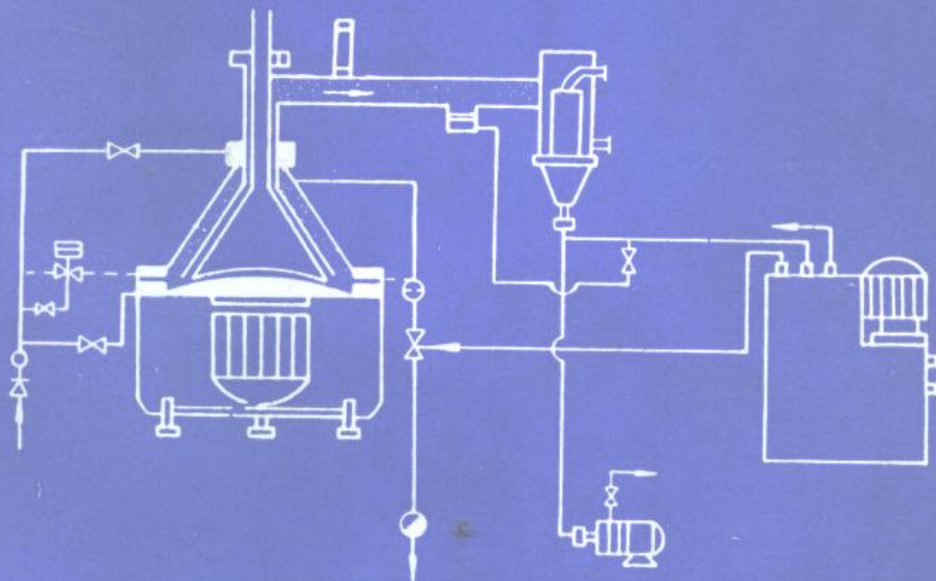


食品工程系列教材

# 微生物工程 工艺原理

姚汝华 主编



华南理工大学出版社

7622-01  
3

食 品 工 程 系 列 教 材

# 微生物工程工艺原理

姚汝华 主编

华南理工大学出版社  
· 广州 ·

## 内 容 提 要

本书经轻工总会全国高校发酵工程专业教材委员会评定为全国高校发酵工程专业通用教材。本书是根据发酵工程专业课程体系改革的精神,将各种工艺学的共性理论按单元操作来归纳组成一新体系,系统地介绍微生物工程的工艺原理和生产技术。主要内容包括微生物工业菌种与培养基、发酵机制、发酵工艺过程的控制、工业发酵染菌的防治和灭菌、发酵产物的提取与精制,以及与生物工程相关的技术与经济等内容。

本书适合于高等院校生物、食品、发酵专业的师生,以及科研、设计部门和工厂的工程技术人员。

### 图书在版编目(CIP)数据

微生物工程工艺原理/姚汝华主编. —广州:华南理工大学出版社, 1996. 3  
ISBN 7-5623-0839-X

- I. 微…
- II. 姚…
- III. 发酵学: 微生物学-发酵-工艺-生物工程-理论
- IV. TQ920.1

3234/07

华南理工大学出版社出版发行

(广州·五山 邮码: 510641)

责任编辑: 张巧巧

\*

各地新华书店经销

广东封开人民印刷厂印装

开本: 787×1092 1/16 印张: 27.25 字数: 646千

1996年3月第1版 1997年5月第2次印刷

印数: 3 001—6 000

定价: 33.50元

## 前 言

《微生物工程工艺原理》原是一部供华南理工大学生物化工专业试用，并供从事微生物工业生产的科研人员参考的教材，自1980年使用以来，已有15年，反映较好。编者根据当前这门学科的发展对原教材进行了改编，并经轻工总会全国高校发酵工程专业教材委员会评定为全国高校发酵工程专业通用教材。

本书是根据发酵工程专业课程体系改革的精神，将各种工艺学的共性理论按单元操作来归纳组成一新体系，系统地介绍微生物工程的工艺原理和生产技术。全书共有六篇（二十章），主要内容包括绪论、微生物工业菌种与培养基、发酵机制、发酵工艺过程的控制、工业发酵染菌的防治和灭菌、发酵产物的提取与精制以及与微生物工程相关的技术与经济等内容。

