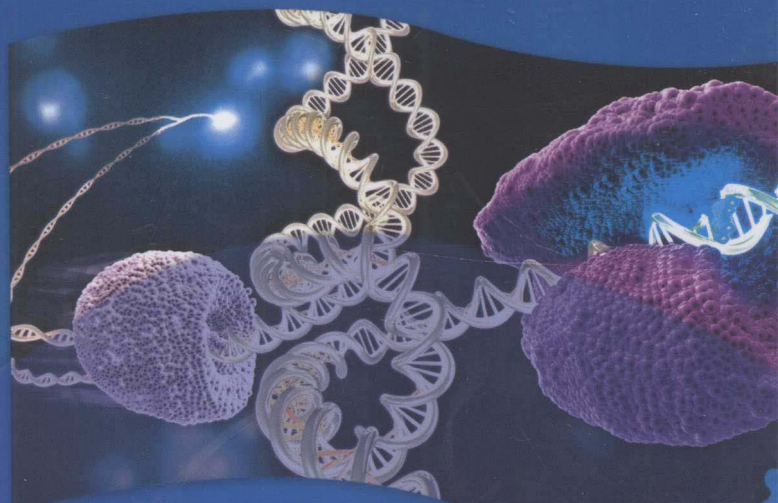




普通高等教育“十一五”规划教材

生物工艺学

李维平 主编



科学出版社
www.sciencep.com

普通高等教育“十一五”规划教材

生物工艺学

李维平 主编

Q81

L284

科学出版社

北京

内 容 简 介

本书主要阐述了有机溶剂、有机酸、糖类、脂类、酒类等工业产品以及维生素、抗生素、酶类、核酸类、蛋白质类药物等利用生物工艺技术生产的原理和工艺流程;还介绍了新工艺学在生物水处理技术、微藻生产工艺、发酵工业清洁生产、能源生物生产工艺、矿物生物浸出工艺等方面应用的原理、工艺流程及操作要点,涵盖了相关领域的最新研究成果和实例,实用性强。本书强调基础理论与实际技术、传统工艺与新发展工艺相结合,注重加强工艺环节的科学性与整体设计的经济性,体现了新工艺技术的先进性。全书工艺内容翔实而系统、技术信息丰富而新颖,体现了生命科学及工程科学交叉与融合的特点。

本书可供大专院校生物工程(技术)相关专业的本科生、研究生,以及研究机构、生产单位等的技术人员使用。

图书在版编目(CIP)数据

生物工艺学/李维平主编. —北京:科学出版社,2010.2
普通高等教育“十一五”规划教材
ISBN 978-7-03-022068-4

I. ①生… II. ①李… III. ①生物工程学-高等学校-教材 IV. ①Q81

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 019378 号

责任编辑:丛楠 甄文全 刘晶 / 责任校对:钟洋
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>

北京市农林印务有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2010年2月第一版 开本:787×1092 1/16

2010年2月第一次印刷 印张:20 3/4

印数:1—4 000 字数:489 000

定价:36.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

编委会名单

主 编：李维平 （西北农林科技大学）

副主编：孙君社 （中国农业大学）

贾士儒 （天津科技大学）

秦宝福 （西北农林科技大学）

杨世海 （吉林农业大学）

主 审：陈来同 （北京大学）

编 委：（按姓氏汉语拼音排序）

陈丽红 （西北农林科技大学）

程书梅 （河北农业大学）

贾士儒 （天津科技大学）

兰时乐 （湖南农业大学）

李 峰 （淮北煤炭师范学院）

李维平 （西北农林科技大学）

李雪雁 （兰州理工大学）

李雁群 （华南师范大学）

刘建党 （西北农林科技大学）

刘 萍 （中国农业大学）

秦宝福 （西北农林科技大学）

屈慧鸽 （鲁东大学）

苏建宇 （宁夏大学）

孙君社 （中国农业大学）

孙中涛 （山东农业大学）

田士林 （黄淮学院）

徐大勇 （淮北煤炭师范学院）

杨世海 （吉林农业大学）

于宏伟 （河北农业大学）

张美萍 （山西师范大学）

前 言

生命科学正处在由生物化学、分子生物学、生物工程及生物工艺学的快速发展所带来的巨大变革之中。其中生物工艺学融合了生物化学、分子生物技术及工业生产相关技术,不断地开发出新的生物制品,加速了社会经济的发展。为适应生物工业发展的新形势与生物工程学科建设的需要,我们组织国内不同类型高校的教师编写了《生物工艺学》一书,本着“实践—认识—再实践”的精神,以“工艺优化”为尺度,将生命科学技术与工程科学技术进行有机的结合,希望能够给生命运动和工程艺术找到一种合乎“本性”的结合与体现形式,将生物生产工艺技术与过程的多样性展现给广大读者。

发展是一个社会进步的标志,创新是社会发展的需要。随着基因重组、细胞融合、酶的固定化等技术的发展,生物技术的研究成果必将转化为生产。生物工艺学作为一门交叉学科,既介绍了传统工艺学的酿酒、生物素生产技术,又系统总结了近年来已开发的生物产品的生产原理与工艺技术,在将新的科研成果转化为生产中起着桥梁与催生作用。

