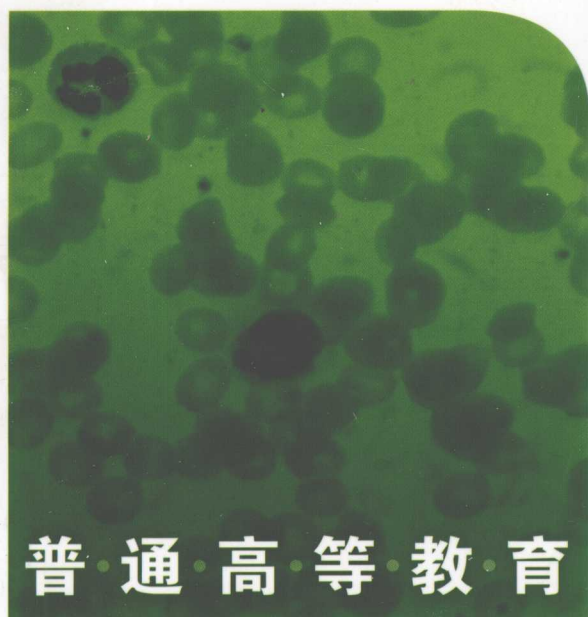




普 通 高 等 教 育

SHENGWU  
FANYING  
GONGCHENG

生物工程 生物技术专业“十一五”规划教材

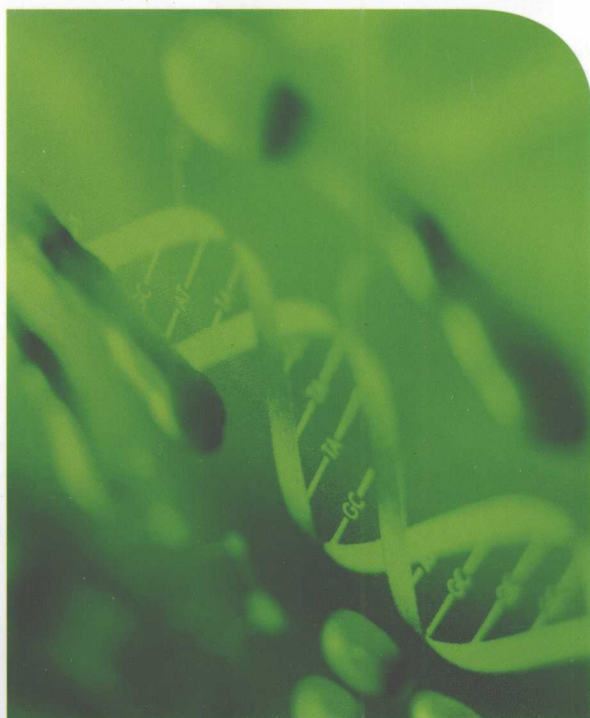
# 生物反应工程

戚以政 夏 杰 王炳武 编著

第二版



化学工业出版社

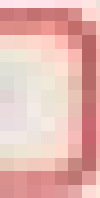




教育部高等学校“十一五”规划教材

# 生物反应工程

第二版 王 颖 王 颖 王 颖 王 颖



.....



Q81-43  
S539

普·通·高·等·教·育

**生物工程** 生物技术专业“十一五”规划教材

# 生物反应工程

戚以政 夏 杰 王炳武 编著

**第二版**



化学工业出版社

· 北 京 ·

本书第二版由第一版的 10 章精简为 7 章,与第一版相比较,本版在编著体系和内容上都进行了较大的修改和补充。在编著体系上,依次从分子水平、细胞水平、颗粒水平和反应器水平四个层次描述生物反应过程动力学;从操作模型、传递特性、混合特性和反应器的设计与放大四个方面论述生物反应器的有关内容,以突出生物反应器工程的特点。在编著内容上,本版适当补充了生物反应工程近年来所发表的有关研究成果,以使本版的内容更加充实和丰富。每章列出了重点内容提示,并附有例题和习题,以帮助读者理解和掌握有关概念和方法。

本书可作为高等院校生物工程、生物技术专业师生的教材和参考书,也可供从事生物技术产品开发和生产的科技人员参考。

## 图书在版编目 (CIP) 数据

生物反应工程/戚以政,夏杰,王炳武编著. —2 版.  
北京:化学工业出版社,2009.8  
普通高等教育生物工程 生物技术专业“十一五”  
规划教材  
ISBN 978-7-122-06025-9

I. 生… II. ①戚…②夏…③王… III. 生物工程:  
化学工程-高等学校-教材 IV. Q81 Q939.97

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2009) 第 110134 号

---

责任编辑:赵玉清  
责任校对:陶燕华

文字编辑:周 倜  
装帧设计:关 飞

---

出版发行:化学工业出版社(北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)  
印 装:化学工业出版社印刷厂

787mm×1092mm 1/16 印张 20¼ 字数 615 千字 2009 年 8 月北京第 2 版第 1 次印刷

---

购书咨询:010-64518888(传真:010-64519686) 售后服务:010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书,如有缺损质量问题,本社销售中心负责调换。

