



第八章 生物反应器

生物工艺学目的是利用生物系统进行生产或某些生物处理。

生物反应器具有中心的作用，它是连接原料和产物的桥梁，也是多种学科的交叉点。生物反应器的设计和操作，就是生物工程中一个极其重要的问题，它对产品的成本和质量有着很大影响。



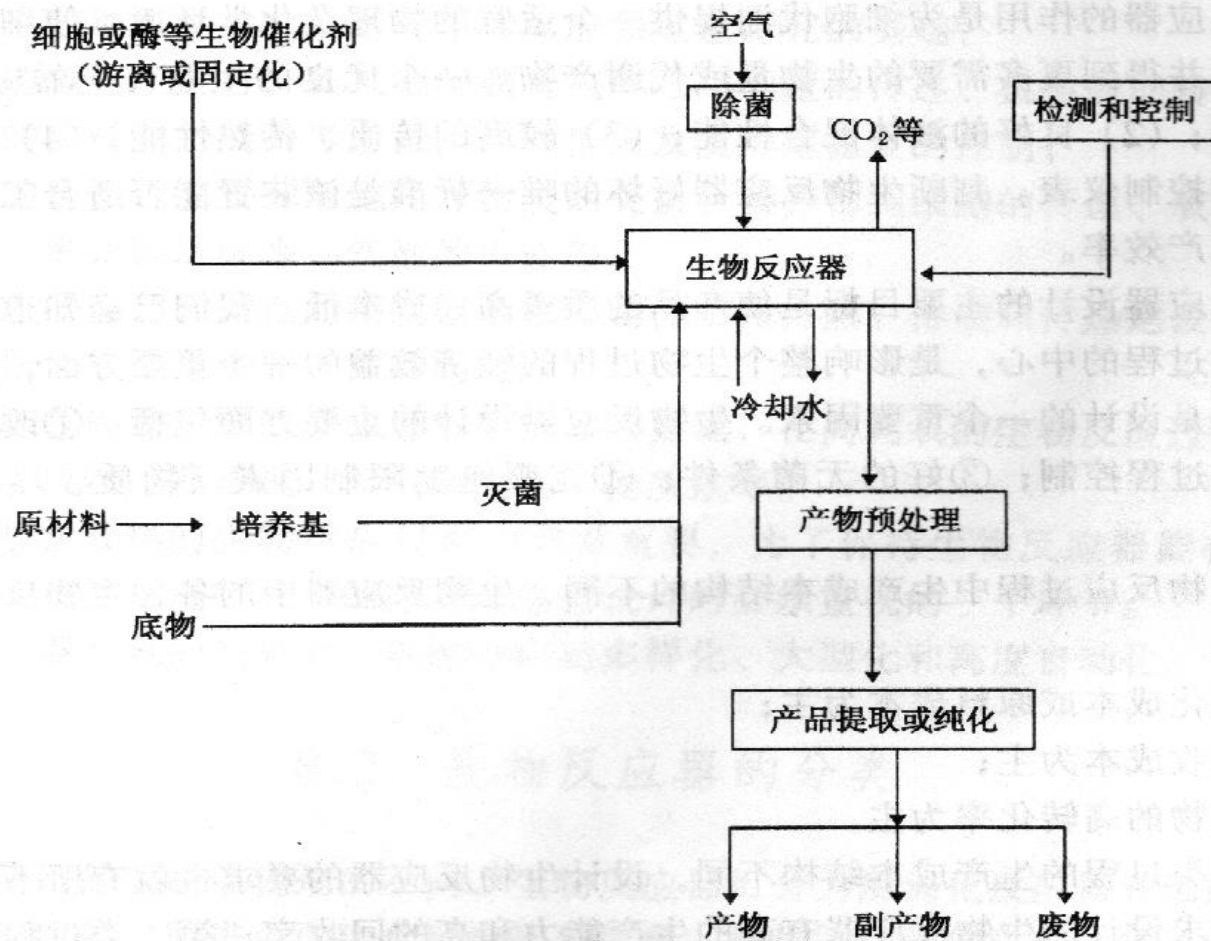


图 8-1 一般的生物反应过程



评价生物反应器主要看它生产能力的大小，看它产品质量的高低。

生物反应器设计的重要方面包括改善生物催化剂，更好的过程控制（特别是计算机的应用），更好的无菌条件，以及克服速度限制因素（特别是热质传递）的方法。



8.1 生物反应器设计的目标

生物反应器设计的主要目标是使产品的质量高，成本低。

原料成本总是占据重要地位。在操作成本中，能量消耗是一个主要方面。在有些过程中，能量成本甚至高达三分之一。



8.1 生物反应器设计的目标

- 生物反应器设计和操作的限制因素

酶或微生物是一种生物催化剂。实际上，反应器还要受到物理因素的限制，并不可能使生产速率很高。

在生物催化剂浓度较低或比活力也较低时，生物催化剂的因素是生物反应器生产能力的限制因素。

若生物催化剂的浓度和比活力都很高，传质和传热成为提高反应器生产能力的限制因素，反应器的设计和操作因素成为限制因素。



8.1 生物反应器设计的目标

- 传质问题

传质问题在底物不溶的过程中是显而易见的，而在高耗氧的生物反应过程中则非常突出。

人们设计了许多生物反应器结构，以提高传质效率。一般为了保持溶氧水平在生物临界溶氧水平之上，常输入更多的气体或设法更好地分散气体，从而消耗大量的能量。

