

## 유용물질 생산 Bioreactor

박성훈<sup>†</sup> · 이태호<sup>1</sup> · 오유관<sup>1</sup>

### 1. 서 론

생물반응기(bioreactor)는 발효(fermentation) 즉 미생물 배양이나 미생물전환(microbial conversion), 그리고 효소생전환(enzymatic bioconversion)에 사용되는 반응기로서 생물공정(bioprocess)의 가장 핵심적인 요소이다. 전통적으로 에탄올 생산이나 항생제 생산에 사용된 반응기인 발효조(fermenter)를 지칭하였으나 오늘날에는 각종 식물세포나 동물세포 배양, 그리고 하폐수 처리에 사용되는 반응기까지를 포괄하는 넓은 의미로 사용된다[1]. 오늘날의 생물반응기에는 각종 hardware는 물론 운전조절과 자동화에 관련된 software도 많이 장착되어 있다. 또한 주생물 반응기 앞에는 배지준비나 종균배양을 위한 반응기들이 연결되어 있고 하부에는 분리정제를 위한 하부공정(downstream process)이 연결된다. 특히 불순물을 완전히 제거하여야 하는 고가의 의약품의 경우 전체 생산비 중에서 하부공정이 차지하는 비중이 매우 높아진다. 따라서 경제적인 생물공정의 설계와 운영을 위해서는 미생물의 선택을 포함하는 상부공정(upstream process)과 생물반응기, 그리고 분리정제를 위한 하부공정의 적절한 조합(integration)이 필수적이 할 수 있다.

그러나 전체 생물공정에서 생물반응기는 여전히 핵심적인 역할을 담당한다. 예를 들어 아직도 분자생물학이나 미생물학에서 얻은 좋은 결과나 균주가 생물반응기로의 scale-up에 실패함으로써 산업적 생산에 실패하는 예가 자주 발견된다. 그리고 정량적인 생물반응의 이해부족이 이러한 실패의 가장 큰 원인으로 지적된다. 즉 중심 대사과정의 대사흐름(metabolic flux), 그리고 이

와 관련된 효소의 발현, 효소반응의 속도, 생성물의 배양액으로의 분비 등이 여러 성분이 혼재하는 반응액에서 정량적으로 잘 파악되지 않는다는 것이다. 이에 대한 충분한 정보가 없이는 최적의 생물반응기 선정이나 운전이 어렵고 따라서 경제적인 전체 생물공정의 설계도 불가능하다. 그러나 본고에서는 대사과정과 관련된 stoichiometry, 동력학 계산, 수율계산 등은 논외로 하고 주로 현재 실험실이나 생산현장에서 사용되고 있는 각종 생물반응기의 종류와 특징을 다루도록 한다.

### 2. 본 론

#### 2.1. 생물반응기의 선정

생물반응기는 여러 가지 방법으로 분류할 수 있다. 먼저 배양반응대상에 따라 미생물, 동물, 식물, 혹은 효소 반응용 생물반응기 등으로 나눌 수 있고, 운전형태에 따라 내부에 교반기를 갖춘 내부교반형 반응조, gas sparging에 의해 교반되는 bubble column, 그리고 기체유입이나 기계적인 펌프로 반응액을 순환시켜서 교반이 되게 하는 loop 반응기 등으로 분류할 수 있다[2]. 또 미생물의 대사과정이나 동력학 등을 정량적으로 조사하는 데 사용되는 실험실용 생물반응기(일명 고성능 생물반응기)와 산업현장 생산용으로 사용되는 생산용 생물반응기로 분류되기도 한다.

적절한 반응기를 선정하기 위해서는 우선 어떤 생물체(혹은 biocatalyst)를 대상으로 하는지를, 그리고 이 생물체의 특징을 알아보아야 한다. Biocatalyst는 박테리아가 될 수도 있고 혹은 효모, 동식물세포가 될 수도 있다. 또한 부유하는

Various Types of Bioreactors and Their Application / Sunghoon Park<sup>†</sup>, Tae Ho Lee<sup>1</sup>, and You-Kwan Oh<sup>1</sup>

<sup>†</sup>부산대학교 응용화학공학부, 부산대학교 환경기술·산업개발연구소 (609-735) 부산 금정구 장전동 30, Phone: 051)510-2395, Fax: 051)512-8563, e-mail: shparko@hyowon.pusan.ac.kr

**Table 1.** 생물 반응기의 분류와 특징

| 분류방법    | 반응기명              | 특징                           |
|---------|-------------------|------------------------------|
| 배양/배양대상 | 미생물 배양반응기         | 미생물 (박테리아, 곰팡이, yeast 등) 배양  |
|         | 동물세포 배양반응기        | 동물세포 배양, 전단응력 최소화            |
|         | 식물세포 배양반응기        | 식물세포 배양, 전단응력 최소화            |
|         | 효소전환용 반응기         | 주로 고정화 효소 사용. CSTR, PFR 등    |
| 교반형태    | 내부 기계식 교반 반응기     | 반응기 내부에 교반기를 갖추고 이를 기계적으로 운전 |
|         | Bubble column 반응기 | gas sparging을 이용하여 혼합        |
|         | Loop 반응기          | 기체나 펌프로 유체를 순환시켜 교반          |
| 용도/성능   | 고성능 반응기           | 물질전달, 교반용량이 크고 각종 제어장치 장착    |
|         | 생산용 반응기           | 경제적 상업생산용 대규모 반응기            |

상태일 수도 있고, 혹은 고정화될 형태일 수도 있다. 또 목적으로 하는 반응에 한가지 종류의 biocatalyst가 쓰일 수도 있고 혹은 여러 종류가 쓰일 수도 있다. 적절한 biocatalyst의 선택에는 stoichiometry와 동력학을 고려한 생물반응기의 경시적 변화는 물론, 반응액의 교반, 기체전달속도, 반응열 제거 등도 영향을 미친다. 이러한 여러 요소들이 반응기의 형태는 물론 반응기의 운전방법에도 영향을 준다. 가장 널리 사용되는 생물반응기를 교반형태를 중심으로 Figure 1~3에 도시하였다. 이러한 반응기들에 고농도 세포농도를 얻기 위한 세포 재순환 장치가 종종 장착되어 있으며 이때 재순환용 세포는 침강이나 원심분리 혹은 여과에 의해 분리된다.

**2.2. 교반탱크 생물반응기(Stirred tank bioreactor)**

전통적인 공업용 발효기는 교반탱크 생물반응기이며 이것은 내부에서 기계적으로 교반하는 반응기의 대표적인 예이다. Figure 4는 전형적인 교반탱크 생물반응기의 특징을 나타내고 있으며, 주요 장점은 매우 융통적이고 기체전달에 있어 높은 kLa(부피물질전달계수) 값을 줄 수 있다는 것이다.

한 개 또는 여러 개의 교반기(agitator)가 부유물(suspension)의 균일성뿐만 아니라 적절한 momentum, 열 및 물질 전달, 혼합 등의 다양한 목적을 위해 요구된다. 각 목적의 최적화는 다양한 형태의 임펠러(impeller)에 의해 수행된다. 모

든 요구조건이 동시에 만족되어야 하므로 실제적으로 사용되는 교반기들은 항상 상충효과를 반영한다. 발효기에서 사용되는 일반적인 임펠러는 크게 축(axial) 및 방사상(radial) 흐름 임펠러로 구분된다(Figure 5). 많은 임펠러 형태 중에서 임펠러 밑에 기체분사기(gas sparger) 갖추고 6개의 날을 가진 판 임펠러(disk impeller)가 많이 사용되고 있다. 그러나 고속흐름을 유지하는 생물반응기에서 Intermig(Figure 6(a)), Lightning A315(Figure 6(b)), Prochem Maxflow(Figure 6(c)), Scaba 6SRGT(Figure 6(d))와 같은 저동력계수(low-power-number) 임펠러가 개발되어 성공적으로 사용되고 있다[5].

가압상태의 기체는 가스 분사기로 공급된다. 기포의 크기와 탱크 내의 기체분산은 반응기 성능에 중요하다. 고리 분사기(ring sparger)가 처음에는 기포가 더 작고 기체분포가 더 우수하나, 하나의 배출점을 가지는 분사기가 고리에 비해 잘 막히지 않기 때문에 선호된다. 그러나 기체분산은 분사기보다 임펠러에 의해 주로 이루어진다. 탱크내부에서의 기포의 분산, 액체 내에서 기포의 체류시간의 증가, 그리고 큰 기포를 전단응력에 의하여 작은 기포로 깨뜨리기 위하여 임펠러에 의해 충분히 빠른 교반이 이루어져야 한다. 지나친 교반은 몇 가지 세포(예를 들면, 동물세포)가 나타내는 전단민감성(shear sensitivity)과 또는 여러 개의 임펠러가 있는 반응기에서는 내용액이 층을 형성하기 때문에 해로울 수 있다 [2]. 혼합과 기체분산을 증가시키기 위해 방해판

