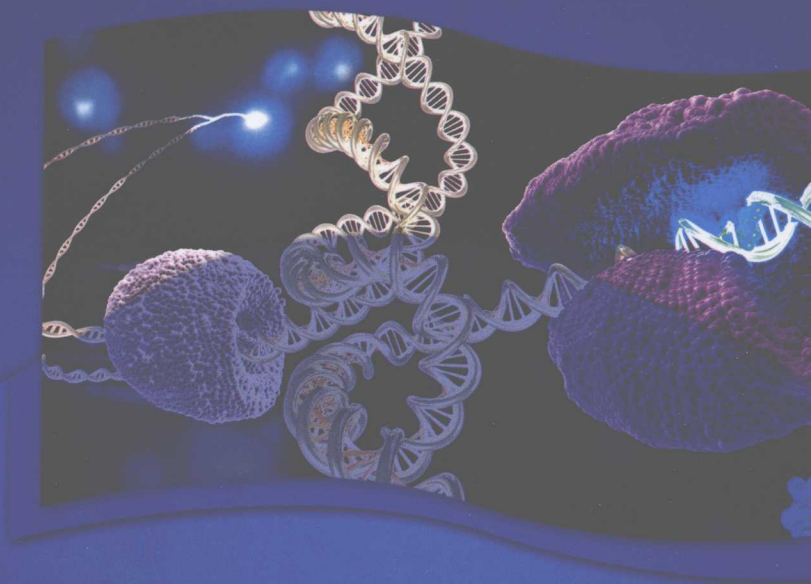




普通高等教育“十一五”规划教材

# 生物分离工程

田瑞华 主编



科学出版社  
[www.sciencep.com](http://www.sciencep.com)

普通高等教育“十一五”规划教材

# 生物分离工程

田瑞华 主编



科学出版社

北京

## 林慧斌等 内容简介 普通高等教育

本书主要对生物分离工程的基本理论、方法原理、基本设备、典型应用进行了论述,目的是使读者了解、熟悉、掌握生物分离纯化过程的四个阶段和基本单元的操作。全书共十章,包括发酵液的预处理、细胞的分离、沉淀、萃取、膜技术、吸附与离子交换、色谱技术、离心、生物产品的浓缩结晶与干燥等生物产品分离纯化过程所涉及的全部技术内容。本书通俗易懂、深入浅出,可读性较强。

本书可作为高等院校相关专业本科生的教材,也可供从事生物分离工程工作及研究的有关人员参考。

### 图书在版编目(CIP)数据

生物分离工程/田瑞华主编. —北京:科学出版社,2008  
(普通高等教育“十一五”规划教材)  
ISBN 978-7-03-020814-9

I. 生… II. 田… III. 生物分解-高等学校-教材 IV. Q503

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 015198 号

责任编辑:甄文全 / 责任校对:陈玉凤  
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>

新蕾印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

\*

2008年2月第一版 开本:787×1092 1/16

2008年2月第一次印刷 印张:20

印数:1—4 000 字数:540 000

定价:33.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换(环伟))

## 编委会名单

主 编 田瑞华

副主编 田洪涛 李 娜 秦学功 秦宝福

编写人员 (按姓氏汉语拼音排序)

安红波 (黑龙江八一农垦大学)

蔡 皓 (华中农业大学)

李 娜 (西安交通大学)

刘建党 (西北农林科技大学)

马晓燕 (河北农业大学)

梅余霞 (华中农业大学)

秦宝福 (西北农林科技大学)

秦学功 (黑龙江八一农垦大学)

田洪涛 (河北农业大学)

田瑞华 (内蒙古农业大学)

万永青 (内蒙古农业大学)

肖莉杰 (黑龙江八一农垦大学)

杨玉红 (沈阳农业大学)

赵国芬 (内蒙古农业大学)

