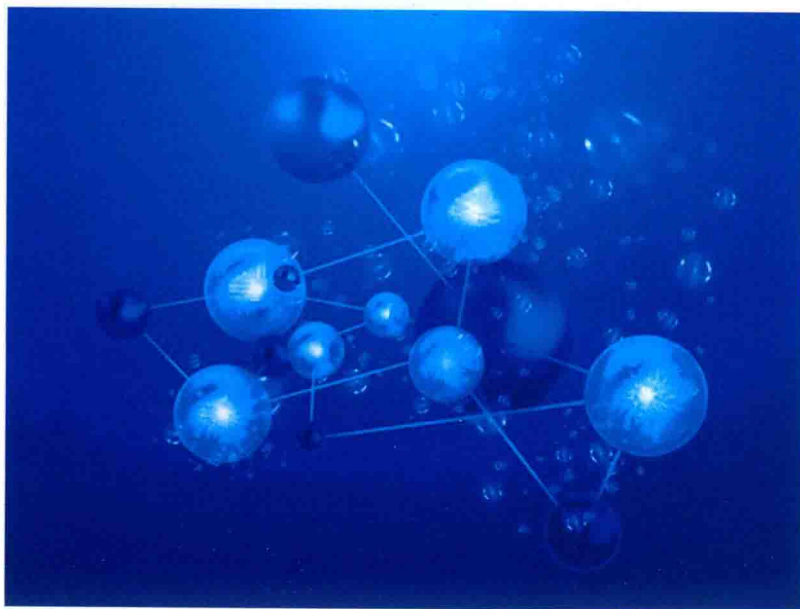


生物工程
生物技术
系列

普通高等教育“十三五”规划教材



生物反应工程原理

夏杰 白云鹏 | 编著

许建和 | 主审



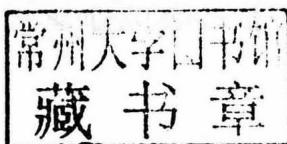
化学工业出版社

普通高等教育“十三五”规划教材

生物反应工程原理

夏杰 白云鹏 | 编著

许建和 | 主审



化学工业出版社

·北京·

本书全面叙述了酶反应和细胞反应过程的基本动力学特性、生物反应器的操作方式和操作模型、生物反应器传递特性和放大原理、生物反应器的基本配置等生物反应工程学的基本概念和原理,重点介绍了非水相酶催化、动物细胞培养和微型生物反应器技术等方面的基础知识。在编写上注重应用数学模型法对过程作透彻的工程分析,强调对学科最新发展和应用内容的重视。每章列出了重点内容提示,附有例题和习题。

本书可作为高等学校生物工程有关专业的教材,也用作生物技术过程生产和研究人员的参考书。

图书在版编目(CIP)数据

生物反应工程原理/夏杰,白云鹏编著. —北京:
化学工业出版社, 2019.9
普通高等教育“十三五”规划教材
ISBN 978-7-122-34504-2

I. ①生… II. ①夏…②白… III. ①生物工程-化
学工程-高等学校-教材 IV. ①Q81②Q939.97

中国版本图书馆CIP数据核字(2019)第093062号

责任编辑:赵玉清
责任校对:边涛

文字编辑:焦欣渝
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:三河市延风印装有限公司
787mm×1092mm 1/16 印张18½ 字数467千字 2019年10月北京第1版第1次印刷

购书咨询:010-64518888

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: 59.00 元

版权所有 违者必究

序言

生物反应过程是在生物催化剂的催化作用下通过酶反应和细胞代谢反应生成有价值的目标产物的过程。生物反应过程的研究不仅涉及酶和细胞的生物化学反应特征，也涉及生物反应器中混合和传递过程等方面的物理过程特性。因此，不同学科背景的研究人员对生物反应过程的研究，通常采用不同的观点和方法，研究内容各有侧重。从化学工程学科的观点看，可采用“集总”的方法将复杂的生物反应简化为化学反应，由此对生物反应过程的各种工程问题，可沿用化学反应工程学的方法来解决。这就是生物反应工程学科建立的基本目的。生物反应工程是一门工程学科，它的研究对象是以工业规模进行的生物反应过程，其目的是实现过程的最优化。各种生物反应过程是在生物反应器中进行的，故生物反应过程的操作等同于生物反应器的操作，对反应过程提供工程学条件等同于为生物反应器确定最优的反应器类型、操作方式和操作条件，因此也可将生物反应工程称为生物反应器工程。生物反应器在生物制造过程中处于中心位置，是生物技术成果从实验室走向产业化的桥梁，对此相关工程问题的研究在生物过程工程中具有极其重要的意义。

华东理工大学生物工程专业在 20 世纪 90 年代就开设了生物反应工程和生物反应器工程等相关课程，积累了长期的教学经验。为立足生物反应工程学科的最新前沿，满足内容更新和提高教学质量的需要，本书两位作者基于他们长期的课堂教学和丰富的科研工作经历，花费大量的精力编著了《生物反应工程原理》一书，值得高兴和祝贺。