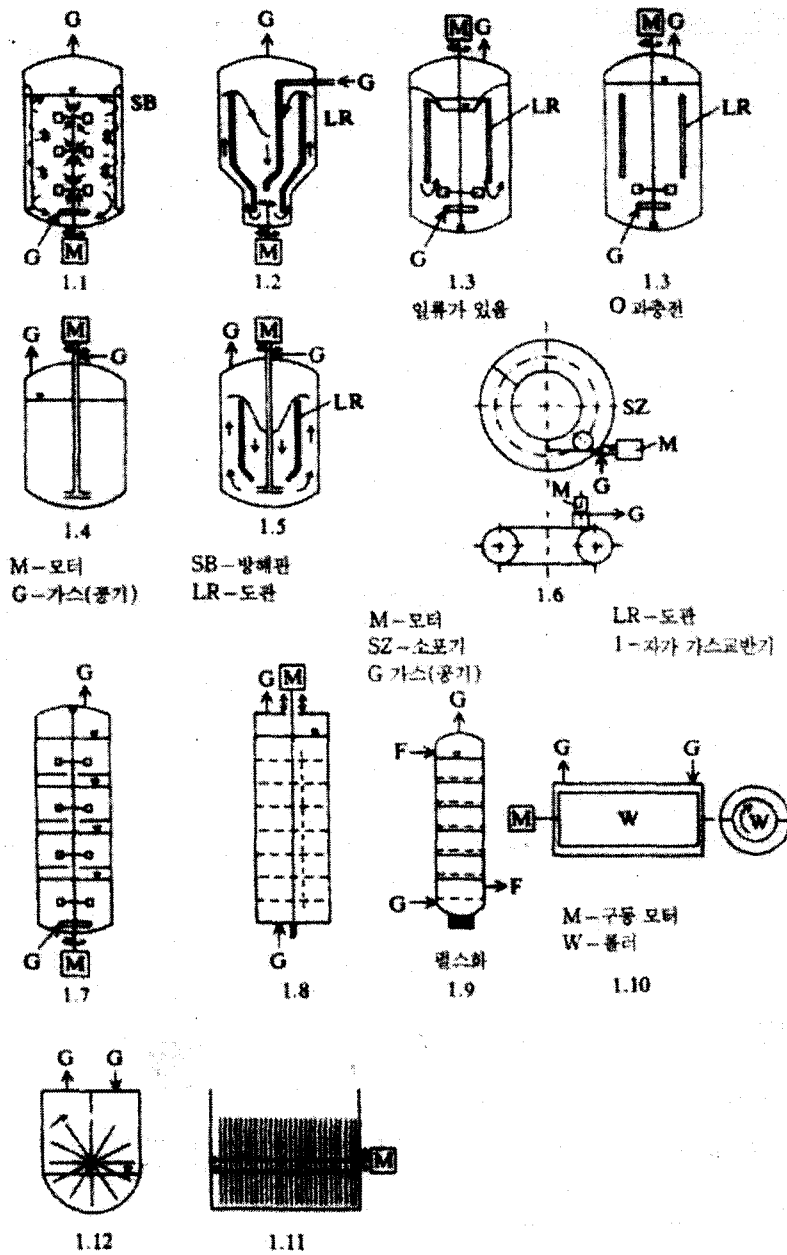


Figure 1. Bioreactor configurations using mechanically moved internals for energy input(From Ref. Bailey and Ollis, 1986).

(baffle)을 사용하며 반응기 지름의 약 8에서 10%의 너비를 가지는 방해판을 4개 사용하는 것이 전형적인 배열이다.

교반탱크 생물반응기의 용기는 대부분 스테인리스 스틸로 만들어진다. 316형은 모든 젖는 부

분에 사용되고, 304형은 뚜껑과 자켓에 사용된다. 식물과 동물세포 조직배양에서 탄소량이 낮은 316형이 자주 사용된다. 많은 실험규모의 발효기는 유리용기에 스테인리스 스틸 덮개판을 사용하고 있다. 유리발효기는 50L 규모에서 많

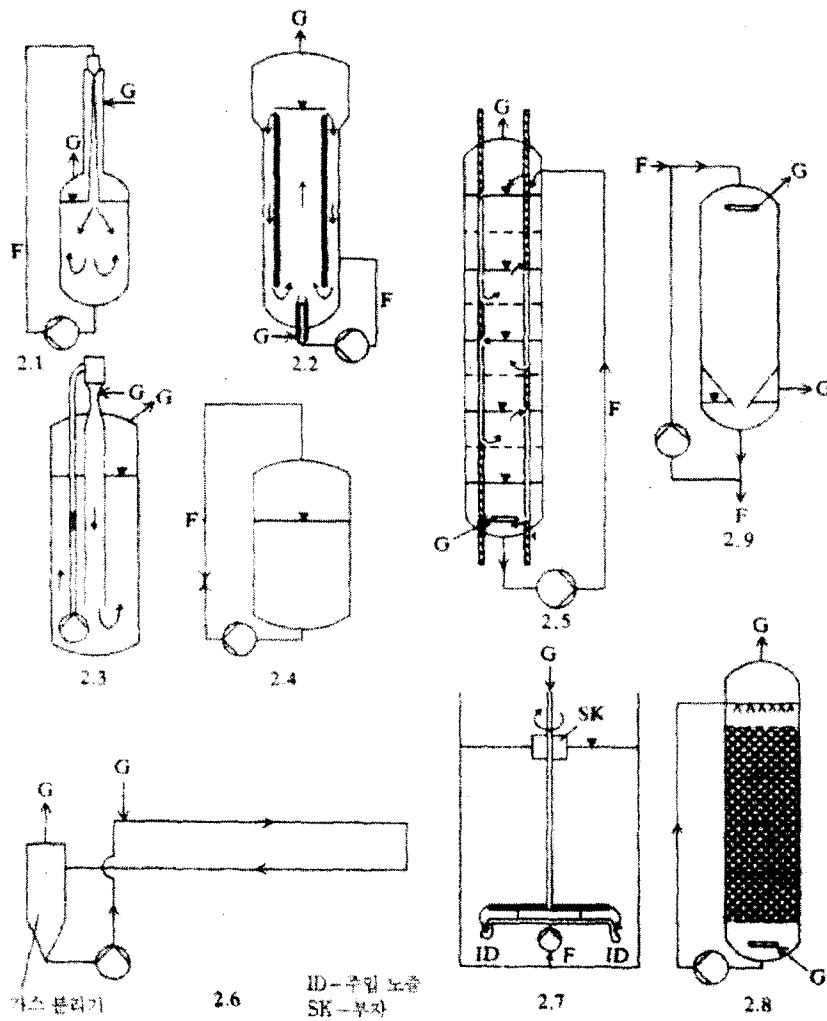


Figure 2. Circulation driven by an external pump provides energy input in these types of reactors(From Ref. Bailey and Ollis, 1986).

이 사용되며, 재질적인 이유에서 유리용기의 크기는 최대 약 500L로 제한되고 있다.

대부분의 발효기는 높이 대 지름의 비가 2에서 3사이로 제작된다. 임펠러 지름은 전형적으로 탱크 지름의 30~40%에 해당한다. 규모가 큰 반응기에서의 크기는 장치가 산소를 적절하게 공급하는 능력과 효율적으로 대사열(metabolic heat)을 제거하는 능력의 두 가지 요인에 의해 제한된다. 반드시 정점공정부하(peak process load)를 처리할 수 있어야 하는데, 여기에는 미생물 활동과 혼합에 의한 점성감쇄(viscous dissipation)의

복합효과가 포함된다. 미접종 배지의 전형적 열전달계수는 거의 물과 같지만, 진한 균사체 배양액의 경우 거의 페이스트(paste)에서와 같은 값이 된다[8]. 큰 반응기는 보통 열 제거를 위해 내부코일이나 자켓이 있는 용기를 사용한다. 구리 코일이 더 좋은 열전달 특성을 가지고 있으나, 스테인리스 스틸 코일이 거의 대부분 사용되고 있다. 그러나 이러한 선택은 배지와 배양특성에 따르게 된다. 내부코일은 자켓이 씌워져 있는 용기에 비해 열전달을 위한 보다 넓은 표면적을 가지고 있기 때문에 열제거에 보다 효율적이다. 그

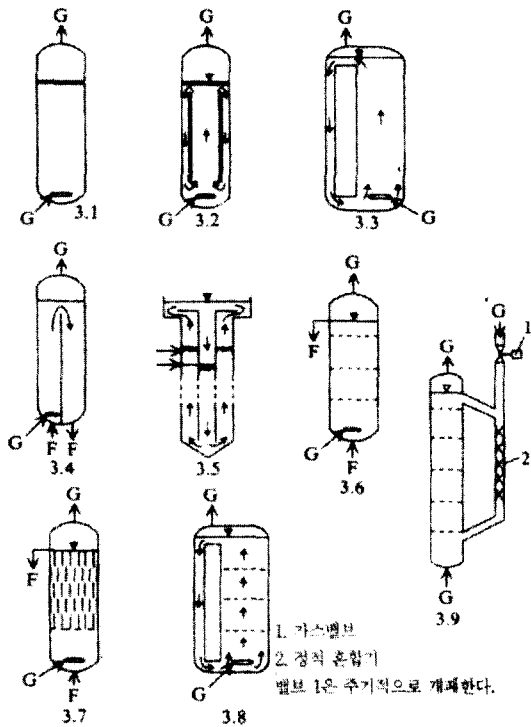


Figure 3. Submerged-type reactors with energy input by compression (From Ref. Bailey and Ollis, 1986).

러나 많은 시스템에서 코일은 미생물성장에 의해 빨리 오염되어, 열전달을 감소시키고 혼합에 자주 악영향을 미친다. 그런 경우에는 자켓이 씌어진 용기가 유리하다.

