

固态发酵数学模型研究进展

樊伟伟, 黄惠华

(华南理工大学轻工与食品学院, 广东 广州 510640)

摘 要: 固态发酵是一项很有前景的发酵技术。数学模型是优化固态发酵反应器的设计和操作的重要工具。近年来,由于新型反应器的研制和先进数学模型的建立,固态发酵技术的研究取得了很大成就。本文综述了固态发酵数学模型的研究进展、所得成果,并指出了现有模型需要解决的重要问题。

关键词: 固态发酵; 反应器; 数学模型

中图分类号: TQ920; TP15; TB11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001- 9286(2007) 05- 0081- 04

Research Advance in Mathematical Models of Solid Fermentation

FAN Wei-wei and HUANG Hui-hua

(College of Light Industry and Food Sciences, South China University of Technology, Guangzhou, Guangdong, 510640, China)

Abstract: Solid fermentation is a promising fermentation technique. Mathematical models are important tools for optimizing the design and the operation of solid fermentation bioreactors. In recent years, great achievements in solid fermentation have been made due to the development of new bioreactors and the foundation of advanced mathematical models. In this article, the research advance in mathematical models and the achievements were reviewed and the unsettled problems at present were put forward.

Key words: solid fermentation; bioreactors; mathematical model

固态发酵(Solid State Fermentation, SSF)是指在没有或几乎没有自由流动水存在的状态下,在有一定湿度的水不溶性基质中,用一种或多种微生物的生物反应过程^[1]。固态发酵技术已有数千年的历史,但固态发酵参数检验及控制困难,使其很难达到纯种培养与大规模产业化的要求。而现代发酵工程主要研究对象是纯种培养与大规模产业化。因此,很长一段时间固态发酵被隔离在现代发酵工业的大门之外,作为传统和落后的代表被忽视。但是,固态发酵技术具有耗能低、无污染、产率高等优点,是其他发酵技术所不能比拟的。因此,在能源危机与环境污染日益紧张的今天,固态发酵技术再次引起了人们的极大兴趣。新型的固态发酵反应器的研制以及数学模型的建立使现代固态发酵充分发挥了传统固态发酵的优势,在关键条件控制及纯种大规模集约化培养方面都取得了重大成果。国外已出现了大量相关的报道^[2~7],而国内相对较少。本文综述了现代固态发酵数学模型的研究进展,并指出了固态发酵数学模型需要解决的重要问题。

1 固态发酵中的数学模型

固态发酵含有不溶于水的固体、少量的水分及空

气,微生物产生的热量导致水分蒸发,使发酵体系具有气、液、固不均匀三相,存在严重的浓度梯度及传热、传质困难。这样很难控制 pH 值、水分活度、最佳反应温度等,使产量大大下降。另外,很多参数的测量值不能反映反应器中的真实情况。数学模型是优化生物过程的必要工具^[8]。数学模型不仅能够对在发酵体系里发生的各种现象如何结合起来以控制整个操作提供见解,还能指导生物反应器的设计和操作,获得理想的产率。因此,数学模型的研究和发展在很大程度上决定着固态发酵技术的起落。

人们提出的关于固态发酵领域的数学模型可以分为下列两种^[9]:宏观模型和微观模型。宏观模型涉及的是生物反应器的操作,它描述基质床的传质传热过程。微观模型涉及的是在颗粒表面和内部发生的各种现象,并不把生物反应器的操作作为一个整体来描述。显然,由于它们的重点不同,这两种数学模型对于生物反应器都非常重要。固态发酵生物反应器的数学模型的目的是描述不同的操作变量如何影响反应器的性能。生物反应器的模型可认为由两个亚模型组成:动力学亚模型和平衡(传递)亚模型。平衡(传递)亚模型描述在生物反应器不

