

生物工程
生物技术
系列

普通高等教育“十三五”规划教材



发酵工程 工艺原理

田华 | 编著



化学工业出版社

生物工程
生物技术
系列

普通高等教育“十三五”规划教材

发酵工程工艺原理

田华 | 编著



化学工业出版社

·北京·

本书共计9个章节,主要内容涉及发酵工业用菌种的选育和扩大培养技术;发酵工业生产培养基的制备原理和方法、灭菌的工艺流程及关键技术;菌体浓度和基质对发酵的影响,发酵过程温度、pH值、溶解氧、搅拌、CO₂等参数的控制,发酵终点的判断;发酵过程染菌的检查和防治;典型厌氧发酵和好氧发酵的发酵机制、代谢控制、工艺流程、提取分离纯化技术方法和相应的设备。

本教材可作为综合性大学、师范类院校、农林院校生物工程专业、生物技术专业、食品科学与工程专业、生物制药专业及相关专业的本科生和研究生教材,可供从事发酵工程、食品科学与工程、生物化工和生化工程等相关领域的科研人员和教学工作者参考。

图书在版编目(CIP)数据

发酵工程工艺原理/田华编著. —北京:化学工业出版社, 2018.12

普通高等教育“十三五”规划教材

ISBN 978-7-122-33355-1

I. ①发… II. ①田… III. ①发酵工程-高等学校-教材②发酵-生产工艺-高等学校-教材 IV. ①TQ92

中国版本图书馆CIP数据核字(2018)第262377号

责任编辑:魏巍 赵玉清

文字编辑:孙凤英

责任校对:边涛

装帧设计:关飞

出版发行:化学工业出版社(北京市东城区青年湖南街13号 邮政编码100011)

印刷:三河市航远印刷有限公司

装订:三河市宇新装订厂

787mm×1092mm 1/16 印张12 $\frac{3}{4}$ 字数314千字 2019年3月北京第1版第1次印刷

购书咨询:010-64518888 售后服务:010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书,如有缺损质量问题,本社销售中心负责调换。

定 价:39.80元

版权所有 违者必究

前言

发酵工程是生物工程的重要组成部分，是利用微生物为大规模工业生产服务的一门工程技术，是生物工程产业化的核心环节，不仅在生物技术产业的发展中起举足轻重的作用，也成为支撑医药、食品等生物技术交叉行业的重要技术来源。现代发酵工程在传统发酵工业的基础上，融入了分子生物学、生物信息学、系统生物学以及基因工程、细胞工程、代谢工程等新理论和新技术，结合现代生物过程控制及生物分离工程技术的巨大进步，使现代发酵工业的产品种类和生产水平大大提高，发酵工程已成为解决人类面临的能源、资源和环境等持续性发展课题的关键技术，显示出强大的生命力。

对于师范类高校，特别是地方师范类高校，生物制药、生物技术、食品科学与工程等专业的教学既需要完善的发酵原理基础知识，又需要极具时代特色的发酵工艺典型案例。所以，集聚“先进性、实用性、系统性、可操作性”和“少而精，宽基础”等特点的发酵工程教材就显得非常缺乏。基于此种需求，笔者积十余年教学科研之心得，结合师范大学的特色和自身的长期科研实践及该领域国内外科研的前沿知识，精心筛选教学内容，科学设计课程体系，力求使编写的教材具备较高的科学性、系统性、前沿性，体现专业发展的鲜明时代性，反映发酵工业的最新进展和最新应用技术。

