

评论

当前生化工程的主攻方向和有关建议

俞俊棠

(华东化工学院, 上海)

生物工程是一门运用化学工程的原理和方法解决生物工程开发过程中有关特殊工程技术问题的学科。

那么今后生物工程应如何发展, 1984年2月在印度新德里召开的第七届国际生物工程学术讨论会上, 生物工程创始人之一、美国弗吉尼亚州大学的 E.L.Gaden 教授认为: 应是适应正在兴起的现代生物技术生产过程的开发和提高现有生产过程的水平, 当前生化工程的具体主攻方向是新的生物反应器的开发; 新型分离方法的开发; 各种描述生物反应过程的模型的建立以及生产过程的控制这四个方面的。

现简述如下。

(一) 新的生物反应器的开发

生物反应器是借助活细胞或酶为催化剂进行生物产品生产的关键设备, 它应为细胞或酶提供适当的环境以达到细胞增殖或进行生化反应的目的。反应器的结构、操作方式和操作条件对产品的质量、收率(转化率)和能耗有着密切的关系。

目前生物反应器的发展趋势大致为:

1. 多样化: 生物反应器从其用途上讲, 可分为活细胞反应器(即发酵罐)、细胞或组织培养设备、游离酶及固定化酶(细胞)反应器、污水处理设备(好气或厌气的)等; 从混和方式上讲, 可分机械搅拌式、循环泵式和空气鼓泡式三大类; 从操作方式讲, 又可分分批、连续、半连

续、部分回流等方式; 从流体流动状态上讲, 除了分批操作外, 有接近全混流单罐或多罐的连续搅拌釜式反应器(CSTR), 也有接近活塞式(PFR)的单管、列管、固定床和流化床等型式; 从菌体或酶在反应器中的运动情况讲, 可分游离悬浮、固定于惰性介质、逗留与不逗留等方式。从原则上讲, 反应器的结构型式和操作方式应随活细胞和酶的性质以及基质和产物的性质而有所不同。但实际上在大多情况下, 结构上的不足可用操作条件来弥补。在特殊情况下, 如遇到不能经受强烈机械剪切的菌体、动植物组织、固定化生物催化剂、培养液粘度很大、摄氧率很高等情况时, 就要设计特殊的生物反应器。

最常用的生物反应器是釜式搅拌罐, 在需要通氧的情况(好气发酵或酶反应)时, 还应加以通气装置。人们对传统的带有通气搅拌装置的生物反应器的性能已作了大量研究工作, 得出了很多有关操作变量(如搅拌器功率或转速、通气速度等)、物性变量(液体扩散系数、粘度等)与氧传递系数之间的关联式, 但这些关联式一般是在非发酵情况下, 以小型设备得出的, 不能满意地用于实际发酵情况或用于设备放大。传统的通气搅拌罐消耗能量较大, 在粘度较大的培养液中气-液间的接触不良, 因此出现了许多新型结构的生物反应器。例如: 为了加强反应器中的液体翻动和改善气-液的接触, 可在反

反应器内装上拉力筒或用外循环管；为了节约能源，发现了自吸式、喷射式、气升式、筛板塔式等反应器。所谓自吸式是通过搅拌器在旋转时产生的负压将外界空气吸入反应器，因而不需要另外通入压缩空气，而喷射式是靠机械泵把反应器中的液体抽出并通过一喷射器将外界空气吸入并和液体相混和后返回反应器，至于气升式和筛板塔式是借压缩空气为动力的无机械搅拌装置的反应器。为了减少产物对反应的抑制可借渗透膜、吸附剂或真空等方法排除部分产物，以利反应的进行。

2. 大型化：为了增加产量，减少单位产品的成本和提高劳动生产率，随着生产中防止污染的技术及反应器放大技术的进步，国外的生物反应器向大型化方向发展。以带搅拌的发酵罐而言，生产抗生素的可大至 400m^3 ，生产谷氨酸的可大至 500m^3 ，而生产单细胞蛋白的气升式发酵罐则可大至 4000m^3 ，生产丙酮、丁醇的球形嫌气发酵罐也可大至 4000m^3 ，污水生物处理的装置有大至 20000m^3 左右的，至于用固定化活细胞生产酒精的反应器也有大至 20m^3 的。我国生产抗生素的最大发酵罐为 100m^3 ，生产谷氨酸及柠檬酸的为 150m^3 而多数发酵罐是在 50m^3 以下的，超大型的气升式发酵罐目前还没有，我国至今所以还没有更大的发酵罐的原因是多方面的，从技术角度看主要是目前我国发酵生产中的染菌是个障碍，再是放大技术尚需进一步探索。

