

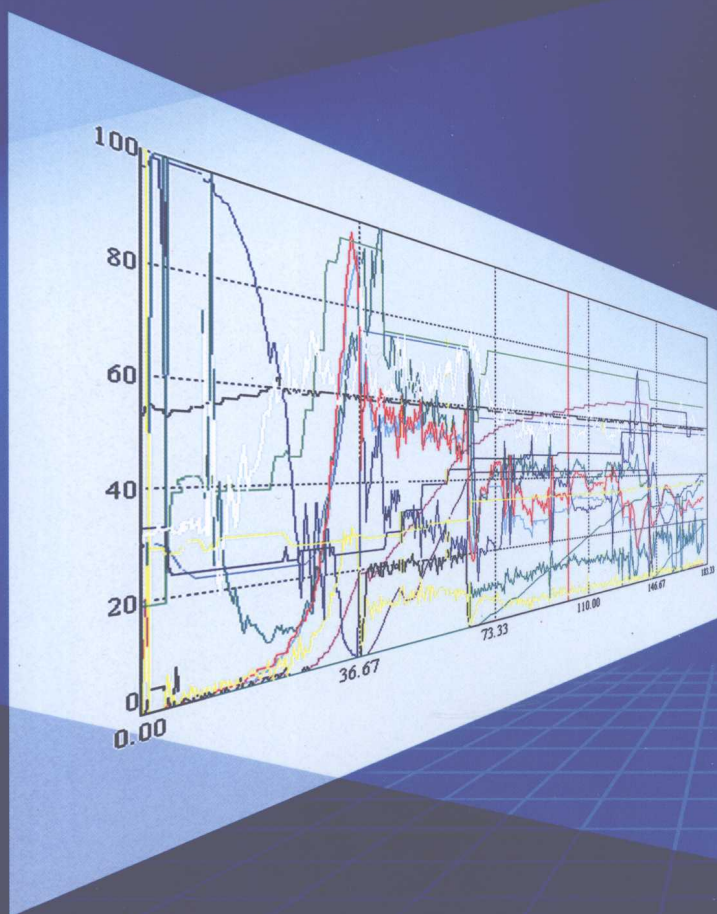
"十五"·国·家·重·点·图·书

现代生物化学工程丛书

现代生物工艺学

(下 册)

储 炬 / 主编
李友荣



华东理工大学出版社
EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY PRESS

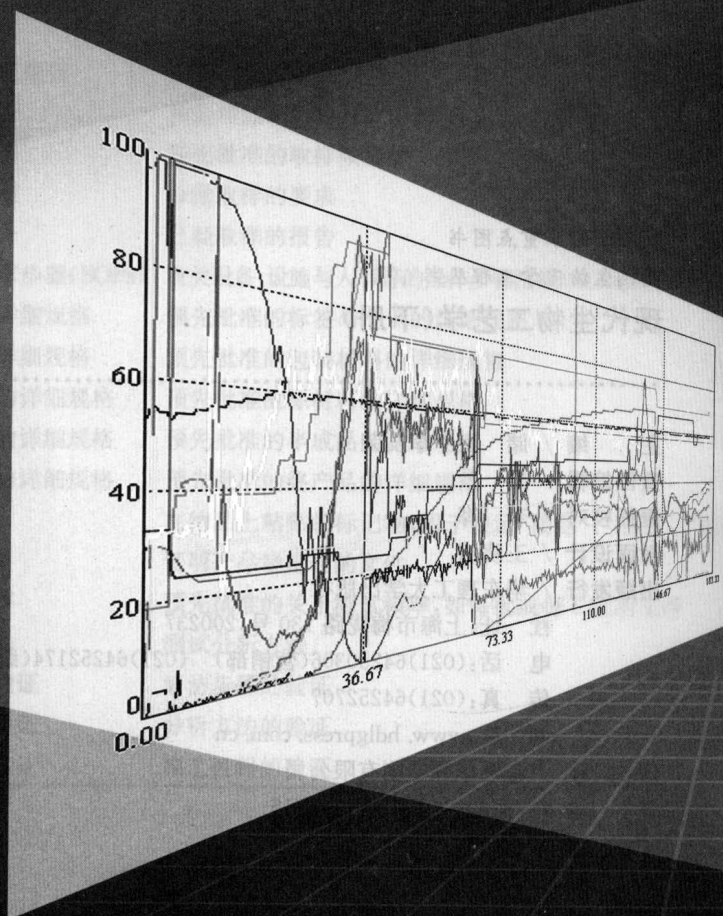
"十五"·国·家·重·点·图·书

现代生物化学工程丛书

现代生物工艺学

(下 册)

