



普通高等教育“十一五”国家级规划教材

生化生产 工艺学 (第二版)

梅乐和 姚善泾 林东强 等/编著



科学出版社

www.sciencep.com

普通高等教育“十一五”国家级规划教材

生化生产工艺学

(第二版)

梅乐和 姚善泾 曹 毅 编著
林东强 黄 俊

科学出版社
北 京

内 容 简 介

本书被列为普通高等院校“十一五”国家级规划教材。全书共分 14 章,以生物产品的生产为主线安排各章节,内容以反映生化产品生产过程中的共性原理和生产工艺为主,同时选取了多个典型的生化生产过程的事例,系统地介绍了生化生产工艺原理和生产技术。主要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。

本书可作为高等院校生物工程、生物制药工程、食品科学、生物技术、生命科学等相关专业合适课程的教材使用,也可供从事与生化生产有关的科研、设计和工程技术人员使用。

图书在版编目(CIP)数据

生化生产工艺学/梅乐和等编著. —2 版. —北京:科学出版社, 2007

(普通高等教育“十一五”国家级规划教材)

ISBN 978-7-03-020149-2

I. 生… II. 梅… III. 生物制品-工艺学-高等学校-教材 IV. TQ464

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2007) 第 146640 号

责任编辑:单冉东 王国栋 张晓春 刘 晶/责任校对:刘小梅

责任印制:张克忠/封面设计:耕者设计工作室

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>

双青印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

1999 年 8 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2007 年 9 月第 二 版 印张: 20

2007 年 9 月第八次印刷 字数: 454 000

印数: 9 501—13 500

定价: 30.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈环伟〉)

第二版前言

生物技术被认为是带动 21 世纪经济发展的关键技术之一, 由其引领的生物经济驱动着全球经济社会结构的加速调整和重组, 一批新兴产业群正在孕育之中。生物技术及其产业发展引起了越来越多的政治家、科学家和企业家的广泛关注, 在可以预见的未来, 生物技术及其产业将发展成为 21 世纪的主导产业之一, 为人类生活提供多方面的便利, 并解决当前人类面临的人口、资源和环境等一系列可持续发展问题。

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, 各国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, 并制定了 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。近 10 年来, 全球现代生物产业的销售额年增长率一直保持在 30% 左右, 生物产业已经成为一些发达国家的新的经济增长点。美国、加拿大、日本和欧洲等发达国家和地区高度重视生物技术的发展, 纷纷提出要加速发展生物技术, 抢占生物技术及产业发展制高点。韩国、新加坡、印度、泰国等也纷纷图谋在亚洲乃至世界生物技术和产业发展中占据主导地位。

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。在继续保持传统生物技术产业优势的同时, 现代生物技术产业也正在迅速崛起, 已经成为世界发酵产品市场的重要竞争者。但从总体上看, 无论是对传统生物技术产业的改造还是对现代生物技术产业的研究开发及产业化, 都还是处于起步阶段, 与发达国家相比还存在很大的差距。为了参与世界范围内的生物技术产业化竞争并占有一席之地, 我国也多次制定了相关的生物技术和产业化政策, 目的是提升我国生物技术产业自主创新能力, 加速生物技术及产业化发展, 大力加强研究开发, 积极推进产业化, 促进经济持续发展, 力争通过 10~15 年的努力, 实现生物技术的跨越发展, 推进新的科技革命, 使生物产业成为国民经济支柱产业之一, 大幅度加速经济发展, 提高人民健康水平并改善生态环境。

本书初版自 1999 年问世以来, 一直受到读者的欢迎和厚爱, 被多所高校和研究所选作教材, 也被多个生产企业选作培训用书, 至今已经多次印刷, 并被浙江大学评为优秀教学成果教材类一等奖。为了跟上学科的发展步伐, 我们借列入普通高等教育“十一五”国家级规划教材的东风, 对初版进行了大量的修订。修订版基本保留了初版的特点, 仍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的新理论和新进展。对部分章节进行了缩写和增删, 内容安排强调相互衔接, 使教材更加紧扣学科发展方向。

