

生化反应动力学 与反应器

戚以政 汪叔雄 编著



化学工业出版社

58.28

570

生化反应动力学与反应器

戚以政 汪叔雄 编著

化学工业出版社

(京) 新登字 039 号

图书在版编目 (CIP) 数据

2136/11

生化反应动力学与反应器/戚以政, 汪叔雄编著. -北京: 化学工业出版社, 1995. 10

ISBN 7-5025-1566-6

I. 生… I. ①戚… ②汪… II. ①发酵学: 动力学 ②反应器 N. ①TQ920.1 ②TQ052.5

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (95) 第 12470 号

出版发行: 化学工业出版社 (北京市朝阳区惠新里 3 号)

社长: 侏培宗 总编辑: 蔡剑秋

经 销: 新华书店北京发行所
印 刷: 河北省涿州市印刷厂
装 订: 河北省涿州市印刷厂
版 次: 1996 年 1 月第 1 版
印 次: 1996 年 1 月第 1 次印刷
开 本: 850×1168 1/32
印 张: 11¼
字 数: 315 千字
印 数: 1—3000
定 价: 18.00 元

序

当前生物技术被认为是具有巨大发展潜力的高新技术之一。同时，与生物技术相联系的生化工程也被视为当前化学工程研究的前沿领域之一。作为生化工程的一个重要学科分支——生化反应工程也有了迅速的发展，并逐步显示出它的重要性。

近年来，随着中国生物技术的发展，生化工程的研究开发也日益受到有关方面的重视。与此相适应的，对从事生化工程研究开发的人才的培养也有了明显的发展，国内已有不少的高等学校为此设置了生物化工专业并开设了有关专业课程。编著本书的目的之一就是为生物化工专业的学生在学习了生物化学、微生物学、物理化学和化工原理的基础上，学习生化反应工程课提供一部适用的教材或参考书。

生化反应工程的基本内容可分为生化反应过程动力学和生化反应器两个方面。对于动力学着重讨论了酶催化反应过程与微生物反应过程的基本动力学规律，并重点探讨了传递因素对反应动力学的影响及其处理方法；对于生化反应器的设计与分析，则重点讨论了理想反应器，并适当介绍了对非理想流动反应器的处理方法，对新型生化反应器亦做了简要介绍。正是基于生化反应过程动力学与生化反应器是生化反应工程基本内容的考虑，为了突出重点，故本书命名为《生化反应动力学与反应器》。

本书力图突出用化学反应工程的原理与方法解决生化反应过程开发放大的工程技术问题的特点，因而对有关的基本理论与方法做了比较详细的讨论与介绍。在编写本书时，著者还力图做到把重点放在介绍主要概念及分析和解决问题的方法上，对已在其它课程讲授的内容本书不再重复。同时还附有例题和习题，以帮助读者理解和掌握有关概念与方法。

全书系由北京化工大学戚以政（撰写第1、2、3、4、6章）和浙

江大学汪叔雄（撰写第5、7章）共同编著，并由戚以政对全书进行了整理、修改和定稿。

在本书的编著过程中，得到了很多同行们的关心和指导，在此向他们表示衷心的感谢！

由于作者水平有限，错误和不足之处在所难免，恳切希望读者予以批评指正。

编著者

1995.2

目 录

第 1 章 绪论	1
1.1 生化反应过程概述	1
1.1.1 生化反应过程的任务	1
1.1.2 生化反应过程的分类	3
1.2 生化工程与生化反应工程	3
1.2.1 生化工程的基本内容	3
1.2.2 生化反应工程的研究对象	5
1.2.3 生化反应工程的研究方法	8
第 2 章 均相酶催化反应动力学	10
2.1 酶催化反应的基本特征	11
2.1.1 酶的催化共性	11
2.1.2 酶的催化特性	11
2.2 简单的酶催化反应动力学	13
2.3 有抑制的酶催化反应动力学	24
2.3.1 竞争性抑制动力学	24
2.3.2 非竞争性抑制动力学	26
2.3.3 反竞争性抑制动力学	28
2.3.4 线性混合型抑制动力学	29
2.3.5 底物的抑制动力学	31
2.3.6 各种抑制的比较	33
2.4 复杂的酶催化反应动力学	37
2.4.1 可逆酶反应动力学	37
2.4.2 产物抑制的酶反应动力学	38
2.4.3 多底物酶反应动力学	39
2.4.4 变构酶催化反应动力学	41
2.5 影响酶催化反应速率的因素	42
2.5.1 pH 值的影响	42

