

微生物 动力学模型

臧荣春 夏凤毅 编



化学工业出版社

现代生物技术与医药科技出版中心

(京)新登字 039 号

图书在版编目 (CIP) 数据

微生物动力学模型/臧荣春, 夏凤毅编. —北京: 化学工业出版社, 2003.11
ISBN 7-5025-4913-7

I. 微… II. ①臧…②夏… III. 微生物学-动力学
IV. Q937

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2003) 第 100597 号

微生物动力学模型

臧荣春 夏凤毅 编

责任编辑: 刘俊之

文字编辑: 孔 明 贾 婷

责任校对: 李 林 马凤英

封面设计: 关 飞

*

化 学 工 业 出 版 社 出版发行
现代生物技术与医药科技出版中心

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

发行电话: (010) 64982530

<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销

北京云浩印刷有限责任公司印刷

三河市宇新装订厂装订

开本 850 毫米×1168 毫米 1/32 印张 9 $\frac{3}{4}$ 字数 261 千字

2004 年 1 月第 1 版 2004 年 1 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-4913-7/Q·73

定 价: 32.00 元

版权所有 违者必究


该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

前 言

微生物学中的动力学模型是运用化学反应动力学和酶催化反应动力学的基础理论和实验方法,从微生物中的分子或酶、细胞组分或胞内大分子、微生物种群和生物反应器等各个水平上以及在不同的微生物培养条件下描述及研究微生物生长、底物消耗和产物形成的动力学特征。自然环境中的微生物体系相当复杂,动力学模型的描述常常是根据研究对象,在满足物理学、化学或生理学规律的前提下,抓住研究对象的主要特征对实际问题的简化。本书在着重介绍基本概念、基本理论和基础知识的同时,尽力汲取当前微生物学中的动力学模型研究及其应用的新成果,详尽地介绍一些实际模型及其构建过程,以使读者能立足于本学科发展的前沿,尽快地学以致用。希望微生物学、环境工程、食品工程、生物化工等学科的研究生和科技工作者均能在本书的有关章节中找到与自己研究领域相关的内容。

全书共分为7章,各章均按照由浅入深,由基础理论、基本概念到实际应用的次序编排,这也是笔者在浙江大学为环境工程学科研究生授课的教学实践中所贯穿的。十多年的教学实践证明,效果是良好的。本书的形成和成长过程中,浙江大学环境工程系的教师和历届研究生的功劳很大。在本书编辑出版过程中,化学工业出版社的编辑为本书的出版给予了支持并付出辛勤劳动,笔者愿借此机会一并深表感谢。

长江后浪推前浪。事物是不断发展的,而著作一经出版便已凝固。毫无疑问,由于笔者的知识水平和眼界所限,读者看到本书之时一定会感到有许多不足之处。笔者热忱欢迎批评斧正。我们的目光



永远向着未来,这既是与时俱进精神的要求,也是事物发展之必然。愿此书能成为我国微生物动力学发展道路上的一颗铺路石子,做出一点贡献。

作者

2003年10月



内 容 提 要

本书运用反应动力学和酶催化反应动力学的基础理论和实验方法,从微生物中的分子或酶、细胞组成或胞内大分子、微生物种群和生物反应器等各个水平上以及在不同微生物培养条件下描述微生物生长、底物消耗和产物形成的动力学特征。在着重介绍基本概念、基本理论的同时,汲取当前微生物学中的动力学模型研究及其应用的新成果,详尽地介绍一些实际模型及其构建过程,以使读者能立足于本学科发展的前沿,尽快地学以致用,有较强的实用价值。

本书适于环境保护、水处理、食品加工、微生物、生物化工、生物制药、农药等专业科研技术人员以及上述专业教师、研究生、大学高年级学生阅读。

目 录

第1章 化学反应动力学	1
1.1 反应级数和反应分子数	1
1.2 反应机理和基元反应	4
1.3 基元反应的活化能	6
1.3.1 速率常数和 Arrhenius 活化能	6
1.3.2 势能面和过渡态	7
1.3.3 微观可逆性原理和活化能的估算	8
1.4 速率表达式的积分形式	10
1.4.1 单组分反应	10
1.4.2 二组分反应	12
1.4.3 三组分反应	14
1.5 确定反应级数和速率常数	14
1.5.1 利用积分速率方程表达式	14
1.5.2 数值微分法	15
1.5.3 隔离法	18
1.5.4 无量纲参数法	19
1.6 复杂化学反应	30
1.6.1 平行反应	31
1.6.2 连串反应(序列反应)	36
1.6.3 竞争、连串 2 级反应	38
1.6.4 可逆反应	41
1.6.5 一般的 1 级连串反应和平行反应	47
1.6.6 稳态连续流动体系中的连串反应	51
1.6.7 复杂反应的近似处理方法	52
1.7 反应机理的推测	56
参考文献	66
第2章 酶催化反应动力学	67

