

生物工程基础

第三章 细胞反应动力学

本章主要内容

- 生物反应过程特点和计量学
- 生物反应过程的得率计算
- 生长动力学
- 底物消耗动力学
- 产物生成动力学

学习目的：掌握生物反应过程中物质和能量衡算基本方法；明确生物反应过程的得率系数的概念；掌握Monod方程、微生物生长、底物消耗和产物生成以及速率变化规律，了解处理生物反应过程的基本方法。

底物消耗动力学

底物消耗动力学

(1) 基本概念

- **底物消耗速率** r_s 可表示为： $-r_s = \frac{d[S]}{dt}$
- 底物的消耗速率除以细胞量称为**底物的比消耗速率** q_s

$$\text{即: } q_s = \frac{r_s}{X}$$

底物消耗动力学

(2) 底物消耗类型

底物包括细胞生长所需要的各种影响成分，主要消耗在三个方面：

- 细胞生长，合成新的细胞物质；
- 提供能量，维持细胞正常生理活动；
- 合成胞外产物。

底物消耗动力学

因此，底物消耗速率 $(-r_S)$ = 用于**生长**的底物消耗速率 $(-r_{S,X})$ + 用于**维持代谢**的底物消耗速率 $(-r_{S,m})$ + 用于**产物生成**的底物消耗速率 $(-r_{S,P})$

- 用于生长的底物消耗速率

当细胞生长符合Monod 方程时，有

底物消耗速率：
$$-r_{S,X} = \frac{r_X}{Y_{XS}^m} = \frac{\mu X}{Y_{XS}^m} = \frac{\mu_{max} X}{Y_{XS}^m} \cdot \frac{[S]}{K_S + [S]}$$

底物比消耗速率：
$$-q_{S,X} = \frac{r_{S,X}}{X} = \frac{\mu_{max}}{Y_{XS}^m} \cdot \frac{[S]}{K_S + [S]}$$

底物消耗动力学

用于维持代谢的底物消耗速率

- 一般将维持细胞内物质浓度与环境的差别和进行细胞内转化反应所需的总能量称为维持能，用于维持细胞所处活性状态，而不包括生成细胞物质和胞外产物。
- 由于产生维持能而消耗底物的速率和比消耗速率可表示为：

$$-r_{S,m} = m_S X$$

$$-q_{S,m} = m_S$$

其中， m_S 为维持系数，g 底物/ (g 细胞·h) ， m_S 值越小，表示细胞的能量代谢效率越高。

- 当细胞生长旺盛时，由于这部分底物消耗的比例相对较少，常被忽略。
- 当细胞比生长速率较小或细胞密度较大时，不能忽略。

底物消耗动力学

用于产物生成的底物消耗速率和比消耗速率

当细胞生长符合Monod 方程时，有

$$-r_{S,P} = \frac{r_P}{Y_{PS}^m}$$

$$-q_{S,P} = \frac{r_{S,P}}{X} = \frac{r_P}{XY_{PS}^m} = \frac{q_P}{Y_{PS}^m}$$

其中， r_P 为产物生成速率。

底物消耗动力学

底物消耗动力学可表示为：

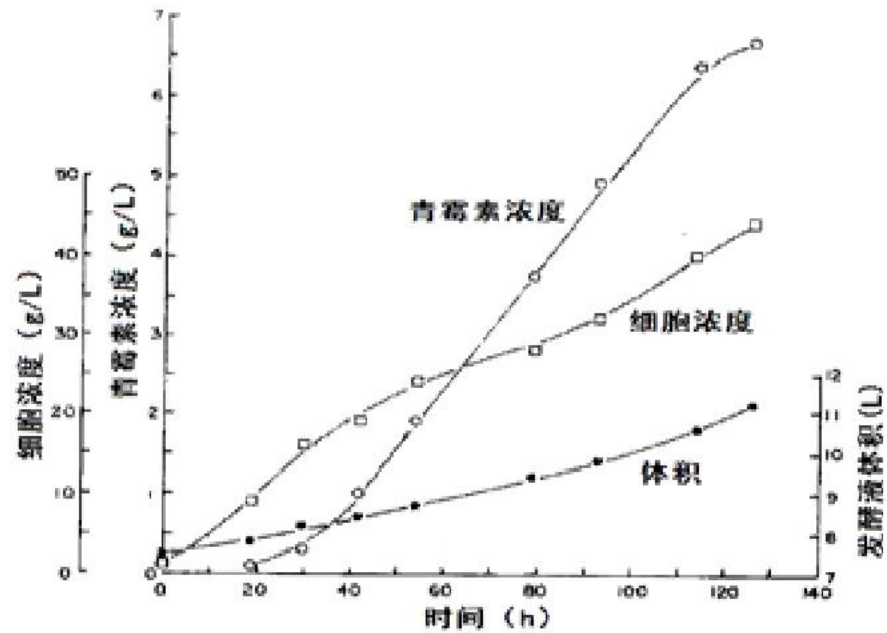
$$-r_S = \frac{dS}{dt} = (-r_{S,X}) + (-r_{S,M}) + (-r_{S,P}) = \frac{r_X}{Y_{XS}^m} + m_S X + \frac{r_P}{Y_{PS}^m}$$

