



GAODENG XUEXIAO ZHUANYE JIAOCAI

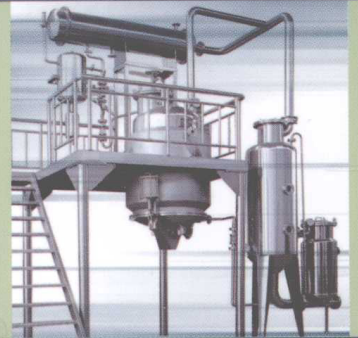
· 高等学校专业教材 ·

生物工程设备

(第二版)

梁世中 主编

BIOENGINEERING EQUIPMENT
(2ND EDITION)



中国轻工业出版社


高等学校专业教材

生物工程设备（第二版）

梁世中

主编

陈 合 谭国民 王平诸
吴振强 浦跃武 郑穗平 编著
王菊芳 朱明军 梁世中

 中国轻工业出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

生物工程设备/梁世中主编. —2 版. —北京: 中国轻工业出版社, 2011. 1

高等学校专业教材

ISBN 978-7-5019-7643-0

I. ①生… II. ①梁… III. ①生物工程—设备—高等学校—教材 IV. ①Q81

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2010) 第 089141 号

责任编辑: 张 靓 江 娟 责任终审: 孟寿萱 封面设计: 锋尚设计
版式设计: 王超男 责任校对: 李 靖 责任监印: 马金路

出版发行: 中国轻工业出版社 (北京东长安街 6 号, 邮编: 100740)

印 刷: 三河市世纪兴源印刷有限公司

经 销: 各地新华书店

版 次: 2011 年 1 月第 2 版第 1 次印刷

开 本: 787×1092 1/16 印张: 37

字 数: 866 千字

书 号: ISBN 978-7-5019-7643-0 定价: 60.00 元

邮购电话: 010-65241695 传真: 65128352

发行电话: 010-85119835 85119793 传真: 85113293

网 址: <http://www.chlip.com.cn>

Email: club@chlip.com.cn

如发现图书残缺请直接与我社邮购联系调换

060828J1X201ZBW

第二版前言

现代生物技术的发展,已经成为人类彻底认识与改造自然界,克服自身所面临的人口膨胀、粮食短缺、环境污染、疾病危害、能源和资源短缺、生态平衡破坏等一系列重大问题的可靠手段和工具。世界各主要经济强国都把生物技术确定为 21 世纪经济与科技发展的关键技术,生物经济正在成为继信息产业之后知识经济的新代表。

生物工程技术是当今最活跃、发展最迅速的、最重要的工程技术之一,在解决粮食安全、提高人类健康水平、促进绿色制造、改善资源环境、缓解能源压力、保障国家安全等领域有着举足轻重的作用。生物技术以基因工程为先导,结合发酵工程、酶工程和生化工程等工程技术,构成了现代生物技术。生物工程设备则是生物工程技术 and 化学工程与设备交叉的结合体。

纵观国内外,有关生物工程设备的著作与教材甚少。其中,我国出版的有关教材只有寥寥数本,其中的代表作就是 20 世纪 70 年代末出版的由高孔荣教授主编的《发酵工程设备》,后于 1991 年改名为《发酵设备》。21 世纪初,全国生物工程(原来称发酵工程)教学指导小组与中国轻工业出版社决定组织编写《生物工程设备》,经华南理工大学、天津科技大学、西北科技大学等单位的有关教授通力合作,于 2002 年初由中国轻工业出版社在全国发行,受到了广大读者的好评。但生物工程技术发展一日千里,近几年来相应的生物发酵工程技术与设备又有新的发展进步。为此决定修订本教材,删除了过时的或繁琐的章节内容,增加了先进的技术、设备介绍,第二版增加了生物工程工厂能源与动力设备、生物工程工厂清洁生产两章,使本教材更具科学性和实用性。希望能更好地满足生物工程、生物技术以及制药工程、食品科学与工程、化学工程与工艺等有相关专业的师生参考与学习的需求,当然,本教材也可供从事生物工程技术及相关领域的研究生、科技工作者和工程技术人员参考应用。

本教材分成三篇共 16 章,各章的编写具体分工为:天津科技大学谭国民编写第二篇第一章和第六章;陕西科技大学陈合编写第二篇第二章、第三章和第五章;河南工业大学王平诸编写第二篇第四章;华南理工大学吴振强编写第一篇第一章和第三篇第三章,浦跃武编写第一篇第三章和第三篇第四章,郑穗平编写第一篇第四章,王菊芳编写第三篇第一章,朱明军编写第一篇第五章和第三篇第二章,梁世中编写第一篇第二章和第六章,并担任全书的主编。

本书的修编,得到中国轻工业出版社等及有关单位的领导、专家和编审人员的支持,几位作者部分的研究生参加了资料查阅整理、图表制作和打印等工作,在此一并致以衷心的感谢。

由于作者水平和经验有限,书中难免存在错漏和不足之处,敬请读者批评指正。

第一版前言

生物技术是当今最活跃、发展最迅速的、最重要的科学技术之一，在工农业生产、医药工业及环境保护等国民经济领域有着举足轻重的作用。生物技术以基因工程为先导，结合发酵工程、酶工程和生化工程等工程技术，构成了现代生物技术。生物工程设备则是生物工程技术和化学工程与设备交叉的结合体。

