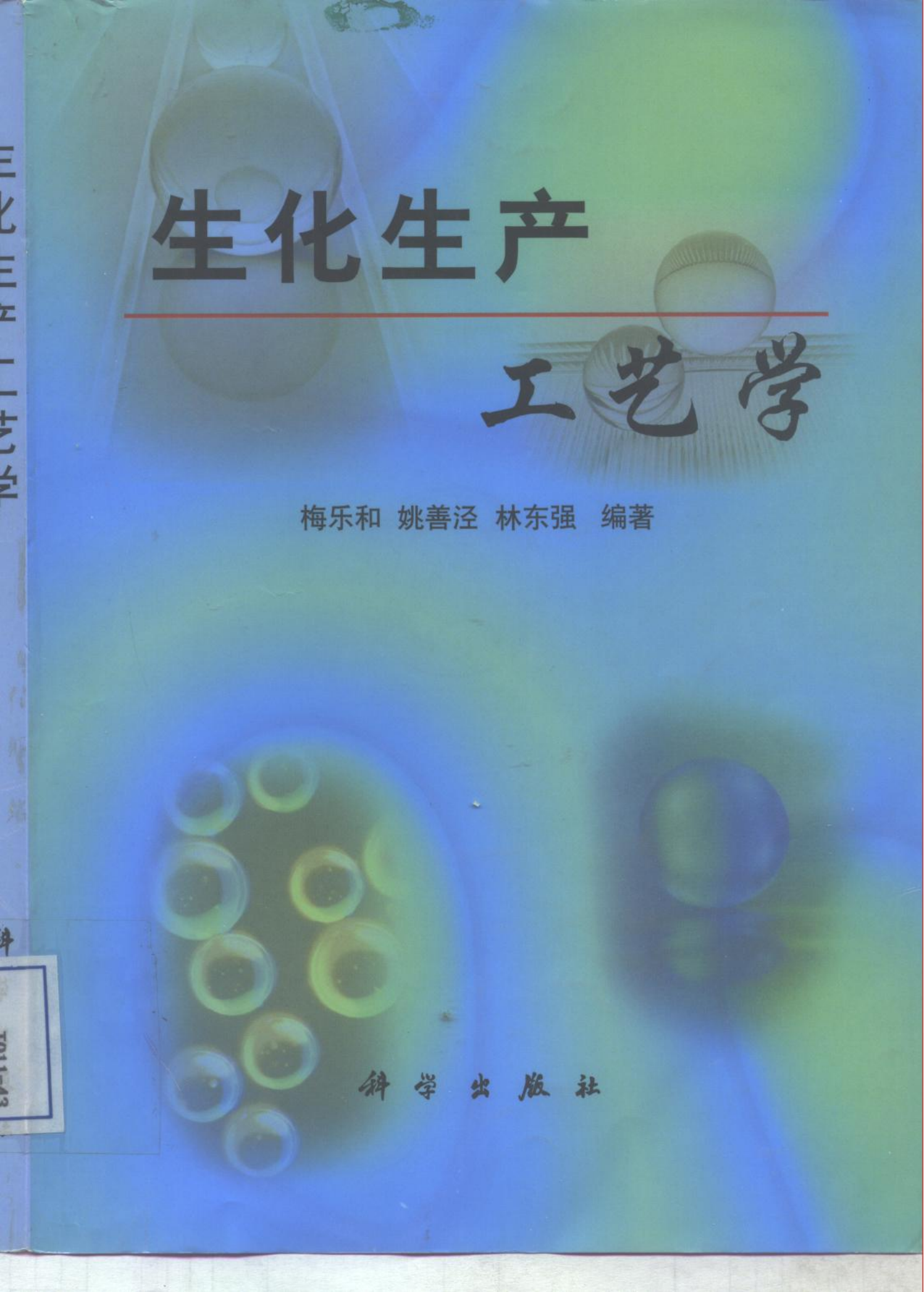




生化生产

工艺学

梅乐和 姚善泾 林东强 编著

科学出版社

三
化
三
五
二
艺
学

年

T011-43

生化生产工艺学

梅乐和 姚善泾 林东强 编著

科学出版社

1999

内 容 简 介

本书以生物产品的生产为主线安排各章节内容,系统地介绍了生化生产过程的工艺原理和生产技术。包括工业微生物基础、淀粉制糖工艺、培养基配制和灭菌、无菌空气的制备、培养过程中氧的供需和传递、生物反应器、发酵工艺控制、发酵染菌的分析和防治、动植物细胞大规模培养、生化产品的分离和纯化、发酵工厂生产工艺设计基础和生化生产工艺实例等内容。

