计算	257
第十六章 生化目标产物分离过程工程技术经济学的评价	265
第一节 经济效益分析	265
第二节 生化目标产物生产项目投资	266
第三节 成本及费用估算	271
第四节 销售收入、税金和利润	273
第五节 项目盈利能力与清偿能力的评估	274
第六节 项目经济平均的基本报表和不确定性分析	276
第十七章 生物化学过程的设备	278
第一节 生物化学过程与设备	278
第二节 生物反应器	278
第三节 生物化学过程参数检测	286
第四节 生化分离过程的设备	291
第十八章 生物化学过程工程的流体流动	299
第一节 生物化学过程中的流体流动	299
第二节 液体与气体输送	310
第三节 气体输送机械	316
第四节 流体输送设备选型与应用	321
第十九章 固液分离过程	329
第一节 概述	329
第二节 过滤	331
第三节 离心分离	344
第四节 重力沉降	350
第二十章 传热控制	352
第一节 热传导原理	352
第二节 热传导	354
第三节 对流传热	357

812	第四节	热辐射与控制	363
812	第二十一章	纯化产物的浓缩干燥	369
822	第一节	浓缩干燥基本原理	369
830	第二节	干燥设备	375
832	第三节	生物物质的干燥	383
842	第二十二章	溶剂蒸馏回收	388
842	第一节	蒸馏分离原理	388
	第二节	蒸馏与精馏原理	392
	第三节	双组分连续蒸馏的分析计算	396
842	第四节	间歇蒸馏	410
842	第五节	萃取精馏和恒沸精馏	412
842	第六节	板式蒸馏	414
822		第四篇 生物化学过程工程的产业化	
822	第二十三章	产业化的基本问题与要求	421
822	第一节	概述	421
822	第二节	生物化学过程产业化问题	424
822	第三节	生物化学过程工程产业化要求	430
822	第二十四章	生物化学过程工程的产业化开发	435
822	第一节	生物化学过程工程的产业化概述	435
822	第二节	生物化学过程工程产业化开发经济学	437
822	第三节	生物化学过程的工艺设计内容及设计文件	440
822	第四节	生物化学过程工艺路线的选择	441
822	第二十五章	生物化学过程工程的建设与示范	446
822	第一节	概述	446
822	第二节	微生物发酵合成卡那霉素	450
822	第三节	发酵物质——乙醇的发酵生产	455
822	第二十六章	高纯植酸抗氧化保鲜剂产业化的可行性分析	462
822	第一节	项目概述	462
822	第二节	产品	464
822	第三节	工艺流程集成	464
822	第四节	市场分析	466
822	第五节	营销策略	468
822	第六节	竞争分析	470
822	第七节	风险分析	471
822	第八节	投资估算与财务分析	474
822		主要参考文献	476

绪 论

生物物质与人类生活及人体健康密切相关,其分离、提取、精制是生物化学过程工程的重要组成部分。生物化学过程工程是一项将从发酵液或酶反应液或动植物细胞培养液中分离、纯化生物产品与设备性能相结合的过程,也称后处理的系统工程技术。它是把生化目标产物(target product,以下简称 TP)分离技术成果转化为生产力时不可缺少的重要环节,它的技术进步对于保持和提高国家在生物技术领域内的经济竞争力至关重要。

第一节 生化目标产物分离技术的特点及其重要性

一、生物化学过程工程学的含义

生物化学过程工程学(biochemical process engineering, BPE)是从细胞已有 TP 出发,根据 TP 的存在状态、与非 TP 共生或结合的特点及人们所需的物质形式(如液体、固体、气体、晶体),采用化学、物理方法,并与工程学原理结合,将生物 TP 的分离及提取技术转化为生产力的交叉学科。主要研究将生物 TP 分离的实验室研究成果转化为市场性生产力的过程中带有共性的原理和工程技术问题,既要保证目标产品具有高活性、高纯度和高收率,又要避免环境污染,实现生产过程低消耗、低成本,综合利用资源。