纵观国内外，有关生物工程设备的著作与教材甚少。其中，我国出版的有关教材只有寥寥数本，其中的代表就是 20 世纪 70 年代末出版的由高孔荣教授主编的《发酵工程设备》，该书经修编后于 1991 年面世，改名为《发酵设备》。但近十多年来，生物工程技术无论从深度和广度都已有举世公认的众多成就与发展，相应的生物发酵工程原理与设备也取得长足的进步。为了使生物工程技术有关专业的师生有一本较系统的有关生物工程原理和典型设备的教材参考与学习，全国生物工程（原来称发酵工程）教学指导小组与中国轻工业出版社决定组织编写此书。当然，本教材也可供从事生物工程技术及相关领域的科技工作者和工程技术人员参考应用。

全书分成三篇共 17 章，华南理工大学梁世中主编。各章的编写具体分工为：天津轻工业学院孙连贵编写第二篇第一章和第六章，第三篇第三章；西北轻工业学院陈合编写第二篇第二章、第三章和第五章、第三篇第四章；华南理工大学梁世中编写绪论、第一篇第二章、第五章和第六章，第三篇的第一章和第二章；华南理工大学吴振强编写第一篇第一章，浦跃武编写第一篇第三章和第二篇第四章，华南理工大学郑穗平编写第一篇第四章。

由于我们的水平和经验有限，加之可参考的国内外有关生物工程设备的教材极少，故书中错漏和不足之处敬请读者批评指正。

本书的编写，得到全国生物工程教学指导小组、中国轻工业出版社等单位及有关领导、专家和编审人员的支持，得到广东省政府科研基金的资助；承蒙高孔荣教授审阅全书并提出宝贵的补充修改意见。在此致以衷心的感谢。但遗憾的是，在本书出版之前，高孔荣教授已不幸辞世，在此寄予深切的悼念和哀思！

目 录

第一篇 生物反应器

第一章 生物反应器设计基础	(1)
第一节 生物反应器的化学计量基础.....	(2)
第二节 生物反应器的生物学基础.....	(4)
第三节 生物反应器的质量传递.....	(14)
第四节 生物反应器的热量传递.....	(20)
第五节 生物反应器的剪切力问题.....	(23)
第二章 通气发酵设备	(30)
第一节 机械搅拌通气发酵罐.....	(30)
第二节 气升式发酵罐.....	(51)
第三节 自吸式发酵罐.....	(54)
第四节 通气固相发酵设备.....	(60)
第五节 其他类型的通气发酵反应器简介.....	(62)
第三章 嫌气发酵设备	(66)
第一节 酒精发酵设备.....	(66)
第二节 啤酒发酵设备.....	(73)
第三节 连续发酵.....	(89)
第四章 植物细胞（组织）和动物细胞培养反应器	(97)
第一节 植物细胞（组织）培养反应器.....	(97)
第二节 动物细胞培养反应器.....	(106)
第三节 微藻培养反应器.....	(120)
第五章 生物反应器的检测及控制	(126)
第一节 生化过程主要检测的参变量.....	(126)
第二节 生化过程常用检测方法及仪器.....	(130)
第三节 生物传感器的研究开发与应用.....	(141)
第四节 生化过程控制概论.....	(155)
第六章 生物反应器的比拟放大	(161)
第一节 生物反应器的放大目的及方法.....	(161)
第二节 通气发酵罐的放大设计.....	(169)

第二篇 生物反应物料处理及产物分离纯化设备

第一章 物料处理与培养基制备	(186)
第一节 固体物料的处理与粉碎设备.....	(186)

第二节	液体培养基的制备及灭菌设备	(200)
第二章	过滤、离心与膜分离设备	(222)
第一节	过滤速度的强化	(222)
第二节	过滤设备	(229)
第三节	离心分离设备	(240)
第四节	膜分离设备	(250)
第三章	萃取与色谱分离设备	(261)
第一节	萃取分离方法及设备	(261)
第二节	离子交换分离原理及设备	(278)
第三节	吸附分离方法及设备	(290)
第四节	色谱分离方法及设备	(296)
第四章	蒸发与结晶设备	(304)
第一节	常压与真空蒸发设备	(304)
第二节	结晶设备	(320)
第五章	干燥设备	(333)
第一节	物料干燥过程及生物制品干燥的特点	(333)
第二节	非绝热干燥设备	(337)
第三节	绝热干燥设备	(345)
第四节	冷冻干燥及其他干燥设备	(361)
第六章	蒸馏设备	(369)
第一节	蒸馏分离提纯原理	(369)
第二节	酒精蒸馏流程	(373)
第三节	粗馏塔	(375)
第四节	精馏塔	(385)