本书可供高等院校生物化工、发酵工程、食品、生物、制药等专业作为教材使用,也可供与生化生产有关的科研、设计和工厂的工程技术人员使用。

图书在版编目(CIP)数据

生化生产工艺学/梅乐和等编著.-北京:科学出版社,1999.8

ISBN 7-03-007344-4

I.生… II.梅… III.生物化学-化工过程 IV.TQ110.3

中国版本图书馆CIP数据核字(1999)第04636号

3/15 69

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号
邮政编码:100717

新蕾印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

1999年8月第 一 版 开本:787×1092 1/16
1999年8月第一次印刷 印张:20 3/4
印数:1—2 000 字数:474 000

定价:38.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈北燕〉)

前 言

现代生物技术的发展迫切要求将实验室成果尽快地、成功地实现工业化，并为人类的生活和健康服务。但是由于众多原因，许多成果始终不能走出实验室大门。生物化工学科就是在这个背景下应运而生的。它在理论上为传统发酵工业、传统医药工业的改造及新兴的生物技术工业提供了高效率的生物反应器、新型分离技术和介质以及现代的工程装备技术、生产设备单元化、工艺过程最优化、在线控制自动化、系统综合设计等工程概念，在实践上对生物技术产业化起着重要的作用。而工艺学在理论知识和生产实际过程中起到了桥梁的作用。

自浙江大学 1986 年在化工系设立生物化工专业以来，“生化生产工艺学”一直是生物化工专业本科生的专业课。为了满足教学、科研和生产的需要，我们在 1989 年编写的《生化生产工艺学》讲义基础上，结合几年来的教学体会，对原讲义进行了改编，经过多次修改、增删后形成了今天出版的《生化生产工艺学》一书。本书在编排上结合生化生产过程的工艺原理和特点，以生物产品的生产为主线安排各章节的内容，系统地介绍了生化生产过程的工艺原理和生产技术，并力求反映近年来生化生产过程技术的新理论和新进展，避免了过去同类型教材在内容上与微生物学、生物化学、化工原理、生物化学反应工程、生物分离工程及生物过程控制工程等课程的重复。本书内容上包括了工业微生物基础、淀粉制糖工艺、培养基配制和灭菌、无菌空气的制备、培养过程中氧的供需和传递、生物反应器、发酵工艺控制、发酵染菌的分析和防治、动植物细胞大规模培养、生化产品的分离和纯化等各个生产单元，侧重于发酵生产工艺，并介绍发酵工厂生产工艺设计的基础和典型生化生产工艺分析。

本书由梅乐和、姚善泾和林东强共同编写，由于编者学识水平有限，书中难免会有错误或不妥之处，恳请读者不吝赐教，提出宝贵意见。

编 著 者

1998 年于西子湖畔求是园

目 录

前言	
第一章 绪论	1
第二章 工业微生物基础	5
2.1 微生物的特点	5
2.2 常见的工业微生物	6
2.2.1 细菌	6
2.2.2 放线菌	7
2.2.3 霉菌	8
2.2.4 酵母	10
2.2.5 噬菌体	11
2.3 工业微生物菌种的分离和选育	12
2.3.1 微生物菌种的分离	12
2.3.2 诱变育种	14
2.4 工业微生物菌种的改良	17
2.4.1 原生质体技术	18
2.4.2 体外重组 DNA 技术	19
2.5 工业微生物菌种的保藏	21
2.5.1 斜面保藏法和穿刺保藏法	21
2.5.2 干燥保藏法	22
2.5.3 悬液保藏法	22
2.5.4 冷冻干燥保藏法	22
2.5.5 液氮保藏法	23
2.5.6 低温保藏法	23
2.6 工业微生物菌种的扩大培养	24
2.6.1 微生物的培养方法	24
2.6.2 菌种的扩大培养	24
第三章 培养基	27
3.1 微生物细胞的化学组成及胞外代谢产物	27
3.1.1 微生物细胞的化学组成	27
3.1.2 微生物胞外代谢产物	28
3.2 微生物的营养物质和营养类型	30
3.2.1 微生物的营养物质	30
3.2.2 微生物的营养类型	31
3.3 培养基的分类	32

