

# 미생물 성장 공정에서의 기질 저해에 관한 modified Haldane 모델의 이론적 고찰

## 황 영 보

군산대학교 공과대학 신소재·나노화학공학부  
(2008년 1월 9일 접수, 2008년 3월 26일 채택)

### Theoretical Consideration of the Modified Haldane Model of the Substrate Inhibition in the Microbial Growth Processes

Young-Bo Hwang

School of Material Science & Nano Chemical Engineering, Kunsan National University, Jeonbuk 573-701, Korea  
(Received January 9, 2008; accepted March 26, 2008)

본 논문은 미생물 성장 공정에서의 기질 저해에 관한 modified Haldane 모델의 이론적 유도를 다룬다. 생물학적 개념인 기질-수용체 복합체의 작동 메커니즘을 바탕으로 새로운 미생물학적 동특성인 N-중첩된 다중 기질 저해 모델의 유도과 더불어 일반화가 이론적으로 고찰되었는데, 이것은 효소 반응에서의 단순 기질 저해 메커니즘이 자연스럽게 확장된 것이다. 결과적으로, 본 기질 저해에 관한 modified Haldane 모델은 완전저해 기질농도라는 생물학적 상수를 포함하고 있는, 잘 설계된 4-파라미터 동특성 모델임이 밝혀졌다.

This paper deals with the theoretical derivation of the modified Haldane model of the substrate inhibition in the microbial growth processes. Based on the biological concepts of substrate-receptor complex working mechanisms, a new microbial kinetics of N-fold multiplex substrate inhibition and its generalization has been considered theoretically, which is natural expansion of the simple substrate inhibition mechanism in the enzyme reaction. As a result, the modified Haldane model of the substrate inhibition turns out to be a well-designed four-parameter kinetic model with a biological constant of the total substrate inhibition concentration.

**Keywords:** N-fold multiplex substrate inhibition, modified Haldane model, total substrate inhibition concentration

## 1. 서 론

미생물 비성장 속도와 기질 농도간의 수학적 관계식인 Monod 모델이 처음으로 알려진 1942년 이후, 낮은 기질 농도 조건에서의 미생물 비성장 동특성에 관한 다양한 수학적 모델링 연구는 계속되어 왔으며, 그 결과로 생명의 기본 현상 중 하나인 세포 증식이 보다 논리적으로 다루어질 수 있게 되었다. 한편 생물화학공학 분야에서는, 미생물 발효 공정의 단점 중 하나인 낮은 생산물 농도와 낮은 생산성에 대한 문제 해결 방안의 하나로서 고농도 미생물 배양 공정에 관한 연구가 지속되어 왔으며, 여기서 필연적으로 발생하는 미생물 성장 저해 현상에 대한 모델링 연구-이것에 관한 포괄적인 요약은 Moser[1], Bastin과 Dochain[2] 등의 참고문헌에 잘 나타나 있다-또한 생물 공정 최적화에서의 필수 요소 중 하나로서 다양하게 시도되어 왔다.

그러나 기존 모델들은, Edwards[3]에 의하여 언급된 바와 같이 미생물 성장 저해에 대한 전반적인 예측에서는 대부분 성공하지 못하는, 그 적용의 한계성을 보여주고 있으며, 이미 실증된 중요한 생물학적 원리들이 충분히 반영되지 못하고 있다. 이러한 사실은 분명히 기존 모델들의 숨길 수 없는 약점이라 할 수 있으며, 결과적으로 다양한 저

해 패턴을 쉽게 구현할 수 있어서 다양한 실험 데이터에 보다 정확히 대응할 수 있는, 충분히 유연하면서도 단순한 수학적 구조를 지닌, 미생물 성장 저해에 대한 동특성 모델식을 개발하는 것은 여전히 의미 있는 일이라고 할 수 있다.

본 연구에서는 미생물 증식에 관한 제한 기질의 저해 메커니즘을 이론적으로 고찰하기 위하여 미생물 세포막에서의 물질 전달 현상에 관한 이론 중 하나인 기질-수용체 개념을 확장하여 모델 세포 설정에 도입하고, 새롭게 제안된 미생물 증식에서의 다중 기질 저해 메커니즘으로부터 도출되는 수학적 결과를 다시 일반화함으로써, 기질 저해에 대한 modified Haldane 모델을 수학적으로 유도하고자 한다. 더불어 미생물 성장 기질 저해 동특성 식으로서 modified Haldane 모델의 논리적 타당성 및 유연성을 입증하기 위하여 기질 저해 현상을 보여주는 다양한 미생물 실험 데이터에 대한 모델 기반 best-fitting 결과의 비교 연구와 모델 파라미터 민감도 분석도 함께 실시하였다.