本教材编写宗旨是让学生系统性地掌握发酵产品的生产原理和工艺流程，熟悉现代发酵工业的发展领域和重点方向，为生物技术、生物制药、食品科学与工程等相关专业学生今后从事与发酵工业相关的新产品、新工艺的研究和开发打下良好的理论基础和技能基础。在章节结构上，从发酵工程知识系统性、完整性、科学性出发，本教材紧紧围绕发酵产品的产业化生产流程来安排各章节的内容，突出代谢调控机制和完整的工艺设备流程，力求提供系统完整的发酵工程知识。在内容设计上，按发酵工艺涉及的共性理论由上游、中游到下游技术有序开展，基于好氧发酵和厌氧发酵、初级代谢和次级代谢视角筛选典型发酵产品，弱化理论推导，强化能力培养。在重点知识上，引入发酵工程典型案例，注重分析与启示，引导学生全面灵活地掌握发酵工程的基础理论和实用技术。因此，本教材的最大创新和特色之处在于既注重发酵工程基础理论，又体现学科发展的前沿动态，注重发酵理论与应用紧密结合与联系，注重实用性、删繁就简，尽量避免过多的理论分析和复杂的数学运算，从学生易于接受的心理学视角，引导学生的学习兴趣，重点培养学生的实际应用能力，形成有“多模

块、多层次、多接口”特色的教学，能满足食品科学与工程、生物技术、生物制药等不同专业的教材需求。

总体上看，本教材可作为综合性大学、师范类院校、农林院校生物工程专业、生物技术专业、食品科学与工程专业、生物制药专业及相关专业的本科生和研究生的教材，可供从事发酵工程、食品科学与工程、生物化工和生化工程等相关领域的科研人员和教学工作者参考。

由于编著者时间和编写水平所限，本书一定存在诸多不足之处，恳请读者提出宝贵意见，以便今后进一步修正提高。

编著者

2018年6月

目录

第一章 绪论 / 1

第一节 发酵	1
一、“发酵”一词的来源	1
二、发酵与发酵工程	2
三、发酵工程与其他学科的关系	2
第二节 发酵工程工艺及关键技术	3
一、发酵过程的特点	3
二、发酵的类型	4
三、发酵工艺过程	4
四、发酵工程关键技术	4
五、发酵工业的范围	6
第三节 发酵工程发展史	6
一、自然发酵时期	6
二、纯培养技术时期	6
三、通气搅拌的好氧性发酵工程技术时期	6
四、人工诱变育种与代谢控制发酵工程技术时期	7
五、发酵动力学和连续化、自动化发酵工程技术时期	7
六、微生物酶反应合成与化学合成相结合的工程技术时期	7
第四节 发酵工程技术发展趋势	8
一、发酵工程技术产业化的关键因素	8
二、发酵工业发展趋势	8

第二章 菌种与种子扩大培养 / 11

第一节 微生物工业用菌种	11
一、工业微生物的特点	11
二、发酵工业对菌种的要求	11
三、工业生产常用的微生物菌种	12
四、发酵工业菌种的选育	13
五、生产菌种的保藏	14
六、防止菌株衰退的措施	14

第二节 种子扩大培养	15
一、种子扩大培养的目的与要求	15
二、种子扩大培养的制备流程	15
三、影响种子质量的主要因素	18
四、种子质量的控制措施	20
五、种子质量标准	21

第三章 发酵培养基的制备与灭菌 / 22

第一节 发酵工业原料	22
一、发酵工业原料选择的依据	22
二、培养基的营养成分	23
三、常用发酵原料的化学组成	26
四、培养基的类型	27
第二节 发酵工业培养基的设计	30
一、发酵培养基设计的目的	30
二、发酵培养基设计的基本原则	31
三、发酵培养基设计的方法	32
四、发酵培养基的优化	33
第三节 发酵工业原料的预处理	34
一、发酵工业原料的除杂	34
二、发酵工业原料的运输	35
三、发酵工业原料的粉碎	38
第四节 淀粉质原料的加工方法	40
一、淀粉水解的理论基础	40
二、淀粉的液化方法与设备	41
三、淀粉的糖化方法与设备	42
第五节 糖蜜原料的预处理	43
一、糖蜜的来源与特点	43
二、糖蜜前处理的方法	43
第六节 培养基的分批灭菌和连续灭菌	44
一、几个易混淆的概念	44
二、灭菌的方法	45
三、湿热灭菌的基本原理	49
四、发酵工业培养基的灭菌	49