3.4 培养基的选择和配制原则·····	33
3.4.1 培养基的选择·····	33
3.4.2 培养基的配制原则·····	34
3.4.3 培养基配制中各成分的定量方法·····	35
3.5 用于工业发酵的培养基·····	37
3.6 最佳培养基组成的确定·····	43
第四章 淀粉制糖工艺·····	45
4.1 淀粉水解糖的制备方法·····	46
4.1.1 酸解法·····	46
4.1.2 酶解法·····	46
4.1.3 酸酶结合法·····	47
4.2 淀粉酸水解工艺·····	47
4.2.1 酸水解法原理·····	47
4.2.2 酸水解工艺·····	52
4.3 酶解法制糖工艺·····	58
4.3.1 淀粉酶的水解作用·····	58
4.3.2 淀粉液化的条件及液化程度的控制·····	58
4.3.3 低压蒸汽喷射液化工艺及条件·····	63
4.4 糖化·····	66
4.4.1 糖化酶的水解作用·····	66
4.4.2 糖化工艺条件及控制·····	67
第五章 培养基的灭菌·····	69
5.1 灭菌的原理和方法·····	69
5.2 培养基的灭菌·····	71
5.3 湿热灭菌原理和影响灭菌的因素·····	73
5.3.1 灭菌动力学·····	73
5.3.2 灭菌的温度和时间·····	75
5.3.3 影响灭菌的因素·····	78
5.4 间歇灭菌·····	81
5.4.1 间歇灭菌·····	81
5.4.2 间歇灭菌的计算·····	81
5.4.3 间歇灭菌的操作·····	86
5.5 连续灭菌·····	87
5.5.1 培养基的连续灭菌·····	87
5.5.2 连续灭菌的基本流程·····	87
5.6 间歇灭菌与连续灭菌的比较·····	89
第六章 空气灭菌·····	91
6.1 空气灭菌的要求和方法·····	91
6.1.1 空气中的微生物种类及其分布·····	91

6.1.2 空气灭菌的要求和方法	92
6.2 空气过滤除菌流程	94
6.2.1 对空气过滤除菌流程的要求	94
6.2.2 空气除菌流程的分析	94
6.3 空气的预处理	97
6.3.1 提高压缩前空气的洁净度	97
6.3.2 空气压缩和压缩空气的冷却	98
6.3.3 压缩空气的除水除油	98
6.3.4 空气的加热和贮气罐	102
6.4 空气的过滤除菌原理和介质	103
6.4.1 空气过滤除菌原理	103
6.4.2 空气过滤除菌的介质	108
6.4.3 提高过滤除菌效率的措施	109
第七章 氧的供需与传递	111
7.1 细胞对氧的需求	111
7.2 培养过程中氧的传质理论	116
7.2.1 气—液相间的氧传递	118
7.2.2 液—固相间的氧传递	119
7.2.3 细胞团内的氧传递	120
7.2.4 氧传递速率与细胞呼吸的关系	120
7.2.5 氧传递系数的关联	121
7.3 溶解氧的测定方法	123
7.3.1 化学法	123
7.3.2 极谱法	123
7.3.3 复膜氧电极法	124
7.3.4 压力法	125
7.4 氧传递系数的测定	126
7.4.1 亚硫酸盐氧化法	126
7.4.2 取样极谱法	126
7.4.3 物料衡算法	127
7.4.4 动态法	127
7.4.5 排气法	128
7.4.6 复膜电极测定 K_{La}	128
7.5 影响氧传递速率的主要因素	129
7.5.1 溶液的性质对氧的溶解度的影响	129
7.5.2 气液比表面积	131
7.5.3 影响氧传递系数的一些因素	133
7.6 控制溶氧的工艺手段	135
第八章 生物反应器	139

