

全国高等医药院校药学类教材
教育部普通高等教育“十五”国家级规划教材

发酵工艺学

Fajiao Gongyi Xue

白秀峰 主编



中国医药科技出版社

全国高等医药院校药学类教材
教育部普通高等教育“十五”国家级规划教材

发酵工艺学

主 编 白秀峰

副 主 编 何建勇

倪孟祥

编写人员 (按姓氏笔画为序)

马翠卿 白秀峰

许 平 何建勇

倪孟祥 徐亲民

韩 威

中国医药科技出版社

登记证号：(京) 075 号

内 容 提 要

本教材为全国普通高等教育“十五”国家级规划教材。

全书分总论和分论两部分。总论部分重点阐述发酵工艺学的基本原理和控制参数。充分地叙述了多种发酵产物的生物合成，发酵动力学和参数控制原理。对现代发酵工艺中应用的计算机在线控制，基因技术等亦有较详细的叙述。分论部分叙述了抗生素、维生素、核苷和核苷酸、氨基酸、酶与酶调节剂、甾类激素等各类发酵生产的生物药物产生菌和发酵生产的有关问题。

本书可作为生物工程、生物技术制药专业和相关专业的教材或参考书。也可作为发酵生产生物药物的工厂和其他的微生物发酵工厂的科技人员的参考书。

图书在版编目 (CIP) 数据

发酵工艺学/白秀峰主编. —北京：中国医药科技出版社，2003.7
全国高等医药院校药理学类教材. 教育部普通高等教育“十五”国家级规划教材
ISBN 7-5067-2747-1

I. 发… II. 白… III. 药物—发酵—工艺—医学院校—教材 IV. TQ460.38

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2003) 第 050042 号

中国医药科技出版社 出版

(北京市海淀区文慧园北路甲 22 号)

(邮政编码 100088)

河北省香河县印刷厂 印刷

全国各地新华书店 经销

*

开本 787×1092mm^{1/16} 印张 35^{1/4}

字数 808 千字 印数 1—5000

2003 年 8 月第 1 版 2003 年 8 月第 1 次印刷

定价：56.00 元

本社图书如存在印装质量问题，请与本社联系调换(电话 62244206)

全国高等医药院校药学类教材编委会（第一届）

名誉主任委员	吴阶平	蒋正华	卢嘉锡
名誉副主任委员	郑筱萸	林蕙青	
主任委员	吴晓明	(中国药科大学校长)	
副主任委员	吴春福	(沈阳药科大学校长)	
	黄泰康	(中国医药科技出版社社长兼总编)	
	彭师奇	(北京大学药学院院长)	
	叶德泳	(复旦大学药学院副院长)	
	张志荣	(四川大学华西药学院院长)	
委	员	(按姓氏笔画排列)	
	丁红	(山西医科大学药学院院长)	
	王广基	(中国药科大学副校长)	
	史录文	(北京大学医学部副主任)	
	朱景申	(华中科技大学同济药学院教授)	
	朱家勇	(广东药学院院长)	
	刘永琼	(武汉化工学院药学系副主任)	
	吴继洲	(华中科技大学同济药学院院长)	
	杨世民	(西安交通大学药学院院长)	
	罗向红	(沈阳药科大学教务处副处长)	
	梁仁	(广东药学院教授)	
	娄红祥	(山东大学药学院院长)	
	姜远英	(第二军医大学药学院院长)	
	姚文兵	(中国药科大学教务处处长)	
	曾苏	(浙江大学药学院院长)	

全国高等医药院校药学类教材编写办公室

主 副 主	任	姚文兵	(中国药科大学教务处处长)
	任	罗向红	(沈阳药科大学教务处副处长)
		程牛亮	(山西医科大学教务处处长)
		连建华	(广东药学院教务处副处长)