本书由浙江大学梅乐和教授、姚善泾教授、林东强副教授, 浙江科技学院黄俊博士和浙江中医药大学曹毅主任医师共同编写, 修订过程中参考了许多同行出版的著作和发

表的文章，并得到了许多人士的关心和支持，在此一并表示感谢。

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

2007 年于西子湖畔求是园

第一版前言

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

第二版前言

第一版前言

第 1 章 绪论	1
1.1 国内外生物技术及其产业的发展现状	1
1.2 生物技术的简要历史	3
1.3 生化生产过程的特点	4
1.4 生化生产过程的共性	6
1.5 生化生产过程的类型	7
1.6 生化生产工艺学的定义、内容和任务	8
第 2 章 工业微生物基础	9
2.1 微生物的特点	9
2.2 常见的工业微生物	10
2.2.1 细菌	10
2.2.2 放线菌	12
2.2.3 霉菌	12
2.2.4 酵母菌	14
2.2.5 噬菌体	16
2.3 工业微生物菌种的分离和选育	16
2.3.1 微生物菌种的分离	17
2.3.2 诱变育种	19
2.4 工业微生物菌种的改良	23
2.4.1 原生质体技术育种	23
2.4.2 体外重组 DNA 技术育种	25
2.4.3 代谢工程育种	26
2.5 工业微生物菌种的保藏	27
2.5.1 斜面保藏法和穿刺保藏法	27
2.5.2 干燥保藏法	28
2.5.3 悬液保藏法	28
2.5.4 冷冻干燥保藏法	28
2.5.5 液氮保藏法	29
2.5.6 低温保藏法	30
2.5.7 石蜡油封存保藏法	30
2.5.8 沙土管保藏法	30
2.5.9 菌丝速冻保藏法	30
2.5.10 国内外主要菌种保藏机构	30

2.6	工业微生物菌种的培养与扩大培养	31
2.6.1	微生物的培养方法	31
2.6.2	菌种的扩大培养	31
第3章	培养基设计和淀粉制糖工艺	34
3.1	微生物的营养物质和营养类型	34
3.1.1	微生物的营养物质	34
3.1.2	微生物的营养类型	36
3.2	培养基的分类、选择和配制原则	36
3.2.1	培养基的分类	36
3.2.2	培养基的选择	37
3.2.3	培养基的配制原则	38
3.3	最佳培养基组成的确定	39
3.4	用于工业发酵的培养基	40
3.5	淀粉制糖工艺	42
3.5.1	淀粉水解制糖的方法	43
3.5.2	淀粉酸水解工艺	44
3.5.3	淀粉酶解法制糖工艺	51
3.5.4	糖化工艺	56
3.5.5	不同制糖工艺的比较	58
第4章	培养基和空气灭菌	59
4.1	灭菌的原理和方法	59
4.1.1	灭菌的方法	59
4.1.2	热灭菌的原理	60
4.2	湿热灭菌原理和影响因素	62
4.2.1	灭菌动力学	62
4.2.2	灭菌的温度和时间	63
4.2.3	影响灭菌的因素	65
4.3	培养基灭菌	67
4.3.1	间歇灭菌	67
4.3.2	连续灭菌	72
4.3.3	间歇灭菌与连续灭菌的比较	74
4.4	空气灭菌	74
4.4.1	空气灭菌的要求和方法	74
4.4.2	空气过滤除菌流程	76
4.4.3	空气的过滤除菌原理	79
4.4.4	空气过滤除菌的介质	84
4.4.5	提高过滤除菌效率的措施	86
第5章	氧的供需与传递	87
5.1	细胞对氧的需求	87
5.2	培养过程中氧的传质理论	92