本书由姚汝华教授主编，云逢霖副教授参与编写。其中第二、四篇为云逢霖副教授编写，其余各篇、章及绪论由姚汝华教授编写。在改编过程中，编者结合15年来微生物工业的理论和应用的新进展，对原试用教材进行了修改，补充了新内容，力求反映新的进展。

本教材曾经陈连就教授审阅并提供了许多宝贵意见，在此特表示衷心感谢和深切缅怀。

另外，苏正定、梁杰和路福平等同志在协助本书的出版方面做了不少工作，在此也一并致以谢意。

由于编者水平所限，错误和不足之处，恳切希望读者提出宝贵意见，以便今后进一步修正提高。

编者

1995年于广州华南理工大学

# 目 录

绪论 .....	1
一、生物工程特征 .....	1
二、生物工程发展史 .....	2
三、生物工程特点及其范围 .....	4
四、国内外生物工程概况及其发展趋向 .....	5
五、《生物工程工艺原理》的课程任务和内容 .....	7

## 第一篇 微生物工业菌种与培养基

第一章 菌种与种子扩大培养 .....	9
第一节 微生物工业用菌种 .....	9
一、微生物工业对菌种的要求 .....	9
二、工业上常用的微生物 .....	9
三、生产用菌种的保藏及选育 .....	12
四、防止菌种衰退的措施 .....	13
第二节 种子扩大培养 .....	14
一、种子扩大培养的任务 .....	14
二、工业微生物的培养类型 .....	14
三、影响种子质量的主要因素 .....	16
第二章 培养基及其制备 .....	20
第一节 培养基的原材料 .....	20
一、培养基的营养成分 .....	20
二、培养基的类型 .....	21
三、发酵培养基的选择 .....	22
四、原料转换及意义 .....	23
第二节 淀粉水解糖的制备 .....	23
一、淀粉水解糖的制备方法 .....	24
二、淀粉酸水解理论基础 .....	26
第三节 糖蜜的前处理 .....	34
一、糖蜜的来源与特点 .....	34
二、糖蜜前处理的方法 .....	35
三、谷氨酸发酵的糖蜜预处理 .....	35
第四节 石油代粮发酵的原料 .....	38
一、石油代粮发酵的特点 .....	38
二、石油代粮发酵原料的选择 .....	39



第五节 前体物质、促进剂 .....	40
一、生物合成的前体物质 .....	40
二、发酵过程中的促进剂和抑制剂 .....	41

## 第二篇 发 酵 机 制

<b>第三章 糖嫌气性发酵产物积累机制</b> .....	43
<b>第一节 糖酵解途径的特点及调节机制</b> .....	43
一、糖酵解途径的特点 .....	43
二、糖酵解的调节机制 .....	45
<b>第二节 酒精发酵机制</b> .....	46
一、乙醇生成机制 .....	46
二、巴斯德效应 .....	46
三、酒精发酵中副产物的生成 .....	47
<b>第三节 甘油的合成机制</b> .....	49
<b>第四节 乳酸发酵机制</b> .....	50
一、同型乳酸发酵 .....	50
二、异型乳酸发酵 .....	50
<b>第四章 柠檬酸发酵机制</b> .....	53
<b>第一节 柠檬酸生物合成途径</b> .....	53
<b>第二节 柠檬酸生物合成的代谢调节</b> .....	54
一、糖酵解及丙酮酸代谢的调节 .....	55
二、三羧酸循环的调节 .....	57
<b>第三节 乙醛酸循环和醋酸发酵柠檬酸</b> .....	59
<b>第五章 谷氨酸发酵机制</b> .....	61
<b>第一节 谷氨酸生物合成途径及调节机制</b> .....	61
一、EMP 途径和 HMP 途径 .....	61
二、TCA、DCA 和 CO <sub>2</sub> 固定作用 .....	62
三、氨的导入 .....	65
<b>第二节 细胞膜通透性控制</b> .....	67
<b>第三节 菌种选育模型与控制方法</b> .....	68
<b>第六章 天冬氨酸族氨基酸发酵机制</b> .....	72
<b>第一节 天冬氨酸族氨基酸生物合成途径及代谢调节机制</b> .....	72
一、天冬氨酸族氨基酸生物合成途径 .....	72
二、天冬氨酸族氨基酸生物合成的代谢调节机制 .....	72
三、酵母和霉菌的赖氨酸生物合成途径和调节机制 .....	76
<b>第二节 赖氨酸生产菌的育种途径</b> .....	77