生物反应器的放大是一项十分复杂但又十分实用的技术，它既有很多理论问题，又有很多经验问题。从学术角度讲，反应器的放大涉及反应机理、反应动力学、流体力学、流变学、传递原理、反应工程、材料力学以及机械工程等内容；从实践角度讲，人们常把某些与反应器操作条

件有关的变量作为放大准则来处理反应器的放大，如要求生产设备与中试设备具有相同的单位液体体积所消耗的功率值，或要求具有相同的通气线速度。可以作为放大准则的还可能有液体翻动量、环流时间、混和时间、搅拌器叶端速度、氧传递系数等，应当指出，上述各种放大准则是相互矛盾的，几何相似而大小不同的反应器不能同时满足多项准则提出的指标。如当用等体积功率为准则放大时，大反应器的搅拌转速就必然小于小反应器，但搅拌器的叶端速度却大于小反应器，单位体积的液体翻动量也不如小反应器。因此我们不能要求大小不同的反应器各种指标都一致，只能选择一种主要的、合理的准则为放大基准。常用的准则是单位液体功率值或氧传递系数值相同。看来，合理的放大，应该是理论分析和实践经验的结合。

3. 高度仪表化：由于生物反应的复杂性以及反应环境以及某些关键性中间产物浓度对反应的高度敏感性，及时地对生物反应过程中各个关键参数进行检测及对过程进行调控是生产中的一个迫切需要解决的问题。为此对生物反应过程中各种传感器的研制及对过程进行调控是生物产品生产中的一个重要课题。由于生物生产一般在无菌情况下进行，这对传感器及控制执行元件的研制及应用带来一定困难。

用于生物产品生产的传感器有温度、罐压、搅拌转速、气体和液体流量、pH、溶解氧、液面高度、搅拌功率、排气 O_2 及 CO_2 、流体重量、液体浊度、液体粘度、氧化还原电位、溶解 CO_2 、葡萄糖、氨氮等，正在进行研究的有各种有关生化参数如 DNA、NAD、ATP 及某些关键性酶的传感器和各种产物如青霉素、谷氨酸等传感器。若将上述一次参数的信息输入计算机则可通过数据处理获得有用的二次参数值，如呼

吸商、摄氧率（氧消耗率）、氧传递系数、比生长速率、产物的得率系数等。也可以借助计算机通过碳平衡求出菌的浓度。

（二）新型分离方法的开发

在生物产品的分离技术方面，除了有常规的沉淀法、吸附法、离子交换法、萃取法等外，近年来为了适应新的生物工程产品及节能的需要，出现了超滤、反渗透、电渗析、凝胶过滤、凝胶电泳、离子交换层析、亲和层析、等电点聚焦、区带离心分离、超临界萃取等新分离技术。在分离设备上则有各种高效和处理量大的细胞破碎机，多管过滤器、超滤和反渗透装置、离心液-固分离机和沉降机、离心液-液分离机、离心萃取机、区带离心分离机、离心薄膜浓缩机、微波干燥器等。生物产品的提取过程中既可采用高度仪表化也可借计算机进行优化操作。

为了减少生产中的工序，提高收率和减少生产中产品与外界环境的接触，新的分离设备还向一机多能方向发展。如一种叫对流萃取倾析机（Counter-Current Extraction Decanter）的设备可将过滤、萃取和分离三个工序在一个设备中完成，即可将带菌体的培养液和新鲜溶媒分别打入机器，在机内同时进行液-液萃取和液-液-固分离，出口处分别是萃取液和萃余液加废菌体。还有的设备把晶体过滤和干燥两过程在该设备中先后完成，省去了湿晶体卸料这一工序。

（三）各种描述生物反应过程的模型的建立

在酶动力学、发酵动力学和生化反应工程的研究基础上建立有关描述生物过程的数学模型对生化反应器的设计、放大、生产控制、计算机应用会带来直接的好处。酶动力学包括固定化酶动力学的研究以及