5.2.1	气-液相间的氧传递	93
5.2.2	液-固相间的氧传递	95
5.2.3	细胞团内的氧传递	95
5.2.4	氧传递速率与细胞呼吸的关系	96
5.2.5	氧传递系数的关联	97
5.3	溶解氧的测定方法	98
5.3.1	化学法	98
5.3.2	极谱法	99
5.3.3	复膜氧电极法	99
5.3.4	压力法	101
5.4	氧传递系数的测定	101
5.4.1	亚硫酸盐氧化法	101
5.4.2	取样极谱法	102
5.4.3	物料衡算法	103
5.4.4	动态法	103
5.4.5	排气法	104
5.4.6	复膜电极测定 $K_L a$	104
5.5	影响氧传递速率的主要因素	105
5.5.1	溶液的性质对氧的溶解度的影响	105
5.5.2	气液比表面积	106
5.5.3	影响氧传递系数的一些因素	108
5.6	控制溶氧的工艺手段	110
5.7	溶氧新概念	112
第6章	生物反应器	113
6.1	生物反应器设计的目标和原则	114
6.2	生物反应器的分类	115
6.3	微生物细胞反应器	116
6.3.1	机械搅拌型微生物细胞生物反应器(通用型)	116
6.3.2	机械搅拌自吸式反应器	122
6.3.3	气升式环流反应器	123
6.3.4	高位塔式生物反应器	125
6.3.5	基因工程菌生物反应器	125
6.4	生物反应器的放大	126
6.4.1	经验放大法	126
6.4.2	其他放大方法	130
第7章	发酵染菌及其防治	132
7.1	发酵染菌的分析	132
7.1.1	种子培养和发酵的异常现象	132
7.1.2	染菌的检查、判断	133
7.1.3	发酵染菌原因	135

7.1.4	发酵染菌的分析	136
7.2	染菌对发酵的影响	137
7.3	杂菌染菌的挽救或处理	138
7.4	菌种退化及其防治	139
7.4.1	菌种退化的原因	139
7.4.2	菌种退化的防治	140
7.5	杂菌染菌的途径和防治	141
7.5.1	种子带菌及其防治	141
7.5.2	空气带菌及其防治	141
7.5.3	设备的渗漏或“死角”造成的染菌及其防治	141
7.5.4	培养基灭菌不彻底导致的染菌	144
7.5.5	一些仪器探头等灭菌不彻底造成的染菌	145
7.5.6	噬菌体染菌及其防治	145
第8章	发酵过程的工艺控制	148
8.1	微生物发酵的动力学	148
8.1.1	分批培养	148
8.1.2	微生物分批培养生长速度的动力学方程	151
8.1.3	分批培养时微生物细胞的生长与产物形成的动力学	152
8.2	补料分批培养	153
8.2.1	补料分批培养的类型	153
8.2.2	补料分批培养的动力学	155
8.2.3	补料分批培养的优点	156
8.3	连续培养	156
8.4	发酵工艺控制最优化	157
8.5	温度对发酵过程的影响及其控制	158
8.5.1	温度对微生物细胞的生长和发酵代谢产物的影响	158
8.5.2	发酵热	159
8.5.3	发酵过程温度的控制和最适温度的选择	161
8.6	pH 对发酵过程的影响和控制	162
8.6.1	pH 对发酵过程的影响	162
8.6.2	发酵过程中 pH 的变化情况	163
8.6.3	发酵过程中 pH 的控制	163
8.7	泡沫对发酵过程的影响和控制	165
8.7.1	发酵过程中泡沫的产生及其对发酵过程的影响	165
8.7.2	发酵过程中泡沫的消除和控制	166
8.8	流加补料的控制	172
第9章	动物细胞的大规模培养	174
9.1	动物细胞培养基	174
9.1.1	动物细胞培养的环境	174
9.1.2	培养基的组成	175