第四章 发酵过程控制 / 53

第一节 发酵过程主要控制参数及检测	53
一、发酵的相关参数	53
二、发酵过程参数的检测	54

08	三、发酵过程常用的传感器	55
18	四、发酵过程优化控制实施的具体步骤	55
28	第二节 培养基和菌体浓度对发酵过程的影响	55
	一、培养基(基质)的基本成分	56
	二、碳源种类和浓度对发酵过程的影响和控制	56
	三、氮源种类和浓度对发酵过程的影响和控制	57
88	四、磷酸盐的浓度对发酵过程的影响和控制	57
88	五、菌体浓度对发酵过程的影响	58
74	第三节 温度的控制	58
	一、温度对发酵的影响	59
48	二、影响发酵温度的因素	60
88	三、最适温度的选择与发酵温度的控制	61
26	第四节 pH 值对发酵的影响及控制	61
	一、pH 值对发酵的影响	61
19	二、影响发酵 pH 值的因素	62
21	三、最适 pH 值的选择和控制	62
50	第五节 发酵供氧	62
	一、微生物对氧的需求	63
10	二、溶解氧浓度的变化及其控制	64
80	第六节 二氧化碳对发酵的影响及控制	65
	一、CO ₂ 的来源及对发酵的影响	65
80	二、CO ₂ 的控制	65
40	第七节 泡沫的影响及控制	66
	一、泡沫产生的原因	66
82	二、泡沫的危害	66
59	三、泡沫的消长规律	66
86	四、泡沫的消除和防止	67
80	第八节 发酵终点的判断	68
	一、影响放罐时间的因素	69
40	二、发酵终点判断的依据	69
80	第九节 发酵过程的建模、优化控制与故障诊断	70
	一、数据驱动方法在发酵过程中的推广与应用	70
	二、发酵过程数学建模方法	71
	三、发酵过程优化控制技术	72
00	四、发酵过程故障诊断技术	74
12	第五章 空气除菌 / 77	
101	一、空气除菌的意义	77
101	二、空气除菌的方法	78
101	三、空气介质过滤除菌的原理	79

四、介质过滤的空气过滤器	80
五、空气预处理	81
六、介质过滤制备无菌空气的工艺流程	82

第六章 工业发酵染菌及其防治 / 86

第一节 染菌对发酵的影响	86
一、染菌对不同发酵过程的影响	86
二、染菌发生的不同时间对发酵的影响	87
三、染菌程度对发酵的影响	87
四、染菌对产物提取和产品质量的影响	88
第二节 发酵染菌的判断及原因分析	88
一、种子培养和发酵的异常现象	88
二、染菌的检查和判断	89
三、发酵染菌率和染菌原因分析	91
第三节 杂菌污染的途径和防治	92
一、种子带菌及其防治	92
二、空气带菌及其防治	93
三、操作失误导致的染菌及其防治	93
四、培养基和设备灭菌不彻底导致的染菌及其防治	93
五、设备渗漏造成的染菌及其防治	95
第四节 噬菌体的污染与防治	96
一、噬菌体对发酵的影响	96
二、产生噬菌体污染的原因	96
三、噬菌体污染的检测	96
四、噬菌体污染的防治措施	97
第五节 发酵染菌的挽救与处理	98
一、种子培养期染菌的处理	98
二、发酵前期染菌的处理	98
三、发酵中、后期染菌的处理	98
四、染菌后对设备的处理	98

第七章 常用的发酵设备 / 99

第一节 通风液体发酵设备	99
一、机械搅拌通风发酵罐	99
二、气升环流式发酵罐	103
三、自吸式发酵罐	104
第二节 通风固体发酵设备	105
一、自然通风固体发酵设备	105
二、机械通风固体发酵设备	105