## 2. 이론적 배경

### 2.1. Original Haldane 모델

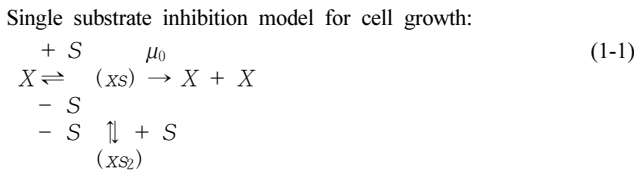
단순 효소 반응 메커니즘의 핵심은 반응 중간 단계에서 효소와 기질의 복합체 형성에 있다. 이러한 효소-기질 복합체의 순간 형성 개념

저자 (e-mail: ybhwang@kunsan.ac.kr)

을 미생물 증식에 관한 모델 메커니즘으로 확장 적용하면, 세포 안으로의 기질 전달 과정의 첫 단계로서 세포막에 존재하는 기질 수용체와 기질간의 결합을 가정하는 것이다. 만일 생체막에 한 개의 기질 수용체가 존재하는 세포모델을 설정하면, 미생물의 증식 과정 중에 다음과 같은 세 가지 서로 다른 상태의 세포가 공존한다고 가정 및 모델링 할 수 있다.

우선, 기질-수용체 복합체가 형성되어 있지 않으면서 동시에 체내에 기질이 포화되어 있지 않은, 기질로부터 자유상태(free state)에 있는 세포가 설정될 수 있고, 두 번째, 제한 기질이 수용체에 결합됨으로써 기질 포화상태(saturated state)에 있는 세포가 가정 및 정의될 수 있으며, 마지막으로 기질이 체내에 포화되어 있으며, 동시에 수용체-기질 복합체도 형성되어 있는, 기질 과포화 상태(oversaturated state)의 세포가 모델링 될 수 있다.

세 가지 상이한 상태의 모델세포 중에서 기질 포화상태의 모델세포만이 이어지는 자기 증식과정이 허용된다고 가정하며, 또한 기질과 수용체 사이의 결합은 가역적으로 진행된다고 하면, 미생물 증식과정에서의 단일 기질 저해 메커니즘은 다음과 같이 단순하게 제한될 수 있다.



여기서 X는 자유상태 모델세포, S는 제한 기질, (xs)는 기질 포화상태 모델세포, (xs<sub>2</sub>)는 기질 과포화 상태, 즉 기질 중독 상태의 모델세포를 각각 나타낸다.

기질 저해 메커니즘에 대한 균체 비증식 동특성 모델식은 두 가지 가정, 빠른 평형 가정(rapid equilibrium approach)과 유사 정상상태 가정(quasi-steady state approach)을 도입함으로써, 수식으로 전개될 수 있다. 빠른 평형 가정-즉 기질 포화상태 모델세포가 가역적으로 형성되는 과정과 기질 과포화 상태 즉, 중독상태 모델세포의 가역적 형성 단계를 각각 평형상수 K<sub>S</sub>와 K<sub>I</sub>로 나타낼 수 있다.으로 (xs)와 (xs<sub>2</sub>) 즉, 기질 포화상태와 기질 중독상태의 모델세포 농도를 각각 다음과 같이 기질 농도와 자유상태 균체 농도로 나타낼 수 있다.

$$(xs) = \frac{S}{K_S} X, \quad (xs_2) = \frac{S}{K_I} (xs) = \frac{S^2}{K_S K_I} X \tag{1-2}$$

전체 균체 농도(= X<sub>T</sub>)는 자유상태, 기질포화상태 그리고 기질중독상태의 모델세포들의 합으로 나타낼 수 있다는 사실과 (1-2) 관계를 이용하면 다음과 같이 기질 포화상태 세포를 X<sub>T</sub>의 분율로 나타낼 수 있다.

$$(xs) = \frac{X_T}{1 + \frac{K_S}{S} + \frac{S}{K_I}} \tag{1-3}$$

유사 정상상태 가정, 즉 d(xs)/dt = d(xs<sub>2</sub>)/dt ≈ 0의 조건을 허용하면, 전체 균체의 증식 속도는 자유상태 모델세포만의 시변량과 같다고 해도 논리적인 비약은 없으므로, 다음과 같은 결과식을 얻을 수 있다.

$$\frac{dX_T}{dt} \approx \frac{dX}{dt} = \mu_0 \cdot (xs) = \frac{\mu_0}{1 + \frac{K_S}{S} + \frac{S}{K_I}} \cdot X_T \tag{1-4}$$

따라서 단순 기질 저해 메커니즘 및 기질-수용체 가설을 논리 전개의 기반으로 하여 최종적으로 유도되는 균체 비증식 속도식은 다음과 같다.