可以预见,随着生物工艺技术的普及,某些化工产品的传统工艺将改变为生物工艺,甚至一些性能优异的化合物也将通过生物催化合成。生物工艺学学科的发展将有力地推动生物技术和化工生产技术的变革和进步,产生巨大的经济效益和社会效益。生物工程前景广阔、生机勃勃,预计未来将有 20%~30% 的化学工艺过程会被生物工艺技术过程所取代,实现社会效益、经济效益与生态效益的结合与良性发展。生物医药工艺的发展将有益于人们健康水平的提高。我们所能做的就是“抛砖引玉”,为生物工程产业化成为 21 世纪的重大经济产业而奠定基础。

本书以生物工艺学独立于发酵工程和分离工程而自成体系为指导思想,以产品生产的工艺技术与工业效益为主线,重点加强工业产品、医药产品、海洋生物、节能减排、环境保护、生物能源、生物冶金等工程技术应用的力度,使生物技术更多地融合于工程技术之中,体现生物工艺技术外延的潜能,促进经济的发展,同时使读者享受其中包含的技术与经济哲学的哲理。

本书共 16 章,由主编拟订编写大纲,副主编初审稿件,主编统稿、改稿、定稿。第一章由李维平编写,第二章由兰时乐编写,第三章由李雪雁编写,第四章由秦宝福编写,第五章由杨世海、李维平、陈丽红编写,第六章由刘建党编写,第七章由田士林编写,第八章、第十一章由张美萍、李维平编写,第九章由孙中涛编写,第十章由程书梅、于宏伟编写,第十二章由孙君社、刘萍编写,第十三章由贾士儒、苏建宇编写,第十四章由李峰、徐大勇编写,第十五章由李雁群编写,第十六章由屈慧鸽编写。全书由陈来同主审。

本书在编写过程中得到科学出版社的支持,感谢甄文全和丛楠编辑对本书出版付出的辛勤劳动;本书还得到了西北农林科技大学的大力支持。感谢陈来同主审严格把关并提出建设性意见。

由于生物工艺学在我国是一门新兴学科,尚处于发展阶段,加之时间紧迫,作者水平所限,错误与不妥之处难免,敬请广大读者与同仁批评指正,为完善我国的生物工艺学学科体系而共同努力。

编 者

2009 年 9 月 9 日

目 录

前言		二、生物种质基础改进	18
第一章 绪论	1	三、生产过程的调控与优化	19
第一节 生物工艺学概述	1	四、物质分离和提取技术的交叉与融合	20
一、生物工艺学的内涵	1	思考题	20
二、生物工艺学与其他学科的关系	2	第三章 有机溶剂生产工艺	21
第二节 生物工艺学发展的历史回顾与总结	3	第一节 醇类生产工艺	21
一、发展简史	3	一、乙醇生产工艺	21
二、工艺演进规律	4	二、1,3-丙二醇生产工艺	29
第三节 生物生产工艺与产品	5	第二节 酮类溶剂生产工艺	31
一、生物生产过程的特征	5	一、丙酮生产工艺	31
二、生物工艺过程的多样性	6	二、甲乙酮生产工艺	36
三、生物工艺过程的共性	6	思考题	38
四、优良工艺的功能	7	第四章 有机酸生产工艺	39
第四节 我国生物制品的主要成就	8	第一节 乳酸生产工艺	39
第五节 生物工艺学发展方向	8	一、乳酸发酵工艺	39
思考题	10	二、乳酸提取和精制工艺	44
第二章 生物资源与生产工艺	11	第二节 丙酮酸生产工艺	47
第一节 生物资源	11	一、菌种与菌种选育	47
一、生物资源的种类	11	二、发酵机制	48
二、生物资源的应用	13	三、丙酮酸发酵工艺	49
第二节 技术资源	13	四、丙酮酸的分离纯化	50
一、上游技术的特点与利用	13	第三节 氨基酸生产工艺	50
二、中游调控技术	14	一、赖氨酸	51
三、下游技术资源及其整合利用	14	二、谷氨酸	57
第三节 基本生产工艺流程	14	第四节 柠檬酸生产工艺	65
一、微生物发酵生产工艺	14	一、用于发酵柠檬酸的微生物	65
二、藻类培养生产工艺	15	二、柠檬酸生物合成的代谢调控	65
三、清洁生产	15	三、柠檬酸的发酵工艺	67
四、污水处理与水生植物净化工艺	16	四、柠檬酸提取工艺	69
第四节 基础资源与工艺改革	17	思考题	72
一、资源利用与开发	17	第五章 糖类生产工艺	73
		第一节 糖类物质概述	73
		一、糖的概念及分类	73
		二、糖的生物学作用	73