编写说明

为适应我国高等医药教育的改革和发展、满足市场竞争和医药管理体制对药学教育的要求，全国高等医药院校药学类教材编委会组织编写了“全国高等医药院校药学类教材”。

本系列教材是在充分向各医药院校调研、总结归纳当前药学教育迫切需要补充一些教学内容的基础上提出编写宗旨的。本系列教材的编写宗旨是：药学特色鲜明、具有前瞻性、能体现现代医药科技水平的高质量的药学教材。也希望通过教材的编写帮助各院校培养和推出一批优秀的中青年业务骨干，促进药学院校之间的校际间的业务交流。

参加本系列教材的编写单位有：中国药科大学、沈阳药科大学、北京大学药学院、广东药学院、华西医科大学药学院、山西医科大学、同济医科大学药学院、复旦大学药学院、西安交通大学药学院、山东大学药学院等数十所药学院校。

教材的编写尚存在一些不足，请各院校师生提出指正。

全国高等医药院校药学类
教材编写办公室

2001.9.3

目 录

第一篇 总 论

第一章 绪论	(3)
一、发酵工程的沿革	(3)
二、现代生物技术的兴起与发酵工程的进展	(6)
三、微生物发酵工业产品类型	(8)
四、发酵培养方法与过程	(12)
第二章 菌种选育理论与技术	(15)
第一节 自然选育	(16)
一、菌种退化与变异原因	(17)
二、自然选育的方法	(18)
第二节 诱变育种	(18)
一、突变诱发过程	(19)
二、诱变育种方案的设计	(22)
三、突变的诱发	(23)
四、突变株的筛选	(25)
五、突变高产基因的表达	(32)
第三节 杂交育种	(33)
一、细菌的杂交育种	(33)
二、放线菌的杂交育种	(34)
三、霉菌的杂交育种	(36)
第四节 原生质体技术	(39)
一、原生质体制备	(39)
二、原生质体的融合	(41)
三、融合子的选择	(41)
四、原生质体的再生	(41)
五、原生质体的诱变	(43)
六、原生质体再生与常规诱变相结合	(43)
七、灭活原生质体融合技术在育种中的应用	(44)
第五节 分子生物学在菌种选育中的应用	(44)
一、链霉菌的基本生物学特性	(44)

二、链霉菌的基因克隆	(45)
三、用基因工程育种技术生产氨基酸	(48)
第三章 培养基	(49)
第一节 概述	(49)
一、培养基组成	(49)
二、培养基组成影响细胞分化和产物形成	(49)
三、配制工业发酵培养基的一般要求	(52)
第二节 培养基的成分	(52)
一、碳源	(53)
二、氮源	(54)
三、无机盐和微量元素	(56)
四、水	(57)
五、前体	(57)
六、消沫剂	(57)
七、其他成分	(58)
第三节 培养基的种类与选择	(58)
一、培养基的种类	(58)
二、培养基的设计	(59)
三、培养基的筛选	(61)
第四节 影响培养基质量的因素	(61)
一、原材料质量的影响	(61)
二、水质的影响	(63)
三、灭菌的影响	(63)
四、pH 的影响	(64)
五、其他影响因素	(64)
第四章 灭菌与除菌	(70)
第一节 灭菌的基本原理	(70)
一、几种常用灭菌方法的基本原理	(70)
二、湿热灭菌的原理	(71)
第二节 培养基和发酵设备的灭菌	(73)
一、培养基灭菌温度的选择	(73)
二、培养基的灭菌方法	(75)
三、发酵设备的灭菌	(79)
第三节 空气除菌	(80)
一、空气除菌的方法	(80)
二、介质过滤除菌的机制	(82)
三、空气过滤除菌的工艺流程	(84)
第四节 无菌检查与染菌的处理	(86)