2.5.2 温度的影响	44
2.6 酶的失活动力学	46
2.6.1 未反应时酶的热失活动力学	46
2.6.2 反应时酶的热失活动力学	50
习题	53
第3章 固定化酶催化反应过程动力学	56
3.1 固定化酶催化的动力学特征	58
3.1.1 酶的固定化对其动力学特性的影响	58
3.1.2 影响固定化酶动力学的因素	60
3.2 外扩散限制效应	65
3.2.1 外扩散传质速率的描述	66
3.2.2 外扩散速率对酶催化反应速率的限制	70
3.2.3 外扩散限制与化学抑制同时存在的动力学	76
3.3 内扩散限制效应	80
3.3.1 载体的结构参数与微孔内的扩散	80
3.3.2 微孔内反应组分的浓度分布	83
3.3.3 内扩散有效因子	87
3.3.4 影响内扩散限制效应的各种因素	93
3.3.5 扩散干扰下的动力学现象及其消除	101
习题	109
第4章 微生物反应过程动力学	112
4.1 微生物反应过程概论	112
4.1.1 微生物反应过程的主要特征	112
4.1.2 微生物反应过程的计量学	114
4.1.3 微生物反应动力学的描述方法	118
4.2 细胞生长动力学	123
4.2.1 无抑制的细胞生长动力学——Monod 方程	124
4.2.2 有抑制的细胞生长动力学	127
4.2.3 细胞浓度对其比生长速率的影响	129
4.2.4 分批培养时的细胞生长动力学	129
4.2.5 细胞生长动力学的结构模型	131
4.3 基质消耗动力学	133
4.3.1 基质的消耗速率与比消耗速率	133

4.3.2	包括维持内源代谢的基质消耗动力学	135
4.4	产物生成动力学	137
4.4.1	代谢产物生成的动力学模型	137
4.4.2	微生物反应中的产热速率	139
4.5	非均相微生物反应过程动力学	140
4.5.1	气-液相传质与反应的相互影响	142
4.5.2	固相微生物内的传质限制效应	147
4.6	灭菌动力学	153
4.7	动力学参数的估算	157
4.7.1	实验反应器	157
4.7.2	动力学参数的估算	159
	习题	171
第5章	理想流动生化反应器	174
5.1	概论	174
5.1.1	生化反应器的分类	174
5.1.2	生化反应器的基本设计方程	179
5.2	间歇操作搅拌槽式反应器 (BSTR)	181
5.2.1	反应时间的计算	182
5.2.2	反应器有效体积的确定	187
5.2.3	间歇反应过程的优化	188
5.3	连续操作的搅拌槽式反应器 (CSTR)	191
5.3.1	全混流模型与单级 CSTR 的设计关系式	191
5.3.2	酶催化反应时的单级 CSTR	193
5.3.3	微生物反应时的单级 CSTR	194
5.3.4	有基质抑制时 CSTR 的动态特性	204
5.3.5	带有细胞循环的单级 CSTR	208
5.3.6	多级 CSTR 串联	212
5.4	连续操作的管式反应器 (CPFR)	219
5.4.1	活塞流模型与设计关系式	219
5.4.2	酶催化反应时的 CPFR	220
5.4.3	带有循环的 CPFR	222
5.4.4	CPFR 与 CSTR 的性能比较	225
5.5	半间歇操作的搅拌槽式反应器 (SCSTR)	233