第三节 苏氨酸、蛋氨酸、高丝氨酸和天冬氨酸的育种途径 .....	85
一、苏氨酸的育种途径 .....	85
二、高丝氨酸菌种的选育途径 .....	86
三、蛋氨酸的育种途径 .....	87
四、天冬氨酸的育种途径 .....	88
<b>第七章 其他氨基酸发酵机制 .....</b>	<b>89</b>
第一节 芳香族氨基酸发酵机制 .....	89
一、芳香族氨基酸生物合成途径 .....	89
二、生物合成的调节机制 .....	89
三、色氨酸、苯丙氨酸和酪氨酸发酵的育种途径 .....	92
第二节 分枝链氨基酸发酵机制 .....	94
一、分枝链氨基酸生物合成途径 .....	95
二、生物合成的代谢调节机制 .....	95
三、代谢调节的解除与育种途径 .....	96
第三节 鸟氨酸、瓜氨酸和精氨酸的发酵机制 .....	98
一、鸟氨酸、瓜氨酸和精氨酸的生物合成途径 .....	98
二、生物合成的调节机制 .....	99
三、鸟氨酸、瓜氨酸和精氨酸生产菌株的选育途径 .....	99
<b>第八章 核酸类物质的积累机制 .....</b>	<b>101</b>
第一节 核苷酸的生物合成途径 .....	101
一、嘌呤核苷酸的全合成途径 .....	101
二、嘌呤核苷酸生物合成系的突变株 .....	104
三、嘧啶核苷酸的全合成途径 .....	106
四、核苷酸生物合成的补救途径 .....	106
第二节 嘌呤核苷酸生物合成的代谢调节机制及育种途径 .....	107
一、嘌呤核苷酸生物合成的调节控制机制 .....	107
二、细胞膜通透性调节 .....	109
三、嘌呤核苷及核苷酸产生菌的育种途径 .....	111
第三节 嘧啶核苷酸生物合成的调节机制 .....	115
<b>第九章 抗生素的生物合成与调节机制 .....</b>	<b>117</b>
第一节 抗生素的生物合成 .....	117
一、微生物的次级代谢与初级代谢的关系 .....	117
二、抗生素的生物合成类型 .....	118
三、几种抗生素的生物合成 .....	118
第二节 抗生素生物合成的代谢调节机制 .....	126
一、细胞生长期到抗生素产生期的过渡 .....	126
二、酶的诱导作用 .....	127
三、分解代谢产物的调节控制 .....	128

四、磷酸盐的调节 .....	129
五、 $\text{NH}_4^+$ 的抑制作用 .....	130
六、初级代谢调节对次级代谢的作用 .....	130
七、次级代谢的反馈抑制 .....	131
八、次级代谢的能荷调节 .....	131

### 第三篇 发酵工艺过程的控制

#### 第十章 发酵动力学 .....

第一节 微生物生长代谢过程中的质量平衡 .....	134
一、微生物生长代谢过程中的碳平衡 .....	134
二、微生物生长代谢过程中的 ATP 循环与氧平衡 .....	139
第二节 微生物生长代谢过程的能量平衡 .....	144
一、有机物氧化焓变和有效电子转移 .....	144
二、自由能消耗对菌体得率 $Y_{kj}$ .....	145
三、微生物生长代谢过程的能量衡算 .....	146
四、碳源和氮源同时存在情况下的能量衡算 .....	148
五、通风发酵生成热的计算方法 .....	149
第三节 微生物生长代谢过程数学模型的建立 .....	150
一、连续培养时微生物生长数学模型 .....	150
二、分批培养时微生物生长数学模型 .....	152
三、谷氨酸发酵的数学模型 .....	154
第四节 微生物发酵的动力学 .....	158
一、分批培养 .....	158
二、补料分批培养 .....	161
三、连续培养 .....	164