---

定 价: 35.00 元

版权所有 违者必究

---

# 第一版前言

---

生物技术已成为 21 世纪具有巨大发展潜力的高新技术产业。同时，与生物技术紧密联系的生物工程学科也成为一门新兴的前沿学科。作为生物工程学科的一个重要分支——生物反应工程亦受到人们的高度重视。

生物反应工程实质上是一门研究生物反应过程中带有共性的工程技术问题的学科。它既是现代生物工程学科的重要理论基础，也是现代化学工程研究的前沿领域之一。编著本书的目的就是为培养能从事生物技术产品开发和生产的生物工程专业人才提供一部适用的教材和参考书。

《生物反应工程》的基本内容可分为生物反应过程动力学和生物反应器两大部分。前者着重讨论了酶反应和细胞反应过程的基本动力学规律，并重点探讨了传递因素对反应过程动力学的影响及其处理方法；后者则重点讨论了不同操作方式反应器的设计方法和优化，同时讨论了反应器内各种传递特性及其放大等。

本书力图突出将化学反应工程的原理和方法与解决生物反应过程开发放大中的工程技术问题紧密结合的特点，对有关的基本理论和方法做了比较详细的论述与介绍。同时著者还力图做到把重点放在介绍基本概念和分析解决问题的方法上。每章附有例题和习题，以帮助读者理解和掌握有关概念和方法。

本书在参考了戚以政、汪叔雄编著的《生化反应动力学与反应器》（第二版）的基础上，调整了全书的编写体系，补充了较多新内容，并重新编写了大部分章节，力图使本书更加符合当前生物反应工程学科发展的要求。

全书共分 10 章，其中第 5 章、第 6 章、第 8 章、第 9 章、第 10 章由华东理工大学夏杰副教授编写；第 1 章、第 2 章、第 3 章、第 4 章、第 7 章由北京化工大学戚以政教授编写，并对全书进行了修改和定稿。

在本书的编写过程中，得到了很多同行们的关心和帮助，北京化工大学王炳武老师提供了部分习题答案。在此向他们表示衷心的感谢！

由于作者水平所限，错误和不足之处在所难免，恳切希望广大读者予以批评指正。

编 者  
2004 年 4 月

---

# 第二版前言

---

《生物反应工程》第二版是在本书第一版和由戚以政、汪叔雄编著的《生物反应动力学与反应器》(第三版)的基础上而编著的。

与《生物反应工程》第一版相比较,本版在编著体系和内容上都进行了较大的修改和补充。

在编著体系上,对生物反应过程动力学,则遵循酶催化反应、细胞反应、固定化生物催化剂反应和反应器的不同操作模型,依次从分子水平、细胞水平、颗粒水平和反应器水平四个层次描述生物反应过程动力学;对生物反应器,则按照其操作模型、传递特性、混合特性和反应器的设计与放大依次进行论述。与第一版相比较,本版全书思路清晰、重点突出,更加符合生物反应工程学科的特点和要求,也有助于读者对生物反应工程内容的理解及掌握解决问题的思路和方法。

在编著内容上,本版适当补充了生物反应工程近年来所发表的有关研究成果,以使本版的内容更加充实和丰富。

本版每章除编有例题和习题以外,还附有本章重点内容提示。为方便教学,本版教材配套教学课件,有需要的教师可以到化学工业出版社网站([www.cipedu.com.cn](http://www.cipedu.com.cn))免费下载。

本版编著过程中,参考了近年来国内外有关学者和同行的有关著作,受益很大,在此表示深切的谢意!

由于编著者水平所限,本版亦有不足之处,恳请读者予以指正。

编著者  
2009年5月

# 目 录

|                              |    |
|------------------------------|----|
| 绪论                           | 1  |
| 0.1 生物反应过程的主要特征              | 1  |
| 0.2 生物反应工程学的任务               | 2  |
| 0.3 《生物反应工程》的重点内容            | 3  |
| 第 1 章 酶催化反应动力学               | 6  |
| 1.1 酶催化反应概论                  | 6  |
| 1.1.1 酶的催化反应特性               | 6  |
| 1.1.2 酶的催化反应机制               | 7  |
| 1.2 简单的酶催化反应动力学              | 8  |
| 1.2.1 Michaelis-Menten 方程的建立 | 9  |
| 1.2.2 M-M 方程的动力学特征           | 11 |
| 1.2.3 M-M 方程参数的确定            | 13 |
| 1.3 有抑制的酶催化反应动力学             | 17 |
| 1.3.1 竞争性抑制动力学               | 17 |
| 1.3.2 非竞争性抑制动力学              | 19 |
| 1.3.3 反竞争性抑制动力学              | 21 |
| 1.3.4 混合型抑制动力学               | 22 |
| 1.3.5 底物抑制动力学                | 22 |
| 1.3.6 不可逆抑制动力学               | 23 |
| 1.4 复杂的酶催化反应动力学              | 26 |
| 1.4.1 可逆酶催化反应动力学             | 26 |
| 1.4.2 双底物酶催化反应动力学            | 27 |
| 1.4.3 变构酶催化反应动力学             | 28 |
| 1.5 反应条件对酶催化反应速率的影响          | 29 |
| 1.5.1 pH 的影响                 | 29 |
| 1.5.2 温度的影响                  | 30 |
| 1.5.3 酶的失活动力学                | 31 |
| 1.6 酶的界面催化反应动力学              | 32 |
| 1.6.1 液-固界面的酶催化反应动力学         | 32 |
| 1.6.2 液-液界面的酶催化反应动力学         | 33 |
| 重点内容提示                       | 34 |
| 习题                           | 34 |
| 第 2 章 细胞反应动力学                | 37 |
| 2.1 细胞反应概论                   | 37 |
| 2.1.1 细胞的基本特征                | 37 |
| 2.1.2 物质的跨膜输送                | 38 |
| 2.1.3 胞内代谢反应                 | 39 |