026	第三节 厌氧发酵设备	106
028	一、乙醇发酵设备	106
029	二、啤酒发酵设备	107
第八章 发酵机制及发酵工艺 / 109		
030	第一节 酒精发酵	109
031	一、酒精发酵机制	110
032	二、酒精发酵菌种	111
033	三、酒精酵母的生长繁殖与发酵	111
034	四、酒精发酵工艺	112
035	五、燃料酒精的生产	114
036	第二节 啤酒发酵	115
037	一、啤酒酿造原料	115
038	二、麦芽制备	117
039	三、麦汁制备	118
040	四、啤酒酵母	120
041	五、啤酒发酵	121
042	六、啤酒主要风味物质的形成	122
043	七、啤酒的成分	123
044	八、啤酒的质量指标	124
045	第三节 葡萄酒发酵工艺	125
046	一、葡萄酒的类型	125
047	二、葡萄酒的酿造原料	125
048	三、葡萄汁的制备	126
049	四、葡萄酒的发酵机制	127
050	五、葡萄酒的酿造工艺	130
051	六、葡萄酒的贮存及陈酿	133
052	七、葡萄酒的质量指标	135
053	第四节 酱油酿造工艺	136
054	一、酱油分类及生产原料	136
055	二、酱油中的主要化学成分	138
056	三、酱油酿造中主要微生物及生化机制	139
057	四、酱油生产工艺	142
058	第五节 食醋酿造工艺	144
059	一、食醋分类及酿造原料	145
060	二、酿造食醋的主要微生物及糖化发酵剂	147
061	三、食醋酿造基本原理	149
062	四、食醋酿造工艺	151
063	五、典型酿造食醋生产案例	154
064	第六节 柠檬酸的发酵	158

第一章

绪论

发酵工程是生物工程的重要组成部分，是利用微生物为大规模工业生产服务的一门工程技术，是生物工程产业化的重要环节，不仅在生物技术产业的发展中起举足轻重的作用，也成为支撑医药、食品等生物技术交叉行业的重要技术来源。发酵工程又称为微生物工程，它是利用生物技术对微生物进行质的改造，或构建出微生物原来不具有的新性状的菌株，利用微生物生长速度快、生长条件简单以及代谢过程简单等特点，在合适的条件下通过现代化工程技术和方法，使传统的劳动密集型微生物产业向技术密集型产业方向发展，形成了众多的生物工程新型产业，开发了众多人类需要的发酵工程产品。

发酵工程的内容随着科学技术的发展不断扩大和充实。现代的发酵工程不仅包括菌体生产和代谢产物的发酵生产，还包括微生物机能的利用。其主要内容包括生产菌种的选育，发酵条件的优化与控制，反应器的设计及产物的分离、提取和精制等。

第一节 发酵

工业发酵是利用微生物的生长和代谢活动来生产各种有用物质的一门现代工业，而现代发酵工程则是指直接把微生物（或动植物细胞）应用于工业生产的一种技术体系，是在化学工程中结合了微生物特点的一门学科，因而发酵工程有时也称作微生物工程。

一、“发酵”一词的来源

发酵现象早已被人们所认识，但了解它的本质却是近 200 年的事。英语中发酵一词“fermentation”是从拉丁语“fervere”派生而来的，原意为“翻腾”，它描述的是酵母作用于果汁或麦芽浸出液时的现象。沸腾现象是由浸出液中的糖在缺氧条件下降解而产生二氧化碳所引起的。在生物化学中把酵母的无氧呼吸过程称作发酵。我们现在所指的发酵早已赋予了不同的含义。发酵是生命体所进行的化学反应和生理变化，是多种多样的生物化学反应根据生命体本身所具有的遗传信息去不断分解合成，以取得能量来维持生命活动的过程。发酵产物是指在反应过程当中或反应到达终点时所产生的能够调节代谢使

之达到平衡的物质。实际上，发酵也是呼吸作用的一种，只不过呼吸作用最终生成 CO_2 和水，而发酵最终是获得各种不同的代谢产物。因而，现在对发酵的定义应该是：通过微生物（或动植物细胞）的生长培养和化学变化，大量产生和积累专门的代谢产物的反应过程。