三、糖类的应用	73	二、液固结合法白酒生产工艺	117
第二节 寡糖类生产工艺	74	三、液态法白酒生产工艺	118
一、低聚木糖	74	第二节 啤酒生产工艺	118
二、甘露醇	76	一、啤酒酿造原料	118
三、低聚异麦芽糖	78	二、麦芽制备	119
四、棉子糖	80	三、麦芽汁制备	119
五、低聚果糖	82	四、啤酒发酵	121
第三节 多糖类生产工艺	83	五、成品啤酒	122
一、壳多糖和脱乙酰壳多糖	83	第三节 葡萄酒生产工艺	123
二、右旋糖酐	84	一、葡萄酒的化学成分	123
三、1,6-二磷酸果糖	86	二、发酵化学	123
思考题	87	三、葡萄酒酵母	124
第六章 脂类化合物的生产工艺	88	四、葡萄酒发酵的准备工作	127
第一节 磷脂类化合物的生产工艺	88	五、红葡萄酒的生产	128
一、蛋黄卵磷脂的生产工艺	88	六、白葡萄酒的生产	131
二、大豆卵磷脂的生产工艺	92	第四节 果酒生产工艺	133
第二节 色素类化合物的生产工艺	94	一、原料的选择	133
一、胆红素的生产工艺	94	二、原料的处理	134
二、血红素的生产工艺	97	三、果酒的加工	134
第三节 固醇类化合物的生产工艺	101	四、果酒酵母的选育与培养	135
一、废菌丝生产麦角固醇的生产工 艺	101	五、果酒的发酵	135
二、发酵法	101	六、果酒陈酿	138
第四节 不饱和脂肪酸类化合物的 生产工艺	103	七、果酒的净化与澄清	139
一、共轭亚油酸的生产工艺	103	八、果酒的调配	140
二、亚麻酸的生产工艺	105	九、果酒的灌装与杀菌	140
三、花生四烯酸的生产工艺	108	思考题	141
第五节 萘醌类化合物的生产工艺	111	第八章 维生素和核酸类药物生产工艺	142
一、紫草细胞组织培养生产紫草素 的工艺路线	111	第一节 维生素类生产工艺	142
二、工艺过程	111	一、维生素 C	142
思考题	112	二、维生素 B 族	145
第七章 酒类生产工艺	113	第二节 核酸类药物	150
第一节 白酒生产工艺	113	一、核酸类药物的分类	150
一、固态法白酒生产工艺	113	二、核酸类药物的生产方法	150
		三、重要核酸类药物的制备	151
		思考题	158
		第九章 抗生素生产工艺	159
		第一节 概述	159
		一、抗生素的定义	159
		二、抗生素的分类	159

第二节 大环内酯类抗生素·····	160	第十二章 生物水处理技术·····	229
一、红霉素的生物合成·····	160	第一节 生物环境污染治理·····	229
二、红霉素的生产工艺·····	162	一、污水处理的基本方法·····	229
第三节 β -内酰胺类抗生素·····	165	二、污水处理方法的选择·····	233
一、青霉素的生物合成·····	165	第二节 饮用水处理技术·····	238
二、青霉素的生产工艺·····	166	一、饮用水预处理·····	238
第四节 四环素类抗生素·····	169	二、水源生物预处理与其填料·····	239
一、四环素的生物合成·····	170	第三节 水生植物净化水生态体系·····	240
二、四环类抗生素的生产工艺·····	170	一、水生植物的种类·····	240
第五节 氨基糖苷类抗生素·····	173	二、水生植物的净化机制·····	241
一、链霉素的生物合成·····	173	三、水生植物净化水生态体系种类·····	241
二、链霉素的生产工艺·····	176	四、放养水生植物的选择依据·····	242
第六节 林可霉素·····	179	思考题·····	242
一、林可霉素的发酵工艺·····	180	第十三章 微藻生产工艺·····	243
二、林可霉素的分离纯化·····	180	第一节 概述·····	243
思考题·····	181	一、微藻的用途·····	243
第十章 酶类生产工艺·····	182	二、微藻培养的特点·····	244
第一节 工业用酶·····	182	第二节 微藻培养光生物反应器·····	245
一、淀粉酶·····	182	一、开放式培养系统·····	245
二、脂肪酶·····	184	二、封闭式光生物反应器培养系统·····	245
三、蛋白酶·····	188	三、光生物反应器中的光照系统·····	247
四、纤维素酶·····	193	第三节 微藻培养技术·····	248
第二节 药物类酶·····	196	一、用于微藻培养的培养基·····	248
一、纤溶酶·····	196	二、藻种分离·····	249
二、溶菌酶·····	197	三、藻种的保存·····	249
三、辅酶类药物·····	201	四、微藻的培养·····	250
思考题·····	204	思考题·····	253
第十一章 蛋白质类药物生产工艺·····	205	第十四章 发酵工业清洁生产·····	254
第一节 主要蛋白质类药物的制备·····	205	第一节 清洁生产概述·····	254
一、蛋白质类激素·····	205	一、清洁生产的内容与目标·····	254
二、蛋白质类细胞生长调节因子·····	210	二、清洁生产的特点和意义·····	255
三、血浆蛋白质类·····	218	三、清洁生产与末端治理和循环经济·····	256
第二节 多肽类药物生产工艺·····	220	第二节 发酵工业清洁生产中废液的处理·····	257
一、多肽类药物的分类·····	220		
二、多肽类药物的制备·····	221		
思考题·····	228		

一、发酵工业废液污染物指标 ...	258	思考题.....	296
二、废液排放标准及处理要求 ...	258	第十六章 矿物生物浸出工艺	297
三、好氧生物处理	259	第一节 浸矿微生物.....	297
四、厌氧生物处理	264	一、浸矿微生物的种类	297
第三节 发酵工业清洁生产中废弃物的综合利用	265	二、浸矿微生物的分离筛选	298
一、利用废渣、废液生产单细胞蛋白	266	第二节 金矿石的细菌浸出工艺	299
二、利用废渣、废液提取有用产物	267	一、金矿石的细菌氧化浸出机制	299
第四节 发酵工业清洁生产案例与经济效益分析	268	二、贫金矿的细菌氧化堆浸工艺	300
一、味精厂清洁生产	269	三、金精矿的细菌氧化反应器浸出工艺	302
二、白酒酿造清洁生产	269	四、金矿石细菌氧化工艺的特点	303
思考题.....	271	第三节 铜矿石的细菌浸出工艺	304
第十五章 能源生物技术	273	一、铜矿石的细菌浸出机制	304
第一节 生物柴油.....	273	二、细菌浸铜工艺	305
一、生物柴油生产原理	273	三、铜矿石细菌浸出的工业前景	308
二、生物柴油生产工艺	275	第四节 铀矿石的细菌浸出.....	308
三、生物催化剂.....	281	一、细菌浸铀机制	308
四、微生物油脂.....	282	二、细菌浸铀主要工艺	309
第二节 生物制氢.....	284	第五节 其他金属矿石的生物浸出	310
一、光合细菌制氢	284	一、硫化镍矿的生物浸出	310
二、微藻光合制氢	287	二、细菌分解磷矿石	310
三、细菌发酵产氢	291	思考题.....	311
第三节 煤的微生物液化.....	293	参考文献	312
一、微生物液化的机制	293		
二、微生物溶煤产物	294		
三、溶煤微生物	294		
第四节 微生物在石油勘探中的应用.....	295		