8.1 生物反应器设计的目标和原则	140
8.2 生物反应器的分类	141
8.3 微生物细胞反应器	142
8.3.1 机械搅拌型微生物细胞生物反应器(通用型)	142
8.3.1.1 反应器结构和功能	142
8.3.1.2 反应器的搅拌功率	145
8.3.2 机械搅拌自吸式反应器	149
8.3.3 气升式环流反应器	150
8.3.4 高位塔式生物反应器	151
8.3.5 基因工程菌生物反应器	152
8.4 生物反应器的放大	152
8.4.1 经验放大法	152
8.4.2 其他放大方法	156
第九章 发酵染菌及其防治	159
9.1 发酵染菌的分析	159
9.1.1 种子培养和发酵的异常现象	159
9.1.2 染菌的检查、判断	160
9.1.3 发酵染菌原因	162
9.1.4 发酵染菌的分析	163
9.2 染菌对发酵的影响	164
9.3 杂菌染菌的挽救或处理	165
9.4 菌种退化及其防治	166
9.4.1 菌种退化的原因	166
9.4.2 菌种退化的防治	167
9.5 杂菌染菌的途径和防治	168
9.5.1 种子带菌及其防治	168
9.5.2 空气带菌及其防治	168
9.5.3 设备的渗漏或“死角”造成的染菌及其防治	168
9.5.4 培养基灭菌不彻底导致的染菌	171
9.5.5 噬菌体染菌及其防治	172
第十章 发酵过程的工艺控制	175
10.1 微生物发酵的动力学	175
10.1.1 分批培养	175
10.1.2 微生物分批培养生长速度的动力学方程	178
10.1.3 分批培养时微生物细胞的生长与产物形成的动力学	180
10.2 补料分批培养	181
10.2.1 补料分批培养的类型	181
10.2.2 补料分批培养的动力学	181
10.2.3 补料分批培养的优点	184

10.3 连续培养	184
10.4 发酵工艺控制最优化	185
10.5 温度对发酵过程的影响及其控制	186
10.5.1 温度对微生物细胞的生长和发酵代谢产物的影响	186
10.5.2 发酵热	187
10.5.3 发酵过程温度的控制和最适温度的选择	189
10.6 pH 值对发酵过程的影响和控制	190
10.6.1 pH 值对发酵过程的影响	190
10.6.2 发酵过程中 pH 值的变化情况	191
10.6.3 发酵过程中 pH 值的控制	192
10.7 泡沫对发酵过程的影响和控制	193
10.7.1 发酵过程中泡沫的产生及其对发酵过程的影响	193
10.7.2 发酵过程中泡沫的消除和控制	194
10.8 流加补料的控制	201
第十一章 动物细胞的大规模培养	204
11.1 动物细胞培养基	204
11.1.1 动物细胞培养的环境	204
11.1.2 培养基的组成	205
11.1.3 常用的合成培养基	206
11.2 动物细胞培养方法	209
11.2.1 悬浮培养	209
11.2.2 贴壁培养	210
11.2.3 固定化培养	210
11.3 动物细胞培养生物反应器	211
11.3.1 气升式细胞培养生物反应器	211
11.3.2 中空纤维管生物反应器	213
11.3.3 通气搅拌生物反应器	213
11.3.4 流化床生物反应器	216
11.3.5 无泡沫搅拌生物反应器	217
11.4 动物细胞培养技术	217
11.5 动物细胞大规模培养工艺	223
第十二章 植物细胞的大规模培养	224
12.1 植物细胞培养基	224
12.1.1 植物细胞培养基的组成	224
12.1.2 植物细胞培养基的制备	226
12.2 植物细胞培养方法	226
12.3 植物细胞的大规模培养技术	227
12.3.1 植物细胞的大规模悬浮培养	227
12.3.2 植物细胞或原生质体的固定化培养	230

12.3.2.1 植物细胞的固定化	230
12.3.2.2 原生质体的固定化	231
12.3.3 植物细胞培养方式	231
12.4 影响植物细胞培养的因素	233
12.5 植物细胞培养反应器	234
第十三章 生物物质分离与纯化	238
13.1 培养液的预处理	240
13.2 培养液的固液分离	240
13.3 细胞的破碎	242
13.4 生物物质的分离纯化方法	243
13.5 生物分离工艺介绍	246
13.6 动物细胞培养的下游过程	256
13.6.1 动物细胞培养产物蛋白的分离纯化	256
13.6.2 病毒的分离纯化	257
13.7 基因工程产物的分离纯化工艺设计	258
第十四章 生化生产工艺设计基础	262
14.1 生产工艺流程设计	262
14.2 工艺计算	268
14.2.1 物料平衡计算	268
14.2.1.1 物料平衡计算的基础、方法和步骤	268
14.2.1.2 计算实例——年产万吨味精工厂的物料平衡计算	269
14.2.2 热量衡算	275
14.2.3 过程水的衡算	287
14.2.4 无菌空气消耗量的计算	289
14.2.5 设备工艺设计及设备的选型	292
第十五章 生化生产工艺实例简介	295
15.1 抗生素的生产工艺	295
15.1.1 抗生素概述	295
15.1.2 抗生素的生产工艺	299
15.1.3 青霉素的生产工艺	299
15.2 微生物酶制剂的生产工艺	302
15.2.1 微生物酶制剂的种类、来源和用途	302
15.2.2 微生物酶制剂的生产工艺	303
15.2.3 ASI398 中性蛋白酶的生产工艺	303
15.3 氨基酸发酵生产工艺	307
15.3.1 氨基酸的来源和用途概述	307
15.3.2 氨基酸发酵的工艺控制	308
15.3.3 谷氨酸的生产工艺流程	309
15.4 有机酸发酵生产工艺	310