상업적인 발효에서 자주 생기는 또 다른 문제는 거품발생(foaming)이다. 일반적으로 용기부피의 70~80%를 액으로 채우며, 탱크상부는 가스용 공간으로 남겨둔다. 포기와 교반의 복합작용으로 액면에 거품형성이 촉진되는 일이 잦는데, 특히 배지 중에 펩티드 농도가 높을 때 그러하다. 이 거품은 발효액으로부터 상부공간(head space)으로의 가스 물질전달을 방해하며, 거품이 용기 밖으로 밀려나가고, 또 깨진 거품이 발효기로 다시 들어가면 오염될 가능성이 높다. Figure 4에서, 상부공간에 설치된 보조 교반기는 거품파괴용이다. 특히 잘 깨지지 않는 거품일 때는 소포제(antifoam)라는 약품을 첨가해야 하며 이러한 화합물들은 표면장력을 감소시킴으로써 거품의 안정성을 감소

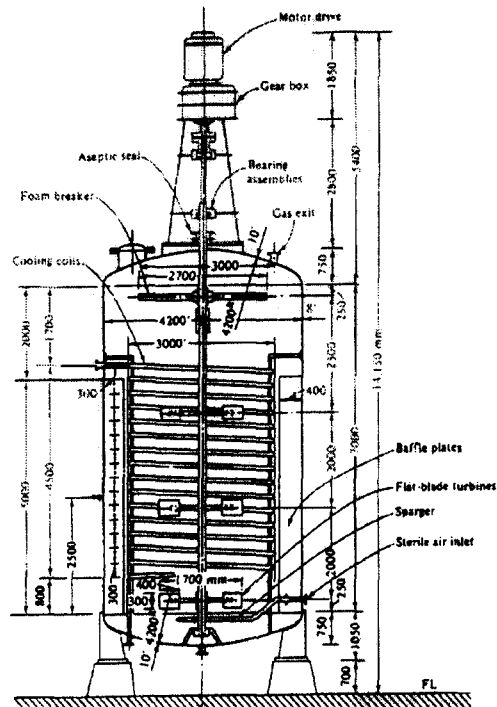


Figure 4. A 100 m<sup>3</sup> fermenter used for penicillin production [3].

시켜 제거한다. 그러나 소포제의 계면특성 때문에 산소전달속도가 감소됨으로 그 사용량은 제한된다.

멸균성(sterility)은 발효기 장치설계에서 우선적으로 고려되어야 한다. 고압증기는 반응기, 밀봉부(seals), 탐침(probe), 밸브의 제자리에서 멸균에 사용된다. 발효기의 구멍은 필요한 것에만 설치되어야 한다. 발효기의 조절을 향상시키기 위해 탐침을 많이 사용하게 되고, 멸균성 유지를 향상시키기 위하여 탐침을 적게 사용해야 하는데, 이에선 적당한 질층이 필요하다. 작은 구멍은 O-링을 사용하여 새는 것을 방지하며, 편평한 가스켓은 더 큰 구멍에 적당하다. 작은 발효기는 자기력에 의해 움직이는 교반기를 사용하는 반면, 산업적 규모의 발효기는 발효기로 관통되는 회전축을 가진다. 그러한 축을 통한 외부세포의 침입에 의한 오염을 방지하는 것이 발효기의 기계적 설계의 주요한 역할이다. 연결박스를 채우는 밀봉식은 구식의 발효기에 흔한 반면, 이중의

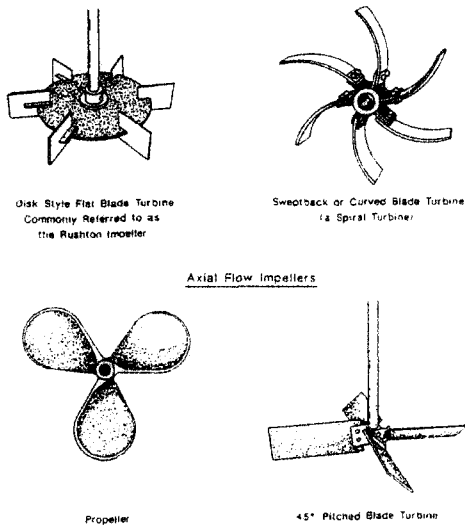


Figure 5. Turbulent impellers[4].

기계식 밀봉은 새로운 발효기에 사용된다. 모든 표면은 매끈해야 한다. 탱크 표면, 관, 그리고 밸브의 균열은 많은 양의 입자성 유기물질과 오염 세포를 가두어 둘 수 있다. 그러한 세포덩어리는 오염물질의 멸균에 대한 생존률을 증가시킨다. 모든 표면의 청결이 중요하다. 표본채취와 주입을 위한 모든 입구와 밸브는 증기멸균할 수 있는 장치에 의해 보호되어야 한다. 표본채취 밸브에 실제 증기를 연속적으로 흘려주는 것이 항생제 공장에서 자주 사용하는 방법이다.

2.3. 기포탑 생물반응기(Bubble column bioreactor)

기포탑 생물반응기는 종횡비(aspect ratio, 높이와 지름의 비)가 큰 반응기로서, 압축가스를 반응기 하부에 도입하고 액상을 통하여 상승하게 함으로써 혼합이 일어나게 한다. 기포탑 반응기는 오래동안 화학공업에서 이용되고 있는데, 이는 교반 탱크 반응기에 비해 비교적 설치가 싸고 기계적 구조가 간단하며 에너지 소요량이 적어서 운전비가 저렴하기 때문이다. 생물가공공업에서는 비교적 낮은 것이지만, 기포탑 생물반응기는 맥주생산, 식초제조, 동물사료용의 미생물(단세포 단백질) 배양에 대규모로 사용되고 있다[8].

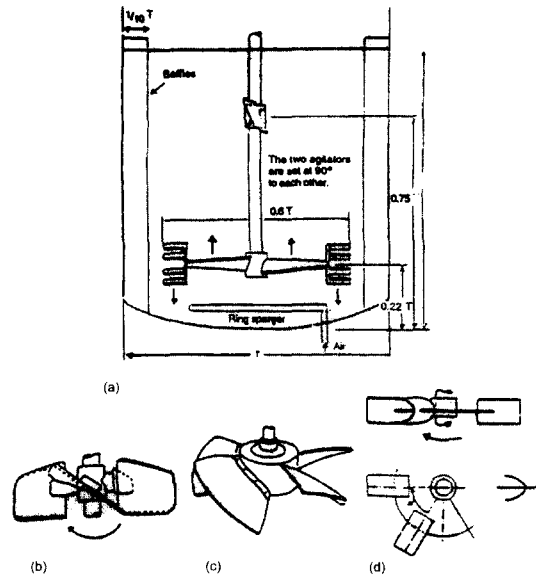


Figure 6. Alternate impellers: (a) Intermig, (b) Lightnin A 315, (c) Prochem Maxflow T, (d) Sca-ba 6SRGT.

**반응기의 수력학과 흐름 영역:** 기포탑 생물반응기에서 기체가 반응기로 주입되어, 기체유속이 증가함에 따라 여러 흐름영역(flow regime)이 관찰된다. 낮은 기상 유속에서는 기포 상호간의 간섭이 적고, 기포가 반응기에서 거의 직선적으로 상승하며, 기포의 크기가 작고 균일하다. 이를 기포 흐름영역(bubble flow regime)이라 한다(Figure 7a). 기상 유속이 증가함에 따라 유체의 기포밀도가 점점 증가하고, 기포간의 충돌빈도가 높아져 상호간의 간섭이 증가하면, 보다 큰 난류로 특징지어지는 기포의 합체가 일어난다(Figure 7b). 이 영역을 전이 영역(transition regime)이라 한다. 기상유속이 더욱 증가하면 기포의 밀도가 증가하고, 기포의 합체가 이루어져 기포의 크기가 커지고 기포의 모양이 불규칙해지며, 난류가 심한 난류 흐름영역(churn-turbulent flow regime)에 도달하게 된다(Figure 7c). 기상 유속이 더욱 증가함에 따라 빠르게 상승하는 둥근 모자형 기포(spherical caps bubbles or bullet nosed bubbles)가 생성된다. 이러한 흐름 영역을 슬러그 흐름영역(fully developed slug flow regime)이라 한다(Figure 7d). 둥근 모자형 기포의 크기나 생성 빈도는 기

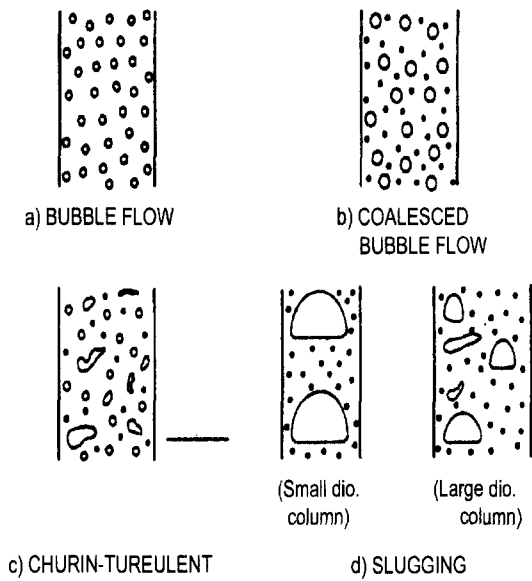


Figure 7. Reactor flow regimes [9].

상유속이 증가함에 따라 증가하고, 직경이 작은 반응기나 점도가 높은 유체에서 증가한다. 반응기의 직경이 작을 때는 기포의 크기가 반응기의 직경에 상응하기도 한다.

특정 한 흐름영역을 일으킬 수 있는 기상 유속의 영역은 유체의 특성이나 반응기의 형태와 밀접한 관계가 있다. 예를 들면, 직경이 큰 반응기 보다는 작은 반응기에서 기상유속이 증가함에 따라 기포 흐름 영역에서 슬러그 흐름영역으로 전이가 빨리 일어나고, 물과 같은 뉴턴유체 보다는 고점도 유체나 사상균 배양액과 같은 비뉴턴 유체에서 쉽게 흐름영역의 전이가 일어난다. 즉, 액상의 점도가 증가함에 따라 전이 흐름영역에서 난류 흐름영역과 슬러그 흐름영역으로의 전이를 시키는 기상유속이 감소한다. 반응기에서 흐름영역의 구분은 흐름영역 지도를 사용하여 단순화할 수 있다(Figure 8).