收稿日期:2007- 01- 24

作者简介 樊伟伟(1982-),女,在读硕士研究生,主要从事食品工程方面的研究。

同相内或相间的传质传热,而动力学亚模型描述的是微生物的生长速率怎样依赖于关键的环境参数。因此,固态发酵的数学模型描述的是在固态发酵中发生的宏观和微观现象中各种因素的平衡,例如水分平衡、热量平衡、质量平衡、微生物的生长和死亡动力学、颗粒大小、孔隙率变化等。

1.1 氧气平衡

Smits^[10]等人提出的数学模型描述了浅盘反应器中基质床的氧平衡关系:

$$\frac{aC_{O_2}^b}{at} = D_{O_2}^b \frac{aC_{O_2}^b}{aZ^2} - r_{O_2} \quad (1)$$

其中, t 表示时间, $C_{O_2}^b$ 表示单位体积床层的氧浓度, 为垂直坐标, $D_{O_2}^b$ 为扩散速率, r_{O_2} 为微生物摄入氧的速率。

Rajagopalan and Modak^[11]等人的模型中考虑了覆盖在床层表面的生物膜的影响。将通过床层空隙的氧气传递描述为方程(2):

$$\frac{\partial C_{O_2}}{\partial r} \varepsilon = D_{O_2}^b \frac{\partial^2 C_{O_2}}{\partial Z^2} - K_a a_k (C_{O_2} - HC_{O_2}^f) \quad (2)$$

其中, C_{O_2} 为床层中氧气浓度; ε 为孔隙率; K_a 为空气/生物膜界面的氧气传递系数; a_k 为反应器中单位体积内空气/生物膜界面的面积; H 为电感常数; $C_{O_2}^f$ 为生物膜内的氧气浓度。

由于微生物的生长代谢,一定时间之后固态基质表面就会形成一层薄膜,这层膜的出现对氧气传输、散热等都会产生影响。Oostra et al^[12]给出了固态基质表面微生物膜中的氧气浓度方程,并被 Rahardjo et al.^[13,14]的实验确证。

1.2 水分平衡

Smits^[10]等的模型将床层基质中水分平衡描述为方程(3):

$$\frac{\partial C_w}{\partial r} = r_{H_2O} \left[\frac{\partial C_{VAP}}{\partial r} - D_{VAP}^* \frac{\partial^2 C_{VAP}}{\partial Z^2} \right] \quad (3)$$

其中, C_w 为床层中单位体积内液体水的浓度; C_{VAP} 为床层中单位体积内水蒸汽浓度; D_{VAP}^* 为床层中水蒸汽的有效扩散系数; r_{H_2O} 为代谢产水速率。

Stuart^[15]转鼓式生物反应器模型描述了基质床水的质量平衡关系:

$$\frac{dMW}{dt} = -kA_{sa}(C_1 - C_B) + r_{H_2O} \quad (4)$$

其中, M 为基质干重, W 为床层的水含量, k 为质量传递系数, A_{sa} 为器壁和顶部空间空气的接触面积, C_1 为基质周围平衡的水蒸汽浓度, C_B 为顶部空间的水蒸汽浓度, r_{H_2O} 为水新陈代谢速率。

Von Meier^[16]建立的间歇搅拌式反应器的模型包括每一个固相和气相轴向变化的水分和能量平衡,还描述了固相中温度和水分活度对生长动力学的影响。模型可再现静态床强制通风时的温度、湿度、生物量的特征。通

过模型预测的时间和空间温度特征与实验中观测到的实验规模的固态发酵反应器中的相似^[16,17],在混合时床层中的温度会明显降低,恢复静态操作时温度又明显的上升。因此,尽管模型不能包含固态发酵反应器中发生的所有现象,例如生长导致的固体床中的空隙率、固体基质中的等温线、传质和传热系数值的变化,也没有混合产生的危害等,但它捕获了反应中很多相关的特征,能为大规模反应器的控制提供重要的见解。Oscar F^[18]等人在前人研究的基础上,首次采用分布式参数模型,采用动态矩阵运算法代替经典积分微商法能更好的控制间歇搅拌式和强制通风式固态发酵反应器的温度和水分含量。Pena y Lillo^[19]等建立了更为先进的模型,可利用间接在线测量方法来评估水分含量。这样,即使不能在线测量水分含量,也可把水分看作可控参数。通过实验测得 CO_2 产率和内外空气条件,便可利用模型预测温度和水分含量。实验也证明该模型是非常有用的测量反应器内水分含量的软件传感器。Nagel 等人^[20]认为生物质中水分含量与残余基质中水分含量是不同的,并提出了评估细胞外水分含量的数学模型。这样,胞外水分含量便可作为控制过程的一个参数。