5.5.1	流加操作	234
5.5.2	反应分离耦合技术——膜透析	240
	习题	243
第6章	停留时间分布与生化反应器的流动模型	248
6.1	停留时间分布	248
6.1.1	概述	248
6.1.2	停留时间分布的定量描述	249
6.1.3	停留时间分布的实验测定	253
6.1.4	停留时间分布函数的统计特征值	258
6.2	理想流动生化反应器的停留时间分布	262
6.2.1	活塞流模型	263
6.2.2	全混流模型	264
6.3	生化反应器的非理想流动模型	268
6.3.1	槽列模型	269
6.3.2	一维扩散模型	274
6.4	生化反应器中流体的混合	284
	习题	289
第7章	工业生化反应器	292
7.1	机械搅拌式反应器	292
7.1.1	结构与性能	292
7.1.2	发酵介质的流变特性	295
7.1.3	发酵罐的搅拌功率	300
7.2	塔式生化反应器	304
7.2.1	鼓泡式反应器	304
7.2.2	环流式反应器	311
7.3	动植物细胞培养反应器	317
7.3.1	动物细胞悬浮培养反应器	318
7.3.2	动物细胞贴壁培养反应器	319
7.3.3	动物细胞微载体悬浮培养反应器	320
7.3.4	植物细胞培养反应器	323
7.4	其它型式的生化反应器	324
7.4.1	固定床反应器	324
7.4.2	流化床反应器	328

7.4.3 膜式反应器	328
7.5 生化反应器的放大	332
7.5.1 经验放大法	332
7.5.2 因次分析法	336
7.5.3 时间常数法	338
7.5.4 数学模拟法	339
习题	341
主要符号一览表	343
主要参考文献	345

第 1 章 绪 论

1.1 生化反应过程概述

1.1.1 生化反应过程的任务

将生物技术的实验室成果经工艺及工程开发而成为可供工业生产的工艺过程，常称为生化反应过程。其实质是利用生物催化剂从事生物技术产品的生产过程。

这里所提到的生物技术，依据国际经济合作及发展组织在 1982 年所提出的定义是：生物技术是应用自然科学及工程学的原理，依靠生物催化剂的作用将物料进行加工以提供产品或为社会服务的技术。因此，生物技术是一门综合性的多学科技术，它涉及到的基础学科有生物学、化学和工程学。图 1-1 为生物技术与基础学科关系的示意图。

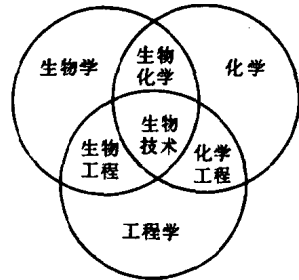


图 1-1 生物技术与基础学科的关系

需要说明的是生物技术与生物工程的区别。生物工程系指医学工程、环境卫生工程、农业工程、仿生工程和人体功能工程的总称，其基本的特点是不涉及化学，而仅仅是生物与物理过程的结合。生物技术由于涉及了生物催化剂，因而与化学反应有关。由于生物技术的最终目的是建立工业生产过程或进行社会服务，因而该生产过程可称为生物反应过程，亦称为生化反应过程。