## 前 言

生物工程技术是 21 世纪高新技术革命的核心内容,在解决人类所面临的诸多生存问题(资源问题、环境问题、健康问题、能源问题等)方面显示出了强大的作用。随着人类基因组工程取得巨大成就,生物技术步入了后基因组时代。生物工程为生物技术的发展搭建了一个广阔的平台,而生物分离工程(bioseparation engineering)则是构成这一工程平台的重要组成部分。生物技术的主要目标是生物物质的高效生产,分离和纯化是最终获得商业产品的重要环节。生物分离工程技术研究的内容是开发高分辨率的产品分离纯化新技术、新介质和新设备;设计和优化分离纯化过程的工艺流程和单元操作,提高分离效率,降低生产成本。目前,生物制品涉及人类生活的方方面面,生物技术产业必将成为 21 世纪的支柱产业。生物分离工程技术的研究是生物技术产业实现生存、进步和可持续发展的重要保证。

生命科学与技术被认为是 21 世纪最具活力的学科,生物分离工程技术作为其中的重要环节引起了科学界、高等教育界和生产企业的高度重视。与其相关的科学专著、教材、专业杂志种类很多,内容各有侧重,写作风格各异。为适应学科发展和社会需要,很多高校设有生物工程及生物技术或与之相关的本科专业,生物分离工程是专业必修课之一。

生物分离技术涉及的学科面广,同时生物分离工程又属工科课程,如果学生要较好地完成学习任务,除要具备良好的数学、物理、化学、微生物学、发酵工程学等基础外,还要有一定的分离科学和材料科学的知识。通览目前的有关教材,我们发现其中少有高等农业院校相关专业学生适用的教科书。在科学出版社的大力支持下,主要由多所农业院校合作,酝酿编写了这部针对性较强的生物分离工程教材。

参与编写本教材的老师主要来自国内部分农林、综合类院校。他(她)们都长期从事与生物分离工程相关的教学及研究工作,有着扎实的理论功底和丰富的实践经验。本书旨在通过对生物分离工程原理、方法深入浅出地论述使学生掌握生物分离工程技术的基本理论、方法原理、基本设备,熟悉常见物质的分离纯化过程。教材内容涵盖生物分离纯化过程的四个阶段和基本单元操作,在保证教材理论性、科学性、前瞻性的基础上,突出论述的简洁性、概括性和实用性,力争做到按概述、基本原理、基本方法、基本设备、基本应用的结构层次进行写作,使阅读具有更强的连贯性和层次感。全书共

十章，每章最后都附有一定数量的复习思考题，供读者检验学习效果。本书可作为生物工程专业本科生的教科书，也可供从事生物分离工程工作的科技人员及相关企业人士参考。

本书由下列人员共同编写：田瑞华（内蒙古农业大学，绪论）、刘建党（西北农林科技大学，发酵液的预处理）、梅余霞（华中农业大学，细胞分离技术）、秦宝福（西北农林科技大学，沉淀技术）、田洪涛、马晓燕（河北农业大学，萃取技术第一节至第四节）、秦学功、安红波（黑龙江八一农垦大学，萃取技术第五节至第九节）、李娜（西安交通大学，膜分离过程）、田瑞华、万永青（内蒙古农业大学，吸附与离子交换）、赵国芬（内蒙古农业大学，色谱分离技术第一节、离心技术）、杨玉红（沈阳农业大学，色谱分离技术第二节至第四节）、肖莉杰（黑龙江八一农垦大学，色谱分离技术第五节至第六节）、蔡皓（华中农业大学，浓缩、结晶与干燥）。全书由田瑞华、田洪涛、李娜、秦学功、秦宝福负责审阅，最后由田瑞华进行定稿。

在本书的编写过程中，我们参考了许多国内外相关的教材和文献资料，引用了一些重要的结论、公式、数据及图表，在此向各位前辈及同行表示深深的敬意及谢意。

本书的编写得到了相关院校领导及有关部门的关心和大力支持，特别是得到了科学出版社领导的支持及编辑的悉心指导，在此表示衷心的感谢。另外，向给我们提供计算机文字处理帮助的侯文洁、陈丽红、刘潇、边文祥、赵红军、付妍、任丽表示感谢。

