



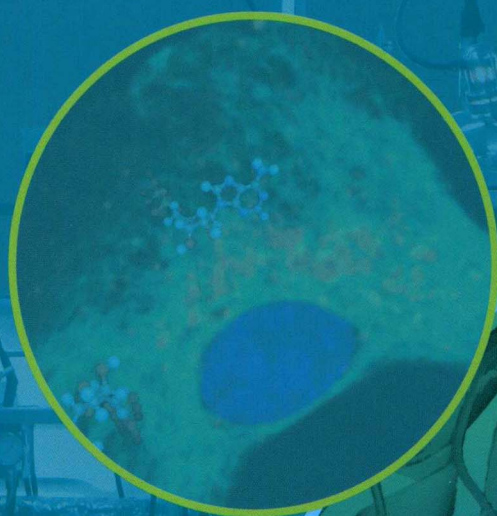
普通高等教育“十一五”国家级规划教材  
国家精品课程配套教材



# 生物反应工程原理

第四版

贾士儒 编著



科学出版社

普通高等教育“十一五”国家级规划教材  
国家精品课程配套教材

# 生物反应工程原理

(第四版)

贾士儒 编著

编 委 (按姓氏汉语拼音排序)

韩培培 贾士儒 吕和鑫  
齐 崑 乔长晟 孙爱友  
谭之磊 薛 闯 钟 成

科学出版社

北 京

## 内 容 简 介

本书是在 1990 年南开大学出版社出版的《生物反应工程原理》、2003 年科学出版社出版的《生物反应工程原理》(第二版)和 2008 年科学出版社出版的《生物反应工程原理》(第三版)的基础上,根据国内外生物反应工程的最新进展,结合编者多年的教学与科研实践,对编著内容进行了较大的修改和补充而成的。

本书在全面介绍生物反应工程的工程学基本概念的基础上,从酶促反应动力学、微生物反应动力学、微生物反应器操作、动植物细胞培养、生物反应器中的传质过程和生物反应器等几个方面,系统介绍了生物反应工程的基本原理与方法,并对生物反应工程领域的一些新的进展作了简要介绍。为便于读者理解生物反应工程基本理论,书中附有大量例题与习题,并增加了习题答案。

本书以初涉生物工程领域的人士为主要读者对象,可作为高等院校生物工程、发酵工程、生物技术、食品工程、生物制药和环境工程等专业的教材使用,也可供相关专业研究生和从事相关工作的初中级工程技术人员使用。

### 图书在版编目(CIP)数据

生物反应工程原理/贾士儒编著. —4 版. —北京:科学出版社, 2015.6  
普通高等教育“十一五”国家级规划教材·国家精品课程配套教材  
ISBN 978-7-03-045206-1

I. ①生… II. ①贾… III. ①生物工程—化学工程—高等学校—教材  
IV. ①Q81②Q939.97

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 164503 号

责任编辑:刘 畅/责任校对:郑金红  
责任印制:赵 博/封面设计:迷底书装

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>

大厂书文印刷有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

\*

2015 年 8 月第 四 版 开本:787×1092 1/16

2015 年 8 月第一次印刷 印张:20

字数:512 000

定价:45.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

# 第四版前言

在天津轻工业学院（现天津科技大学）原院长姚国雄的指导下开设“生物反应工程”课程已经 31 年了。2014 年 4 月 25 日，在天津科技大学召开了一次关于“生物反应工程”精品课程的研讨会，全国有 10 余所兄弟院校的相关教师参加了会议。2015 年 4 月，我有幸应邀参加了在华东理工大学召开的高校发酵工程课程骨干教师研修班，在会上介绍了生物反应工程课程的内容要点和上好此课程的体会。这两次会议有一个共同点，就是有更多的教师关心生物工程专业的课程建设。

《生物反应工程原理》一书自 1990 年出版以来，一直以语言简洁、内容易懂为写作的基本点，以强化学生“工程能力”的培养为目标，所以受到读者的欢迎和厚爱。

在繁重的科研和教学任务之下，很多年轻教师还是关心和参加了本次修订工作。这足以说明大家十分重视教材建设。他们是：天津大学齐葳、王庆昭；大连理工大学薛闯；华东理工大学孙爱友；大连工业大学王越；宁夏大学苏建宇；齐齐哈尔大学刘晓兰；河北经贸大学薛胜平；天津科技大学钟成、乔长晟、谭之磊、韩培培、吕和鑫、贾原媛等。他们的参加，是我由衷高兴的事情。