第三篇 辅助系统设备和清洁生产

第一章	空气净化除菌与空气调节	(402)
第一节	空气净化除菌的方法与原理	(402)
第二节	空气介质过滤除菌设备及计算	(408)
第三节	生物工业生产的空气调节	(430)
第二章	设备和管道的清洗与杀菌	(441)
第一节	生物工业加工设备和管道的清洗与杀菌的目的和意义	(441)
第二节	常用清洗剂、清洗方法及设备	(443)
第三节	设备及管路的杀菌	(451)
第四节	方便清洗消毒的设备及管路管件的设计	(459)
第三章	生物工程工厂能源与动力设备	(463)
第一节	生物工程工厂供水系统	(463)
第二节	生物工程工厂供电系统	(476)
第三节	发酵工厂洁净蒸汽系统设备	(484)

第四节	发酵工厂洁净制冷系统设备·····	(494)
第四章	生物工程工厂清洁生产·····	(507)
第一节	清洁生产概述·····	(507)
第二节	清洁生产中节能节水方案实施·····	(512)
第三节	废液处理·····	(524)
第四节	固体废物处理·····	(542)
第五节	废弃资源的综合利用·····	(553)
第六节	生物工程工厂清洁生产示例·····	(557)
附录	·····	(572)

第一篇 生物反应器

第一章 生物反应器设计基础

生物反应器 (bioreactor) 是指以活细胞或酶为生物催化剂进行细胞增殖或生化反应提供适宜环境的设备, 可分为细胞反应器和酶反应器两大类。生物反应器种类很多, 已广泛用于发酵食品、药品、环保等方面。从生物反应过程说, 发酵过程用的反应器称为发酵罐; 酶反应过程用的反应器则称为酶反应器。另一些专为动植物细胞大量培养用的生物反应器, 专称为动植物细胞培养装置。生物反应器中的物质、能量和热量转换与反应器的结构和内部装置密切相关, 换句话说, 生物反应器的结构对生物反应的产品质量、收率 (转化率) 和能耗起到关键作用。与化学反应器的主要不同点是生物 (酶除外) 反应都以“自催化”方式进行, 即在目的产物生成的过程中生物自身要生长繁殖。因此, 生物反应器的设计必须以生物体为中心, 这就要求设计者既要有化学工程的知识, 又要有生物学的基础。设计工程师除了考虑反应器的传质、传热等性能以外, 还需要选择适宜的生物催化剂, 这包括了解产物在生物反应的哪一阶段大量生成、适宜的 pH 和温度, 是否好氧和易受杂菌污染等; 生物体是活体, 生长过程可能受到剪切力影响, 也可能发生凝聚成为颗粒, 或因自身产气或受通气影响而漂浮于液面; 材料的选择能确保无菌操作的设计; 检验与控制装置的可靠性、安全性、经济性等。总之, 生物反应器的设计原理是基于强化传质、传热等操作, 将生物体活性控制在最佳条件, 降低总的操作费用。

生物反应器的设计也因反应的目的不同而有所区别。生物反应的目的可归纳为几种: 一是生产细胞, 二是收集细胞的代谢产物, 三是直接用酶催化得到所需产物。最初的生物反应器主要是用于微生物的培养或发酵, 随着生物技术的不断深入和发展, 它已被广泛用于动植物细胞培养、组织培养、酶反应等场合。

因此, 实际应用的生物反应器根据细胞或组织生长代谢要求、生物反应的目的等不同可以有很大变化, 总的来说可归纳为以下几类:

1. 提供厌氧或好氧条件的反应器

厌气生物反应器——发酵过程不需要通入氧气或空气, 有时可能通入二氧化碳或氮气等惰性气体以保持罐内正压, 防止染菌, 以及提高厌氧控制水平。此类反应器有酒精发酵罐、啤酒发酵罐、沼气发酵罐 (池)、双歧杆菌厌氧反应器等。

通气生物反应器——又可分为搅拌式、气升式、自吸式等。前两者需要在反应过程中通入氧气或空气, 后者则可自行吸入空气满足反应要求。搅拌式反应器靠搅拌器提供动力

使物料循环、混合，气升式则以通入的空气上升而产生动力，自吸式反应器是利用特殊搅拌叶轮在搅拌过程中产生真空从而将空气吸入反应器内，毋须另外供气。

2. 提供光合作用条件的反应器

光照生物反应器——反应器壳体部分或全部采用透明材料，以便光可照射到反应物料，进行光合作用反应。一般配有照射光源，白天可直接利用太阳光。

3. 提供细胞或酶附着生长条件的反应器

膜生物反应器——反应器内安装适当的部件作为生物膜的附着体，或者用超滤膜（如中空纤维等）将细胞控制在某一区域内进行反应。

另外，根据反应器的结构形式不同又可分为罐式、管式、塔式、池式、固定床式、流化床式生物反应器等；根据物料混合方式可分为非循环式、内循环式和外循环式生物反应器等。

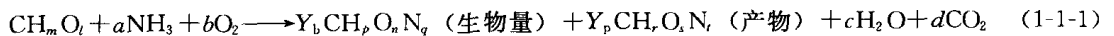
不管什么形式的生物反应器，只要掌握了基本设计方法，设计过程基本一样，以下对有关的基础知识进行介绍。