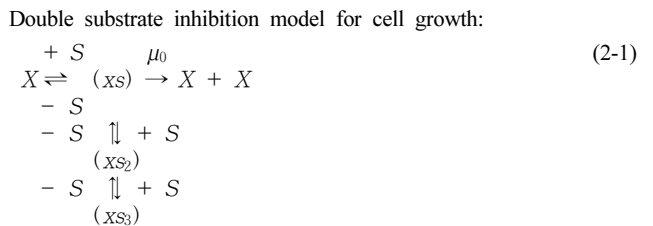
$$\mu(S) = \frac{1}{X_T} \frac{dX_T}{dt} = \frac{\mu_0}{1 + \frac{K_S}{S} + \frac{S}{K_I}} \tag{1-5}$$

이것은 미생물 성장 공정에서의 기질 저해 동특성에 대하여 Andrew[4]가 제안한 동특성 모델식으로서, 그 이론적 기원은 효소 반응에서의 기질 저해 메커니즘에 대한 Haldane의 수학적 해석에서 유래하며, 결과적으로 Monod 모델식의 분모에 S/K<sub>I</sub>항이 추가되어 구성 되어 있음을 알 수 있다.

### 3. 기질 저해에 관한 modified Haldane 모델의 유도과 고찰

#### 3.1. 미생물 성장에 관한 이중 기질 저해 모델

본 모델링의 출발은, 제한 기질에 의한 균체 증식의 저해가 이중으로 증첩되어 이루어질 수도 있다고 가정함으로써, 전술된 단순 기질 저해 메커니즘을 개념적으로 한 단계 더 확장하는 것이다. 모델 세포는 세포막 표면에 2개의 기질 수용체를 지니고 있다고 설정되며, 여기에 제한 기질이 각각 결합함으로써, 두개의 수용체-기질 복합체를 독립적이면서도 가역적으로 형성한다는 것을 가정한다. 여기서 기질 자유상태 및 기질 포화상태의 세포모델은 전술한 단일 기질 저해 모델의 경우와 동일하게 설정되지만, 자기증식 과정이 금지되는 기질 과포화상태 또는 기질 중독상태의 모델세포는 체내 기질이 포화된 상태에서 한개 이상의 수용체에 기질이 결합된 상태의 세포라고 정의한다. 본 모델링에서 시도하는 미생물 성장에 대한 이중 기질 저해 메커니즘의 개략도는 다음과 같다.



앞서 기술한 단순 기질 저해 메커니즘과 비교하면 다음과 같은 차이점이 있다. 단일 기질 저해 모델세포는 기질 수용체가 세포당 한 개인 경우인데 반하여 본 모델링에서는 두 개라고 가정함으로써, 단일 기질 저해 모델에서 이미 도입된 두 가지 상태의 세포 농도인 (xs) 그리고 (xs<sub>2</sub>)뿐만 아니라 (xs<sub>3</sub>), 즉 체내 기질이 포화되어 있으면서 동시에 두 개의 기질 수용체 모두가 기질에 의하여 모두 채워진 상태의 세포가 이중 기질저해 모델에 새로이 도입되게 된다.

이중 기질 성장저해 메커니즘, 즉 (2-1)식에 의거한 균체 비증식 동특성 식을 유도하기 위하여, 빠른 평형 가정을 전술된 모델링 예에서

와 마찬가지로 도입하면, 다음 (2-2)식으로 표현되는 서로 다른 두 가지 반응 평형 관계를 얻게 된다.

$$K_s = \frac{X \cdot S}{xs}, K_I = \frac{(xs) \cdot S}{(xs_2)} = \frac{(xs_2) \cdot S}{(xs_3)} \quad (2-2)$$

세 가지 상이한 상태로 존재하는 모델세포들의 농도는 다음과 같이 자유상태 모델세포와 기질농도 등으로 각각 표현할 수 있다.

