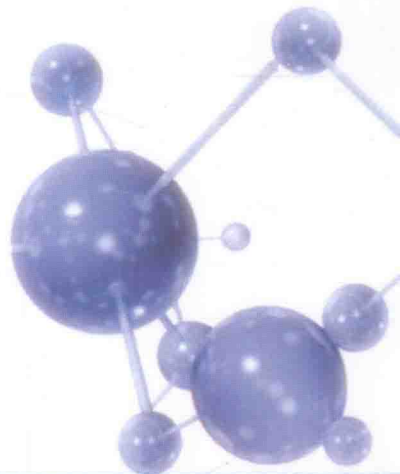




生命科学前沿及应用生物技术



生物技术产业化

——从实验室到工厂到产品

(德) U畅克拉格 主编

曹竹安 主译 高 福 主校

Technology Transfer in Biotechnology
From Lab to Industry to Production



科学出版社

生命科学前沿及应用生物技术大系·典藏版

生物技术产业化

——从实验室到工厂到产品

Technology Transfer in Biotechnology

From Lab to Industry to Production

〔德〕U. 克拉格 主编

曹竹安 主译

高 福 主校

科学出版社

北 京

图字: 01-2005-3959 号

内 容 简 介

应用生物技术大系和现代生命科学前沿系列图书分别被列为“十一五”和“十二五”国家重点图书出版规划项目。本丛书针对生命科学领域前沿重点发展方向以及应用生物技术领域的新成果、新思路、新方法和新技术,全面展示了其最新的发展动态,涵盖了基础理论和主要技术方法,呈现了新的概念与理论、技术,在更深层次上阐明了生命的本质规律,给人们提供了新的认识生命本质的手段,也为生物技术服务于人类开辟了新的途径。涉及领域包括生物医药、干细胞技术、工业微生物学、蛋白质及蛋白质组、系统生物学、合成生物学、生物材料、农业生物技术、环境生物技术、海洋生物技术、生物资源与安全等。

Translation from the English Language edition:
Technology Transfer in Biotechnology edited by Udo Kragl.
Copyright © Springer Science + Business Media 2005
All Rights Reserved

图书在版编目(CIP)数据

生命科学前沿及应用生物技术大系:典藏版/舒红兵等编著. —北京:
科学出版社, 2016
ISBN 978-7-03-047487-2

I. ①现… II. ①舒… III. ①生命科学—研究②生物工程—研究 IV. ①
Q1-0②Q819

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 043876 号

责任编辑:王 静 李 悦
责任印制:张 伟 / 封面设计:刘新新

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>

北京厚诚则铭印刷科技有限公司 印刷
科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2016 年 7 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16
2016 年 7 月第一次印刷 印张: 2108

字数: 49 985 000

定价: 8900.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

译者序

20 世纪的一百年是人类历史上生产力飞速发展的一百年,各种新技术的发明及其广泛应用,极大地促进了生产力的发展,并带动了各个行业的进步。经过数百年的快速发展,以石油炼制为基础的现代工业体系成为国家经济发展的支柱,但由于对不可再生化石资源的过分依赖,社会经济的可持续发展正面临着能源资源短缺、生态环境恶化的空前挑战。以可再生的生物资源替代不可再生的化石资源,实现工业原材料来源的根本转变;以条件温和的生物转化替代化工炼制,实现工业生产模式的转变;以环境友好型产品替代生物相容性差、环境污染严重的产品,实现生产生活消费模式的转变,是转变经济增长模式、保障社会经济可持续发展的重大战略需求。

自 20 世纪 70 年代以来,以 DNA 重组技术、淋巴细胞杂交瘤技术和细胞大规模培养技术的发明及应用为标志的现代生物技术取得了重大突破,并与医药和农业结合,带来了生物技术的两次浪潮。继医药和农业之后,工业生物技术已经被广泛看作是“生物技术的第三次浪潮”,利用生物催化剂包括生物体(微生物)和酶类,将可再生的生物物质高效转化为各种化合物、高分子材料以及生物能源等,是这一技术的核心内容。由于生物催化剂的高效性和高选择性,它在化学工业上的应用已经具有越来越大的吸引力。它们易于催化得到相对较纯的产品,因此可减少废物排放且可以完成传统化学所不能胜任的位点专一性、化学专一性和立体专一性催化。