第一节 生物反应器的化学计量基础

化学计量是反应器设计的关键之一，它为过程中使用的介质的合理设计提供基本数据。反应器内发生的反应过程的产率可根据质量守恒定律和能量守恒定律推导的公式进行计算，前者为化学计量法，后者为热力学法。

通常化学反应的过程基本是固定的，人们可列出完整精确的质量和能量衡算式。但生物反应与一般化学反应有着显著差别，首先是生物反应存在着活细胞，在反应中可以将它看作催化剂；其次，由于细胞是生长着的，它对营养有一定的要求，使得参与反应的成分很多；第三是生物反应的途径通常不是单一的，反应过程也往往伴随着生成代谢产物的反应，它受到众多环境因素的影响。因此，在利用质量及能量守恒定律时，它们之间的关系将变得更为复杂，必须加上对过程动力学的深入理解，才能很好地进行生物反应器的设计，而化学计量及热力学则可构成生物反应器、生化过程的上游与下游产物分离纯化之间的联系。

生化反应含有大量不定因素，不可能对复杂培养基的每一个成分进行跟踪，而只能识别部分产物，而且培养过程细胞活性也会随生长阶段而变化。进行化学计算之前，必须先列出生化反应的方程，下面总方程给出了单一碳源、氮源、氧以及生物量、产物生成（包括水和CO₂）的关系式，细胞、基质、产物定义为采用单一碳源化学表达式，并认为只有一种产物，则化学平衡式可表示为：



这里Y_b、Y_p分别是生物量（biomass）和产物（product）相对单位碳源量的产率，氮和氧的需求量分别用系数a和b表示，所产生的水和CO₂量分别用系数c和d表示。所有这些参数通过基本守恒关系以有机方式关联，由于假定只有一种碳源进入生化反应，碳源平衡式为：

$$1 = Y_b + Y_p + d \quad (1-1-2)$$

氮、氧、氢的平衡式分别为：

$$a = qY_b + tY_p \quad (1-1-3)$$

$$l+2b=nY_b+sY_p+c+2d \quad (1-1-4)$$

$$m+3a=pY_b+rY_p+2c \quad (1-1-5)$$

上面 $l \sim t$ 分别来自式 (1-1-1) 中各分子式元素的下标值。这表明, 如果知道得率, 所需要的氮量和氧量, 以及所产生的 CO_2 和水都可由这些方程算出。同样, 通过进气、排气和氮消耗量的测量有助于确定得率。

基质及产物的还原度可用于列出有效的电子平衡方程, 建立附加关系式。另外, ATP 的形成与产率密切相关。生物量直接与生成能量的基质降解所产生的 ATP 成比例, 但对这一结论的实际开发必须知道准确的催化途径。

大量的证据显示, 相对基质的得率取决于比生长速率 μ 。这种现象可用维持进行解析, 它是变性蛋白的变换、保持最佳的胞内 pH、抗衡通过细胞膜的泄露的主动运输、无用的循环及运动所需要的能量。从热力学角度看, 维持的概念是非常适当的。它是在保持细胞一个有序状态、补偿系统中熵的产生、避免造成细胞死亡的平衡状态中消耗的能量。假设生成能量的基质部分与生长相关 (所消耗的基质用于生物量的产生), 部分与生长无关, 而是取决于当前系统中存在的生物量大小 (基质提供维持的能量)。下面是不同的近似方法, 将两项均列入方程, 可以认为是对维持的定义:

$$\frac{1}{Y_{xs}} = \frac{1}{Y_{xs}^{\max}} + \frac{m_s}{\mu} \quad (1-1-6)$$

式中 Y_{xs} —— 生物量对基质的得率

Y_{xs}^{\max} —— 得率最大值

m_s —— 维持系数

μ —— 比生长速率

方程显示生物量对基质的得率 (Y_{xs}) 随反应速率的增加而增加, 如果忽略右边第二项, 得率将为最大值 Y_{xs}^{\max} 。应该记住, Y_{xs} 是实验中观察到的细胞质量浓度增加值与基质浓度消耗值的比率, 而 Y_{xs}^{\max} 只是一个模型参数。

如果方程中两项乘以 μ , 可以得到下面表达式, 有时称为基质消耗的线性方程:

$$q_s = \mu/Y_{xs}^{\max} + m_s \quad (1-1-7)$$

式中 q_s —— 基质比消耗速率。系指单位生物量在单位时间内消耗营养物质的量。它表示细胞对营养物质利用的速率或效率。在比较不同微生物的发酵效率上这个参数很有用

有人提出一个概括性的线性方程, 表达具有产物产生情况下的生物量生长:

$$q_s = \mu/Y_{xs}^{\max} + q_p/Y_{xs}^{\max} + m_s \quad (1-1-8)$$

式中 q_p —— 产物比生成速率, 即 $q_p = (dP/dt) / X$ 。系指单位生物量在单位时间内合成产物的量, 它表示细胞合成产物的速度或能力, 可以作为判断微生物合成代谢产物的效率