$$(xs) = \frac{S}{K_s} X, (xs_2) = \frac{S}{K_I} (xs) = \frac{S^2}{K_s K_I} X, \quad (2-3)$$

$$(xs_3) = \frac{S}{K_I} (xs_2) = \frac{S^3}{K_s K_I^2} X$$

균체 전체(=  $X_T$ )는 자유상태 모델세포 농도와 (2-3)식에서 나타낸 세 가지 상이한 상태의 모델세포 농도들을 모두 더하여 나타낼 수 있으며, 결과적으로 자유상태 모델세포 농도는 식 (2-5)과 같다.

$$X_T = X + (xs) + (xs_2) + (xs_3) \quad (2-4)$$

$$= \left( 1 + \frac{S}{K_s} + \frac{S^2}{K_s K_I} + \frac{S^3}{K_s \cdot K_I^2} \right) \cdot X$$

$$X = \frac{X_T}{1 + \frac{S}{K_s} + \frac{S^2}{K_s K_I} + \frac{S^3}{K_s K_I^2}} \quad (2-5)$$

$X$ 에 관하여 정리된 (2-5)식을 (2-3)의 첫 번째 식에 대입함으로써, 기질 포화상태의 모델세포 농도, 즉 ( $xs$ )를 다음과 같이 나타낼 수 있다.

$$(xs) = \frac{X_T}{1 + \frac{K_s}{S} + \frac{S}{K_I} + \frac{S^2}{K_I^2}} \quad (2-6)$$

전술된 단일 기질 저해 모델링 예에서와 마찬가지로 유사 정상 상태 가정에 의하여, 전체 균체의 증식 속도는 자유상태 모델세포 농도의 시변량만으로 대체할 수 있으며, 그 결과는 다음 (2-7)식과 같다.

$$\frac{dX_T}{dt} \approx \frac{dX}{dt} = \mu_0 \cdot (xs) = \frac{\mu_0}{1 + \frac{K_s}{S} + \frac{S}{K_I} + \frac{S^2}{K_I^2}} \cdot X_T \quad (2-7)$$

결과적으로 이중 기질 성장 저해 메커니즘으로부터 수학적으로 유도되는 미생물 비증식 동특성 모델식은 다음과 같다.

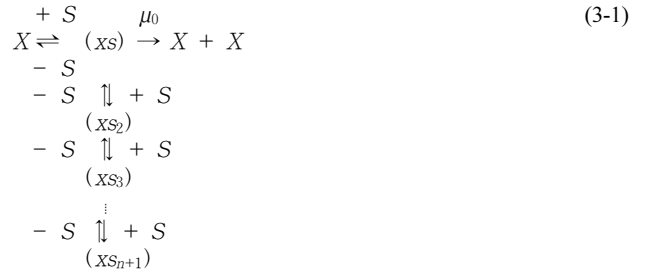
$$\mu(S) = \frac{1}{X_T} \frac{dX_T}{dt} = \frac{\mu_0}{1 + \frac{K_s}{S} + \frac{S}{K_I} + \frac{S^2}{K_I^2}} \quad (2-8)$$

(2-8)식은 전술된 original Haldane 모델, (1-5)식의 분모에  $(S/K_I)^2$ 항이 추가된 것으로서, 그 수학적 구조가 자연스럽게 확장되었음을 알 수 있다.

### 3.2. 미생물 성장에 대한 다중 기질 저해 모델

앞서 실시된 이중 기질 성장 저해 메커니즘에 의한 모델링 전개 방법을 더욱 확장하여 일반화하면, (3-1)식의 저해 메커니즘 개략도에서 쉽게 알 수 있듯이, 세포막 표면에  $n$ 개의 기질 수용체를 지닌 세포 모델이 설정됨과 동시에 기질에 대한  $n$ -중첩된 성장 저해 메커니즘을 가정하는 것은 어려운 일이 아니다.

n-fold multiplex substrate inhibition model for cell growth:



전술된 두 모델링 예에서와 마찬가지로 빠른 평형 가정을  $n$  중 기질 성장저해 모델에 도입하고, 기질 수용체에서의 기질과 세포간의 두 종류의 결합 평형 관계(=  $K_s$  또는  $K_I$ )를 나타내는 항등식을 구하면 각각 다음과 같다.

$$K_s = \frac{X \cdot S}{(xs)} \text{ and } K_I = \frac{(xs) \cdot S}{(xs_2)} = \frac{(xs_2) \cdot S}{(xs_3)} = \dots \quad (3-2)$$

$$= \frac{(xs_{n-1}) \cdot S}{(xs_n)} = \frac{(xs_n) \cdot S}{(xs_{n+1})}$$

본 기질 저해 메커니즘에서 존재하는  $n + 1$ 가지 상이한 상태의 모델세포 농도들은 다음과 같이  $X, S, K_s$  그리고  $K_I$ 으로 구성된 수식으로 각각 나타낼 수 있다.