储 炬 / 主编
李友荣



华东理工大学出版社

EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY PRESS

图书在版编目(CIP)数据

现代生物工艺学:下册/储炬,李友荣主编. —上海:
华东理工大学出版社,2008.3
(现代生物化学工程丛书)
ISBN 978-7-5628-2252-3

I. 现… II. ①储…②李… III. 生物技术 IV. Q81

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 00412 号

“十五”国家重点图书

现代生物化学工程丛书

现代生物工艺学(下册)

主 编 / 储 炬 李友荣

责任编辑 / 胡 景

责任校对 / 李 晔

封面设计 / 王晓迪

出版发行 / 华东理工大学出版社

社 址:上海市梅陇路 130 号,200237

电 话:(021)64250306(营销部) (021)64252174(编辑室)

传 真:(021)64252707

网 址:www.hdlgpress.com.cn

印 刷 / 常熟华顺印刷有限公司

开 本 / 787mm×1092mm 1/16

印 张 / 17.75

字 数 / 454 千字

版 次 / 2008 年 3 月第 1 版

印 次 / 2008 年 3 月第 1 次

印 数 / 1—4050 册

书 号 / ISBN 978-7-5628-2252-3/Q·9

定 价 / 35.00 元

(本书如有印装质量问题,请到出版社营销部调换。)

本书编委会

主编 储 炬 华东理工大学生物工程学院 教授 博导

李友荣 华东理工大学生物工程学院 教授 硕导

编委(按章节顺序)

夏 杰 华东理工大学生物工程学院 副教授 硕导

范代娣 西北大学化工学院 教授 博导

张 立 华东理工大学生物工程学院 副教授 硕导

许 平 山东大学生命科学学院 教授 博导

张伟国 江南大学生物工程学院 教授 博导

储 炬 华东理工大学生物工程学院 教授 博导

王 普 浙江工业大学药学院 教授 硕导

袁勤生 华东理工大学生物工程学院 教授 博导

郭美锦 华东理工大学生物工程学院 副教授 硕导

陈 坚 江南大学生物工程学院 教授 博导

华兆哲 江南大学生物工程学院 教授 博导

李友荣 华东理工大学生物工程学院 教授 硕导

前 言

生物工艺学,又称生物技术,近年来发展迅猛,新技术、新概念、新思维层出不穷。基因工程问世后,代谢工程、组合生物化学、系统生物技术、关联分析、工业规模发酵过程的多尺度理论等相继出现。我校俞俊棠等在1991年编撰的《生物工艺学》,由于内容系统全面,理论联系实际,受到普遍欢迎。为适应新的形势在2003年又改编成《新编生物工艺学》,由化学工业出版社出版。

这几年,组学的兴起,基因组、转录组、蛋白组、代谢组等组学的研究与应用使生物技术又上了一个新的台阶。为了及时反映生物技术新的发展,编者觉得有必要在前两本书的基础上,重新改编成《现代生物工艺学》。此书有两个特点:其一,参编人员不像前两本那样仅由本校的教师执笔,而是广泛邀请外校教授和科研生产单位的学者、专家参与编撰。他们大多数从事生物技术的教学、科研和生产第一线的工作,具有多年丰富的教学与生产实践经验,因而富集了多种学术观点和思维,达到集思广益的目的。其二,本书多数章节除了继承传统的理论密切联系实际,还反映了现代生物工艺学的最新成就,涉及的范围更广,且兼顾在校学生与研究生系统理论学习和从事这方面工作科技人员进修的需要。

本书分为上、下两册共四篇,上下册各含两篇,分别为生物过程原理与生物物质分离和纯化原理;生化工程原理和实际生产技术范例研究。在每章的最后列举了大量新近的有关文献,便于读者进一步了解相关内容。