一般的生化反应过程可用图 1-2 所示的流程示意图表示。从该图可以看出，生化反应过程应由四个部分组成。

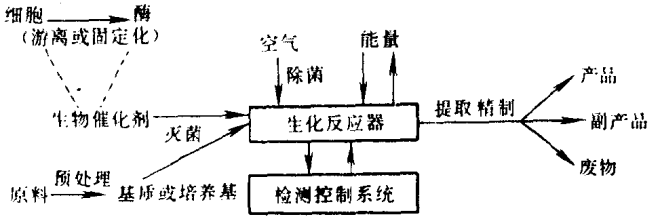


图 1-2 一般生化反应过程示意图

(1) 原材料的预处理。包括原材料的选择，必要的物理与化学方法加工，培养基的配制和灭菌等。

(2) 生物催化剂的制备。包括菌种的选择、扩大培养和接种，酶催化反应中酶的纯化、酶的固定化等。

(3) 生化反应器及反应条件的选择与监控。生化反应器是进行生化反应的核心设备。它应为细胞或酶提供适宜的反应环境以达到细胞生长和进行反应的目的。反应器的结构、操作方式和操作条件对反应原料的转化率、产品的质量 and 生产成品有着密切的关系。同时反应参数的检测与控制对生化反应过程的顺利进行也是十分重要的。

(4) 产物的分离纯化。其目的是用适当的方法和手段将含量甚少的目的产物从反应液中提取出来并加以精制以达到规定的质量要求。

根据上述分析可以看出，整个生化反应过程可以以生化反应器为核心，而分别把反应前与后称为上游加工和下游加工。

生化反应过程主要有下述特点。

① 采用可再生资源为主要原料，因而原料来源丰富，价格低廉，过程中废物的危害性较小，但由于原料成分难以控制，会给产品质量带来一定的影响。

② 由于采用了生物催化剂，反应过程一般在常温、常压下进行。但生物催化剂易受环境的影响和杂菌的污染，因而很易失活，难以长期使用。

③ 与一般化工产品生产相比，其生产设备比较简单、能耗较低。但某些生化反应由于其特殊性质而使反应基质和产物的浓度均不能太

高，因而反应器生产效率较低。

④生化反应过程机理复杂，较难检测与控制；反应液中杂质多，给分离提纯带来了困难。

1.1.2 生化反应过程的分类

随着生物技术的发展，生化反应过程的种类和规模都在不断地扩大。目前已进行工业生产的主要有酶催化反应过程、微生物反应过程以及废水的生物处理过程。

(1) 酶催化反应过程。采用游离酶或固定化酶为催化剂时的反应过程，称为酶催化反应过程。生物体中所进行的反应，几乎都是在酶的催化下进行的。工业生产中所用的酶，或是经提取分离得到的游离的酶，或是固定于各种载体上的固定化酶。

(2) 微生物反应过程。采用活细胞为催化剂时的反应过程。这既包括一般的微生物发酵反应过程，也包括固定化细胞反应过程和动植物细胞的培养过程。

(3) 废水的生物处理过程。它是利用微生物本身的分解能力和净化能力，除去废水中污浊物质的过程。废水生物处理过程与微生物反应过程虽然都是利用微生物的反应过程，但与后者相比，废水的生物处理过程具有下述特点。

①是由细菌等菌类、原生动物、微小后生动物等各种微生物构成的混合培养系统。

②几乎全都采用连续操作。

③微生物所处的环境条件波动大。

④反应的目的是消除有害物质而不是代谢产物和微生物本身。

废水的生物处理已日益受到人们的重视，由于篇幅所限，本书将不再予以介绍，需要者可查有关专著。

本书重点讨论酶催化反应过程和微生物反应过程。

1.2 生化工程与生化反应工程

1.2.1 生化工程的基本内容

生物化学工程，简称生化工程。它是运用化学工程的原理与方法

将生物技术的实验室成果进行工业开发的一门学科。它既可视作化学工程的一个分支，又可认为是生物技术的一个重要组成部分。简言之，生化工程是为生物技术服务的化学工程。

所谓化学工程的原理与方法是指研究化工生产过程共同规律的一门工程学科，它用以解决生产过程中有关化学反应、原料的处理和产物的分离、能量的传递、设备的设计与放大、过程的控制和优化等一系列工程技术问题。按照化学工程的基本内在规律，化学工程学科可分为传递过程、分离工程、反应工程、化工热力学、化工过程系统工程等五大分支学科。其中反应工程是研究包括反应动力学，反应器的结构、设计、放大，以及反应器优化的一个重要学科分支。因此，生化工程实质上就是研究生化反应过程中带有共性的工程技术问题的学科。