本次修订中，将第三版第二章中的第二节生物反应工程的工程学基础独立成第二章，以突出强调工程能力培养的重要性。将上版第九章酶促反应工程领域的拓展与酶促反应动力学相关的内容，全部归入第三章中，删除原第九章。第四章中增加了细胞死亡动力学的内容。将原第十章中与微生物培养与操作相关的部分内容归入第五章，简述了生物反应与分离耦合操作、基因工程菌的高密度培养、界面微生物培养、微生物双液相发酵和加压下的微生物培养等内容，拓展学生对微生物培养和操作方式的认识。全面改写了第六章。第八章中删除了嫌气发酵设备与动植物反应器两部分，全面改写了微藻生物反应器部分。第九章介绍了生物反应工程领域的最新进展，在原有第十章的基础上，改写了代谢工程和系统生物学部分，增加了合成生物学的内容。没有理论的实践是盲目的，没有实践的理论是空洞的，为保证满足不同背景学生的需要，本版在保持原有写作风格的基础上，对每章后的复习题增加了习题答案。

本书编写过程中参考了同行、专家、学者的研究成果或著作。华南理工大学林炜铁，河北科技大学李艳，天津商业大学张坤生，华东理工大学夏建业，齐鲁工业大学邵秀芝，上海交通大学蒋群，华中农业大学陈振民，天津农学院范志华，郑州轻工业学院梁萌、杨雪鹏等也曾对教材建设提出了中肯的建议。韩培培、吕和鑫参加了统稿工作。崔相敢、夏

锋、李飞龙、胡春磊和申世刚等同学在成书过程中提供了大量帮助，在此一并表示感谢。还要特别感谢科学出版社刘畅老师的热心帮助。

虽然第四版的内容有较多更新，但是生物技术的发展非常迅速，许多新技术、新成果不断涌现，加上作者水平所限，书中若有不足之处，敬请赐教(E-mail: [jiashiru@tust.edu.cn](mailto:jiashiru@tust.edu.cn))。

贾士儒

2015年5月

# 目 录

## 第四版前言

第一章 绪论	1
1.1 生物反应工程研究的目的	1
1.2 生物反应工程学科的形成与发展现状	3
1.3 生物反应工程的主要内容	4
1.3.1 生物反应动力学	4
1.3.2 生物反应器及其操作	5
1.3.3 生物反应过程的放大与缩小	5
1.4 生物反应工程的学习方法	6
复习题	7
参考文献	7
第二章 生物反应工程的工程学基础	8
2.1 单位与因次	8
2.2 流体的物理性质	9
2.3 物料与热量衡算	15
2.4 物系的平衡关系	16
2.5 速率的概念	17
2.6 经济核算及优化的概念	17
复习题	18
参考文献	18
第三章 酶促反应动力学	19
3.1 酶促反应动力学的生物学基础	19
3.1.1 酶的基本概念	20
3.1.2 酶的稳定性与应用特点	22
3.1.3 酶的固定化技术	22
3.2 均相酶促反应动力学	25
3.2.1 均相酶促反应动力学基础	25
3.2.2 单底物酶促反应动力学	27
3.3 固定化酶促反应动力学	42
3.3.1 固定化酶促反应动力学基础	43
3.3.2 固定化酶促反应中的过程分析	45
3.4 酶的失活动力学	51
3.4.1 未反应时酶的热失活动力学	51

3.4.2 反应中酶的热失活动力学	53
3.5 多底物酶促反应动力学	55
3.5.1 双底物酶促反应	55
3.5.2 多底物酶促反应	57
3.6 非水介质中的酶促反应	70
3.6.1 双液相酶促反应	70
3.6.2 超临界相态下的酶促反应	73
复习题	75
参考文献	78
<b>第四章 微生物反应动力学</b>	<b>81</b>
4.1 微生物的基本概念	81
4.1.1 微生物的分类与命名	81
4.1.2 微生物的化学组成	82
4.1.3 生长特性	83
4.1.4 微生物反应的特点	84
4.1.5 影响微生物反应的环境因素	85
4.2 微生物反应过程的物量和能量衡算	87
4.2.1 微生物反应过程的物量衡算	87
4.2.2 微生物反应过程的得率系数	90
4.2.3 微生物反应过程的能量衡算	94
4.3 微生物反应动力学	98
4.3.1 细胞生长速率	99
4.3.2 细胞生长的非结构模型	100
4.3.3 基质消耗动力学	105
4.3.4 代谢产物的生成动力学	108
4.3.5 细胞死亡动力学	110
复习题	113
参考文献	115
<b>第五章 微生物反应器操作</b>	<b>116</b>
5.1 分批式操作	118
5.1.1 生长曲线	118
5.1.2 状态方程式	120
5.1.3 反复分批式培养	122
5.2 流加式操作	124
5.2.1 无反馈控制的流加式操作	125
5.2.2 有反馈控制的流加式操作	127
5.3 连续式操作	129
5.3.1 恒化器法连续操作	130