$$-q = \frac{r_S}{X} = (-q_X) + (-q_m) + (-q_P) = \frac{\mu}{Y_{XS}^m} + m_S + \frac{q_P}{Y_{PS}^m}$$

上述模型为底物消耗的普遍动力学模型。

底物消耗动力学

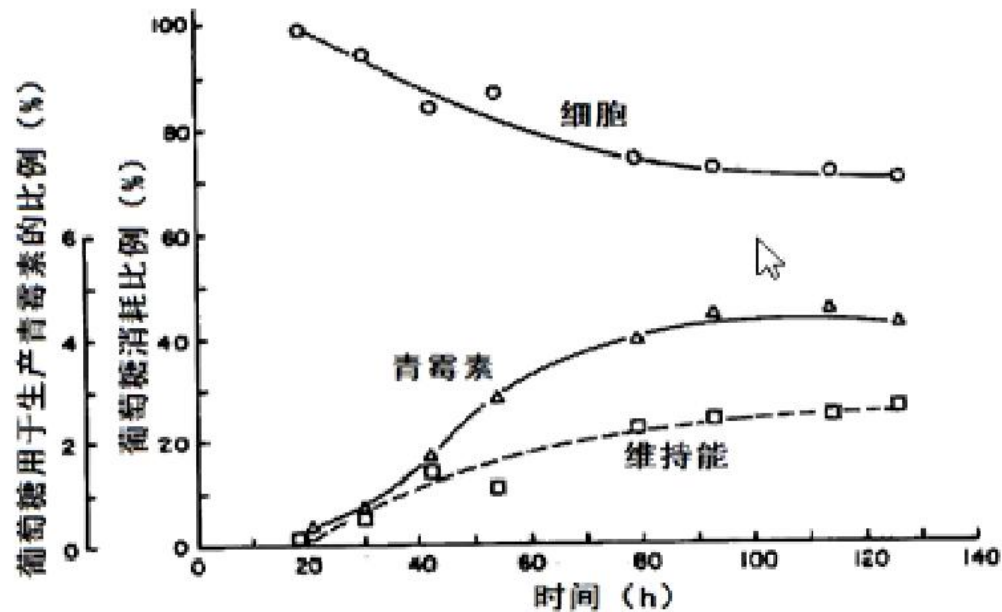
青霉素发酵生产——葡萄糖消耗动力学



$$-r_s = \frac{r_X}{Y_{XS}^m} + m_s X + \frac{r_P}{Y_{PS}^m}$$

底物消耗动力学

青霉素发酵生产——葡萄糖消耗动力学



葡萄糖消耗：细胞量：0.45 g 细胞/g 葡萄糖
 维持代谢：0.02 g 葡萄糖/ (g 细胞·小时)
 青霉素：1.1 g 青霉素/g 葡萄糖

底物消耗动力学

当底物**仅用于细胞生长**时

如无机盐类和维生素等为底物时，这些成分只能组成细胞的构成部分，不能成为能源时，**底物消耗速率**和**比速率**分别为：

$$-r_S = \frac{dS}{dt} = -r_{SX} = \frac{r_X}{Y_{XS}^m}$$

$$-q_S = \frac{r_S}{X} = \frac{\mu}{Y_{XS}^m}$$

底物消耗动力学

当产物生成**不消耗底物**时

当产物的生成以产能途径生成时，不仅提供细胞反应过程所需的能量，同时底物也降解为乙醇、乳酸等简单产物，无单独物流进入细胞用于生成产物。生成产物所消耗的底物来自于细胞生长维持能的底物，此时，产物生成直接与能量产生联系，底物消耗速率不包括单独产物生成项。则**底物消耗速率和比速率**分别为：

$$-r_S = \frac{dS}{dt} = (-r_{SX}) + (-r_{SM}) = \frac{r_X}{Y_{XS}^m} + m_S X$$

$$-q_S = \frac{r_S}{X} = \frac{\mu}{Y_{XS}^m} + m_S$$

底物消耗动力学

说明:

- 上述关于底物消耗动力学的讨论是建立在**单一限制性底物**的基础上;
- 对于实际的细胞反应过程, 则包含**多种不同底物**存在, 此时底物消耗和转化机理可表现为同时消耗、依次消耗和交叉消耗等多种情况, 相应的底物消耗动力学模型就变得**十分复杂**。
- 实际研究中, 可以针对**某一特定的细胞反应过程或特定的代谢产物**, 来研究主要**限制性底物的消耗**与细胞生长及产物合成的动力学关系, 了解细胞生长代谢规律, 实施反应过程的优化, 以提高其反应水平。

例题

对活性污泥法的废水需氧微生物处理过程，由消耗底物BOD生成称为活性污泥的微生物物质。

(1) 若要求由底物BOD的消耗速率 r_s 推算活性污泥的生成速率 r_x ，证明下式成立：

$$r_x = Y_{XS}^m r_s - m_s Y_{XS}^m c_x$$

$$\mu = Y_{XS}^m q_s - m_s Y_{XS}^m$$

(2) 氧不仅消耗在合成活性污泥上，也用于污泥的自身氧化过程。氧的消耗速率 r_o 和比氧消耗速率 q_o 可用下式表示：

$$r_o = ar_s + bc_x$$

$$q_o = aq_s + b$$

证明上式中， $a = \frac{Y_{XS}^m}{Y_{XO}^m}$ ， $b = m_o - am_s$

解

(1)

$$r_s = \frac{1}{Y_{xs}^m} r_x + m_s c_x$$

整理得：

$$r_x = Y_{xs}^m r_s - m_s Y_{xs}^m c_x \quad (1)$$

两边同除以 c_x ，则

$$\mu = Y_{xs}^m q_s - m_s Y_{xs}^m$$

(2)

$$r_o = \frac{1}{Y_{xo}^m} r_x + m_o c_x$$

将式 (1) 代入，可得

$$r_o = \frac{1}{Y_{xo}^m} (Y_{xs}^m r_s - m_s Y_{xo}^m c_x) + m_o c_x = \frac{Y_{xs}^m}{Y_{xo}^m} r_s + \left(m_o - m_s \frac{Y_{xs}^m}{Y_{xo}^m} \right) c_x$$

因此

$$a = \frac{Y_{xs}^m}{Y_{xo}^m}, \quad b = m_o - a m_s$$

小结

底物消耗动力学基本表达式:

$$-r_S = \frac{dS}{dt} = (-r_{S,X}) + (-r_{S,M}) + (-r_{S,P}) = \frac{r_X}{Y_{XS}^m} + m_S X + \frac{r_P}{Y_{PS}^m}$$

$$-q = \frac{r_S}{X} = (-q_X) + (-q_m) + (-q_P) = \frac{\mu}{Y_{XS}^m} + m_S + \frac{q_P}{Y_{PS}^m}$$

产物生成动力学

利用微生物生产的代谢产物种类很多，并且微生物细胞内的生物合成途径与代谢调节机制也各有特色，因此代谢产物的生成动力学很难以统一的式子表示。

- 如果从细胞整体反应系统考虑来描述细胞群体的产物生成速率，称为**宏观产物生成动力学或非结构动力学**；如果从细胞内部考虑，描述胞内产物合成速率，则称为**微观产物生成动力学或结构动力学**。
- 本讲所讨论的是**非结构的产物生成动力学**；
- 代谢产物有分泌于培养液中的，也有保留在细胞内的，在探讨产物生成速率的数学模型时有必要区分这两种情况。