本书得以完成,全靠参编的所有作者,在百忙之中抽出宝贵的时间。尽管我们努力使本书尽可能满足读者的需求,但还未免会有顾此失彼,错漏之处,敬请同行、读者批评指正。

编 者

2007年2月

目 录

CONTENTS

第三篇 生化工程原理	1
25 生物反应器及其操作特性	3
25.1 概述	3
25.1.1 基本功能与配置	3
25.1.2 反应器类型与操作方式	5
25.2 生物反应器设计原理与目标	6
25.2.1 生物反应器的设计目标	6
25.2.2 基本设计方程	7
25.3 生物反应器的流动与混合模型	8
25.3.1 理想生物反应器	8
25.3.2 流动与混合特性	11
参考文献	14
26 培养基灭菌与空气除菌	15
26.1 过滤法培养基灭菌	15
26.1.1 过滤除菌的原理	15
26.1.2 微滤膜的选择与使用	15
26.2 加热法灭菌	16
26.2.1 分批灭菌	17
26.2.2 连续灭菌	19
26.3 空气过滤除菌	21
26.3.1 空气过滤除菌的方法与介质	21
26.3.2 空气过滤的流程	22
参考文献	24
27 氧的传递与混合	25
27.1 氧的传递	25
27.1.1 气-液相间氧的传递	25
27.1.2 液-固相间氧的传递	26
27.1.3 细胞团内氧的传递	27
27.1.4 影响氧传递的因素	27

27.1.5	改善供氧条件的新措施	29
27.1.6	体积氧传质系数 K_La 的测定	30
27.2	流体混合特性	32
27.2.1	流体混合的分类	32
27.2.2	生物反应器中混合时间的测定	33
27.2.3	微观混合特性的描述	33
27.2.4	微观混合对反应结果的影响	35
	参考文献	37
28	培养液的流变特性	38
28.1	牛顿型流体与非牛顿型流体	38
28.2	影响流变特性的因素	40
28.3	培养液流变特性的监测	41
	参考文献	45
29	生物反应动力学	46
29.1	微生物生长动力学	46
29.1.1	生长速率	46
29.1.2	生长的非结构模型	47
29.1.3	基质消耗动力学	47
29.1.4	代谢产物的生成动力学	49
29.2	酶促反应动力学	50
29.2.1	单底物酶促反应动力学	50
29.2.2	多底物酶促反应动力学	51
29.2.3	酶的失活动力学	51
29.3	分批发酵动力学	52
29.3.1	反应速率的定义	52
29.3.2	生长动力学	53
29.4	连续培养动力学	56
29.4.1	单级连续培养	57
29.4.2	细胞回流时的单级连续培养	58
29.4.3	多级连续培养	60
	参考文献	61
30	培养装置	62
30.1	微生物反应器	62
30.1.1	高性能生物反应器	62
30.1.2	机械搅拌反应器与通用式发酵罐	62
30.1.3	塔式反应器	65
30.1.4	环流反应器	66
30.1.5	反应器设计与分析	67
30.2	动物细胞培养反应器	70
30.2.1	机械搅拌反应器及其改进型	70

30.2.2	气升式反应器	71
30.2.3	中空纤维或陶瓷基质反应器	72
30.2.4	流化床反应器与固定床反应器	73
30.3	植物细胞与组织培养反应器	73
30.3.1	植物细胞培养反应器	73
30.3.2	植物组织培养反应器	74
30.4	光照培养反应器	74
	参考文献	76
31	微生物过程放大	77
31.1	微生物过程放大原理	77
31.1.1	微生物过程的多尺度特性	77
31.1.2	放大原理与主要方法	78
31.2	基于过程机理分析的放大研究	81
31.2.1	时间常数法及其过程机理分析	81
31.2.2	缩小-放大法及其应用	83
31.3	微生物反应器的放大设计	84
31.3.1	放大准则	84
31.3.2	计算方法	84
	参考文献	87
32	生物能的开发利用	89
32.1	由微生物过程产生的能	89
32.1.1	生物质发酵生产乙醇	90
32.1.2	微生物制氢气	93
32.1.3	生物制甲烷	93
32.2	生物电化学原电池-生物电能	94
32.2.1	燃料电池	94
32.2.2	生物燃料电池	95
32.3	纤维素的消化	96
32.3.1	真菌和细菌对木质纤维素的降解	96
32.4	沼气的开发利用	98
32.4.1	沼气的产生过程	98
32.4.2	沼气发酵工艺的技术要点	100
32.4.3	沼气发酵的发展趋势	101
	参考文献	101
33	生化过程的参数检测与数据处理	103
33.1	生化反应过程的参数检测	103
33.1.1	直接参数检测	104
33.2	生化过程的间接参数检测与数据处理	113
33.3	生化反应过程中的计算机控制	117
33.3.1	生物反应器计算机控制系统简介	117