二、发酵与发酵工程

1. 发酵的定义

发酵分狭义的发酵和广义的发酵。狭义“发酵”指的是生物化学或生理学上的发酵，指微生物在无氧条件下，分解各种有机物质产生能量的一种方式，或者更严格地说，发酵是以有机物作为电子受体的氧化还原产能反应。如葡萄糖在无氧条件下被微生物利用产生酒精并放出二氧化碳，同时获得能量，丙酮酸被还原为乳酸而获得能量等。广义“发酵”指的是工业上的发酵，指利用生物细胞制造某些产品或净化环境的过程，它包括厌氧培养的生产过程和通气（有氧）培养的生产过程。现在发酵技术已发展成为一门工程学科和独立的工业，涵盖了食品发酵（如酸奶、干酪、面包、酱腌菜等）、酿造（如啤酒、白酒、黄酒、葡萄酒等饮料酒以及酱油、酱、醋等调味品）、近代的发酵工业（如乙醇、乳酸、丙酮、丁醇等）。

2. 发酵工程

发酵工程是以微生物的特定性状和功能，通过现代化工程技术生产产品或直接应用于工业化生产的技术体系，它是将传统发酵与现代 DNA 重组、细胞融合、分子修饰和改造等技术结合并发展起来的现代发酵技术。发酵工程是现代生物技术的重要组成部分，是化学工程学和生物学相互渗透而产生的一门新型学科。

三、发酵工程与其他学科的关系

发酵工程是基于生物学知识和工程学概念，解决生物技术产业化中关键问题的一门专业核心课程，内容涉及数学、物理、化学、微生物学及化工原理和工程等课程，内容丰富、涉及面广，不仅是工业生物技术的核心，更是生物技术产业化的关键，因为基因工程、酶工程和细胞工程等生物技术的最终成果通常都必须通过发酵才能最终实现。发酵虽然是古老的技术，但由于现代生物技术（基因工程、细胞工程、蛋白质工程等）研究成果的转化，为其注入新的内容，使传统的发酵工艺焕发出新的生命力。

虽然现代发酵工程已发展到培养细胞（含动植物细胞和微生物细胞）来制得产物的所有过程，但已有的研究和应用成果显示，用于发酵技术过程最有效、最稳定、最方便的培养细胞是微生物细胞。因此，目前采用的发酵技术都是围绕微生物进行的。

人们将生物工程划分为基因工程、细胞工程、发酵工程、酶工程和蛋白质工程 5 个方面（表 1-1）。其中，发酵工程占有重要的位置。基因工程和细胞工程是生物技术的主导方向，基因重组或细胞融合获得的新品种，必须进行微生物发酵和产物的分离纯化研究，使之获得产品和经济效益才能体现出生物工程的优越性。而发酵工程和酶工程则是基因工程、细胞工程、蛋白质工程研究成果的具体展现，只有通过发酵工程才能使基因工程或者细胞工程获得的具有某种所需性状的细菌实现工业化生产，最终验证基因克隆或者细胞融合能否成功，从而获得生产效益和经济价值，即发酵工程是实现生物工程产业化的基础。

表 1-1 发酵工程在生物工程中的位置

生物工程	主要操作对象	工程目的	与其他工程的关系
基因工程	基因及动物细胞、植物细胞、微生物细胞	改造物种	通过细胞工程、发酵工程使目的基因得以表达
细胞工程	动物细胞、植物细胞、微生物细胞	改造物种	可以为发酵工程提供菌种,使基因工程得以实现
发酵工程	微生物细胞	获得菌体和各种代谢产物	为酶工程提供酶的来源
酶工程	微生物细胞	获得酶制剂或固定化酶	为其他生物工程提供酶制剂
蛋白质工程	基因及动物细胞、植物细胞、微生物细胞	改造或创造蛋白质	通过基因工程、细胞工程、发酵工程生产新型蛋白质