本人通过对全书内容的审阅，感到此书内容全面，难易适中。此书在编排方式上，不采用逐个叙述单个过程工艺的路线，而采用生物反应工程的数学模型分析方法，将内容展开为生物反应动力学和反应器物理过程两大部分的形式，有利于学生对学科核心概念和基本原理的掌握。在反应器操作模型部分，介绍了补料操作最优化控制的内容。在反应器放大原理上，透彻地讨论了过程机制分析和特征时间分析的缩小-放大法原理。在开拓学生知识面方面，还介绍了最新的微型生物反应器技术。对过程研究中涉及的工艺问题，重点介绍了非水相酶催化和动物细胞培养过程的基础知识，比较注重理论联系实际的应用。总体上本书不但完善了现有课程教学知识点，还根据目前生物反应工程学科的发展动态，较大幅度更新了教学内容，因而非常适合当前课程教学使用，特此推荐本书作为高校生物工程相关专业的教科书，也可作为从事相关工作的科研和工程技术人员的参考书。

华东理工大学

生物反应器工程国家重点实验室

许建和

2019 年 3 月

前言

生物反应过程是生物化学产品制造的上游过程，其作用是通过酶催化和细胞反应将底物转化为抗生素、有机酸和重组蛋白质等有价值的目标产物。它还与下游产物分离和纯化过程一起组成整个生物加工过程，由其反应结果决定下游过程的成本和产品质量。生物反应工程学以化学工程学的研究方法，针对不同性质的生物反应，选择不同类型的生物反应器，确定操作方式和最优化操作条件，充分发挥生物催化剂的催化能力，以达到高产、高效和低成本的目的。随着 21 世纪生物技术产业的不断发展，作为生物过程工程学的一个重要分支，生物反应工程已受到高度重视，其研究领域和内容正在不断拓展。

对全国生物工程或生物技术专业而言，生物反应工程课程已开设了将近 20 多年，与此同时，生物反应工程的知识正在得到不断的更新。因此，本教材的编著意图是在以往教学经验的基础上，根据当前学科发展的状况，既保留现有教学内容，也吸收最新的研究成果，为高质量的教学提供一部适用教材。本书也可作为生物技术从业人员的参考书。

本书将内容分为生物反应动力学和生物反应器两部分。前者包括均相酶、固定化酶和细胞反应动力学；后者包括生物反应器的操作方式和操作模型、物理过程特性、基本配置与设计、放大研究原理和计算方法。生物反应工程以数学模型法为其研究方法，强调以简化的方法对研究对象作定量分析，为此，本书以此为核心准则作透彻的分析和讨论，注重以工程观点揭示生物反应过程的本质和规律。在动力学部分主要讨论基本动力学概念和规律，在反应器部分着重以物理过程机制分析为基础介绍反应器设计与放大方法。考虑到生物反应工程研究还涉及过程工艺和实验技术，为方便教学，因此还重点介绍了非水相酶催化、动物细胞培养和微型生物反应器等相对较新的过程技术的基础知识。

本书每章附有重点内容提示，配有典型的例题和习题，并提供习题参考答案，以帮助读者理解和掌握有关知识点。对习题求解的步骤和配套的教学课件，可向化学工业出版社教学资源网免费索取。

本书在编写中参考了大量的国内外相关教材和研究论文。特别参考了戚以政等《生物反应工程》第一版和第二版、Villadsen《生物反应工程原理（原著第 3 版）》、van't Riet 等的《Basic Bioreactor Design》等教材，也参考了如参考文献所列的一些其他重要著作和论文。在写作准备过程中，得到化学工业出版社、华东理工大学生物反应器工程国家重点实验室和生物工程系的同行和教师的支持和关心。特别是严希康教授始终对本书编写表示鼓励，许建和教授在百忙中审阅了本书全稿，提出了许多宝贵的建议并欣然为本书作序。在此一并表示衷心感谢。

编著者
2019 年 4 月

目录

1 绪论 / 1

1.1 生物反应工程概论	1
1.1.1 生物反应工程的对象与优化目标	1
1.1.2 生物反应工程研究内容	3
1.1.3 生物反应工程研究方法	4
1.2 生物反应器简介	5
1.2.1 反应器类型	5
1.2.2 操作方式	6
1.2.3 理想生物反应器模型	7
重点内容提示	10
习题	11

2 酶反应动力学 / 12

2.1 酶催化反应特性	12
2.2 Michaelis-Menten 动力学	13
2.2.1 反应机理与反应速率	13
2.2.2 米氏方程的基本特性	15
2.2.3 米氏方程参数的测定	17
2.2.4 双底物酶反应的简化分析	18
2.2.5 可逆酶反应动力学	19
2.3 受抑制的酶反应动力学	20
2.3.1 竞争性抑制	20
2.3.2 非竞争性抑制	22
2.3.3 反竞争性抑制	24
2.3.4 混合型抑制	26
2.3.5 不可逆抑制	27
2.4 变构酶反应动力学	28
2.5 反应条件对酶反应速率的影响	29
2.5.1 pH 对酶反应速率的影响	29
2.5.2 温度对酶反应速率的影响	30
2.6 线性多步酶反应动力学	32