1.3 能量平衡

Rajagopalan and Modak^[11]建立了托盘式反应器中的能量平衡模型(5),考虑了热传导和代谢产热。

$$\rho C_{ps} \frac{\partial T}{\partial r} = k_b \frac{\partial^2 T}{\partial Z^2} + r_Q \quad (5)$$

其中, ρ 床层密度; C_{ps} 床层热容量; T 床层温度; k_b 床层内热传导率; r_Q 微生物代谢产热速率。

Smits^[10]等在上述模型基础上增加了蒸发对热量影响的描述:

$$\frac{\partial H}{\partial r} = k_b \frac{\partial^2 T}{\partial Z^2} + r_Q + \lambda D_{VAP}^* \frac{\partial^2 C_{VAP}}{\partial Z^2} \quad (6)$$

其中, H 为床层热焐; λ 为水分蒸发焐; 方程右边第二项描述床层中的热传导,第三项描述水分蒸发和扩散所带走的热量。但通常,如果在相对湿度为 98 % 的环境中来培养微生物,那么蒸发带走的热量是可以忽略的。

Sangsurasak and Mitchell^[21]建立了填充式固态发酵反应器中的能量平衡方程(7):

$$\begin{aligned} \rho C_{pb} \left(\frac{\partial T}{\partial r} \right) + \rho (C_{pa} + f\lambda) V_z \left(\frac{\partial T}{\partial r} \right) = \\ \left[\frac{k_b}{r} \left(\frac{\partial T}{\partial r} \right) + k_b \left(\frac{\partial^2 T}{\partial r^2} \right) \right] + k_b \left(\frac{\partial^2 T}{\partial r^2} \right) + r_Q \end{aligned} \quad (7)$$

其中, C_{pb} 是料层的热容量; ρ 为料层密度; C_{pa} 为湿空气的热容量; ρ 为空气密度; V_z 为空气的表面速率。等式右边括号内部分表示能量辐射传导,第二项表示轴向传导。左边第二项中既描述了对流传热也描述了蒸发传热。在料床足够宽,水平传热可被忽略的情况下,上述等式可简化为方程(8)^[22,23]:

$$\rho_{pb} \left(\frac{\partial T}{\partial t} \right) + (\rho_{pa} + \rho_f \lambda) V_z \left(\frac{\partial T}{\partial z} \right) = k_b \left(\frac{\partial^2 T}{\partial z^2} \right) + r_Q \quad (8)$$

Weber^[24]等人建立了模型(9)、(10), 并将能量与水分均考虑在内:

$$0 = r_Q + F_{air} \frac{d(C_{g_s}(T - T_{ref})V_{VAP}(C_{pVAP}(T - T_{ref}) + \lambda)}{dz} \quad (9)$$

$$(1 - \varepsilon) C_s \frac{dX_{ws}}{dt} = r_{H_2O \text{ ext}} - (1 - \varepsilon) X_{ws} \frac{dC_s}{dt} - F_{air} \frac{Y_{out} - Y_{in}}{H} \quad (10)$$

Oscar F.^[18]等人分别建立了气相能量平衡方程(11)和固相能量平衡方程(12):

$$S(C_{p_s} + \phi_s C_{p_w}) \frac{\partial T_s}{\partial t} = ha(T_g - T_s) - Ka(\phi_s - \phi_s^*) + Y_Q \left(S \frac{\partial b}{\partial t} + b \frac{\partial S}{\partial t} \right) \quad (11)$$

$$\varepsilon \rho(C_{p_g} + \phi_g C_{p_v}) \frac{\partial T_g}{\partial t} + (C_{p_g} + \phi_g C_{p_v}) G \frac{\partial T_g}{\partial z} = -ha(T_g - T_s) \quad (12)$$