基质和氧消耗的线性方程是反应器设计的重要工具。速率可以被预测, 而培养过程得率系数的改变就可以用比生长速率的函数建立模型。

上述线性方程 (1-1-7) 显示基质消耗用于两个独立反应, 因此不能用方程 (1-1-1) 所列的简单组合完全表达, 另一方面, 它又是人们所希望能做到的。如果不同生长阶段的定义是指培养进程中合成/分解代谢途径所发生改变, 则有理由相信化学计量也发生改变, 新的

产物可能出现。不可能期望用相同的化学计量关系在整个生长和产物形成过程中都有效，分析表明它只有在化学计量系数不发生改变时才有效。尽管它明显缺乏普遍性，但它在工业操作范围内表现得相当准确，因此从工程实际的观点看，它对反应器设计是非常有用的。

第二节 生物反应器的生物学基础

为了完成生物反应器的设计和优化，必须首先确定生物量、基质及产物浓度的变化速率、细胞生长、细胞数分布、产物合成、基质消耗等数据对运行情况的预报、控制及系统优化等都是必须的。了解环境参数（如 pH、温度、化学成分等）如何影响系统的动力学是十分重要的。在某些情况下，利用简单模型就足以进行系统设计。但是，在另一些场合，采用结构模型和隔离模型将更具优势。在通过诱导和抑制描述酶合成时就是这种情况，建立详细的代谢途径模型可用于克服代谢的瓶颈，建立重组细胞的模型解释质粒稳定性，建立哺乳动物细胞的模型区分细胞总数中的活细胞数，甚至可以建立细胞分布模型解释培养过程中的产物分布，建立植物细胞培养模型报告细胞存活率及其对二次代谢物产生的影响。

一、细胞数动力学

由于细胞反应器内整个过程是由细胞驱动，系统的分类自然集中于细胞的生长速率与所有其他速率的关系问题。下面将主要讨论建立细胞生长动力学模型的方法。

细胞在分批培养中的生长，正如它们在自然界及大多数工业过程中一样，通常都被分成一系列阶段：接种后的停滞期、对数生长期（细胞数及生物量对特定的基质的比生长速率为最大值）、减速期、平衡期和衰退期。图 1-1-1 给出了一条典型的生长曲线，分别比较了光密度测量法、粒子计数法及平板培养法的观察结果。该图揭示了不同测量方法得到的生物量增加量有所不同。

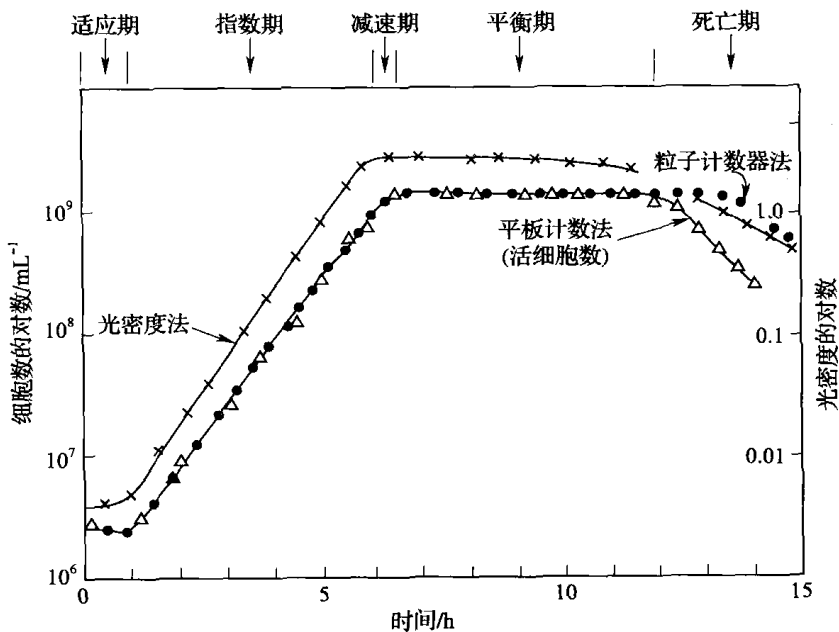


图 1-1-1 典型的细菌生长曲线

图 1-1-1 所示的曲线描述了一个既没有产物抑制又没有传递抑制的细菌培养过程记录。但实际上抑制是存在的，前一种抑制方式是因产物浓度对生长率产生的抑制，后一种抑制方式则是由传递现象产生的抑制，如由必需基质耗尽导致的抑制，生长率随着限制基质的减少而降低，当这种营养物质耗尽，细胞将转向利用另一种可能的营养物质（如碳源），直至所有有用的营养物质被全部耗尽，生长将完全停止。另一方面，传递抑制通常与外部现象有关，取决于过程的最大速率。可看到的结果是以一定速率的稳定生长，它在一个相当宽的生物量和基质浓度范围内保持恒定，并低于在特定基质下潜在的最大细胞生长速率。只要条件不变，这一速率将维持恒定。最后，其中一种基质被消耗到某一水平，使生长速率与限制传递过程的速率可能在相同范围内。当到达基质限制水平，生长速率将开始下降，直至最后停止。典型的例子是藻类生长过程中的光抑制。生物量将以一个恒定速率减少，该速率取决于光子（proton）吸收速率，直至氮源成为限制物。氧的传递限制也有类似的情况，通过增加通气率，可以消除线性生长期，而出现具有高生长率的传统对数生长期。当过程的速率由一种基质的流加速率控制时，这些例子就相当于流加式分批培养操作的情况。