5.3.2 恒浊器培养·····	140
5.3.3 固定化微生物细胞的连续培养·····	140
5.3.4 连续培养中的杂菌污染与菌种变异·····	141
5.4 其他培养与操作方法·····	142
5.4.1 生物反应与分离耦合操作·····	142
5.4.2 基因工程菌的高密度培养·····	147
5.4.3 界面微生物培养·····	151
5.4.4 微生物的双液相发酵·····	155
5.4.5 加压下的微生物培养·····	158
复习题·····	160
参考文献·····	162
<b>第六章 动植物细胞培养</b> ·····	<b>165</b>
6.1 动物细胞培养·····	165
6.1.1 动物细胞培养的特性·····	165
6.1.2 动物细胞生长模型·····	168
6.1.3 动物细胞培养方法·····	169
6.1.4 动物细胞培养的应用·····	171
6.2 植物细胞培养·····	172
6.2.1 植物细胞培养的特性·····	172
6.2.2 植物细胞生长模型·····	174
6.2.3 植物细胞培养方法·····	177
6.2.4 植物细胞培养的应用·····	180
复习题·····	181
参考文献·····	182
<b>第七章 生物反应器中的传质过程</b> ·····	<b>184</b>
7.1 生物反应体系的流变学特性·····	184
7.1.1 流体的流变学特性·····	185
7.1.2 微生物培养液的流变学特性·····	186
7.2 流体力学分析方法·····	187
7.3 生物反应器中的传递过程·····	188
7.3.1 氧传递理论概述·····	189
7.3.2 细胞膜内的传质过程·····	191
7.4 体积传质系数的测定及其影响因素·····	192
7.4.1 体积传质系数的测定·····	192
7.4.2 影响 $k_L a$ 的因素·····	194
7.5 发酵系统中的氧传递·····	202
7.5.1 氧传递的并联模型·····	203
7.5.2 发酵系统中的氧衡算——串联模型·····	203



7.5.3 菌丝团(菌丝球)中氧的传递模型	204
7.6 溶氧方程与溶氧速率的调节	206
7.6.1 溶氧方程	206
7.6.2 单位溶解氧功耗	207
7.6.3 溶氧速率的调节	207
复习题	208
参考文献	209
<b>第八章 生物反应器</b>	<b>210</b>
8.1 生物反应器设计基础	210
8.1.1 生物反应器设计的特点与生物学基础	210
8.1.2 生物反应器中的混合	213
8.1.3 生物反应器中的传热	213
8.2 酶反应器	215
8.2.1 酶反应器及其操作参数	215
8.2.2 理想的酶反应器	218
8.2.3 CSTR型与CPFR型反应器性能的比较	220
8.3 通风发酵设备	226
8.3.1 通用式发酵罐	226
8.3.2 气升式和鼓泡式反应器	235
8.3.3 通风固态发酵设备	239
8.4 微藻培养光生物反应器	239
8.4.1 开放式培养系统	239
8.4.2 封闭式光生物反应器	241
8.4.3 光生物反应器光照系统与传递现象	243
8.5 生物反应器的比拟放大	245
8.5.1 生物反应器放大的目的及方法	245
8.5.2 通用式发酵罐的放大实例	247
复习题	249
参考文献	251
<b>第九章 生物反应工程进展</b>	<b>252</b>
9.1 质粒复制与表达的动力学	252
9.2 代谢工程	257
9.2.1 基本概念	257
9.2.2 代谢工程原理及理论基础	258
9.2.3 代谢通量分析	261
9.2.4 代谢控制分析	262
9.2.5 后基因组时代的代谢工程	263
9.3 系统生物学	264