方程(9)、(10)、(11)和(12)中的参数如下: F_{air} : 空气流速; T_{ref} : 焓基准温度; y_{vap} : 气体湿度; C_{p_g} : 干燥气体热容量; $C_{pVAP}(C_{p_v})$: 水蒸汽热容量; C_s : 反应器内干基质质量; X_{ws} : 干基中的水分含量; $r_{H_2O \text{ ext}}$: 微生物生长过程中胞外水的产生速率; H : 床层高度; S : 干基质颗粒浓度; C_{p_s} : 干基质热容量; ϕ_s : 固相水含量; C_{p_w} : 液态水热容量; T_s : 固相温度; ha : 气固两相传热系数; T_g : 气相温度; λ : 水蒸发焓; Ka : 气固两相水传递系数; ϕ_s^* : 气相温度下, 气固两相平衡时固相中的水分含量; Y_Q : 微生物生长所产生的热量; b : 生物质浓度; ε : 颗粒间隙; ρ : 气体密度; ϕ_g : 气相中的水含量; G : 入口气流速率; z : 轴向位置。

不同反应器所适用的模型不同, 同一反应器的数学模型也会因着重考虑的因素不同而有所区别。方程(8)也可用于描述搅拌式反应器中静态时的能量平衡状况。Stuart^[25]建立了转鼓式固态发酵反应器能量及质量平衡模型。Sargantanis^[26]建立了混合式固态发酵反应器模型。

1.4 其他模型

传统生物反应器设计遵循‘三传’理论。它是以流体动力学的切向摩擦力为动力源, 对非生命的化学反应颗粒有效, 但对活体细胞则弊大于利。微生物生长代谢会产生代谢流, 影响基质内温度和热量传递。目前, 已建立的模型在传质传热方面研究比较多, 关于微生物生长代谢方面研究不深。微生物生长代谢动力学通常以发酵过程中的代谢产物来表示。一种是以释放的 CO_2 的量为基础的动力学; 由 CO_2 的变化来表示菌体生长速率的变化。另一种是以酶活性大小为基础的动力学。酶的活性与产物的量及微生物的生长状态有关。Mitchell^[27]等人用淀粉为碳源生产葡萄糖, 发现了葡萄糖淀粉酶的分布及活性会影响微生物的生长, 进而影响葡萄糖的生产。张嗣良^[28]用以细胞代谢流的分析与控制为核心的生物

反应工程学的观点, 通过实验研究, 提出了基于参数相关的发酵过程多水平问题研究的优化技术和发酵过程多参数调整的放大技术, 设计了一种新概念生物反应器。这种新型生物反应器是以物料流检测为手段, 过程优化与放大为目标, 已成功地应用在青霉素、肌苷、Pichia 酵母表达系统的基因工程、疟疾疫苗等的高密度高效表达培养, 大幅度提高了发酵水平。J. van de Lagemaat 建立了单宁酸酶固态培养不同阶段的模型, 描述了生物量、单宁酸酶及孢子的形成情况, 并发现模型与实验结果非常相符^[29]。Morteza Khanahmadia^[30]等人基于连续固态发酵中基质流的类型建立了模型, 用以量化两种流动方式的利弊, 并通过实验在一定程度上证明了模型的合理性, 得出了一些关于固态发酵的重要结论。

另外, 有些研究在基质收缩、底物消耗、酶和产物在固态基质中的分布和扩散、菌体生长、孔隙率变化等方面都有涉及^[18, 31]。这些研究对于增进对固态发酵反应过程的理解有很大帮助。