第一章 绪 论

第一节 生物工艺学概述

生物工程是由微生物学、化学、生物化学、化学工程和计算机科学等相互交叉发展而成的一门综合性学科,被视为 21 世纪新兴的前沿学科之一,是生命科学通向应用领域的桥梁学科。生物工艺学将微生物学、生物化学和化学工程学等基本原理解有机结合起来,揭示生物生产过程的本质,其生命力在于在促进产业化发展的基础上不断实行技术创新,确保在较短时间内获得更多高质量的生物制品。

一、生物工艺学的内涵

1. 生产

生产是一个操作过程,虽然操作步骤有所不同,但都是指劳动者利用生产设备在具体生产环节对原材料、零部件或半成品进行加工的过程。对特定加工过程的高度概括称为生产方法。

2. 工艺

工艺泛指劳动者利用生产工具对各种原材料、半成品进行加工和处理,改变它们的几何形状、外形尺寸、表面状态、内部组织、物理和化学性能以及相互关系,最后使之成为预期产品的方法及过程。因此,工艺是研究最优化的方法,是产品制造的艺术结晶。

3. 生产工艺

生产工艺是一种规范的技术,是被量化了的技术指标,指企业制造产品的总体流程的方法,包括工艺过程、工艺参数和工艺配方等。当总过程由多个环节组成时,生产工艺可分为整体工艺与局部或分段工艺。制定生产工艺的原则是:技术上的先进性和经济上的合理性。

4. 生物工艺

生物工艺是指以微生物、动植物及其组织器官为研究对象,通过工业加工、优化提取内含物的不同技术环节,实现一种或数种产品的产生过程。当生物工艺研究的对象是生物时,以调节生物自身的代谢过程来实现代谢产物的大量生产,称为生物生产;当生物工艺研究的对象是有机物及非生物时,生物作为催化剂的方式参与实现其产品的大量生产,称为生物社会生产或经济生产。对生物工艺的不断研究、总结与开发,使生物生产过程与应用得到不断发展,已经从单纯的研究生物生产发展到研究生物社会生产,如石油的开采和矿石的微生物处理。

5. 生物反应过程

生物反应过程是利用生物代谢过程并借助于对代谢过程的控制来获得高效生物代谢产物的过程,即实验的生物技术成果通过工程开发而形成不同的操作单元,不同操作单元间有机结合,形成可供工业生产的工艺过程,又称工艺流程。在生产过程中,涉及生物参与的工艺过程称为生物生产,其核心是主反应有生物参与而将原材料转化为目标产物。生物反应

过程的实质是利用生物为反应器或催化剂来获得生物技术产品的生产过程。当采用微生物活细胞为生物催化剂时,一般称为发酵过程;当生物催化剂为游离或固定化酶时,称为酶促反应过程或生物催化。

6. 生物工艺技术

生物工艺技术在工业上的应用主要分为三类:一是直接利用生物体作为生产产品,如生物蛋白质含量高的饲料;二是利用全细胞或酶为生物催化剂的生物加工工艺替代传统的、非生物加工工艺,如固定化细胞生物催化、煤的处理等;三是以可再生资源(生物资源)替代化石燃料资源,如生物制氢。

工业生物工艺技术的核心是生物催化。生物催化过程具有催化效率高、专一性强、反应条件温和、环境友好等优势。据美国能源部、商业部等部门预测,生物催化剂将成为 21 世纪化学工业可持续发展的必要工具,生物催化技术的应用可在未来的 20 年中使传统化学工业原材料、水和能源消耗减少 30%,污染物排放减少 30%。国际经济合作及发展组织(IEC-DO)指出,生物工艺学是工业可持续发展最有希望的技术。

7. 生物工艺学

生物工艺学是一门利用生物代谢过程并借助于对代谢过程的控制来高效获得生物产物和以高效分离目标产物形成产品过程的组装技术为研究对象的应用科学。生物工艺学又泛称生物工程学,国际经济合作及发展组织的定义(1982)是“应用自然科学及工程学的原理,依靠生物作用剂的作用将物料进行加工以提供产品或为社会服务”。这里所谓的生物作用剂可以是酶、整体细胞或多细胞生物体,一般也称为生物催化剂。

生物工艺学可分为:传统的发酵领域,包括饮料、食品、抗生素的生产及废物处理;新生物工艺学领域,包括生产和应用经遗传操纵的生物于大规模生产单细胞蛋白、蛋白质、生物活性多肽、疫苗及其他医药产品,以及利用杂交瘤生产供诊断和治疗用的单克隆抗体等。