2.6.1 代谢控制分析的基本概念	32
2.6.2 线性两步酶反应的分析	34
重点内容提示	37
习题	37

3 固定化酶反应过程动力学 / 40

3.1 固定化酶及其催化特性	40
3.1.1 酶的固定化方法	40
3.1.2 固定化酶的催化特性与影响因素	43
3.2 外扩散对反应速率的限制	45
3.2.1 表观反应速率及其控制	45
3.2.2 外扩散有效因子的求取	46
3.2.3 外扩散对受抑制反应的速率限制	49
3.3 内扩散对反应速率的限制	50
3.3.1 颗粒内的浓度分布	50
3.3.2 内扩散有效因子和表观反应速率	54
3.3.3 内扩散对受抑制反应的速率限制	59
3.3.4 内扩散对颗粒内 pH 梯度的影响	61
3.4 内外扩散同时存在时的反应速率	63
3.5 固定化酶的表现稳定性	64
3.6 动力学和传质参数的测定	66
3.6.1 本征动力学参数的测定	66
3.6.2 传递系数和有效扩散系数的测定	68
重点内容提示	69
习题	69

4 细胞反应动力学 / 72

4.1 概述	72
4.1.1 细胞反应的基本特性	72
4.1.2 细胞反应的速率表示	73
4.1.3 动力学模型分类	74
4.2 化学计量学	74
4.2.1 化学计量方程	74
4.2.2 得率系数	76
4.2.3 底物消耗的质量衡算	79
4.2.4 黑箱计量模型的一般形式	80
4.2.5 细胞反应热	82
4.3 非结构生长模型	83
4.3.1 基本生长过程	83
4.3.2 Monod 方程	84

4.3.3	其他非结构的生长模型	87
4.3.4	受抑制的生长模型	88
4.3.5	环境因素对生长的影响	91
4.3.6	细胞死亡动力学	95
4.4	产物生成动力学	96
4.4.1	产物生成的非结构模型	96
4.4.2	产物生成过程的机制分析	99
4.5	结构模型	102
4.5.1	动力学模型的一般结构	102
4.5.2	分室生长模型	104
4.5.3	控制模型	106
4.5.4	形态结构模型	108
4.5.5	重组细胞生长模型	110
4.6	代谢反应的通量分析模型	112
4.6.1	基本概念与方法	112
4.6.2	简单网络的代谢通量分析	114
4.6.3	代谢网络速率模型的一般矩阵形式	115
	重点内容提示	118
	习题	118

5 生物反应器的操作特性 / 121

5.1	分批操作	121
5.1.1	分批操作的特点	121
5.1.2	分批操作的反应时间	121
5.1.3	反应器有效体积的计算	126
5.2	连续操作	126
5.2.1	连续操作的特点	126
5.2.2	连续操作的酶反应	127
5.2.3	单级 CSTR 中的连续培养	131
5.2.4	基于单级 CSTR 的连续培养优化设计	135
5.3	半分批操作	142
5.3.1	半分批操作概论	142
5.3.2	补料分批培养的操作模型	145
5.4	补料分批操作的最优化	152
5.4.1	补料分批操作优化概论	152
5.4.2	优化问题的表示与求解方法	154
5.4.3	细胞生物质生成过程的优化	158
5.4.4	产物生成过程的优化	161
5.5	连续培养过程的动态特性	163
5.5.1	CSTR 连续培养的稳定性	163
5.5.2	CSTR 连续培养的瞬态响应动力学	165

5.6 反应-分离耦合过程	167
5.6.1 膜透析培养过程	168
5.6.2 萃取发酵过程	170
重点内容提示	171
习题	171

6 生物反应器的物理过程特性 / 174

6.1 流体力学	174
6.1.1 反应介质的流变特性	174
6.1.2 反应器中的流体剪切作用	177
6.2 气液传质过程特性	183
6.2.1 氧传递的基本过程与速率方程	183
6.2.2 氧传递速率的影响因素	186
6.2.3 体积氧传递系数的计算	189
6.2.4 反应器操作时的氧传递过程分析	191
6.2.5 体积氧传递系数的测定	194
6.3 传热过程基本原理	195
6.3.1 反应过程的传热	195
6.3.2 灭菌过程的传热	197
6.4 反应器的混合特性	200
6.4.1 混合的概念	200
6.4.2 宏观混合模型	201
6.4.3 反应器的混合性能分析	205
6.5 生物反应器的放大	210
6.5.1 放大原理与方法	210
6.5.2 基于过程机制分析的放大研究	213
重点内容提示	219
习题	219

7 生物反应器的设计 / 221

7.1 设计要求与内容	221
7.2 通气式机械搅拌反应器	222
7.2.1 反应器结构与操作参数	222
7.2.2 搅拌功率计算	226
7.2.3 放大计算	227
7.3 气流搅拌塔式反应器	229
7.3.1 鼓泡塔反应器	230
7.3.2 气升式反应器	231
7.4 固定床和流化床反应器	234
7.4.1 填充床反应器	235