#### 第十一章 传质与通气 .....

第一节 微生物的需氧和溶解氧的控制 .....	170
一、供氧与微生物呼吸及代谢产物的关系 .....	170
二、微生物的临界氧浓度 .....	171
三、溶解氧控制的意义 .....	171
第二节 传质理论 .....	172
一、氧的传递途径与传质阻力 .....	172
二、气体溶解过程的双膜理论 .....	173
三、氧传质方程式 .....	175
第三节 影响氧传递速率的主要因素 .....	176
一、搅拌 .....	176
二、空气线速度 .....	179
三、空气分布管 .....	179
四、氧的分压 .....	180



五、发酵罐内液柱高度 .....	180
六、发酵罐体积 .....	180
七、发酵液的物理性质 .....	181
第四节 溶氧系数的测定 .....	181
一、亚硫酸盐氧化法 .....	181
二、取样极谱法 .....	182
三、排气法 .....	182
四、复膜电极测定 $K_{La}$ 和氧分析仪测定 $K_{Ga}$ .....	183
五、溶氧系数的换算 .....	184
第五节 溶解氧的测量和控制 .....	185
一、溶解氧连续检测的意义 .....	185
二、溶解氧连续测定在发酵控制上的应用 .....	186
第十二章 发酵的中间控制 .....	188
第一节 温度控制 .....	188
一、发酵热 .....	188
二、发酵热的测定及计算 .....	189
三、温度对微生物生长的影响 .....	190
四、温度对发酵的影响 .....	191
五、最适温度的控制 .....	192
第二节 pH 值的控制 .....	193
一、pH 值对菌生长和代谢产物形成的影响 .....	193
二、影响 pH 值变化的因素 .....	194
三、发酵过程 pH 值的调节及控制 .....	194
第三节 泡沫的控制 .....	195
一、泡沫的性质 .....	196
二、发酵过程泡沫变化 .....	197
三、化学消泡 .....	198
四、机械消泡 .....	199
第四节 补料的控制 .....	203
一、补料的内容 .....	204
二、补料的原则 .....	204
三、补糖的控制 .....	205
四、补充氮源及无机盐 .....	207

#### 第四篇 工业发酵染菌的防治和灭菌

第十三章 工业发酵染菌的防治 .....	208
第一节 工业发酵染菌的危害 .....	208
一、染菌对不同品种发酵的影响 .....	208
二、感染不同种类和性质的杂菌对发酵的影响 .....	209

三、不同污染时间对发酵的影响 .....	209
四、染菌程度对发酵的影响 .....	210
五、染菌对产物提取和产品质量的影响 .....	210
第二节 染菌的检查、原因分析和防止措施 .....	210
一、染菌的检查与判断 .....	210
二、发酵染菌率和染菌原因分析 .....	212
三、杂菌污染途径及预防 .....	213
<b>第十四章 培养基与设备灭菌</b> .....	217
第一节 消毒与灭菌的意义和方法 .....	217
一、消毒与灭菌的区别 .....	217
二、消毒与灭菌在发酵工业中的应用 .....	217
三、灭菌方法 .....	217
第二节 培养基和设备灭菌 .....	220
一、加热灭菌原理 .....	221
二、影响培养基灭菌的其他因素 .....	226
三、培养基灭菌时间计算 .....	226
四、分批灭菌和连续灭菌比较 .....	228
五、培养基与设备、管道灭菌条件 .....	229
<b>第十五章 空气除菌</b> .....	230
第一节 空气中的微生物与除菌方法 .....	230
一、空气中的微生物 .....	230
二、空气除菌方法 .....	231
第二节 介质过滤除菌 .....	233
一、绝对过滤 .....	233
二、介质过滤 .....	234
三、空气过滤器 .....	239
四、空气预处理流程 .....	242

## 第五篇 发酵产物的提取与精制

<b>第十六章 发酵产物的提取与精制概论</b> .....	246
第一节 发酵产物的提取与精制概论 .....	246
一、发酵产物的分类 .....	246
二、发酵产物提炼的步骤和方法 .....	247
三、发酵产物提取与精制的程序 .....	248
第二节 发酵醪的预处理 .....	249
一、发酵醪的一般特征 .....	249
二、发酵醪预处理的要求 .....	250
三、菌体的分离 .....	251