生物工艺学是结合了生物科学和工程学知识的工业综合性的应用技术学科,广泛涉及生物及工业分离技术的基础理论和应用技术,是进行原材料优化配合、实现优良菌种、优化发酵调控、优化产物提取工艺的全面配合的优化设计与实施过程。其目的是利用生物进行工业品生产或环境治理,整体过程包括对生产技术进行设计、组装、改进等实践与理论的总结,以提高生产效率和满足社会对物质生产的需要。由此可见,应对生物工艺学的挑战是靠各学科的交叉研究与协作来完成的。

要使实验室完成的生物工艺实验与研究工作的实现经济效益,就必须进入生产过程。生物工艺学就是研究怎样完成和实现生物技术的转化,使实验室技术走向生产,实现工业化的过程。其最终目标是通过生物学、化学和过程科学的交叉,建立以生物催化和生物转化为基础的新生物加工体系。生物工艺学涉及的不仅是一个生产过程,而且包含生产工艺流程的创造过程。简言之,生物工艺学是利用生物进行人类需求产品生产过程的工艺设计与方法优化的科学,其基本任务是研究生物生产功能,改进生物生产产品的工艺流程,或以生物资源为材料,生产大量优质的产品,实现生产产品工艺过程的最佳化。

二、生物工艺学与其他学科的关系

1. 相关的基础学科

生物工艺学与微生物学、微生物育种、发酵工程技术、产物提取技术、环境污染治理技术关系甚为密切。生物工艺学在研究生物产品生产的工艺流程的组装与过程的建立中,涉及优良菌种的选育、菌种生产过程以及生物分离提取和纯化这三个连续的阶段。生物工艺学

应用到微生物知识,包括微生物育种与微生物进化理论。良好的微生物学理论是认识生物工艺学的前提,可以指导上游工程生产。生物工艺学应用到生物发酵知识与过程调控技术,以指导中游工程生产。发酵工程的重点在于优化发酵过程中生物体的内外因素,以便生物能够最大限度地积累和生产生物产物(产品),降低生产成本。生物工艺学应用到生物产品分离工程知识与环境治理技术,以指导下游工程生产。生物化学是论述生物体内代谢过程的基本理论。微生物突变体的选育(包括缺陷型的选育)是获得优良高产菌种的途径,对其生化代谢过程的研究则是人工调控生物代谢反应的理论依据。

2. 相关的应用学科

生物工艺学应用在医疗和制药方面,是通过其能够生产有价值的物质,如胰岛素、抗生素、维生素、疫苗等,称之为红色生物工艺学。在化工产品方面,通过相关的微生物等生产化学产品,如有机溶剂等,称之为白色生物工艺学。生物工艺学介入和应用到农业、环境领域及食品科学上的产品加工,称之为绿色生物工艺学。石油工业上的生物采油、矿物生产的生物冶金等,称之为灰色生物工艺学。生物工艺学应用范围的扩大,体现出其强大的生命力与潜在的技术挖掘和应用价值。

第二节 生物工艺学发展的历史回顾与总结

一、发展简史

微生物发酵有着悠久的历史,几千年前的酿造技术就是一个典型的微生物发酵过程。生物工艺技术的发展可以分为以下几个阶段。

1. 作坊时代

作坊工艺早在人类文明的开端就已存在于我们的生活之中。制醋、酿酒是人类最早通过实践所掌握的生产技术之一。先辈们凭借无数次的实践—总结—再实践,把经验转化为技能和技巧,于是形成了传至现今的一套娴熟完善的制醋、酿酒工艺。那时人们并不知道微生物与发酵的关系,因而很难人为控制发酵过程,生产也只能凭经验,口传心授,所以被称为天然发酵时期。直到发现细胞前,作坊式的手工业生产主要应用在食品酿造方面。目前,酿造业在国民经济和日常生活中仍然占有重要的地位。发酵技术长久以来一直是食品、酿造及医药工业必不可少的工具。

2. 工业时代初期

1857年法国著名生物学家巴斯德(Pasteur)用实验证明了酒精发酵是由酵母引起的,其他不同的发酵产物则由不同微生物的作用形成。可以认为巴斯德进行复合发酵是发酵技术的起始。1905年,德国人科赫(Robert Koch)首先发明固体培养基,得到了细菌的纯培养物,由此建立了微生物的纯培养技术,并因其防治肺结核的出色工作获得了诺贝尔奖,开创了人为控制发酵过程的时期。与此同时,简单密封式发酵罐的发明、发酵管理技术的改进,使发酵工业逐渐进入了近代化学工业的行列。这时期的产品有酵母、乙醇、丙酮、丁醇、有机酸、酶制剂等,主要是一些厌氧发酵和表面固体发酵产生的初级代谢产物。因此,通常认为19世纪50年代到20世纪30年代是微生物纯培养技术的建立时期,而纯培养技术的研究与应用则是微生物发酵工业从自然发酵发展到今天的代谢控制发酵的转折点。

3. 近代生物工艺技术时代

近代生物技术产品开始出现于20世纪40年代。1928年英国人弗莱明(Fleming)发现

了青霉素。1940年由弗洛里及钱恩等提取的青霉素,经临床证实具有卓越疗效和低毒的作用。1941年美国 and 英国合作对青霉素进行进一步的研究和开发,并于1945年大规模地投入生产。同时由于采用了深层培养技术,即机械搅拌通气技术,推动了抗生素工业乃至整个发酵工业的快速发展。通气搅拌技术的建立及抗生素工业的兴起,标志着工业微生物的生产进入了一个新的阶段。