由于编者的水平有限，加之时间仓促，书中定有不少错误和疏漏，诚挚的希望专家、同行以及广大读者给予批评指正。

编者

2007年11月

# 目 录

## 前言

<b>第一章 绪论</b> .....	1
<b>第一节 生物分离工程的性质、内容与分类</b> .....	1
一、生物分离工程的性质 .....	1
二、生物分离工程的研究内容 .....	2
三、生物分离过程的分类 .....	3
<b>第二节 生物分离工程的一般流程</b> .....	4
一、发酵液的预处理 .....	4
二、产物的提取 .....	4
三、产物的精制 .....	4
四、成品的加工处理 .....	4
五、生物分离纯化工艺过程的选择依据 .....	5
<b>第三节 生物分离过程的特点</b> .....	6
一、生物分离过程的体系特殊 .....	6
二、生物分离过程的工艺流程特殊 .....	6
三、生物分离过程的成本特殊 .....	6
<b>第四节 生物分离工程的发展趋势</b> .....	7
一、生物分离工程的发展趋势 .....	7
二、生物分离工程研究应注意的问题 .....	7
<b>思考题</b> .....	8
<b>第二章 发酵液的预处理</b> .....	9
<b>第一节 发酵液预处理的方法</b> .....	9
一、发酵液的一般特征 .....	9
二、发酵液预处理的目的是要求 .....	10
三、发酵液预处理的方法 .....	11
<b>第二节 发酵液的过滤</b> .....	17
一、发酵液过滤的目的 .....	17
二、影响发酵液过滤的因素 .....	17
三、发酵液过滤的方法 .....	18
四、提高过滤性能的方法 .....	19
五、过滤介质的选择 .....	20
六、过滤操作条件优化 .....	22
七、过滤设备 .....	23
<b>思考题</b> .....	29
<b>第三章 细胞分离技术</b> .....	30
<b>第一节 细胞分离</b> .....	30

一、过滤	30
二、离心沉降	30
第二节 细胞破碎	31
一、细胞壁的结构	31
二、细胞破碎动力学	33
三、细胞破碎的方法	34
第三节 胞内产物的溶解及复性	40
一、包含体及其形成	40
二、包含体的分离和溶解	40
三、蛋白质复性	41
思考题	47
<b>第四章 沉淀技术</b>	48
第一节 概述	48
第二节 蛋白质表面性质	49
一、蛋白质表面的亲水性和疏水性	49
二、蛋白质表面的电荷	49
三、蛋白质胶体的稳定性	50
第三节 蛋白质沉淀方法	51
一、盐析法	51
二、有机溶剂沉淀法	55
三、等电点沉淀法	57
四、非离子多聚物沉淀法	58
五、变性沉淀	58
六、生成盐类复合物的沉淀	58
七、亲和沉淀	59
八、SIS 聚合物与亲和沉淀	60
第四节 沉淀技术应用	60
一、蛋白质	60
二、多糖	62
三、茶皂甙纯化工艺研究	63
四、柱仲水提液中氯原酸的提取	63
思考题	63
<b>第五章 萃取技术</b>	64
第一节 基本概念	64
一、萃取的概念、特点及分类	64
二、分配定律	64
三、分配系数、相比、分离系数	65
第二节 液液萃取的基本理论与过程	66
一、液液萃取的基本原理	66
二、液液萃取类型及工艺计算	67
第三节 有机溶剂萃取	70
一、有机溶剂萃取分配平衡	71