如果培养基向微生物的传递速率是由扩散所控制，则在密闭的分批系统中有时也可能出现传递抑制。在这种情况下，质量传递是所传递的主要成分浓度的函数，在指数生长期（图 1-1-1），对于特定的基质，细胞数以最大的比生长速率增长。生物量的增加用细胞量或细胞数的倍增时间 t_d 来表示，它是一个常数，则生物量生长速率为：

$$dX/dt = \mu X \quad (1-1-9)$$

式中 μ ——比生长速率， h^{-1}

X ——生物量浓度，以 g/L 表示

t ——生长时间，h

该方程也可以改写成以每升细胞数 N （个/L）表示的方式，即细胞数增长速率：

$$dN/dt = \mu N \quad (1-1-10)$$

这里假设 N 与 X 成正比。

对方程（1-1-9）取积分，并将零时的生物量浓度称为 X_0 ，则：

$$\ln(X/X_0) = \mu t \quad (1-1-11)$$

因此倍增时间 t_d （即 $X/X_0 = 2$ 时的时间 t ）是：

$$t_d = \ln 2 / \mu \quad (1-1-12)$$

这一简单模型对细菌及酵母大部分是正确的。当用霉菌（线性生长代替指数生长）和哺乳动物细胞（细胞数增加而非以 g/L 计算的生物量）将有所不同。

[例题] 某微生物的 $\mu = 0.125 h^{-1}$ ，求 t_d 。

解： $t_d = \ln 2 / \mu = 0.693 / 0.125 = 5.544 h$

二、生长动力学方程

1. 无抑制的细胞生长动力学——Monod 方程

现代细胞生长动力学的奠基人 Monod 在 1942 年指出，在培养基中无抑制剂存在的情况下，如果是由于基质耗尽而出现减速生长，细胞的比生长速率与限制性基质浓度的关系可用下式表示：

$$\mu = \mu_{\max} S / (K_s + S) \quad (1-1-13)$$

式中 μ_{\max} ——在特定基质下最大比生长速率

K_s ——饱和常数 (g/L)，其值为此系统比生长速率达到的最大值的一半（即 $\mu_{\max}/2$ ）时的基质浓度

此式可反映某一微生物在限制性基质浓度变化时的比生长速率的变化规律。当基质浓度 $S \gg K_s$ 时， $\mu = \mu_{\max}$ 。

此方程已被成功应用于大量的场合，被称为 Monod 方程。Monod 方程式只适用于单一基质限制及不存在抑制物质的情况。也就是说，除了一种生长限制基质外，其他必需营养都是过量的，但这种过量又不致引起对生长的抑制，在生长过程中也没有抑制性产物生成。这个方程是半经验的，而实际上的 K_s 值也是很小的，表 1-1-1 给出了部分微生物在不同基质下的 K_s 值。

表 1-1-1 在不同基质生长条件下 Monod 模型的 K_s 值

微生物名称	基 质	$K_s / (\text{mg/L})$
<i>Aspergillus</i>	精氨酸	0.5
	葡萄糖	5.0
<i>Candida</i>	甘油	4.5
	氧	0.45
<i>Cryptococcus</i>	维生素 B ₁	1.4×10^{-7}
<i>Enterobacter (Aerobacter) aerogenes</i>	氮	0.1
	葡萄糖	1.0
	镁	0.6
<i>E. coli</i>	葡萄糖	2.0~4.0
	乳糖	20.0
	甘露糖醇	2.0
	磷酸盐	1.6
	色氨酸	0.001
<i>Hansenula polymorpha</i>	甲醇	120.0
	核糖	3.0
<i>Klebsiella</i> sp.	二氧化碳	0.4
	镁	0.56
	钾	0.39
	硫酸盐	2.7
<i>Pseudomonas</i> sp.	甲烷	0.7
	甲醇	0.4
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	葡萄糖	25.0
<i>Tetrahymena</i> sp.	细菌	12.0

