



普通高等教育“十一五”国家级规划教材

全国高等医药院校药学类规划教材

QUANGUO GAODENG YIYAO YUANXIAO

YAOXUELEI GUIHUA JIAOCAI

发酵工艺学

(第二版)

FAJIAO GONGYI
XUE

主编 何建勇

普通高等教育“十一五”国家级规划教材
全国高等医药院校药学类规划教材

发 酵 工 艺 学

(第二版)

主 编 何建勇
副主编 夏焕章 倪孟祥
编 者 (以姓氏笔画为序)

王凤山 (山东大学)
何建勇 (沈阳药科大学)
赵凤生 (上海交通大学)
倪孟祥 (中国药科大学)
夏焕章 (沈阳药科大学)
钱秀萍 (上海交通大学)
韩 威 (沈阳药科大学)

内 容 提 要

本书为普通高等教育“十一五”国家级规划教材及全国高等医药院校药学类规划教材,包括5篇,21章。第一篇为总论,共9章,主要讲述菌种选育的理论与技术、培养基、灭菌与除菌、生产种子制备与菌种保藏、发酵过程中的供氧、发酵过程控制、代谢产物的生物合成与调控;其余4篇为分论,分别为抗生素、氨基酸、维生素与核苷酸、酶抑制剂与免疫抑制剂,主要介绍各类微生物发酵产品的概况(包括理化性质、分子结构与应用等)、发酵工艺过程与工艺条件、发酵控制要点以及该产品的生物合成途径和代谢调控机制。

本教材可供药学、生物工程、生物技术、生物制药等专业的本科生使用,也可作为参考书供生物制药企业或生物药物研究人员使用。

图书在版编目(CIP)数据

发酵工艺学/何建勇主编. —2版. —北京:中国医药科技出版社,2009.8

全国高等医药院校药学类规划教材

ISBN 978-7-5067-4306-8

I. 发… II. 何… 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(2009)第110173号

美术编辑 陈君杞

版式设计 郭小平

出版 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲22号

邮编 100082

电话 发行:010-62227427 邮购:010-62236938

网址 www.cspyp.cn

规格 787×1092mm¹/₁₆

印张 27¹/₄

字数 554千字

初版 2003年8月第1版

版次 2009年8月第2版

印次 2009年8月第2版第4次印刷

印刷 北京地泰德印刷有限责任公司

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 978-7-5067-4306-8

定价 49.00元

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

全国高等医药院校药学类规划教材常务编委会

名誉主任委员 吴阶平 蒋正华 卢嘉锡

名誉副主任委员 邵明立 林蕙青

主任委员 吴晓明 (中国药科大学)

副主任委员 吴春福 (沈阳药科大学)

姚文兵 (中国药科大学)

吴少楨 (中国医药科技出版社)

刘俊义 (北京大学药学院)

朱依淳 (复旦大学药学院)

张志荣 (四川大学华西药学院)

朱家勇 (广东药学院)

委 员 (按姓氏笔画排列)

王应泉 (中国医药科技出版社)

叶德泳 (复旦大学药学院)

刘红宁 (江西中医学院)

毕开顺 (沈阳药科大学)

吴 勇 (四川大学华西药学院)

李元建 (中南大学药学院)

李 高 (华中科技大学同济药学院)

杨世民 (西安交通大学药学院)

陈思东 (广东药学院)

姜远英 (第二军医大学药学院)

娄红祥 (山东大学药学院)

曾 苏 (浙江大学药学院)

程牛亮 (山西医科大学)

秘 书 罗向红 (沈阳药科大学)

徐晓媛 (中国药科大学)

浩云涛 (中国医药科技出版社)

高鹏来 (中国医药科技出版社)

出版说明

全国高等医药院校药学类专业规划教材是目前国内体系最完整、专业覆盖最全面、作者队伍最权威的药学类教材。随着我国药学教育事业的快速发展,药学及相关专业办学规模和水平的不断扩大和提高,课程设置的不断更新,对药学类教材的质量提出了更高的要求。