2 结语

固态发酵数学模型及控制理论有了很大发展。这些模型和理论为我们深入了解固态发酵的反应过程以及生物反应器的研制和放大奠定了理论基础。现有的数学模型描述了底物的转化、扩散和传质、传热等很多影响固态发酵的重要现象。但还有很多因素如微生物代谢、基质颗粒变化、孔隙率的变化等没有合理的体现在模型中。这些变化对后续的发酵过程都会产生影响, 如果将其忽略是不可能达到最佳控制的。因此, 要建立更为完善的数学模型, 还需注重以下几个方面的研究: ①加强质量传递、生长动力学、生长特征、生长导致基质及周围环境的变化等方面的研究, 将化学工程与生物技术深度结合起来; ②每个基质颗粒都可看成是一个微观反应器, 微观方面的研究还需要加强; ③现有模型还处于理论研究阶段, 没有足够的实验数值来证明其科学性, 还需要大量的实验来验证; ④目前, 所有涉及固态发酵的模型和实验数值都是在实验室规模所得。这些理论如何应用到大规模固态发酵反应器中还需进一步研究; ⑤加强计算机、聚焦激光扫描显微镜、微电极和核磁共振等先进技术在模型验证和参数测量及控制方面的应用。

新型生物反应器的研制及先进的数学模型的建立使固态发酵技术有了快速的发展, 使固态发酵技术已成功应用于食品^[32]、酶制剂^[33, 34]、活性物质^[35, 36]、调味品^[37]等的生产。相信随着数学模型及各方面研究的深入, 固态发酵技术将会更加完善, 发挥出巨大的潜能。

参考文献:

- [1] 陈洪章, 徐建. 现代固态发酵原理及其应用[M]. 北京: 化学工业出版社, 2004.
- [2] Hong-Zhang Chen, Jian Xu, Zuo-Hu Li. Temperature control at