151	二、影响有机溶剂萃取的因素	73
151	三、有机溶剂萃取的设备及工艺过程	75
151	第四节 双水相萃取	79
151	一、双水相体系的形成	80
161	二、相图	81
161	三、双水相中的分配平衡	81
161	四、影响双水相分配系数的主要因素	83
161	五、双水相萃取的设备及工艺过程	84
161	第五节 液膜萃取	86
161	一、液膜及其分类	87
161	二、液膜萃取机理	89
161	三、液膜分离操作	92
161	四、乳化液膜分离技术的工艺流程	95
161	五、液膜分离过程潜在问题	96
161	六、液膜分离技术的应用	97
161	第六节 反胶团萃取	98
161	一、胶团与反胶团	98
161	二、反胶团萃取	99
161	三、反胶团制备	101
161	四、反胶团萃取的应用	101
161	第七节 液固萃取	102
161	一、液固萃取过程	102
161	二、液固萃取类型	103
161	三、浸取的影响因素	103
161	四、浸取的其他问题	104
161	五、浸取的工业应用	105
161	第八节 超临界流体萃取	106
161	一、超临界流体	106
161	二、超临界流体萃取	107
161	三、超临界萃取的实验装置与萃取方式	111
161	四、超临界流体萃取条件的选择	112
161	五、超临界流体萃取的基本过程	113
161	六、超临界流体萃取的应用实例	114
161	第九节 萃取技术应用及研究进展	115
161	一、双水相萃取技术应用及研究进展	115
161	二、液膜萃取技术应用及研究进展	116
161	三、反胶团萃取技术应用及研究进展	117
161	四、超临界流体萃取技术应用及研究进展	118
161	思考题	119
161	第六章 膜分离过程	120
161	第一节 概述	120
161	一、膜分离过程的概念和特征	120

87	二、膜过程分类	121
87	三、分离膜	122
87	第二节 压力驱动膜过程	125
88	一、反渗透和纳滤	126
18	二、超滤和微滤	131
18	第三节 电推动膜过程——电渗析	138
88	一、电渗析的基本原理	139
18	二、电渗析传递过程及影响因素	139
88	三、电渗析膜	142
78	四、应用	144
88	第四节 膜接触器——膜萃取	144
88	一、膜萃取的基本原理	144
88	二、膜萃取的传质过程	145
88	三、膜萃取过程影响因素	146
78	四、应用	147
88	第五节 其他膜分离过程	148
88	一、浓差推动膜过程——渗透蒸发	148
88	二、温差推动膜过程——膜蒸馏	148
101	第六节 膜分离过程装置	149
101	一、滤筒式膜组件	149
101	二、板框式膜组件	150
101	三、螺旋卷式膜组件	150
101	四、管式膜组件	151
101	五、毛细管式膜组件	151
101	六、中空纤维式膜组件	152
101	思考题	152
87	第七章 吸附与离子交换	154
87	第一节 概述	154
101	一、吸附过程	154
111	二、吸附与离子交换的特点	155
87	第二节 吸附分离介质	156
111	一、吸附剂	156
111	二、离子交换剂	157
87	第三节 吸附与离子交换的基本理论	161
111	一、吸附平衡理论	161
118	二、影响吸附的主要因素	162
117	三、离子交换平衡理论	163
87	第四节 基本设备与操作	165
118	一、固定床吸附操作	165
120	二、移动床吸附器	167
120	三、膨胀床吸附操作	168
120	四、流化床吸附操作	171

五、吸附器净化效率的计算与选择	172
思考题	173
<b>第八章 色谱分离技术</b>	174
<b>第一节 色谱分离技术概述</b>	174
一、色谱技术的基本概念	175
二、色谱法的分类	181
三、色谱系统的操作方法	183
<b>第二节 吸附色谱法</b>	186
一、吸附色谱基本原理	186
二、吸附薄层色谱法	186
三、吸附柱色谱法	190
<b>第三节 分配色谱法</b>	192
一、基本原理	192
二、分配色谱条件	192
三、分配色谱基本操作	194
四、分配色谱法的应用	194
<b>第四节 离子交换色谱法</b>	194
一、离子交换色谱技术的基本原理	194
二、离子交换剂的类型与结构	195
三、离子交换剂的理化性能	198
四、离子交换色谱基本操作	200
五、离子交换色谱的应用	205
<b>第五节 亲和色谱</b>	206
一、亲和色谱概述	206
二、亲和色谱原理	206
三、亲和色谱介质	206
四、亲和色谱介质的制备	211
五、亲和色谱的操作过程	217
六、影响亲和色谱的因素	221
<b>第六节 色谱分离技术的应用</b>	221
一、亲和色谱的应用	221
二、离子交换色谱的应用	224
三、吸附色谱的应用	226
四、分配色谱的应用	226
五、多种色谱技术的组合应用	227
思考题	230
<b>第九章 离心技术</b>	231
<b>第一节 离心分离原理</b>	231
一、离心沉降原理	231
二、离心过滤原理	236
<b>第二节 离心分离设备</b>	236
一、离心分离设备概述	236