15.4.1 有机酸的来源与用途概述	310
15.4.2 衣康酸的发酵生产工艺	311
15.5 多糖发酵生产工艺	312
15.6 类胡萝卜素发酵生产工艺	314
15.7 维生素 B ₂ (核黄素)发酵生产工艺	315
15.8 丙酮丁醇发酵生产工艺	316
15.9 葡萄酒酿造生产工艺	318
参考文献	320

第一章 绪 论

生物技术是带动 21 世纪经济发展的关键技术之一，它在化工、医药卫生、农林牧渔、轻工食品、能源和环境等领域都将发挥重要作用。它促进了传统产业的改造和新兴产业的形成，将对人类社会产生深远的影响。

生物技术的源流可以追溯到公元前的酿造技术。这种原始的生物技术一直持续了 4 000 多年，直到上世纪法国微生物学家巴斯德揭示了发酵原理，从而为发酵技术的发展提供了理论基础。到了 20 世纪初，在工业生产中首先采用大规模细菌培养技术的是化工原料丙酮丁醇的发酵。50 年代在抗生素工业的带动下，发酵工业和酶制剂工业兴起，发酵技术和酶技术被广泛用于医药、食品、化工、制革和农产品加工等产业部门。70 年代初开始，分子生物学的某些突破使人们能够分离基因，并在体外进行重组，从而迎来了生物技术的新时代。因此，可以说生物技术是在分子生物学和细胞生物学基础上结合现代工程学的方法和原理而发展起来的一门综合性科学技术。

1. 国内外生物技术及其产业的发展现状

随着分子生物学的突破而诞生的基因操作技术、细胞融合技术等赋予了生物技术新的生命力，引起了科技界和企业界的高度重视并进行巨额投入。从世界范围的发展情况来看，生物技术已成为发达国家科技竞争的热点，美国、日本、欧洲等主要的发达国家和地区竞相开展生物技术的研究和开发工作，许多国家纷纷建立了独立的政府机构，成立了一系列的生物技术研究组织，制定了 2000 年的发展规划，并正在制定 2010 年或 2020 年的中长期发展规划，在政策、资金上给予大量的支持。同时这些国家的企业界也纷纷投入巨资进行生物技术的开发研究，并取得了一系列重大成果，从而促使生物技术产业化得到迅速发展，成功开发了诸如促红细胞生成素（EPO）、粒细胞集落刺激因子（G-CSF）等一批基因工程药物，占领了世界市场，取得了巨大的经济效益，使得这些国家在世界生物技术产业化方面占有绝对的优势。

我国是最早利用生物技术的国家之一。最近 10 年来传统生物技术得到了迅速发展，已经成为世界发酵产品市场的重要竞争者，多种发酵产品的生产和出口剧增，柠檬酸的生产工艺和技术已进入世界先进行列，产量居世界首位；谷氨酸和赖氨酸的生产工艺和技术水平、产量也已有一定的优势。与此同时，现代生物技术的研究和开发也取得了丰硕的成果，我国首创的两系杂交水稻已推广种植 200 万亩，平均单产提高 10% 以上；植物转基因技术获得成功；重组联合共生固氮菌、防病工程菌开始大面积田间实验；试管牛羊、转基因鱼已进入中间试验，动物生物反应器取得了可喜进展；已有四种基因工程药物获准投放市场；抗体工程已取得多项成果并开始在临床上应用；某些基因治疗达到了国际水平；人胰岛素、人尿激酶素、葡萄糖异构酶、凝乳酶的蛋白质工程已达到世界水平。但从总体上看，无论是对传统生物技术产业的改造或是对现代生物技术的研究、开发及产业化，在我国都还是处于起步阶段，与发达国家相比还存在很大的差距。

生物技术的产生和发展涉及许多学科，包括生物化学、分子生物学、细胞生物学、

遗传学、微生物学、动物学、植物学、化学和化学工程学、应用物理学和电子学以及数学和计算机科学等基础和应用学科。新一代的生物技术虽来源于原始的、传统的生物类生产技术，但它们之间在内容和手段上均有质的区别。生物技术能够带来的好处是十分巨大的，正在或即将使人们的某些梦想和希望变为现实。当前，生物技术已在医药和化工等领域中崭露头角，一批生物工程药物，如人生长激素、胰岛素、干扰素和各类细胞生长因子与调节因子等已陆续投放市场。