**기포탑 생물반응기의 장·단점:** 기포탑 생물반응기는 교반탱크 생물반응기보다 더 높은 에너지 효율을 가지고 있다. 여기서 에너지 효율이란 단위 공급동력당 전달되는 산소량을 의미한다. 기포탑의 또 다른 장점은 어떤 세포들에 있어서는 중요한 전단응력을 작게 해준다는 것이

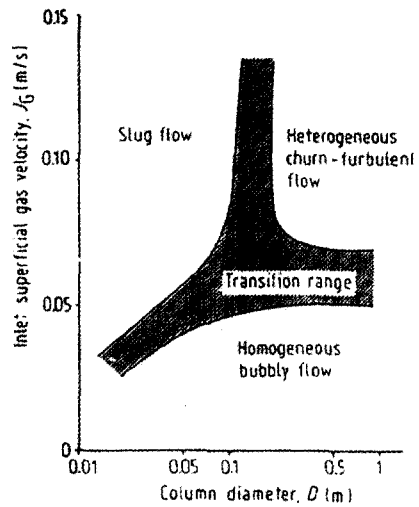


Figure 8. Transition flow regimes in bubble columns [10].

다. 또한 기계적인 교반이 없으므로 비용이 감소되고 오염물질의 잠재적인 침투경로의 하나를 없애준다. 기포탑 생물반응기는 교반탱크 반응기보다 혼합능력이 덜 강력하여 낮은 점도의 뉴턴성배지에 적합하며 높은 점도의 배지에서는 충분한 혼합이 이루어지지 않을 수 있다. 또한 거품발생과 기포합체(coalescence)에 의해 기포탑 생물반응기 운전이 제한되고 있다. 기포합체 때문에 기포탑은 기체의 좁은 유속범위에서 운전된다. 기포합체는 다단관의 사용에 의해 부분적으로 감소되며 각 단(다공판)은 기체흐름을 재분배한다. 그러나 이러한 기체 재분산은 추가에너지를 필요로 한다.

기포탑 생물반응기의 단점을 보완하기 위해 기포탑 생물반응기 내부에 칸막이나 관을 넣거나 두 개의 관으로 분리한 airlift 생물반응기 또는 펌프로 유체를 순환시키는 loop 형태 생물반응기가 개발되어 사용되고 있다. 다음절에서 airlift 생물반응기를 자세히 기술하고자 한다.

**2.4. Airlift 생물반응기(Airlift bioreactor)**

Airlift 생물반응기는 공기나 다른 기체흐름에 의해 반응물이 교반되는 반응기이다. Airlift 생물반응기는 반응조 내의 흐름특성에 따라 네 부위로

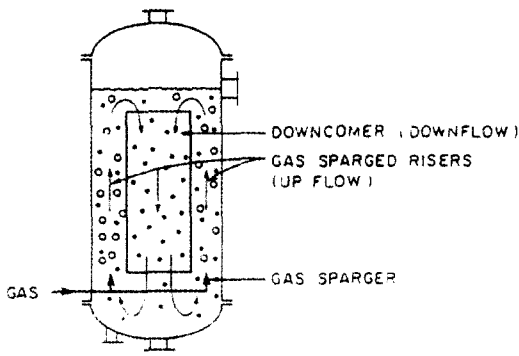


Figure 9. Schematic of an airlift reactor.

나눌 수 있으며, 그 특성은 다음과 같다(Figure 9). 기체가 주입되고 유체의 상승기류가 일어나는 부위를 상승부(riser)라 하고, 유체의 하강흐름이 일어나는 부위를 하강부(downcomer)라 한다. 바닥부(base)는 airlift 생물반응기의 설계에 그리 중요하지 않으나, 기상 체류량, 액상 순환속도 및 고체 입자의 흐름에 영향을 미친다. 기체 분리기(gas separator or head space)는 발효조의 윗부분으로 액 순환과 기체의 분리가 일어난다. 상승부와 하강부간의 유체 평균밀도 차이에 의한 압력차( $\Delta P$ ) 때문에 airlift 생물반응기의 액체순환이 일어난다.

$$\Delta P = H g (\rho_d - \rho_r) = H \rho g (\epsilon_{Gt} - \epsilon_{Gd})$$

여기에서  $H(m)$ 는 상승부의 높이,  $g$ 는 중력가속도이고  $\rho, \rho_d, \rho_r$ 는 각각 액상, 하강부 및 상승부에서의 유체의 평균밀도( $kg/m^3$ ),  $\epsilon_{Gt}$ 와  $\epsilon_{Gd}$ 는 각각 상승부와 하강부에서의 기상 체류량이다.

**기포탑 생물반응기와 Airlift 생물반응기 비교**  
: airlift 생물반응기는 공기에 의해 교반되기 때문에 기포탑 반응기의 범주로 간주할 수 있다. 두 반응기 간의 주된 차이점은 반응기의 형태에 의존하는 유체의 흐름, 즉 수력학적 특성이 전혀 다르다는 것이다. 기포탑 반응기에서는 기포의 상승작용에 의해 형성된 난류에 의한 액상의 불규칙한 혼합이 일어난다. 반면에 airlift 생물반응기에서는 액상의 순환속도는 기상유속과 밀접한 관계가 있다. airlift 반응기는 상승부와 하강부의 밀도차에 의해 아주 높은 액상 순환속도를 얻을 수 있어서 혼합이 우수하고, 기포탑 반응기보다

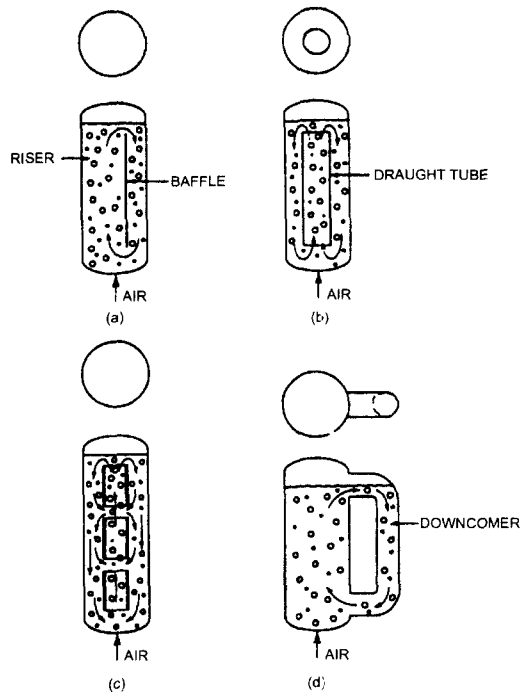


Figure 10. Airlift reactor types: (a) split cylinder internal loop, (b) concentric draught-tube internal loop, (c) concentric draught-tube (vertically split) internal tube, (d) external loop[9].

높은 기상 유속까지 슬러그 현상(slugging)의 발생을 지연할 수 있다. 또한, 기상유속이 증가함에 따라 기상체류량이 증가하여 배지가 넘치는 경향이 있는데, 이러한 현상(liquid blow out)을 유발하는 기상유속이 airlift 생물반응기 보다 기포탑 반응기에서 낮다. 이러한 영향들의 결과로 기상과 액상의 속도의 측면에서 airlift 생물반응기에서 가능한 조업영역이 기포탑 반응기의 조업영역 보다 넓다.

**Airlift 생물반응기의 분류**: 현재 다양한 형태의 airlift 생물반응기가 개발되어 폭넓게 사용되고 있으며, airlift 생물반응기는 기본적으로 그 구조에 따라 내부 순환형과 외부 순환형으로 분류할 수 있다(Figure 10). 내부순환(internal-loop) airlift 생물반응기는 기포탑 반응기를 내부 칸막이나 관에 의해 상승부와 하강부로 분리된 형태이다. 내부순환 airlift 생물반응기에서는 기포의 일부가 높은 유속으로 하강부로 순환하는 액체



속으로 재순환된다. 이러한 현상은 기-액 분리를 위한 상승부 위의 공간이 부족하기 때문이다. 외부순환(external-loop) airlift 생물반응기는 상승부와 하강부의 상·하부가 두 개의 관으로 각각 연결되어 있는 형태로 보통 내부순환 airlift 생물반응기보다 기-액을 분리할 수 있는 체류시간이 긴 것이 특징이다. 내·외부 순환 airlift 생물반응기는 그 특성에 따라 좀더 세분화될 수 있다. 내부순환 airlift 생물반응기는 split-cylinder 형태(Figure 10a)와 원형 draft-tube(Figure 10b) 형태로 나눌 수 있다. Figure 10b의 경우 기체는 draft-tube나 환관(annulus)으로 주입된다. Draft-tube는 split-cylinder처럼 상승부와 하강부간의 액상순환을 원활하게 하기 위하여 여러 개의 draft-tube를 사용하는 경우도 있다(Figure 10c). 외부순환 airlift 생물반응기는 형태가 다양하지는 않지만(Figure 10d), 상승부와 하강부의 수평 접속방식이 다양하다. 내부·외부 순환 airlift 생물반응기는 보통 원형의 단면적을 가지고 있지만, 특별한 용도를 위해 정사각형이나 직사각형의 단면적을 갖는 airlift 생물반응기가 사용되기도 하였다[11,12].

**Airlift 생물반응기의 특징 및 응용:** airlift 생물반응기는 반응기 전체에 걸쳐 균일한 혼합과 낮은 전단력, 높은 물질전달과 열전달 특성을 갖기 때문에, 전단력에 민감한 동·식물의 기포배양에 적합하다. 또한, 기계적 교반이 필요없기 때문에 오염의 위험이나 에너지 요구량을 현저하게 줄일 수 있다. airlift 생물반응기는 교반 반응기에서 필요로 하는 동력의 약 1/3만이 필요하다[13].