9.1.3 常用的合成培养基	176
9.2 动物细胞培养方法	178
9.2.1 悬浮培养	178
9.2.2 贴壁培养	179
9.2.3 固定化培养	180
9.3 动物细胞培养生物反应器	180
9.3.1 气升式细胞培养生物反应器	181
9.3.2 中空纤维管生物反应器	182
9.3.3 通气搅拌生物反应器	183
9.3.4 流化床生物反应器	184
9.3.5 无泡沫搅拌生物反应器	186
9.4 动物细胞培养技术	186
9.5 动物细胞大规模培养工艺	191
第10章 植物细胞的大规模培养	193
10.1 植物细胞培养基	193
10.1.1 植物细胞培养基的组成	193
10.1.2 植物细胞培养基的制备	195
10.2 植物细胞培养方法	196
10.3 植物细胞的大规模培养技术	196
10.3.1 植物细胞的大规模悬浮培养	196
10.3.2 植物细胞或原生质体的固定化培养	199
10.3.3 植物细胞培养方式	201
10.4 影响植物细胞培养的因素	202
10.5 植物细胞培养反应器	204
第11章 生物物质分离与纯化	207
11.1 培养液的预处理	208
11.2 培养液的固液分离	209
11.3 细胞的破碎	211
11.4 生物物质的分离纯化方法	212
11.5 生物分离工艺介绍	214
11.6 动物细胞培养的下游过程	224
11.6.1 动物细胞培养产物蛋白质的分离纯化	224
11.6.2 病毒的分离纯化	225
11.7 基因工程产物的分离纯化工艺设计	225
第12章 生化生产过程工程和工艺设计基础	228
12.1 生化生产过程工程设计	228
12.1.1 设计任务书和设计过程模式	228
12.1.2 设计过程和内容	229
12.1.3 厂址选择和总图布置	231
12.2 生产工艺流程设计	232

12.3 工艺计算	238
12.3.1 物料平衡计算	238
12.3.2 热量衡算	247
12.3.3 过程水的衡算	256
12.3.4 无菌空气消耗量的计算	258
12.3.5 设备工艺设计及设备的选型	261
第13章 生化生产过程技术经济学评价	263
13.1 经济效益分析	263
13.2 生化生产项目的投资	264
13.2.1 建设项目总投资	264
13.2.2 项目资产	268
13.3 成本及费用估算	269
13.4 销售收入、税金和利润	271
13.5 项目盈利能力与清偿能力分析	272
13.6 项目经济评价的基本报表和不确定性分析	274
13.7 生化生产项目可行性研究实例	275
第14章 生化生产工艺实例简介	281
14.1 抗生素的生产工艺	283
14.1.1 抗生素概述	283
14.1.2 抗生素的生产工艺	285
14.1.3 青霉素的生产工艺	285
14.2 微生物酶制剂的生产工艺	288
14.3 氨基酸发酵生产工艺	292
14.3.1 氨基酸发酵的工艺控制	293
14.3.2 谷氨酸的生产工艺流程	294
14.4 有机酸发酵生产工艺	294
14.5 多糖发酵生产工艺	297
14.6 类胡萝卜素发酵生产工艺	299
14.7 维生素 B ₂ (核黄素) 发酵生产工艺	300
14.8 丙酮丁醇发酵生产工艺	301
14.9 葡萄酒酿造生产工艺	302
参考文献	305

第 1 章 绪 论

生命科学的发展和生物技术的进步使人类能够识别、理解、操作、改进和控制生命体,将为人类社会提供新的手段。从 20 世纪 80 年代起,生物技术开始从实验室研究逐步走向产业化,一个新兴的高技术产业由此诞生。生物技术被认为是带动 21 世纪经济发展的关键技术之一,在化工、医药卫生、农林牧渔、轻工食品、生物安全、能源和环境等领域都将发挥重要作用,促进了传统产业的改造和新兴产业的形成,在保障粮食安全、促进经济结构调整、提高健康水平、改善生态环境、缓解能源短缺压力、保障国家安全中显现出巨大潜力,对人类社会产生深远的影响。生命科学和生物技术持续性发展正在加速新的科技革命形成,由其引领的生物经济驱动着全球经济社会结构的加速调整和重组,一批新兴产业群正在孕育之中,生物技术及其产业发展引起了越来越多的政治家、科学家和企业家的广泛关注,在可以预见的未来,生物技术及其产业将发展成为 21 世纪的主导产业之一。

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及数学和计算机科学等基础和应用基础学科。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。新一代的生物技术虽脱胎于原始的、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,为人类生活提供了多方面的便利,渗透到了生活的各个方面,可解决当前人类面临的人口、资源和环境等一系列可持续发展问题。

1.1 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和巨额投入。近十年来,全球现代生物产业的销售额年增长率一直保持在 30% 左右,是世界经济年增长率的 10 倍。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,各国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,并制定了 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,开发成功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,生物产业已经成为这些国家的新的经济增长点。美国商业部 2003 年公布的调查报告