|                            |           |
|----------------------------|-----------|
| 2.1.4 胞内代谢调控               | 40        |
| 2.2 细胞反应计量学                | 40        |
| 2.2.1 元素衡算                 | 41        |
| 2.2.2 得率系数                 | 42        |
| 2.2.3 细胞反应热                | 46        |
| 2.3 细胞反应动力学的非结构模型          | 48        |
| 2.3.1 动力学特性与模型分类           | 48        |
| 2.3.2 无抑制的细胞反应动力学          | 49        |
| 2.3.3 有抑制的细胞反应动力学          | 56        |
| 2.3.4 细胞不同生长阶段的动力学特性       | 58        |
| 2.3.5 影响细胞反应速率的主要环境因素      | 60        |
| 2.3.6 细胞死亡动力学              | 63        |
| 2.4 底物消耗与产物生成动力学           | 67        |
| 2.4.1 底物消耗动力学              | 67        |
| 2.4.2 代谢产物生成动力学            | 69        |
| 2.5 细胞反应动力学的结构模型           | 72        |
| 2.5.1 分室模型                 | 72        |
| 2.5.2 控制模型                 | 75        |
| 2.6 描述细胞群体反应动力学的分离模型       | 77        |
| 2.6.1 描述细胞生理特性变化的分离模型      | 77        |
| 2.6.2 描述细胞形态变异的分离模型        | 78        |
| 2.6.3 描述重组细胞反应的分离模型        | 79        |
| 重点内容提示                     | 81        |
| 习题                         | 82        |
| <b>第3章 固定化生物催化剂反应过程动力学</b> | <b>84</b> |
| 3.1 固定化生物催化剂概论             | 84        |
| 3.1.1 生物催化剂的固定化            | 84        |
| 3.1.2 固定化生物催化剂的催化特性        | 86        |
| 3.1.3 影响固定化生物催化剂特性的因素      | 87        |
| 3.2 外扩散对反应速率的限制效应          | 90        |
| 3.2.1 外扩散限制时的表观反应速率        | 90        |
| 3.2.2 外扩散有效因子              | 91        |
| 3.2.3 描述外扩散限制效应的普遍化方程      | 95        |
| 3.3 内扩散对反应速率的限制效应          | 98        |
| 3.3.1 液体在载体微孔内的扩散          | 98        |
| 3.3.2 颗粒内扩散-反应的基本关系式       | 99        |
| 3.3.3 一级反应的内扩散限制           | 101       |
| 3.3.4 零级反应的内扩散限制           | 105       |
| 3.3.5 M-M型反应的内扩散限制         | 109       |
| 3.3.6 表观梯勒模数               | 112       |
| 3.3.7 描述内扩散限制效应的普遍化方程      | 113       |
| 3.4 内外扩散同时存在时的限制效应         | 115       |
| 3.5 生物膜和菌丝团的扩散-反应模型        | 117       |
| 3.5.1 生物膜的扩散-反应模型          | 117       |
| 3.5.2 菌丝团的扩散-反应模型          | 120       |



|                                |     |
|--------------------------------|-----|
| 3.6 扩散影响下的表观动力学特性 .....        | 122 |
| 3.6.1 表观反应级数 .....             | 122 |
| 3.6.2 表观活化能 .....              | 124 |
| 3.6.3 表观稳定性 .....              | 125 |
| 重点内容提示 .....                   | 127 |
| 习题 .....                       | 128 |
| <b>第4章 生物反应器的操作模型</b> .....    | 130 |
| 4.1 操作模型概论 .....               | 130 |
| 4.1.1 分类 .....                 | 130 |
| 4.1.2 基础方程 .....               | 132 |
| 4.1.3 操作参数 .....               | 133 |
| 4.2 分批操作的搅拌槽式反应器 (BSTR) .....  | 135 |
| 4.2.1 基本操作模型 .....             | 135 |
| 4.2.2 酶催化反应的反应时间 .....         | 136 |
| 4.2.3 细胞反应的反应时间 .....          | 138 |
| 4.2.4 分批操作的最优反应时间 .....        | 141 |
| 4.2.5 分批操作反应器的有效体积 .....       | 142 |
| 4.2.6 反复分批操作 .....             | 142 |
| 4.3 连续操作的搅拌槽式反应器 (CSTR) .....  | 143 |
| 4.3.1 基本操作模型 .....             | 143 |
| 4.3.2 酶催化反应的单级 CSTR .....      | 144 |
| 4.3.3 细胞反应的单级 CSTR .....       | 146 |
| 4.3.4 带细胞循环的单级 CSTR .....      | 159 |
| 4.3.5 多级 CSTR 串联 .....         | 165 |
| 4.4 连续操作的管式反应器 (CPFR) .....    | 169 |
| 4.4.1 基本操作模型 .....             | 169 |
| 4.4.2 酶催化反应时的 CPFR .....       | 169 |
| 4.4.3 CPFR 与 CSTR 相串联 .....    | 172 |
| 4.4.4 带细胞循环的 CPFR .....        | 173 |
| 4.5 补料分批操作反应器 (FBR) .....      | 177 |
| 4.5.1 补料分批操作概论 .....           | 177 |
| 4.5.2 恒速流加 .....               | 180 |
| 4.5.3 指数流加 .....               | 182 |
| 4.5.4 反复流加 .....               | 184 |
| 4.5.5 反馈控制流加 .....             | 185 |
| 4.5.6 补料分批操作过程的优化 .....        | 186 |
| 4.6 反应-分离耦合操作模型 .....          | 189 |
| 4.6.1 反应与透析相耦合 .....           | 190 |
| 4.6.2 反应与萃取相耦合 .....           | 192 |
| 4.7 连续操作生物反应器的动态特性 .....       | 193 |
| 4.7.1 环境阶跃变化时 CSTR 的动态响应 ..... | 194 |
| 4.7.2 CSTR 的稳定性分析 .....        | 196 |
| 4.7.3 混合种群培养时 CSTR 的动态特性 ..... | 199 |
| 重点内容提示 .....                   | 201 |
| 习题 .....                       | 202 |