---

9.3.1 系统生物学的研究框架 .....	265
9.3.2 系统生物学的研究平台 .....	266
9.3.3 网络相关系统生物学模型 .....	269
9.4 合成生物学 .....	273
9.4.1 合成生物学概念 .....	273
9.4.2 合成生物学的研究内容 .....	274
9.4.3 合成生物学的应用 .....	277
复习题 .....	279
参考文献 .....	279
复习题答案 .....	282
主要符号一览表 .....	297
主要名词汇总 .....	300

# 第一章 绪 论

**学习目的：**了解生物反应工程的学科定义、特点和历史沿革；明确学习生物反应工程课程的目的与关键点；认知生物反应工程的主要内容与学习方法。

生物反应工程（bioreaction engineering）是生物化学反应工程的简称，是一门以生物学、化学、工程学、计算机与信息技术等学科为基础，研究生物反应过程中带有共性的工程技术问题的交叉学科。生物反应工程以生化反应动力学为基础，将传递过程原理、设备工程学、过程动态学及最优化原理等化学工程学方法与生物过程方面的知识加以联系，以提高生物反应效率为目标，进行生物反应过程的分析与开发，生物反应器的设计和操作，以及过程优化控制等。生物反应工程在生物工业中起到举足轻重的作用，可以说，它是生物产品工业化的核心技术方法。

## 1.1 生物反应工程研究的目的

生物是指自然界中由活质构成并具有生长、发育、繁殖等能力的物体。动物、植物和微生物是自然界中具有生命的三大类生物。生物化学的主要任务是了解生物的化学组成和它们的化学活动。生物个体都会进行物质的能量代谢，使自己得以生长和发育，按照一定的遗传和变异规律进行繁衍与进化，人们将这种生物体内的代谢变化称为生物反应。另外，温度、pH、压力等外部环境因素会影响到微生物细胞个体的生长与代谢过程，这是微生物发酵过程所面临的实际状况，也是一种生物反应过程。还有生物酶催化生物反应过程中，在酶的催化下，一种或多种底物改变化学组成、性质和特征成为与原来不相同的另一种或多种物质的变化过程，也是生物反应。所以，生物反应是指创造适宜条件，利用生物体高效率产生人类所需的目的产物的过程。

生物反应过程与化学反应过程的本质区别在于有生物催化剂参与反应。由于生物催化剂的参与，生物反应过程具有一些特性。例如，与化学反应相比，生物反应是在比较温和的条件（常温、常压、pH 接近中性等）下进行的；反应速率有时比化学反应过程慢得多；反应的复杂性有时难以预估等。但是对反应过程做定量的、动力学方面的研究都是其要探讨的最基本的问题。

广义讲，自然界中生物体的新陈代谢和自我复制是生物最基本的特征，也是最基本的生命现象。这种生命现象，即生物反应现象可以说是无处不在（如植物或动物的生长，利用微生物生产有用产物，生物反应中酶促反应所起的关键作用等），这些现象的核心是生物催化反应，或者说是生物的生长、繁殖、形成产物、某种物质的减少或增加的过程。例如，微生物的生长繁殖，细胞个数的增加，以及其形态、大小的不断变化等。另外，由于不断发现新的生物物种，以及对生物反应机制的深入了解，生物反应系统变得更为复杂。

例如，酶分子在催化反应中会受到反应液中某种成分的诱导或抑制；微生物细胞由于环境因素的影响而出现自身的变异；某些微生物可以通过“气体通道”相互保持联系等。虽然这些复杂的生物反应过程有时还难以进行综合研究，但生物量或产物量在过程中的变化，都贯穿了反应“速率”这一核心内容。

狭义讲，生物反应过程是指将实验室的成果经放大成为可工业化生产的工艺过程，实现工业化生产过程的高效率运转，或者说是提高生产过程效率。针对一个生物反应过程，可以利用(1-1)式表示为

$$\text{生物反应过程效率} = \frac{\text{产物量}}{\text{生产时间} \times \text{消耗的人、财、物等成本}} \quad (1-1)$$