总之,发酵工程是现代生物工程的重要组成部分,是生物技术实行工业化的基础和必由之路。发酵工程具有连接生物技术上下游的纽带作用,其学科地位显而易见。

第二节 发酵工程工艺及关键技术

一、发酵过程的特点

发酵过程和其他化学工业的最大区别在于它是生物体所进行的化学反应。其主要特点如下:

(1) 发酵过程一般来说都是在常温常压下进行的生物化学反应,反应安全,要求条件也比较简单。

(2) 发酵所用的原料通常以淀粉、糖蜜或其他农副产品为主,只要加入少量的有机氮源和无机氮源就可进行反应。微生物因不同的类别可以有选择地去利用它所需要的营养。基于这一特性,可以利用废水和废物等作为发酵的原料进行生物资源的改造。

(3) 发酵过程是通过生物体的自动调节方式来完成的,反应的专一性强,因而可以得到较为单一的代谢产物。

(4) 由于生物体本身所具有的反应机制,能够专一地和高度选择地对某些较为复杂的化合物进行特定部位的氧化、还原等化学转化反应,也可以产生比较复杂的高分子化合物。

(5) 发酵过程中对杂菌污染的防治至关重要。除了必须对设备进行严格消毒处理和空气过滤外,反应必须在无菌条件下进行。如果污染了杂菌,生产就会遭到巨大的经济损失。如果感染了噬菌体,对发酵造成的危害会更大,因而维持无菌条件是发酵成功的关键。

(6) 微生物菌种是进行发酵的根本因素,通过变异和菌种筛选,可以获得高产的优良菌株并使生产设备得到充分利用,也因此可以获得按常规方法难以生产的产品。

(7) 工业发酵与其他工业相比,投资少,见效快,并可以取得显著的经济效益。

基于以上特点,工业发酵日益引起人们的重视。和传统的发酵工艺相比,现代发酵工程除了上述的发酵特点之外更有其优越性。如除了使用微生物细胞外,还可以用动植物细胞和酶,也可以用人工构建的“工程菌”来进行反应;反应设备也不只是常规的发醇罐,而是以各种各样的生物反应器代替,自动化、连续化程度高,使发酵水平在原有基础上有所提高和创新。

二、发酵的类型

根据发酵的特点和微生物对氧的需求不同，可以将发酵分成若干类型：

- (1) 按发酵原料 分为糖类物质发酵、石油发酵、废水发酵等类型。
- (2) 按发酵产物 分为氨基酸发酵、有机酸发酵、抗生素发酵、酒精发酵、维生素发酵等。
- (3) 按发酵形式 分为固态发酵、半固态发酵、液态发酵。
- (4) 按发酵工艺流程 分为分批发酵、连续发酵、流加发酵。
- (5) 按发酵过程中对氧的不同需求 分为厌氧发酵、通风发酵。
- (6) 按代谢产物 分为初级代谢产物发酵（酒精发酵、氨基酸发酵、有机酸发酵等）、次级代谢产物发酵（抗生素发酵、色素发酵等）。

三、发酵工艺过程

对于任何发酵类型（除一些转化过程外），一个确定的发酵过程由6个部分组成：

- ① 菌种以及确定的种子培养基和发酵培养基；
- ② 培养基、发酵罐和辅助设备的灭菌；
- ③ 大规模的、有活性的、纯种的种子培养物的生产；
- ④ 发酵罐中微生物最优的生长条件下产物的大规模生产；
- ⑤ 产物的提取、纯化；
- ⑥ 发酵废液的处理。

它们的相互关系如图 1-1 所示。因此，有必要不断进行研究以逐步提高整个发酵过程的效率。在建立发酵过程之前，首先要分离出菌株，通过改造使其合成目标产物，使所产生的产物符合工业要求，并且其产量应具有经济价值。然后测定微生物在培养上的需求，并设计相应的设备。同时必须确定产品的分离提取方法。此外，整个研究计划也应包括在发酵过程中不断地优化微生物菌种、培养基和提取方法。