四、不过滤提取 .....	258
<b>第十七章 发酵产物的提取与精制方法 .....</b>	<b>259</b>
<b>第一节 离子交换法 .....</b>	<b>259</b>
一、离子交换原理 .....	259
二、离子交换剂的结构 .....	262
三、离子交换剂的分类 .....	265
四、离子交换树脂的理化性能 .....	267
五、离子交换树脂的选择性 .....	271
六、影响离子交换速度的主要因素 .....	273
七、离子交换操作方式 .....	273
八、离子交换提取谷氨酸 .....	274
<b>第二节 膜分离法 .....</b>	<b>277</b>
一、膜分离法的分类及简介 .....	278
二、膜的种类 .....	279
三、膜分离设备 .....	280
四、膜分离法在发酵工业中的应用 .....	283
<b>第三节 离子交换膜电渗析分离法 .....</b>	<b>289</b>
一、离子交换膜电渗析分离法概述 .....	289
二、离子交换膜的分类 .....	289
三、适合工业应用的离子交换膜所应具备的条件 .....	291
四、离子交换膜电渗析的基本理论 .....	291
五、离子交换膜电渗析流程 .....	294
六、离子交换膜电渗析制备无盐水 .....	295
七、离子交换膜电渗析提取柠檬酸与氨基酸 .....	296
<b>第四节 凝胶层离法 .....</b>	<b>297</b>
一、凝胶层离法概述 .....	297
二、凝胶层离法的基本原理 .....	298
三、常用于凝胶层离法的凝胶 .....	299
四、凝胶柱的制备及凝胶层离操作技术 .....	302
五、影响凝胶层离的因素 .....	304
六、防止微生物污染凝胶的方法 .....	306
七、凝胶的再生和干燥 .....	307
八、凝胶层离法在工业发酵上的应用 .....	308
<b>第五节 沉淀法 .....</b>	<b>309</b>
一、沉淀法概述 .....	309
二、等电点法 .....	310
三、盐析法 .....	313
四、有机溶剂沉淀法 .....	315
<b>第六节 吸附法 .....</b>	<b>317</b>
一、吸附的目的及原理 .....	317
二、吸附剂的种类 .....	317

三、活性炭吸附抗生素 .....	319
四、活性炭吸附脱色 .....	319
五、离子交换树脂脱色 .....	320
<b>第七节 溶媒萃取法</b> .....	320
一、溶媒萃取法的基本原理 .....	321
二、常用的溶媒萃取提炼方法 .....	322
三、影响溶媒萃取的主要因素 .....	323
四、溶媒的回收 .....	326
<b>第八节 浓缩</b> .....	327
一、蒸发浓缩法 .....	327
二、冰冻浓缩法 .....	333
三、吸收浓缩法 .....	333
四、超滤浓缩法 .....	333
<b>第九节 结晶</b> .....	335
一、结晶生成基本原理 .....	335
二、影响结晶生成的因素 .....	337
三、工业发酵中常用的结晶方法 .....	338
四、工业发酵中常用的结晶设备 .....	339
<b>第十节 干燥</b> .....	339
一、干燥原理 .....	340
二、常用的干燥方法 .....	340
三、影响干燥速度的因素 .....	341
四、工业发酵中常用的干燥过程 .....	341
<b>第十一节 蒸馏</b> .....	352
一、蒸馏原理 .....	353
二、蒸馏方法的分类 .....	354
三、蒸馏流程选择的依据 .....	354
四、工业发酵中的各种蒸馏 .....	355

## 第六篇 与微生物工程相关的技术与经济学

<b>第十八章 固定化技术</b> .....	358
<b>第一节 固定化酶</b> .....	359
一、制备固定化酶的依据 .....	359
二、固定化酶的制备方法 .....	359
三、固定化酶的性质 .....	360
四、固定化酶在工业发酵中的应用 .....	362
<b>第二节 固定化细胞</b> .....	364
一、固定化细胞的依据 .....	365
二、固定化细胞的制备方法 .....	365
三、固定化细胞的性质及优点 .....	368
四、固定化细胞的特性 .....	369