表明,2001年美国生物技术相关产业总产值到5670亿美元,获得利润1005亿美元。据国际农业生物技术应用服务机构的统计,2003年全球18个国家种植转基因植物,种植面积已经达到 $6.77 \times 10^7 \text{ hm}^2$,2004年为 $8.10 \times 10^7 \text{ hm}^2$ 。美国生物技术产业协会的报告称,人类已经能生产针对200多种疾病的500多种生物药物,全球有3.25亿人受益于生物技术。基于这些成就,美国、加拿大、日本和欧洲等发达国家和地区高度重视生物技术的发展,纷纷提出加速发展生物技术,抢占生物技术及产业发展制高点。美国布什政府将生物与医药产业作为新的经济增长点予以重点支持,2000年至2004年美国对生物医药研究和开发的投入高达1000多亿美元,其中2003年生物技术研究开发经费高达380多亿美元,数额仅次于军事科学的投资额。欧盟国家已经开始整合科研资源,以期在生物技术领域与美国抗衡。英国政府的目标是确保在生命科学领域继续保持世界领先地位,保持生物技术位于世界第二的水平。法国政府2001年对生物技术的研究和开发投入2.15亿法郎,同时正式公布“2002年生物技术发展计划”,决定由国家直接拨款1亿欧元进行研究、开发和创办新的现代化生物企业,使生物工程技术部门成为法国新的经济和就业增长点。德国政府为了推动生物技术基础研究、产品研发和产业经济的发展,出台了一系列资助计划,将基础创新、平台技术、可持续生物制品生产技术和现代食品制造方法作为重点发展领域。日本政府提出“生物产业立国”的策略,成立了“生物技术战略会议”,于2002年底颁布了“生物技术战略大纲”,力争继汽车、信息产业之后,把生物技术产业培育成国家骨干产业,2006年生物技术研究经费已经达到2万亿日元,占政府全部科研经费预算的50%左右。韩国、新加坡、印度、泰国等也纷纷图谋在亚洲乃至世界生物技术和产业发展中的主导地位。韩国政府意志强大、选择重点明确,已经在干细胞研究领域取得领头羊的地位。新加坡政府制定了“五年跻身生物技术顶尖行列”计划,成立了跨部门的“生物科学部长委员会”。印度立志成为生物技术大国,并于1993年成立了世界上第一个“生物技术部”,以推动国家生物产业的发展。泰国政府也于2003年相继成立“国家生物技术委员会”和“国家高级生命科学研究中心”。全球生物技术已经形成以下的基本格局:美国占据绝对优势,拥有世界上约一半的生物技术公司和一半的生物技术专利,约占全球研究和开发投入的70%和盈利的70%;欧洲和日本属于第二层次,各国都在调动资源积极建立强大的生物技术基础研究基地,欧洲约占全球研究和开发投入的25%和盈利的20%;第三层次是古巴、韩国、印度和中国等。

我国是最早利用生物技术的国家之一。最近十年来传统生物技术得到了迅速发展,在继续保持传统生物技术产业优势的同时,现代生物技术产业也正在迅速崛起,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;我国谷氨酸和赖氨酸的生产工艺水平和技术、产量也已有一定的优势,疫苗、青霉素、维生素C、味精、啤酒、氨基酸等传统生物技术产品的产量和消费量均居世界首位。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 $1.33 \times 10^5 \text{ hm}^2$,平均单产提高10%以上;植物转基因技术获得成功,到2004年我国转基因抗虫棉的种植面积达到 $3.70 \times 10^6 \text{ hm}^2$,转基因植物种植面积居世界第四位;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、转基因鱼已进入中试,动物生物反应器取得了可喜进展;已有4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;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世界水平,全球销售量前 10 位的生物技术药物有 8 种已经在国内生产。据统计,我国发展生物技术和生物产业已经有很好的基础,整体发展水平已经进入发展中国家的领先行列,其发展已经由技术积累阶段进入边研究边产业化的新阶段,2004 年生物技术产业的年产值已经达到 3600 亿元。截止到 2003 年,全国生物企业有 7300 多家。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产业的研究开发及产业化,均处于起步阶段,与发达国家相比还存在很大的差距,这些差距主要表现在创新能力偏弱、仿多创少;产业化程度低、企业缺少国际竞争力;投入不足、缺少有效的资本融通渠道;宏观统筹和协调力度不够、资源利用率低等方面。