二、生物 TP 的特点

生物化学 TP 的生产不同于一般化学品的生产,有其自身的特点。

(一) 种类多,组成极复杂,悬浮液中分离

通常从悬浮液中分离出来的 TP 含量很低(如 1000 kg 竹笋含竹笋素仅为 3.5×10^{-10} mg),稳定性差,对热、pH、某些酶以及机械剪切力等都很敏感,稍不注意就会失活或降解。悬浮液中的固体可能包含完整的有机体、菌丝碎片、介质成分中的其他不溶物、残存底物、超短纤维等;悬浮液中的液体可能包含残存的可溶底物、中间代谢产物和其他不希望有的产物,因而该悬浮液是一个复杂的多相体系。唯有经过分离和纯化等下游加工过程,才能制得符合要求的产品。因此,产品的分离纯化是生物技术工业化的必需手段,具有不可取代的作用。

(二) 结合状态复杂

生物 TP 分子常通过次级键或共价键与其他分子结合,如蛋白质与核酸、糖与蛋白质、糖与脂、脂与蛋白质等,彼此之间性质接近,一个物质的分离伴随另一物质的结合,分离过程中相当部分 TP 将随自身的纯化而丢失,回收率低。

(三) 下游加工过程是一个多步骤的复杂过程

下游加工过程不仅十分艰难,且代价巨大,这是由特殊的稀溶液原料向高纯度的产物发生的巨大变化造成的。其回收率不会高,如从辣根中提取过氧化物酶,回收率仅为 17%。分离、纯化的方法十分复杂和昂贵,分析现有的资料可知,在大多数生物产品的开发研究中,分离纯化过程的研究费用占全部研究费的 50% 以上;在产品的成本构成中,分离与纯化部分占总成本的 40%~80%,精细、药用产品的比例更高,生产过程中,下游加工过程所耗费的人力、物力占全过程总成本的 70%~90%。显然,开发新的分离和纯化工艺是提高经济效益、减少投资

的重要途径。

(四) 生物 TP 性质特殊,提取过程需多单元技术组合

TP 提取的实验性技术必须转化成一定模式或具有批量生产能力的生产线才能发挥效益,需经多个单元技术组合才能完成,而这一过程又受到四个瓶颈(有效含量低、目标与非 TP 分离困难、提取条件不固定、非 TP 利用率低)的约束。

总之,生物化学工程技术产品原料的特点给分离纯化过程提出了严格的要求,生物 TP 分离若没有化学、物理学和工程学的配套,就不可能形成工业化,也就是说,没有化学、物理学和工程技术的进步就不可能有工业化的经济效益。

三、生物 TP 分离在国民经济中的地位

科学的研究成果,必须面向应用,方能显示出它的生命力。如果仅仅局限于或停止于试验的水平,这样的研究必然是没有意义的。自然科学的研究成果更是如此,必须实现产业化,并得到社会效益和经济效益,才能造福人类。近 20 年来的社会实践告诉人们:在生物 TP 产业化的进程中,其“过程工程”是技术和经济的关键,不仅直接关系到产品的质量和产量,而且其成本常占总成本的 60%~90%,愈来愈受到人们的关注,尤其是生物 TP 中的许多品种通过化学方法无法得到,然而通过生物化学方法(或技术)即可获得。

生物化学的“过程工程”指由细胞的大规模培养即有效物质的形成过程、产物的化学分离、产品的物理截获和质量监控等一系列单元操作技术所组成的生产流水线,其中生化产物的分离纯化是其最重要的核心内容。

对生物 TP 的开发利用早已引起人们广泛的注意,如酒精、醋、抗生素、酶制剂等经过第一、第二、第三代产品的生产,与人们的生活和健康密切相关,然而在国民经济中所占的比例仍然较小,许多在人们生活 and 国民经济中有重要意义的生物 TP,因其理化性质特殊、分离纯化工艺流程要求高,很难设计出进行批量或规模生产的工艺方案,尚停留于实验室阶段,占用固定财产的比例较大,影响了产品效益的发挥。因此,必须对生物 TP 的源头生物学和理化特性进行系统分块研究,然后采用工程学原理及方法进行整合,使之集成化,才能获得良好的经济效益和发展前景。