生物反应产生的热量随反应器体积线性增加，反应器的放大常受热量交换的限制。



8.1 生物反应器设计的目标

- 生物反应器开发的趋势和未来方向

开发比活力和选择性高的**生物催化剂**将继续占据重要地位。

改进生物反应器中**热质传递**的方法和设备。

生物反应器正向大型化和自动化方向发展。

自动检测和控制系统将会在生物过程中发挥越来越重要的作用。

一些特殊用途的和具有**特殊性能的生物反应器**得到了较快的应用和开发。

固定化细胞系统提供了一种达到高生产能力、高产品浓度的方法。





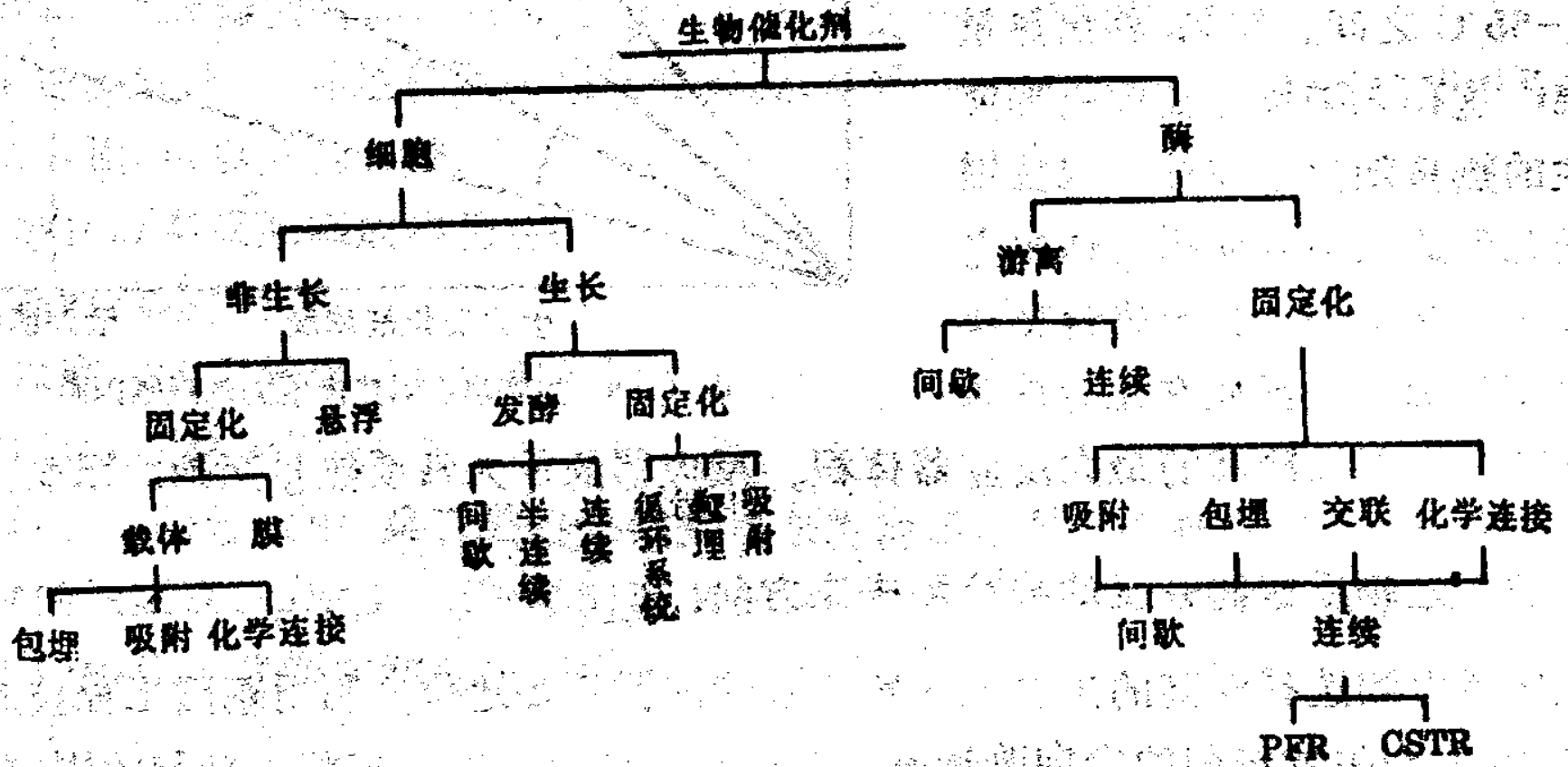


8.2 生物反应器的型式

生物反应器按照操作方式：主要有间歇、半连续（流加）、连续三种型式。

生物催化剂又可分为两种，一种是酶包括游离酶和固定化酶；另一种是细胞，包括生长细胞和非生长细胞。

各种类型的反应器和各种生物催化剂组合，形成各种系统可供选择。



选择生物催化剂和生物反应器的树形联系



8.2 生物反应器的型式

- 设计适合特殊需要的生物反应器，需要考虑几方面的问题

确定用**酶**还是用**细胞**作为催化剂。

酶的利用仅限于较简单反应，多数为**降解反应**，如水解或氧化反应，**不需能量偶联**。

用酶作生物催化剂时，有**游离和固定化酶**的选择、**间歇和连续反应器**的选择等问题。**固定化酶**方法又分为**物理包埋、共价交联、化学连接和吸附**。

反应复杂时，最好使用细胞，包括**生长细胞**和**非生长细胞**，其特点是**细胞浓度高**，可制成**固定化细胞**。



8.3 培养装置

• 发酵罐