一、无菌检查	(86)
二、污染杂菌及其处理	(87)
三、污染噬菌体及其处理	(88)
第五节 制服染菌的要点	(89)
一、染菌原因的分析	(90)
二、制服染菌的要点	(90)
第五章 生产菌种的制备和保藏	(92)
第一节 生产菌种的制备过程	(92)
一、孢子制备	(92)
二、种子制备	(93)
第二节 生产菌种的质量控制	(94)
一、影响孢子质量的因素及其控制	(94)
二、影响种子质量的因素及其控制	(96)
第三节 生产菌种的保藏	(99)
一、菌种保藏的目的与原理	(99)
二、菌种的复壮	(101)
三、国内外主要菌种保藏机构简介	(102)
第六章 发酵过程中的通气与搅拌	(104)
第一节 发酵过程中氧的需求	(104)
一、微生物对氧的需求	(104)
二、氧在液体中的溶解特性	(106)
三、影响微生物需氧量的因素	(107)
第二节 氧在溶液中的传递	(108)
一、氧传递的阻力	(108)
二、氧的传递方程式	(109)
第三节 发酵液的流变学	(110)
一、液流类型	(110)
二、发酵液的流变学	(112)
第四节 影响供氧的因素	(113)
一、影响氧传递推动力的因素	(113)
二、影响液相体积氧传递系数 K_{La} 的因素	(114)
第五节 液相体积氧传递系数 K_{La} 的测定	(117)
一、发酵液中溶解氧浓度的测定	(118)
二、摄氧率的测定	(118)
三、液相体积氧传递系数 K_{La} 的测定	(118)
第七章 发酵过程的控制	(121)
第一节 微生物发酵类型	(121)
一、分批发酵、补料分批发酵与连续发酵	(122)

二、需氧发酵与厌氧发酵	(122)
三、生长偶联型、部分生长偶联型和非生长偶联型发酵	(123)
第二节 发酵过程的工艺参数控制	(124)
一、物理参数	(125)
二、化学参数	(125)
三、生物参数	(126)
第三节 发酵过程中的代谢变化	(127)
一、初级代谢产物发酵的代谢变化	(127)
二、次级代谢产物发酵的代谢变化	(128)
第四节 菌体浓度的影响及其控制	(129)
一、影响菌体生长的因素	(130)
二、菌浓对初级代谢和次级代谢的影响	(130)
第五节 营养基质的影响及其控制	(131)
一、碳源的影响和控制	(131)
二、氮源的影响和控制	(132)
三、磷酸盐的影响和控制	(133)
第六节 温度的影响及其控制	(134)
一、温度对发酵的影响	(134)
二、影响发酵温度变化的因素	(135)
三、温度的控制	(136)
第七节 pH 的影响及其控制	(137)
一、pH 对发酵的影响	(137)
二、发酵 pH 的变化	(138)
三、发酵 pH 的确定和控制	(138)
第八节 溶氧的影响及其控制	(141)
一、溶氧对发酵的影响	(141)
二、发酵过程的溶氧变化	(142)
三、溶氧浓度的控制	(143)
第九节 二氧化碳的影响及其控制	(144)
一、二氧化碳对发酵的影响	(144)
二、二氧化碳浓度的控制	(145)
第十节 补料分批发酵	(146)
一、补料分批发酵的作用	(146)
二、补料的方式和控制	(147)
第十一节 泡沫的影响及其控制	(148)
第十二节 发酵终点的判断	(151)
第八章 发酵动力学	(153)
第一节 概论	(153)

一、发酵动力学研究的内容	(153)
二、研究发酵动力学的方法	(153)
三、发酵动力学与过程优化控制	(154)
第二节 质量和能量的平衡	(155)
一、得率与维持因数	(155)
二、有机化合物中的化学能	(158)
三、发酵过程的化学计量式	(159)
四、质量平衡	(162)
五、能量平衡	(164)
六、质量平衡和能量平衡的统一	(166)
第三节 微生物生长与产物合成动力学	(167)
一、微生物生长动力学	(167)
二、产物合成动力学	(170)
第四节 发酵过程动力学模拟与优化	(171)
一、分批发酵	(171)
二、连续发酵	(177)
三、动力学参数的确定	(181)
四、补料分批发酵过程的优化	(185)
第九章 发酵过程检测与自控	(188)
第一节 发酵检测	(188)
一、概述	(188)
二、发酵传感器	(191)
三、发酵过程其他重要检测技术	(199)
四、发酵过程检测的可靠性	(204)
第二节 发酵过程变量的间接估计	(205)
一、与基质消耗有关变量的估计	(205)
二、与呼吸有关变量的估计	(206)
三、与传质有关变量的估计	(207)
四、与细胞生长有关变量的估计	(208)
第三节 发酵过程自控	(213)
一、基本自控系统	(214)
二、发酵自控系统的硬件结构	(217)
第十章 微生物代谢产物的生物合成与调控	(220)
第一节 微生物初级代谢产物的生物合成与调控	(221)
一、微生物生物合成的初级代谢产物	(221)
二、初级代谢产物生物合成中的主要调控机制	(221)
第二节 微生物次级代谢产物的生物合成与调控	(229)
一、次级代谢与初级代谢的关系	(229)