在生化反应过程的上游加工中最重要的是生物催化剂(包括菌株、酶及其固定化)的制备，虽然这方面的工作通常由生物学方面的工作者担任，但作为生化工程工作者也必须掌握生物催化剂的生理生化特性和培养特性，解决大规模种子培养或固定化生物催化剂的制备以及如何将其在无菌情况下接入生化反应器中等问题。

上游加工中还包括原材料的物理和化学处理、培养基的配制和灭菌等问题，这里包含有物料破碎、混合和输送等多种化工单元操作以及热量传递、灭菌动力学和设备等有关工程问题。

生化反应器是整个生化反应过程的关键设备。它是为特定的细胞或酶提供适宜的生长环境或进行特定生化反应的设备，它的结构、操作方式和操作条件与产品的质量、产量和能耗有着密切的关系。生化反应器中存在着物料的混合与流动、传质与传热等大量的化学工程问题；存在着氧和基质的供需和传递、发酵动力学、酶催化反应动力学、发酵液的流变学以及生化反应器的设计与放大等一系列带有共性的工程技术问题；同时还包括生化反应过程的参数检测和控制。有关这一中游加工过程的工程问题已发展成生化工程的重要学科分支——生化反应工程，这是本书的基本内容，后面还要详细予以讨论。

生化反应过程的下游是对目的产物的提取与精制。这一过程是比

较困难的。这是因为一方面生化反应液中目的产物的浓度是很低微的，例如，浓度最高的乙醇仅为 10% 左右，氨基酸不超过 8%，抗生素不超过 5%，酶制剂不超过 1%，胰岛素不超过 0.01%，单克隆抗体不超过 0.0001%；另一方面反应液杂质常与目的产物有相似的结构，加上一些具有生物活性的产品对温度、酸碱度都十分敏感，一些作为药物或食品的产品对纯度、有害物质含量都有极严格的要求。总之，下游加工过程步骤多、要求严，其生产费用往往占生化产品生产成本的一半以上。

采用的分离纯化手段包括一些典型的化工单元操作，如萃取、吸附、蒸馏、蒸发、沉淀、结晶、干燥等；还有一些用于分离精细产品的手段如离子交换、色层分离、电泳、超滤、反渗透、电渗析、双水相萃取、超临界萃取等。

虽然人类生产和应用生物产品已有很长的历史，但是直到 20 世纪 40 年代，由于抗生素工业的兴起与发展，才使人们认识到，由于工程技术人员的参加，不但促进了抗生素生产的工业化，也同时孕育了一门新的交叉学科——生化工程。1947 年，美国的 Merck 制药厂因在建立抗生素工业中的贡献而被授予“生化工程专题研究”成果奖，其后生化工程一词就一直沿用至今。生物技术的发展，离不开生化工程的发展，随着新生物产品的不断出现，必将促进生化工程的进一步发展。

1.2.2 生化反应工程的研究对象

随着生化工程的发展，作为生化工程的一个重要内容和化学反应工程的一个分支——生化反应工程也有了迅速发展，并逐步显示出它的重要性。生化反应工程是以生化反应动力学为基础，通过运用传递过程原理、设备工程学、过程动态学及最优化原理等化学工程学的方法，进行生化反应过程的工程分析与开发，以及生化反应器的设计、放大、操作和控制等。

1971 年英国的阿特金森 (B. Atkinson) 首先采用了生化反应工程这一术语，1974 年编著了《生化反应器》一书；1979 年日本的山根恒夫编著了《生物反应工程》；1985 年德国的许盖尔特 (Schügerl) 又发表了《生物反应工程》专著。这些都对生化反应工程的发展做出了贡