进行微生物深层培养的设备统称**发酵罐**。

由于大多数工业微生物都需要氧，因此发酵罐通常采用**通气**和**搅拌**来增加氧的溶解，以满足需氧微生物新陈代谢的需要。

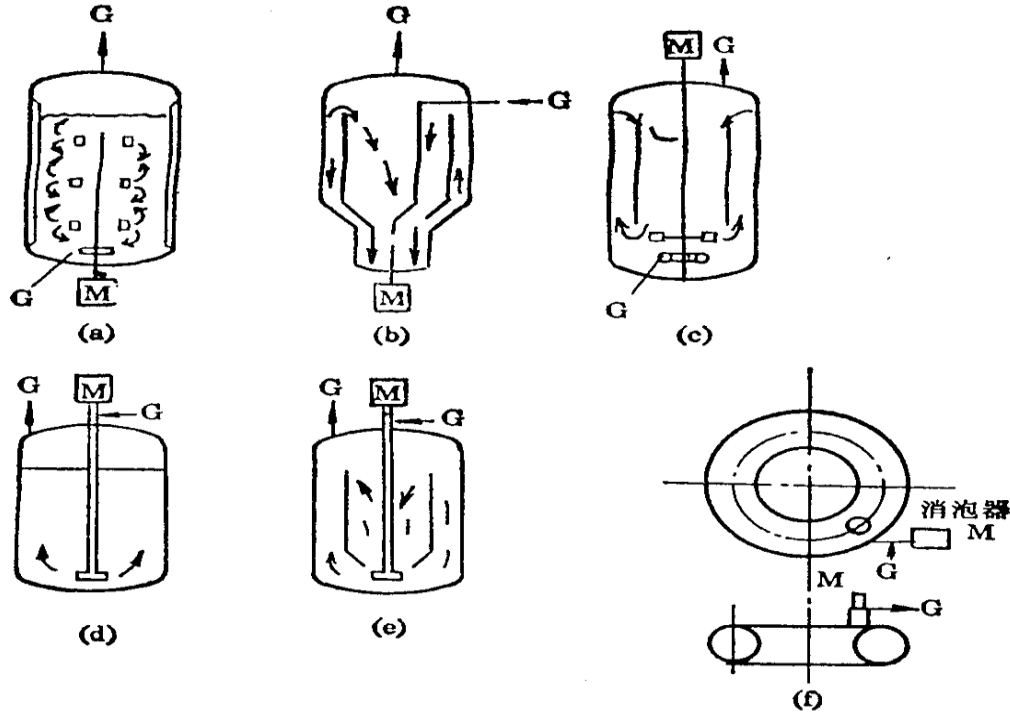
按照**能量输入**的方式，发酵罐可以分为三类。

- (1) 内部机械搅拌型发酵罐
- (2) 外部液体循环式发酵罐
- (3) 空气喷射提升式发酵罐



(1) 内部机械搅拌型发酵罐

其中使用最多的是通用式发酵罐，伍式发酵罐，机械搅拌自吸式发酵罐在工业上也有使用。



内部机械搅拌发酵罐

G-气体 M-电动机

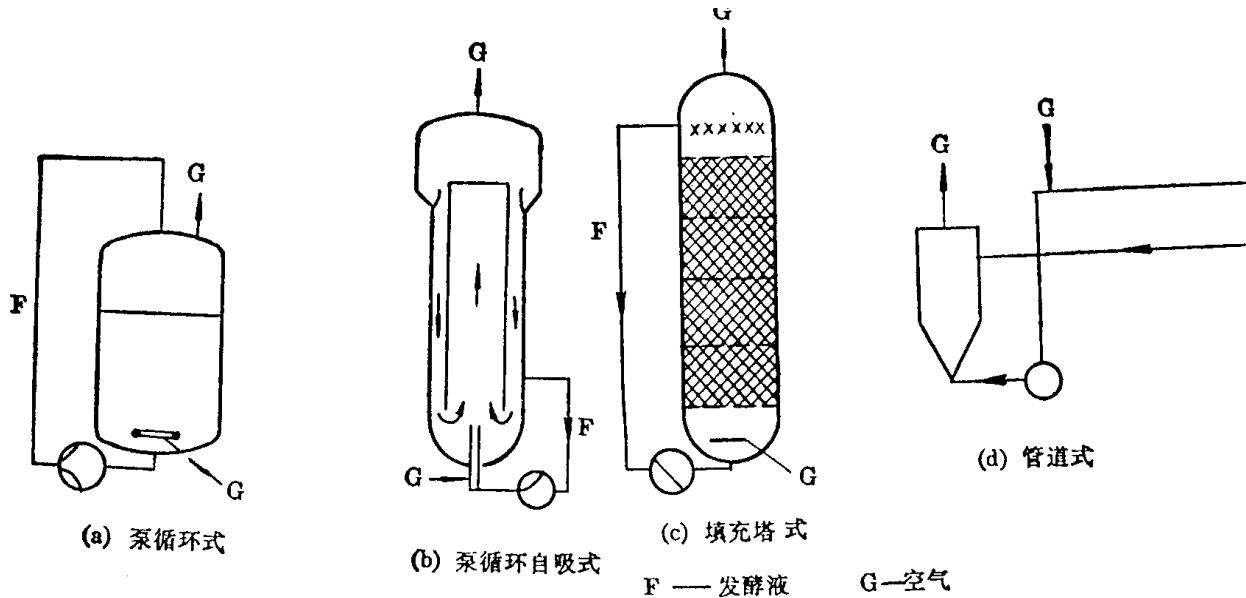
(a)-通用式 (b), (c)-伍式 (d)-自吸式 (e)-强制循环, 自吸式 (f)-卧式



(2) 外部液体循环式发酵罐

依靠外部循环泵来搅拌发酵液。

有的发酵罐在液体进入发酵罐处装有文丘里管，依靠液体的高速流动，吸入空气，达到通气和混合目的。

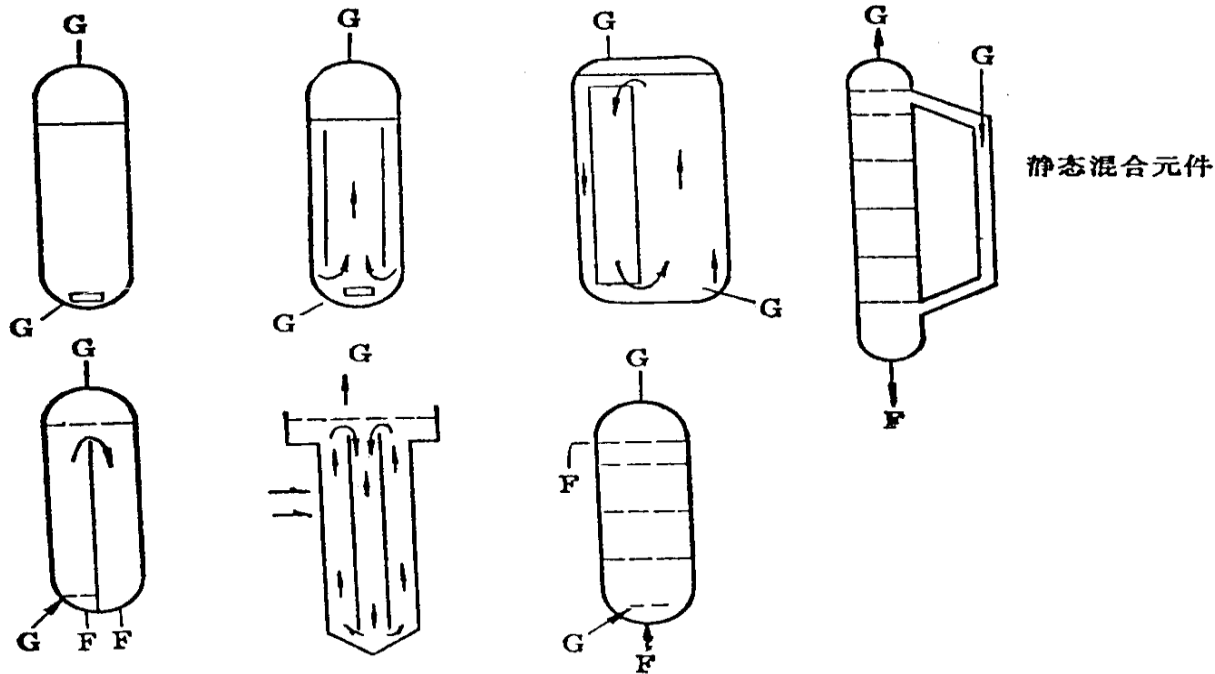


外部液体循环式发酵罐



(3) 空气喷射提升式发酵罐

此类发酵罐是依靠压缩空气作为其能量输入，使罐内发酵液上下混合翻动。



各种空气喷射提升式发酵罐

G-空气 F-发酵液



8.3.1 通用式发酵罐

通用式发酵罐是指既具有机械搅拌又有压缩空气分布装置的发酵罐

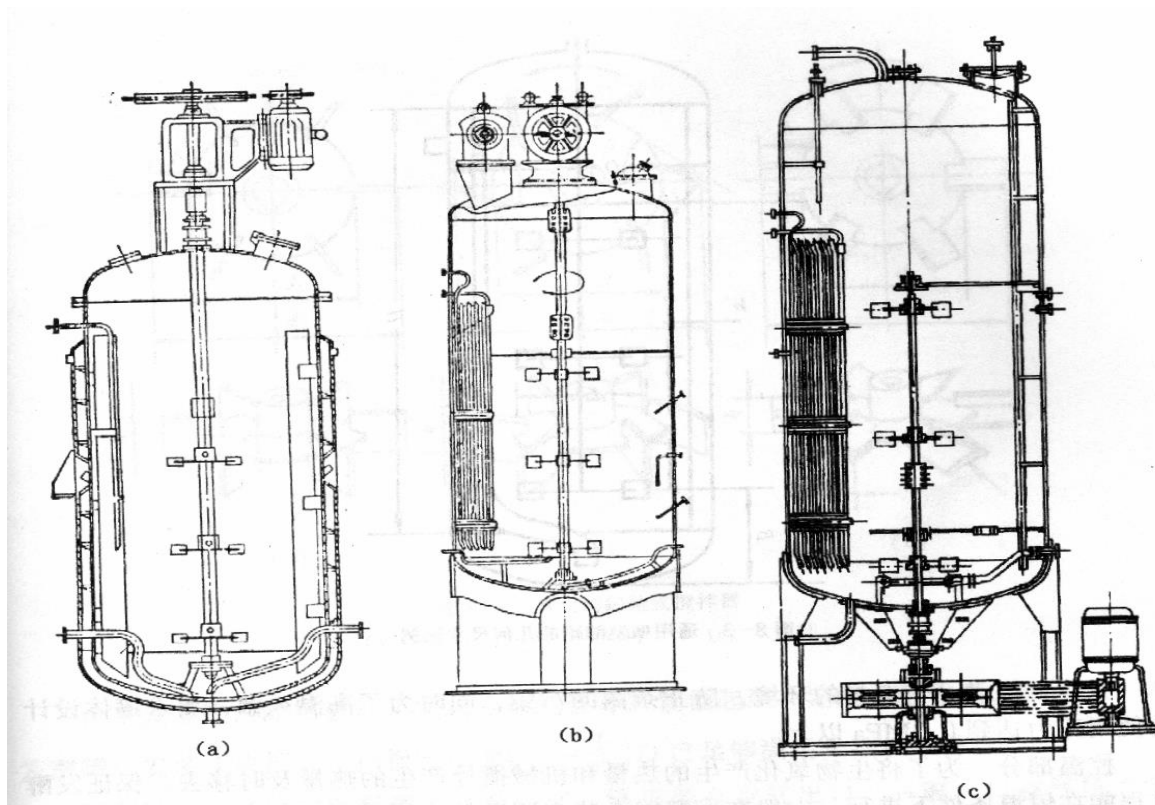


图6-2 机械搅拌发酵罐



通用式发酵罐的几何尺寸如下(见图6-3):