|                          |     |
|--------------------------|-----|
| <b>第 5 章 生物反应器的传递特性</b>  | 206 |
| 5.1 反应流体的流变与剪切特性         | 206 |
| 5.1.1 流体的流变特性模型          | 206 |
| 5.1.2 影响反应液流变特性的因素       | 209 |
| 5.1.3 流体的剪切作用            | 210 |
| 5.2 生物反应器的传质特性           | 214 |
| 5.2.1 细胞反应中氧的传递过程        | 214 |
| 5.2.2 气-液相间氧的传递模型        | 215 |
| 5.2.3 细胞反应过程耗氧与供氧的动态关系   | 217 |
| 5.2.4 影响氧传递速率的因素         | 220 |
| 5.2.5 $K_{La}$ 的经验关联     | 223 |
| 5.2.6 $K_{La}$ 的实验测定     | 224 |
| 5.3 生物反应器的传热特性           | 226 |
| 5.3.1 细胞反应的产热速率          | 226 |
| 5.3.2 细胞反应器的热量平衡         | 227 |
| 5.3.3 传热系数的求取            | 228 |
| 5.3.4 灭菌过程的传热            | 230 |
| 重点内容提示                   | 233 |
| 习题                       | 233 |
| <b>第 6 章 生物反应器的混合特性</b>  | 235 |
| 6.1 混合过程概论               | 235 |
| 6.2 宏观混合特征的描述            | 236 |
| 6.2.1 停留时间分布的定义          | 237 |
| 6.2.2 停留时间分布的实验测定        | 238 |
| 6.2.3 停留时间分布的统计特征值       | 240 |
| 6.3 理想流动反应器的宏观混合模型       | 243 |
| 6.3.1 平推流流型              | 243 |
| 6.3.2 全混流流型              | 243 |
| 6.4 非理想流动反应器的宏观混合模型      | 245 |
| 6.4.1 多釜串联模型             | 246 |
| 6.4.2 轴向分散模型             | 248 |
| 6.4.3 组合模型               | 251 |
| 6.5 非理想流动对生物反应过程的影响      | 254 |
| 6.5.1 对连续灭菌过程的影响         | 254 |
| 6.5.2 对连续搅拌槽式反应器中细胞反应的影响 | 255 |
| 6.5.3 对塔式反应器中细胞反应的影响     | 256 |
| 6.6 微观混合的特性              | 259 |
| 6.6.1 微观混合特性的描述          | 259 |
| 6.6.2 微观混合对反应的影响         | 261 |
| 重点内容提示                   | 264 |
| 习题                       | 264 |
| <b>第 7 章 生物反应器的设计与放大</b> | 266 |
| 7.1 生物反应器概论              | 266 |
| 7.1.1 生物反应器的特点           | 266 |
| 7.1.2 生物反应器的分类           | 266 |