7.4.2 滴流床反应器	236
7.4.3 流化床反应器	237
7.5 膜生物反应器	238
7.5.1 膜生物反应器概述	238
7.5.2 膜生物反应器的设计	240
7.6 动物细胞培养反应器	241
7.6.1 动物细胞培养反应器概述	241
7.6.2 基于机械搅拌的反应器设计	242
7.6.3 基于气流搅拌的反应器设计	247
7.6.4 中空纤维细胞培养反应器	247
7.6.5 固定化动物细胞培养反应器	248
7.7 植物细胞培养反应器	250
7.7.1 植物细胞培养反应器概述	250
7.7.2 反应器类型	251
重点内容提示	253
习题	253

8 生物反应过程技术 / 255

8.1 非水相酶催化反应过程	255
8.1.1 非水介质与酶的制备方法	255
8.1.2 影响非水相酶催化反应的因素	257
8.1.3 酶的种类及其催化反应过程	261
8.2 动物细胞培养过程	265
8.2.1 动物细胞的种类与特点	265
8.2.2 培养过程的影响因素	266
8.2.3 基本代谢过程特性	268
8.2.4 培养过程的类型	269
8.3 高通量生物反应器技术	270
8.3.1 高通量技术与微型生物反应器	270
8.3.2 微型生物反应器主要类型	271
8.3.3 微流控生物反应器	274
8.3.4 微型生物反应器在缩小-放大研究中的应用	278
重点内容提示	278

部分习题参考答案 / 279

参考文献 / 282

绪 论

1.1 生物反应工程概论

1.1.1 生物反应工程的对象与优化目标

生物技术是指应用生物学原理,利用有活性生物体系统的作用或对生物体系统进行遗传操作,进行新技术发明或生物技术产品生产,以促进人类健康和改善生活质量的一类技术。其中,将游离酶或固定化酶、微生物细胞、动物细胞和植物细胞用作生物催化剂,应用化学工程技术,进行抗生素、氨基酸、有机酸、酶制剂、具有治疗性作用的工程蛋白质等产品制造的过程,称为生物过程工程。生物过程工程是生物技术最重要的发展领域之一。一般生物技术产品生产过程如图 1-1 所示。

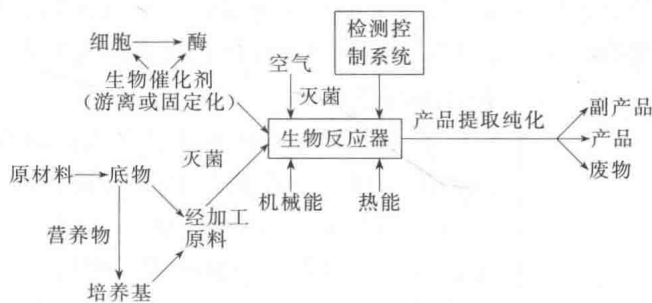


图 1-1 一般生物技术产品生产过程的示意图

一般生物技术产品生产过程包括原材料预处理、生物催化剂的制备、生物反应器进行生物反应、产品的分离与纯化四个步骤。其中,生物反应器操作之前的步骤称为上游过程,对反应物系进行产物分离和纯化的步骤称为下游步骤。在整个过程中,生物反应器操作主要通过为生物催化剂提供适宜的反应环境而达到反应的目的。反应器的结构、操作方式和反应条件对原料的转化率、产品的生产能力、生产成本、下游纯化产品质量等有密切的关系,因此通常认为生物反应过程是整个生物加工过程的核心。

生物反应工程学是在研究生物反应器设计与操作过程中发展起来的一门学科。20 世纪 40 年代,在青霉素的工业发酵过程开发中,首次采用了深层培养技术,并且建立了无菌技

术和高效的通气和搅拌方式的供氧技术，使青霉素的产量大幅度增加，过程成本急剧下降。从此生物反应器的概念得以明确，其基本的操作手段和性能的研究得到充分的重视，高效能的各类生物反应器类型及相关技术得到研究与开发，由此获得了大量的工业生产、实验研究和基础理论研究等各方面的成果，生物反应工程学科得到不断的发展和完善。

生物反应工程的研究对象是以工业规模进行的生物反应过程，它的目标是实现生物反应过程的优化，确定反应器的最佳设计、最优反应条件和对反应器的高效控制。因此，优化过程涉及优化目标确定、约束条件判别和决策变量选择等问题。对生物反应过程，主要考虑下述三个优化指标：

(1) **产物体积生产速率 (volumetric productivity)** 即单位时间、单位反应器有效体积的目标产物生成量， $\text{kg}/(\text{m}^3 \cdot \text{s})$ 或 $\text{mol}/(\text{m}^3 \cdot \text{s})$ 。它表示反应器的生产能力。

由于生物反应相对化学反应产物生成速率较慢，为达到一定的产量，需要的反应时间较长或反应器体积较大，为此建立速率上的优化目标，有利于在时间和空间上的优化过程。因此，产物体积生产速率也称为空时产率 (space time yield, S. T. Y)。对空时产率较大的过程，由于所需的反应器体积较小，或反应时间较短，反应器的设备投资费用和操作费用较小。