- different bed depths in a novel solid-state fermentation system with two dynamic changes of air[J]. *Biochemical Engineering*, 2005,23: 117- 122.
- [3] Udo Hölker, Jürgen Lenz. Solid-state fermentation - are there any biotechnological advantages? [J]. *Food Engineering*, 2005,68: 315- 319.
- [4] Ashok Pandey. Solid-state fermentation [J]. *Biochemical Engineering*, 2003,13: 81- 84.
- [5] Shrikumar Suryanarayan. Current industrial practice in solid state fermentations for secondary metabolite production: the Biocon India experience[J]. *Biochemical Engineering*, 2003,13: 189- 195.
- [6] Carlos R. Soccol, Luciana P. S. Vandenberghe. Overview of applied solid-state fermentation in Brazil[J]. *Biochemical Engineering*, 2003,13: 205- 218.
- [7] Héctor M. Fernández-Lahore, Elda R. Fraile, Osvaldo Cascone. Acid protease recovery from a solid-state fermentation system[J]. *Biotechnology* 1998, 62: 83- 93.
- [8] David A. Mitchell, Oscar F. von Meien, Nadia Krieger. Recent developments in modeling of solid-state fermentation: heat and mass transfer in bioreactors[J]. *Biochemical Engineering*, 2003,13: 137- 140.
- [9] D.A. Mitchell, D.M. Stuart, R.D. Tanner. Solid-state fermentation-microbial growth kinetics, in: M.C. Flickinger, S.W. Drew (Eds.), *The Encyclopedia of Bioprocess Technology: Fermentation*[J]. *Biocatalysis and Bioseparation*, 1999,5: 2407- 2429.
- [10] J.P. Smits, H.M. van Sonsbeek, J. Tramper, W. Knol, et al. Modelling fungal solid-state fermentation: the role of inactivation kinetics[J]. *Bioprocess Eng*, 1999, 20: 391- 404.
- [11] S. Rajagopalan, J.M. Modak. Modeling of heat and mass transfer for solid state fermentation process in tray bioreactor[J]. *Bioprocess Eng*, 1995,13: 161- 169.
- [12] Oostra J, le Comte EP, van den Heuvel JC, et al. Intra-particle oxygen diffusion limitation in solid-state fermentation[J]. *Biotechnol Bioeng*, 2001,75: 13- 24.
- [13] Rahardjo YSP, Weber FJ, le Comte EP, et al. Contribution of aerial hyphae of *Aspergillus oryzae* to respiration in a model solid-state fermentation system[J]. *Biotechnol Bioeng*, 2002,8: 539- 44.
- [14] Rahardjo YSP, Sie Susana, Weber FJ, Tramper J, Rinzema A. Effect of low oxygen concentrations on growth and α -amylase production of *Aspergillus oryzae* in model solid-state fermentation systems[J]. *Biomol Eng*, 2005,21: 163- 72.
- [15] Stuart, D.M. Solid-state fermentation in rotating drum bioreactors[M]. Ph.D. Thesis, Department of Chemical Engineering, The University of Queensland, Brisbane, Australia, 1996.
- [16] von Meien, O.F., Mitchell, D.A. A two-phase model for water and heat transfer within an intermittently-mixed solid-state fermentation bioreactor with forced aeration[J]. *Biotechnology and Bioengineering*, 2002,79: 416- 428.
- [17] Fernández, M.A., 2001. Control automático de un bioreactor piloto para cultivos sobre sustrato sólido[M]. Ph.D. Thesis, Departamento de Ingeniería Eléctrica, Universidad de Chile, Santiago.
- [18] Oscar F. von Meiera, Luiz F.L. Luz Jra, David A. Mitchellb et al. Control strategies for intermittently mixed, forcefully aerated solid-state fermentation bioreactors based on the analysis of a distributed parameter model[J]. *Chemical Engineering Science*, 2004,59: 4493- 4504.
- [19] M. Pena y Lillo, R. Perez-Correa, E. Agosin, et al. Indirect measurement of water content in an aseptic solid substrate cultivation pilot-scale bioreactor[J]. *Biotechnol. Bioeng*, 2001,76: 44- 51.
- [20] F.J.I. Nagel, J. Tramper, S.N. Marjolein, et al. Model for on-line moisture-content control during solid-state fermentation[J]. *Biotechnol. Bioeng*, 2001,72: 231- 243.
- [21] P. Sangsurasak, D.A. Mitchell. Validation of a model describing 2-dimensional heat transfer during solid-state fermentation in packed bed bioreactors[J]. *Biotechnol. Bioeng*, 1998,60: 739- 749.
- [22] V.M. Ashley, D.A. Mitchell, T. Howes. Evaluating strategies for overcoming overheating problems during solid state fermentation in packed bed bioreactors[J]. *Biochem. Eng*, 1999,3: 141- 150.
- [23] D.A. Mitchell, A. Pandey, P. Sangsurasak, N. Krieger. Scale-up strategies for packed-bed bioreactors for solid-state fermentation[J]. *Process Biochem*, 1999,35: 167- 178.
- [24] F.J. Weber, J. Tramper, A. Rinzema. A simplified material and energy balance approach for process development and scale-up of *Coniothyrium minitans* conidia production by solid-state cultivation in a packed-bed reactor[J]. *Biotechnol. Bioeng*, 1999,65: 447- 458.
- [25] A.J. Marsh, D.M. Stuart, D.A. Mitchell, T. Howes. Characterizing mixing in a rotating drum bioreactor for solid-state fermentation[J]. *Biotechnol. Lett*, 2000,22: 473- 477.
- [26] J. Sargantanis, M.N. Karim, V.G. Murphy, et al. Effect of operating conditions on solid substrate fermentation[J]. *Biotechnol. Bioeng*, 1993, 42: 149- 158.
- [27] D.A. Mitchell, D.D. Do, P.F. Greenfield, et al. A semi-mechanistic mathematical model for growth of *Rhizopus oligosporus* in a model solid-state fermentation system[J]. *Biotechnol. Bioeng*, 1991,38: 353- 362.
- [28] 张嗣良. 发酵过程多水平问题及其生物反应器装置技术研究- 基于过程参数相关的发酵过程优化与放大技术[J]. *中国工程科学*, 2001,3(8): 37- 44.
- [29] J. van de Lagemaat, D.L. Pyle. Modelling the uptake and growth kinetics of *Penicillium glabrum* in a tannic acid-containing solid-state fermentation for tannase production[J]. *Process Biochemistry*, 2005,40: 1773- 1782.
- [30] Morteza Khanahmadi, David A. Mitchellb, Masoud Beheshtic. Continuous solid-state fermentation as affected by substrate flow pattern [J]. *Chemical Engineering Science*, 2006,61: 2675- 2687.
- [31] Yovita S.P. Rahardjo, Johannes Tramper, Arjen Rinzema. Modeling conversion and transport phenomena in solid-state fermentation: A review and perspectives [J]. *Biotechnology Advances* 2006,24: 161- 179.