$$\frac{H}{D} = 1.7 - 3;$$

$$\frac{d}{D} = 1/2 - 1/3;$$

$$\frac{W}{D} = 1/8 - 1/12;$$

$$\frac{B}{D} = 0.8 - 1.0;$$

$$\left(\frac{s}{d}\right)_2 = 1.5 - 2.5;$$

$$\left(\frac{s}{d}\right)_3 = 1 - 2$$

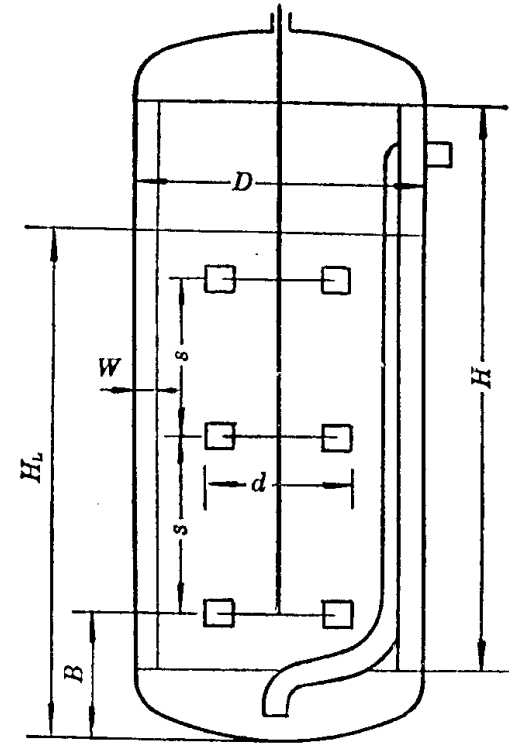


图6-3 通用式发酵罐的几何尺寸比例
H-筒身高度 D-罐径 W-挡板宽度
 H_L -液位高度 d-搅拌器直径
s-两搅拌器间距 B-下搅拌器据底间距



一般来讲，发酵罐的“公称容积” V_0 是指筒身容积 V_c 和底封头容积 V_b 之和。底封头容积 V 可根据封头的形状、直径及壁厚查有关化工容器设计手册求得，也可近似地用下式计算：

$$V_0 = V_c + V_b = \frac{\pi}{4} D^2 \cdot H + 0.15 D^3$$

式中 s —— 两搅拌器间距, m;

d —— 搅拌器直径, m;

W —— 挡板宽度, m;

H —— 发酵罐筒身高, m。

B —— 下搅拌器距底间距, m;

H_L —— 液位高度, m;

D —— 发酵罐内径, m;



在通用式发酵罐内设置机械搅拌的首要作用是**打碎空气气泡**，增加**气-液接触界面**，以提高**气-液间的传质速率**。其次是为了使发酵液充分混和，液体中的**固形物料**保持**悬浮状态**。

搅拌器可以使被搅拌的液体产生**轴向流动**和**径向流动**，不同型式的搅拌器产生的**两种流向侧重也不相同**。

对于发酵液，希望以**径向液流为主**，同时**兼顾轴向翻动**。就搅拌器的选型而言，通用式发酵罐大多采用**涡轮式搅拌器**。为了避免气泡在阻力较小的搅拌器中心部位沿着轴周边上升逸出，在搅拌器中央常带有**圆盘**。



通用式发酵罐常用的圆盘涡轮搅拌器有平叶式、弯叶式和箭叶式三种，叶片数量一般为六个，少至三个，多至八个。

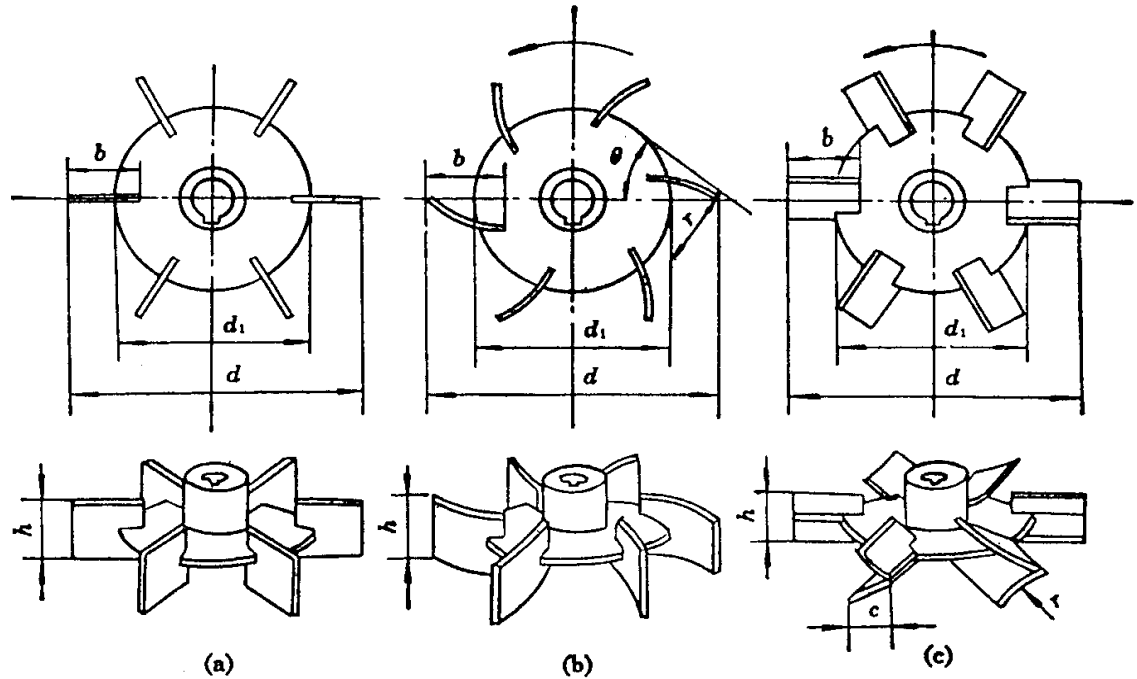


图6-4 常用的涡轮式搅拌器

(a)-六平叶

(b)-六弯叶

(c)-六箭叶

$$h:b:d_1:d=4:5:13:20$$

$$h:b:d_1:d=4:5:13:20$$

$$e:h:b:d_1:d=3:3.5:5:13:20$$

$$r=1/2d_1, \theta=38^\circ$$

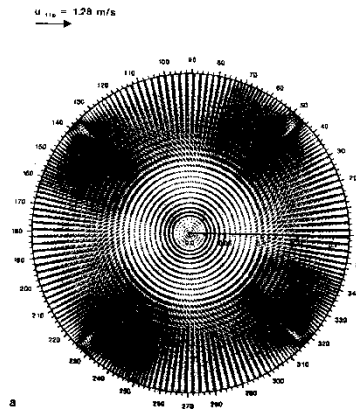
$$r=1/4d_1$$



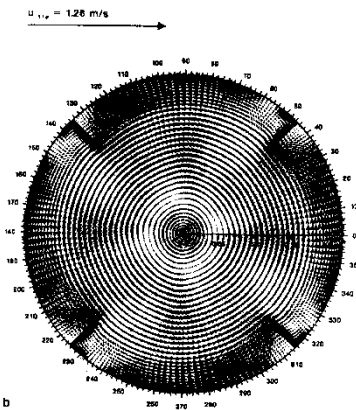
在相同的搅拌功率下比较粉碎气泡的能力，平叶搅拌器小于弯叶搅拌器，弯叶搅拌器小于箭叶搅拌器；但其翻动流体的能力则与上述情况相反。