4. 现代生物工艺技术时代

现代生物技术产品是运用了DNA重组技术、细胞融合技术等成果而生产的产品。随着科学技术的进步及生物学技术的引入,基因工程技术将发挥更大的作用,有目的地进行基因转移。目前,用于基因工程的宿主除了大肠杆菌、枯草杆菌、酵母等微生物外,人们还对某些动物细胞感兴趣,虽然动物细胞培养要比微生物培养复杂得多。这是因为以微生物为宿主获得的目标产物,虽然其蛋白质中的氨基酸顺序是正确的,但常因其蛋白质立体结构有误而不具活性,需要通过重折叠后才能获得目标产物。而由动物细胞进行表达时所获目标产物不存在上述缺点,为此基因工程推动了动物细胞培养技术的发展。现代生物技术产品虽然不多,但其潜力很大。植物细胞的大规模培养历史早于动物细胞,利用植物细胞培养可以生产某些稀有珍贵植物的次生代谢产物,如生物碱、甾体化合物等,这也属于现代生物技术范围内的产品。

二、工艺演进规律

1. 社会需求是工艺技术发展的动力

社会的发展、人口的增多,使得对生物产品的需求日益强烈,从而推动了生物工艺技术的研究与发展。历史表明,在社会发展的初期阶段人类需要食物的大量供应。无意识地利用酵母发面可能是人类最早利用微生物的事例,该工艺的目的只是为了改善面团特性。同样,制醋技术也只是利用醋酸菌来生产醋酸。为了解决今后世界人口增加所带来的粮食短缺问题,全世界的研究人员正在不断地进行新的尝试。传统农业虽然还能继续在植物保护剂和杀虫剂的应用等方面取得新的发展,但近几年来,人们对农产品的需求明显增加,传统农业已经不能满足社会对成品的需求。生物工艺学作为一门应用学科逐步形成,它将在解决全世界粮食短缺和环境污染问题等方面起到重要作用。

2. 发酵工程技术的改善是生物工艺技术发展的必要条件

社会对工业产品的需求增加,特别是在生物生产量较低条件下,目的产物产率的提高,意味着工艺作用的加强。为使产率提高或持续上升,可通过改善发酵条件、优化发酵配置使基质的利用达到最大限度的转化,促进工艺技术发展,使生物生产工艺不断地改进与提高。影响发酵条件的因素包括培养基中营养成分的含量,以及发酵过程中气体、温度、溶氧、pH等的调控。不同发酵罐装置结构的改进则是生物生产工艺得以实现工业化生产的突破,其自动化调控过程逐渐加强,实现了在线自动化检测控制。在历史的长河中,在线自动化检测控制是一个从作坊工艺到传统工业工艺再到现代生产的过程,也是一个从实验室技术到工业生产的过程,或从粗放的工业工艺过程到精准工业化过程转变的突破。另外,各种分离技术的进步,使生物工艺技术得到迅速的发展。工业分离技术包括:沉淀技术、膜过滤技术、溶剂萃取技术、离子交换技术、吸附技术、色谱技术、结晶技术和层析技术等。

3. 菌种更新是生物工艺技术发展的重要内容

从微生物育种的历史来看,工业微生物选种活动是在漫长的岁月中进行的。微生物菌种的选育途径多种多样,育种方法繁简不同,所需育种年限长短不同,成效大小亦不

同。随着生产发展的需要,人们先后开展了自然选择育种和人工定向育种,以适应不断选育新的、更为优良的“接班”菌种(菌株)。通过自然选择和人工诱变育种,不同产品的效率明显提高。

20世纪60年代,随着生物化学、微生物生理学和遗传学的深入发展,科学家在深入研究微生物代谢途径和氨基酸生物合成途径的基础上,通过对微生物进行人工诱变,得到适合于生产某种产品的突变类型,再在人工控制的条件下培养,即利用调控代谢的手段进行微生物菌种选育和控制发酵条件,从而大量生产出人们所需要的产品。例如,根据氨基酸生物合成途径用遗传育种方法进行微生物人工诱变,选育出某些营养缺陷型菌株或具抗代谢产物结构类似物的菌株,在控制营养条件的情况下发酵生产,大量积累人们预期的氨基酸。1957年,日本用微生物生产谷氨酸成功,如今20种氨基酸都可用发酵法生产。氨基酸发酵工业的发展,是建立在代谢控制发酵新技术的基础上的。目前,代谢控制发酵技术已用于核苷酸、有机酸和部分抗生素等的生产中。

4. 继承与发展相结合是生物工艺技术演进的重要原则

生物工艺的历史演进,虽然存在着各个发展阶段的历史差异,但彼此是有关联的。工艺技术发展的历史表明,一种新的工艺技术的产生,总是或多或少地继承了前一种工艺技术的合理部分,改善了其不合理部分,并充实新的内容而建立起来的。新的工艺技术系统一经建立,就会因能够适应当时的社会、经济和自然条件,呈现出极强的生命力,从而促进工业生产迅速发展。青霉素生产工艺的建立就是生物工业的一个很好的典范。

第三节 生物生产工艺与产品

一、生物生产过程的特征

生物生产既是工业生产手段,也是生产目的。生物生产包括社会再生产和生物再生产两个方面,从而使生物工业生产的过程具有生产的两种特性——生物性与工业化。

1. 生物性

生物性要求工业上必须遵循生物科学所揭示的生物种群繁衍的生物再生产规律,按照人类的经济目的,创造适宜生物生长发育的条件,满足生物种群的本能要求,尽可能提高基质的转化效率。生物生产具有强烈的种群性差异,这是由菌种、藻种和水生植物等的特性决定的。首先,生物能否通过自身的代谢活动来生产出人类所需的产物,这是关键的一步。其次,目的产物能否分泌到细胞外。产物不能排出到细胞外的菌种,其生产工艺就相对复杂一些;反之,则相对简单一些。