这就是说，以微生物反应过程为例，就是提高单位时间微生物细胞生成量，或产物生成量。确保反应过程效率的最大化，是生化工程师最为关心的问题。

生物反应过程研究的目的是提供适宜的动力学速率方程，以描述相应微生物(或酶、动植物等)反应体系，确定这些方程在设计方面的用途，规划实验室的实验，决定动力学方程所需的速率常数。从生物反应器的设计和操作看，有必要研究生物反应速率和与之相关影响因素之间的定量与定性关系。针对一个具体的生物反应过程，(1-1)式也可以表示为

$$\text{反应速率} = f(\text{操作参数, 如温度、pH、溶解氧浓度、压力、动力、培养基组成及其浓度等}) \quad (1-2)$$

人们关心的是如何获得这一反应速率的最大值。

一般生物反应过程可用图 1-1 所示的流程示意图表示。可以看出，虽然实际的工业工程过程要复杂得多，但从图中总可以将其分为上游、中游和下游三个阶段。上游主要指原料处理与培养基制备，包括种子的制备；中游是利用生物反应获得目的产物的过程；下游指目的产物的提取与精制。一般认为，生物反应过程的核心是在生物反应器中如何利用生物催化剂高效率地进行目的产物的生产。

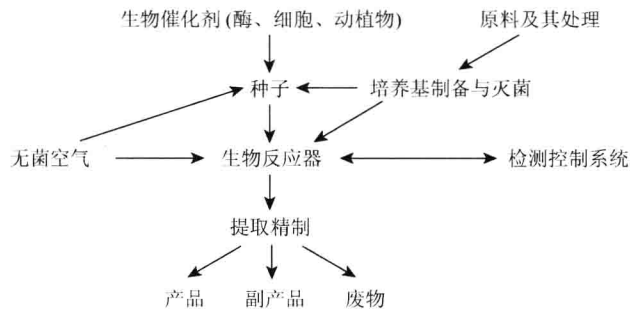


图 1-1 一般生物反应过程流程示意图

针对上述过程，应用微生物学家的任务是确定专门用途的微生物品种、菌株及培养基的组成。生化工程学家的任务是设计一个经济上合理的过程，包括：培养基配制与灭菌、无菌空气的制备、菌种的扩大培养、过程设计、反应器设计与控制、产品回收与分离(包括废水处理)等。传统上，这些操作的设计基础是质量传递、热量传递、动量传递和生化反应动力学(即三传一反)。当今，随着系统生物学和合成生物学的出现，以及化学工程

方法的进步,一些新的工程方面的理论丰富了生物反应工程的内容。

如今利用系统生物学、合成生物学方法改造微生物可以提高目的产物(蛋白质或其他物质)的产率,但在工业生产中仍离不开对这些“工程菌株”的动力学描述。

## 1.2 生物反应工程学科的形成与发展现状

生物反应工程学科是随着生物技术的发展而逐步形成的。史前,人们还不知道什么是酶或微生物时,就已利用它们进行有用物质生产了。例如,美国学者研究认为,新石器早期中国已有稻米、山楂果和野葡萄的发酵物出现,并认为 9000 年前中国的酒多为小米或水果酿造。4000~4200 年前的龙山文化便已有酒具出现。公元前 200 年,我国人民就已掌握了酱油和食醋的酿造技术。生产过程中使用的容器就是最简单、最原始的生物反应器,产物生成过程就是利用生物反应的过程。在我国最早的诗集《诗经》中就提到采用厌氧(发酵的方法)进行亚麻浸渍处理。公元 10 年有了天花的活疫苗。很长一段历史过程中,人们虽然已经知道怎样利用生物反应,如提高酒类等发酵制品的风味及质量等,但仍没有认识到其与生物的作用有关。

1857 年巴斯德(Pasteur)首次证明乙醇发酵是由酵母引起的,而酵母是活的细胞。随着微生物分离、纯化、培养技术的逐步确立,开创了人类控制微生物反应的新时期。第一次世界大战后,尤其是第二次世界大战期间,深层培养技术、无菌空气制备技术的建立,促进了生物制品,特别是青霉素的大规模工业化生产,这是化学工程工作者积极参与的结果。同时,意味着微生物与化工两大学科相交叉的新学科——生物化学工程诞生了。

随着生物工程技术的发展,对生物反应过程的研究更为深入,培养操作过程的控制更为合理,新型生物反应器不断出现。与此同时,一些新理论、新技术不断涌现,如固定化技术、基因工程技术、生物信息技术等。这些新理论、新技术推动了生物化学工程学科的发展,促使生物反应工程这一新的学科分支从生物化学工程领域中产生。