二、微生物合成的次级代谢产物的基本特征	(231)
三、次级代谢产物的构建单位的生源说和生物合成	(232)
四、次级代谢产物生物合成的基本过程	(239)
五、次级代谢产物生物合成的主要调控机制	(241)
六、编码次级代谢产物生物合成酶的基因表达调节	(252)
第十一章 发酵过程的实验室研究、中试和放大	(260)
第一节 实验室研究	(260)
一、实验设备	(260)
二、摇瓶实验	(263)
三、实验室研究和统计学方法	(265)
第二节 微生物摇瓶与发酵罐培养的差异和发酵规模改变的影响	(271)
一、摇瓶和发酵罐培养的差异	(271)
二、发酵罐规模改变的影响	(273)
第三节 发酵规模的缩小和放大	(274)
一、放大的过程	(274)
二、放大的理论基础	(274)
三、放大的准则	(275)
四、放大(或缩小)的方法	(276)
第十二章 发酵工业与环境保护	(284)
第一节 基本概念与治污意义	(284)
一、基本概念	(284)
二、治污意义	(285)
第二节 污水处理方法概论	(286)
一、生物处理法的分类	(286)
二、好氧生物处理的原理	(287)
三、厌氧消化处理的原理	(289)
四、生物处理装置	(293)
第三节 发酵废液的处理	(298)
一、发酵废液的特征	(298)
二、发酵废液的处理方法	(299)
第四节 发酵工业废渣的处理	(299)
一、废菌丝气流干燥工艺流程	(300)
二、废菌丝厌氧消化工艺流程	(301)
三、废菌丝焚烧工艺流程	(301)
第十三章 发酵过程经济学	(302)
第一节 发酵成本的构成及影响因素	(302)
一、发酵成本的构成	(302)
二、影响发酵成本的因素	(304)

第二节 发酵成本的控制及过程的经济学评价	(309)
一、降低原材料成本	(309)
二、节能	(311)
三、提高设备利用率	(314)
四、发酵过程的经济学评价	(315)
第二篇 分 论	
第十四章 β-内酰胺类抗生素的生物合成与发酵	(321)
第一节 概述	(321)
一、发展概况	(321)
二、作用机制	(323)
三、临床应用的主要 β -内酰胺类抗生素	(323)
第二节 青霉素	(327)
一、天然存在的青霉素	(327)
二、菌株改良与保存	(327)
三、青霉素的发酵生产	(328)
四、青霉素的生物合成途径与代谢调控	(331)
第三节 头孢菌素 C	(335)
一、生物合成与代谢调控	(335)
二、菌种选育与保存	(337)
三、发酵过程优化	(338)
四、7-ACA 的酶法制备与直接发酵生产	(340)
第四节 其他重要的 β -内酰胺类抗生素	(341)
一、头霉素	(341)
二、噻纳霉素	(342)
三、克拉维酸	(343)
第十五章 四环素类抗生素的生物合成与发酵	(347)
第一节 概述	(347)
第二节 四环素类抗生素的生物合成	(348)
第三节 四环素类抗生素的发酵生产	(349)
第十六章 大环内酯类(包含蒽环类)抗生素的生物合成与发酵	(354)
第一节 概述	(354)
第二节 红霉素	(356)
一、生产菌种	(356)
二、生物合成	(356)
三、发酵生产	(357)
第三节 柱晶白霉素与螺旋霉素	(360)
一、生物合成	(360)