本书结合生物化工领域前沿进展,涵盖了工业生物技术工程化和产业化主要单元的共性技术,从理论阐述到应用研究进展,展示了近年来取得的一些重大进展并有重要应用前景的工业生物技术成果及发展趋势。内容侧重先进性和实用性,原理的阐述深入浅出,参考资料十分详尽,对工业生物技术研究具有重要的参考价值。

工业生物技术正处于调整发展的起步时期,我国与国际发达国家相比,虽然总体上存在较大差距,但也取得了一些令人瞩目的成绩,只要奋起直追,仍有赶超甚至独树一帜的可能。希望本书的中文译本对我国从事工业生物技术研究 and 开发的人员有所助益。

本书的翻译、审校、统稿和定稿工作是在高福、曹竹安教授的组织协调下,主要由清华大学生物化工研究所、中国科学院微生物研究所的第一线科技骨干完成的,他们在繁重的科研任务之余,抽出时间将本书译成中文。在后期,李寅、周杰、张艳禾、张延年、贾开志、朱岩、董红军等同志做了大量工作。在此,我谨向所有参加译校工作的同志们致以崇高的敬意和感谢。

科学出版社多位领导和编辑为确保高质量地完成本书的翻译、定稿和出版工作付出了大量精力。夏梁等同志在书稿加工和质量把关方面付出了大量心血,在此谨向他们表示由衷的感谢。

本书的翻译专业性强、工作量大、时间要求紧,参加译校的主要同志虽然都是科研工作第一线的高级研究人员和博士研究生,但由于知识、能力、精力和水平所限,书中错误和不当之处在所难免,敬请专家和读者批评指正。

高 福

2008 年 6 月

• iii •

92

Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology

丛书主编: T. Scheper

编者:

W. Babel · I. Endo · S.-O. Enfors · A. Fiechter · M. Hoare · W.-S. Hu
B. Mattiasson · J. Nielsen · H. Sahm · K. Schügerl · G. Stephanopoulos
U. von Stockar · G. T. Tsao · C. Wandrey · J.-J. Zhong

• v •

Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology

丛书主编: T. Scheper

已出版及将出版书

Microscopic Techniques

Volume Editor: Rietdorf, J.
Vol. 95, 2005

Regenerative Medicine II Clinical and Preclinical Applications

Volume Editor: Yannas, I.V.
Vol. 94, 2005

Regenerative Medicine I Theories, Models and Methods

Volume Editor: Yannas, I.V.
Vol. 93, 2005

Technology Transfer in Biotechnology

Volume Editor: Kragl, U.
Vol. 92, 2005

Recent Progress of Biochemical and Biomedical Engineering in Japan II

Volume Editor: Kobayashi, T.
Vol. 91, 2004

Recent Progress of Biochemical and Biomedical Engineering in Japan I

Volume Editor: Kobayashi, T.
Vol. 90, 2004

Physiological Stress Responses in Bioprocesses

Volume Editor: Enfors, S.-O.
Vol. 89, 2004

Molecular Biotechnology of Fungal β -Lactam Antibiotics and Related Peptide Synthetases

Volume Editor: Brakhage, A.
Vol. 88, 2004

Biomanufacturing

Volume Editor: Zhong, J.-J.
Vol. 87, 2004

New Trends and Developments in Biochemical Engineering

Vol. 86, 2004

Biotechnology in India II

Volume Editors: Ghose, T.K., Ghosh, P.
Vol. 85, 2003

Biotechnology in India I

Volume Editors: Ghose, T.K., Ghosh, P.
Vol. 84, 2003

Proteomics of Microorganisms

Volume Editors: Hecker, M., Müllner, S.
Vol. 83, 2003

Biomethanation II

Volume Editor: Ahring, B.K.
Vol. 82, 2003

Biomethanation I

Volume Editor: Ahring, B.K.
Vol. 81, 2003

Process Integration in Biochemical Engineering

Volume Editors: von Stockar, U.,
van der Wielen, L.A.M.
Vol. 80, 2003

Microbial Production of L-Amino Acids

Volume Editors: Faurie, R., Thommel J.
Vol. 79, 2003

Phytoremediation

Volume Editor: Tsao, D.T.
Vol. 78, 2003

Chip Technology

Volume Editor: Hoheisel, J.
Vol. 77, 2002

Modern Advances in Chromatography

Volume Editor: Freitag, R.
Vol. 76, 2002

History and Trends in Bioprocessing and Biotransformation

Vol. 75, 2002



Christian Wandrey教授

Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology 丛书电子版获取途径

我们通过Springer Link免费为已订购Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology丛书的读者提供电子版。请联系在SpringerLink.com注册了全文获取权限密码的图书馆。