第二节 目标产物分离过程的基本环节

由于人们所需的生物 TP 不同(如菌体或酶或代谢产物),用途各异,对产品的质量(纯度)的要求也是多方面的,所以分离与纯化步骤可有不同的组合,提取和精制的方法也多种多样,但大多数生物 TP 的分离纯化过程常常按其生产过程分为三个阶段(图 1)。

第一阶段,化学分离。

按照 TP 存在的方式、极性与可溶性、与非 TP 结合状态进行化学分离。这一阶段的任务着重是了解 TP 易和哪些物质结合,以什么形式结合,创造一定的解离条件,进行母液的预处理与固液分离(或称不溶物的去除),使 TP 能最大限度地释放到提取液中。在这一阶段中,溶剂的选择和配制、混合物的过滤和离心是进行固液分离的基本单元操作,而所获原始生物物质来自微生物发酵液、细胞培养液及酶反应液三个渠道,统称为工作液。为了加速两相分离,采用凝聚和絮凝等技术;为了减少过滤介质的阻力,采用错流膜过滤技术,但因这一阶段对产物浓缩和产物质量的改善作用很小,故需扩大 TP 与非 TP 之间的差别。如果是胞内产物,还需进行细胞的破碎及碎片的分离。

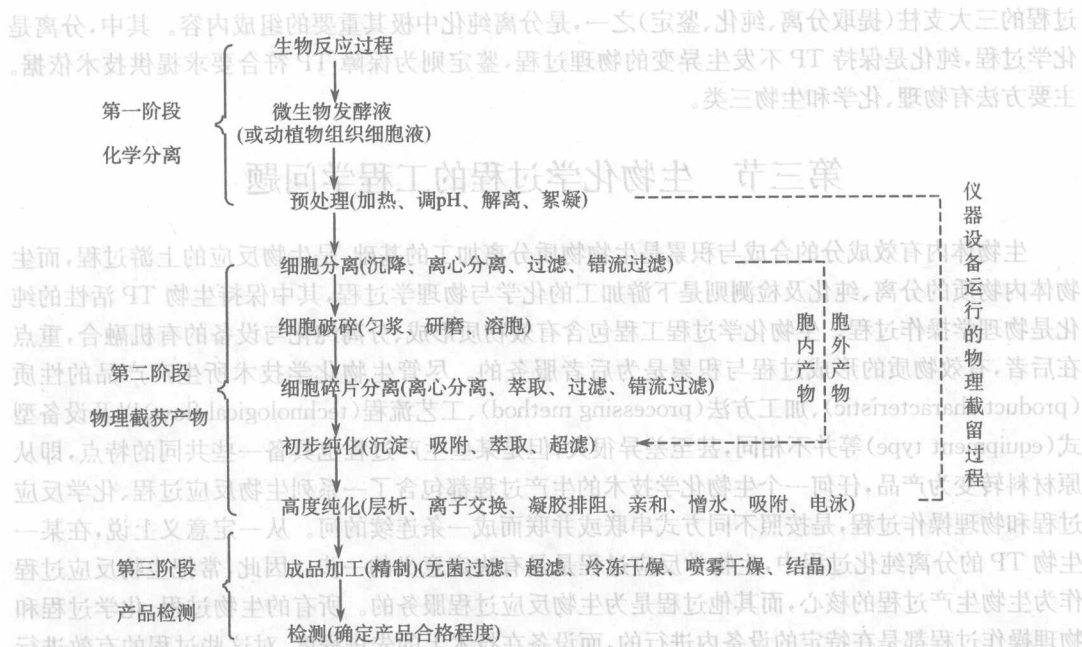


图1 生物化学实验过程的各阶段的单元操作

在对固液分离方法进行选择时,首先必须要看所分离的 TP 是细胞分泌物还是细胞内合成物。若为后者,必须经过过滤或离心,分离出细胞,然后选择适当的方法将其粉碎。

第二阶段,物理学截获 TP。

分为初步纯化、高度纯化和成品加工三个步骤。

(1) 初步纯化:这一阶段是指从发酵液、细胞培养液、胞内抽提液(细胞破碎液)及其他各种生物原料中初步提取 TP,并浓缩以初步分离。初级分离对象往往体积大、杂质多,因此工作量也大。相应的,初级分离技术应具有成本低、适于大批量甚至大规模运作的优势。这阶段的主要任务是除去与 TP 性质有很大差异的物质,通常会发生显著的浓缩和产物质量的增加,尚无特定方法。典型的分离方法有吸附、萃取等。