全国高等医药院校药学类规划教材编写委员会在调查和总结上轮药学类规划教材质量和使用情况的基础上,经过审议和规划,组织中国药科大学、沈阳药科大学、广东药学院、北京大学药学院、复旦大学药学院、四川大学华西药学院、北京中医药大学、西安交通大学药学院、山东大学药学院、山西医科大学药学院、第二军医大学药学院、山东中医药大学、上海中医药大学和江西中医学院等数十所院校的教师共同进行药学类第三轮规划教材的编写修订工作。

药学类第三轮规划教材的编写修订,坚持紧扣药学类专业本科教育培养目标,参考执业药师资格准入标准,强调药学特色鲜明,体现现代医药科技水平,进一步提高教材水平和质量。同时,针对学生自学、复习、考试等需要,紧扣主干教材内容,新编了相应的学习指导与习题集等配套教材。

本套教材由中国医药科技出版社出版,供全国高等医药院校药学类及相关专业使用。其中包括理论课教材 82 种,实验课教材 38 种,配套教材 10 种,其中有 45 种入选普通高等教育“十一五”国家级规划教材。

全国高等医药院校药学类规划教材

编写委员会

2009 年 8 月 1 日

第二版前言

21 世纪是生物技术产业最具发展潜力的世纪,这已成为越来越多专业人士的共识。“发酵工艺”作为生物技术产业链中最接近工业化的一门应用技术,无疑将在生物技术产业的发展中起着举足轻重的作用。《发酵工艺学》作为生物技术、生物工程及生物制药等专业大学本科生的专业课教材,将带领学生走进神秘的微生物发酵领域。通过本教材的学习,可以使学生了解抗生素、氨基酸、维生素以及更多微生物代谢产物的发酵原理与工艺,以应对 21 世纪生物技术的发展与挑战。

本教材是在白秀峰教授主编的《发酵工艺学》基础上改编的。第一版自 2003 年出版以来,已有 6 年,为了更好地适应科学技术在微生物药物发酵领域的新进展,同时也根据各院校在使用中提出的宝贵意见,进行了本次修订。

此版《发酵工艺学》被教育部列入了普通高等教育“十一五”国家级规划教材。本教材设有 5 篇,共 21 章。第一篇为总论;其余 4 篇为分论,分别为抗生素、氨基酸、维生素与核苷酸、酶抑制剂与免疫抑制剂。

此次修订增加了微生物药物新品种的发酵内容,如微生物来源的酶抑制剂、免疫抑制剂等,删除了原教材中一些过时的品种;对工业微生物菌种选育部分进行了更详细的讲述,增加了分子育种的内容;对氨基酸发酵的理论与氨基酸品种增添了新的内容;对原教材中一些章节,根据教学大纲的需要和发酵生产实际的需要进行了调整或删除。此外,本教材在各章的后面给出了复习思考题,便于学生更好地掌握和理解所学内容。

本教材的编写得到了沈阳药科大学、上海交通大学、中国药科大学、山东大学等校方的大力支持,在此一并致谢。

本教材为大学本科的专业课教材,可供药学、生物工程、生物技术、生物制药等专业使用,也可作为参考书供生物制药企业或生物药物研究人员使用。

由于时间仓促和编者水平所限,本书的缺点和错误在所难免,恳请同行和广大读者批评指正。

编者

2009 年 5 月



第一篇 总 论

第一章 绪论	(3)
一、发酵与发酵工程的概念	(3)
二、发酵工业的发展历史	(4)
三、现代生物技术与发酵工程	(6)
四、微生物发酵产品的类型	(7)
五、发酵的基本方法与过程	(10)
第二章 菌种选育理论与技术	(13)
第一节 概述	(13)
一、菌种选育的目的	(13)
二、菌种选育的基本理论	(14)
第二节 自然选育	(20)
一、自然选育的一般过程	(21)
二、自然选育的主要步骤	(21)
第三节 诱变育种	(22)
一、诱变剂	(22)
二、诱变育种的主要环节	(27)
三、突变菌株高产基因的表达	(39)
第四节 原生质体技术育种	(39)
一、原生质体的制备	(40)
二、原生质体诱变育种	(41)
三、原生质体的再生	(41)