如果你没有注册，你依然可以通过SpringerLink的主页看到本书的目录及每篇文章的摘要。你可以点击“Browse by Online Libraries”，然后点击“Chemical Sciences”，最后选择Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology丛书。

你可以在SpringerLink.com利用搜索功能获得以下信息：

- 编者名单
- 目的和意图
- 对作者的建议
- 样章

本书编者名单

主编: Udo Kragl

编者:

A. Aivasidis · J. Büchs · V. I. Diamantis · K. Drauz · J. Hubbuch ·
W. Hummel · A. Karau · A. Knoll · M.-R. Kula · W. Leuchtenberger ·
A. Liese · B. Maier · M. Müller · K. Nöh · M. Oldiges · T. Schubert ·
K. Schügerl · R. Takors · J. Thömmes · H. Tscherrig · D. Vasic-Racki ·
D. Weuster-Botz · R. Wichmann · W. Wiechert · M. Wolberg ·
J. Wöltinger

原 书 序

1974 年, Christian Wandrey 教授在汉诺威科技大学 (Technical University of Hannover) 化学科技研究所攻读异源催化专业博士学位的最后阶段, 他的导师 Dr. Karl Schügerl 教授 (当时的研究所所长) 建议他将研究方向转到生物催化上, 因为生物酶似乎比贵金属更具催化优势。我和 Wandrey 教授是在 1974 年夏天一个难忘的下午会面的, 我们在汉诺威和布伦维克 (Brunswick) 之间的高速公路服务站讨论一个课题建议书, 他希望我能在生物化学方面给予支持。我最初想回绝他, 但是随着讨论的深入, 我觉得定量反应工程方法不失为一个有趣的可行的方法。迄今 30 年间, 我们在生物催化领域持续开展了大量合作科研, 其中最显著的成果是开发了酶膜反应器 (与 Degussa 公司合作)。这些年来所有参与者热情工作, 开展了大量集中的工作。同时, 我和 Wandrey 教授很荣幸地获得了德国研究部颁发的技术转让奖。

自选择大学教职研究课题, Wandrey 教授开始了其在生物技术领域的职业生涯, 虽然研究的重点及团队负责人不断更换 (本书各章节将有所述及), 酶及酶反应器研究工作一直持续到现在。另外, 他也关注了一些其他领域。自 20 世纪 80 年代 Wandrey 教授到位于 Jülich 的研究中心工作后, 他开始集中研究生物气的厌氧生产。工艺化学家们已成功地将严格厌氧菌如 *Methanosarcina barkerii* 应用于连续培养体系, 并在中试反应器中监测这些过程以降低不同的废产物。该研究也应用于工业生产中, 并获得 1987 年的 Philipp Morris 奖。自 20 世纪 90 年代开始, Wandrey 教授的研究转移到好氧发酵生产高附加值产品上, 如通过微生物发酵或动物细胞培养生产氨基酸或蛋白质等。这些课题都是互相关联的。

为保证必要的专业性并在国际水平上保持竞争力, 目前在研究工作中仍有必要应用网络并进行长期合作。Jülich 具有其独特的地理便利性, 在这里可以与 Hermann Sahm 教授及第一生物技术研究的其他科学家进行亲密合作, 他们的主要兴趣是生产氨基酸、代谢通量分析及建模。BMBF 项目“生物催化”框架内的支持以及与 BioRegio 的竞争和与产业界的合作都对研究助益匪浅。在持续性生产或生物氧化还原过程中开发和利用“设计缺陷”目前也出现了新的挑战。

Wandrey 教授到 Jülich 工作初期, 开始研究利用动物细胞生产单克隆抗体。那时, 还没人能够预见到抗体药物会成为今天这样一个工业生物技术的快速发展领域。由于授权我们使用这类产品, 并建议我们集中于移动床吸附及多孔物质中的传质研究, Wandrey 教授的这个决定也使我的研究组 (主要研究蛋白质分离纯化) 获益匪浅。我很高兴在我退休后第二生物技术研究所以然继续开展这些研究以弄清其机制。除蛋白质生产外, 细胞培养研究组开展了另一个高度相关的课题——体细胞扩展。

在我看来, Wandrey 教授的主要研究兴趣是利用反应工程学方法确定限制催化反应速率或选择性的限速步骤, 并建立反应过程模型。通过模拟仿真, 可以大大加速过程优化及理性放大速度, 并易于获得健全的工艺。他的研究兴趣自然也包括扩展这些基本