(下转第 88 页)

- promoter[J]. Process Biochem. 1996,31: 499- 506.
- [7] Lin KH, Iijima S, Shinizu K et al . Control of gene expression from SUC2 promoter of *Saccharomyces cerevisiae* with the aid of glucose analyzer[J]. Appl, Microbiol. Biotechnol, 1989,32: 313- 316.
- [8] Jang JK, Pyun YR, Seo JM. Analysis of cloned SUC2 gene expression in continuous culture of recombinant *Saccharomyces cerevisiae*[J]. Biotechnol, Bioeng, 1990 ,36: 960- 964.
- [9] Sabire ozcan, Laura G, Vallier et al . Expression of the SUC2 gene of *Saccharomyces cerevisiae* is induced by low levels of glucose[J]. Yeast, 1997,13: 127- 137.
- [10] Vitolo M, Vairo MLR, Borzani W. Invertase activity of inact cells of *Saccharomyces cerevisiae* growing on sugarcane classes. II. Unsteady-state ontinuous-culture tests[J]. Biotech ioeng, 1987,30: 9- 4.
- [11] Dodyk F, Rothstein A. Factors in uencing the appearance finvertase in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. Arch Biochem Bio- hys, 1980,104: 478- 486.
- [12] Y R Pyun, J. S. Jo, J. W. Park, H. H. Shin. Effects of oxygen on invertase expression in continuous culture of recombinant *Saccharomyces cerevisiae* containing the SUC2 gene[J]. Appl Microbiol Biotechnol , 1999,51: 334- 339.
- [13] Wilson C, Bellen HJ, Gehring WJ. Position effect on eukaryotic gene expression[J]. Annu Rev Cell Biol, 1990, (6): 679- 714.
- [14] Kellum R, Schedl P. A position-effect assay for boundaries of higher order chromosomal domains[J]. Cell, 1991, 64: 941- 950.
- [15] 高向东, 李育阳, 染色体位置对酵母 SUC2 基因表达的影响 [J]. 复旦学报 (自然科学版) , 1998, 37(4) : .
- [16] Gancedo J. M. Carbon catabolite repression in yeast[J]. Eur. J. Biochem, 1992, 206: 297- 313.
- [17] Johnston M, Carlson M. Regulation of carbon and phosphate utilization. In Broach, J., Jones, E. W. and Pringle, J. (Eds), The biology of the yeast *Saccharomyces*, vol. 2[M]. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, 1992, 193- 281.
- [18] Trumbly R J. Glucose repression in the yeast *Saccharomyces erevisiae*[J]. Mol, Microbiol, 1992, (6): 15- 21.
- [19] Romne, H. Glucose repression in fungi[J]. Trends Genet, 1995, (11): 12- 17.
- [20] Romne, H. Glucose repression in fungi[J]. Trends Genet, 1995, (11): 12- 17.
- [21] Neigeborn L, Carlson M. Genes affecting the regulation of SUC2 gene expression by glucose repression in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. Genetics, 1984, 108: 845- 858.
- [22] Carlson M, Laurent B C. The SNF/SWI family of global transcriptional activators. Curr, Opion[J]. Cell Biol, 1994, (6) : 396- 402.
- [23] Xudong Zhang, Weiqun Shen, Martin C et al. Amino acid residues in Std1 protein required for induction of SUC2 transcription are also required for suppression of TBPD57 growth defect in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. Gene, 1998, 215: 131- 141.