152	二、离心沉降设备	239
153	三、离心过滤设备	247
154	四、离心分离设备的放大	251
154	第三节 超离心技术	254
154	一、超速离心技术原理	254
181	二、超速离心技术分类	255
181	三、超速离心设备	260
181	第四节 离心技术在生物分离中的应用	262
181	一、离心技术在生物分离应用中的注意事项	262
181	二、离心分离的优缺点	262
190	三、离心机的选择	262
191	四、离心在生物分离中的应用	265
192	思考题	266
192	<b>第十章 浓缩、结晶与干燥</b>	267
192	第一节 蒸发浓缩工艺原理与设备	267
192	一、蒸发浓缩工艺	267
192	二、蒸发浓缩设备	275
192	第二节 结晶工艺原理和设备	281
192	一、结晶操作工艺原理	281
192	二、结晶设备	288
192	第三节 干燥工艺原理与设备	292
192	一、干燥工艺原理	292
192	二、干燥设备	297
192	思考题	304
192	<b>主要参考文献</b>	305

# 第一章 绪 论

无论是古代的冶炼术还是现代的分子生物学技术，无论是公元二世纪华佗从一种野生浆果中提取出麻沸散（又名麻肺散）还是现代航天器使用的推进剂，都离不开分离。分离技术贯穿于人类生活的方方面面，可以说物质的分离是对物质进行科学研究的第一步。分离科学是一门涉及多学科知识反过来又推动其他学科发展的重要学科。分离技术是在分离科学指导下实现目标物质分离的一种重要手段。

分离工程是指依据分离技术和工程学的原理、利用特定的设备对相关的工业产品进行分离纯化的过程。

## 第一节 生物分离工程的性质、内容与分类

### 一、生物分离工程的性质

#### 1. 生物分离工程的概念

生命科学与技术由于为解决人类所面临的能源、资源、环境及健康等问题做出的巨大贡献，而成为 21 世纪最具生命力的领域。它的发展必须借助于工程技术的平台，必须得到工程技术的强力支持。生物分离工程则是构成这一工程平台的重要组成部分。

生物分离工程是指从发酵液、酶反应液或动植物细胞培养液中分离、纯化生物产品的过程。它描述了生物产品分离、纯化过程的原理、方法和设备。因为它处于整个生物产品生产过程的后端，所以也称为生物工程下游技术。

#### 2. 生物分离工程的发展过程

从公元前 4228 年利用蒸馏、过滤等原始方法酿造的第一锅酒算起，生物分离技术的应用已有几千年的历史了，后来又发现了制奶酪等的记载。16 世纪出现了用水蒸气从鲜花与香草中蒸馏提取天然香料的方法。19 世纪 60 年代，由于微生物功能的发现，生物技术产业进入了近代酿造产业阶段。20 世纪 40 年代初，开始利用发酵的方法大规模生产抗菌素。进而因为大型好气性发酵装置的开发和化工单元操作的引进，酿造产业扩展为发酵产业。同时，化学工业中的分离方法约有 80% 在生物技术产品的生产中得到应用。80 年代以来，由于基因工程、酶工程、细胞工程、微生物工程等的迅速发展和新的分离与纯化方法的出现，推动了现代生物技术产品的研究和开发（如人工胰岛素、动物疫苗等）。可以预计，随着生物工程技术的不断进步、工程学理论研究的不断深入、材料科学发展带来的新分离原理的采用、机械制造水平提高导致的分离纯化设备性能的增强，一个门类众多、品种齐全、品质优良、技术先进、应用广泛的现代生物工程产业必将会屹立于世界产业之林。