산업용 airlift 생물반응기는 여러 발효공정에 사용되고 있다[14,15,16,17]. airlift 생물반응기는 효모, 곰팡이, 박테리아 등으로부터 맥주, xanthan gum[18], 구연산[19] 등의 생산과, 대규모 폐수처리에서도 효과적으로 사용되고 있다[20, 21]. Malfait 등[22]에 의하면, 외부순환 airlift 생물반응기를 이용함으로써 사상균인 *Monascus purpurers*의 생산성을 교반 반응기에서 보다 훨씬 향상시킬 수 있었고(airlift 생물반응기,  $Y_{x/s}=0.38$ ; 교반 반응기,  $Y_{x/s}=0.32$ ), 생산성 향상에 의해 airlift 생물반응기에서 생산된 biomass의 단가

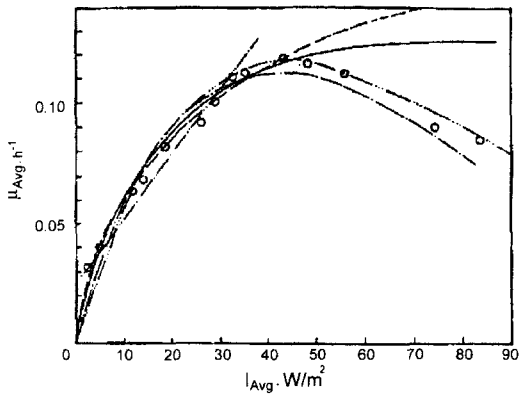
를 50% 이상 절감할 수 있었다. 그 외에도 *Aspergillus fumigatus*에 의한 cellulase의 생산, *Streptomyces niveus*를 이용한 novobiocin의 생산, 페니실린 발효 등에서도 교반 반응기보다 우수한 생산성을 보였다[23,24,25,26,27]. 내부순환 airlift 생물반응기에서 *Candida lipolytica*, *Candida intermedia*의 배양 및 *Candida utilis*의 연속배양에 대해서도 보고된 바 있다[28,29,30].

일반적으로 곰팡이나 동·식물 세포들은 전단력에 매우 약하다. 식물세포는 세균이나 곰팡이보다 약 10~100배 크므로 장력에는 견디지만 전단력에 매우 민감하고 응집하여 자라기 때문에 산소 공급이 제한을 받는다. 이러한 문제점을 극복하기 위하여 많은 연구진들이 식물세포 배양에 airlift 생물반응기를 사용하고 있다[31,32,33,34, 35,36]. 또한 airlift 생물반응기는 동물세포 배양(hybridoma culture)을 통한 항체생산에도 사용되고 있다[37,38]. 동물세포는 식물세포와 마찬가지로 전단력에 대한 저항성이 낮기 때문에, 동물세포를 배양하기 위해서는 일반적인 생물공정에서 사용되는 반응기보다는 특수한 형태의 airlift 생물반응기를 사용하여야 한다. 동물세포는 전단응력 범위 0.05~500 N/m<sup>2</sup>보다 훨씬 낮은 영역에서 견딜 수 있다. Airlift 생물반응기에서는 0.05 N/m<sup>2</sup>의 집단응력에서 0.6~1.0 mmol · L<sup>-1</sup> · h<sup>-1</sup>의 산소전달속도를 얻을 수 있다[37].

## 2.5. Photoreactor

빛에 의존하는 생물체들은 빛을 에너지원으로, 이산화탄소를 주탄소원으로 사용하며 photoautotrophs으로 분류된다. 이들 중에는 green, blue-green bacteria 또는 algae 등이 있으며 호기성 또는 혐기성의 성장특성을 띤다. 광합성 미생물의 성장 및 광합성에 이용되는 빛의 스펙트럼 구성은 주요 pigment들의 흡수에 의해 결정되며 실제적으로 가장 중요한 영역은 400~700 nm의 가시광선영역으로 알려져 있다[39].

**빛과 성장간의 관계:** 광강도(light intensity)와 균주성장간의 관계는 포화성장곡선(saturation growth curve)에 의해 표시된다. *Spirulina platensis*의 예를 들어 비산소생산 및 이산화탄소 소



**Figure 11.** Comparison of experimental data relating specific growth rate to average light intensity for  $X=0.04$  g/L with: (—) Monod model, (---) Bannister Model, (···) Aiba model, (-·-·) linear model, (- - - -) modified Aiba model.

모속도에 의거한 성장 측정에 따르면 낮은 광강도에서는 1차, 높은 빛 강도에서는 0차 반응의 전형적 포화성장곡선을 나타내었다[40]. 이때 비성장속도가 광강도에 선형적으로 비례하는 1차 반응영역을 빛 제한(light-limited)이라 하고 높은 광강도 영역의 편편한 부근을 광포화성장이라고 한다(Figure 11). 이러한 포화성장곡선은 각각 균주 특성에 따라 달라지며 또한 광원의 종류에도 의존한다.

**반응기 형태 및 설계:**

**1) Columnar or rectangular Reactor**

Airlift reactor 형태의 컬럼형 반응기 또는 사각 반응기가 실험실적 연구에 쓰이고 있다. 응용형 반응기로는 순환 루프를 갖는 반응기가 소개되어 있다[41]. 광조사는 외부광원에 의한다.

**2) Tubular bioreactor**

투명한 plastic 또는 유리 재질로 만들며 튜브 직경은 대체적으로 5~15 cm 정도이다. 튜브의 배열은 나선형 또는 평판형 모드로 고안된 것이 대부분이다. 나선형의 경우 빛의 조사가 나선의 내부에서 이루어지는 것이 효율적이며 이러한 형태는 일반적 화학 광반응기의 예에 의해 많이 최적화되어 있어 응용이 용이하다[42].

**3) Cylindrical reactor**

외부에서 빛조사가 이루어지는 교반반응기 형태가 이중 하나이다. 또 다른 형태로는 annular form으로 외부 및 내부에서 동시 조사하는 형태로서 내부 실린더가 회전함으로써 반응기내의 혼합이 이루어진다[43].

**4) Special reactor**

fiber-optic light를 이용한 반응기이다. 높은 광밀도를 집적할 수 있으므로 algae 등의 생산성을 극대화할 수 있다[44].

**Table 2.** Application of photobioreactors

| Application area     | Product   |
|----------------------|---|
| Biomass              |   |
| Protein, etc.        | Traditional and health foods  |
| Methane              | Energy  |
| Space                | Atmosphere regeneration in closed systems                                     |
| Products             | Secondary metabolites   |
|                      | Fatty acids ( $\gamma$ -linolenic acids)                                      |
|                      | Vitamins and coloring agents ( $\beta$ -carotene, chlorophylls)               |
|                      | Polyols (glycerol)  |
|                      | Polysaccharides   |
|                      | Hydrocarbons  |
| Energy               | Hydrogen generation   |
| Waste treatment      | High-rate oxidation ponds (e.g., nitrogen/phosphorus removal, organochlorine) |
|                      | Heavy metal adsorption (lead)   |
| Plant tissue culture | Secondary metabolites   |
|                      | Flavoring agents, etc.  |

**Table 3.** Current application of immobilized microbial cells in industry

| Application                         | Immobilized cells   | Operating since |
|-------------------------------------|---|-----------------|
| <b>Enzyme</b>                       |   |                 |
| Production of L-aspartic acid       | <i>Escherichia coli</i> (aspartase)                             | 1973            |
| Production of L-malic acid          | <i>Brevibacterium amoniagenes</i> (fumarase)                    | 1974            |
| Production of L-alanine             | <i>Pseudomonas dacuhae</i> (L-aspartase $\beta$ -decarboxylase) | 1982            |
| <b>Viable cells</b>                 |   |                 |
| Production of ethanol (pilot plant) | <i>Saccharomyces</i> sp.  | 1982            |
| Production of acrylamide            | <i>Corynebacterium</i> sp. (nitrilase)                          | 1985            |

**응용과 전망:** 광반응기의 여러 응용사례를 Table 2에 나타내었다. 이러한 광반응기는 기존 광합성 미생물에의 응용뿐만 아니라 식물조직배양에도 이용될 수 있어 앞으로 그 용도가 더욱 넓어질 것이다. 광반응기 설계 및 최적화에 있어서 빛에너지의 효율적 배분 및 유용생산물로의 전환이 가장 큰 목표라 할 수 있다. 이를 위해서는 배양액으로의 빛 투과깊이, 광합성 미생물의 농도증가 등이 주요 설계 인자가 될 것이다. 그 밖에 광원의 파장 및 위치의 함수인 광강도에 대한 완벽한 이해 역시 성공적인 광반응기 설계 및 응용에 필수적이라 할 수 있다.

## 2.6. 고정화 세포 반응기

지난 20여년간 효소가 생산용, 분석용, 혹은 의학적 목적으로 급격히 개발되었다. 이에 따라 효소기술이라는 새로운 분야의 연구가 나타나게 되었다. 효소 사용의 효율을 높이기 위해 일반 합성화학에서 널리 사용되는 고체상 촉매와 비슷한 방법으로 효소도 고정화되고 있다.

고정화하기 위해서는 효소를 세포로부터 추출해 내거나 발효액으로부터 회수해야 한다. 그리고, 실제적인 이용을 위해 추가적인 정제도 종종 필요하다. 정제된 효소는 일반적으로 안정성이 떨어지고 가격이 비싸므로 세포자체를 고정화하여 촉매로 사용하려는 노력이 있어 왔다.

