

● 俞俊棠 唐孝宣 主编 ● 华东化工学院出版社

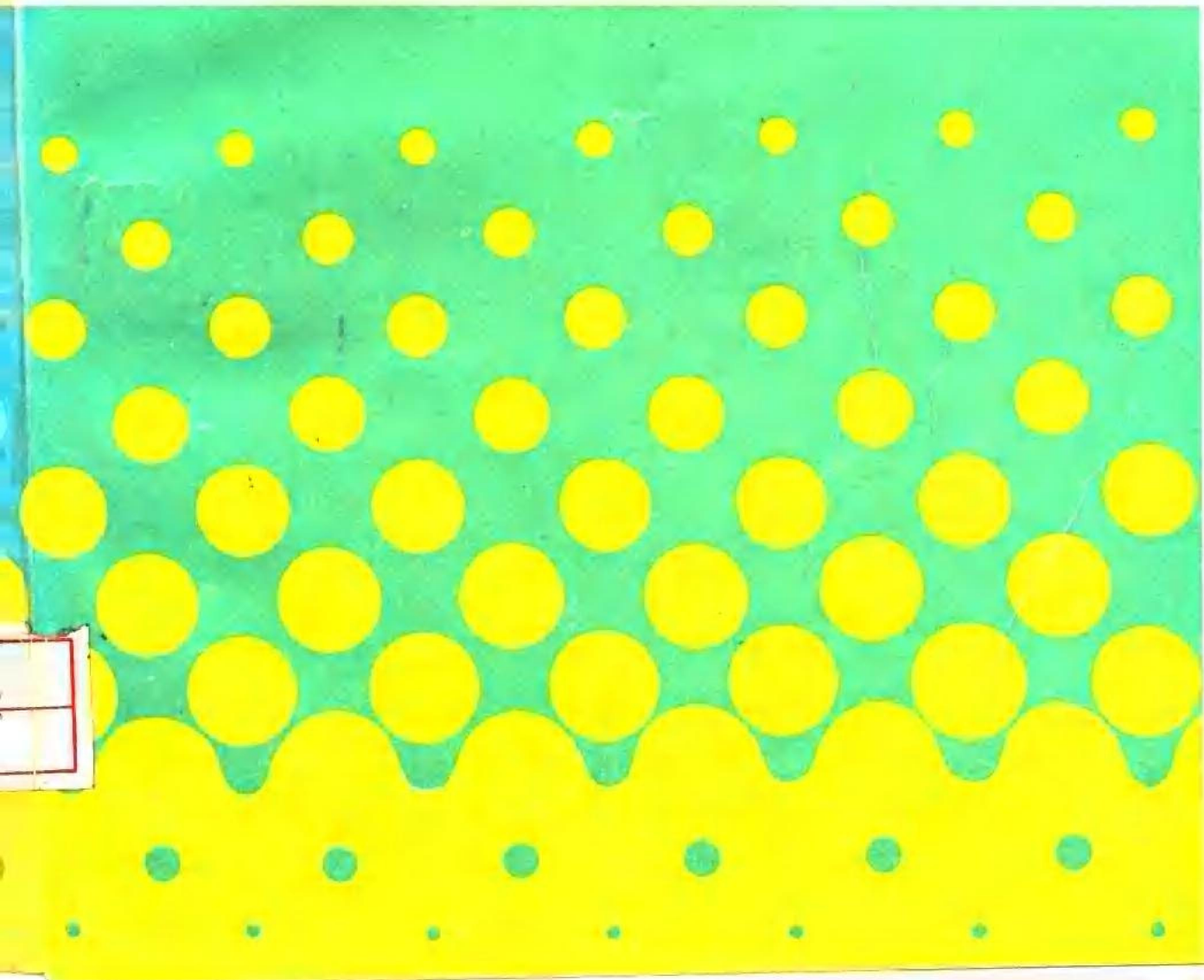
# 生物工艺学

〈上册〉

**BIOTECHNOLOGY**

**YUJUNTANG TANGXIAOXUAN**

**East China University of Chemical Technology Press**



6-002  
JT

YH129/3

# 生物工艺学

## 上册

俞俊棠 唐孝宣 主编

李友荣 邬行彦 谢幸珠 叶勤 副主编



A0012510

华东化工学院出版社

(沪)新登字208号

生物工艺学(上册)