$$(xs) = \frac{S}{K_s} X \quad (3-3)$$

$$(xs_2) = \frac{S}{K_I} (xs) = \frac{S^2}{K_s K_I} X$$

$$(xs_3) = \frac{S}{K_I} (xs_2) = \frac{S^3}{K_s \cdot K_I^2} X$$

⋮

$$(xs_n) = \frac{S}{K_I} (xs_{n-1}) = \frac{S^n}{K_s \cdot K_I^{n-1}} X$$

$$(xs_{n+1}) = \frac{S}{K_I} (xs_n) = \frac{S^{n+1}}{K_s \cdot K_I^n} X$$

균체 전체 농도(=  $X_T$ )는 자유상태 모델세포 농도(=  $X$ )와 위에서 구한  $n + 1$ 가지의 상이한 상태로 존재하는 모델세포 농도들의 합으로 나타낼 수 있으며, (3-3)관계를 이용하여 치환하면 다음과 같다.

$$X_T = X + (xs) + (xs_2) + \dots + (xs_n) + (xs_{n+1}) \quad (3-4)$$

$$= \left( 1 + \frac{S}{K_s} + \frac{S^2}{K_s \cdot K_I} + \dots + \frac{S^{n+1}}{K_s \cdot K_I^n} \right) \cdot X$$

$$= \left( 1 + \frac{S}{K_s} + \frac{S}{K_s} \sum_{k=1}^n \left( \frac{S}{K_I} \right)^k \right) \cdot X$$

자유상태의 모델세포 농도(= X)는 다음과 같은 (3-5)식으로 나타낼 수 있으며, 이것을 (3-3) 식의 (xs) 치환식에 다시 대입함으로써 기질 포화상태의 모델세포 농도 즉, (xs)도 다음과 같이 구할 수 있다.

$$X = \frac{X_T}{1 + \frac{S}{K_S} + \frac{S}{K_S} \sum_{k=1}^n \left(\frac{S}{K_I}\right)^k} \quad (3-5)$$

$$(xs) = \frac{X_T}{1 + \frac{K_S}{S} + \sum_{k=1}^n \left(\frac{S}{K_I}\right)^k} \quad (3-6)$$

균체 전체 증식속도(= dX\_T/dt)도 모델링 예 2.1과 3.1에서 전술된 바와 같이 유사 정상상태 가정에 의하여 자유상태 모델세포 농도(= X)의 시변량만으로 나타낼 수 있으며, (3-6)식을 이용하여 치환하면 다음과 같다.

$$\frac{dX_T}{dt} \approx \frac{dX}{dt} = \mu_0 \cdot (xs) = \frac{\mu_0}{1 + \frac{K_S}{S} + \sum_{k=1}^n \left(\frac{S}{K_I}\right)^k} \cdot X_T \quad (3-7)$$

균체 비증식 속도(= μ)식은 (3-7)식을 정리하여 다음과 같이 나타낼 수 있다.

$$\mu(S) \left( \triangleq \frac{1}{X_T} \frac{dX_T}{dt} \right) = \frac{\mu_0}{1 + \frac{K_S}{S} + \sum_{k=1}^n \left(\frac{S}{K_I}\right)^k} \quad (3-8)$$

결과적으로 미생물 성장에 관한 N 중 기질 저해 메커니즘으로부터 유도되는 미생물 비증식 동특성 모델식은 original Haldane 모델이 자연스럽게 일반화된 수식이다.

**3.3. 미생물 성장에 관한 다중 기질 저해 모델의 일반화**

만일 기질의 세포내로 전달 메커니즘을 세포막에서의 단순 확산이라고 한다면, 이러한 가정은 세포당 존재하는 기질 수용체가 무한히 많은 경우로 모델링 될 수 있다. 이러한 가정과 세포모델로부터 유도될 수 있는 미생물 성장에 관한 기질 저해 동특성 함수식은, 제한기질 농도 즉, S가 K<sub>I</sub>보다 작다는 제한 조건을 만족시키면서 n이 무한대로 증가할 때 (3-8) 식이 수렴하는 극한 함수(limiting function)로 되며, 이것에 대한 수학적 처리 과정은 다음과 같다.