#### 3. 生物分离工程的重要性

从分离科学角度看，分离是认识物质世界的必经之路；分离是各种分析技术的前提；浓缩延伸了分析方法的检出下限；分离科学是其他学科发展的基础；分离科学大大提高了人类的生活品质。

从分离工程角度看,①生物工程粗产物的纯度很低,却要求经分离纯化后得到高纯度的产品。例如,发酵液中抗生素的质量浓度仅为 $10\sim 30\text{kg}/\text{m}^3$ 、维生素 $\text{B}_{12}$ 约为 $0.12\text{kg}/\text{m}^3$ 、酶约为 $2\sim 5\text{kg}/\text{m}^3$ ,而杂质含量却很高;②产品基质性质多样,须采用不同的分离途径;③经生物反应过程得到的产物很复杂,产品类型也很多,不但有初级代谢产物,也有次级代谢产物,还有生物转化产物,其分子结构比基质更复杂,产物的多样性导致了分离纯化技术的多样性。这些因素使得生物制品的生产对下游技术的要求越来越高。

从生物制品的生产成本看,分离和纯化是最终获得商业产品的重要环节。因为生物分离工程的特性主要体现为产品的特殊性、复杂性以及对产品质量要求的严格性,所以在大部分发酵工业生产中,分离和纯化占整个生产成本的大部分,并且还有增加的趋势。分离纯化技术落后,不仅无法保证产品质量,还会提高生产成本,严重影响产品在市场上的竞争力。

综上所述,生物分离过程是生物工程中必不可少的也是极为重要的过程环节。

## 二、生物分离工程的研究内容

生物工程技术的主要目标是生物产品的高效生产,其中生物分离工程是完成生物产品分离纯化、得到高质量商品的重要环节。那么,生物分离工程研究的内容就应该包括两方面:一是研究目标产品及其基质的性质;二是研究根据产品及基质选择适宜的分离纯化技术,包括对基本技术原理、基本方法、基本设备的研究。

### 1. 生物分离工程主要目标产品类型

生物分离过程主要针对两方面的产品:一是直接产物,即由发酵直接生产,分离过程从发酵罐流出物开始;二是间接产物,即由发酵过程得到细胞或酶,再经转化和修饰得到产品。这些产品可按相对分子质量大小分类,也可按产品所处位置分类。相对分子质量 $<1000$ 的,如抗生素、有机酸、氨基酸等;相对分子质量 $>1000$ 的,如酶、多肽、蛋白质等。不被细胞分泌到胞外的胞内产品,如胰岛素、干扰素等;在胞内产生又分泌到胞外的胞外产品,如某些抗生素和酶等。不同类型的产品对分离纯化的要求不同,所采用的分离纯化技术也不同。对这些产品性质的深入了解,有助于有效选择分离纯化技术。

### 2. 生物分离工程技术原理的探讨

分离是利用混合物中各组分在物理性质或化学性质上的差异,通过适当的装置和方法,使各组分分配至不同的空间区域或者在不同的时间依次分配至同一空间区域的过程。分离只是一个相对的概念,我们不可能将一种物质从混合物中百分之百地分离出来,但追求尽可能高纯度、高效率的分离纯化是生物分离工程研究的重要内容。对分离技术原理的探讨和不同分离原理的组合研究,是开发高效率分离纯化新技术、新介质的基础。

### 3. 生物分离工程设备的研究

生物分离工程设备是实现生物工程产品高效率分离和纯化的基本保障,对分离设备性能、选择原则的研究有利于开发新设备。

### 4. 生物分离操作过程的设计与优化

研究设计、优化分离操作过程对生物工程产品的生产十分重要,合理的、完善的分离操作过程是充分利用所采用分离技术原理的特点、充分发挥分离设备的技术性能的前

提, 有利于达到提高分离效率、减少分离步骤、获得高质量产品、降低生产成本、提高企业经济效益的目的。

### 三、生物分离过程的分类

混合物之所以能够通过一定的介质和装置被分离, 是因为混合物中不同物质间的物理、化学、生物学性质存在差异, 而具有特定选择性的介质和装置能够识别这些差异, 通过优化分离过程的操作还能够扩大这些差异, 使分离具有更高的效能。从物质传质的动力学过程看, 性质不同的组分在分离操作过程中, 传质速率不同或者平衡状态不同。