五、固定化细胞在发酵工业上的应用 .....	371
第三节 固定化活细胞 .....	372
一、固定化活细胞的优点 .....	372
二、固定化活细胞的制备 .....	372
三、固定化活细胞的应用 .....	374
第四节 共固定化技术 .....	377
一、共固定化的概念 .....	377
二、共固定化的形式 .....	377
三、共固定化特性及应用 .....	378
<b>第十九章 废水的生物法处理</b> .....	<b>380</b>
<b>第一节 概述</b> .....	<b>380</b>
一、生物处理废水的目的意义 .....	380
二、废水浓度指标和净化指标 .....	381
三、生物处理废水方法的类型 .....	382
<b>第二节 活性污泥法</b> .....	<b>383</b>
一、活性污泥法的作用原理 .....	383
二、活性污泥中的微生物 .....	384
三、活性污泥法的工艺流程 .....	385
四、影响污泥活性的主要因素 .....	385
五、活性污泥的培养与驯化 .....	387
六、活性污泥系统的控制方法 .....	389
七、活性污泥法的各种改进方法 .....	392
<b>第三节 生物滤池法</b> .....	<b>395</b>
一、净化机理 .....	395
二、生物滤池的处理方式 .....	397
三、生物滤池的负荷 .....	397
四、影响生物滤池处理效果的因素 .....	397
五、生物滤池的构造 .....	398
<b>第四节 氧化塘法</b> .....	<b>399</b>
一、氧化塘的特征 .....	399
二、好氧塘和兼性塘 .....	400
三、氧化塘构造上的注意点 .....	402
四、藻类的去除 .....	403
五、厌氧塘 .....	403
六、曝气氧化塘 .....	403
<b>第五节 厌氧生物处理法</b> .....	<b>404</b>
一、厌氧微生物处理法的任务 .....	404
二、基本原理 .....	404
三、影响厌氧发酵的主要因素 .....	406
四、传统甲烷发酵法 .....	409

<b>第二十章 发酵经济学</b> .....	411
一、前言 .....	411
二、优良菌株选育 .....	411
三、培养基成本分析 .....	412
四、无菌空气与通风搅拌 .....	413
五、动力费(加热与冷却) .....	415
六、培养方式 .....	415
七、产物提炼成本 .....	417
八、工厂(车间)规模 .....	418
九、市场经济信息分析 .....	419
<b>参考文献</b> .....	420

8  
1  
5  
2  
4



# 绪 论

## 一、微生物工程的特征

微生物工程是应用微生物为工业大规模生产服务的一门工程技术，它是直接建立在微生物工业基础上的，随着微生物工业的发展而迅速发展起来，同时也是与化学工程相结合的一个新发展。微生物工程与化学工程最明显的区别，在于发酵过程是极其复杂的生物化学反应，且与微生物活细胞息息相关，代谢控制发酵技术使微生物工程更具有特色。因为发酵醪包括固相、液相、气相，还含有活细胞体或菌丝体，它的流体力学性质和一般典型溶液明显不同，不服从牛顿力学规律，所以称发酵醪这类流体为非牛顿流体。研究这类流体运动规律的知识属于所谓流变学的范畴，这在化学工程原理方面也是个新问题，所以对发酵醪特性的研究就更加迫切。例如发酵醪的粘度这个参数，在发酵、提纯、生产、科研设计等方面，其影响是广泛的，它牵涉到质量传递、热量传递、动量传递等问题，对于醪中氧的传递、溶解、吸收问题，醪中营养成分的扩散吸收、代谢产物的排除和回收、醪液的冷却、培养基的灭菌处理以及醪的输送、连续生产流程的建立等等，无不发生直接或间接的关系。又如发酵产品的回收精制种种单元过程和单元操作，也莫不与发酵醪的特性相关联。因此，完整的微生物工程应该包括从投入原料到最终产品获得的整个过程。微生物工程学就是要研究和解决这整个过程中的工艺和设备问题，将实验室和中型试验所取得的成果迅速扩大到工业化生产中去。