2. 工业化

生物生产过程一般在常温常压下进行,操作条件比较温和,生产所用的原料比较简单,以碳水化合物为主。生产过程中的反应以生物体的自动调节方式为主,因此,可以在单一反应器中进行。用酶催化,能够很容易地生产复杂的高分子化合物。生产过程中必须严格防止杂菌的污染。通过提高生物体的生产性能,可以在不增加投资的情况下,利用原有设备使生产能力大大提高。生产产品的生物体本身也是产物,不会造成危害。

3. 洁净生产

生物体是有组织的统一整体,新陈代谢是生命的基本特征之一。在工业上,利用工业菌种的特殊代谢路径来替代一些化学反应,可以减轻环境污染。这些经研究而选育的工业菌

种,其生化反应专一性提高,可在常温常压下节约能源与水资源;也由于专一性高,产生的废弃物量低。这是生物反应过程最突出的特点,因此被称为绿色工业。

4. 高附加值

现代生物技术科学对传统工艺技术的改造开启了生物工艺技术的高附加值的工业价值之门。这种高附加值可能是由一种主要因素决定的,也可能是由多种因素共同作用的。生物技术特别是基因工程技术的发展,为大幅度地改善微生物菌种特性与功能提供了技术保证,使具有优良特性的菌种成为生产不断发展的保障所在。例如,利用基因转移技术,将胰岛素基因转移到大肠杆菌中生产胰岛素。

二、生物工艺过程的多样性

生物产品及其工艺的多样性主要体现在以下几个方面:①以微生物菌体,包括微藻细胞为产品的发酵与生产工艺;②以微生物代谢产物为产品的发酵与生产工艺;③以微生物酶为产品的发酵与生产工艺;④生物转化或修饰化合物的发酵与生产工艺;⑤微生物废水处理与水生生物的水净化工艺;⑥微生物采矿与微生物冶金;⑦生物燃油的生产。

三、生物工艺过程的共性

(一) 工艺流程的共性

通常的生物反应过程有4个组成部分,即原材料的预处理、生物催化剂的制备、生物反应器及反应条件的选择与控制、产物的分离纯化。

1. 原材料的预处理

原材料的预处理包括:原材料的选择,必要的物理、化学方法加工,培养基(也称营养基质,指用于发酵过程中供给细胞生长和产物形成所需要的各种基本物质和必要的微量物质)和底物(酶反应过程中的反应物)的配制及灭菌等。

2. 生物催化剂的制备

发酵过程中,首先应在传统诱变选育或用现代生物技术手段进行菌种改造的基础上,选择高产、稳产、培养要求不甚苛刻的菌种。在经过多次扩大培养达到足够数量或一定质量后,即可作为“种子”接种至发酵罐中。在实际情况下,生物催化剂——微生物细胞的增加和“成熟”在发酵过程的前期以至中期仍在继续进行。在酶促反应过程中,加入的菌种的产酶量及其活性与底物量和产品要求有关。采用固定化酶或固定化细胞时,应事先通过合适的固定化技术将酶或细胞加以固定,然后装入酶反应器。

3. 生物反应器及反应条件的选择

生物反应器是生物反应过程中的主要设备,它应为活细胞或酶提供适宜的反应环境以达到细胞增殖或产品形成的目的。发酵过程的周期一般很长,因此通常采用釜式反应器(发酵罐)实行间歇操作。个别情况下也有用多级串联的发酵罐组进行连续操作。一般来说,发酵周期短、菌种稳定性高、杂菌污染影响小。另外,反应条件的选择对生化反应过程来说也是至关重要的。为此,应加强生化反应工程的研究,完善有关参数检测及过程控制系统的配置。

4. 产物的分离纯化

这一部分工序也常称为下游加工过程,包括用适当的方法和手段将含量甚少的目的产物从反应液(指胞外产物)或细胞(指胞内产物)中初步提取出来,然后再用进一步的方法和

手段加以精制使之达到产品最后的要求。上述有关方法、手段包括：物理方法——研磨、高压匀浆(用于细胞破碎)、过滤、离心、蒸发、干燥等；物理化学方法——冻融(用于细胞破碎)、透析、超滤反渗析、絮凝、萃取、吸附、层析、蒸馏、电泳、等电点沉淀、盐析、结晶等；化学方法——离子交换、化学沉淀等；生物方法——亲和层析、免疫层析等。