2.1	单底物酶催化反应动力学	67
2.1.1	Michaelis-Menten 方程	67
2.1.2	直线作图	68
2.1.3	可逆反应	71
2.1.4	积分速度方程	73
2.1.5	多个酶-底物复合物的反应	76
2.1.6	不可逆线性序列酶反应	78
2.1.7	可逆线性序列酶反应	80
2.2	酶的抑制和激活	82
2.2.1	可逆抑制作用	83
2.2.2	不可逆抑制作用	92
2.3	复杂酶反应速度方程的推导方法	93
2.3.1	King-Altman 图形法	94
2.3.2	快速平衡近似法	97
2.4	pH 和温度对酶反应的影响	100
2.4.1	pH 对酶反应的影响	100
2.4.2	温度对酶反应的影响	107
2.5	多底物酶反应动力学	109
2.5.1	多底物酶反应的动力学机理分类	109
2.5.2	强制有序(ordered Bi Bi)机理	109
2.5.3	Theorell-Chance 机理	112
2.5.4	随机有序(random Bi Bi)机理	113
2.5.5	乒乓(ping pong Bi Bi)机理	114
2.5.6	多底物酶反应的抑制作用	116
2.5.7	同位素交换技术研究多底物酶催化反应的机理	120
2.6	S型动力学和别构酶	122
2.6.1	别构酶的基本概念	123
2.6.2	MWC 模型	125
2.6.3	KNF 模型	130
2.6.4	协同效应	132
2.6.5	酪氨酸酶催化单酚羟基化反应	135
2.6.6	水解和酰基转移共存反应	139
	参考文献	143

第 3 章 微生物生长和产物形成的非结构模型	144
3.1 微生物生长和底物消耗的基本模型	149
3.1.1 基于 Monod 方程的非结构模型	149
3.1.2 其他形式的动力学方程	158
3.1.3 多底物动力学	164
3.1.4 存在底物或产物抑制时的生长动力学	169
3.2 微生物培养形成产物的非结构模型	172
3.2.1 青霉素发酵生产的动力学模型	174
3.2.2 构建产物形成的非结构模型的策略	176
3.3 工业化生物反应器的自动控制设计思路	177
3.3.1 厌氧消化	178
3.3.2 活性污泥过程	185
3.3.3 生物过程的监测	189
参考文献	195
第 4 章 微生物生长和产物形成的结构模型	196
4.1 区室模型的概念和数学描述	196
4.1.1 区室模型的几个基本概念	196
4.1.2 区室体系的分类	198
4.2 线性区室体系的建模	200
4.2.1 区室体系建模的基本原则	200
4.2.2 构建区室体系模型的一般步骤	200
4.2.3 线性区室体系的可辨识性	202
4.2.4 线性区室模型的 Laplace 变换数学处理	203
4.2.5 常用输入方式的数学表示和 Laplace 变换	204
4.2.6 实验曲线计算机拟合参数初值的粗略估算	205
4.3 线性区室模型建模实例	206
4.3.1 模型的可辨识性	208
4.3.2 模型的求解	211
4.3.3 模型参数的计算	212
4.4 无限制 n 区室体系结构与解函数形式的关系	214
4.5 微生物生长的 William 细胞二区室模型	216
4.6 重组微生物的发酵设计中的四区室模型	219
4.7 Dean 和 Hinshelwood 方法	223