献。

生化反应工程的主要研究内容如下所述。

1.2.2.1 生化反应动力学

生化反应动力学是研究生化反应过程的速率及其影响因素，这是生化反应工程学的理论基础之一。这里所研究的生化反应过程动力学应包括两个层次的动力学，一是本征动力学，又称微观动力学，它是指没有传递等工程因素影响时，生化反应固有的速率。该速率除反应本身的特性外，只与各反应组分的浓度、温度、催化剂及溶剂性质有关，而与传递因素无关，二是宏观动力学，又可称为反应器动力学，它是指在一反应器内所观测得到的总反应速率及其影响因素，这些影响因素包括反应器的形式和结构、操作方式、物料的流动与混合、传质与传热等。

由于生化反应过程的复杂性，给生化反应动力学带来了多样性。例如对酶催化反应，反应动力学可表达为分子水平动力学；对微生物发酵反应，其动力学可在细胞水平上来表达；对废水的生物处理，则可表达为群体动力学。每一表达水平都有其独特特征，这些特征需要有其特有的动力学处理方法。

1.2.2.2 生化反应器

(1) 生化反应器中的传递特性。传递特性即传质、传热及动量。这些传递特性将影响到反应器内基质和产物的浓度分布及温度分布，进而影响到反应器内某一组分的反应速率。例如氧在发酵液中的传质速率，固定化酶颗粒及菌丝团和菌体絮凝物内反应组分的扩散传质，这些传质速率对反应结果都会产生一定的影响，甚至成了反应过程的控制步骤。这些传递因素最终将影响到反应器的设计和放大。

(2) 生化反应器的设计与放大。在进行反应器设计时，首先要对反应器进行选型，确定操作方式，然后再进行设计计算。反应器的选型及操作方式，要根据反应的本征动力学特性、生产工艺要求及物料特性来决定。采用不同的反应器型式和不同的操作方式，会对反应动力学和反应器的生产效率产生明显的不同影响。

生化反应过程还要求生化反应器能在不同规模上为酶的催化反

应、细胞的生长和代谢产物的生成提供良好的环境条件，要求能根据实验室的研究结果放大到工业生产规模，这无疑应是生化反应工程的一个重要内容。

(3) 生化反应器的优化与控制。生化反应器优化包括优化操作和优化设计，它们是在分析所涉及的生化反应过程特征的基础上，进行有关工程的基础研究，从而制定出最合理的技术方案和最优操作条件，进行反应器的最优设计，以达到优质、高产、低消耗的目的。为了能使生化反应器在最佳条件下运转，必须对生化反应过程的参数进行检测与控制，这是生化反应过程实现优化的基础。

综上所述，生化反应器不仅是生化反应过程的核心设备，也是生化反应工程所研究的中心内容。因此近年来在生物技术领域中又提出了生化反应器工程（或生物反应器工程）这一术语。它包括了在生化反应器中进行酶反应、微生物反应和动植物细胞培养的反应特性；生化反应器的结构、操作条件与混合、传质、传热的关系；生化反应器的设计与放大；生化反应器的优化操作与控制等。这样把生化反应的特征（主要指动力学）与反应器的特征相联系起来进行研究，无疑会对加速实现生物技术实验室成果的工业化起到很大的推动作用。本书也正是基于同一宗旨，重点介绍与讨论生化反应动力学与生化反应器。

随着生物技术和新一代生物工程产品的出现，今后生化反应工程的研究内容应包括以下几方面。

① 新型生化反应器的研究开发，特别是针对基因工程产品和动植物细胞培养所需的特殊生化反应器。对前者要考虑“生物安全”及重组菌不稳定的问题；对后者要考虑动植物细胞对机械剪切和环境影响敏感的问题以及培养周期长防止污染的问题。此外，还应研制适应高粘度、高密度发酵或培养的生化反应器以及一些大型的高效节能生化反应器。

② 各种描述生化反应过程的数学模型的建立，将有利于过程的优化操作与控制以及计算机的应用。为此要对反应动力学、反应器内混合传递特性进行研究。

③ 生产过程参数检测与控制手段的改进，重点解决能在线检测参