(二) 生化生产过程的共性

尽管生化生产过程中所使用的生物体或者生物过程有其自身的特点,但是这些生物体的生命过程具有生命活动的共性,因此生化生产过程也具有相应的共性。

(1) 如何选择作为培养基主要成分的碳源、氮源、微量元素以及生长素等,并确定培养基中各组分的含量及比例,是各类生物生产所需要解决的共同问题。

(2) 工业上,能否防止杂菌污染导致生产倒罐是决定生产成败的关键。因此,必须严格防止杂菌的污染。

(3) 如何使种子培养系统与生产过程合理配套也是生物生产过程所需要考虑的问题。

(4) 合理地设计通气搅拌设备,使之既能保证足够的氧气供应,又能节省能量,且不使细胞或代谢产物失活是好氧培养过程的重要组成部分。

(5) 如何合理地控制不同阶段的环境条件及营养物质的浓度是保证低消耗、高产率的重要因素。

(6) 如何选择合适的分离方法,使之高效率、低成本地从细胞或培养液中提取、分离、纯化和精制所需的产物,是决定生产成败的关键因素。

(三) 生物反应过程应重视的问题

(1) 由于采用生物催化剂,反应过程可在常温常压下进行,且可运用 DNA 重组技术及原生质体融合等现代生物技术组建或改造生物催化剂,而赋予生物反应过程以现实和潜在的活力。但生物催化剂易于失活、易受环境的影响和杂菌的污染,一般不能长时间使用。

(2) 采用可再生资源为主要原材料,来源丰富、价格低廉,但原料成分往往难以控制,给产品质量带来一定影响。

(3) 与化工生产相比,生产设备较为简单,能量消耗一般也较少。当底物或产物浓度过高时常导致酶的抑制或细胞不能耐受如此高的渗透压而失活,因此反应液中的底物(基质)浓度不能过高。另外,要求在无杂菌污染情况下进行操作。

(4) 酶反应过程的专一性强,转化率高;发酵过程应用广,但反应机理复杂,较难控制,反应液中杂质较多,给提取纯化带来困难。

四、优良工艺的功能

生物生产工艺是在生物存在的前提下,人工调节和控制完善生物生产的过程。优良生物工艺是指人们在特定的生物条件下,为了生物产品工业化、生产持续高效所采用的优良营养配方和人工配置环境来达到目的产物大量积累且与一整套目的产物分离提取的方案相结合的工业技术体系。现代生物工艺学观点认为,生物工业生产是一个物质转化的系统。在这个系统中特有生物是能量与物质进入人工微生态物质转化的源头,各种基质是能量和物质进入微生态转化的保障,所以生物生产是人工控制技术在工业上应用的至关重要的过程和手段。优良生产工艺无疑在提高产量和经济效益方面发挥着巨大的作用。优良生物工艺能降低原料成本、提高目的产物的合成量,并能提高目的产物的提取收率,具有减少环境污

染、提高经济效益的作用。

第四节 我国生物制品的主要成就

我国生物工业历史悠久,自然资源丰富。酿造白酒、制醋工艺都源于我国。勤劳智慧的中国人民很早便开始生物工艺制品工作,选育出各种生物制品的许多菌种,积累了宝贵的制曲经验。我国的白酒制曲过程,实际上就是今天选育菌种的过程。在白酒的酿造过程中,我国各地形成不同特色的菌种曲,使各地名酒不胜枚举。属于传统微生物发酵技术的产品还有酱油、泡菜、奶酒、干酪等,此外面团发酵、粪便和秸秆的沤制、用发霉的豆腐来治溃疡等也属于微生物发酵技术。

新中国成立以来,基于对科技工作的重视,我国在生物工艺过程的菌种资源的收集与研究、良种的选育与推广、菌种的保存、选种育种理论的研究等方面进行了不少工作,取得了很好的成绩,在国内建起了几个国家级的菌种保藏中心;另外,对我国少数民族有几千年历史传统乳制品制作工艺技术的保护也给予足够的重视。我国工业生物技术在国际上成为发展较早、产业规模最大的地域之一。产业技术水平与产品产量也呈快速增长趋势,各种抗生素、氨基酸、维生素、甾体激素化学合成过程中有若干步可用微生物的生物转化来完成。我国在青霉素的生产上,不仅经济效益可观,更重要的是拯救了千百万人的生命,促进了社会的发展。我国生产的丙烯酰胺、谷氨酸、柠檬酸、维生素 C、青霉素等产品的产量居世界的前列;丙烯酰胺、维生素 C、1,6-二磷酸-果糖、黄原胶、L-苹果酸等产品的生产技术水平已达国际先进或领先。我国的某些重要生物产品的生产不仅能满足国内需要,而且还可出口,如柠檬酸的大量出口。

第五节 生物工艺学发展方向

大多数现代生物工艺都来源于传统农业的某一技术,经不断改进而完善,其高于传统农业而又不能脱离农业的发展。随着科学的发展,传统农业在为工业提供原材料的同时也在逐步地吸收工业技术,用工业技术改造农业生产过程,这个目的早已成为传统农业发展的一个方向。生物工艺学作为农业和工业的交叉与结合点,已形成了一个很广泛的应用与研究领域。

1. 种质资源的开发

生物生产中,各种因素之间有着相互联系、相互制约的关系,若因某一因素的不足限制生物对其他因素的利用,进而影响到产量水平,则该因素就是产量的制约因素。生物产量由相对处于最低数量的因素所决定,这就是通常所说的“最低因素法则”。在生物工艺开发与克服限制因素中,第一步就是开发种质资源,选择优良菌种或新菌种。优良菌种能比较充分地利用基质和环境条件进行生物转化,对提高产量、节约资源、改进产品质量有着十分重要的作用。

2. 关于基础研究

对微生物生理代谢的研究包括初级代谢(各种氨基酸的代谢)和次级代谢。次级代谢物的调控是现代生物工艺学研究的一大主攻方向。与化学合成方法相比,微生物发酵制备工艺有其不同特点,原本在反应釜中进行的化学反应变为在菌体内通过菌体的初级或次级代谢等生命过程完成。也就是说,微生物发酵过程是生物细胞按照生命固有的遗传信息,在所