33.3.2 生化反应过程的参数相关特性	118
参考文献	120

第四篇 实际生产技术范例研究	123
34 氨基酸	125
34.1 概述	125
34.2 氨基酸发酵机理和氨基酸产生菌选育	127
34.2.1 微生物发酵法生产氨基酸的历史和发展趋势	127
34.2.2 发酵法生产氨基酸的微生物	127
34.2.3 氨基酸发酵机理和菌种选育	128
34.3 谷氨酸的生产工艺	128
34.3.1 L-谷氨酸发酵生产的工艺流程	133
34.3.2 L-谷氨酸发酵的原料预处理	133
34.3.3 L-谷氨酸发酵培养基的配制	134
34.3.4 L-谷氨酸发酵生产的工艺条件及其控制	134
34.3.5 L-谷氨酸的分离、提取和味精制造	135
34.4 赖氨酸的生产工艺	135
34.4.1 种子的扩大培养	135
34.4.2 发酵培养基	136
34.4.3 赖氨酸发酵工艺条件	136
34.4.4 赖氨酸的提取和精制	137
参考文献	139
35 核苷酸与相关的化合物	140
35.1 概述	140
35.2 与核苷酸相关的药品	140
35.3 作为调味品的 IMP 与 GMP	140
35.4 核苷与有关化合物的发酵生产	141
35.4.1 肌苷	141
35.4.2 鸟苷	142
35.4.3 腺苷	143
35.5 嘌呤核苷发酵工艺的研究	144
参考文献	145
36 胞外多糖	147
36.1 概述	147
36.2 多糖产生菌的分离	147
36.3 多糖的生产	148
36.3.1 黄原胶	148
36.3.2 结冷胶	148
36.3.3 乳酸菌胞外多糖	150
36.3.4 硬葡聚糖	151

36.4	多糖的用途	152
	参考文献	153
37	生物表面活性剂	154
37.1	概述	154
37.2	生物表面活性剂的分类	155
37.3	生物表面活性剂的生产	155
37.3.1	从动植物材料中分离提取	155
37.3.2	微生物发酵法	155
37.4	生物表面活性剂的分离提取	157
37.5	生物表面活性剂的应用	158
37.5.1	石油工业	158
37.5.2	环境工程领域	159
37.5.3	医药工业领域	159
37.5.4	食品工业领域	160
	参考文献	160
38	发酵法生产乙醇	162
38.1	概述	162
38.2	酵母发酵	162
38.2.1	优良的酵母菌株应具有的特征	162
38.2.2	酵母生产乙醇的机理	162
38.2.3	乙醇生产中常用酵母菌及其特征	163
38.3	细菌发酵	164
38.3.1	用于乙醇发酵的细菌种类	164
38.3.2	运动发酵单胞菌乙醇发酵机理	165
38.3.3	运动发酵单胞菌与酵母菌发酵乙醇的过程对比	165
38.4	固定化细胞系统	165
38.4.1	固定化细胞生产乙醇的机理及方法	165
38.4.2	固定化细胞乙醇发酵工艺过程	166
38.4.3	固定化细胞乙醇发酵的优点	166
38.5	工业乙醇生产用基质	167
38.5.1	原料	167
38.5.2	水	168
38.5.3	辅助原料	169
38.6	乙醇的工业生产过程	169
38.6.1	发酵法生产乙醇的工艺流程	169
38.6.2	以淀粉质为原料的乙醇工业生产过程	170
38.7	乙醇发酵过程中的副产物	172
38.8	经济与能源方面的考虑	172
38.8.1	优良菌种的选育	172
38.8.2	无蒸煮工艺的开发	173