Shengwu Gongyixue

俞俊棠 唐孝宣 主编

华东化工学院出版社出版

(上海市梅陇路130号)

新华书店上海发行所发行

上海中华印刷厂印刷

开本 787×1092 1/16 印张 28.75 字数 697 千字

1991年12月第1版 1991年12月第1次印刷

印数 1-3000 册

---

ISBN 7-5628-0150-9/TQ·20 定价 7.75 元

# 前 言

生物技术是一门具有悠久历史，又含有现代科学和工程的科学技术。特别是从本世纪六、七十年代起由于原生质体融合技术及 DNA 重组技术的发展，更赋予生物技术以崭新的内容而被列为当前高技术的领域。这是因为目前人们已能从细胞水平以至分子水平改造已有的生物品种和组建新的生物品种，并将它们用于工农业生产和为人民的保健和社会福利服务。有人预言，当现代生物技术的潜力得到充分发展时，将会引起一次新的产业革命。

目前国内外虽已出版了不少有关生物技术的科普读物和专著，但适合作为教科书的并不多。这可能是因为涉及生物技术的基本知识和基本技术的面太广，要写一本面面俱到的生物技术教科书是相当困难的，为此，我们考虑仅在工业生物技术的范围内编写这本教科书，并定名为《生物工艺学》。希望能满足理工科大学的教学需要，同时也希望对从事生物技术工业生产和研究开发的同志们能有所裨益。

本书共分上下两册。上册包括一、二两篇；第一篇为生物反应过程原理，第二篇为生物物质分离和纯化原理。下册包括三、四两篇；第三篇为生化工程原理，第四篇为产品生产举例。本书的特点是兼顾了原有生物技术和现代生物技术的内容，并以大规模工业生产为背景，注重理论联系实际，从工业角度来描述生物反应过程的特点，为生化工程的发展预示了新的研究方向。

本书编者在生物反应过程的调控、生物反应器与过程的检测控制、大规模动物细胞培养、生物活性物质的分离与纯化等方面的教学与研究中均有较高的理论水平及较丰富的实践经验。同时，书中也反映了部分较新的科研成果。本书由俞俊棠、唐孝宣主编，李友荣、邬行彦、谢幸珠、叶勤为副主编。参加编写的有李友荣(2、3、4、5、9)，邬行彦(13、16、17、19、20、23)，谢幸珠(8、9、36、37)，叶勤(25、26、27、28)，唐光燕(6)，楼一心(11、12)，金青萍(7、38)，胡章助(33、35)，刘叶青(14、15)，张元兴(12、24)，俞俊棠(1)，严希康(18、21)，唐孝宣(31)，王二力(10)，沈自法(29)，苏尔馥(30)，赵瑛(32)，张嗣良、朱亦弘(31)，王国政、陈国豪(12)。

在编著过程中虽然参考了有关国内外书籍及近期文献，但限于水平和时间，错误和不足之处在所难免，希望读者批评指正。

俞俊棠 唐孝宣

## 内 容 提 要

生物技术是当前优先发展的高技术领域之一，它的发展和应用无疑将对工农业生产、人民保健和社会福利带来深远的影响。生物技术涉及的科学和工程技术知识甚多，应用面也很广，本书着重介绍工业生物技术的原理和技术。