微生物工程可分为发酵和提纯两大部分。发酵部分（也称为发酵工程）包括：菌种的特性和选育，培养基的特性、选择及其灭菌理论，发酵醪的特性，发酵机理，发酵过程动力学，空气中悬浮细菌微粒的过滤机理，氧的传递、溶解、吸收理论，连续培养和连续发酵的控制和自动化等有关理论的内容。提纯部分（也称后处理）包括：细胞破碎、分离，醪液输送、过滤、除杂，离子交换、电渗析、反渗透、超滤，凝胶过滤、沉淀分离，溶媒萃取、蒸发、蒸馏、结晶、干燥、包装等过程和单元操作，以及发酵产物的分离提纯过程的控制和自动化等有关理论的内容。由于微生物工业是培养和处理活的有机体，所以除了与化学工程有共性外还有它的特殊性。例如，空气除菌系统、培养基灭菌系统等都是微生物工业中所特有的。再如化学工程中，气液两相混和、吸收的设备，仅有通风和机械搅拌作用；而通风机械搅拌发酵罐除了上述作用外，还包括复杂的氧化、还原、转化、水解、生物合成以及细胞的生长和分裂等作用，而且还有其严格的无菌要求，不能简单地与气体吸收设备完全等同起来。虽然微生物工业生产以发酵为主，发酵的好坏是整个生产的关键，但后处理在发酵生产中也占有很重要的地位。往往有这样的情况：发酵产率很高，但由于后处理提纯操作和提纯设备选用不当而大大降低了总的得率。提纯部分的单元操作虽然与化学工业中的单元操作无明显的区别，但为了适应菌体与发酵产物的特点，还要采取一些特殊的工艺措施并选用合适的设备。例如，最终发酵液中存在有菌体、残留的糖类和蛋白质等有机体，使发酵液的过滤分离难以进行，这时就要采

取一些特殊的工艺措施：如调节 pH 值，将发酵液适当加热使杂质凝聚，有时还需采用助滤剂等。再如，有些产品具有热敏性（如酶类），当加热到一定温度和经一定时间后就会钝化或失活，在进行蒸发、干燥等加热操作时，要采取避免过热以及添加保护剂等措施。总而言之，微生物工程就是由微生物工业发酵应用化学工程有关理论和单元操作而发展成为具有新的特点的一门科学。

发酵和产品提纯过程的比拟放大，是微生物工程十分复杂而迫切需要解决的问题。不少实验室的研究结果，在扩大试验时，不能取得类似数据，甚至出入很大，其原因往往是由于忽视了模型放大的理论。实验室小型试验——中间试验规模——大型生产规模这个过程顺序仍是目前新产品、新品种投入生产的必经之路。通过实验室小型试验和中间规模试验，要把最佳的工艺条件和操作条件都确定下来，把中小型试验得出的结果，用模拟放大的方法扩大到生产规模的设备上去，使在大生产时不致出现重大问题，并获得较好的经济效果。但离开比拟放大的原理，这个过程顺序的效果就受到影响。放大方法不是简单地按几何比例放大，而是在一定理论基础上的。加强模型理论的研究，不仅在扩大实验的顺序中更能取得预期的结果，而且可能简化这种扩大实验的顺序。

采用过程控制（测量和自控），不但可以节省劳动力、提高原料的利用率、降低动力消耗、提高得率和改善管理等，而且随着自动控制技术的进展，能够用自动仪表跟踪并记录发酵的全过程，这对于了解发酵机制有极大的帮助。温度、流量、压力和消泡等的测量与控制早已获得解决。pH 值、溶解氧的测量与控制近年来也先后解决，目前正在研究细胞对氧的摄取、二氧化碳的溶解以及基质浓度变化等一些测控仪器。

微生物工程是在生产实践和科学实验的基础上，积累了大量经验，通过总结归纳，逐步上升为理论，再用这些理论指导生产取得进展的。近年来，由大量生产实践和科学实验总结得出来的发酵机制、发酵动力学、连续发酵的研究理论，促进了微生物工业生产中许多实际问题的解决。但目前还存在另一种情况，即正由于微生物工业飞跃发展，目前的一些经验还不足或还没有系统总结归纳为理论，因而生产中出现的某些实际问题尚无完善的理论指导，例如丝状菌（霉菌、放线菌）的发酵就由于没有完善的理论指导，因而还没有比较满意的设计和放大方法。而霉菌、放线菌又是发酵工业中占有重要地位的菌类。又如连续发酵的理论虽然研究得很多，但实际生产中的许多问题目前仍然未能很好解决。由于菌种的突变、微生物的复杂性和多样性以及试验工艺条件的不够稳定和局限性等问题，因而除了酵母、啤酒、酒精、丙酮、丁醇、葡萄糖酸的发酵生产和活性污泥的处理采用连续发酵外，大规模生产上极少应用。总之，微生物工程领域内很多理论和实际问题尚未解决，有待今后进一步研究和探讨。