(2) 高度纯化:这一阶段的主要工作是将初步分离的产物按照目的物分子的结构特点、大小及带电状态,将其从同类产物中分离出来。由于这一阶段的工作受到许多因素的限制(如温度、pH、离子强度等),加之这类分子间差异较小,分离纯化的流程较长,损耗较多,因此,所使用的技术需对产物有高度的选择性,用于除去有类似化学功能和物理性质的杂质。典型的方法有层析、电泳等。

(3) 成品加工(精制):对于分离纯化出来的物质,最终选择哪种加工方法取决于消费者对该产物的要求,其中结晶最为关键,此外大多数也必须干燥,在保证 TP 活性的前提下,一般要求产品外观均匀、形状规则、颜色纯正。

一般来说,上述各阶段所沿用的单元操作或方法均可选用,具体哪种方法合适,要看具体情况而定。

第三阶段,检测。

这是生物 TP 分离加工的最后操作,决定其产品是否合乎要求,是否仍需进一步提高纯度。这阶段的工作不仅要对其 TP 进行鉴定,确保提取对象是所分离的产物,而且要为跟踪研究生物过程中 TP 的去向提供手段,将 TP(如基因及其表达产物)转变成生产力。检测被视为生物化学

过程的三大支柱(提取分离、纯化、鉴定)之一,是分离纯化中极其重要的组成内容。其中,分离是化学过程,纯化是保持 TP 不发生异变的物理过程,鉴定则为保障 TP 符合要求提供技术依据。主要方法有物理、化学和生物三类。

第三节 生物化学过程的工程学问题

生物体内有效成分的合成与积累是生物物质分离加工的基础,是生物反应的上游过程,而生物体内物质的分离、纯化及检测则是下游加工的化学与物理学过程,其中保持生物 TP 活性的纯化是物理学操作过程。生物化学过程工程包含有效物质形成、分离纯化与设备的有机融合,重点在后者,有效物质的形成过程与积累是为后者服务的。尽管生物化学技术所生产产品的性质(product characteristic)、加工方法(processing method)、工艺流程(technological flow)以及设备型式(equipment type)等并不相同,甚至差异很大,但是某些生产过程也具备一些共同的特点,即从原材料转变为产品,任何一个生物化学技术的生产过程都包含了一系列生物反应过程、化学反应过程和物理操作过程,是按照不同方式串联或并联而成一条连续的河。从一定意义上说,在某一生物 TP 的分离纯化过程中,生物学反应过程是具有决定意义的一步。因此,常把生物反应过程作为生物生产过程的核心,而其他过程是为生物反应过程服务的。所有的生物过程、化学过程和物理操作过程都是在特定的设备内进行的,而设备在技术上的先进程度,对这些过程的有效进行影响极大。研究生物反应过程及其相关的化学反应过程、物理操作过程的基本原理和规律,熟悉实现这些过程操作的设备结构、设计和工作原理、主要性能和有关技术问题以及相关的计算能力,对于从事生物化学技术产业化的工程实践均具有重要意义。

一、生物 TP 分离的工程理念

一切物质的生产都必须依赖于适当的生产设备,按照较合理的方式(即节能、节约原材料、人力损耗等)生产所需要的产品,并在经济上获得最好的效益。工程学就是研究工业生产过程系统规律性的科学,实际上是探索如何在合理的生产设备上有效地将原材料转变为工业产品的科学。