(2) **产物浓度** 各种工业过程对产物浓度有各种表示方法，例如单位液体体积的活性或滴度 (titer) 等。目标产物浓度一方面与操作周期时间内的反应器生产能力有关，在一定反应时间内，产物浓度越高，反应器生产能力越大；另一方面，产物浓度也是下游纯化过程所要求的质量指标。下游过程一般要求反应液中的产物浓度越高越好。产物浓度既影响分离和纯化工艺过程及其操作成本，也与环境保护、能源消耗有密切的关系。因此，在生物过程开发过程中，通常把生物反应过程和下游过程相联系，考虑整个过程的合理性。

(3) **产物对关键底物的得率系数** 若计算消耗底物 S 质量下的产物 P 的生成质量，定义得率系数 Y_{PS} ，可用其评估各种底物在反应过程中转化为细胞和代谢产物的潜力。如果将某个复杂的生物反应认作为由某一关键底物转化为目标产物的简单反应，并认为由底物转化为各种副产物的所有反应为副反应，则对于酶反应过程，得率系数 Y_{PS} 表示产物对底物的收率和选择性；而对于细胞反应，它既表示收率和选择性，也表示对形成目标产物的代谢途径的迁移程度。

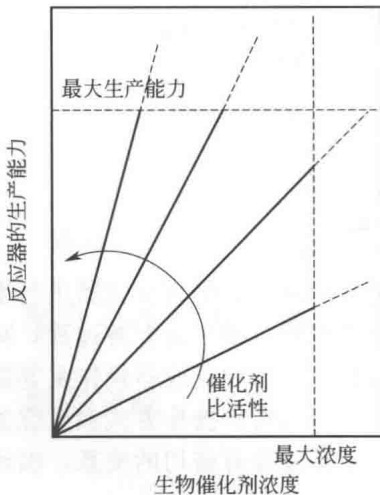


图 1-2 生物反应器的生产能力与限制条件

对上述指标，在各种过程优化时有不同的侧重。对反应液为大体积、产物是低价值的过程 (high-volume low-value products)，例如乙醇、乳酸、工业酶制剂和单细胞蛋白等生产过程，一般必须考虑这三项指标，原因是此类过程的工程可行性对过程的经济性起关键的作用。而对产物为小体积和高价值的过程 (low-volume high-value products)，例如由重组菌分泌至培养液的治疗性蛋白质的过程，通常不太考虑产物体积生产速率和产物得率，而一般考虑产品质量和纯化产物是否符合药检规定的问题。由于该类产物的下游纯化过程占总成本的 90% 以上，因此主要考虑产物的浓度。

一般生物反应过程的操作性能实际受到各种因素的约束，它既受反应器物理条件的限制，又受可能达到的最大生物催化剂浓度和活性的限制，如图 1-2 所示。物理条件

的约束表现常见的有：细胞形态变化和培养基有关介质的黏度会影响反应器的通气和搅拌效果；反应器中的流体剪切力较大时，会造成对剪切力有敏感性的动物细胞的损伤与死亡；在重组菌高密度培养时，培养系统热量释放速率较大，存在反应器传热限制问题；与细胞生长和产物生成速率与氧传递速率密切相关的过程，反应器的氧传递效率往往是其生产能力的主要限制。如表 1-1 所示，一方面细胞有生理学和催化活性的限度，另一方面生物反应器存在如表中所述的相关物理参数的限制，因此，生物反应过程的优化是一个复杂性较高、难度较大的有约束条件的过程优化问题。

表 1-1 细胞及其培养过程的基本特性

细胞种类	细菌	酵母和霉菌	植物细胞	动物细胞
细胞壁	有	有	有	无
平均尺寸/ μm	5	5~100	100	10~20
倍增时间/h	0.5~10	0.5~10	10~60	10~50
最大剪切力/ (N/m^2)	$10^7\sim 10^8$	8×10^7	2×10^6	0.005~500
氧的需求/ $[\text{mol O}_2/(\text{个}\cdot\text{h})]$	$(0.3\sim 1.2)\times 10^{-15}$	$(0.3\sim 1.2)\times 10^{-15}$	10^{-12}	$(0.6\sim 2)\times 10^{-13}$
最大细胞密度/ $(\text{个}/\text{mL})$	$10^{10}\sim 10^{12}$	$10^{10}\sim 10^{12}$	10^5	10^6
最大氧传递速率/ $[\text{kgO}_2/(\text{m}^3\cdot\text{h})]$	20	20	1.5×10^{-3}	3×10^{-3}