产物生成动力学

代谢产物生成速率的表示方法

- 以单位体积为基准，称为**代谢产物的生成速率**，记作 r_p ；
- 以单位重量为基准，称为**代谢产物的比生成速率**，记作 q_p ；
- 相关公式为：
 - $r_P = \frac{dP}{dt} = Y_{PX} \frac{dc_X}{dt} = Y_{PS} \frac{dc_S}{dt}$
 - $q_P = \frac{1}{X} \frac{dc_P}{dt} = Y_{PX} \mu = Y_{PS} q_S$
 - 生物反应器中常用到 r_p ，是进行**反应过程设计**的重要参数；
 - 微生物作为催化剂使用时， q_p 表示**细胞合成代谢产物活性**的大小，可用来有效地筛选菌株。

产物生成动力学

产物生成动力学模型分类

- 发酵产物非常多样，其动力学远比微生物生长动力学复杂，不可能得到一个统一的像Monod模型那样的产物生成动力学。
- **Gaden模型**根据**产物生成速率和细胞生成速率**之间的关系，将其分成三种类型：
 - 相关模型
 - 非相关模型
 - 部分相关模型

产物生成动力学

Gaden模型分类中的相关模型

指产物生成和细胞生长呈相关的过程，产物是细胞能量代谢的结果，此时产物通常是底物分解代谢的产物，如乙醇、葡萄糖酸等。

动力学特征：

- 产物生成速率与细胞生长速率同步和完全偶联，在同一时间出现最高峰；
- 两者浓度变化的模式相同；
- 产物生成与底物消耗有直接的化学计量关系。

产物生成动力学

Gaden模型分类中的非相关模型

- 产物的生成与细胞的生长无直接关系。在微生物生长阶段，无产物积累，当细胞停止生长，产物却大量生成。属于此类的有青霉素等次级代谢产物的生产。

动力学特征

- 细胞处于高生长速率时没有产物生成，当细胞生长速率很小或停止生长时，此时产物大量生成；
- 细胞生长与产物生成可以明显区分；
- 产物生成与细胞的积累量有关。

产物生成动力学

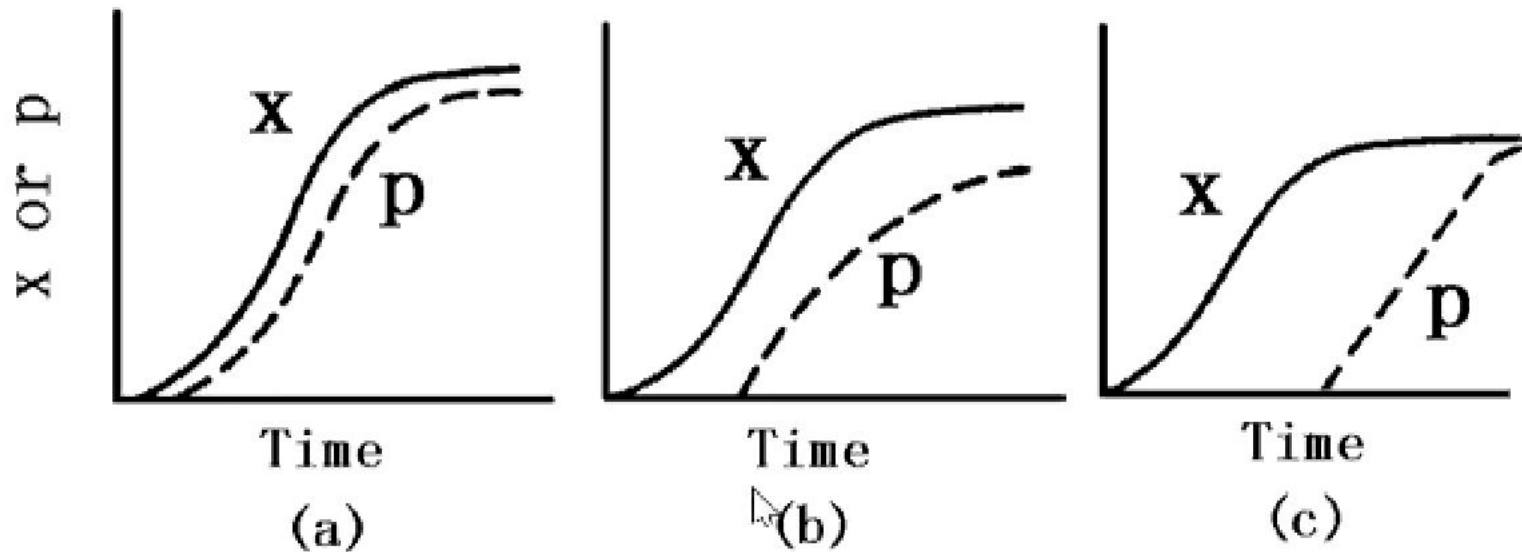
Gaden模型分类中的部分相关模型

- 反应产物生成与底物消耗仅有间接关系，无直接的化学计量关系，产物是能量代谢的间接结果。在细胞生长期内，基本无产物生成。而在产物生成阶段，**产物伴随细胞生长**。这类的有柠檬酸和氨基酸的生产等。

动力学特征

- 前期，细胞迅速生长而产物生成很少或基本无产物生成；
- 后期，产物快速生成而细胞也可能出现第二个生长高峰。

产物生成动力学



分批培养中细胞繁殖与产物生成的关系

—表示细胞生成速率曲线；--表示产物生成速率曲线

产物生成动力学

产物生成速率的经典非结构模型 (Leudeking-Piret 方程)

$$r_P = \alpha r_X + \beta c_X = \alpha \frac{dc_X}{dt} + \beta c_X$$

其中, α ——与细胞生长相关的产物生成系数;

β ——与细胞浓度相关的产物生成系数。