知识的普适性，以更深入理解所有工艺步骤。

年满 60 岁之后，Wandrey 教授仍然积极承担了五年繁重的研究任务，而该研究组成长起来的年轻科学家们也不得不面对未来的挑战——他们对本书所做的贡献说明他们足以承担这些任务。最后，我衷心地祝贺 Wandrey 教授所取得的卓越成就以及荣誉，我会铭记过去这么多年来与他开展的愉快的、鼓舞人心的合作，热切期望他的研究组能够取得新的更大的成就。

Maria-Regina Kula

2004 年 6 月

目 录

译者序

原书序

初级和次级代谢产物的提取	1
1 引言	3
2 两相体系	4
2.1 溶剂萃取	4
2.1.1 酒精	4
2.1.2 酸	6
2.1.3 次级代谢产物	7
2.2 反应萃取	9
2.2.1 抗生素	16
2.3 解离萃取	19
2.4 水溶液两相萃取 (ATPS)	19
2.5 超临界和近临界流体的萃取	21
3 三相体系	22
3.1 乳化液膜	22
3.2 固体支撑液膜	25
3.3 反相微胶团萃取	26
3.4 通过在水溶液-有机溶剂界面形成富集溶质-萃取剂复合物第三相的反应萃取	28
4 萃取技术比较	29
参考文献	30
厌氧废水处理的生化反应工程和工艺进展	38
1 引言	38
2 基本原理	39
3 热力学	41
4 动力学	43
5 热量和质量传递	45
6 生物量保留和循环	45
6.1 上流式厌氧污泥床反应器	48
6.2 固定床环流反应器	49
7 单级和两级工艺操作的比较	51
8 单级甲烷发酵和两级串联甲烷发酵的影响	52
9 未来展望	55
参考文献	56

高压发酵中氧的传质、二氧化碳抑制、散热以及能量和成本效率	58
1 引言	60
2 理论	60
2.1 气液传质	60
2.2 热的产生	61
2.3 能量效率	62
2.4 成本效率	62
2.4.1 反应器系统	62
2.4.2 压缩机	63
2.4.3 运行成本	63
2.4.4 成本效益	63
2.5 能耗	63
3 材料和方法	64
4 结果	65
4.1 气液传质特征	65
4.2 计算氧传质能力	66
4.3 热的产生	67
4.4 能量效率	69
4.5 成本效率	69
4.5.1 发酵罐系统	69
4.5.2 压缩机	69
4.5.3 运行成本	71
5 结论	73
参考文献	74
膨胀床吸附的生物化学工程技术研究	75
1 引言	75
2 初级提纯	76
2.1 膨胀床吸附的定义	76
2.2 工艺整合和操作原理	76
3 膨胀床吸附系统	78
3.1 膨胀床吸附矩阵	78
3.2 流体力学原理	79
3.2.1 床膨胀	79
3.2.2 膨胀床的稳定性/流体混合	81
3.3 流体分布	81
3.3.1 基于产生压降的流体分布	82
3.3.2 基于圆锥形分布器的流体分布	82
3.3.3 利用区域混合装置的流体分布	83
3.3.4 利用旋转流体分布器的流体分布	83

4	生物质 吸附剂间相互作用	84
4.1	生物质与介质间相互作用的评估方法	84
4.2	生物质 吸附剂相互作用的现象描述	85
5	工艺开发进展	86
6	结论	87
	参考文献	87
	用于生物过程开发的平行反应器系统	91
1	引言	91
2	平行生物反应器	92
2.1	摇瓶	92
2.2	振荡式孔板	93
2.3	平行搅拌釜式反应器	93
2.4	平行鼓泡柱	94
3	平行补料技术	95
3.1	早期的过程	95
3.2	间歇补料和平行 pH 控制	95
4	应用实例	97
4.1	平行 pH 控制	97
4.2	传氧	98
4.3	功率输入	98
4.4	过程放大和缩小	99
5	讨论与展望	100
	参考文献	101
	从稳态到非稳态的代谢流分析	103
1	引言	104
1.1	代谢流分析	104
1.2	非稳态条件下的实验	106
1.3	各种非稳态	107
1.3.1	代谢非稳态	107
1.3.2	同位素非稳态	108
1.4	CLE 分类	108
1.5	近期研究进展	109
1.5.1	实验过程	109
1.5.2	分析过程	109
1.5.3	计算过程	110
2	非稳态标记实验的模拟	110
2.1	数学建模	110
2.2	串联方程	111
2.3	一个简单实例	112