1.1.2 生物反应工程研究内容

生物反应过程的开发与设计，一般解决两方面的问题：首先是建立生物反应过程动力学；其次是选择和设计生物反应器，实现过程的优化与放大。

1.1.2.1 生物反应过程动力学

生物反应过程动力学是指生物反应器操作时所表现的系统变量和参数的变化规律。由于生物反应过程的复杂性，对它的研究实际涉及各种层次的过程分析。若将整个生物反应过程分解为不受流体流动、质量和热量传递过程影响的生物化学过程和包含这些过程的物理过程，则可定义两种动力学概念。一是本征动力学，又称微观动力学，它是指在没有物理过程因素影响时的生物反应固有速率规律。本征动力学速率与生物催化剂的特性有关，主要受到生物催化剂和反应组分浓度、温度和 pH 等因素的影响，与传递因素无关。二是宏观动力学，又称过程动力学或反应器动力学。它是指在反应器操作时可观测到的总反应速率及其与影响因素的关系。它的影响因素既包括影响本征动力学速率的因素，也包括与反应器类型和操作方式有关的物理过程因素。对本征动力学的研究是为宏观动力学的研究提供理论基础，而对宏观动力学的研究是生物反应工程研究的核心。对宏观动力学研究的目的是判别各种工程因素的影响作用与程度，并根据这些影响是否有利的研究结论，确定消除或加强这些影响的反应器设计方法和工艺条件。

生物反应过程既包括以游离酶或固定化酶作为催化剂的酶催化反应过程，也包括利用微生物、动物和植物细胞代谢活性的细胞反应过程。由于生物催化剂的种类繁多，反应机理较难确定，因此与化学反应动力学相比，对生物反应的动力学研究不存在简单的处理方法。为此，在研究生物反应动力学时，一般从各种不同的角度和应用目的，有各种动力学研究方法，建立了各种类型和复杂度的动力学模型。

1.1.2.2 生物反应器的设计、优化与放大

生物反应器的操作与设计涉及反应器类型、操作方式和操作条件这三个基本概念。反应

器类型是根据各种分类方法所确定的。在生物反应器设计上的反应器类型，主要指由一定机械结构和流体力学特征所确定的类型，它的物料混合性能是反应器选型的主要依据。操作方式是指反应器物料加入和流出的方式。由不同的反应器类型和操作方式的组合设计，可得出反应器中不同的浓度和温度等参数分布。操作条件是指温度、浓度、通气速率、搅拌转速、流动线速度、催化剂颗粒大小等工艺参数的大小。对反应器类型和操作方式，在本章的下一节中继续讨论。

生物反应器的设计内容包括：反应器类型或结构变量的确定，操作方式的选择，以及反应器容量和几何尺寸的确定。

反应器类型和操作方式一般根据生物催化剂的特性、物料的性质和工艺要求而确定。选择不同的反应器类型和操作方式，就有不同的传递特性、流动与混合特性，也就在本质上决定了工程因素对宏观动力学和反应结果的影响作用。

反应器容量和几何尺寸的确定，是根据有关计量学衡算式和反应动力学速率方程，在工厂生产能力所规定的条件下，确定工厂的反应器总容量、单台反应器的有效体积和尺寸、反应器的台数。

生物反应器的优化，也就是生物反应过程的优化，有设计优化和操作优化两种类型。设计优化是指在设计条件的约束下确定最优的反应器有效体积、尺寸和操作条件。操作优化是指在现有反应器配置的条件下，通过改变反应器操作工艺，使反应器在最优状态下运行。通常，设计优化的目标是达到反应器有效体积最小，而操作优化是使反应时间最短。

生物反应过程的优化，一般采用反应器类型、操作方式和操作条件这三大优化变量。在确定这些变量有关的最优设计与操作方案时，一方面要求掌握过程的基本特征及其反应要求，另一方面是要熟悉和掌握各种反应器的类型及其基本特征，例如它的反应介质的流变性质、基本流型、反应器内的混合状态、传质和传热等基本传递特性。

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运行的技术。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反应器中生物催化剂所处优化环境成功转移到工业反应器中去。为此，生物反应器放大技术的研究，通常将重点放在反应器的流体力学和混合性能与放大尺寸之间的关系这个核心问题的研究上；此外，放大过程中传质和传热等方面约束条件的改变等问题也始终是反应器放大中的重要研究课题。

1.1.3 生物反应工程研究方法

生物反应工程的研究方法有定性分析法和定量分析法两种。定性分析法实际是因素分析法，定量分析法主要用数学模型法。

数学模型法应用数学语言来描述过程中各个变量之间的关系。在对过程模型化时，一般根据应用的目的建立经验模型、半经验模型和理论模型。经验模型是在不了解或不考虑过程机理的情况下，为将一定条件下的实验数据进行关联所得的模型。半经验模型是在对过程机理有一定了解的基础上，结合实验数据所建立的模型。理论模型是对过程进行机理分析而建立的模型。

数学模型法在生物反应工程研究中的作用是：预测转化率和产物体积生成速率等反应结果；估算可能重要但尚未知或被忽略的变量和参数及其数值；模型的模拟运算结果用作过程优化的参考与依据；帮助理解反应过程的机理；将各种情况下得出的研究

结果一般化。

基于数学模型法的一般原理，著名生物反应过程研究学者 Moser (1988) 总结了生物反应过程研究的工作原理。其要点如下：

(1) **简化原理** 对复杂的生物反应体系，在不损失基本信息的前提下，简化为少数最重要的几个子系统，并由若干个关键变量表示。对复杂的生物反应动力学现象，不但要充分研究它的机理，而且还要将过程简化，用表观动力学模型描述。对细胞反应，甚至还可使用只考虑系统输入与输出的黑箱模型，或者对过程有一定程度机制分析的灰箱模型。