相关模型 $\alpha \neq 0, \beta = 0: r_P = \alpha \mu c_X, q_P = \alpha \mu$

非相关模型 $\alpha = 0, \beta \neq 0: r_P = \beta c_X, q_P = \beta$

部分相关模型 $\alpha \neq 0, \beta \neq 0: r_P = \alpha \mu c_X + \beta c_X, q_P = \alpha \mu + \beta$

- 考虑到一般情况, q_P 与 μ 的关系可以写成

$$q_P = A + B\mu$$

其中, A, B为常数。

例题：乙醇发酵中除生成CO₂和乙醇外，还有甲醇、甲醛和杂醇油等微量成分，当忽略后一部分成分，即由葡萄糖仅生成乙醇和CO₂时，化学式如下，请写出q_p表达式。



相对分子质量为	180.16	46.07	44.01
各物质含碳量	v _S =0.40	v _P =0.52	v _{CO2} =0.27

解：由于每生成1 mol 乙醇，就生成1 mol CO₂，若乙醇的生成量为Δp (g)，则CO₂的

生成量为： $\frac{44.01}{46.07} \times \Delta p = 0.955\Delta p (g)$

因此，当不考虑有其它产物生成时，反应系统的碳平衡式为：

$$0.40(-q_S) = X_C\mu + 0.52q_P + 0.27 \times 0.955q_P$$

其中，X_C为单位质量细胞中的含碳量

由 $-q_S = \frac{r_S}{c_X} = \frac{\mu}{Y_{XS}^m} + m_S$ 和上式，有：

$$q_P = 0.51m_S + \left(\frac{0.51}{Y_{XS}^m} - 1.28X_C \right) \mu$$

上式与 $q_P = A + B\mu$ 同形。

一些符合 q_p 为 μ 的一次函数的微生物反应

反应类型	方程	注释
葡萄糖--乳糖	$q_p = k_1 + k_2 \mu$	k_1 和 k_2 分别为 m_A 和 $1/Y_{ATP}$ 相对应的常数
乙醇--乙酸	$q_p = k_1 + k_2 \mu$	k_1 是包含维持常数的常数, k_2 是包含生产得率常数的常数。
葡萄糖--谷氨酸	$q_p = k_A + k_B \mu$	k_A, k_B 为实验常数
萘--水杨酸	$q_p = \alpha + \beta \mu$	α, β 为常数
葡萄糖--金霉素	$q_p = ka + kb\mu$	a, b 为常数, k 为比例系数

小 结

代谢反应产物的生成速率与比速率 r_p , $q_{p,i}$

产物生成动力学Gaden模型分类;

产物生成速率的经典非结构模型 (Leudeking Piret方程) ;

思考题

1、本章所讲的细胞生长动力学、底物消耗动力学和产物生成动力学模型的实际应用？

2、对产物生成与细胞生长关系有三种类型，分别说明这三种类型的产物生成速率与细胞比生长速率的关系。这三种类型的产物生成速率与细胞浓度都有关吗？

谢谢!