本书分上、下册出版。上册介绍生物反应过程原理和生物物质分离和纯化原理；下册介绍生化工程原理和典型产品生产工艺。全书兼顾了现代生物技术和原有生物技术的内容。

本书主要用作理工科大学的教科书，也可供从事生物技术工业生产和研究开发者参考。



# 目 录

## 第一篇 生物反应过程原理

<b>1 生物工艺学概论</b> .....	1
<b>1.1 生物工艺学的定义和特点</b> .....	1
1.1.1 生物技术的多学科性 .....	1
1.1.2 生物催化剂的特性 .....	2
1.1.3 生物反应过程的特点 .....	3
<b>1.2 生物技术的发展简史</b> .....	5
1.2.1 传统(古老)生物技术的追溯 .....	5
1.2.2 第一代(初期)生物技术产品的出现 .....	5
1.2.3 第二代(近代)生物技术产品的发展 .....	5
1.2.4 第三代(现代)生物技术产品的挑战 .....	7
<b>1.3 生物技术的应用</b> .....	9
1.3.1 生物技术在食品工业中的应用 .....	10
1.3.2 生物技术在医药工业中的应用 .....	10
1.3.3 生物技术应用于轻工、食品用酶的生产 .....	12
1.3.4 生物技术应用于化工能源产品的生产 .....	13
1.3.5 生物技术在农业生产中的应用 .....	13
1.3.6 生物技术在环境保护中的应用 .....	14
1.3.7 生物技术应用于金属浸取 .....	15
1.3.8 生物技术应用于高技术研究开发 .....	15
参考文献 .....	15
<b>2 菌种的来源</b> .....	17
<b>2.1 生物物质产生菌的筛选</b> .....	17
2.1.1 微生物——生物产物的来源 .....	17
2.1.2 待筛选样品的性质 .....	17
2.1.3 筛选方案的设计 .....	17
<b>2.2 微生物选择性分离的原理和发展</b> .....	17
2.2.1 含微生物材料的选择 .....	18
2.2.2 材料的预处理 .....	18
2.2.3 所需菌种的分离 .....	19
2.2.4 菌种的培养 .....	20
2.2.5 菌落的选择 .....	20
2.2.6 未来的发展 .....	21

2.3	重要工业微生物的分离	21
2.3.1	施加选择压力的分离方法	22
2.3.2	随机分离方法	23
	参考文献	24
3	微生物的代谢调节	25
3.1	调节的生化基础	26
3.1.1	微生物代谢调节部位	26
3.1.2	酶活力的调节	26
3.2	微生物代谢的协调作用	29
3.2.1	诱导作用	30
3.2.2	分解代谢物的调节	31
3.2.3	反馈调节	32
3.2.4	调节的方式	34
3.2.5	能荷的调节	40
3.3	初级代谢物的调节实例	40
3.3.1	避开固有的反馈调节	40
3.3.2	细胞通透性的变更	44
	参考文献	46
4	次级代谢产物的生物合成与调节	47
4.1	微生物次级代谢产物的概念	47
4.2	次级代谢的调节	47
4.2.1	前体的作用	48
4.2.2	营养期(生长期)——分化期(生产期)的关系	48
4.2.3	酶的诱导	48
4.2.4	反馈调节	49
4.2.5	分解代谢物的调节	50
4.2.6	能荷调节	50
4.2.7	避开次级代谢的调节	50
4.2.8	次级代谢物的产生菌	51
4.3	抗生素生物合成	51
4.3.1	总的概念	51
4.3.2	以短链脂肪酸作为前体的抗生素	52
4.3.3	肽类抗生素和 $\beta$ -内酰胺类抗生素	62
4.3.4	氨基糖苷类抗生素的生物合成与调节	69
	参考文献	74
5	酶生产的调节	75
5.1	酶发酵的重要因素	75
5.2	诱导作用	75
5.3	反馈阻遏	76