生物分离过程的分类很灵活, 可以按被分离物质的性质分类, 也可以按分离过程的本质分类。按被分离物质的性质分类, 可分为物理分离法、化学分离法、物理化学分离法。表 1-1 列出了常用于分离的物质性质。按分离过程的本质分类, 可分为平衡分离过程 (根据不同组分在两相间分配平衡的差异实现分离)、差速分离过程 (利用外加能量强化不同组分迁移的速度差进行分离)、反应分离过程 (利用外加能量或化学试剂, 促进化学反应进行而达到分离)。表 1-2 至表 1-4 列出了按分离本质分类的各种分离方法。

表 1-1 通常用于分离的物质性质

物理性质	力学性质	密度、摩擦因素、表面张力、尺寸、质量
	热力学性质	熔点、沸点、临界点、蒸气压、溶解度、分配系数、吸附
	电磁性质	电导率、介电常数、迁移率、电荷、淌度、磁化率
化学性质	传输性质	扩散系数、分子飞行速度
	热力学性质反应速率	反应平衡常数、化学吸附平衡常数、离解常数、电离电势 反应速率常数
生物学性质		生物亲和力、生物吸附平衡、生物学反应速率常数

引自丁明玉, 2006

表 1-2 常见的平衡分离方法

第二相	第一相			
	气相	液相	固相	超临界流体相
气相	—	汽提、蒸发、蒸馏	升华、脱附	—
液相	吸收、蒸馏	液-液萃取	区带熔融、固相萃取	超临界流体吸收
固相	吸附、逆升华	结晶、吸附	—	超临界流体吸收
超临界流体相	—	超临界流体萃取	超临界流体萃取	—

引自丁明玉, 2006

表 1-3 速度差分离方法

场	能量种类		热能	化学 (浓度差)	机械能			电能
					压力电梯	重力	离心力	
均匀空间	真空		分子蒸馏	分离扩散		沉降	超速离心、 旋风分离	质谱、 电集尘
	气相		热扩散			沉降	旋液分离、 离心	电泳
	液相					浮选	超速离心	磁力分离
非均匀空间	多孔滤材	气相			气体扩散、 过滤集尘			
		液相			过滤	重力过滤	离心过滤	
	多孔膜	凝胶相	渗透汽化	透析	气体透过			电泳
		固相			反渗透			电渗析

引自丁明玉, 2006

表 1-4 常见的反应分离方法

反应体	反应体类型	反应类型	分离方法
有反应体	再生型	可逆反应或平衡交换反应	离子交换、螯合交换、反应萃取、反应吸收
	一次性	不可逆反应	反应吸收、反应结晶、中和沉淀、氧化、还原（化学解析）
无反应体	生物体	生物反应	活性污泥
		电化学反应	湿式精炼

引自丁明玉, 2006

由于生物分离技术的多样性, 分类方法并不局限于上述简单的分类。不同分离原理可以组合构成新的分离技术。

## 第二节 生物分离工程的一般流程

生物分离纯化的过程是指利用产物与杂质理化性质的不同, 从发酵液中提取、分离、纯化产物的过程。生物分离工程工艺流程的设计受产品所处的位置、分子的大小、产品的类型、用途和质量要求的影响。不同产物分离纯化的流程多种多样, 但绝大多数生物分离加工过程, 按工艺流程顺序分为四个主要阶段: ①发酵液的预处理; ②提取; ③精制; ④成品加工。每个阶段又有若干单元操作。

### 一、发酵液的预处理

由生物分离的工艺过程可知, 无论对胞内的还是胞外的代谢产物, 在分离纯化目的产物时, 首先都要进行发酵液的预处理, 将固相、液相分离后, 才能采用各种物理、化学、生物的方法进行产物的进一步分离纯化。发酵液的预处理也称不溶物的去除, 主要采用凝聚和絮凝等技术来加速固相、液相分离, 提高过滤速度。过滤和离心是发酵液预处理最基本的单元操作。