(2) **量化研究** 在过程变量确定后，变量的量化数据研究是建立数学模型的必要条件。这种研究的有效性依赖于过程变量相关数据的采集、测量方法的有效性以及数据分析的方法。

(3) **过程分离原理** 在过程研究时，采用精心设计的实验方法，将整个过程分离为相互不影响生物化学过程和物理过程，由此对过程进行量化的数学分析。

(4) **数学模型的建立** 对上述各分离的过程现象和实验数据作综合分析，建立过程的数学模型，并使用所得的模型对过程进行思考与研究。

数学模型法虽然在生物反应过程上已成为一种成熟的研究工具，但是由于生物反应过程的复杂性，它也有应用上的局限性。有些过程的边界条件不易确定，需要在各种操作条件下考察过程的特性变化，确认模型的使用范围。对有些模型，在数学上有求解困难，需要寻求高效的数学工具和软件帮助。

1.2 生物反应器简介

1.2.1 反应器类型

对生物反应器可从各个角度区分出以下所列的主要类型：

① 根据反应器的几何形状和机械结构特征，可将其分为罐式（釜式）、管式、塔式、膜式等类型。罐式反应器的高径比较小（一般为 1~3）；管式反应器长径比较大（一般大于 30）；塔式反应器的高径比介于罐式和管式之间（一般为 2~5）；膜式反应器一般是通过膜组件与各种反应器组成反应器系统，膜组件在其中起将生物催化剂与反应液分离的作用。

由于这种根据几何形状和结构特征的分类考虑了生物反应器的流体力学和混合特性，因此是反应器设计中使用的一种主要选型依据。

② 根据反应器的操作方式，可将其分为分批操作、连续操作和半分批操作式反应器。

由于操作方式是过程优化的主要变量，用此变量可以从生物反应动力学的基本特性出发对过程优化，因此这种分类方法有其合理性。

③ 根据反应器内物料混合方式的不同，可将其分为机械搅拌式、气流搅拌式和液体环流式。机械搅拌式和气流搅拌式分别以机械搅拌和压缩空气为动力实现物料的混合。这类反应器中较典型的有通气式机械搅拌微生物发酵罐、采用气流搅拌的鼓泡塔反应器和环流反应器（如图 1-3 所示）。环流反应器也称为气升式反应器。环流反应器通过在反应器内部或外

部设置导流管,使液体在反应器内循环和与其他物料混合。也有的环流反应器在液体循环流道上装有循环泵,以加强循环强度。

④ 根据反应器中生物催化剂和反应物系的相态来分,则有均相反应器和非均相反应器。

对于细胞反应,反应器中存在可认为是呈固态的细胞、液体和通入的气体,故常用的通气式机械搅拌反应器、进行气-液两相接触的鼓泡塔反应器和环流反应器均为气-液-固三相反应器。对于反应物系仅为液体和游离酶组成的酶反应,其反应器即为均相反应器。对于固定化生物催化剂所催化的酶反应,一般采用固定床反应器。固定床反应器包括填充床反应器和滴流床反应器,它们的特征是固态生物催化剂静止堆放于床层中,反应物料相对于固体流动。填充床反应器可实现反应液体与固态生物催化剂的接触,因此它属于液-固两相反应器;而对于滴流床反应器,在固态生物催化剂表面可实现

液-固两相或气-液-固三相介入的反应,因此它既可用于两相,也可用于三相反应体系。流化床反应器通过气体或液体的流动将固态催化剂颗粒悬浮在液体中,它的相态可为两相,也可为三相。