近年来，人们逐渐认识到现代生物技术的发展越来越离不开诸如化学工程等工程技术学科，在生物技术与现代化工技术相互结合的基础上发展起来的新型工程技术——生物化工技术，不仅为传统发酵工业、传统医药工业的改造及新兴的生物技术工业提供了高效率的生物反应器、新型分离技术和介质以及现代的工程装备技术，还提供了生产设备单元化、工艺过程最优化、在线控制自动化、系统综合设计等工程概念与技术以及用于生物过程优化控制的基础理论；生物化工技术在生物技术产业化方面起着重要的作用，使生物技术的应用范围更加广泛，产品的下游技术不断更新，同时大大提高了生物技术产品的产量和质量。生物化工技术已成为生物技术产业化的桥梁和瓶颈。生化生产过程和工艺的研究已成为加速生物技术产业化的一个重要方面。

2. 生化生产过程的特点

生化生产过程是利用生物体的生命活动来获得产品的，与化学生产过程相比，它们有着生命活动所具有的特点：

(1) 生产过程通常都是在常温下进行，一般操作条件比较温和，各种设备不必考虑防爆问题，可能使一种设备具有多种用途。

(2) 生产所用的原料常以淀粉、糖蜜等碳水化合物为主，并加入少量的有机和无机氮源，原料只要不含对生物有害的物质，一般不需对原料进行预处理。

(3) 生产过程中的反应是以生命体的自动调节方式进行的，因此数十个反应过程能够像单一的反应一样，在单一的生物反应器中进行。

(4) 能够很容易地生产复杂的高分子化合物，其中酶、光学活性体等的生产是生化生产过程中最有特色的领域。

(5) 利用生命体特有的反应机制，能够高选择性地对复杂化合物在特定部位上的氧化、还原、官能团导入等反应。

(6) 生产产品的生物体本身有时也是产物，其富含维生素、蛋白质、酶等；除特殊情况外，生物体的培养液一般不会对人和动物造成危害。

(7) 生化生产过程中最需要注意的是防止杂菌污染，尤其是噬菌体的侵入危害很大，有时甚至是致命的，因此，生产过程的灭菌十分重要，它决定着生产的成败。

(8) 通过改良生物体的生产性能，可在不增加设备投资的条件下，利用原有的生产设备使生产能力飞跃上升。

实际生产中，人们一直极其重视微生物、动植物细胞的改良和新产品的开发，而忽视了探求改进生产工艺和改善工业生产设备的工艺研究。但是，一些生物生产过程的成功事例表明，工艺的改进将会在很大程度上改善产品的质量，提高生产效益，起到上游过程无法实现的作用。特别是随着生物技术的发展，对生化生产过程提出了更高的要求，使工艺的研究和优化越加变得重要起来。

3. 生化生产过程的共性

尽管生化生产过程中所用的生命体或其生命过程有其自身的特点，但是这些生命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) 微生物或动植物细胞要维持其生命，必须获得必要的和足够的营养和能量，这与人类为了维持生命需要食物一样，因此，这就涉及细胞培养的培养基问题。由于不同的微生物或动植物细胞有着不同的生理、生化特性和生长特点，对培养基的营养成分就有不同的要求，培养基中的碳源形式、碳氮的比例、微量元素以及生长素、抑制剂的存在与否都可能对细胞的生长和产物的代谢产生很大的影响。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份的含量及比例，是各类生化生产过程所需要解决的共同问题。

(2) 生化生产过程中的细胞培养一般都是纯种培养过程，而微生物杂菌是无孔不入、无处不在的，杂菌污染不仅消耗了培养基中的营养成分，使原料的利用率下降，有时还会分泌出对微生物或动植物细胞有毒或者能破坏产物的物质，对生产过程产生极大的影响，甚至会使生产过程失败。工业上，是否能防止杂菌污染导致生产倒罐是决定生产成败的关键，也是决定生产过程经济效益好坏的重要因素，因此，必须严格防止杂菌的污染。生产过程中的原料、设备和空气的灭菌或除菌是生化生产过程中最重要的环节之一。

(3) 如何合理地设计一级、二级乃至三级种子培养系统，并讨论如何掌握各级种子培养系统的培养时间以及它们之间的比例，从而使种子培养系统与生产过程合理配套也是生化生产过程所需要考虑的问题之一。