为了参与世界范围内的生物技术产业化竞争并占有一席之地,我国也多次制定了相关的生物技术和产业化政策,目的是提升我国生物技术产业自主创新能力,加速生物技术及产业化发展,大力加强研究开发,积极推进产业化,促进经济持续发展,力争通过 10~15 年的努力,实现生物技术的跨越发展,推进新的科技革命,使生物产业成为国民经济支柱产业之一,大幅度加速经济发展,大幅度提高人民健康水平并改善生态环境。我国实现生物技术强国、生物产业大国的目标将实行“三步走”战略:第一步为技术积累阶段,力争在 2010 年发表论文数量和专利数量进入世界前 6 位,生物产业总产值达到 8000 亿元;第二步为产业崛起阶段,力争 2015 年论文和专利总数均进入世界前 3 或前 4 位,农业生物产业进入世界前 3 或前 4 位,医药生物产业进入世界前 6~8 位,生物产业总产值力争达到 15 000 亿元左右,生物技术研究 and 开发整体水平跻身世界先进行列;第三步为持续发展阶段,从 2020 年开始,生物技术研究开发和产业化整体达到世界先进国家水平,拥有自主知识产权的核心产业在产业发展中占据主导地位,成为世界生命科学和生物技术的顶尖人才聚集中心和主要创新中心之一,生物产业总产值达到 25 000 亿~30 000 亿元,成为国民经济的支柱产业之一。为达到这一目标,未来十五年,我国生物技术要重点发展基础研究、农业、医药、工业、环境、能源、海洋、资源开发、中医药及生物安全与反恐等十个重点领域,35 类关键技术,主要任务有:力争生命科学与生物技术基础研究取得重大突破;发展农业生物技术,推动第二次绿色革命;发展医药生物技术,进一步提高人均寿命;发展工业生物技术,推进“绿色制造业”;发展能源生物技术,缓解能源短缺压力;发展环境生物技术,促进“循环经济”的发展;开发生物资源培育一批新的生物产业;发展海洋生物技术促进海洋经济发展;建立健全的生物安全保障体系;进一步发展中医药产业等。

1.2 生物技术的简要历史

生物技术的源流可以追溯到很久以前的酿造技术,我们可以沿着最初的城市文化发展轨迹,从文字或绘画艺术中找到早期历史上将含糖的果汁发酵成各种酒精饮料、通过乳酸和酵母发酵生产酸奶和发酵面团、使用动物粪便等将兽皮制成皮革等的记载。例如,公元前 40 世纪古埃及人就能用经过发酵的面团制作面包;公元前 25 世纪古巴比伦人就开始制作酸奶;公元前 20 世纪古埃及人已掌握用裸麦制作“啤酒”的技巧;公元前 20 世纪古亚述人已经会用葡萄酿酒;公元前 17 世纪古西班牙人曾用类似于目前细菌浸取铜矿的方法获取铜。在中国,我们的祖先在距今约 4000 年前的第一个奴隶制的夏代初期就用黏高

梁造酒;约 4000 年前已有用大豆制酱的记载;在距今 3000 年前的商代后期,人们发现了发霉的豆腐可以治疗外伤;约 1000 年前,人们已经开始用轻症天花患者的痘对健康人进行接种以防传染。这些原始的生物技术一直持续了 4000 多年。