四、原生质体的融合	(42)
第五节 基因工程技术育种	(44)
一、概述	(44)
二、基因工程技术育种的设计	(45)
第三章 培养基	(51)
第一节 培养基的成分	(51)
一、碳源	(51)
二、氮源	(53)
三、磷源和硫源	(55)
四、无机离子	(56)
五、生长因子	(57)
六、前体	(57)
七、诱导物	(58)
八、促进剂和抑制剂	(59)
九、水分	(59)
第二节 培养基的种类	(60)
一、合成培养基和复合培养基	(60)
二、固体培养基和液体培养基	(60)
三、孢子培养基、种子培养基、发酵培养基和补料培养基	(60)
第三节 培养基的设计和筛选	(62)
一、培养基的设计	(62)
二、培养基的筛选	(63)
第四节 影响培养基质量的因素	(64)
一、原材料质量	(64)
二、水质	(65)
三、灭菌	(65)
四、培养基黏度	(66)
第四章 灭菌与除菌	(67)
第一节 灭菌和除菌的基本原理	(67)
一、高温湿热灭菌	(67)
二、介质过滤除菌	(70)
三、其他灭菌方法	(73)
第二节 培养基和发酵设备的灭菌	(74)

一、温度和时间对培养基灭菌的影响	(74)
二、影响培养基灭菌的其他因素	(76)
三、培养基的灭菌方法	(77)
四、发酵设备的灭菌方法	(80)
第三节 空气除菌	(81)
一、空气过滤器	(82)
二、空气过滤除菌流程	(83)
第四节 无菌检查与染菌的处理	(85)
一、无菌检查	(85)
二、染菌后的处理	(86)
三、污染噬菌体的处理	(86)
第五节 制服染菌的要点	(88)
一、染菌原因的分析	(88)
二、制服染菌的要点	(89)
第五章 生产菌种的制备与保藏	(91)
第一节 生产菌种的制备过程	(91)
一、孢子制备	(91)
二、种子制备	(92)
第二节 生产菌种的质量控制	(93)
一、影响孢子质量的因素及其控制	(93)
二、影响种子质量的因素及其控制	(95)
第三节 生产菌种的保藏	(98)
一、菌种保藏的目的与原理及方法	(98)
二、菌种的复壮	(100)
三、国内外主要菌种保藏机构介绍	(101)
第六章 发酵过程中的供氧	(103)
第一节 发酵过程中氧的需求	(103)
一、微生物对氧的需求	(103)
二、氧在液体中的溶解特性	(104)
三、影响微生物需氧量的因素	(105)
第二节 氧在溶液中的传递	(107)
一、氧传递的过程与阻力	(107)
二、氧传递方程式	(108)

第三节 影响供氧的因素	(109)
一、影响氧传递推动力的因素	(109)
二、影响液相体积氧传递系数 K_{La} 的因素	(110)
第四节 溶解氧、摄氧率和 K_{La} 的测定	(113)
一、溶解氧浓度的测定	(113)
二、摄氧率的测定	(115)
三、液相体积氧传递系数 K_{La} 的测定	(116)
第七章 发酵过程的控制	(118)
第一节 概述	(118)
一、发酵过程控制的意义	(119)
二、发酵过程控制的模式	(119)
第二节 微生物的发酵类型	(120)
一、按投料方式分类	(120)
二、按与氧的关系分类	(121)
三、按发酵动力学参数的关系分类	(122)
第三节 发酵过程的工艺参数控制	(123)
一、物理参数	(123)
二、化学参数	(124)
三、生物参数	(127)
第四节 发酵过程中的代谢变化	(129)
一、初级代谢产物的发酵	(129)
二、次级代谢产物的发酵	(130)
三、代谢曲线	(131)
第五节 菌体浓度的影响及其控制	(132)
一、影响菌体浓度的因素	(132)
二、菌体浓度对发酵产量的影响	(133)
三、最适菌体浓度的确定与控制	(133)
第六节 营养基质的影响及其控制	(136)
一、碳源的影响与控制	(136)
二、氮源的影响与控制	(137)
三、磷酸盐的影响与控制	(138)
第七节 温度的影响及其控制	(139)
一、温度对发酵的影响	(139)
二、影响发酵温度变化的因素	(140)