由于发酵罐的H/D值一般在2-3之间，为了使发酵液充分地搅动，应根据发酵罐的容积，在同一搅拌轴上配置多个搅拌器。

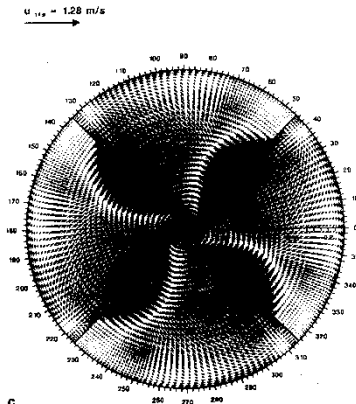
配置数量应根据罐内液位高度、发酵液的特性和搅拌器的直径等因素来决定。



a



b

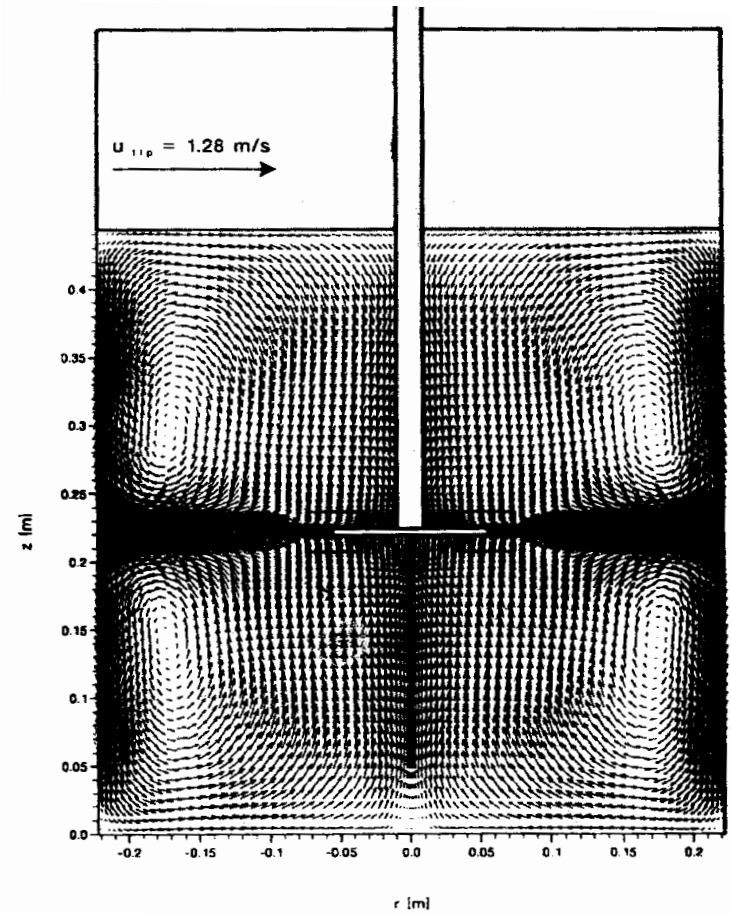


c

Fig. 7.8a-c. Flow field in r - ϕ direction: a at short distance below the impeller; b at the lower bulk circulation center; c near the bottom of the vessel

r - ϕ 方向的流场

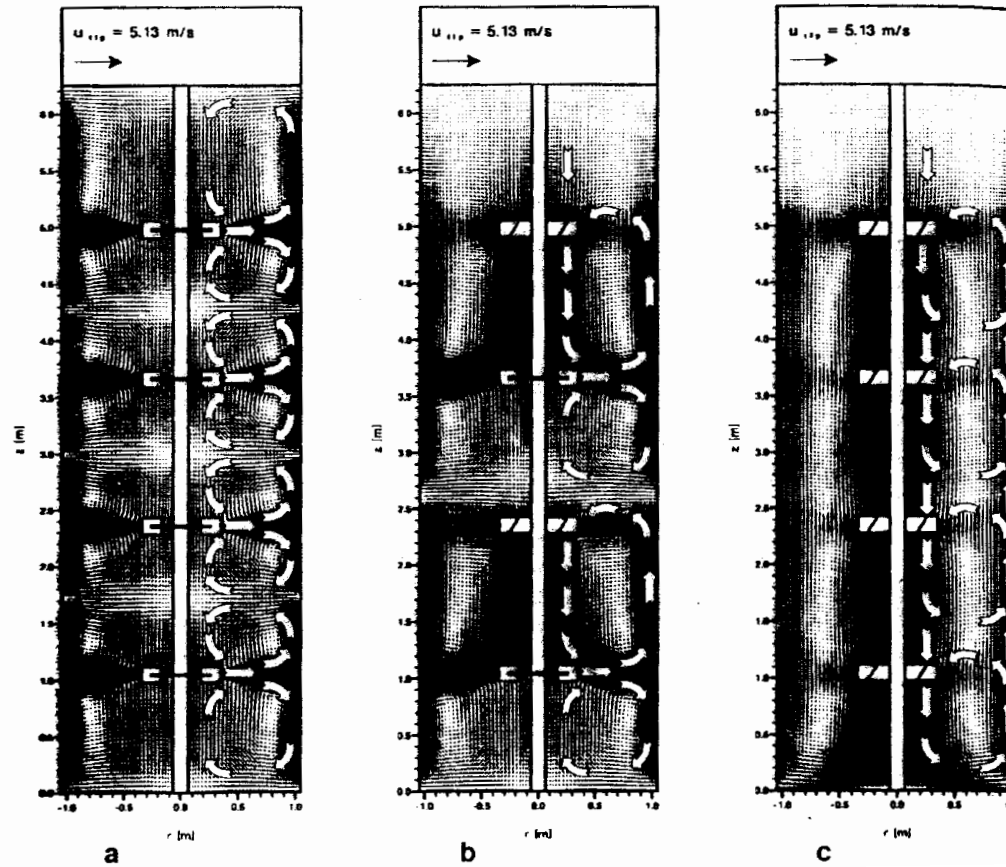
a 桨叶下近距离处; b 环流主体较低处 ; c 容器底部附近



两挡板间的流场



复合桨叶



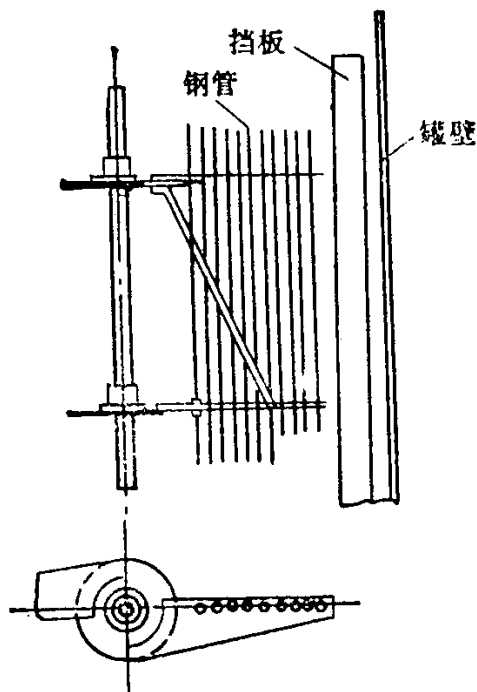
不同复合叶片系统的流场:

a 4 Rushton 叶轮机; b 2 Rushton 叶轮和2个叶片; c 4个叶片

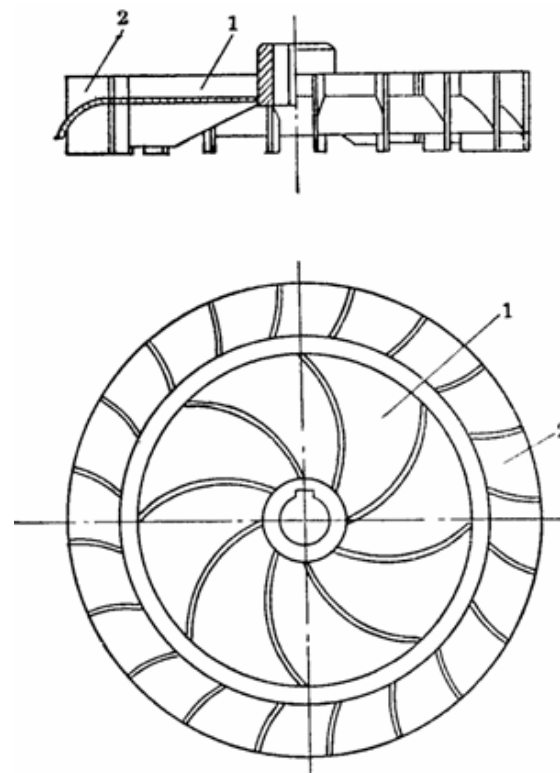


目前国内大多数生产规模的发酵罐采用**不变速搅拌**，也有少数生产规模的发酵罐采用**变速搅拌**。

变速搅拌更能适应发酵工艺的控制要求，并能节约搅拌所消耗的电能，当然变速搅拌需要可靠的**变速电机**或**变速装置**。



多棍式搅拌器



装有导轮的搅拌器
1-翼蝶式搅拌器 2-导轮



搅拌轴一般从罐顶伸入罐内，但对**容积大于 100m^3** 以上的大型发酵罐，也可采用**下伸轴**。

下伸轴式装置可使发酵罐重心降低，轴的长度缩短，**稳定性提高**，发酵罐操作面的传动噪音也可大为减弱，而且罐顶空间可充分用来安装高效的机械消沫器及其他**自控部件**。

当采用下伸轴时，对**轴封的要求**更为严格，故通常采取**双端面轴封**，并用**灭菌空气来进行防漏和冷却**。下伸轴的使用，对检修也增加了一些难度。



为防止搅拌器运转时液体产生旋涡，在发酵罐内壁需安装挡板。通常发酵罐液体在被搅拌时，应达到“全挡板条件”。所谓全挡板条件是指在搅拌罐中增加挡板或其他附件时，搅拌功率不再增加，而旋涡基本消失。满足全挡板条件的挡板数及宽度，可由下式计算：

$$W m_b / D = 0.4$$

式中 W —挡板宽度，m；

D —罐直径，m；

m_b —挡板块数。

由于发酵罐内除挡板外，立式冷却蛇管等装置也起一定的挡板作用，因此一般发酵罐中安装4块挡板，挡板宽度为 $(1/8-1/12) D$ 已足够满足全挡板条件。



通用式发酵罐内的**空气分布管**是将**无菌空气**引入到**发酵液**中的装置。由于气泡的粉碎主要依靠搅拌器的剪切破碎作用，同时为了防止培养液中固体物料堵塞空气分布管而增加染菌机会，国内生产规模的发酵罐大多采用**单孔管**，开口往下，以免固体物料在管口堆积或在罐底沉降堆积。

国外由于采用液体培养基或细度极小的固体发酵原料，在发酵罐内常用带小孔的**环状空气分布管**。



在发酵过程中，由生物氧化产生的热量和机械搅拌产生的热量必须及时移去，才能保证发酵在恒温下进行。通常我们称发酵过程中发酵液产生的净热量为“**发酵热**”，其热平衡方程式如下

$$Q_{\text{发酵}} = Q_{\text{生物}} + Q_{\text{搅拌}} - Q_{\text{空气}} - Q_{\text{辐射}}$$

一般发酵热的大小是因品种或发酵时间不同而异，通常**发酵热**的平均值为 $10400 - 33500 \text{kJ} / (\text{m}^3 \cdot \text{h})$ 。



发酵罐的传热装置有**夹套**和**蛇管**两种。

一般容积为 5m^3 以下的发酵罐采用**外夹套**作为传热装置，而大于 5m^3 以上的发酵罐由于外夹套传热面受到限制而采用**立式蛇管**作为传热装置。夹套的传热系数一般为 $400 - 630 \text{ kJ} / (\text{m}^2 \cdot \text{H} \cdot ^\circ\text{C})$ ，蛇管则为 $1200 - 1890 \text{ kJ} / (\text{m}^2 \cdot \text{H} \cdot ^\circ\text{C})$ 。

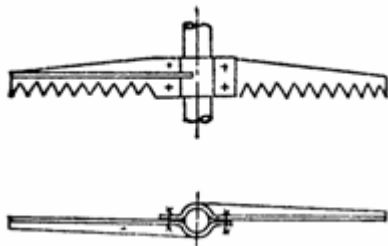
如果采用 $5 - 10^\circ\text{C}$ 低温冷却水，也有发酵罐采用**外蛇管**作为传热装置。它是把半圆形的型钢或角钢制成螺旋形焊于发酵罐的外壁上而成的。



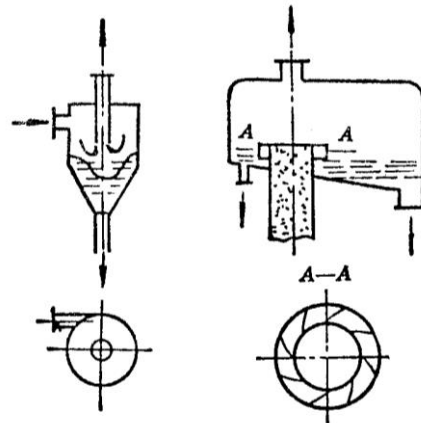
发酵液中含有大量的蛋白质等发泡物质，在强烈的通气搅拌下将会产生大量的泡沫，大量的泡沫将导致**发酵液外溢和增加染菌机会**。消除发酵液泡沫除了可加入消沫剂外，在泡沫量较少时，可采用**机械消沫装置来破碎泡沫**。

简单的消沫装置为**耙式消泡桨**，装于搅拌轴上，齿面略高于液面。消沫桨的直径约为**罐径的0.8 – 0.9**，以不妨碍旋转为原则。

由于泡沫的机械强度较小，当少量泡沫上升时，耙齿就可把泡沫打碎。



耙式消泡桨



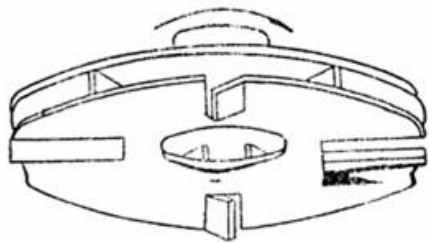
离心式消泡器



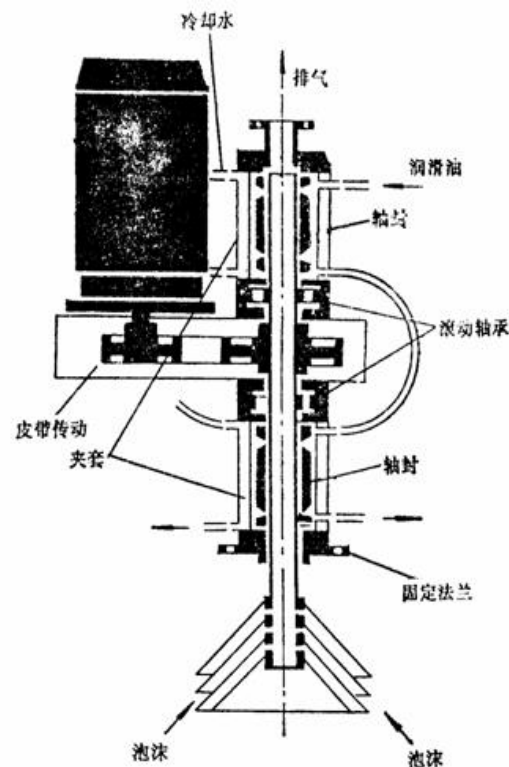
半封闭式涡轮消沫器，泡沫可直接被涡轮打碎或被涡轮抛出撞击到罐壁而破碎。由于这一类消沫器装于搅拌轴上，往往因搅拌轴转速太低而效果不佳。