早在 1971 年英国学者巴特金森(Batkinson)首次提出生化反应工程这一术语,1975 年作为生化工程领域先驱之一的日本学者合叶修一等出版了关于生化动力学方面的专著《生物化学工程——反应动力学》;1979 年日本学者山根恒夫编著了《生物反应工程》一书;1985 年德国学者许盖特(Schugerl)出版了《生物反应工程》专著;1993 年日本学者川濑义矩出版了《生物反应工程基础》一书;1994 年丹麦学者尼尔森(Nielsen)等编著了《生物反应工程原理》一书。1990 年天津科技大学首次在国内出版《生物反应工程原理》以来,华东理工大学、北京化工大学、浙江大学、江南大学、清华大学等高校先后出版了多部相关书籍。

当前,生物技术的发展已影响到工农业、医学卫生、食品、能源、环保等各个领域,成为确保人类生活可持续发展的主要方法(或手段)之一。当然,它也给生物反应工程学科的发展提供了机遇。例如,代谢工程学科,是 20 世纪 90 年代分子生物学与生物反应工程技术不断发展、融合的结果。随着人类基因组计划的完成,后基因组计划的进行,各种组学,如基因组学、蛋白质组学、脂质组学等,为人们所重视,人们已经认识到细胞完整性的重要性。如果生物反应现象仅是通过物理学家或化学家用机械的语言、化学的语言、

物理的语言来描述,一定是将生物反应分解至分子,或更小的单位,然后再以此为基础把生物现象简化为化学过程或物理过程,这种将生物现象简化的方法,无疑将抛弃生物反应的本质特征。另外,由于决定生物生命的最小单位是细胞,因此,细胞个体之间的相互影响也是利用生物过程获得目的产物的技术人员不得回避的问题,但是,以往由于多种原因,无法开展相关的研究。今天,人们能够利用现代分析方法和生物信息学方法,深入了解细胞生长繁殖及其基因转录、表达和代谢物合成的规律。但是,在一个实际的微生物发酵过程中,外界条件的变化会影响到这些规律并使之发生变化。因此,生物反应工程研究越来越要求与细胞水平及分子水平的研究相结合。另外,细胞与细胞之间通过信号物质对细胞进行调控,这种相互影响或调控影响的强弱和时间的长短也会影响到细胞表达的效率。当然,也给生物反应工程技术带来新的机遇与挑战。

## 1.3 生物反应工程的主要内容

日本学者山根恒夫认为,生物反应过程可分为废水的生物处理过程、微生物反应过程和酶促反应过程。第一种反应过程是生态系统水平的生物反应过程,涉及多种底物和产物及多种微生物,并且反应速率相对慢。微生物反应过程,包括单一种类微生物细胞群体的反应系统和多种微生物细胞的混合反应。一般发酵工业深层培养中多为单一细胞群体,目的产物单一且明确,反应速率较快。传统白酒发酵是典型的多种微生物细胞的混合反应过程,反应系统复杂,反应速率较慢。酶促反应过程相对简单,底物和产物的数量少,反应速率较快。但是,从本质讲,上述反应都是化学反应,都伴随生物细胞(或酶)的生长繁殖(或变化),以及底物或基质和目的产物浓度的相应变化。

本书试图通过生物反应过程分析和生物反应器选型与设计,阐明酶促反应过程和细胞反应过程的动力学规律。同时,以基本生物反应器为基础,通过例题,讨论了进行生物反应器设计与分析的基本原理和方法。另外,介绍了生物反应工程领域的新进展。如果换一个角度考察生物反应工程的主要内容,可分为生物反应动力学、生物反应器及生物反应过程的放大与缩小。

### 1.3.1 生物反应动力学

生物反应动力学(bioreaction kinetics)主要研究生物反应速率和各种影响因素对反应速率的影响。由于生物的多样性,带来了生物反应过程的复杂性,进而给生物反应动力学带来多样性。这里重点介绍:①酶促反应动力学的特点、均相和多相系统酶促反应动力学及酶的失活动力学;②微生物反应过程的质量与物量衡算和发酵动力学;③动植物细胞反应特性及其反应动力学等。

采用工业生物反应器进行生物反应,伴随有物理现象发生。生物反应从本质讲是在分子水平上进行的。针对微生物发酵过程而言,常常将细胞视为单一组分,但由于胞外的环境因素的变化,胞内的生化反应势必会发生变化。另外,有些生物反应过程中存在气液两相或气液固三相,这时,有的生物反应是在界面上进行的,如蓝色犁头霉(*Absidia coerulea*)

甾体  $11\beta$ -羟基化反应,就是在两相界面上进行的。一般,生物反应速率的定义为转化量/(单位时间 $\times$ 单位反应容积);在界面上进行的生物反应为转化量/(单位时间 $\times$ 单位反应界面)。