38.8.3	消除代谢产物对发酵过程的抑制	173
	参考文献	174
39	有机酸	176
39.1	柠檬酸	176
39.1.1	概述	176
39.1.2	柠檬酸的生物合成与调节	177
39.1.3	柠檬酸发酵的生产菌种	179
39.1.4	柠檬酸的发酵生产	181
39.1.5	柠檬酸的提取工艺	183
39.2	乳酸	184
39.2.1	概述	184
39.2.2	乳酸发酵机理及发酵工艺	186
39.2.3	乳酸的提取工艺	191
	参考文献	192
40	抗生素	193
40.1	抗生素产生菌的来源	193
40.1.1	抗生素的分类	193
40.1.2	抗生素产生菌的获得	193
40.1.3	微生物选择性分离的原理	195
40.1.4	抗生素产生菌与药理活性化合物的筛选	196
40.1.5	筛选动向	197
40.2	抗生素的作用机制	198
40.3	抗生素的耐药性	198
40.4	抗生素的生产工艺	199
40.4.1	生产工艺概况	199
40.4.2	生产菌种的改进	200
40.4.3	发酵过程要点	202
40.5	头孢菌素 C 的代谢调控与放大研究	203
	参考文献	204
41	维生素及相关化合物	205
41.1	维生素 C	205
41.1.1	性质和用途	205
41.1.2	生产方法	205
41.1.3	展望	206
41.2	维生素 E	207
41.2.1	性质及用途	207
41.2.2	合成维生素 E 的生产现状	207
41.2.3	天然维生素 E 的生产	207
41.3	β -胡萝卜素	209
41.3.1	性质与用途	209

41.3.2	生产方法	210
41.4	虾青素	211
41.4.1	虾青素的结构与性质	211
41.4.2	虾青素的生理功能和应用	212
41.4.3	虾青素的生产	213
41.4.4	虾青素的生物合成途径和基因工程菌的构建	214
41.4.5	展望	214
41.5	辅酶 Q_{10}	214
41.5.1	结构及性质	214
41.5.2	功能及应用	215
41.5.3	生产现状	215
	参考文献	216
42	微生物酶制剂	217
42.1	微生物酶制剂的生物合成及调节	217
42.1.1	微生物酶的生物合成	217
42.1.2	酶蛋白生物合成的调节	218
42.1.3	微生物的生长与产酶	218
42.2	微生物酶制剂生产菌种及选育	218
42.2.1	产酶微生物的筛选	218
42.2.2	微生物酶制剂生产菌种的特性	219
42.2.3	酶制剂生产菌种的选育	219
42.2.4	酶制剂生产的常用微生物	220
42.3	微生物酶的生产	221
42.3.1	高产菌株的选育	221
42.3.2	微生物酶制剂生产的发酵技术	221
42.3.3	微生物酶制剂的提取	222
42.3.4	酶的纯化	222
42.3.5	酶工业化生产实例	223
43	生物催化与生物转化	227
43.1	概述	227
43.2	生物转化中的关键技术	227
43.2.1	高产菌株的选育	228
43.2.2	固定化细胞转化技术	229
43.2.3	双水相转化技术	230
43.2.4	有机介质中的微生物转化	230
43.2.5	生物反应器的应用	231
43.2.6	核磁共振、质谱技术在微生物转化中的应用	231
43.3	生物转化技术的应用	231
43.3.1	微生物转化在甾体药物生产中的应用	231
43.3.2	微生物转化在氨基酸生产中的应用	233