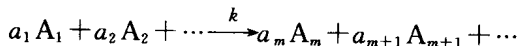
4.8 产黄青霉菌的生长模型	226
4.8.1 菌丝小球生长的非结构模型	228
4.8.2 菌丝分化和青霉素生产的结构模型	231
参考文献	238
第5章 环境污染物的生物降解模型	239
5.1 单种有机污染物的特性和微生物降解的非结构动力学模型	240
5.2 单种有机污染物的微生物降解模型	244
5.3 有机污染物降解的共代谢反应模型	248
5.3.1 不存在生长底物和能量底物的共代谢反应	248
5.3.2 存在生长底物和能量底物的共代谢反应	249
5.3.3 共代谢反应的整体模型(模型4)	251
5.3.4 参数的测定和计量	253
5.4 无机氮化合物的微生物好氧氧化	255
参考文献	260
第6章 微生物培养中的自振荡动力学	262
6.1 微分方程定性理论介绍	262
6.1.1 基本概念	262
6.1.2 Brusselator 模型	267
6.2 微生物培养自主振荡动力学	273
6.2.1 细胞循环模型	275
6.2.2 微生物培养自主振荡的微分方程及其稳态解	276
6.2.3 微生物培养自主振荡反应中酶的作用	279
参考文献	280
第7章 混合种群动力学	281
7.1 竞争	283
7.2 捕食	284
7.3 专性共生	286
7.4 偏利共生	287
7.5 互惠共生	289
7.6 偏害共生	290
参考文献	290
附录一 元素守恒方程	291
附录二 Laplace 变换	296

第1章 化学反应动力学

化学动力学的任务是研究化学反应的速率、影响反应速率的各种因素以及运用反应机理解释反应速率。反应动力学是在分子水平上研究反应机理，并结合统计力学来说明反应速率。比较成功的理论是分子碰撞理论和过渡态理论（又称活性络合物理论）。现在这两种理论相互结合，且采用先进的科学技术，特别是分子束技术、激光技术、同位素示踪技术和电子计算机技术等用于反应动力学的研究，使得孤立分子体系的确切反应物的初始状态、反应途径、 10^{-15} s 间的反应过程和产物状态的细节等的实验观察和理论解释都取得了长足进步。另外，凝聚介质中环境因素对反应机理影响的研究也获得相当成功。化学动力学的内容非常丰富，许多涉及高深的数学知识已超出本书范围。本章仅限于介绍化学动力学的一些基础知识。

1.1 反应级数和反应分子数

对一个一般的化学反应计量方程式



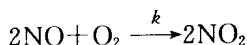
或写成

$$\sum_{i=1}^n a_i A_i = 0$$

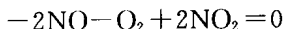
式中， $n > m$ ，计量系数 $a_i > 0$ 表示产物， $a_i < 0$ 表示反应物。其速率方程表达式可写成

$$r = \frac{1}{\alpha_i} \frac{dC_{A_i}}{dt} = k C_{A_1}^{\alpha_1} C_{A_2}^{\alpha_2} \cdots = k \prod_i C_{A_i}^{\alpha_i} \quad (1.1)$$

式中， k 称为速率常数；该反应对组分 A_1 是 α_1 级，对组分 A_2 是 α_2 级， \cdots ，对组分 A_i 是 α_i 级，其总的反应级数（order of reaction）是 $\alpha_1 + \alpha_2 + \cdots + \alpha_i + \cdots$ 。例如反应



可以写成



其速率方程为

$$r = \frac{1}{2} \frac{dC_{\text{NO}}}{dt} = -\frac{dC_{\text{O}_2}}{dt} = \frac{1}{2} \frac{dC_{\text{NO}_2}}{dt} = kC_{\text{NO}}^2C_{\text{O}_2}$$

该反应的总反应级数是 3 级反应；对 NO 和 O₂ 而言，分别是 2 级和 1 级。一般说来，反应级数 $\alpha_1, \alpha_2, \dots$ 和计量系数 a_1, a_2, \dots 的绝对值是不相同的，但可以相同，这是应当注意的。对于化学反应的速率方程表达式可以表示成式 (1.1) 形式的，其中 α_i 可以是正、负整数，0 或分数，则该化学反应称为简单反应；对于速率方程不能表示为式 (1.1) 形式的，则该反应称为复杂反应，反应级数的概念不能应用。例如反应

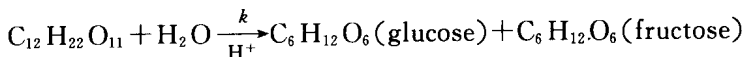


的反应速率方程是

$$\frac{1}{2} \frac{dC_{\text{HBr}}}{dt} = \frac{k_a C_{\text{H}_2} C_{\text{Br}_2}^{1/2}}{1 + k_b C_{\text{HBr}} / C_{\text{Br}_2}}$$