另一方面，基质抑制现象可以在纯质量传递过程中看到。如果 k_L 是细胞消耗基质时的质量传递系数，限制基质从液体体积流向细胞的流速 N_s 如下：

$$N_s = k_L (S - S_c) \quad (1-1-14)$$

式中 k_L ——细胞消耗基质时的质量传递系数，m/h

S ——液体主流中基质浓度，kg/m³

S_c ——细胞表面的基质浓度，kg/m³

假设细胞是球形，则细胞的面积/体积比为 $(6/d_c)$ ，单位反应体积的细胞面积 (A_c/V) 可表示为：

$$A_c/V = 6X/\rho_c d_c \quad (1-1-15)$$

式中 A_c ——细胞的总面积，m²

d_c ——细胞的特征直径，m

X ——生物量浓度，kg/m³

V ——培养体积，m³

ρ_c ——细胞密度，kg/m³

根据形成球体的细胞的不同，面积/体积比将发生改变。方程 (1-1-14) 可转化成依赖于 S 的基质限制条件下的 S 摄取速率 $(-r_s)_{lim}$ ：

$$(-r_s)_{lim} = N_s (A_c/V) = (6k_L/\rho_c d_c) \times (S - S_c) \quad (1-1-16)$$

根据生物量对基质得率的定义，完全由这个变迁控制的过程发生速率为：

$$\mu_{lim} = (6Y_{xs}k_L/\rho_c d_c) (S - S_c) \quad (1-1-17)$$

式中 μ_{lim} ——在基质限制控制条件下的比生长速率

Y_{xs} ——基质浓度为 S 时的生物量得率

当高基质浓度时，该速率将比在给定条件（温度、pH、基质性质等）下的最大潜在比生长速率 μ_{max} 大得多，此时，在细胞内连续的质量传递及生物反应中， μ_{lim} 对整个反应速率的影响可以忽略，得到 $\mu = \mu_{max}$ 。当基质浓度减小， μ_{lim} 随之减小，直到变成速率控制。

一般情况下，总速率的倒数可用前后两步的阻力之和得到：

$$1/\mu = 1/\mu_{max} + 1/\mu_{lim} \quad (1-1-18)$$

在方程 (1-1-18) 中代入方程 (1-1-17) 可得：

$$\mu = \frac{\mu_{max} (6Y_{xs}k_L/\rho_c d_c) (S - S_c)}{\mu_{max} + (6Y_{xs}k_L/\rho_c d_c) (S - S_c)} \quad (1-1-19)$$

细胞壁上的基质浓度是未知的，如果假设它远小于液体主流的浓度，即 $S \gg S_c$ ，则方程 (1-1-21) 变成相当于 Monod 方程 (1-1-13)，即：

$$K_s = \frac{\mu_{max}}{(6Y_{xs}k_L/\rho_c d_c)} \quad (1-1-20)$$

在基质限制的范围内， μ_{lim} 变得远小于 μ_{max} ，导致这种情况的基质浓度是：

$$S - S_c \ll K_s = \frac{\mu_{max}}{(6Y_{xs}k_L/\rho_c d_c)} \quad (1-1-21)$$

方程 (1-1-20) 的典型值： $\mu_{max} = 1\text{h}^{-1}$ ， $d_c = 2 \times 10^{-6}\text{m}$ ， $\rho_c = 10^3\text{kg/m}^3$ ， $Y_{xs} = 0.5$ ， $k_L = 1\text{m/h}$ ，则 $K_s = 0.66 \times 10^3$ ，这正在关于该参数报道值的范围内。

方程 (1-1-19) 和 (1-1-20) 相当于 Monod 方程，但在 Monod 方程中 K_s 完全是经验

常数, 而前者的优点是 k_1 具有明确的含义。通过方程 (1-1-20), 可以预示 K_s 的近似值、物理特性改变的影响以及操作变量。这明显简化了得到一个动力学表达式的工作, 因为它只需要得到一个经验 μ_{\max} 值即可。

2. 其他生长动力学方程

Monod 方程式只是描述在生长慢、细胞浓度低情况下的基质限制生长。在这种环境下, 生长率简单地与 S 相关。在高细胞数水平下, 有毒代谢产物变得更重要。除 Monod 方程外, 有其他几种方程可用于描述基质限制生长:

(1) Blackman 方程 它简单地将 K_s 加倍, 取消 Monod 方程给出的指数生长和减速生长之间的平滑转变:

$$\begin{aligned} \mu &= \mu_{\max} && \text{如果 } S > 2K_s \\ \mu &= \mu_{\max}/2 && \text{如果 } S < 2K_s \end{aligned} \quad (1-1-22)$$

(2) Tessier 方程 (1942 年) 它采用指数形式而非双曲线形式:

$$\begin{aligned} \frac{dX}{dt} &= \mu_{\max} X \left[1 - \exp\left(-\frac{S}{K_s}\right) \right] \\ \mu &= \mu_{\max} (1 - e^{-S/K_s}) \end{aligned} \quad (1-1-23)$$

(3) Moser 方程 (1958 年)

$$\begin{aligned} \frac{dX}{dt} &= \mu_{\max} \frac{X}{1 + K_s \cdot S^{-\lambda}} \\ \mu &= \mu_{\max} S^{\lambda} / (K_s + S^{\lambda}) \end{aligned} \quad (1-1-24)$$