43.3.3	微生物转化在高分子中的应用	234
43.3.4	非水相酶催化技术在化工生产中的应用	235
44	基因工程菌高密度培养技术	238
44.1	重组大肠杆菌高密度培养策略	238
44.1.1	大肠杆菌表达系统常用表达载体	238
44.1.2	表达宿主菌	240
44.1.3	培养基	241
44.1.4	培养条件控制	242
44.1.5	高密度培养减小副产物形成策略	243
44.1.6	高密度培养策略	244
44.2	重组毕赤酵母高密度培养技术	245
44.2.1	毕赤酵母的生物学特性	245
44.2.2	巴斯德毕赤酵母表达系统	246
44.2.3	毕赤酵母表达系统对外源蛋白表达的影响	248
44.2.4	外源蛋白高密度表达发酵策略	249
44.2.5	毕赤酵母外源蛋白降解机理及其控制策略	252
44.2.6	重组蛋白高密度表达胁迫作用	254
	参考文献	254
45	废物生物处理技术	256
45.1	废水厌氧处理过程与反应器	256
45.1.1	概述	256
45.1.2	废水厌氧生物处理的反应器	257
45.2	废水好氧处理工艺与系统	260
45.2.1	悬浮生长型好氧生物处理的典型工艺	260
45.2.2	附着生长型好氧生物处理的典型工艺	262
45.3	废气的生物处理	265
45.3.1	概述	265
45.3.2	废气生物处理的反应器	265
	参考文献	266
46	质量保证与质量控制	268
46.1	质量定义,控制,保证	268
46.2	化学品、药物及其生产	268
46.3	文件,条例	270
	参考文献	271

第三篇

生化工程原理

25.1 概述

生物反应器是利用各种生物反应体系进行生物反应或某些生物处理过程的设备。20 世纪 40 年代,在青霉素的工业发酵过程开发中,首次采用深层培养技术,使青霉素的产量大幅增加,过程成本急剧下降,从此生物反应器的概念得以明确,其基本操作手段和性能的研究得到充分重视,高效能的各类反应器的研究开发逐渐成为由此诞生的生化工程学的中心研究课题。几十年来,生物反应器不但在微生物发酵过程上的应用得到飞速发展;而且在动植物细胞和组织培养过程等生物技术新领域中,各种新型适用的动植物细胞反应器系统也得以建立。生物反应器已经在生物过程中起到中心桥梁的作用,生物技术的不断成功与发展与其有着密切的关系。

生物反应器的操作与设计实质上是细胞生理学和反应动力学、化学工程、机械工程、电子学和过程控制等学科的综合应用,其中生化工程学的研究占核心地位,以下从过程工程角度概述生物反应器操作与设计的基本原理。

25.1.1 基本功能与配置

生物反应器操作与设计的主要目的是为生物反应过程提供最优反应条件和高效的控制,为实验获得的优良性能的细胞株创造良好的物理和化学环境。生物反应器应具有的基本功能包括:为反应系统提供无菌条件,输入氧等气态反应物和碳源等液态反应物,去除二氧化碳等气态反应产物,具有温度、pH、流体剪切强度等生化和物理参数的检测与控制功能,以及为细胞、空气和微载体等物质在培养液中的悬浮和分散提供流体力学条件。典型的微生物反应器系统的大致功能配置如图 25-1 所示。从整体上讲,上述基本功能常相互关联。例如,温度的控制、细胞的悬浮、气泡的分散和氧的传递都与机械搅拌作用有关。因此,上述基本功能实质上是通过各种措施,最终落实在反应器的传质、传热和混合效率上,提高反应器的操作性能。

生物反应器设计的基础根据是生物催化剂的反应动力学和它的催化能力,在此基础上选择合理的传递过程特性的反应器类型。反应器设计中需考虑的问题主要有以下三种。

(1) 流体流动和混合 其主要涉及反应器型式与操作方式,造成反应器内底物、细胞和产物的浓度分布,也与反应器中流体的速度分布和培养液的流变性质有关。近年来对反应器内流体力学性质的变化对细胞生理学性质影响的研究结果表明,生物反应器放大的主要问题之一是反应器内环境与生长参数的不均匀分布与梯度,这与流动速度分布有关。对动物细胞,流体剪切力会导致细胞形态变化与细胞死亡,这是动物细胞反应器设计的核心问题;对丝状真菌和植物细胞,流体剪切力会引起细胞形态和聚集状态的变化。但较高的流体剪切力是良好的传氧效率的条件,对有些高黏度培养介质体系的混合也有效,故反应器的流动状况具