二、发酵生产	(363)
第四节 泰乐星	(364)
一、生物合成	(364)
二、发酵生产	(364)
第五节 阿弗菌素	(365)
一、生物合成	(365)
二、发酵生产	(367)
第六节 利福霉素	(367)
一、生物合成	(368)
二、发酵生产	(369)
第七节 阿克拉霉素和柔红霉素	(371)
一、生物合成	(373)
二、发酵生产	(374)
第十七章 氨基糖苷类抗生素的生物合成与发酵	(377)
第一节 概述	(377)
第二节 链霉素族抗生素	(379)
一、链霉素的生物合成	(380)
二、发酵生产	(383)
第三节 新霉素族抗生素	(384)
一、新霉素的生物合成	(385)
二、发酵生产	(387)
第四节 卡那霉素族抗生素	(388)
一、卡那霉素的生物合成	(388)
二、发酵生产	(389)
第五节 庆大霉素族抗生素	(389)
一、庆大霉素的生物合成	(390)
二、发酵生产	(391)
第六节 其他氨基糖苷类抗生素	(393)
一、妥布霉素	(393)
二、广谱抗生素 10670	(393)
第十八章 聚醚类抗生素	(394)
第一节 概述	(394)
一、聚醚类抗生素的化学结构	(394)
二、生物合成	(396)
三、产生菌	(398)
第二节 莫能菌素	(399)
一、莫能菌素的生物合成	(399)
二、发酵生产	(400)

第三节 盐霉素	(400)
第十九章 肽类及其他抗生素的生物合成与发酵	(402)
第一节 肽类抗生素概述	(402)
一、基本概念与结构特征	(402)
二、生物合成	(402)
三、产生菌	(403)
四、发酵生产	(404)
五、用途	(405)
六、新的研究进展	(405)
第二节 杆菌肽	(406)
一、杆菌肽	(406)
二、杆菌肽锌	(408)
三、杆菌肽(锌)的发酵生产	(408)
第三节 多粘菌素	(409)
第四节 林可霉素	(410)
一、林可霉素的生物合成	(411)
二、发酵生产	(411)
第五节 万古霉素	(413)
第六节 赤霉素	(414)
一、赤霉素的生物合成	(415)
二、发酵生产	(416)
第七节 创新霉素	(419)
第八节 链阳性菌素	(421)
第九节 青蒿素	(422)
第二十章 氨基酸的生物合成与发酵	(425)
第一节 概述	(425)
一、氨基酸的生产方法	(426)
二、氨基酸产生菌的选育	(428)
三、氨基酸发酵的代谢控制	(432)
第二节 门冬氨酸衍生的氨基酸	(437)
一、赖氨酸	(437)
二、苏氨酸	(438)
第三节 分支氨基酸	(441)
一、异亮氨酸、亮氨酸和缬氨酸的生物合成途径	(441)
二、异亮氨酸发酵	(441)
三、亮氨酸发酵	(442)
第四节 芳香族氨基酸	(443)
一、生产菌种以及生物合成代谢途径和调节	(443)