式中 λ ——经验常数。当 $\lambda=1$ 时, 上式就是 Monod 方程

(4) Contois 方程式 (1959 年) 对于菌体浓度较高, 发酵液黏度较大, 特别是丝状菌生长的情况, 比生长速率随细胞质量增加而减少:

$$\begin{aligned} \frac{dX}{dt} &= \mu_{\max} \frac{S/X}{K_s + S/X} \cdot X \\ \mu &= \mu_{\max} S / (K_s X + S) \end{aligned} \quad (1-1-25)$$

式中 S/X ——单位菌体消耗的基质量。此公式对污水处理很重要

(5) 有毒性代谢物积累时, 很多产物抑制模型可以被使用。但是, 一个半经验的逻辑方程已被成功应用于很多场合:

$$r_x = kX (1 - X/X_{\max}) \quad (1-1-26)$$

式中 r_x ——反应速率

k ——常数

应该注意到, 方程中唯一变量 (除时间外) 就是生物量 X , 取其积分形式, 令 $X(0) = X_0$, 则得到一逻辑曲线:

$$X = \frac{X_0 e^{kt}}{1 - (X_0/X_{\max})(1 - e^{kt})} \quad (1-1-27)$$

丝状生物如霉菌等, 在悬浮培养时经常形成微生物小球。小球内部生长的细胞受到扩散抑制, 因此, 霉菌的生长模型通常包括大颗粒 (类似包埋或凝胶固定化细胞) 中颗粒内的同时扩散和营养消耗。丝状细胞也可以在潮湿的固体表面上生长, 这种生长通常是一个复杂的过程, 它包括生长动力学、营养的扩散和有毒的代谢副产物。而对于单独生长于液体培养基中的菌落, 这些复杂过程的部分可以被忽略。对于霉菌生长的方程, 尤其是深层发酵的球状颗粒方面, 有很多文献都做过较详细分析。

3. 多基质时的生长动力学方程

培养物通常可以在不同的基质生长，但即使几种同时存在，也只有其中一种被用作主要的能源和/或碳源，只有当这种基质被耗尽时，另一种基质消耗所需要的酶系统才会发展起来，并以一个新的停滞期为代价。如果这些例子中的每一个的动力学行为都可以用以前所提到过的其中一个单一基质动力学方程式描述，则最简单的近似式就是一个通用表达式， $F(S_i)$ ，当某一成为限制基质时，通用式将分解为适用于该特定基质 S_i 的式子。

虽然结合速率表达式的几种可能方法已经描述过，看来似乎在分批培养中涉及大于一种碳源时，它们将按顺序被利用；对于同时发生的连续培养，由 Imanaka 等发现的结论与实验数据极为吻合，他们以葡萄糖和半乳糖为碳源建立分批培养细胞生长模型如方程 (1-1-28) 所示：

$$dX/dt = (\mu_1 + \mu_2) X \quad (1-1-28)$$

这里

$$\mu_1 = \mu_{\max 1} S_1 / (K_1 + S_1) \quad (1-1-29)$$

$$\mu_2 = \mu_{\max 2} S_2 / \{K_2 [1 + (S_1/K_1)] + S_1\} \quad (1-1-30)$$

其中基质 1 代表葡萄糖，基质 2 代表半乳糖， S_1 及 S_2 分别代表葡萄糖及半乳糖的浓度； K_1 及 K_2 分别代表以葡萄糖及半乳糖为底物时的平衡常数，结果产生下面总的 μ 方程：

$$\mu = \mu_1 + \mu_2 = \mu_{\max 1} S_1 / (K_1 + S_1) + \mu_{\max 2} S_2 / \{K_2 [1 + (S_1/K_1)] + S_1\} \quad (1-1-31)$$

这相当于已经被归纳的比生长速率的叠加表达式，即总的比生长速率 μ 等于利用葡萄糖的比生长速率 μ_1 和利用半乳糖的比生长速率 μ_2 之和。

另一方面，当营养物质不做任何改变时，问题是本来存在的基质中不同的一个变成限制因素（如 C、N、 O_2 ）， μ_{\max} 不会任何发生改变，其行为可由方程 (1-1-32) 得到很好描述，它相当于几个 Monod 型表达式的乘积。

$$\mu = \mu_{\max} [G / (K_G + G)] [N / (K_N + N)] [O / (K_O + O)] \dots \quad (1-1-32)$$

或

$$\mu = \mu_{\max} \prod_{i=1}^n \left(\frac{S_i}{K_i + S_i} \right) \quad (1-1-33)$$

式中 i ——可以限制生长的营养物（G 代表碳源、N 代表氮源、O 代表氧）。这相当于比生长速率的交互表达式

三、产物形成动力学方程

代谢产物和蛋白质释放到生长培养基中或在细胞内积累。产物的生成可分为几种形式：

(1) 主要产物是能量代谢的结果，例如在酵母厌氧生长过程中的酒精合成（Gaden 分类 I 型）。

(2) 主要产物是能量代谢的间接结果，如霉菌好气生长过程中柠檬酸的合成和细胞中 PHB（聚羟基丁酸酯）的胞内积累（Gaden 分类 II 型）。