生物反应均会受到一些物理(如传质或传热)过程的影响。比较典型的传质过程有好氧发酵过程中的氧的传递,其常常与生物反应交织在一起,并影响生物反应速率。因此,当一生物反应过程存在传质与反应双重影响时,有必要明确这一过程为传质速率所控制,还是为反应速率所控制。

另外,通过对系统(细胞)内各组分之间的相互影响,如基因转录过程及其动力学变化、翻译过程及其动力学变化及蛋白质之间的相互影响,在酶促反应中包括受体-代谢物之间的相互作用等的定量分析,来定量分析整体细胞的功能。同时,有必要考虑到细胞个性化的影响。这些都会给工业生物反应过程带来新的机遇与挑战。

### 1.3.2 生物反应器及其操作

生物反应器(bioreactor)是使生物技术转化为产品和生产力的关键设备,其在生物过程中处于中心地位。使用高效率生物反应器的目的是提高产品生成速率,减少有关辅助设备,降低生产成本,获得尽可能大的经济效益。

虽然已开发多种形式的生物反应器,但由于生物反应的复杂性,加上外界的影响及相关理论的不完善,目前,生物反应器的形式还不能完全适应生物反应过程多样性的需要。与化学反应器相比,生物反应器的生产效率较低,反应液中的产物浓度低。为了解生物反应器的基本原理,这里重点介绍:①生物反应体系中的流变学特性、氧的传递与微生物呼吸、体积溶氧系数及相关因素、溶氧方程及溶氧速率的调节;②酶反应器及其设计、机械搅拌式发酵罐及其设计、气升式生物反应器设计、生物废水处理设备及动植物细胞培养用反应器等;③分批式、流加式和连续式操作,以及动植物细胞培养技术等。

一个新的生物反应过程的开发,最初阶段是发现与认识新的生物反应,然后才进入工程阶段。在工程阶段中,开发工作者首先遇到的是生物反应器的选型问题,即选择什么形式的生物反应器来进行这一特定的生物反应。确定选型后,进入操作条件的选择和反应器的工程设计,这时就需要生物反应规律与传递(传质、传热等)规律相结合来解决。

### 1.3.3 生物反应过程的放大与缩小

生物反应工程研究的对象是工业规模的生物反应过程。当需要研究工业生产中生物反应速率与影响因素的关系时,不能简单地通过生产上使用的生物反应器确定它们之间的关系,因为这样的研究成本将十分昂贵。此时,可以根据生产实际,在实验室中使用小型反应器来模拟生产过程,以进行深入研究。这就是生物反应过程的缩小。尽管,生产上的生物反应要复杂得多,但是实验室获得的结果,对于实际生产还是具有重要的指导意义。

工业生物反应器中,总存在一定程度的物料返混或不均一性,并且生物反应器体积越大,这种现象可能越显著,使得将实验室的结果放大到实际生产(放大过程)难以顺利进行。反应动力学方程中的参数(如浓度、温度、反应时间等),对于实验室过程来讲是一

些简单的物理量。但在实际生产上,这些简单的物理量也变得复杂了。对于过程放大来讲,同样需要生物反应工程理论指导。

## 1.4 生物反应工程的学习方法

由于生物反应过程的复杂性,生物反应工程的研究方法从直接将化学工程方法应用于生物反应过程的初级阶段,过渡到微观反应与宏观现象相联系的动态过程研究阶段,发展到如今利用代谢工程与系统生物学等理论、观点与方法,从微观本质分析反应的机制,结合宏观参数的优化,确立生物反应器的操作方式和生物反应过程调控机制。

当人们研究一个生物反应过程时,恐怕首先想到的是研究宏观因素对生物反应过程是否有影响。因此,用什么标准来判别这种影响?这种影响的程度有多大?这些影响是否有利?以上这些是所面临的一系列问题。因此,学习生物反应工程理论,有必要注意以下几点。

### (1) 探讨各种类型生物反应的内在规律

虽然生物反应是千变万化、错综复杂的,但总有一定的规律性并表现出一定的类型特征,要善于抓住它的类型特征,寻找、挖掘各种影响因素及其相关性。这是学习生物反应工程课程要严格遵循的思路。

### (2) 从概念上注意与相关学科的区别

例如,生物反应工程中的动力学与生物学的动力学有本质的区别,生物学上进行生物反应的研究侧重于反应的历程与机制的研究,而生物反应工程的研究则着重于生物反应速率规律的定性与定量的描述。