고정화세포를 이용한 연구는 초기에는 단순한 반응을 대상으로 단일 효소만을 이용하는 목적으로 시작되었다. 그러나 최근에는 보다 복잡한 반응을 대상으로 여러 가지 촉매가 동시에 작용하여야 하는 반응을 대상으로 연구가 활발하다.

이 경우 세포전체의 활성이 필요하므로 살아있는 세포가 고정화되어야 한다. 이에 따라 고정화 세포는 생전환, 생합성, 생분해등 여러 종류의 생물반응을 이용하는 각종 유용물질 생산에 이용되고 있다. 최근 고정화세포가 산업적으로 이용되는 예를 Table 3에 실었다.

고정화세포는 여러 가지 장점을 갖는다.

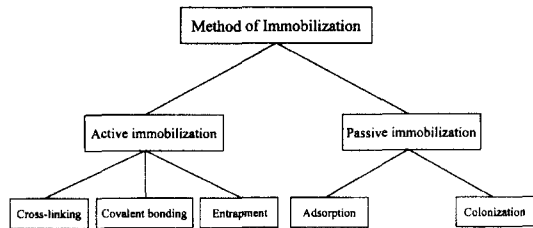
- 다단계 효소반응에 응용이 가능하다.
- 고정화에 따른 효소활성이 높게 유지된다.
- 운전 안정성이 증대된다.
- 효소추출과 정제공정이 생략된다.
- 고농도 세포유지가 가능하다.
- 생성물을 고정화 세포로부터 쉽게 분해할 수 있다.
- 현탁세포에 비해 오염에 덜 민감하다.

일반적인 단점은 다음과 같다.

- 원하지 않는 부반응이 여러 효소에 의해 야기된다.
- 담체에서 유리되는 세포는 생성물의 오염을 야기한다.
- 반응물과 생성물의 물질전달 저항이 심각하다.

그러나 이러한 단점에도 불구하고 장점을 이용하려는 연구가 매우 활발하다.

고정화세포를 산업적 규모로 이용하려면 고정화세포가 필요로하는 환경을 조성해 줄 수 있는 적절한 생물반응기 설계가 필요하다. 주어진 공정의 최적설계를 위해서는 물질전달, 세포성장, 세포집합체의 구조적 성질등에 대한 정보가 필요하다. 오랜기간 세포의 생존능을 보존하고, 물질전달 저항을 줄이며, 고정화세포의 안정성을



**Figure 12.** Classification of cell immobilization methods.

높일 수 있는 방법이 강구되어야 한다. 따라서 물질전달, 미생물의 동력학, 유체흐름등에 대한 이론적 분석이나 실험적 연구를 통해 신개념의 생물반응기를 개발하려는 많은 노력이 진행되었다. 그 결과 많은 성공적 반응기가 개발되었고, 새로운 반응기들이 계속 제안되고 있다.

**미생물세포의 고정화 방법:** 세포고정화 방법은 이미 여러차례 총설로 보고된 바 있다[45,46,47]. 여러 가지 분류법이 있지만 크게 active immobilization과 passive immobilization 방법으로 나눌 수 있다(Figure 12). Active immobilization은 여러 가지 화학 결합제를 사용하지만 passive immobilization은 세포와 고정화 담체 사이의 전기적 인력 등에 의해 자연적으로 생성되는 film이나 floc 때문에 발생한다고 할 수 있다.

일반적으로 가장 좋은 고정화방법을 정의하기란 쉽지 않다. 그러나 현재 반응효율과 각 방법상의 물리화학적 특성간의 상관관계가 비교적 잘 밝혀지고 있다. 실제적으로는 주로 trial-and error 방법으로 최적방법이 결정된다.

active immobilization에는 세포끼리의 cross-linking, 담체표면의 세포공유결합, gel내의 포괄(entrapment) 등이 있다. 그러나 glutaraldehyde, toluene diisocyanate 등 cross-linking agent나 polyisocyanate, carbodiimide등의 coupling agent는 독성 때문에 세포의 생존율이나 효소의 활성을 감소시키는 문제가 있다. gel을 이용한 포괄의 경우 세포와 매체사이의 화학적 결합이 발생하지 않으므로 활성감소와 독성은 문제가 되지 않는다. 특히 calcium alginate나 K-carrageenan의 경우 여러 성공적인 사례가 보고되고 있다. 한 예로 Oda 등은 효모를 Ca-alginate에 고정화하여 에탄올을 생

산하는 상업규모 반응기를 운전하였다. 이 경우에탄올 생산성이 종래 회분발효에 비해 20배이상 증가하였고, 살균이나 종균 접종없이 4개월이상 안정적 운전이 가능하였으며, 알콜농도 10% 그리고 기질 전환율 95%(이론수율에 대해)이 가능하였다. 또한 K-carrageenan의 경우 일본 Tanabe Seiya-ku사에서 L-aspartic acid와 L-malic acid를 생산하기 위해 *E. coli*와 *Brevibacterium flavum*을 고정화하여 사용하였는데, 생산성이 각각 15배 및 7.5배 증가하였고, 고정화 미생물의 안정성도 크게 증대되었다고 보고하였다.

한편 passive immobilization 방법은 다공성 매체에 미생물이 흡착(adsorption)되거나 균락을 형성(colonization)하는 방법을 이용하는 것으로 앞서 active immobilization에 비해 보다 자연적인 방법이다. 일반적으로 흡착은 고체 표면의 성격에 크게 좌우된다. 대개 세포표면과 담체표면사이의 전기적 인력에 좌우되므로 zeta-potential이 매우 중요한 인자이다. 이온교환수지나 cellulose, dextran, 그리고 여러종류의 합성수지가 담체로 사용된다. 또한 균락형성방법에서는 주로 다공성매체가 사용된다. 대개 미생물 배양시 발효조내에 매체를 넣고 정상적인 방법으로 균체를 배양하면 균체가 매체내에서 성장하여 균락이 자연스럽게 형성되는 방법으로 미생물뿐 아니라 식물, 동물에까지 폭넓게 사용된 바 있다.

**고정화세포 반응기 형태:** 고정화세포 반응기 형태는 연속교반 반응기(CSTR), 고정상 반응기(fixed bed reactor), 유동상반응기(fluidized bed reactor)등으로 나눌 수 있다. 이 반응기들은 다소 변형되기도 하고 물질전달속도를 개선시키기 위해 재순환 등을 도입하기도 한다.

반응기형태는 여러 요인에 의해 좌우된다. 만일 살아있는 세포가 아니거나 혹은 살아있더라도 산소요구량이 크지 않은 경우 액체-고체의 이상반응기, 즉 주로 고정상 반응기가 가장 많이 사용된다. 만일 산소가 다량 필요한 살아 있는 세포일 경우, 물질전달이 유리한 3상반응기인 유동상반응기가 주로 사용된다. 고정화 방법이나 입자의 특징도 반응기 형태에 영향을 미친다. 일

**Table 4.** Classification of bioreactor operation modes

|   |
|---|
| 1. Batch  |
| 2. Fed-batch (or semibatch)                           |
| 3. Repeated fed-batch (or cyclic fed-batch)           |
| 4. Repeated batch (or cyclic batch or semicontinuous) |
| 5. Continuous   |

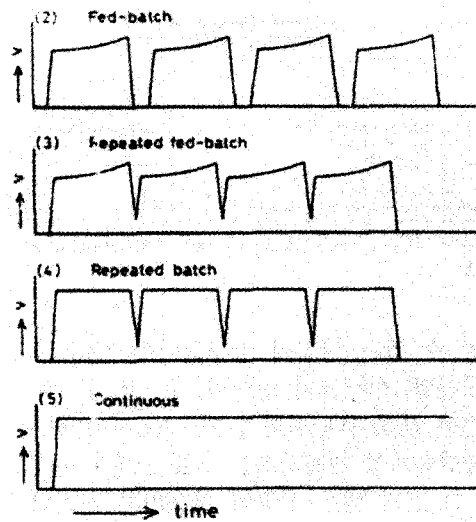
반적으로 CSTR은 전단력이 크기 때문에 입자가 단단할 경우만 사용이 가능하다. 반면 입자 크기가 너무 작으면 고정상 반응기에서 과도한 압력 강하를 유발하므로 곤란하다. 또다른 인자로 동력학을 들 수 있다. 일반적으로 CSTR에서 평균 반응속도는 고정상 반응기보다 느리다. 반면 기질해현상이 있을 경우 CSTR이 보다 우수하다고 할 수 있겠다.

세포고정화 반응기의 형태는 이미 앞서 설명하였으므로 여기에서는 자세히 다루지 않는다. 다만 물리적인, 그리고 생화학적 성질들을 잘 파악하고 세포고정화 기술과 신개념 생물반응기 기술이 결합할 때 여러 분야에서 고정화 세포반응기가 보다 폭넓게 사용될 수 있음을 지적할 수 있겠다.

### 2.7. Bioreactor operation modes

반응기의 종류가 결정되면 어떠한 조업방식으로 생산할 것인가를 결정해야 한다. 이러한 조업모드의 결정은 생산하고자 하는 물질의 생산속도 및 특성에 따라 달라지게 되므로 각각의 시스템을 충분히 파악한 후 가장 최적의 조업모드에서 생산할 수 있도록 해야 한다. 이 절에서는 각각의 상황에 적절한 산업적 조업모드에 대해 알아본다. Table 4에 생물반응기의 조업모드를 분류해 놓았다. 기본적 모드는 회분(batch) 및 연속(continuous)으로 구분되나 회분배양의 변형으로 fed-batch, repeated batch, repeated-fed batch로 세분하기로 한다. 각 조업모드의 차이는 Figure 13에 나타난 바와 같이 시간경과에 따른 배양액 부피 변화에 기인한다.