|                         |     |
|-------------------------|-----|
| 7.1.3 生物反应器的设计要求 .....  | 268 |
| 7.2 机械搅拌槽式生物反应器 .....   | 268 |
| 7.2.1 反应器的结构 .....      | 268 |
| 7.2.2 搅拌器的类型 .....      | 270 |
| 7.2.3 搅拌功率的计算 .....     | 271 |
| 7.3 气体搅拌塔式生物反应器 .....   | 275 |
| 7.3.1 鼓泡塔反应器 .....      | 276 |
| 7.3.2 气升式反应器 .....      | 277 |
| 7.4 固定床和流化床生物反应器 .....  | 280 |
| 7.4.1 固定床反应器概述 .....    | 280 |
| 7.4.2 填充床反应器 .....      | 281 |
| 7.4.3 滴流床反应器 .....      | 284 |
| 7.4.4 固态发酵反应器 .....     | 284 |
| 7.4.5 流化床反应器 .....      | 287 |
| 7.5 膜生物反应器 .....        | 289 |
| 7.5.1 膜生物反应器概论 .....    | 289 |
| 7.5.2 膜生物反应器的操作特性 ..... | 291 |
| 7.6 动植物细胞培养生物反应器 .....  | 292 |
| 7.6.1 动物细胞培养反应器 .....   | 292 |
| 7.6.2 植物细胞培养反应器 .....   | 295 |
| 7.6.3 微藻光照培养反应器 .....   | 296 |
| 7.7 生物反应器的放大 .....      | 297 |
| 7.7.1 放大原理与准则 .....     | 297 |
| 7.7.2 经验放大法 .....       | 299 |
| 7.7.3 其他放大方法 .....      | 304 |
| 重点内容提示 .....            | 306 |
| 习题 .....                | 307 |
| 部分习题参考答案 .....          | 308 |
| 参考文献 .....              | 311 |

# 绪 论

## 0.1 生物反应过程的主要特征

众所周知, 生物技术由于在解决人类所面临的食物、资源、环境和健康等诸多挑战中将会发挥巨大作用, 而被世界各国视为 21 世纪最重要的高新技术。生物技术是指应用自然科学和工程学的原理, 依靠生物催化剂的作用, 将物料进行加工以提供产品或为社会服务的技术。一般生物技术产品的生产过程可用图 0-1 所示的流程示意。从该图可以看出, 该生产过程应由四个部分组成。

① 原材料的预处理。包括原材料的选择, 必要的物理与化学法加工处理, 以及培养基的配制和灭菌等。

② 生物催化剂的制备。包括菌种的选择、扩大培养和接种, 酶催化反应中酶的纯化, 以及酶和细胞的固定化等。

③ 生物反应器。生物反应器是进行生物反应的核心设备。它应为生物催化剂提供适宜的反应环境以达到进行反应的目的。反应器的结构、操作方式和反应条件对原料的转化率、产品的质量 and 生产成本都有着密切的关系。因而要对反应器中的参数进行检测与控制。

④ 产物的分离纯化。其目的是采用适当的方法将目的产物从反应液中提取出来并加以精制, 以求达到所规定的产品质量要求。

由于生物技术的开发目标是将其实验室的研究成果, 经工程开发而成为可用于工业生产的工艺过程, 并且从其工艺过程可以看出, 生物反应器, 即生物反应过程是其整个工艺过程的核心, 因此生物技术产品的生产过程又称为生物反应过程。

生物反应过程一方面具有化学反应过程的普遍规律, 例如, 生物反应过程亦符合质量和能量守恒定律; 生物反应过程亦是 by 基元反应所组成; 反应速率符合质量作用定律等。

另一方面, 生物反应过程与化学反应过程相比较, 又具有下述主要特征。

① 生物反应过程的最重要特征是有生物催化剂的参与。生物催化剂是游离或固定化细胞和酶的总称。根据所采用的生物催化剂不同, 生物反应过程又可分为酶催化反应过程、微生物细胞反应过程和动植物细胞反应过程等。

表 0-1 对酶反应和细胞反应的各自反应特性进行了比较。

酶反应和细胞反应的本质都是利用酶的催化反应, 但其反应的过程有所不同。前者是指用一个或几个酶的催化反应步骤将底物转化为产物的过程, 此时常用纯酶或粗酶提取物作为生物催化剂; 后者, 即细胞反应过程, 一般指活细胞培养, 它涉及多种酶参与的一个从头开始合成的生命过程。当用活细胞为催化剂时, 它的数量和性质又都是不断变化的。细胞代谢产物的合成常需要一系列酶催化反应才能完成, 并受到严格的调节和控制, 而且又与细胞自身的生长状况联系在一起, 因此细胞反应又可视作自催化反应。

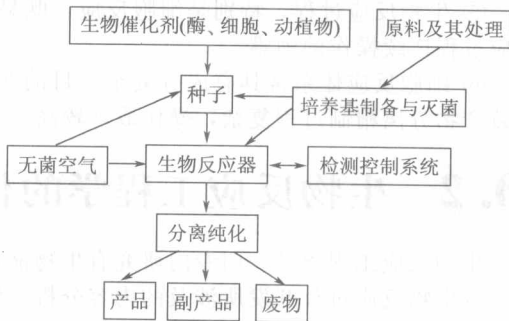


图 0-1 一般生物技术产品的生产过程示意

表 0-1 各种生物反应过程的特性比较

| 特 性       | 酶催化反应 | 单一细胞反应体系 | 多细胞反应体系 | 动植物细胞反应体系 |
|-----------|-------|----------|---------|-----------|
| 反应水平      | 分子水平  | 细胞水平     | 细胞水平    | 细胞或组织水平   |
| 底物数量      | 1~2 种 | 若干种      | 若干种     | 若干种       |
| 反应过程的复杂程度 | 简单    | 较复杂      | 复杂      | 很复杂       |
| 产物数量      | 1~2 种 | 较多       | 较多      | 很多        |
| 反应速率或生长速率 | 快     | 一般       | 慢       | 很慢        |