(4) 对于好氧的培养过程，需要不断地向细胞培养系统供给足够的氧气，以保证细胞的正常生长和所需产物的形成、代谢，鉴于细胞培养液的传递特性比较复杂，如何合理地设计通气搅拌设备，使之既能保证足够的氧气供给，又尽可能节省能量，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。即使对于厌氧的培养过程，也常常有 CO_2 等气体、营养物质以及热量等的传递，尽管其对搅拌的要求不象好氧培养过程那样严格，但同样也是十分必要的。

(5) 微生物或动植物细胞的生长有不同的阶段，各个阶段对营养及环境有着不同的要求。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原料低消耗、产物高产率的重要因素。不合理的培养过程控制有可能导致无法得到所需要的产物。

(6) 生化生产过程中的代谢产物几乎都是以混合物的形式存在，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。

所有这些都是各类细胞培养过程中存在的共同性质，只是在不同的具体生产过程对各个环节有着不同的要求而已。

4. 生化生产工艺学的定义、内容和任务

尽管生物技术产品种类繁多，过程千差万别、各具特点，但它们都是利用生物体的代谢作用并借助于对代谢过程的控制来获得所需产品的，对这些生物技术产品生产过程的共性的探讨，就形成了生化生产工艺学。生化生产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获得生物产品的过程的共性为研究对象的学科。它是以探讨

生化产品生产过程的共性为目的，从工艺的角度阐明细胞的生长和代谢产物与细胞的培养条件之间的相互关系，为生化生产过程的优化提供理论基础，它是微生物学、生物化学、物理化学、化工原理、生化反应工程、生化分离工程和生化过程控制等课程的后续课程，包括了微生物菌种的特性和选育、培养基的特性和配制、培养基和空气的灭菌或除菌、氧的传递、杂菌的防治、培养工艺的控制、动植物细胞的大规模培养、产物的分离纯化工艺及单元操作、生化生产工艺的设计等内容。

生化生产工艺学的任务是使学生在已学过微生物学、生物化学、物理化学、化工原理、生化反应工程、生化分离工程和生化过程控制等课程的基础上，进一步深化和提高所学的基本知识，深入理解生化生产过程的工艺原理，懂得如何应用上述这些基本理论去分析和解决生产过程中的具体问题，改造原有的不合理的生产过程，使生产过程更好地符合客观规律，提高生产过程的经济和社会效益。在学习上要求学生结合生产实际弄懂生化生产过程的工艺原理，掌握生化生产工艺的共性，熟悉特定生产工艺的特性，加强工程技术和单元操作的训练，具备进行不合理生产工艺的改造、设计和开发新产品的生产工艺的初步能力。

第二章 工业微生物基础

人类对于微生物的利用,起源甚早,但直到16世纪显微镜发明之后,才发现微生物的存在。此后,微生物学的研究相继经历了形态学时期、生理学时期的发展。20世纪以来,由于生物化学和化学分析技术等学科的迅速发展,促进了微生物学从细胞水平、亚细胞水平上升到分子水平,从而进入了分子生物学阶段。同时,第二次世界大战对抗生素的巨大需求,进一步带动了微生物学研究向工业化大生产的转化,促进了以工业微生物作为研究对象的专门学科——工业微生物学的发展。

2.1 微生物的特点

微生物指的是那些个体微小,结构简单,必须借助显微镜的帮助才能看清它们外形的一群微小生物。大多数微生物都是单细胞(如细菌、酵母等),部分是多细胞(如霉菌等)。这些微生物虽然形态各不相同,大小各异,但是它们的生活习性、繁殖方式、分布范围等有许多相似之处,以下就它们的共同特点作一扼要介绍。

(1) 种类多,分布广

目前已发现的微生物在10万种以上。不同种类的微生物具有不同的代谢方式,能分解各式各样的有机物质和无机物质,当前国内外积极利用微生物来防治公害,分解三废中许多毒性强、结构复杂的物质。另一方面,不同微生物在生化过程中积累不同的代谢产物,所以发酵工业上常利用各种微生物来生产各种产品,如酒类、酒精、丙酮丁醇、抗生素、酶制剂、有机酸、氨基酸、核酸、维生素、菌体蛋白、医药产品和化工产品等。

由于微生物的营养谱极广,生长要求不高,生长繁殖速度特别快等原因,它在自然界中的分布极其广泛,几乎是无处不在,特别是土壤,是各种微生物的大本营。据估计,一亩肥沃的土壤,在150cm深的表土内就含有300kg以上的真菌和裂殖菌。因此,我们可以就地取材,分离得到所需要的菌种。