反应级数的概念无意义。

对于一个适合应用反应级数概念的简单反应，在“一次实验”中，动力学活性组分的一个或几个浓度保持恒定或接近恒定，那么这些组分的恒定浓度（连同其所连带的幂次）可以吸收到常数 k 中去。在这种情况下，就说这个反应是准（伪） n 级反应（pseudo n order of reaction）或动力学 n 级反应（这里的 n 是指实验中起变化的那些组分浓度的指数的总和）。例如，催化反应中的催化剂浓度保持恒定，它不在反应速率方程式中出现；在缓冲溶液中进行的生化反应， C_{H^+} 保持不变；或者一个反应物较另外的反应物大大地过量（至少需过量 40 倍以上）； C_{H^+} 和那个大大过量的反应物浓度（可近似看作不变化）均可以吸收到常数 k 中去。如蔗糖（C₁₂H₂₂O₁₁，S）的强酸水解



其反应速率方程为

$$r = -\frac{dC_s}{dt} = kC_s C_{\text{H}_2\text{O}} C_{\text{H}^+}$$

反应是3级的。但是由于 H^+ 是催化剂，其浓度在一次实验中保持恒定；水是溶剂，大大地过量， $\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$ 也基本保持不变。于是速率方程式可改写成

$$r = k' C_s$$

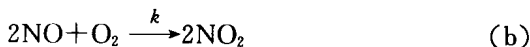
式中， $k' = k C_{\text{H}^+} C_{\text{H}_2\text{O}}$ ；故蔗糖水解反应是准1级的。

反应级数是由实验测定的，详细介绍见后。

反应分子数是指参与基元反应 (elementary reaction) 的反应分子数目 (基元反应的概念稍后介绍)。所以反应分子数的概念只适用于基元反应，而不适用于复杂反应的总反应 (一般我们常写的化学计量方程式大多是总反应)。基元反应



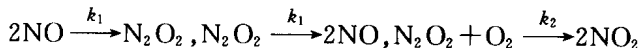
是双分子反应，也是2级反应。对于复杂反应



的微分速率方程是

$$-\frac{dC_{\text{NO}}}{dt} = k C_{\text{NO}}^2 C_{\text{O}_2}$$

一种看法是由



三个连续的基元反应构成。总反应式 (b) 是一个3级反应，不能称之为3分子反应。因此，当总反应级数为1、2、3时，就可能与基元反应中的单分子、2分子或3分子反应相混淆，值得注意。

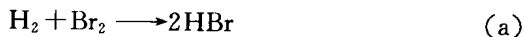
由此可见，反应级数和反应分子数是两个不同的概念。反应级数是对宏观化学反应而言的，是一个经验性数值，由实验确定。实验确定宏观反应的反应级数是动力学研究的一个重要内容。因为它不仅对于建立反应速率方程是重要的，而且能为确定反应机理 (特

别是非简单级数的反应) 提供线索。前已提及, 反应级数的数值可以是整数, 也可以是负数和分数。反应分子数是一个理论上的概念, 是对微观上的基元反应而言的, 只有涉及反应机理时才用到它。反应分子数只能是正整数, 且以单分子和双分子反应居多, 3分子反应寥寥无几, 3分子以上的反应几乎不存在。只有在特定条件下的简单反应, 反应级数和反应分子数在数值上才相同, 如乙醇和乙酸的酯化反应。

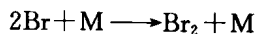
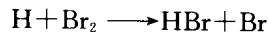
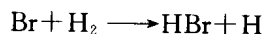
应该指出, 凡是级数为分数、零、负整数, 或者各组分的级数与各组分的计量系数不一致的简单反应, 其反应级数和反应分子数都是不同的; 反应级数为正整数的反应也可能是由基元反应组成的总反应, 如前述的反应式 (b)。

1.2 反应机理和基元反应

通常所表示的化学方程式, 只不过指明了整个反应过程的反应物和产物, 即只代表了反应的总结果, 很少能反映真实的反应步骤。因为许多化学反应往往都要连续地经历一系列的反应步骤才能从反应物转变为产物。在化学动力学中, 一个化学反应从反应物彻底变为产物所必须经历的全部过程(所有反应步骤)称为反应机理(或称反应历程)。反应过程中的每一个具体反应步骤叫做基元反应。例如反应



其速率方程是 $r = \frac{1}{2} \frac{dC_{\text{HBr}}}{dt} = \frac{k_a C_{\text{H}_2} C_{\text{Br}_2}^{1/2}}{1 + k_b C_{\text{HBr}} / C_{\text{Br}_2}}$ 。实际的反应过程是