三、最适发酵温度的选择与控制	(141)
第八节 pH 的影响及其控制	(142)
一、pH 对发酵的影响	(142)
二、影响发酵过程中 pH 变化的因素	(143)
三、发酵过程中 pH 的确定与控制	(144)
第九节 溶解氧对发酵的影响	(146)
一、发酵过程中的溶解氧变化	(147)
二、溶解氧浓度的控制	(149)
第十节 发酵过程的补料控制	(149)
一、补料的作用	(149)
二、补料的方式和控制	(151)
第十一节 泡沫的影响及其控制	(152)
一、泡沫的性质与类型	(152)
二、泡沫对发酵的影响	(152)
三、影响泡沫形成的因素	(152)
四、泡沫的控制	(153)
五、常用的消沫剂	(154)
六、消沫剂的增效措施	(155)
第十二节 发酵终点的控制	(155)
第八章 次级代谢产物的生物合成	(158)
第一节 微生物的代谢产物	(158)
一、初级代谢产物及其特点	(158)
二、次级代谢产物及其特点	(158)
三、初级代谢产物与次级代谢产物的关系	(160)
第二节 次级代谢产物的构建单位与合成途径	(162)
一、氨基酸及其衍生物	(162)
二、糖及氨基糖	(162)
三、聚酮体及其衍生物	(163)
四、甲羟戊酸及其衍生物	(164)
五、环多醇和氨基环多醇	(165)
六、碱基及其衍生物	(165)
第三节 次级代谢产物的生物合成过程	(166)
一、构建单位的合成	(166)
二、构建单位的连接	(166)

三、产物合成后的修饰	(167)
第九章 次级代谢产物生物合成的调控	(169)
第一节 诱导调节与反馈调节	(169)
一、诱导调节	(169)
二、反馈调节	(169)
第二节 营养物质对生物合成的调节	(171)
一、碳分解产物的调节	(171)
二、氮分解产物的调节	(173)
三、磷酸盐的调节	(174)
第三节 菌体生长速率与化学调节因子的调节	(178)
一、菌体生长速率的调节	(178)
二、化学调节因子的调节	(179)

第二篇 抗 生 素

第十章 β-内酰胺类抗生素	(185)
第一节 概述	(186)
一、发展概况	(186)
二、作用机制	(186)
三、临床应用	(187)
第二节 青霉素	(188)
一、结构与性质	(188)
二、制备原理	(189)
三、工艺路线	(190)
四、工艺过程	(191)
五、生物合成与代谢调控	(196)
第三节 头孢菌素 C	(198)
一、结构与性质	(198)
二、制备原理	(200)
三、工艺路线	(200)
四、工艺过程	(201)
五、生物合成与代谢调控	(206)

第十一章 大环内酯类抗生素	(209)
第一节 概述	(209)
一、发展概况	(209)
二、作用机制	(210)
三、临床应用	(211)
第二节 红霉素	(211)
一、结构与性质	(211)
二、制备原理	(213)
三、工艺路线	(213)
四、工艺过程	(213)
五、生物合成	(216)
第三节 螺旋霉素	(218)
一、结构与性质	(218)
二、生物合成	(219)
三、工艺路线	(219)
第四节 利福霉素	(219)
一、结构与性质	(219)
二、生物合成	(221)
三、发酵生产	(222)
第五节 阿维菌素	(223)
一、结构与性质	(223)
二、生物合成	(224)
三、工艺过程	(228)
第十二章 氨基糖苷类抗生素	(230)
第一节 概述	(230)
一、发展概况	(230)
二、作用机制	(232)
三、临床应用	(233)
第二节 链霉素	(233)
一、结构与性质	(233)
二、制备原理	(234)
三、工艺路线	(234)
四、工艺过程	(235)