(2) 高面积-体积比,代谢能力强

微生物的个体都极其微小,一般用微米来衡量其大小。正是由于微生物体积非常小,其比表面积(单位体积所占有的表面积)就相当大,大肠杆菌的这一比值高达30万。微生物的这一面积-体积的高比值,导致微生物与环境广泛的相互接触,特别有利于微生物与周围环境进行物质、能量和信息交换,同时也是许多微生物具有很高代谢速率的原因。从单位重量来看,微生物代谢强度比高等动物的代谢强度大几千倍,甚至几百万倍。例如啤酒酵母,一公斤菌体可发酵几千公斤糖,生成酒精。这样,在短时间内就可把大量基质转化为有用的产品。

(3) 生长迅速,繁殖快

在生物界中,微生物具有最高的繁殖速度,其中以二均分裂方式繁殖的细菌尤为突

出,在理论上可达到几何级数的增殖速度。在适宜的条件下,大肠杆菌能20—30分钟繁殖一代,24小时可繁殖72代,菌种数目可达 47×10^{22} 个。但是,随着菌体数目的增加,营养物质迅速消耗,代谢产物逐渐积累,pH值、温度、溶氧浓度等均随之改变,适宜的生长环境难以长期维持,因此微生物的繁殖速度很难达到上述那种几何级数的水平,不过比高等动植物的生长速度还是快千万倍。例如培养酵母生产蛋白质,每八小时就可收获一次,若种大豆生产蛋白,最短也要100天;用乳酸菌来生产乳酸,每个细胞产生的乳酸为其体重的 10^3 — 10^4 倍。微生物这一生长迅速、繁殖快的特性在发酵工业上具有重要的实际意义。

(4) 适应性强,容易培养

高等植物和动物的酶系是相当不灵活的,在个体发育中它们的酶系可稍作改变,但无法应付环境条件的较大变化。微生物代谢的灵活性却要大得多。由于微生物的体积相当小,能容纳的蛋白质分子数十分有限,故近期用不着的酶系是不能储备着的,某些分解代谢酶类只有当存在合适的基质时才会产生。因此,环境条件变化时,微生物可通过自身的调节机制诱发某些特殊酶系的生成,以使其能适应该环境的特殊要求。在某些条件下,这类可诱导的酶含量高达细胞蛋白质总量的10%。故微生物对环境条件特别是恶劣的极端环境具有惊人的适应力,耐高温、耐低温、耐高盐浓度、耐酸碱、耐干燥、抗辐射、抗毒物等特性在微生物中是极为常见的。

大多数微生物都能在常温常压下,利用简单的营养物质生长,并在生长过程中积累代谢产物。因此,利用微生物发酵生产食品、医药、化工原料化学合成法相比具有许多优点:①不需要高温高压设备;②利用的原料比较粗放,主要采用廉价的农副产品;③不用特殊催化剂,产品副产物少,无毒性等。

(5) 易变性

由于微生物的个体一般都是单细胞或接近于单细胞,利用物理的或化学的诱变剂处理后,容易使它们的遗传特性发生变异,从而可以改变微生物的代谢途径,产生新菌种。例如谷氨酸棒杆菌经过变异后,它的高丝氨酸缺陷型就可产生赖氨酸,它的抗乙硫氨酸变异株就可产生蛋氨酸。许多抗生素生产菌株,都是经过诱变处理来提高产量的。又如柠檬酸发酵,最初在发酵液中必须添加黄血盐除掉铁离子,或添加甲醇作抑制剂才能大量积累柠檬酸,经诱变处理后,改变了菌种对铁的敏感性,直接利用糖蜜就可进行发酵。另一方面,微生物个体的易变性又对菌种的保藏、发酵过程的实际操作等造成不利的影响。

2.2 常见的工业微生物

广义的微生物包括病毒、立克次氏体、细菌、放线菌、酵母菌、霉菌、单细胞藻类、原生动物和支原体等。在发酵工业中经常遇到的是细菌、放线菌、酵母菌、霉菌及危害细菌、放线菌生长的噬菌体。

2.2.1 细菌 (bacteria)

细菌为单细胞生物,其细胞主要由细胞壁、细胞膜、细胞质、细胞核及内含物等构成。细菌为分裂繁殖,体积很小(约 0.5 — $2\mu\text{m}$),具有杆状、球状、弧状和螺旋状等