二、发酵与影响因素	(444)
第二十一章 维生素	(446)
第一节 维生素 C	(446)
一、概述	(446)
二、生产方法	(447)
第二节 维生素 B ₂	(451)
一、概述	(451)
二、产生菌	(452)
三、发酵生产	(452)
四、生物合成	(453)
第三节 维生素 B ₁₂	(455)
一、概述	(455)
二、产生菌	(456)
三、生产概况	(456)
四、生物合成	(457)
第四节 其他维生素	(457)
一、麦角甾醇 (维生素 D 原)	(457)
二、 β -胡萝卜素	(457)
第二十二章 核苷与核苷酸	(461)
第一节 概论	(461)
一、核酸类物质的生产方法	(462)
二、核苷酸的生物合成及其调节	(463)
第二节 肌苷和肌苷酸的生产	(468)
一、肌苷发酵机制与生产菌种的选育	(469)
二、肌苷发酵条件	(470)
三、直接发酵法生产 5'-IMP	(470)
第三节 三磷酸腺苷发酵	(471)
一、AMP 的生产	(471)
二、微生物磷酸化方法	(472)
第二十三章 药用酶与酶抑制剂	(474)
第一节 概述	(474)
一、优良产酶菌种的标准	(475)
二、产酶菌种的筛选	(475)
三、组成型突变株的选育	(477)
四、酶的发酵生产	(478)
第二节 淀粉酶和糖化酶	(481)
一、概述	(481)
二、微生物淀粉酶的主要类别及其作用特点	(481)

三、淀粉水解酶的应用·····	(482)
第三节 蛋白酶·····	(483)
一、产酶菌种·····	(483)
二、产酶菌种的筛选·····	(483)
三、环境因子对产酶的影响·····	(484)
四、培养基对产酶的影响·····	(485)
第四节 青霉素酰化酶·····	(485)
一、产酶菌种·····	(486)
二、产酶菌种的筛选·····	(487)
三、青霉素酰化酶的生产·····	(488)
第五节 辅酶 A ·····	(490)
一、辅酶 A 的生物合成途径 ·····	(490)
二、辅酶 A 的生产 ·····	(490)
第六节 酶抑制剂·····	(492)
一、概述·····	(492)
二、微生物产生的具有降血脂作用的酶抑制剂·····	(492)
三、微生物产生的具有降血压作用的酶抑制剂·····	(495)
四、微生物产生的具有抗血栓作用的酶抑制剂·····	(496)
五、微生物产生的具有抗肿瘤作用的酶抑制剂·····	(496)
六、微生物产生的抑制 HIV 复制的抑制剂 ·····	(498)
七、微生物产生的其他的酶抑制剂·····	(501)
第二十四章 微生物来源的几类生理活性物质·····	(503)
第一节 免疫调节剂·····	(503)
一、微生物来源的免疫抑制剂·····	(503)
二、微生物来源的免疫增强剂·····	(513)
第二节 微生物来源的受体拮抗剂·····	(515)
一、微生物来源的具有降血压作用的受体拮抗剂·····	(515)
二、微生物来源的具有抗血栓作用的受体拮抗剂·····	(519)
三、微生物来源的具有抗炎作用的受体拮抗剂·····	(521)
四、微生物来源的作用于神经系统的受体拮抗剂·····	(521)
五、微生物来源的其他受体拮抗剂·····	(523)
第三节 药用多糖·····	(524)
一、真菌多糖·····	(524)
二、多抗甲素·····	(525)
三、右旋糖酐·····	(526)
第四节 微生物来源的其他生理活性物质·····	(527)
一、微生物来源的抗氧化剂·····	(527)
二、微生物来源的神经营养因子类物质·····	(528)

三、微生物来源的植物生长调节剂·····	(528)
四、微生物来源的具有刺激细胞纤维蛋白溶解作用的生理活性物质·····	(529)
第二十五章 微生物转化·····	(530)
第一节 微生物转化的应用·····	(530)
一、生产某些重要的中间体或药物·····	(530)
二、对化合物结构进行修饰·····	(531)
三、生产新的化合物·····	(531)
四、生产手性药物和手性中间体·····	(531)
五、药物代谢方面的研究·····	(532)
第二节 微生物转化的特点和类型·····	(532)
一、微生物转化的特点·····	(532)
二、微生物转化的反应类型·····	(533)
第三节 甾类激素的微生物发酵·····	(536)
一、甾类化合物简介·····	(536)
二、甾类激素生产的原料和基本过程·····	(538)
三、微生物转化的发酵工艺·····	(539)
第四节 大环内酯类抗生素的微生物转化·····	(542)
一、微生物转化反应·····	(543)
二、用于转化的微生物·····	(544)