显微镜的诞生为人类进一步了解和研究微生物创造了条件,但从列文·虎克用显微镜观察到微生物的存在到微生物学的确立却经历了近 200 年时间,直到 1857 年,微生物学之父巴斯德(Pasteur)明确提出酒精是酵母细胞生命活动的产物,并进一步在 1863 年指出所有的发酵都是微生物作用的结果,不同的微生物引起不同的发酵,从此揭示了微生物的发酵原理,为发酵技术的发展提供了理论基础,使得近代生物技术进入了一个初建时期。此间,1866 年,巴斯德提出了一种防止葡萄酒变酸的巴斯德消毒法;1880 年起,巴斯德对蚕病、鸡霍乱、牛羊炭疽病的病原菌进行了研究,并用减毒的病原菌制成了疫苗;1876 年,Kuhne 创造了“enzyme”一词,目的是为了与“ferment”一词混淆,意指“在酵母中”;1881 年,已能采用微生物生产乳酸;1887 年,Buechner 兄弟用细砂研磨酵母细胞,压取出汁液,证明了不含酵母细胞的酵母提取液也能使糖发酵生成酒精,表明了酶的存在,促进了对各种与生命活动过程有关的酶系统的深入研究,因此于 1907 年获得了诺贝尔化学奖;1917 年,匈牙利工程师 Karl Ereky 提出了“Biotechnology”一词,用以表示利用生物将原材料转变为产品的过程;1926 年,Sumner 第一个获得了脲酶的蛋白质结晶,并提出了酶是蛋白质的观点。此后,经过近 200 年的孕育,酶、抗生素的发现等领域取得突破,多人获得诺贝尔化学奖、生理学或医学奖,近代生物技术终于在 19 世纪 40 年代建立起来。在这一时期所生产的生化产品主要有乙醇、丙酮、丁醇、乳酸、葡萄糖酸、柠檬酸、甘油、酶制剂、疫苗、氨基酸、蛋白质、核酸、抗生素等。

20 世纪 40 年代初,第二次世界大战事实上推动了生物技术的发展,为微生物学家、化学家和工程师们提供了前所未有的机遇来建立现代工业技术。青霉素的工业生产过程开发成功,带动了生物技术和生物技术产业的快速发展,一批以微生物和酶作为催化剂的生物转化过程生产的生化产品陆续问世,尤其是青霉素的规模化生产开辟了一个生产上百种新的抗生素和其他次级代谢产品的生化生产过程,加上酶和细胞固定化技术的应用使近代生物技术产业进入了一个全盛时期,在工业生产中首先采用大规模纯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大量涌现,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。

1.3 生化生产过程的特点

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及现代的工程装备技术,也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及用于生物过程优化控制的基础理论,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。从某种意义上讲,生化生产过程是从事生物技术和生化产品研究与开发的参与人员都应该了解、熟悉或牢固掌握的一门学科。

我们已经知道,在生产实践中,生化产品是如此众多,从单糖到多糖,从维生素到甾体化合物,从氨基酸到蛋白质,从天然蛋白质到重组蛋白质等,令人数不胜数,但也可以看到尽管生化生产过程所生产的产品性质、加工方法、工艺流程及设备形式等不完全相同,甚至差异很大,但是生化生产过程却存在诸多的共同特点:都是利用生物体的生命活动来获得产品,从原料转变为产品的过程都包括了一系列的生化反应过程、分离工程和操作方式等。一般来说,在特定的生化产品的生产过程中,生物反应过程是具有决定意义的一个重要环节,是生化生产过程的核心。任何一个生化生产过程都是按照不同的方式和顺序将相关的过程有机组合而成。与化学生产过程相比,它们有着生命活动所具有的特点。

- 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。

- 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。

- 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。

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

- 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。

- 生产产品的生物体本身有时也是产物,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。

- 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。

- 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能使生产能力飞跃上升。

由于生化反应过程在生化生产过程中具有核心地位,通常是以生物反应器为核心将生化生产过程分为上游、中游、下游三部分。其中上游过程的主要任务是构建或选育出能满足生产需要的、稳定的和优良的生产菌株;中游和下游过程的主要任务是设计经济上合理、理论上正确、技术上可行、操作上安全的一整套生化生产过程、工艺与设备系统,这一过程包括了原料组分的分离、培养基配制与灭菌、无菌空气的制备、细胞株种子扩大培养、生物反应器无菌操作与控制培养、产物的分离与纯化等。在实际生产中,人们一直来极其重视微生物、动植物细胞的基因改良、选育和新产品的开发,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。