### 二、产物的提取

产物的提取过程也就是产物的初步纯化过程, 通过这一阶段的操作, 将目标物和其性质有较大差异的杂质分开, 使产物的浓度有较大幅度的提高。这是一个多单元协同操作的结果。可采用沉淀、吸附、萃取、超滤等单元操作。

### 三、产物的精制

产物的精制过程也是其被高度纯化的过程, 这一阶段操作主要是除去与目标物性质相近的杂质。在这个过程中常常采用对目标物具有高选择性的分离方法。能够有效完成这一生物分离过程的技术首选色谱分离技术。目前这一阶段的单元操作涉及色谱分离技术有层析(包括柱层析和薄层层析)、离子交换、亲和色谱、吸附色谱、电色谱。

### 四、成品的加工处理

经过上述三个阶段的分离纯化过程, 已经获得了所要的生物产品, 但它还不是商用成品, 还要根据产品的用途、质量要求进行最后的加工。这一阶段的单元操作有浓缩、结晶与干燥。

上述四个步骤和其所包含的单元操作是生物分离过程的基本程序, 生物产品种类繁多, 每一个具体目标物都有自己特定的分离纯化过程, 具体分离制备过程可以参考相关



手册。例如, 常见生物药物的制备可参考李良铸等所编、中国医药科技出版社 2000 年出版的《最新生化药物制备技术》。

## 五、生物分离纯化工艺过程的选择依据

生物分离与纯化的工艺过程, 首要考虑产品的性质, 如产品的位置、分子结构、在基质中的浓度等。在遵循产品性质规律的前提下, 要注意以下几点。

### 1. 生产成本要低

分离与纯化所需的费用占产品总成本的很大比例, 尤其对于基因工程药物, 有时分离与纯化费用占到生产成本的 80%~90%。因此, 成本是分离纯化工艺设计的首要考虑因素。

### 2. 工艺步骤要少

所有的分离纯化过程都有多个步骤和多个单元操作, 步骤越多产品回收率越低, 而且还会影响到操作成本。若用吸附和重结晶法纯化某产品, 步骤多回收率低。改用高效液相色谱法后, 尽管高效液相色谱法成本高, 但由于其操作步骤少, 提高了回收率, 总体经济效益上升。

### 3. 操作程序要合理

在对生物产品进行分离与纯化时, 要根据产品的特点设计各个步骤的先后次序, 也可以通过每种方法在分离纯化中所起的作用来确定使用各种方法的先后次序。沉淀能处理大量的物质, 且受干扰物质影响小, 因此首先使用沉淀操作; 离子交换用来除去对后续分离产生影响的化合物, 可以放在沉淀之后色谱分离之前; 亲和色谱的纯化效率很高, 对目的物纯度也有较高的要求, 通常在流程的后阶段使用; 凝胶过滤介质的容量比较小, 故分离过程的处理量也比较小, 一般常在纯化过程的最后一步程序中使用。

### 4. 适应产品的技术规格

不同技术规格的产品, 分离纯化过程的方案差别很大。产品技术规格包括纯度要求、活性形式、物理特性、卫生指标等。分离纯化的过程应与之相适应。

### 5. 生产要有规模

不同的单元操作适合于不同的生产规模。冷冻干燥只适合于小批量生产, 而大规模生产需要干燥时, 就应采用真空干燥或喷雾干燥。因此, 要综合考虑规模效应。

### 6. 产品具有稳定性

通常用调节操作条件的方法, 将由于热、pH 变化或氧化所造成的产品降解减到最小程度。例如, 对于一些热不稳定生物产品, 可以采用冷冻干燥工艺进行成品加工。对于易被氧化的产品, 必须考虑怎样减少空气进入系统并使用抗氧化剂。

### 7. 环保和安全要求

设计工艺过程时, 要充分注意废物的排放和危险生物物质的处理。

### 8. 生产方式

有些单元操作适用于分批生产, 有些则能够连续运行, 若要适应上游发酵过程分批