5.4	分解代谢物阻遏作用 .....	78
5.5	基因剂量 .....	79
	参考文献 .....	79
<b>6</b>	<b>菌种选育 .....</b>	<b>80</b>
6.1	自然选育 .....	80
6.2	诱变育种 .....	81
6.2.1	诱变育种的基本原理 .....	81
6.2.2	诱变育种的一般步骤 .....	82
6.2.3	诱变育种工作中几个应注意的问题 .....	82
6.2.4	介绍几种物理、化学诱变剂的使用方法 .....	84
6.3	抗噬菌体菌株的选育 .....	86
6.3.1	噬菌体的分布 .....	86
6.3.2	抗噬菌体菌株的选育 .....	86
6.3.3	噬菌体的防治 .....	87
6.4	杂交育种 .....	87
6.4.1	细菌的杂交 .....	88
6.4.2	放线菌的杂交育种 .....	88
6.4.3	霉菌的杂交育种 .....	91
6.5	原生质体融合技术 .....	93
6.5.1	原生质体融合优越性 .....	93
6.5.2	原生质体融合的一般步骤 .....	94
6.5.3	原生质体融合技术在微生物育种中的应用 .....	94
6.6	菌种保藏 .....	95
6.6.1	菌种保藏的重要意义 .....	95
6.6.2	菌种保藏的原理和方法 .....	95
6.6.3	国内外主要菌种保藏机构介绍 .....	97
	参考文献 .....	98
<b>7</b>	<b>培养基 .....</b>	<b>99</b>
7.1	培养基的成分及来源 .....	99
7.1.1	碳源 .....	99
7.1.2	氮源 .....	101
7.1.3	无机盐及微量元素 .....	102
7.1.4	前体促进剂和抑制剂 .....	104
7.2	培养基的类型及选择 .....	106
7.2.1	培养基的类型 .....	106
7.2.2	培养基成分和配比的选择 .....	107
	参考文献 .....	110
<b>8</b>	<b>种子扩大培养 .....</b>	<b>111</b>
8.1	种子制备工艺 .....	111



8.1.1	实验室种子制备 .....	112
8.1.2	生产车间种子制备 .....	112
8.1.3	影响种子质量的因素 .....	114
8.2	种子质量的控制措施 .....	115
	参考文献 .....	116
<b>9</b>	<b>发酵工艺控制 .....</b>	<b>117</b>
9.1	引言 .....	117
9.2	发酵过程参数监测的研究概况 .....	117
9.3	发酵过程的代谢变化规律 .....	120
9.3.1	分批发酵 .....	120
9.3.2	补料分批发酵 .....	122
9.3.3	连续发酵 .....	122
9.4	温度对发酵的影响及其控制 .....	123
9.4.1	影响发酵温度的因素 .....	123
9.4.2	温度对微生物生长的影响 .....	124
9.4.3	温度对发酵的影响 .....	127
9.4.4	最适温度的选择 .....	129
9.5	溶解氧浓度对发酵的影响及其监控 .....	130
9.5.1	溶氧作为发酵中氧是否足够的度量、了解菌对氧利用的规律 .....	130
9.5.2	溶氧作为发酵异常情况的指示 .....	133
9.5.3	溶氧作为发酵中间控制的手段之一 .....	134
9.5.4	溶氧作为考查设备、工艺条件对氧供需与产物形成影响指标之一 .....	136
9.5.5	发酵液中的溶氧控制 .....	138
9.6	pH 值对发酵过程的影响及控制 .....	140
9.6.1	pH 值对发酵过程的影响 .....	140
9.6.2	最合适 pH 值的选择 .....	141
9.6.3	pH 的控制 .....	143
9.7	二氧化碳和呼吸商 .....	144
9.7.1	二氧化碳对发酵的影响 .....	144
9.7.2	呼吸商与发酵的关系 .....	147
9.8	基质浓度对发酵的影响及补料控制 .....	148
9.8.1	基质浓度对发酵的影响 .....	148
9.8.2	补料控制 .....	149
9.9	泡沫控制 .....	152
9.9.1	泡沫的产生及其影响 .....	152
9.9.2	发酵过程中泡沫的消长规律 .....	152
9.9.3	泡沫的控制 .....	153
9.10	发酵终点的判断 .....	155
	参考文献 .....	156