3 短时标记实验	113
3.1 标记动力学的时间常数	113
3.2 冲洗修正	114
3.3 对批式和补料批式过程的修正	115
3.4 怎样使标记实验尽早停止	115
3.5 一个更真实的系统	116
3.6 蛋白质转换的影响	117
4 重复取样的标记实验	118
4.1 一种新型实验	118
4.2 一个简单实例	118
5 当流量变成非稳态时	120
5.1 可能出现的问题	120
5.2 一个具有振荡流量的例子	121
6 结论	122
参考文献	123
代谢概览图技术应用于刺激 响应实验：机会和缺陷	125
1 引言	127
2 刺激 响应实验中需要的仪器和技术	129
2.1 代谢网络刺激	129
2.2 快速取样技术	130
2.3 代谢终止技术	130
2.4 代谢产物萃取	131
2.5 胞内代谢物分析	131
2.6 数据模型	134
3 例子：刺激响应实验监控——不只局限于核心代谢	135
3.1 分析方法	135
3.2 实验设计	137
3.3 信号过滤	137
3.4 <i>E. coli</i> 菌株中生产 L-苯丙氨酸实验	138
4 结论和展望	141
参考文献	142
生物学原理在不对称催化中的应用	144
1 生物学原理	144
2 不对称催化技术	146
3 技术不对称催化的转化的生物学原理	150
3.1 生物体外的生物反应过程	151
3.2 生物体内的生物反应过程	152
3.3 化学酶反应过程	153
3.4 电酶反应过程	154

3.5 化学酶	157
3.6 反应工程	159
4 结论	160
参考文献	161
实验室规模的辅因子再生	166
1 引言	166
2 利用全细胞生物催化剂再生辅因子	169
3 利用纯酶作为生物催化剂再生辅因子	171
4 底物偶联型的辅因子再生	172
5 与酶偶联的辅因子再生	172
6 电化学、化学、光化学辅酶再生	178
6.1 电化学再生	178
6.2 化学再生	180
6.3 光化学再生	184
7 反应工程	184
7.1 辅因子的保留	184
7.2 酶膜反应器中的辅因子再生	184
7.3 电化学反应器中的辅因子再生	187
8 结论	188
参考文献	189
区域及对映选择性酶促酮还原反应	193
1 引言	194
2 通过区域或对映体选择性还原 3,5-二酮酸产生 1,3-二元醇的途径	195
2.1 工作策略	195
2.2 区域对映选择性还原	196
2.3 动态动力学分析	198
2.4 1,3-二醇的立体选择性途径	198
2.4.1 化学方法的非对映选择性还原	198
2.4.2 1,3-二醇 丙酮化合物非对映异构体 区别水解	199
2.5 氯元素的亲核替换	199
2.6 天然产物合成应用	201
2.7 结论与展望	202
3 炔丙基酮的化学和对映体选择性还原：通过一个通用的手性构件	203
3.1 工作策略	203
3.2 芳基炔基酮的对映体选择性还原	204
3.3 合成对映体纯度的 3-丁炔-2-醇	205
3.4 酶促还原 α 卤化炔丙基酮	206
3.5 α 卤化炔丙基醇的修饰	208
3.6 小结和展望	209

4 总结	210
参考文献	211
Degussa 的膜反应器	215
1 引言	215
2 生物催化膜反应器	216
2.1 酶膜反应器技术	216
2.2 膜技术的特征	217
2.3 膜反应器放大的挑战	218
2.4 膜反应器应用酶的开发	218
2.5 膜反应器反应动力学特征	219
2.6 Degussa EMR 工艺	219
2.6.1 酰化酶工艺	219
2.6.2 集成辅因子再生脱氢酶技术	219
2.6.3 用 L-精氨酸与精氨酸酶生产 L-鸟氨酸	221
3 膜反应器分离均相催化剂	222
3.1 研究范围	223
3.2 化学研究	223
3.3 聚合体研究	223
3.4 工程研究	224
3.5 化学酶膜反应器的应用	224
3.5.1 硼烷还原	225
3.5.2 Juliá-Colonna 环氧化	227
3.5.3 内消旋酐的不对称开环	229
3.5.4 转移加氢	230
3.5.5 Sharpless 双羟基化作用	232
3.6 结论	234
3.7 总结和展望	234
参考文献	234
索引	236