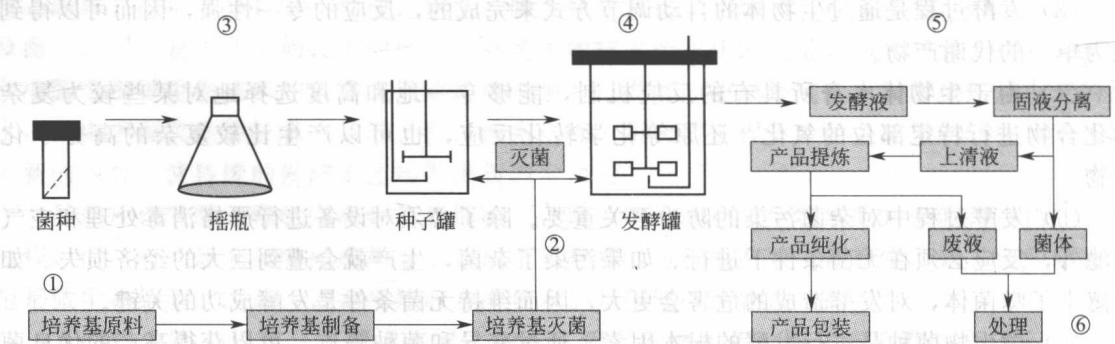


图 1-1 典型的发酵过程示意图

四、发酵工程关键技术

1. 菌种选育技术

菌种选育是按照生产的要求，以微生物遗传变异理论为依据，采用人工方法使菌种发生变异，再用各种筛选方法筛选出符合要求的目的菌种。菌种选育的目的是改善菌种的基本特

性，以提高产量、改进质量、降低成本、改革工艺、方便管理及综合利用。菌种选育的基本方法包括自然选育、抗噬菌体选育、诱变选育、代谢工程育种、基因定向选育、基因组重组等一系列方法。

在发酵工程建立初期和近代发酵工程阶段，发酵工程主要以野生的微生物为发酵主体。在现代发酵阶段，优良的菌种选育方法依然是发酵工程上游工程中的重要环节，其一是利用新型的筛选机制和筛选鉴定指标，继续从自然界中获得优良的出发菌株；其二是利用基因工程、细胞工程技术，结合分子生物学手段，采用代谢工程、代谢调控学、组学、系统生物学等原理，重新构建所需的基因工程菌或对已有的出发菌株进行基因改造，来获得能够生产所需发酵产品的优良菌株。

2. 纯培养技术

发酵工业一般是采用特定微生物菌株进行纯种培养，从而达到生产所需产品的目的。因此，发酵过程要在没有杂菌污染的条件下进行。微生物无菌培养直接关系到生产过程的成败。无菌问题解决不好，轻则导致所需要的产品数量减少、质量下降以及后处理困难；重则会使全部培养液变质，导致成吨的培养基报废，造成经济上的严重损失，这一点对大规模的生产过程更为突出。为了保证培养过程的正常进行，防止染菌的发生，对大部分微生物的培养，包括实验室操作和工业生产，均需要进行严格的灭菌。发酵过程的灭菌涉及培养基、发酵设备和发酵过程的通气。

3. 发酵过程优化技术

发酵过程优化包括从微生物细胞层面到宏观微生物生化反应层面的优化，使细胞的生理调节、细胞环境、反应器特征、工艺操作条件与反应器控制之间复杂的相互作用尽可能简化，并对这些条件和相互关系进行优化，使之最适于特定发酵过程进行的系统优化方法。这种优化主要涉及四个方面的研究内容，第一是细胞生长过程的研究；第二是微生物反应的化学计量；第三是生物反应动力学；第四是生物反应器工程。

4. 发酵过程放大技术

为达到将实验室成果向工业规模推广和过渡的目的，一般都要经过中试规模的工艺优化研究。为了克服困难，特别对一些规模比较大的发酵产品，采取逐级放大的方法。发酵过程放大的方法包括：发酵罐几何相似放大、供氧能力相似放大、菌体代谢相似放大、培养条件相似放大、数学模型模拟与预测放大等。