对于下伸轴发酵罐，可以在罐顶装半封闭涡轮消沫器，在**高速旋转**下，可以达到较好的**机械消沫**效果。

此类消沫器直径约为**罐径的1/2**，叶端速度为12-18m/s。



半封闭涡轮消沫器



碟片式消泡器



搅拌功率计算

搅拌器的轴功率P等于搅拌器施加于液体的力F及由此而引起的液体平均流速w之积，

即 $P = F w$ 。若搅拌器的叶片面积为A，则

$$P = F w = (F / A) (w A)$$

上式 F / A 值为施加于液体内的剪切应力，它相当于单位体积液体中的动能或动压头H及液体密度 ρ 之积， wA 则可视为搅拌器对液体的翻动量Q，于是

$$P = H \rho Q \propto H Q \quad H \propto w^2 \propto n^2 d^2 \quad Q \propto w d^2 \propto n d^3$$

$$P \propto n^3 d^5$$

若搅拌功率P保持不变，以不同n及d值代入式。



$$P = \varphi(n, d, \rho, \mu, g)$$

通过因次分析与实验证实，对于牛顿型流体而言，可得下列准数关联式：

$$\frac{P}{n^3 d^5 \rho} = K \left(\frac{nd^2 \rho}{\mu} \right)^x \left(\frac{n^2 d}{g} \right)^y$$

$$\frac{P}{n^3 d^5 \rho} = N_P \quad \text{称为功率准数}$$

$$\frac{nd^2 \rho}{\mu} = \text{Re}_M \quad \text{称为搅拌情况下的雷诺准数}$$

$$\frac{n^2 d}{g} = \text{Fr}_M \quad \text{称为在搅拌下的弗鲁特准数}$$

K 与搅拌器型式，搅拌罐几何比例尺寸有关的常数

$$N_P = K (\text{Re}_M)^x (\text{Fr}_M)^y$$



层流状态下 $P = Kn^2d^3\mu$

湍流状态下 $P = Kn^3d^5\rho$

由于发酵罐的高径比（即 H/D ）一般为2~3，所以往往在同一轴上装有多层搅拌器，对于多层搅拌器的轴功率可按下式估算：

$$P_m = P[1 + 0.6(m - 1)] = P(0.4 + 0.6m)$$

式中 m -搅拌器层数



按**发酵罐搅拌功率**来选用电动机时，应考虑减速传动装置的机械效率 η ，在一级皮带减速传动时， η 可取0.9。

根据品种不同而异，一般每米³发酵培养液的功率吸收为1 – 3.5kW。

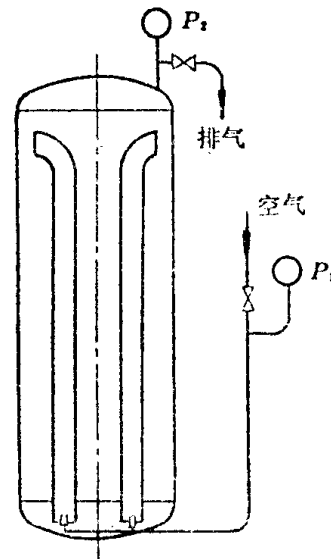
在计算**发酵罐搅拌功率**时，值得一提的是**容积在1m³以下的发酵罐**由于其**轴封、轴承等机件摩擦**引起的功率损耗在整个电机功率输出中占有较大比例，故用上列各式来计算搅拌功率并由此来选用电动机功率就没有多大意义，因而发酵工厂中是**凭经验来选用小容量发酵罐的电动机功率**。



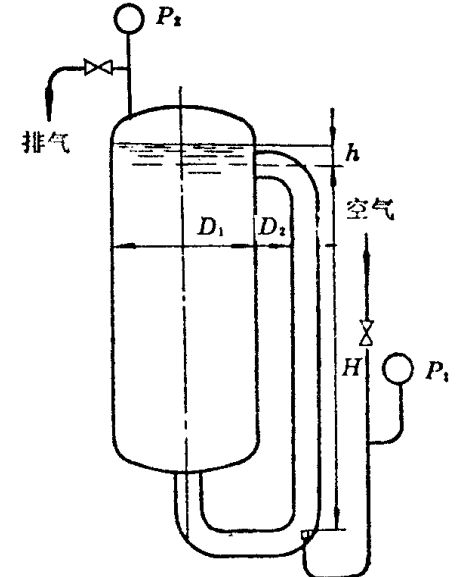
8.3.3 气升式环流反应器

根据环流管安装位置可分为内环流式与外环流式两种，在环流管底部装置空气喷嘴，空气在喷嘴口以 $250 - 800\text{m/s}$ 的高速喷入环流管。由于喷射作用，气泡被分散于液体中，依靠环流管内气-液混合物的密度与发酵罐主体中液体密度之间的差，使管内气-液混合流连续循环流动。罐内的培养液中溶解氧由于菌体的代谢而逐渐减少，当其通过环流管时，由于气液接触而被重新达到饱和。

为了使环流管内气泡被进一步破碎分散，从而增加氧的传递速率，近年来在环流管内安装静态混合元件，取得了较好效果。



(a) 内循环带升式发酵罐



(b) 外循环带升式发酵罐



发酵液必须**维持一定的环流速度**以**不断补充氧**，使发酵液保持一定的**溶氧浓度**，适应微生物生命活动的需要。据报导，黑曲霉发酵生产糖化酶时，当**菌体浓度为7%**时，循环周期要求**2.5 – 3.5 min**，不得大于**4 min**，否则会造成缺氧而使糖化酶活力急剧下降。