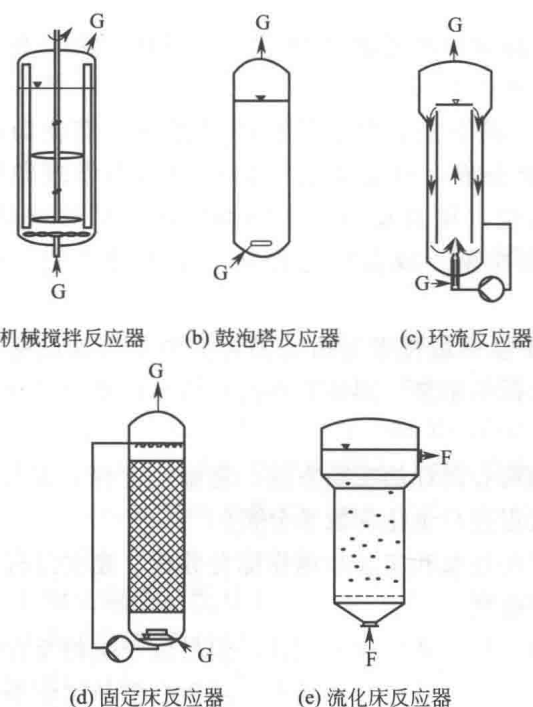


图 1-3 常用的生物反应器类型

G—气体; F—底物溶液

⑤ 根据所用生物催化剂的不同,生物反应器可分为酶反应器和细胞反应器两大类。

酶反应器有以液相中游离的酶作催化剂的均相酶反应器,以固定化酶为催化剂的填充床和流化床反应器,或装有截留酶分子的膜组件的膜式酶反应器。

根据细胞的类型,细胞反应器可分为微生物反应器、动物细胞培养反应器、植物细胞培养反应器。微生物反应器的主要类型有上述的通气式机械搅拌反应器、鼓泡塔和环流反应器等。动物细胞培养反应器典型的有无泡通气搅拌反应器、笼式通气搅拌反应器。它们的共同特征是采用各种将气泡和细胞隔离的技术,以避免气泡与细胞的接触所产生的流体剪切力对细胞造成的损伤。

1.2.2 操作方式

对生物反应器的操作方式,总体上可区分为分批操作、连续操作和半分批操作三大类。

(1) 分批操作 也称为间歇操作。以这种方式操作时,一般将反应物一次性投入反应器,加入酶,或接入细胞种子液,在适当的操作条件下反应一定时间后,将反应液全部排出进行处理。

分批操作的反应器内外除气体之外基本没有物料交换,反应器近似是封闭的系统,反应器内物系的组成仅随时间而变化,整个过程呈非稳定状态。

(2) 连续操作 是一边不断向反应器供给反应物,一边连续排除反应产物的操作方式。

连续操作中反应器操作条件、系统状态处于稳定态，反应器内每一部位的状态变量和参数均不随时间发生变化。

(3) 半分批操作 半分批操作 (semi-batch operation) 也称为半间歇操作或半连续操作。它是上述两种方式的结合。反应过程中，始终进行连续性或间断性的加料，在反应结束时排出反应物。半分批操作也有在反应时间内间断性排料的情况。因此，对于细胞反应，这种方式有补料分批培养、反复分批培养和反复补料分批培养等形式。

严格地说，各种半分批操作形式的反应器操作状态一般处于非稳定态，但是在一定补料方式下可达到拟稳态。因此，在细胞反应上通过利用这种方式的灵活性，严格控制关键组分的加料和出料速率，可解决底物或产物浓度对细胞生长和产物生成的抑制等问题，实现对代谢反应的有效调控。半分批操作兼有分批操作和连续操作的长处，在生物反应过程中也是采用较多的操作方式。

另外应当注意，由于不少微生物发酵和细胞培养过程是需氧培养过程，在整个过程中不断以通空气或纯氧的方式对反应器供氧，从这个意义上看，通气过程有连续过程的性质。但是，通常在操作方式的分类上对氧的连续供应不加限定，主要按培养基加入和反应物的出料方式对过程进行操作类型的区分。

1.2.3 理想生物反应器模型

在化学反应工程上，根据化学反应器的类型和操作方式的类型，理论上概括出几种理想反应器模型。生物反应工程仍然沿用这些模型。

在建立理想生物反应器模型时，可以假定反应器中物料的相态为单一状态，主要指液态，也可以是气态。这样，对实际工业反应器中的流型，就可由这些模型的组合模型来描述；而对多相态的流动状况，就通过分别考察每个相态中的流动情况分析。

主要有以下几种基本生物反应器模型：

1.2.3.1 理想间歇反应器

理想间歇反应器 (batch stirred tank reactor, BSTR) 采用分批操作方式，以机械搅拌使反应器内物料达到完全混合状态，所有流体微元在反应器中都有相同的停留时间。

如图 1-4 所示，可设它的进料流量 F_{in} 和出料流量 F_{out} 均等于零。将反应器内物料中底物 S 的浓度表示为 c_S ，对底物 S 作质量衡算。

根据通用的质量衡算方程：

$$\text{累积量} = \text{输入量} - \text{输出量} \pm \text{反应量} \quad (1-1)$$

可得到：

$$\frac{d(V_R c_S)}{dt} = F_{in} c_{S,in} - F_{out} c_{S,out} - V_R r_S \quad (1-2)$$

式中， V_R 为反应器有效体积，L； t 为反应时间，h； r_S 为底物消耗的体积速率， $g/(L \cdot h)$ ，它的数值定义为正值； $c_{S,in}$ 和 $c_{S,out}$ 分别为加料和出料中底物 S 的浓度。

反应器有效体积是指反应物料在反应器中所占的体积，它与单位生产时间所处理的物料

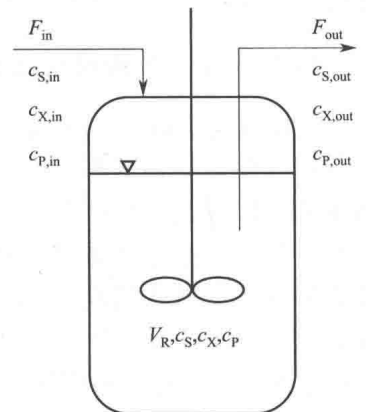


图 1-4 全混流反应器的物料衡算