### (3) 要全面、深入地看待问题

由于生物现象的复杂性,考察不同的对象,应注意方法与尺度,特别要注意全面地看待问题,否则,会导致概念上的混淆和模糊。例如,利用包埋法固定化酶进行催化反应时,由于催化反应是在固定化酶颗粒的内部进行的,颗粒内部的底物浓度和宏观液相中的底物浓度并非同一数值。因此,就要想办法将颗粒内部的底物浓度,通过一定的方式,利用宏观液相中的底物浓度来表示。这时的反应动力学就表征了包括传递过程在内的反应速率,称为宏观动力学。其与微观动力学的不同之处在于它是以催化剂颗粒作为考察的对象。

### (4) 确立评价生物反应过程的标准

研究各种因素对生物反应工程中反应速率的影响并确定其利弊,必须首先确定评价反应结果优劣的标准。通常评价生物反应结果的标准有反应周期、反应类型、转化率或收率等。不能简单地为了提高转化率或收率,延长反应时间,同样,也不能为缩短反应时间,不考虑转化率或收率。

全国有上百所高等院校设置了生物工程或生物技术本科专业。同时,绝大多数工科专业都开设了生物反应工程课程。但是,工科院校中普遍存在的学生“工程能力”弱化的现象非常严重。因此,如何从一具体的生物反应过程,有针对性地从生物的反应的可行性、稳定性、可持续性、可量化性、可标准化、经济性及效率的角度,提高学生的



“工程思维能力”是本课程教学中应重点强调的。

(贾士儒, jiashiru@tust.edu.cn)

## 复 习 题

1. 什么是生物反应工程、生化工程和生物技术?
2. 比较酶、微生物和动植物等的生物反应过程的特点。
3. 生物反应工程研究的主要内容是什么?
4. 生物反应工程的研究方法有哪些?
5. 解释生物反应工程在生物技术中的作用。
6. 为什么说代谢工程是建立在生物反应工程与分子生物学基础之上的?
7. 何为系统生物学和合成生物学?
8. 简述生物反应工程的发展史。
9. 如何理解加强“工程思维能力”的重要性?
10. 为什么在分子生物学渗入各生物学科领域的同时, 工程思维也成为当今从事生物工程工作人员共同关注的话题?

## 参 考 文 献

- 曹竹安, 陈坚. 2011. 生物反应工程. 北京: 化学工业出版社
- 岑沛林, 关怡新, 林建平. 2005. 生物反应工程. 北京: 高等教育出版社
- 贾士儒. 1990. 生物反应工程原理. 天津: 南开大学出版社
- 贾士儒. 2008. 生物反应工程原理. 3 版. 北京: 科学出版社
- 李振刚. 2003. 现代分子生物学论纲. 天津: 天津科学出版社
- 戚以政, 汪叔雄. 1998. 生化反应动力学与反应器. 北京: 化学工业出版社
- 戚以政, 汪叔雄. 2007. 生化反应动力学与反应器. 3 版. 北京: 化学工业出版社
- 戚以政, 夏杰. 2004. 生物反应工程. 北京: 化学工业出版社
- 山根恒夫. 2006. 生物反应工程. 3 版. 邢新会, 译. 北京: 化学工业出版社
- 俞俊棠, 唐孝宣, 邬行彦, 李友荣, 金青萍. 2003. 新编生物工艺学. 北京: 化学工业出版社
- 张嗣良, 储炬. 2003. 多尺度微生物过程优化. 北京: 化学工业出版社
- 川濑义矩. 1993. 生物反应工学の基礎. 東京: 化学工業社株式会社
- 合葉修一, 永井史郎. 1975. 生物化学工程——反应速度論. 東京: 科学技術社
- Renneberg R, Süßbier D. 2009. 生物技术入门. 杨毅, 陈慧, 王健美, 等译. 北京: 科学出版社
- Shuler M L, Kargi F. 2008. 生物过程工程: 基本概念. 2 版. 陈涛, 赵学明, 等译. 北京: 化学工业出版社
- Stephanopoulos G N, Aristidou A A, Nielsen J. 1998. Metabolic engineering-Principles and methodologies. Waltham: Academic Press
- Viiiladsen J, Nielsen J, Liden G. 2011. Bioreaction engineering principles (3rd Edition) 国外化学经典教材系列(影印版). 北京: 科学出版社