② 具有独特的反应特性。对酶催化反应，它具有较高的反应专一性，即选择性。它对反应底物不仅具有化学选择性或区域选择性，而且还有对映异构体选择性，它不仅能催化合成各种立体异构体，而且还具有反应步骤少、副反应少，收率高和纯度高的优点。对细胞反应，则由于它能以生命体的自动调节方式进行，致使众多的反应过程能够像单一反应一样的在生物反应器中进行，从而能够生产出用化学合成法难以生产出的结构复杂的有用物质，如酶、光学活性体和蛋白质多肽药物等。

③ 生物反应过程多在常温常压和中性 pH 的条件下进行，具有较温和的反应环境。因此生产过程中的操作危害性较小，对设备要求相对较低，还具有可使同一设备生产多种产品的能力。

④ 采用可再生资源为主要原料，其来源丰富、价格低廉，生产过程中废物的危害较小。

⑤ 生物反应过程，特别是细胞反应，既易被环境中的杂菌所污染，又易发生变异，造成其反应过程连续操作的困难。

⑥ 细胞反应体系常具有成分复杂、目的产物浓度较低、生物产品精制要求较高的特点，易导致产物分离精制过程复杂，操作成本较高。

## 0.2 生物反应工程学的任务

生物反应工程学是一门专门研究有生物催化剂参与反应过程的工程学科。

从生物反应过程开发所涉及的内容分析，生物反应工程学的任务是以生物反应过程动力学为基础，将传递过程等化学工程学的原理与方法和生物反应过程的特点相结合，以进行生物反应过程的开发、设计、优化和放大。

从生物反应过程开发的过程分析，生物反应工程学的主要任务是将实验室的研究成果放大到工业规模反应装置上以进行工业化生产。

从生物反应工程学所涉及的学科分析，它是一门以生物学、化学和工程学等多种学科为基础的交叉学科。

因此，生物反应工程学是以工业规模的生物反应过程为其主要研究对象。它是实现生物技术产业化的核心，也是生物化学工程学科的一个重要分支。

生物反应工程学是随着生物技术的发展而逐步形成的。

20 世纪 40 年代，由于解决了高效通气搅拌供氧和大型反应器灭菌技术，使以青霉素为代表的微生物发酵工业进入一个新的发展阶段，一门反映生物技术和化学工程的交叉学科——生物化学工程诞生了，并取得了快速发展。

随着生物技术的发展，又利用数学、化学反应工程的原理与方法进行生物反应过程的研究，使反应过程的操作控制更加合理，新型生物反应器不断出现，这些都促使生物反应工程这一新分支从生物化学工程领域中产生。

1971 年英国的阿特金森 (B. Atkinson) 首先提出生化反应工程这一术语，并在 1974 年出版了《生化反应器》一书；1975 年日本学者合叶修一出版了《生物化学工程——反应动力学》；1979 年日本学者山根恒夫编著了《生物反应工程》；1985 年德国学者许盖尔特 (Schügerl) 出版了《生物反应工程》专著；1993 年日本学者川濑义矩出版了《生物反应工程基础》；1994 年丹麦学者尼尔森 (Nielsen) 等编著了《生物反应工程原理》一书。与此同时，我国的学者也编著了有关书籍。

近年来, 基因工程、代谢工程和蛋白质工程的快速发展为高产细胞株和新型生物催化剂的获得提供了先进的技术; 新型生物反应器的开发和先进控制技术的发展为提高生物催化反应的效率创造了良好的技术基础。例如, 利用 DNA 重组技术提高微生物细胞生产有用物质的能力和质粒复制与表达动力学模型的研究; 超临界相态下生物反应过程的研究; 双液相生物反应过程的研究; 界面微生物生长模型的研究等。这些研究成果, 为建立更丰富的生物反应工程理论和方法创造了条件。

## 0.3 《生物反应工程》的重点内容

图 0-2 为一生物反应器系统的设计过程示意图。从该图可以看出: 要进行工业生物反应过程的开发与设计, 必须要解决两个主要问题。

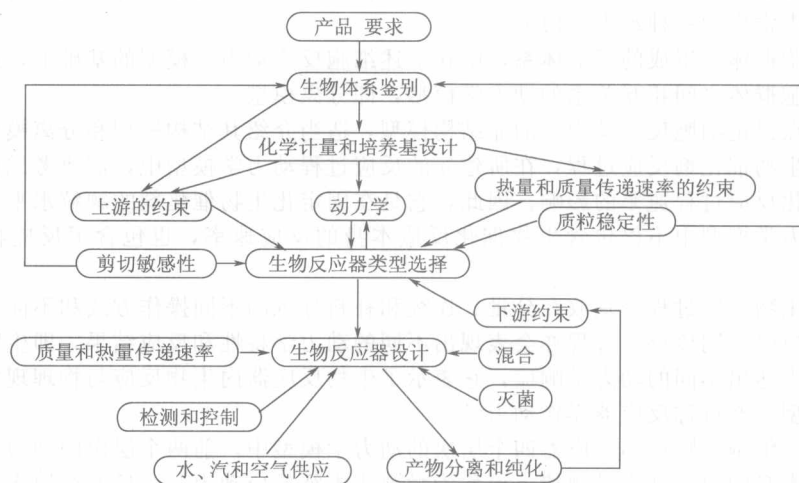


图 0-2 生物反应器系统设计过程示意图

第一, 建立生物反应过程动力学, 以确定包括传递因素影响在内的生物反应过程的宏观速率;