<b>10 基因工程原理</b> .....	158
<b>10.1 概述</b> .....	158
10.1.1 基因工程的含义.....	158
10.1.2 基因工程诞生的基础.....	158
10.1.3 “操纵子”学说.....	160
10.1.4 研究基因工程的意义.....	161
<b>10.2 DNA 重组技术的基本过程</b> .....	161
10.2.1 目的基因的准备.....	162
10.2.2 载体.....	164
10.2.3 基因与载体的连接技术.....	167
10.2.4 转化.....	169
10.2.5 重组体的筛选与表达产物的鉴定.....	171
<b>10.3 定点诱变和蛋白质工程</b> .....	172
<b>10.4 非 E. coli 系统的基因工程系统</b> .....	174
10.4.1 芽孢杆菌基因工程系统.....	174
10.4.2 放线菌基因工程系统.....	175
10.4.3 氨基酸基因工程(棒状杆菌基因工程)系统.....	177
10.4.4 酵母基因工程系统.....	179
<b>10.5 工程菌的稳定性问题</b> .....	180
10.5.1 工程菌不稳定性的表现(倾向).....	181
10.5.2 引起工程菌不稳定性的一些因素及对策.....	183
参考文献.....	187
<b>11 酶与细胞的固定化技术及其应用</b> .....	188
<b>11.1 酶和细胞的固定化方法</b> .....	189
11.1.1 吸附法.....	189
11.1.2 包埋法.....	190
11.1.3 交联法.....	192
11.1.4 化学共价法.....	194
11.1.5 逆胶束酶反应系统.....	199
<b>11.2 固定化酶和固定化细胞的实际应用</b> .....	201
11.2.1 利用固定化氨基酰化酶生产 L-氨基酸.....	201
11.2.2 固定化酶和固定化细胞在抗菌素生产中的应用.....	202
<b>11.3 辅酶的再生技术</b> .....	207
11.3.1 辅酶的固定化.....	209
11.3.2 辅酶的再生.....	211
参考文献.....	213
<b>12 动植物细胞大量培养</b> .....	214
<b>12.1 动植物细胞培养与产品</b> .....	214
<b>12.2 动物细胞培养技术</b> .....	215

12·2·1	概述	215
12·2·2	培养基和添加剂	217
12·2·3	细胞培养的环境要求	221
12·2·4	细胞代谢	222
12·2·5	无菌技术	225
12·2·6	动物细胞培养工艺	227
12·3	植物细胞培养技术	229
12·3·1	概述	229
12·3·2	植物细胞培养流程	230
12·3·3	植物细胞培养基组成	231
12·3·4	培养基的准备	232
12·3·5	植物细胞的大规模悬浮培养技术	232
	参考文献	234
	附录	236
附 1	抗细菌的筛选	236
附 2	抗球虫菌的筛选	236
附 3	抗癌筛选	238
附 4	$\beta$ -内酰胺酶抑制剂的筛选	239
附 5	发酵热的测定	240

## 第二篇 生物物质分离和纯化原理

13	下游加工过程概论	242
13·1	下游加工过程在生物技术中的地位	242
13·2	传统生化产品和基因工程产品回收方法的比较	242
13·3	生物技术下游加工过程的特点	243
13·4	生物技术下游加工过程的一般流程和单元操作	245
13·4·1	一般工艺流程	245
13·4·2	发酵液的预处理和固液分离	245
13·4·3	细胞破碎和其碎片的分离	246
13·4·4	初步纯化(提取)	246
13·4·5	高度纯化(精制)	249
13·4·6	成品加工	250
13·5	生物技术下游加工过程的发展趋向	251
	参考文献	251
14	发酵液的预处理和固液分离方法	253
14·1	发酵液的预处理	253
14·1·1	高价无机离子的去除方法	253
14·1·2	杂蛋白质的去除方法	254
14·1·3	凝聚和絮凝技术	254