## 二、微生物工程发展史

为了更好地了解微生物工程的现状与未来，有必要从微生物工程的发展与基础学科、微生物学、生物化学、化学工程、发酵工程技术和微生物工业的关系来认识和回顾微生物工程发展的各个阶段。

### 1. 自然发酵时期

早在自然科学发源以前，我国劳动人民在数千年以前就懂得酿酒、制酱油、食醋等。酿酒工业是历史上最古老的微生物工业，但是，当时人们并不知道微生物与发酵的关系，

对发酵的原因还不清楚，只依靠口传心授，但早已在实地应用微生物。例如嫌气性发酵应用在酒类酿造、好气性发酵应用在酿醋与制糰，这就是古典发酵的特色。这一时期，可以称为自然发酵时期。

## 2. 纯培养技术的建立

1667年荷兰人列文霍克 (Antony Van Leowen hoek) 首先发明了显微镜，认识到微生物的存在，揭开了微生物的秘密。随着微生物的发现，1850年~1880年巴斯德 (Louis Pasteur) 通过实验发现了发酵原理，认识到发酵是由微生物的活动引起的。随着微生物纯分离培养技术的逐步确立，开创了人为控制微生物的时代。通过上述原理的应用，发酵管理工程技术得到改进，使啤酒、葡萄酒、酱油等生产的腐败现象大大减少。后来，又采用杀菌操作，发明了简便的密闭式发酵罐，通过人工控制环境条件下建立的发酵，使发酵效率逐步提高。因此，酒精发酵和丙酮、丁醇发酵的嫌气性发酵工程技术就由此逐步发展起来。但在世界范围内，利用微生物分解代谢进行现代工业规模的酒类、酒精及丙酮、丁醇的生产，则仅有一百多年的历史。由于丙酮、丁醇、甘油与工业酒精的需要，微生物的利用又发展到化学工业领域内，而微生物工业就逐渐加入了近代化学工业的行列。因此，可以认为，微生物纯分离培养技术的建立，是微生物工程发酵技术发展的第一个转折时期。

## 3. 通气搅拌的好气性发酵工程技术的建立

1929年傅莱明 (Fleming) 发现了青霉素。随着青霉素的发现和青霉素大量生产的成功，同时又引进了用摇瓶进行实验室通风培养，以及用纤维过滤进行高效率的空气灭菌，导致40年代好气性发酵通气搅拌工程技术的建立。抗生素工业的兴起，不仅使微生物应用到医药工业方面，同时大大促进微生物工业的发展，开创了好气性发酵工程。人们从经济要求出发，利用微生物生物合成，使之大量积蓄有用的代谢产物，各种有机酸、酶制剂、维生素、激素等产品都可以应用好气性发酵工程技术进行大规模生产。这时期人工管理微生物的主要特征还是依赖外界环境因素的控制，然而已经从分解代谢转为生物合成代谢。这已经越出本来微生物正常代谢的框框，这些发酵只能通过人工控制微生物的代谢才能成立。因此，通过搅拌培养的好气性发酵工程的建立，可以说是微生物工程发酵技术发展的第二个转折时期。

## 4. 人工诱变育种与代谢控制发酵工程技术的建立

随着微生物遗传学和生物化学的发展，促进了60年代氨基酸、核苷酸微生物工业的建立，这是从遗传因子 (DNA) 的水平来进行微生物代谢的人工管理才能建立起来的。日本于1956年用发酵法制造谷氨酸成功，至今已有22种氨基酸用发酵法生产，其中18种是直接发酵，4种用酶法转化。氨基酸发酵工业引进了人工诱变育种与代谢控制发酵的新型发酵工程技术。代谢控制发酵工程技术以动态生物化学和微生物遗传学为基础，将微生物进行人工诱变，得到适合于生产某种产品的突变株，再在人工控制的条件下培养，即能选择性地大量生产人们所需要的物质。此项工程技术目前已用于核苷酸类物质、有机酸和一部分抗生素的发酵生产。近代分子生物化学、分子遗传学研究的进展更促进该项工程技术和工程理论的发展。因此，代谢控制发酵工程技术的建立，可以说是微生物工程发酵技术发展的第三转折时期。

## 5. 发酵动力学、发酵的连续化自动化工程技术的建立