从上述定义可知,对待任何工程问题,都必须了解下述五个工程理念(engineering thought):理论的正确性(valid theory)、技术的可行性(technical feasibility)、操作的安全性(safety operation)、经济上的合理性(economical rationality)和环境的友好性(environmental harmoniousty)。在这五个理念中,理论上的正确性是技术可行性的依据,经济上的合理性是核心,发展经济要依靠正确的科学原理和不断创新出可行的技术,安全操作是实现产品经济生产的重要保证,环境的和谐性是工程可持续性的动力,而强大的经济实力是发展科学技术不可缺少的前提条件。因此,上述五个工程理念是一个相互联系、相互促进的统一体。所谓的工程理念就要从这五个方面的要求出发,全面规划和决定工程问题的观点。

生物过程工程与设备研究开发的重要任务是在保证社会效益的前提下,研究如何去创造最优化(optimization)的生物反应生产条件以产生更大的经济效益。在生产各个单元操作中,将优良组织细胞的选育、生物反应工艺过程作为一个整体来对待。对此,应当关注以下几个普遍问题。

(一) TP 中心理念

生物 TP 是人类按照客观需要所选择的物质,而这些物质在生物体内却相当少。因此为了提高产物对原料的转化率(transformation rate),就要求对生物反应代谢过程和培养产物分离纯化两个方面给予关注。对于生物反应代谢过程,一方面要促进细胞对营养物质的吸收,提高 TP

含量;另一方面减少与 TP 形成无关的代谢支流,使各个分支的物质相对集中地流向 TP,消除 TP 进一步代谢的途径。而在设计育种(breeding)和生物反应工艺控制上不仅要建立这一工程理念,而且在对培养产物进行分离纯化的单元操作时,还要根据质量守恒定律(law of mass conservative)对 TP 进行物料衡算,以便充分运用这一概念去分析和解决单元操作的集成问题,实现资源的经济利用。即

输入的产物量 = 输出的产物量 + TP 损失

(二) 能量消耗最小值

在细胞代谢(cell metabolism)和生产过程中均消耗一定能量,且形式不同。对于细胞代谢,生物能(biological energy)是细胞独立自主生活的基础,每个细胞都有能量转换机构,这也是生物 TP 分离纯化工业具有生物学属性的重要体现。在控制细胞代谢中,可通过减少支流途径(bypass path)的能量消耗和增加 TP 主流途径的生物能量的方式来提高能量的有效利用率。而对于生产过程,可根据能量守恒定律(law of energy conservative)和能量系统集成(integrated energy system)技术进行能量衡算,减少生产过程中的能量消耗。

(三) 细胞经济与生产经济矛盾的统一性

生物在长期进化(biological evolution)过程中,形成了越来越完善的代谢调节(metabolic regulation)机制,即细胞内复杂的代谢反应能高度有序地进行。因此,生物保持平衡生长,不会有代谢产物(metabolite)的过多积累或匮乏,人们将这种经济的代谢规律称之为细胞经济(cell economy)。从细胞的能量利用和细胞组成物质的合成的角度看,TP 的过量生成是不经济的,实践中往往采用两种途径:一是通过改变细胞基因型(genotype)或发生基因重组(gene recombination)来改变代谢途径;二是在基因型不改变的条件下,通过培养条件的改变控制代谢,如厌氧条件(anaerobic culture)产生酒精、乳酸等。这种过量表达(excessive expression)代谢产物的细胞又被称做“病态”细胞(morbid cell),工业生产就要利用“病态”细胞的不经济性生产人类所需的经济的产品。因此,在生物 TP 分离工业过程中,细胞经济与生产经济之间的矛盾是永远存在的。

二、生物 TP 分离中的工程学术语

根据上述五个工程理念,在从事生物技术产业化过程中,定义 TP 分离工程学为衡算、技术速率、最优化、技术经济、上游生物过程工程化、细胞代谢和组织细胞培养工艺过程一体化的概念。

(一) 工程学衡算

衡算是指通过质量衡算、热量衡算、动量衡算达到物料和能量的有效集成。物料的集成是根据质量守恒定律,通过对物料的衡算去分析和解决工程问题;根据能量守恒定律,通过对工程过程系统的能量衡算,达到能量的最经济地利用,这两个衡算概念均是分析解决工程能量问题的基本方法。质量、热量和动量衡算概念是保证技术上的可行性和经济上的合理性的重要工程措施和环节。该概念不仅应用于生物 TP 分离过程的单元操作中,在细胞内代谢中也得到很好的应用,如代谢工程(metabolic engineering)的发展很大程度上就得益于衡算概念。