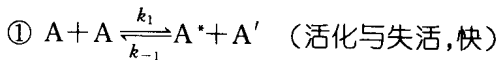
式中, M 是第三体分子, 可以是反应器的器壁或其他杂质颗粒。上述 5 个反应都是基元反应。Br 自由基的生成对反应式 (a) 的进行是必要的, 但中间物 Br 和 H 自由基并不出现在化学反应计量方程式中。

基元反应就是能够一步完成的化学反应 (这是碰撞理论中的定义)。如果总反应是一步完成的, 例如 $\text{CH}_3\text{COOH} + \text{C}_2\text{H}_5\text{OH} \longrightarrow \text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5 + \text{H}_2\text{O}$, 则总反应也是基元反应。如何鉴别一个化学反应是否是基元反应, 往往要做长期的动力学研究工作, 例如对 $\text{H}_2 + \text{I}_2 \longrightarrow 2\text{HI}$ 的反应就争论了半个多世纪。

质量作用定律反映的就是基元反应的动力学规律。换句话说, 质量作用定律只适用于复杂反应中的每一个基元反应, 而不适用于复杂反应的总反应。

附带指出, 有些反应在不同的环境条件 (温度、压力等) 下, 速率方程会有所不同。例如乙烷的热裂解反应, 在 823~923K 和较高压力下呈现 1 级反应, 而在较低的压力和较高的温度时变为 1.5 级。这表明了这些反应的机理随环境条件 (温度、压力等) 而变化。

反应物分子之间的相互碰撞 (或者说接近到一定的程度) 是引起化学反应的先决条件, 而每次碰撞至少需要两个分子, 那么, 单分子反应究竟是怎么回事呢? 以碰撞理论为依据的 Hinshelwood-Lindemann 机理解释了这个问题。



总反应是: $\text{A} \xrightarrow{k} \text{P}$ 。反应式中 A^* 和 A' 分别是 A 的高能活性分子和低能量分子。

看上去总反应是单分子反应, 速率方程也是 1 级。因为速率方程是由上述机理中的式②确定的, 而式①的碰撞活化步骤是式②的前奏, 且碰撞前后 A 分子的化学性质并无改变, 只是能量有变化, 该步骤不能看成化学变化。

1.3 基元反应的活化能

1.3.1 速率常数和 Arrhenius 活化能

反应速率方程式 (1.1) 中的 k 称为反应速率常数。其物理意义可理解为反应物的浓度均为单位浓度时的速率。反应速率常数 k 的量纲是 $[C^{(1-\alpha_1-\alpha_2-\dots)} \cdot t^{-1}]$ 。由此可见, 浓度和时间所采用的单位不同, 则 k 的单位及数值也不相同 (但反应速率是不变的)。按照国际单位制的基本单位, 浓度单位应是 mol/m^3 (一般习惯均采用 mol/L), 时间单位是秒(s)。故 1 级反应 k 的单位是 s^{-1} , 与浓度无关; 2 级反应 k 的单位是 $(\text{mol}/\text{L})^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ 。

大家熟悉的 Arrhenius 经验公式

$$k = A \exp(-E_a/RT) \quad (1.2)$$

或 $\ln k = -E_a/RT + C$, 将活化能 E_a 与速率常数 k 联系起来。式

(1.2) 中的 A 称频率 (或指前) 因子, $A = Pd_{AB}^2 N_0 \left(\frac{8\pi RT}{\mu} \right)^{\frac{1}{2}}$, 其中 d_{AB} 为 A、B 两分子的有效碰撞直径; μ 是它们的约化质量, 而 $d_{AB} = \frac{1}{2}(d_A + d_B)$, $\mu = \frac{m_A m_B}{m_A + m_B}$; 这里 d_A , d_B , m_A , m_B 分别为分子 A 和分子 B 的直径及摩尔质量, N_0 为 Avogadro 常数; p 为取 $1 \sim 10^{-9}$ 范围内数值的校正因子。 E_a 称为反应活化能, C 是一常数。活化能由实验测定, 即由实验测定了反应级数后, 计算出 k , 然后改变反应温度, 测出一系列不同温度下的 k 值。以 $\ln k - 1/T$ 作线性回归, 由其斜率可计算出该反应的活化能。