五、生物合成与代谢调控	(239)
第三节 庆大霉素	(246)
一、结构与性质	(246)
二、制备原理	(247)
三、工艺路线	(248)
四、工艺过程	(248)
五、生物合成	(251)
第十三章 肽类抗生素	(255)
第一节 概述	(255)
一、发展概况	(255)
二、作用机制	(259)
三、临床应用	(259)
第二节 杆菌肽	(260)
一、结构与性质	(260)
二、制备原理	(261)
三、工艺路线	(261)
四、工艺过程	(262)
五、生物合成	(263)
第三节 多粘菌素	(265)
一、结构与性质	(265)
二、制备原理	(266)
三、工艺路线	(267)
四、工艺过程	(267)
五、生物合成	(269)
第四节 万古霉素	(270)
一、结构与性质	(270)
二、制备原理	(271)
三、工艺路线	(271)
四、工艺过程	(272)
五、生物合成	(273)
第十四章 四环素类抗生素	(275)
第一节 概述	(275)
一、发展概况	(275)

二、作用机制	(276)
三、临床应用	(276)
第二节 四环素	(276)
一、结构与性质	(276)
二、制备原理	(278)
三、工艺路线	(278)
四、工艺过程	(278)
五、生物合成与代谢调控	(283)

第三篇 氨基酸

第十五章 氨基酸类药物的特性与制备方法..... (291)

第一节 概述	(291)
一、发展概况	(291)
二、一般理化性质	(293)
三、临床应用	(294)
第二节 氨基酸类药物制备的一般过程与原理	(295)
一、氨基酸粗品的制备	(295)
二、氨基酸的分离	(297)
三、氨基酸的浓缩	(298)
四、氨基酸的纯化	(300)
五、氨基酸的干燥	(301)

第十六章 氨基酸的生物合成与菌种筛选..... (302)

第一节 氨基酸的生物合成	(302)
一、门冬氨酸族氨基酸的生物合成	(302)
二、芳香族氨基酸的生物合成	(306)
三、分支氨基酸的生物合成	(307)
第二节 氨基酸生物合成的调控机制	(309)
一、酶生成的调节	(309)
二、酶活性的调节	(312)
三、共价修饰调节	(316)
第三节 氨基酸产生菌的菌种选育	(316)

一、野生型菌株的分离与筛选	(316)
二、氨基酸营养缺陷型突变株的选育	(318)
三、氨基酸结构类似物抗性突变株的选育	(319)
四、细胞通透性改变突变株的选育	(319)
第十七章 常用氨基酸的发酵	(321)
第一节 谷氨酸	(321)
一、结构与性质	(321)
二、生物合成	(321)
三、生产工艺	(322)
第二节 赖氨酸	(323)
一、结构与性质	(323)
二、菌种选育	(323)
三、生产工艺	(324)
第三节 苏氨酸	(325)
一、结构与性质	(325)
二、菌种选育	(326)
三、生产工艺	(327)
第四节 色氨酸	(328)
一、结构与性质	(328)
二、菌种选育	(328)
三、生产工艺	(329)
第五节 异亮氨酸	(330)
一、结构与性质	(330)
二、制备原理	(330)
三、工艺路线	(330)
四、工艺过程	(331)
五、生物合成与代谢调控	(331)

第四篇 维生素与核苷酸

第十八章 维生素	(337)
第一节 概述	(337)

一、生物功能与分类	(337)
二、来源与制备方法	(338)
第二节 维生素 C	(339)
一、结构与性质	(339)
二、工艺路线	(339)
三、工艺过程	(343)
第三节 维生素 B ₂	(344)
一、结构与性质	(344)
二、产生菌	(345)
三、工艺路线	(345)
四、工艺过程	(346)
五、生物合成	(347)
第四节 维生素 B ₁₂	(349)
一、结构与性质	(349)
二、产生菌	(351)
三、生产工艺	(351)
四、生物合成	(353)
第五节 其他维生素	(356)
一、麦角甾醇	(356)
二、 β -胡萝卜素	(356)
第十九章 核酸与核苷酸	(359)
第一节 概述	(359)
一、发展概况	(359)
二、临床应用	(361)
第二节 肌苷和肌苷酸	(361)
一、结构与性质	(361)
二、制备原理	(362)
三、工艺路线	(363)
四、工艺过程	(363)
五、生物合成与代谢调控	(364)
第三节 三磷酸腺苷	(366)
一、结构与性质	(366)
二、制备原理	(367)
三、工艺路线	(367)