第二, 选择与设计生物反应器, 以保证为生物反应过程提供适宜的物理和化学环境, 实现生物反应过程的优化。

本书即围绕上述两个重点内容进行论述。

(1) 生物反应过程动力学 生物反应过程动力学是研究生物反应过程的速率及其影响因素的科学, 它是生物反应工程学的理论基础之一。

由于生物反应过程的复杂性, 也为生物反应过程动力学的描述带来了多样性。本书试从生物反应过程动力学模型可在分子水平、细胞及其群体水平、颗粒水平和反应器水平四个层次对其进行描述与表达。

对酶(均相)催化反应, 反应动力学可在分子水平上进行描述, 主要特点是: 可根据其反应机理建立模型方程, 模型参数具有明确的物理意义。

对细胞反应, 由于细胞反应是一个非常复杂的反应体系, 胞内又具有复杂的代谢系统, 因而导致描述细胞反应动力学模型的复杂性和多样性。主要有下述三类模型。

第一类为结构模型。该类模型考虑了胞内组成的变化和代谢网络, 反映了胞内反应过程的部分本质和机理, 亦可称为机理性模型。但该类模型涉及过多的模型方程和参数, 具体应用时给模拟过程带来了复杂性和困难。

第二类为“黑箱”模型。它是完全建立在生物反应过程的状态变量(如细胞浓度与比生长速率、底物和产物浓度等)与操作变量(如温度、pH、加料速率和通气量等)相关实验数据基础

上的模型。它没有考虑过程的机理，模型也不具有明确的物理意义，是一种纯粹“黑箱”性质的经验模型。最常见的“黑箱”经验模型为基于状态变量与操作变量之间的数据回归模型。该类模型仅限于在所描述的范围内使用。

第三类为介于上述两类模型之间的非结构模型。它是把生物反应过程的理论定量与经验公式相互结合起来，采用若干状态方程来表示生物反应过程的特征，而动力学参数则根据细胞种类和反应体系的不同可选用不同的模型加以描述。例如，用 Monod 方程描述细胞比生长速率，用 Luedeking-Piret 方程描述代谢产物的比生成速率等。该类模型没有考虑参与生物反应过程的所有反应网络，所反映的仅仅是过程的表现动力学特征，所考虑的状态变量和模型参数也有限，所建模型比较简单，模型参数也有其明确的物理意义。

在上述有关细胞反应动力学的三类模型中，第一类为描述反应机理的动力学模型；第二类为仅根据实验数据进行数学模拟的纯经验性的动力学模型；第三类为根据相类似的反应机理和实验数据相结合的方法而建立的半理论半经验的动力学模型，该类动力学又称形式动力学。它是目前生物反应工程中常用的一种动力学模型。

对不同细胞群体所组成的反应体系，则在上述细胞反应动力学模型的基础上，进一步建立用以描述不同细胞群体之间相互关系的动力学模型，即分离模型。

本书将重点讨论细胞反应动力学的非结构模型，适当介绍其结构模型和分离模型。

对固定化生物催化剂反应过程，在所建立的反应过程动力学模型中，需要考虑反应物的传质速率对生物催化反应过程速率的影响。因此，它是在固定化生物催化剂的颗粒水平上进行动力学描述，该类动力学模型中不仅包含生物催化反应本身的反应速率，也包含了反应物传质速率的影响。

若将某一生物反应过程分别放在分批、连续和补料分批的不同操作方式和不同型式的生物反应器中进行反应时，则该反应过程亦会表现出不同的动力学特性和反应结果，即生物反应过程在反应器水平上表达出不同的动力学响应，它表示了生物反应器内生物反应与物理现象之间相互作用的动力学模型，亦可称反应器操作动力学。

在上述酶、细胞、颗粒和反应器四个层次的动力学模型中，前两个层次的动力学模型，主要反映生物反应本身的内在动力学规律，可称为微观或本征反应动力学；后两个层次的动力学模型中，都包括了传递因素（如传质和流体流动等）对生物反应过程速率的影响，可称为宏观反应动力学。对生物反应工程，微观反应动力学是其重要的理论基础，宏观反应动力学则是其关注的重点。

由于生物反应过程的复杂性，所建立的生物反应过程动力学模型多呈现出高度的非线性，其模型参数则多呈现强烈的时变性特点。

(2) 生物反应器 生物反应器是生物反应过程的核心设备。要求它能为进行各种生物反应过程提供良好的环境和条件。为此需要对生物反应器的基本特性、操作模型、传递与混合特性，以及反应器的设计和放大等问题进行分析与讨论。

在选择反应器型式、结构和操作方式时，应根据生物反应过程的特性和工艺要求而定。不同的反应器型式、结构和操作方式，会有不同的传递与混合特性，从而导致了生物反应过程速率和反应结果的不同影响。

生物反应器的操作模型，是描述了生物反应在不同操作方式、不同生物反应器中的宏观反应动力学模型，它既是生物反应过程动力学在反应器水平上的延伸，也是生物反应器的设计基础。