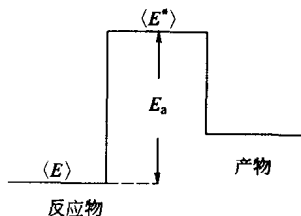


图 1.1 碰撞理论中的基元反应活化能示意

从碰撞理论的观点来说, 基元反应的活化能见图 1.1, $E_a =$

$\langle E^* \rangle - \langle E \rangle$ 。它代表反应物分子在碰撞反应中的能量要求。式中， $\langle E \rangle$ 代表全部反应物分子的平均能量， $\langle E^* \rangle$ 代表有资格发生反应的那些活化分子的平均能量。活化能 E_a 正是这两个统计平均能量间的差值。这说明只有那些平均能量为 $\langle E^* \rangle$ 的分子才能发生反应。

1.3.2 势能面和过渡态

化学反应是原子的价电子之间的重排，表现在分子之间的某些化学键的断裂和重组。要了解化学反应作用过程的动力学实质，例如活化能，必须获得反应体系粒子之间的相互作用。这些相互作用包括电子-电子、电子-核、核-核间的相互作用势能项。根据 Born-Oppenheimer 近似，考虑核在静止状态时，对于给定的核的排布，产生的势能用 $3N-5$ (或 $3N-4$) 维空间中的 $3N-6$ (非线性分子，对线性分子是 $3N-5$) 维超曲面表示。这个超曲面就是该反应体系的势能面。原子核在其中运动(平动、转动或振动)，分子的每一个电子态都可由该曲面来描述它们的特性。图 1.2 是线性三原子体系 $A+BC \rightarrow AB+C$ 的势能面投影图。势能为原子核间距离的函数。入口线、出口线和最低能量反应途径都用虚线画出，且过鞍点画出一条平行于入口线的线。

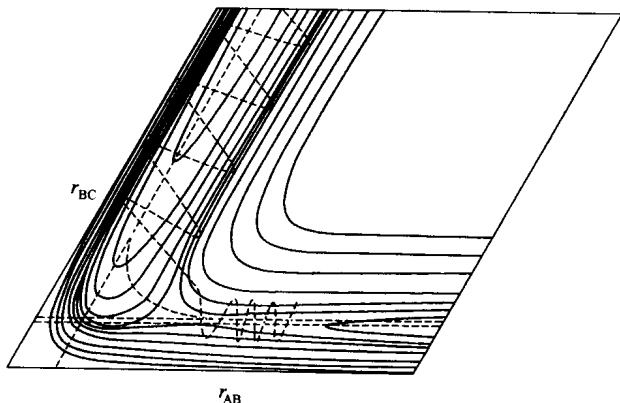


图 1.2 线性三原子反应体系($A+BC \rightarrow AB+C$)的势能面投影图

处于势能面上的能量极小点、凹点 (dimple) 或谷点 (valley) 的是稳定分子: 反应物、中间物或产物。为了发生化学反应, A 和 BC 的核 A, B, C 必须经由相邻两个能谷间的一条峰间通路。通路的顶端称为鞍点。在鞍点上或非常靠近鞍点区域的核的构型, $A \cdots B \cdots C$ 称为活性络合物, 并说这是处于过渡态 (transition state)。通过鞍点后转变为产物 AB 和 C。在势能面中, 从反应物 \rightarrow 活性络合物 \rightarrow 产物的极小能量途径称为反应坐标。

鞍点能量与谷点能量之差就是正反应和逆反应所必须克服的势垒。如果以反应坐标为横坐标, 沿反应坐标的势能变化作图, 即得沿反应坐标的势能面的一个剖面图, 见图 1.3。图中 E_b 为势垒高度, E_0 为 Arrhenius 公式中的 E_a , 即 BC 分子的振动基态和活性络合物 $A \cdots B \cdots C$ 分子振动基态间的势能差。

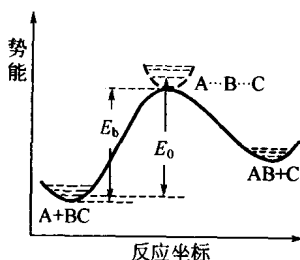


图 1.3 沿反应坐标的势能剖面

反应物分子只跨越一个鞍点的反应称为基元反应。决定基元反应速率的因素有: 势垒高度; 活性络合物的熵; 溶剂化、量子力学隧道效应等动态学效应。

与活性络合物有关的物理量通常用符号 (\ddagger) 标记, 如活性络合物的浓度、熵变化分别写成 C^\ddagger 和 ΔS^\ddagger 。

1.3.3 微观可逆性原理和活化能的估算

微观可逆性原理 (principle of microreversibility) 来自力学方程的时间反演对称性。在力学方程中, 把时间变量 t 用 $-t$ 代替, 力学方程不变, 称为时间反演对称。时间反演对称意味着力学过程是可逆的。