14.2	发酵液的过滤	258
14.2.1	发酵液的过滤特性和滤饼的重量比阻	258
14.2.2	影响过滤速度的因素	259
14.2.3	改善过滤性能的方法	260
14.2.4	固-液分离设备的选择	260
	参考文献	262
15	微生物细胞的破碎	263
15.1	细胞壁的组成和结构	263
15.1.1	细菌的细胞壁	263
15.1.2	酵母菌的细胞壁	264
15.1.3	其他真菌的细胞壁	264
15.1.4	细胞壁的结构和细胞的破碎	265
15.2	微生物细胞的破碎技术	265
15.2.1	机械方法	265
15.2.2	非机械方法	268
15.3	破碎率的测定	270
15.3.1	直接测定法	270
15.3.2	测定释放的蛋白质量或酶的活力	270
15.3.3	测定导电率	270
	参考文献	270
16	沉淀法	272
16.1	盐析法	272
16.1.1	Cohn 方程式	272
16.1.2	pH 和温度的影响	273
16.1.3	$(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 盐析法实际应用时的注意点	274
16.1.4	起始浓度的影响	275
16.1.5	盐析的机理	277
16.2	等电点沉淀法	278
16.3	有机溶剂沉淀法	278
16.4	非离子型聚合物沉淀法	280
16.5	聚电解质沉淀法	280
16.6	金属离子沉淀法	281
	参考文献	281
17	膜分离过程	282
17.1	分类和定义	282
17.2	膜的制造	284
17.2.1	对膜的要求	284
17.2.2	制造膜的材料	284
17.2.3	相转变法制造膜	285

17.2.4	新近发展的膜	286
17.3	分离机理	287
17.3.1	毛细管流动模型	287
17.3.2	溶解-扩散模型	288
17.4	表征膜性能的参数	290
17.4.1	水通量	290
17.4.2	截留率和截断分子量	290
17.4.3	影响截留率的因素	292
17.4.4	孔道特征	292
17.5	传递理论	293
17.5.1	过滤模型	293
17.5.2	浓差极化——凝胶层模型	293
17.6	影响超滤速度的各种因素	295
17.6.1	压力的影响	296
17.6.2	进料浓度的影响	296
17.6.3	温度的影响	297
17.6.4	流速的影响	297
17.7	膜的污染	297
17.8	超滤器的型式及其适用范围	298
17.9	操作方式	302
17.10	膜过程的应用	302
17.10.1	小分子产品的生产	303
17.10.2	大分子产品的生产	303
	参考文献	304
<b>18</b>	<b>溶剂萃取法</b>	<b>305</b>
18.1	分配定律	305
18.1.1	分配定律的导出	305
18.1.2	弱电解质在有机溶剂—水相间的分配平衡	307
18.2	溶剂的选择	308
18.3	水相条件的影响	308
18.3.1	pH 值	309
18.3.2	温度	309
18.3.3	盐析	309
18.3.4	带溶剂	309
18.4	乳化和去乳化	310
18.4.1	乳浊液的形成	310
18.4.2	乳浊液的稳定条件和乳浊液的类型	311
18.4.3	乳浊液的破坏	313
18.4.4	常用的去乳化剂	313

18·5	萃取方式和理论收得率的计算	314
18·5·1	单级萃取	315
18·5·2	多级错流萃取	315
18·5·3	多级逆流萃取	317
18·5·4	萃取计算诺模图	318
	参考文献	321
19	两水相萃取法	322
19·1	两水相的形成	322
19·2	相图	322
19·3	分配理论	324
19·3·1	表面能的影响	324
19·3·2	电荷的影响	325
19·3·3	综合考虑	326
19·4	影响分配的参数	327
19·4·1	聚合物的分子量	327
19·4·2	聚合物的浓度	327
19·4·3	盐类的影响	328
19·4·4	pH 值	329
19·4·5	温度	329
19·4·6	荷电 PEG 作为成相聚合物	329
19·5	应用	330
19·5·1	工艺方面的问题	330
19·5·2	工程方面的问题	332
19·6	亲和萃取	333
	参考文献	334
20	离子交换法	335
20·1	基本概念	335
20·1·1	强酸性阳离子交换树脂	336
20·1·2	弱酸性阳离子交换树脂	336
20·1·3	强碱性阴离子交换树脂	337
20·1·4	弱碱性阴离子交换树脂	337
20·1·5	树脂性能的比较	337
20·1·6	其他类型的树脂	337
20·1·7	树脂的命名	339
20·2	离子交换树脂的合成	339
20·2·1	苯乙烯-二乙烯苯型磺酸基树脂	340
20·2·2	苯乙烯-二乙烯苯型胺基树脂	341
20·2·3	丙烯酸-二乙烯苯型羧基树脂	342
20·2·4	酚醛型树脂	343