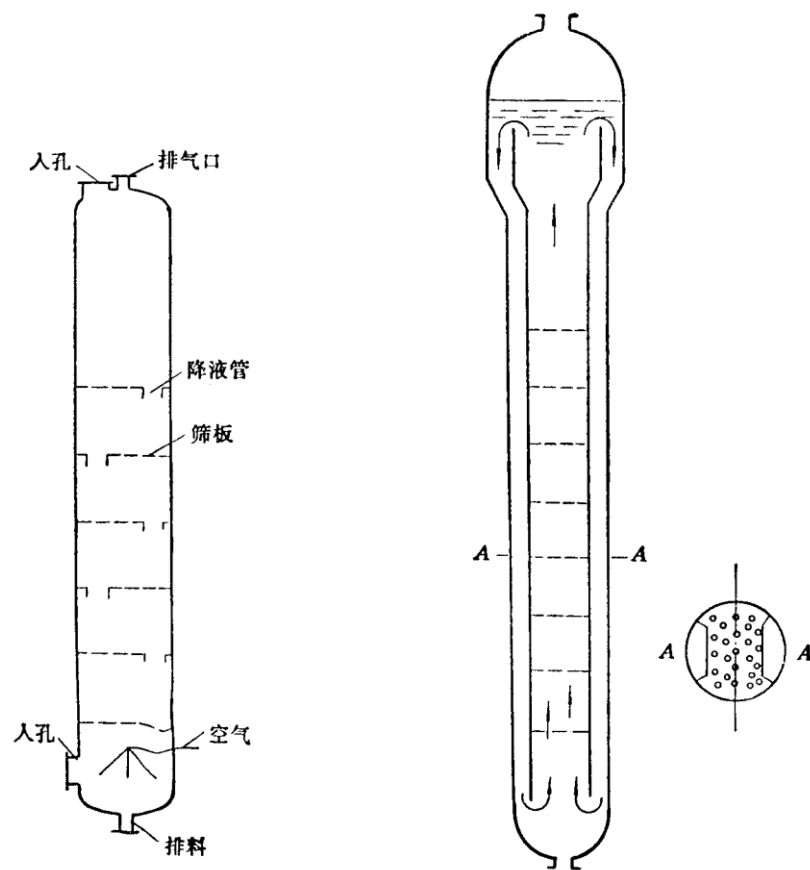
在设计环流式发酵罐时，还应注意**环流管高度对环流效率**的影响，实验表明**环流管高度应高于4m**。罐内液面也不能低于环流管出口，否则将明显降低效率。

但过高的液面高度，可能产生“**环流短路**”现象，而使罐内**溶氧分布不均匀**。一般**罐内液面不高于循流管出口1.5m**。

8.3.4 高位塔式生物反应器

类似塔式反应器的发酵罐，其H/D值约为7左右，罐内装有若干块筛板，压缩空气由罐底导入，经过筛板逐渐上升，气泡在上升过程中带动发酵液同时上升，上升后的发酵液又通过筛板上带有液封作用的降液管下降而形成循环。

特点是省去了机械搅拌装置，如培养基浓度适宜，操作得当，在不增加空气流量的情况下，基本上可达到通用式发酵罐的发酵水平。



高位筛板式发酵罐

用于培养饲料蛋白的大规模气升式发酵罐



8.4 发酵罐放大

发酵罐的放大是发酵工程中一个**重要课题**，无论从**学术上**或从**工程角度**上都有重要意义。

目前为止尚未得出一个十分有效而正确的放大关联式，所以发酵罐的放大技术仍处于**凭经验或半经验状态**。

本节所述的放大是指在**模型罐**与**生产罐**之间以几何相似为前提的放大。

在发酵罐放大中，主要需解决放大后**生产罐**的**空气流量**、**搅拌转速**和**搅拌功率消耗**等三个问题。



8.4.1 几何尺寸放大

在发酵罐放大中，放大倍数实际上就是罐的体积增加倍数。

8.4.2 空气流量放大

VVM原则放大

以气液接触中容量传质系数 $K_L a$ 相同原则放大

8.4.3 搅拌功率及搅拌转速的放大

搅拌功率及转速放大的方法较多，而常用于发酵罐的三种方法分述如下：

- 1) 以单位培养液体积所消耗的功率相同原则放大
- 2) 以单位培养液体积所消耗的通气功率相同原则放大



将通常几种放大方法比较，限于目前状况，一般工业发酵罐放大过程中，以单位培养液体积通气功率相等的原则放大采用得较多，放大后的功率与转速与实际经验亦较吻合。

表 8-1 放大方法的比较

方法	放大后的搅拌转数 r/min	方法	放大后的搅拌转数 r/min
等体积功率		等氧传质系数	79
非通气	107	等叶端速度	50
通气	85	等混合时间	1260

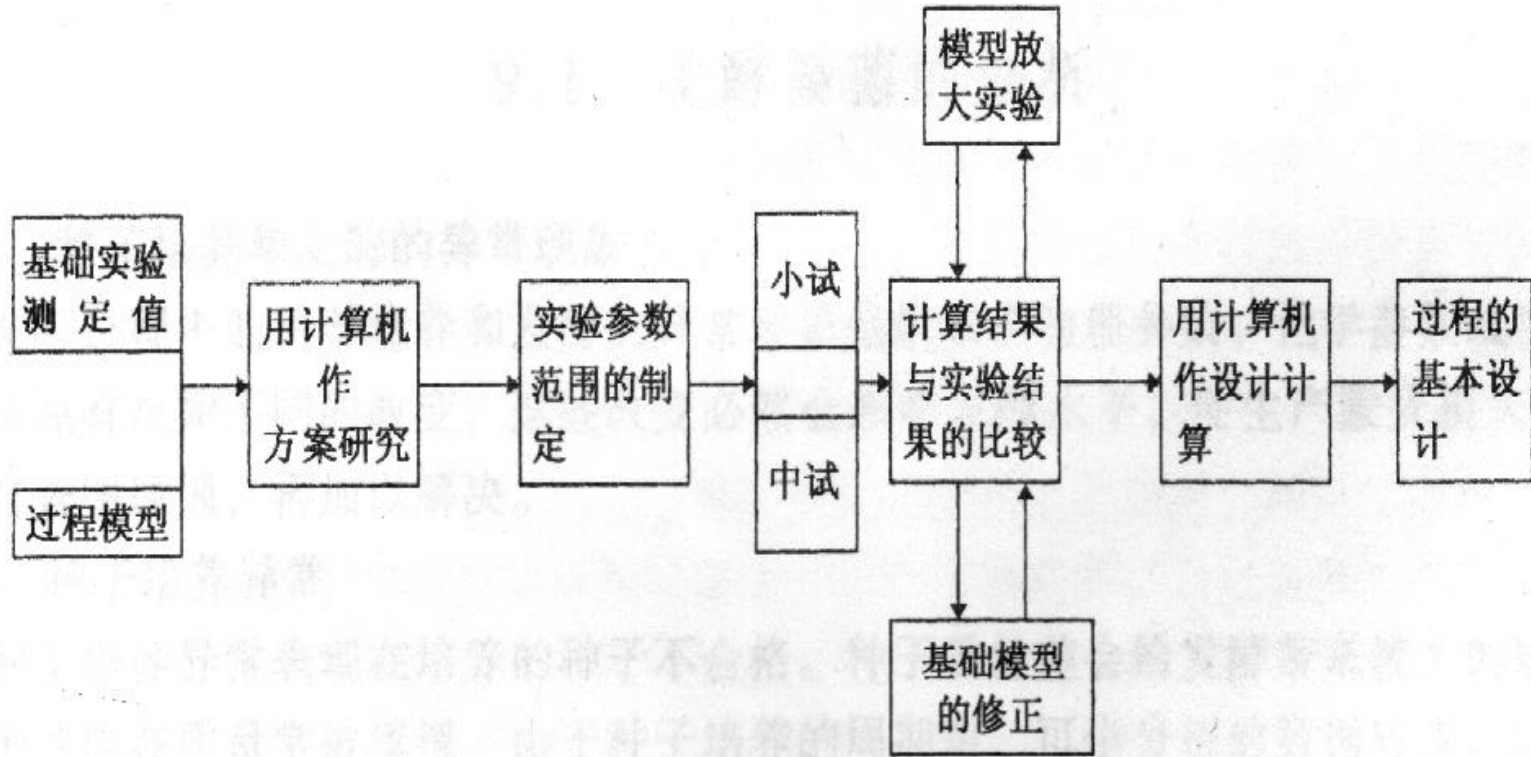


图6-11 数学模拟放大方法示意图