有关反应工程方面的研究，一般说和化学催化反应的很相似，相对讲，遇到的困难较少。与此相反，发酵过程反应复杂，基质组分又很多，组分和环境参数的测定又较困难，因此发酵动力学的研究远未达到比较完满的程度。目前有关发酵过程数学模型基本上是在逻辑推理和物料衡算的基础上建立起来的，也有是根据生产实践的经验建立的。要使生产过程达到高产量、低消耗以至达到动态优化，数学模型的建立是不可缺少的，为此目前世界各国都在大力开展这方面的研究。

（四）生产过程的控制

生物产品生产过程中的调控可以凭借经验进行人工控制，也可以通过控制仪表或微型计算机进行给定值或相关控制，也可以进行程序控制，国外大多数工厂均用电动或气动控制仪表及执行元件对温度、压力、流量、pH及溶氧等参数进行给定值控制或程序控制，也有少数工厂以计算机代替常规仪表巡回检测各有关参数，并对一次参数进行数据处理，进而获得二次参数和进行有关控制。

生物反应过程虽然十分复杂，但人们还是可以在适当简化的基础上，将过程进行数学模型化。数学模型应包括过程中关键性操作变量与参数变量的效果。在此模型基础上通过对过程动态学的研究和过程优化计算可得出过程优化控制模型，若通过计算机可实现过程的在线优化控制。在实践中可采用微机作数据采集，小型机或大型机进行优化计算和在线控制。目前国外已有对酵母、谷氨酸、青霉素等产品进行在线优化控制的报道和实施。国内有工厂也开始用计算机来控制发酵生产。

这里再就生物工程范围内如何开展工作以适应我国生物工程的发展，谈些不成熟的意见。众所周知，我国是世界上最

早掌握酿造技术的国家之一，有着丰富的实践经验。但直到解放后，我国生物产品的生产才不断发展起来，在一定程度上满足了国内的需要，并有适量出口，在国民经济上开始占有一定地位。在这些产业的开发过程中，我国化学工程工作者也曾作出了应有的贡献，有关生化工程的研究工作也正在一些研究单位和大学中进行。一些高等学校还设立了“生物化工”、“发酵工程”等专业。但与国外先进水平相比，我国生物工程的研究和生产还是较落后的，较突出的是创新能力不强，技术水平不高，装备情况落后，从事这方面研究开发的人才还不多。

中共中央《关于经济体制改革的决定》中指出：“正在世界范围兴起的新技术革命，对我国经济的发展是一种新的机遇和挑战”，我们必须迎接这个挑战。为此提出以下几点建议：

1. 与生物学方面的研究者密切协作，开发一些具有战略意义的生物工程新产品；目前生物工程产品的开发对象主要集中于药物，但一些有远见的学者认为生物工程技术未来的潜力是对于农业和化工产品的生产的改造方面。美国 Citus 公司正在研究以葡萄糖、氢和乙烯（或丙烯）为原料，用酶反应方法生产果糖和乙二醇（或丙二醇），计划在1990年投产。对于

这样的产品，我们也应组织力量来攻关。此外如何利用我国的多余粮食资源和丰富的农副产品下脚料，包括纤维素也是十分重要的研究课题。

2. 协助国内一些实验室将已有实验室成果进行工程开发；目前国内一些实验室已在某些生物工程新产品（如胰岛素、干扰素、乙型肝炎表面抗原疫苗、单克隆抗体等）的研究上有一定突破，最好能吸收一些化工方面的同志一起参加研究，以早日打通工艺路线，进行工程开发，达到早日投产的目的。为此希望国家生物工程开发中心能统一协调，组织协作。

3. 开展某些生化工程的基础研究工作；这方面工作也是十分必要的，可开展的课题也很多。诸如：各种生物反应器的性能和放大规律的研究、新型分离技术的研究、酶及发酵动力学的研究、生化反应过程优化控制理论的研究等。在这方面全国最好设有1、2个点。

4. 工艺路线要靠各种生产设备来实现；生产设备的优劣与生产成本、原料及能量的消耗、产品的质量关系十分密切，因此必须组织力量进行攻关。希望部分搞化工机械的研究和生产单位能转到生物工程设备上。

5. 注意现有人才的适当转行和新的专门人才的培养。