**회분모드(Batch mode):** 가장 일반적으로 쓰이는 조업형태이며 초기 반응기에 투입한 모든 배지 성분이 소모될 때까지 조업하는 방법이다.



**Figure 13.** Changes in volume of culture broth with elapsed time for various operation modes of (micro)organisms.

조업이 단순하고, 오염의 기회가 적어 현재 이용되고 있으나, 각 조업초기마다 새로운 접종원 확보, 낮은 생산성 등이 문제가 있어 새로운 변형형태로 개선되고 있다. 그 하나의 예가 반복적 회분배양이다. 이는 1차 회분배양 말기에 약 90% 배양액은 생산물로서 반응기에서 제거한 후 나머지 10% 정도를 다음 회분배양의 접종원 대신 사용함으로써 start-up 시간 절감 및 생산성 향상을 꾀하는 방법이다.

**유가식 회분배양(Fed batch mode):** 회분배양 중 새로운 배지를 공급하는 조업형태로 배지 공급속도의 조절에 의해 반응기내 기질 농도를 조절할 수 있다는 장점을 가진다[48]. 일반적으로 원하는 생산물의 생산이 기질농도에 저해받을 경우 낮은 기질 농도를 유지하는 제어방법이 유효한데 이때 이러한 fed-batch 조업에 의해 효과적 생산이 가능하다. 이밖에도 catabolite repression이 존재하거나 영양요구성 변이주의 배양, 항생물질 등 이차대사산물 생산 등 초기의 높은 기질 농도보다는 점진적 기질 공급이 효과적인 여러 가지 공정에서 매우 효과적으로 나타나고 있으며 널리 연구 중에 있다. 기질공급의 전략으로는 일정속도로 feeding하는 방법[49,50,51], 균체의 지수성장에 기초한 exponential feeding[52],

최적화 이론에 기인한 optimal feeding[53] 등의 feedforward control이 있으며 간접 또는 직접적인 측정에 의한 반응기내 기질농도 추정후 이를 최적 농도로 제어하는 feedback control이 있다 [54,55].

**연속배양:** 연속조업은 새로운 배지가 일정속도로 계속 반응기로 공급되고 같은 양의 배양액이 반응기로부터 유출되어 생산물을 얻는 형태이다. 그러나 이 공급속도 또는 회석속도( $F/V$ )가 반응기 전체 생산성 및 균체농도 등에 심각한 영향을 미치며 오염기회가 높고 조업이 까다롭기 때문에 상업화는 거의 이루어지지 않았다. 이러한 문제점을 극복하고자 고정화 연속공정, 세포분리기(cell separator)나 membrane을 사용한 세포재순환공정등이 연속배양공정의 변형형태로 응용되고 있다[56]. 이러한 변형공정의 개발로 연속배양 역시 상당한 이점을 가지게 되었으며 더 큰 생산성 향상 및 응용을 위해서는 실용적인 membrane filter 등의 개발이 필수적이라 할 수 있다.

**2.8. Scale up**

화학공업 및 제약공업등 상업적 공정들은 실험실 및 파일럿 규모에서 얻어진 실험데이터에 기초하여 설계된다. 생물공정의 scale-up 역시 물리, 화학, 생물학적 매개변수들의 상호 연결에 의해 근본적으로 매우 복잡한 과정이다. 또한 실험실 규모나 파일럿 규모에서 얻어진 방법이 상업적 규모에서는 유효하지 않은 경우가 많고 실제 성능 역시 판단하기 어렵다. 이러한 소규모 반응기와 대규모 반응기의 성능차는 근본적으로 비균일성에 기인한다. 예를 들어 교반반응기의 경우 적정 교반속도에서 반응기에 모든 부분에서의 기질농도, 세포농도, 산소농도는 모든 변수들이 일정하다고 가정한다. 작은 규모의 반응기의 경우에는 이러한 가정이 사실과 크게 다르지 않는다. 그러나 scale up에 의한 반응기 크기의 확대는 부분적인 비균일적 요소, 즉 위의 가정과는 매우 다른 영역을 다수 내포할 수 있다. 이러한 비균일성이 실험실 규모의결과가 상업규모의 결과 일치하지 않는 가장 큰 요인이라 할 수 있

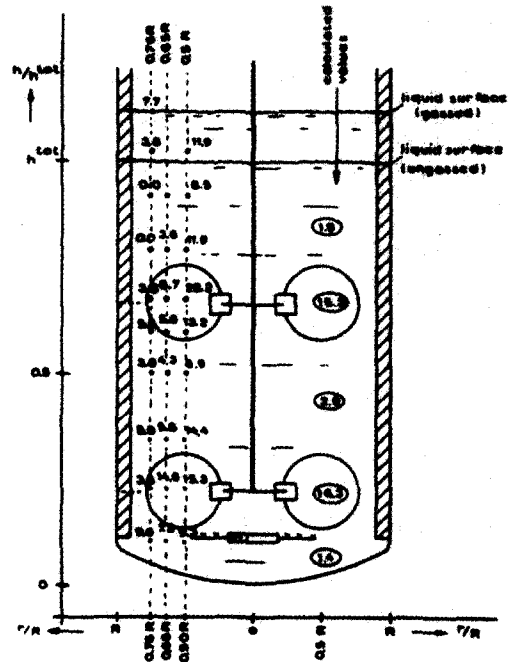


Figure 14. Measured oxygen concentrations in a 20 m<sup>3</sup> production fermenter.

다. Figure 14에 20 m<sup>3</sup>의 대규모 배양기내에서의 산소농도를 나타내었다. impeller의 위치, 길이 등에 따라 각 부분의 산소농도의 비균일성이 매우 크다는 것을 알 수 있다. 이러한 비균일성이 scale-up에서 소규모반응기와 대규모반응기의 성능차를 가져오는 가장 큰 요인이다.

다음은 생물반응기의 scale-up시 가장 널리 사용되는 방법을 소개하고자 한다.

기하학적으로 유사한 생물반응기는 다음 변수 중 하나의 일치를 요구한다.

- 반응기 부피당 교반 동력( $P/V$ )
- 최대전단응력( $N \cdot D_i$ )
- 혼합시간( $t_{mix}$ )
- Reynolds 수

위의 네가지 인자 중 어떤 것을 기준으로 하는가에 따라 그 결과는 매우 달라진다.

• **Constant power input per unit of volume ( $P/V$ )**

교반 및 통기에 의해 공급되는 동력은 시스템

**Table 5.** Interdependence of scale-up parameters

| Scale-up criterion                          | Designation      | Small fermenter 80 L | Production fermenter 10,000 L |             |                 |             |
|---|------------------|----------------------|-------------------------------|-------------|-----------------|-------------|
|   |                  |                      | Constant Po/V                 | Constant, N | Constant N · Di | Constant Re |
| Energy input                                | $Po$             | 1.0                  | 125                           | 3125        | 25              | 0.2         |
| Energy input/volume                         | $Po/V$           | 1.0                  | 1.0                           | 25          | 0.2             | 0.0016      |
| Impeller rotation number                    | $N$              | 1.0                  | 0.34                          | 1.0         | 0.2             | 0.04        |
| Impeller diameter                           | $D_i$            | 1.0                  | 5.0                           | 5.0         | 5.0             | 5.0         |
| Pump rate of Impeller                       | $Q$              | 1.0                  | 42.5                          | 125         | 25              | 5.0         |
| Pump rate of impeller/volume                | $Q/V$            | 1.0                  | 0.34                          | 1.0         | 0.2             | 0.04        |
| Maximum impeller speed (max. shearing rate) | $N \cdot D_i$    | 1.0                  | 1.7                           | 5.0         | 1.0             | 0.2         |
| Reynolds number                             | $ND_i^2\rho/\mu$ | 1.0                  | 8.5                           | 25.0        | 5.0             | 1.0         |

의 수력학적 거동 및 물질전달 특성에 큰 영향을 미친다. 이는 반응기내 난류도 증가에 의한 혼합 증가, 기포크기 등에 영향을 주기 때문이다. 일반적으로  $P/V \propto N^3 D_i^2$ 의 관계가 있으며 만일  $P/V$ 가 일정한 조건의 scale up이라면 다음과 같다.

$$N_2^3 D_{i2}^2 = N_1^3 D_{i1}^2 \Rightarrow N_1 = N_2 \left( \frac{D_{i2}}{D_{i1}} \right)^{2/3}$$

일반적으로 일정  $P/V$ 는 일정 OTR(산소전달 속도)를 의미한다.

#### • Constant agitation speed; $N$

세포가 전단응력에 민감하여 교반속도를 더 이상 증가시킬 수 없을 때 일정 교반속도를 유지하여 scale up 하는 경우를 말한다. 이 경우 반응기내 배양액의 mixing time을 일정히 하는 효과를 가져온다.

#### • Constant tip speed; $N \cdot D_i$

전단응력이 일정하는 되는 경우로서 세포가 전단응력에 민감하여 어느 이상 증가가 불가능한 경우 이를 기준으로 scale up에 응용한다.

#### • Constant Reynolds number ( $ND_i^2\rho/\mu$ )

기하학적으로 유사한 flow pattern을 가지게 하는 방법이다.

결국 scale up 문제는 전체적으로 물질전달에 관련된 것들이다. 작은 규모의 반응기에서의 거동이 microkinetics(즉, 세포의 반응속도)에 크게 의존하는 반면 큰 규모의 반응기에서는 전달 제한(transport limitation)에 의해 조절된다는

차이가 scale up에서 발생하는 문제점인 것이다. Table 5에 상기 제시한 4가지 기준에 의해 80L에서 1000L 배양기로의 scale up 시 변화하는 변수들의 계산치를 나타내었다. 그 결과는 각 기준에 따라 매우 다르며 각각 자기 공정에 맞는 기준과 적절한 방법에 의해 시도되어야 할 것이다.