- [24] Yang X, Jiang R, Carlson M. A family of proteins containing a conserved domain that mediates interaction with the yeast SNF1 protein kinase complex[J]. Emboj, 1994, (13): 5878- 5886.
- [25] Tu J, Carlson M. The GLC7 type 1 protein phosphatase is required for glucose repression in *Saccharomyces cerevisiae* [J]. Mol, Cell, Biol, 1994, (14): 6789- 6796.
- [26] Tu, J, Carlson M. REG1 binds to protein phosphate type 1 and regulates glucose repression in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. Emboj, 1995, (14): 5939- 5946.
- [27] Herrero P, Martinez-Campa C, Moreno F. The hexokinase 2 protein participates in regulatory DNA-protein complexes necessary for glucose repression of the SUC2 gene in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. Febs Lett, 1998, 434: 71- 76.
- [28] S. Turkel T. Turgut M C, Lopez H. Uemura H. V. Baker. Mutations in GCR1 affect SUC2 gene expression in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. Mol Gen Genomics. 2003, 268: 825- 831.
- [29] R. Steven Conlan , Dimitris Tzamaras. Sfl1 functions via the co-repressor Ssn6-Tup1 and the cAMP-dependent protein kinase Tpk2[J]. J. Mol. Biol, 2001, 309: 1007- 1015.
- [30] Carlson M. Regulation of glucose utilization in yeast[J]. Curr Opin Genet Dev, 1998, (8): 560- 564
- [31] DeVit MJ, Wadle JA. Johnson M. Regulated nuclear translocation of Mig1 glucose repressor[J]. Mol Biol Cell, 1997, (8): 1603- 1618.
- [32] Marian Carlson, Glucose repression in yeast[J]. Current Opinion in Microbiology. 1999, (2): 202- 207.
- [33] Melissa W. Adkins, Jessica K. Tyler. Transcriptional activators are dispensable for transcription in the absence of Spt6-Mediated chromatin reassembly of promoter regions[J]. Molecular Cell, 2006, 22: 147- 148.
- [34] Edna Maria Morais Oliveira, Jose Joao Mansure, Elba Pinto da Silva Bon. Gln3p and Nil1p regulation of invertase activity and SUC2 expression in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. FEMS Yeast Research, 2005, (5): 605- 609.
- [35] Sezai Turkel. Non-Histone Proteins Nhp6A and Nhp6B are required for the regulated expression of SUC2 gene of *Saccharomyces cerevisiae*[J]. Journal of Bioscience and Bioengineering, 2004, 98: 9- 13.

(上接第 84 页)

- [32] Susana Rodríguez Couto, M ángeles Sanromán. Application of solid-state fermentation to food industry-A review[J]. Food Engineering, 2006, 76: 291- 302.
- [33] S.K. Shankar, V.H. Mulimani. a-Galactosidase production by *Aspergillus oryzae* in solid-state fermentation [J]. Bioresource Technology, 2007, 98: 958- 961.
- [34] Maryam Latifian, Zohreh Hamidi-Esfahani, Mohsen Barzegar. Evaluation of culture conditions for cellulase production by two *Trichoderma reesei* mutants under solid-state fermentation conditions[J]. Online Bioresource Technology, 2007.
- [35] 魏培莲, 徐晖, 岑沛霖. 抗生素的固态发酵研究进展[J]. 浙江科技学院学报, 2006, 18(3): 171- 176.
- [36] 生东明, 马莺. 固态发酵生产灵芝多糖培养基的优化[J]. 广州食品工业科技, 2004, 20(3): 18- 22.
- [37] 林克龙, 林琳, 黄达明. 反应器固态发酵醋糟工艺条件的研究 [J]. 粮食与饲料工业, 2005(11): 26- 27.