(二) 可辨别性技术速率

理论的正确性和技术的可行性的一个重要衡量标志和判断标准是速率。这不仅是科学技术先进性的反映,也是生物反应工艺、工程探索结果的最终表现。通常可操作性技术过程的速率与过程的推动力(driving force)成正比,与过程的阻力(resistance)成反比。即

过程速率 = f (过程的推动力/过程的阻力)

从上式可以看出,若要提高某一个过程的速率,除应设法增大与该过程有关的推动力,减少

该过程的阻力外,还要注意分析考虑可能影响系数 f 的因素。

(三) 最优化

最优化方法(optimization method)是现代数学中运筹学(modern operational research)的一个重要分支,适用于工程应用,其中心问题是如何根据系统特性去选择满足控制具体工程规律的参数,以保证系统按照要求运转或工作,使系统的性能或指标达到最佳要求。20 世纪 50 年代以来,随着数学建模(mathematic modeling)和计算技术(counting technique)的发展,最优化方法在工程领域得到了广泛的应用和发展,理论和算法也日臻完善。

在生物学反应过程优化中,目前主要的操作方法是以动力学(kinetic)为基础、以最佳工艺控制点为依据的静态(static state)操作,这是化学工程宏观动力学概念在发酵工程(fermentation technology)、蛋白质工程及酶反应工程上的延伸。现在,对于以组织培养中细胞代谢流的分析控制为核心的生物反应最优化观点已逐步被人们所接受,生物反应过程在基因、细胞、工程三个水平上进行过程优化。从单元操作组合到形成系统工程,从宏观的经济描述到微观的本质认识与跟踪定量检测,优化对于过程工艺具有重要意义。

(四) 技术经济

从生物 TP 的开发来看,技术经济的概念贯穿在整个开发工作中,对于不同阶段的研发成果,都需要按照虚拟经济的观点进行技术经济指标的评价(estimate target of technical economic),从而为实体经济核算奠定基础。特别是在小试(small-scale production)阶段更是不容忽视的,可以通过技术经济分析判断科学自由探索中潜在的应用价值,以便进一步开发;在中试(middle-scale production)和示范工程建设(demonstrating engineering construction)中,同样不能离开技术经济的参与。只有经过反复技术经济评价,才能确保所开发的生物技术方案的科学性和合理性。

(五) 生物学过程工程化

随着现代生物信息学的发展,基因重组(gene recombination)技术、蛋白质修饰(protein modification)技术、细胞融合(cell conjugation)技术和固定化(immobilization)技术的日趋成熟,其生物学过程工程技术(up-stream bioprocessing)也正走向完善并进入工程化。其特征是可以根据需要设计改进天然的或构建新的生化物质或体系(核酸、蛋白质、脂质体及多糖复合物——植物多糖与脂类等)以及新的代谢步骤与途径,并对它们在生物体内外的作用加以研究和应用。例如,蛋白质改造技术,可以按照工程思路生产具有优良性能的新蛋白质,在阐明代谢途径及其调控规律的基础上,将代谢过程与重组 DNA 技术相结合,改变代谢途径分支点上的流量,或引入新的代谢步骤与途径,构建杂交代谢网络。

(六) 细胞代谢和细胞工艺过程融合

生物学反应过程 TP 即是细胞代谢产物,虽然生物反应器能够在环境条件和过程传递特性上、在物料和能量供应上对代谢流产生影响,但其代谢流分布的时空性更主要是受胞内基因水平(intracellular gene level)信息流的制约。当前,生物 TP 分离技术产业化发展的特点是细胞代谢过程(微观分子细胞水平的代谢调节)必须与培养工艺过程(宏观工程水平的传递特性)深度结合;由宏观推向微观,从定性的静态观察推向动态的定量跟踪。在对细胞代谢深入发展的认识的基础上,要注重以多尺度的工程学观点研究过程特性。例如,生物反应过程的核心是生物反应器,而传统观念仅将其视为细胞培养所需的设备,但是从细胞代谢和培养工艺过程融合体系的概念分析,生物反应器实质上是由生命系统(细胞)和环境系统组合而成的特定空间,而不是单一的装载设备。那么,生物反应器工程的定义应为以细胞培养为中心的结构合理、高效的人工生态系统,而不是生物 TP 分离的过程工程。