生物反应器的传递与混合特性，则主要描述了反应液的流变性、剪切特性、质量传递、热量传递、宏观混合和微观混合等物理特性对生物反应过程的影响，这有助于了解生物反应器内影响生物反应过程因素的多样性和复杂性，对正确选择反应器型式、操作方式和进行生物反应器的设计、优化和放大提供了理论依据。

生物反应器的放大是指将实验室规模的研究结果放大到工业规模的生物反应器中进行的技术。它是生物反应过程开发的重要组成部分。生物反应器放大的关键在于能否将实验室的优化环境成功转移到工业反应器中去。为此，需要弄清反应器的几何尺度、操作条件与环境因素之间的确切关系，以使实验室的优化环境能在工业大规模反应器中得以重现。

综上所述，生物反应器的设计是一个综合性的系统工程。它既包含了生物反应器中进行各种生物反应的动力学特性；也包括了生物反应器的结构、操作方式与反应器内流体流动、混合、流体力学、传质等特性的关系；还有生物反应器的设计与放大、优化操作和控制等。把生物反应的动力学特征与反应器的工程特征相联系起来进行研究，这无疑会对加速实现生物技术的实验研究成果的工业化起到很大的推动作用。随着生物技术的发展，新型生物反应器的研究开发，依然是引起人们重视的一个领域。例如，针对基因工程产品和细胞培养所需的特殊的生物反应器、适应高密度和高黏度培养体系的生物反应器和大型高效节能生物反应器、超临界状态下的生物反应和水-有机相体系的双液相生物反应等过程的反应器开发等。



# 第1章

## 酶催化反应动力学

酶催化反应动力学是研究酶催化反应速率以及影响该速率的各种因素的学科。

酶催化底物的反应，是分子水平上的反应。它所描述的反应速率与反应物系的基本关系，反映了酶催化反应的本征动力学关系。本章所建立的反应动力学方程主要是根据酶催化反应机理而建立的。

酶催化反应动力学不仅为细胞反应动力学和固定化生物催化剂反应过程动力学的建立提供了依据，也为酶催化反应过程的设计和操作提供了重要的理论基础。

### 1.1 酶催化反应概论

#### 1.1.1 酶的催化反应特性

酶是生物体内活细胞为其自身的代谢活动而产生的具有催化活性的蛋白质，是一类生物催化剂。酶虽来源于生物体，但它可以脱离生物体而独立存在。酶既能参与生物体内的各种代谢反应，也能参与生物体外的各种生化反应。

酶作为蛋白质，主要具有下述特点：为高分子胶体物质；由氨基酸组成；为两性电解质；能被蛋白水解酶水解而丧失活性等。

酶作为催化剂，它具有一般催化剂的共性。主要表现为：它能降低反应的活化能，加快反应的速率，例如，过氧化氢的分解，在无催化剂存在时，该分解反应的活化能为  $75.31\text{kJ/mol}$ ，若用过氧化氢酶催化该分解反应，其活化能仅为  $8.37\text{kJ/mol}$ ；但它不改变反应的方向和平衡关系，即它不改变反应的平衡常数，而只能加快反应达到平衡时的速率；酶在反应过程中，其立体结构和离子价态可以发生某种变化，但在反应结束时，一般酶本身不消耗，并恢复到原来的状态。

酶作为生物催化剂，它又具有下述重要的催化反应特性。

(1) 高效的催化活性 酶能在温和的条件下，如接近生理条件的温度、压力和 pH 条件下催化反应。在可比条件下，酶催化反应的速率要比无机催化剂或有机催化剂高  $10^7 \sim 10^{13}$  倍。例如，催化  $\text{H}_2\text{O}_2$  分解，酶的催化效率比  $\text{Fe}^{2+}$  高  $10^{10}$  倍。

(2) 高度的专一性 酶催化作用的专一性是指酶对底物及其催化的反应有严格的选择性，即一种酶仅能作用于一种物质或一类结构相似的物质，发生一定的化学反应，而对其他物质则不具有活性，这种对底物的选择性称为酶的专一性。如蛋白酶只能水解蛋白质，而对脂肪、淀粉不起任何作用；脲酶则只能催化尿素的反应。

酶催化作用的专一性包括反应专一性和底物专一性两个方面。反应专一性系指一种酶只能催化某种化合物在热力学上可能进行的多种反应中的一种反应，酶催化反应几乎没有副反应；底物专一性系指一种酶只能作用于某一种或某一类结构和性质相似的物质。根据酶对底物专一性的程度和类型，又可分为结构专一性、立体专一性和基团专一性等。

由于酶的高度专一性，致使酶催化反应的选择性很高，副产物很少，产物易分离提纯。

(3) 酶反应常需要辅因子的参与 辅因子是非蛋白化合物。酶与辅因子结合形成有催化活性的复合物，该复合物也常简称为酶。作为辅因子的有金属离子、辅酶和辅底物。

(4) 酶的催化活性可被调控 酶作为细胞蛋白质的组成部分，随着细胞的生长和发育，它通过多种机制和形式对酶的活性进行调节和控制，以使极其复杂的代谢活动能有序地进行。