20·2·5	多乙烯多胺-环氧氯丙烷树脂 .....	343
20·3	离子交换树脂的理化性能和测定方法 .....	344
20·4	离子交换过程的理论基础 .....	347
20·4·1	离子交换平衡方程式 .....	347
20·4·2	离子交换速度 .....	349
20·4·3	离子交换过程的运动学 .....	352
20·5	离子交换过程的选择性 .....	354
20·5·1	离子的水化半径 .....	354
20·5·2	离子的化合价 .....	354
20·5·3	溶液的酸碱度 .....	355
20·5·4	交联度、膨胀度和分子筛 .....	355
20·5·5	树脂与交换离子之间的辅助力 .....	356
20·5·6	有机溶剂的影响 .....	357
20·6	大网格离子交换树脂 .....	358
20·7	偶极离子吸附 .....	358
20·8	树脂和操作条件的选择及应用举例 .....	359
20·8·1	树脂和操作条件的选择 .....	359
20·8·2	应用举例 .....	360
20·9	软水和无盐水的制备 .....	361
20·9·1	软水制备 .....	361
20·9·2	无盐水制备 .....	361
20·9·3	有机物污染问题 .....	363
20·9·4	再生方式 .....	363
20·10	离子交换法提取蛋白质 .....	364
20·10·1	亲水性离子交换剂 .....	364
20·10·2	离子交换剂的交换容量 .....	364
20·10·3	吸附机理 .....	365
20·10·4	应用举例 .....	366
20·11	离子交换膜和电渗析技术 .....	366
20·11·1	离子交换膜 .....	367
20·11·2	膜电位 .....	367
20·11·3	电渗析制备无盐水 .....	368
20·11·4	极化和沉淀 .....	369
	参考文献 .....	370
21	吸附法 .....	372
21·1	吸附过程的理论基础 .....	372
21·1·1	基本概念 .....	372
21·1·2	吸附的类型 .....	373
21·1·3	吸附力的本质 .....	374

21.1.4	吸附等温线	376
21.1.5	影响吸附过程的因素	378
21.2	大网格聚合物吸附剂	379
21.2.1	大网格聚合物吸附剂的类型和结构	379
21.2.2	大网格聚合物吸附剂的合成	382
21.2.3	大网格聚合物物理性能的测定	383
21.2.4	大网格聚合物吸附剂的应用	384
	参考文献	388
22	色层分离法	389
22.1	色层分离法的分类	389
22.2	色层分离法的基本概念	390
22.3	柱色层分离法的装置和操作	395
22.3.1	色层分离法中常用的层析剂材料	395
22.3.2	装置和操作	397
22.4	吸附色层分离法	400
22.4.1	无机吸附层析剂的色层分离法	400
22.4.2	疏水色层分离法	402
22.4.3	金属螯合色层分离法	404
22.4.4	共价作用色层分离法	405
22.5	离子交换色层分离法	408
22.6	生物亲和色层分离法	411
22.6.1	几种常用的生物亲和色层分离法	411
22.6.2	亲和层析操作中的洗脱方法	413
22.6.3	免疫亲和色层分离法	414
22.6.4	固定化染料为层析剂进行亲和层析的方法	415
22.7	分配色层分离法	417
22.8	凝胶过滤法	420
22.9	电泳法	423
22.9.1	原理	423
22.9.2	纸和醋酸纤维素的电泳法	424
22.9.3	凝胶电泳法	425
22.10	纸色层分离法	426
22.11	薄层色层分离法	430
	参考文献	432
23	结晶法	433
23.1	结晶过程的实质	433
23.2	过饱和溶液的形成	434
23.2.1	过饱和溶液的形成方法	434
23.2.2	工业生产实例	435



23·3	晶核的形成.....	436
23·4	晶体的生长.....	438
23·5	提高晶体质量的途径.....	439
23·5·1	晶体的大小.....	439
23·5·2	晶体的形状.....	440
23·5·3	晶体的纯度.....	440
23·5·4	晶体的结块.....	441
23·5·5	重结晶.....	441
	参考文献.....	441