第四节 生物目标产物分离设备问题

生物 TP 分离技术产业化的实现均要经过优良菌株的基因重组构建或对动植物品种选育、工艺、过程和工程等环节,其中工艺、过程和工程三个环节都需通过开发相应设备选型或新型设备来实现分离生物 TP 的产业化,即生物反应过程以及相关的化学反应过程和物理操作过程都是通过一定的设备来实现,但所选择的设备必须为实现特定的生物反应工艺过程服务。因而,它必须满足该工艺过程的基本要求。例如,一定的容积,足够的机械强度(mechanical intensity),良好的抗腐蚀性能(anti-causticity),不仅分离效果好,而且便于维修保养,保证操作的安全。

一、生物 TP 分离工艺与设备

生物反应工艺及分离纯化操作,包括各种单元操作,都是在特定的设备内进行的。生物反应工艺及分离纯化操作的本质虽然是由细胞代谢规律、流体动力学规律、热交换规律、分子扩散规律来决定,但是特定设备在技术上的先进性,对生物反应工艺及分离纯化操作的有效进行影响极大。因此,只有认识了生物反应工艺及分离纯化操作的基本原理和规律,才能对相关设备进行设计、计算和选型;此外,还有助于对新型设备研制思路的开拓。同样,熟悉并掌握了相应设备的结构、工作原理、主要性能和有关技术问题,并具有对设备一定的计算能力,这对生物反应工艺及分离纯化操作的优化也具有积极作用。

任何一个生物 TP 的分离过程工程都是由相关设备按照不同方式科学地组合而成的。只有完成了生物 TP 分离生产过程的流程设计(flow design),才能进行设备设计选型(type selection),确定标准设备(standard equipment)和非标准设备,而是否能对设备合理设计则取决于对生物技术生产过程流程的认识程度。因此,生物 TP 分离过程工程与设备二者在生物 TP 分离技术的产业化设计中必须紧密结合。

二、生物过程工程与设备

(一) 生物 TP 的反应过程工程与发展的工作领域

随着现代科学技术的发展,人们逐步认识到设备在现代生物 TP 分离技术产业化中的重要作用。生物 TP 分离过程工程与设备不仅能为传统生物 TP 分离技术产业(传统发酵工业和传统医药工业)的改造及现代生物 TP 分离技术产业提供高效率的生物反应器、现代分离纯化材料与技术以及相关的工程装备技术,还能提供单元化生产设备、工艺过程最优化路线、在线自动控制、系统集成设计等工程概念与技术。生物 TP 分离过程工程与设备已成为现代生物 TP 分离技术产业化的桥梁和瓶颈,加强对生物 TP 分离过程工程与设备的认识和研究已成为从事现代生物技术研究必不可少的重要内容。

(二) 生物 TP 分离过程工程与设备的特点

通常以生物反应器为核心,将生物 TP 生产过程分为上、中、下游三部分,上游生物学反应的主要任务是构建或选育出社会需要的、稳定的、优良的生产细胞菌株或动植物品种;而中、下游生物学分离技术的任务就是设计经济上合理、理论上可靠、技术上可行、操作上安全、对原材料利用充分、一整套组合工艺的生物 TP 分离技术过程与设备系统。包括原料组分分离、培养基(culture medium)配制与灭菌(sterilization)、无菌空气(aseptic air)的制备、细胞株种子扩大培养(scale-up culture)、生物反应器无菌操作与控制培养、产物的提取(extraction)、分离与纯化等。这些操作设计的基础均是建立在生物 TP 分离技术过程原理上的,其操作过程是通过设备来完成;为了满足