### 3. 결 론

본고에서는 다양한 생물반응기에 대해 다루었다. 다양한 종류가 개발되었고, 다양한 종류가 사용되고 있지만 현재까지 상업적으로 가장 널리 사용되는 형태는 여전히 원통형 교반조이다. 여기에는 몇 가지 이유가 있다.

첫째, 많은 회사들이 1960~1970년대에 원통형 교반조를 설치하였고, 현재에도 사용되고 있다. 그간 교반효율 향상, 각종계기 부착, 컴퓨터 제어 시스템 도입등 여러 가지 기술적 향상이 있었지만 본체는 변함이 없다.

둘째, 원통형 교반조가 특별한 생물반응에 최적은 아니라 할지라도 여러 종류의 발효에 무난하게 두루 쓰일 수 있다. 이 장점은 여러 제품을 한 종류 생물반응기에서 생산하고 있는 제약회사에 특히 유익하다.

셋째, 또다른 장점으로 한 제품 생산 후 다른 제품을 생산하고자 할 때 설비투자비가 상당히 절약된다는 점을 들 수 있겠다.

지난 수십년간 생물반응기는 제약, 식품, 폐수 처리등과 관련된 생물산업의 중추적인 역할을

수행하였다. 이러한 역할은 rDNA 기술이 상업화되어 여러 의약품 단백질과 각종 활성물질이 신생물산업의 중심이 되는 21세기에도 계속될 것이다. 다만 과거에 생물반응기에서의 생산속도에 주안점이 주어졌던데 비해 발효의 후속공정인 분리정제의 중요성이 강조되고, 또 전체 생물공정의 일부로서의 생물반응기 공정이라는 관점이 새로이 부각될 전망이다.

### 참고문헌

1. J. Nielsen and J. Villadsen in "Bioreactors: Description and Modelling: In Biotechnology", Vol. 3 (H. J. Rehm and G. Reed Eds.), pp.79-102. VCH, NY, USA, 1993.
2. M. L. Shuler and F. Kargi, "Bioprocess Engineering-Basic Concepts", Prentice Hall, New Jersey, 1992.
3. S. Aiba, A. E. Humphrey, and N. F. Millis, "Biochemical Engineering", 2nd Ed., p. 304, University of Tokyo Press, Tokyo, 1973.
4. G. B. Tatterson, "Fluid Mixing and Gas Dispersion", Mc-Graw Hill, New York, 1991.
5. G. J. Balmer, I. P. T. Moore, and A. W. Nienow in "Biotechnology Scale-up and Mixing" (E. S. Ho and J. Y. Oldshue Eds.) p. 116, AIChE, New York, 1987.
6. K. Gbewongyo, D. Dimasi, and B. C. Buckland in "Biotechnology Processes, Scale-up and Mixing" (C. S. Ho and Y. Oldshue, Eds.), p. 128, AIChE, N.Y., 1987.
7. A. W. Nienow, *Trends Biotechnol.*, **8**, 224(1990).
8. J. E. Bailey and D. F. Ollis, "Biochemical Engineering Fundamentals", Mc-Graw Hill, 1986.
9. M. Y. Chisti and M. Moo-Young, *Chem. Eng. Comm.*, **60**, 195(1987).
10. J. C. Merchuk in "Biotechnology" (H. J. Rehm and G. Reed Eds.), Vol. 4, p. 349, VCH, Weinheim, 1991.
11. M. Y. Chisti, K. Fujimoto and M. Moo-Young, Presented at AIChE Annual Meeting, Paper 117a, Maimi Beach, November 2-7, 1986.
12. M. H. Siegel and J. C. Merchuk, *Biotechnol. Bioeng.*, **32**, 1128(1988).
13. M. Trager, G. N. Qazi, U. Onken, and C. L. Chopra, *J. Ferment. Bioeng.*, **68**, 112(1989).
14. N. Blakebrough, P. G. Shepherd, and L. Nimmons, *Biotechnol. Bioeng.*, **9**, 77(1967).
15. R. Westlake, *Chem. Ing. Techn.*, **58**, S934(1986).
16. C. S. Ho, L. E. Erickson, and L. T. Fan, *Biotechnol. Bioeng.*, **19**, 1503(1977).
17. T. Ichii, S. Takehara, H. Konno, T. Ishida, H. Sato, A. Suzuki, and K. Yamazumi, *J. Ferment. Bioeng.*, **75**, 375(1993).
18. I. S. Suh, A. Schumpe, and W. D. Deckwer, *Biotechnol. Bioeng.*, **39**, 85(1992).
19. M. Moresi, *Biotechnol. Bioeng.*, **23**, 2537(1981).
20. T. Gallo and D. S. Sandfors, Presented at the 86th National Meeting of AIChE, April 1-5, Houston, Texas, 1979.
21. J. Redman, *The Chemical Engineer.*, October, 12(1987).
22. J. L. Malfait, D. J. Wilcox, D. G. Mercer, and L. D. Barker, *Biotechnol. Bioeng.*, **23**, 863(1981).
23. D. A. J. Wase, W. J. McManamey, S. Raymahsay, and A. K. Vaid, *Biotechnol. Bioeng.*, **27**, 1166(1984).
24. L. E. Erickson, S. A. Patel, L. A. Glasgow, and C. H. Lee, *Process Biochem.*, **18**, 16(1983).
25. B. Koengi, C. Seewald, and K. Schugerl in "Advances in Biotechnology" (M. Moo-Young Ed.), Vol. 1, p. 573, Pergamon Press, Toronto, 1981.
26. R. Seipenbusch, J. W. Brickenstaedt, H. Blenke, and F. Schindler, p. 65, "Abstracts: 5th International Fermentation Symposium", Berlin, 1976.
27. R. T. Hatach in "In Single Cell Protein" (S. R. Tannenbaum. and D. L. C. Wang Eds.), Vol. II, p.46, The MIT Press, Cambridge, 1975.
28. S. Y. Huang, M. C. Yeh, and K. T. Liou, p. 68. "Abstracts: 5th International Fermentation Symposium", Berlin, 1976.
29. M. Okabe, N. Otha, and Y. S. Park, *J. Ferment. Bioeng.*, **76**, 117(1993).
30. A. Pons, C. G. Dussap, and J. B. Gros, *Bioproc. Eng.*, **5**, 107(1990).
31. F. Kargi and M. Rosenberg in "Comprehensive Biotechnology" (M. Moo-Young Ed.), Vol. 2, p. 5, Pergamon Press, Oxford, 1987.
32. D. L. Kim, H. Pedersen, and C. K. Chin, *Biotechnol. Bioeng.*, **38**, 331(1991).
33. M. Breuling, A. W. Alfermann, and E. Reinhard, *Plant Cell Reports*, **4**, 184(1985).
34. A. H. Scragg, P. Morris, E. J. Allan, P. Bond, and M. W. Fowler, *Enzyme Microb. Technol.*, **9**, 619(1987).
35. N. J. Smart and M. W. Fowler, *J. Experimental Botany.*, **35**, 531(1984).



36. A. Assa and R. Bar, *Biotechnol. Bioeng.*, **38**, 1325(1991).
37. A. L. Wood and P. W. Thompson, "Proceedings: Int. Conference on Bioreactor Fluid Dynamics", p. 157, April 15-17, Cambridge, England, 1986.
38. S. Royse, *The Chemical Engineer.*, 12(1987).
39. M. M. Ludlow in "Techniques in Bioproducity and Photosynthesis" (J. Coombs and D. O. Hall Eds.), pp.5-16, Pergamon Press, Oxford, 1982.
40. H. Y. Lee, L. E. Erickson, and S. S. Yang, *Biotechnol. Bioeng.*, **29**, 832(1987).
41. H. J. Silva, T. Cortinas, and R. J. Ertola, *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, **40**, 41(1987).
42. E. A. Laws, K. L. Terry, J. Wickman, and M. S. Chalup, *Biotechnol. Bioeng.*, **25**, 2319(1983).
43. R. L. Miller, A. G. Fredrickson, A. H. Brown, and H. M. Tsuchiya, *Ind. Eng. Chem. Process Des. Dev.*, **3**, 134(1964).
44. K. Mori, *Biotechnol. Bioeng. Symp.*, **15**, 331(1985).
45. I. Chibata, *Adv. Appl. Microbial.*, **22**, 1(1977).
46. G. Durand and J. M. Navarro, *Process Biochem.*, **13**, 14(1978).
47. S. F. Karel, S. B. Libicki, and C. R. Robertson, *Chem. Eng. Sci.*, **40**, 1321(1985).
48. T. Yamane and S. Shimizu, *Adv. Biochem. Eng. Biotechnol.*, **30**, 147(1984).
49. T. Yamane, *Hakko Kogaku*, **56**, 310(1978).
50. S. J. Pirt, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **326**, 119(1979).
51. I. J. Dunn, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **326**, 127(1979).
52. T. Yamane and S. Hirano, *J. Ferment., Technol.*, **55**, 156(1977).
53. H. C. Lim, *Biotechnol. Bioeng.*, **18**, 1635(1976).
54. K. Konstantinov and T. Yoshida, *J. Ferment. Biotechnol.*, **70**, 420(1990).
55. T. Yamane, W. Hibino, K. Ishihara, Y. Kadotani, and M. Kominami, *Biotechnol. Bioeng.*, **39**, 550(1992).
56. M. Taniguchi, *Kagaku Kogaku*, **55**, 119(1991).