5. 发酵工程下游分离纯化技术

发酵产物的下游分离纯化是指将发酵目标产物进行提取、浓缩、纯化和成品化等过程。发酵产物分离纯化的重要性主要体现在生物产物的特殊性、复杂性和对产品的严格要求上，导致分离纯化成本占整个发酵产物生产成本的比例较大。发酵工程下游分离纯化过程，其费用通常占生产成本的50%~70%，有的甚至高达90%，往往成为实施生化过程代替化学过程生产的制约因素。因此，设计合理的提取与精制过程来提高产品质量和降低生产成本才能够真正实现发酵产品的商业化大规模生产。

6. 发酵过程自动监测、控制技术

某种意义上说，发酵过程的成败完全取决于能否维持一个生长受控和对生产良好的环境。达到此目的最有效的方法是通过直接测量各种参数变化和对生物过程进行调节。将数学、化工原理、电子计算机技术和自动控制装置等应用到发酵过程，进行生物技术参数的测

量、生物过程的建模和控制，可对工业发酵过程进行高效的控制管理并提高生产效率。

五、发酵工业的范围

发酵工业的范围和典型的发酵产品，见表 1-2。

表 1-2 发酵工业的范围和典型发酵产品

发酵工业范围	典型发酵产品	发酵工业范围	典型发酵产品
酿酒工业	啤酒、葡萄酒、白酒等	维生素发酵工业	维生素 C、维生素 B 等
食品工业	酱、酱油、醋、腐乳、面包、酸乳等	生理活性物质发酵工业	激素、赤霉素等
有机溶剂发酵工业	酒精、丙酮、丁醇等	微生物菌体蛋白发酵工业	酵母、单细胞蛋白等
抗生素发酵工业	青霉素、链霉素、土霉素等	微生物环境净化工业	利用微生物处理废水、污水等
有机酸发酵工业	柠檬酸、葡萄糖酸等	生物能工业	沼气、纤维素等天然原料发酵
酶制剂发酵工业	淀粉酶、蛋白酶等	微生物冶金工业	生产酒精、乙烯等能源物质
氨基酸发酵工业	谷氨酸、赖氨酸等		利用微生物探矿、冶金、石油脱
核苷酸类物质发酵工业	肌苷酸、肌苷等		硫等

第三节 发酵工程发展史

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史，以及与微生物学、生物化学、化学工程、发酵工程和微生物工业的关系来认识其发展的各个阶段。

一、自然发酵时期

早在数千年前，我国劳动人民就懂得酿酒、制酱油、酿醋等。酿酒工业是历史上最古老的微生物工业，但当时人们并不知道它与微生物的关系，也不清楚发酵的原因，只是靠口传身授，在实践中应用微生物。例如，嫌气性发酵用于酒类酿造，好氧性发酵用于酿醋、制曲，这是古典发酵的特点，这一时期称为自然发酵时期。

二、纯培养技术时期

1667 年，荷兰人列文霍克发明了显微镜，揭开了微生物世界的秘密。随着微生物的发现，1850~1880 年法国巴斯德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。随着微生物纯培养技术的逐步完善，开创了人为控制微生物的新时代。采用杀菌操作，发明了简便的密闭式发酵罐等技术设备，使发酵失败现象（如腐败）大大减少，即人工控制环境条件使发酵效率迅速提高。嫌气性发酵由此逐步发展起来，产品包括酒精、丙酮、丁醇等。在全世界范围内开始利用微生物分解代谢进行规模化工业生产经历了 100 多年的历史。因此，微生物纯培养技术的创立是微生物工程发酵技术发展的第一个转折时期。

三、通气搅拌的好氧性发酵工程技术时期

1929 年，英国细菌学家傅莱明发现了青霉素。随着青霉素大规模生产的成功，实验室采用摇瓶通风培养以及空气纤维过滤的高效除菌方法，在 20 世纪 40 年代创立了好氧性发酵通气搅拌工程技术。抗生素工业的兴起不仅使微生物技术应用到医药工业，而且大大促进了