$$\begin{aligned} \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{\mu_0}{1 + \frac{K_S}{S} + \sum_{k=1}^n \left(\frac{S}{K_I}\right)^k} &= \frac{\mu_0}{1 + \frac{K_S}{S} + \sum_{k=1}^{\infty} \left(\frac{S}{K_I}\right)^k} \quad (4-1) \\ &= \frac{\mu_0}{1 + \frac{K_S}{S} + \left(\frac{S/K_I}{1 - S/K_I}\right)} \text{ if } \left| \frac{S}{K_I} \right| < 1 \\ &= \frac{\mu_0}{1 + \frac{K_S}{S} + \left(\frac{S}{K_I - S}\right)} \end{aligned}$$

여기서 주목하여야 할 사항은, 본 연구에서 추구하는 다중 기질 저

해 메커니즘의 일반화 과정을 거치면서 K<sub>I</sub>상수의 물리적 의미가 변질된다는 점이다. 앞서 실시된 모델링 예에서도 언급된 바와 같이, 상수 K<sub>I</sub>는 본질적으로 모델 미생물이 기질 중독상태에 있을 때, 기질 수용체와 기질 사이의 결합 평형관계, 즉 과포화상태 모델세포에 존재하는 수용체의 기질에 대한 친화도를 의미한다.

그러나 n이 무한대로 발산할 때, (3-8)식이 극한함수인 (4-1)식으로 수렴 및 일반화되는 과정에서 반드시 요청되는 필요조건인, 성장 기질저해 모델이 의미를 가지는 범위 즉, 기질 농도가 넘어설 수 없는 상위 경계값으로 K<sub>I</sub>의 의미가 전이된다고 할 수 있기 때문에, 완전 저해 기질농도(total inhibition concentration of substrate)라는 물리적 의미를 새롭게 부여할 수 있다.

따라서 식(4-1)의 파라미터 K<sub>I</sub>를 완전저해 기질농도 상수 S\*으로 치환하여 모델식을 표현하는 것은 매우 자연스럽다고 할 수 있으며, 더불어 모델의 유연성을 더욱 증가시키기 위하여 새로운 파라미터인 무차원 저해상수 K<sub>i</sub>를 다음과 같이 새롭게 도입함으로써 modified Haldane 저해 모델을 수학적으로 유도할 수 있다.

modified Haldane model of substrate inhibition:

$$\mu(S) = \frac{\mu_0}{1 + \frac{K_S}{S} + K_i \left(\frac{S}{S^* - S}\right)} \quad (4-2)$$

여기서 S\*, 즉 완전 기질 저해 농도 상수의 역할에 대하여 단편적이거나 살펴보면, 우선 완전 저해 기질 농도 상수 값이 상당히 클 경우 (이른다면 무한대일 경우)에 modified Haldane 모델식은 다시 원형 Monod 식으로 환원되는데, 이것에 대한 수학적 논증 과정은 다음과 같다.

$$\begin{aligned} \lim_{S^* \rightarrow \infty} \mu(S) &= \lim_{S^* \rightarrow \infty} \frac{\mu_0}{1 + \frac{K_S}{S} + K_i \frac{S}{S^* - S}} \quad (4-3) \\ &= \frac{\mu_0}{1 + \frac{K_S}{S} + K_i \frac{S}{\infty}} \rightarrow \frac{\mu_0}{1 + \frac{K_S}{S}} \end{aligned}$$

또한 변수인 기질 농도가 증가하여 상수 S\*값에 근접함에 따라, modified Haldane 모델식은, 미생물 비성장 속도가 오히려 저해되어 마침내는 정지하는 완전 저해 현상, 즉 μ(S\*) = 0을 명확히 나타낼 수 있는데 그 논리적 전개 과정은 다음과 같다.

$$\begin{aligned} \mu(S^*) &= \lim_{S \rightarrow S^*} \frac{\mu_0}{1 + \frac{K_S}{S} + K_i \frac{S}{S^* - S}} \quad (4-4) \\ &= \frac{\mu_0}{1 + \frac{K_S}{S^*} + K_i \frac{S^*}{0}} = \frac{\mu_0}{1 + \frac{K_S}{S^*} + \infty} = \frac{\mu_0}{\infty} \rightarrow 0 \end{aligned}$$

제한 기질 농도가 매우 낮은 영역에서는 modified Haldane 모델식이 Monod 법칙과 유사한 거동을 나타내어 미생물 비증식 속도가 제한 기질 농도에 관한 일차식으로 단순화될 수도 있는데 이것에 관한 논리적 증명 과정 역시 다음과 같다.

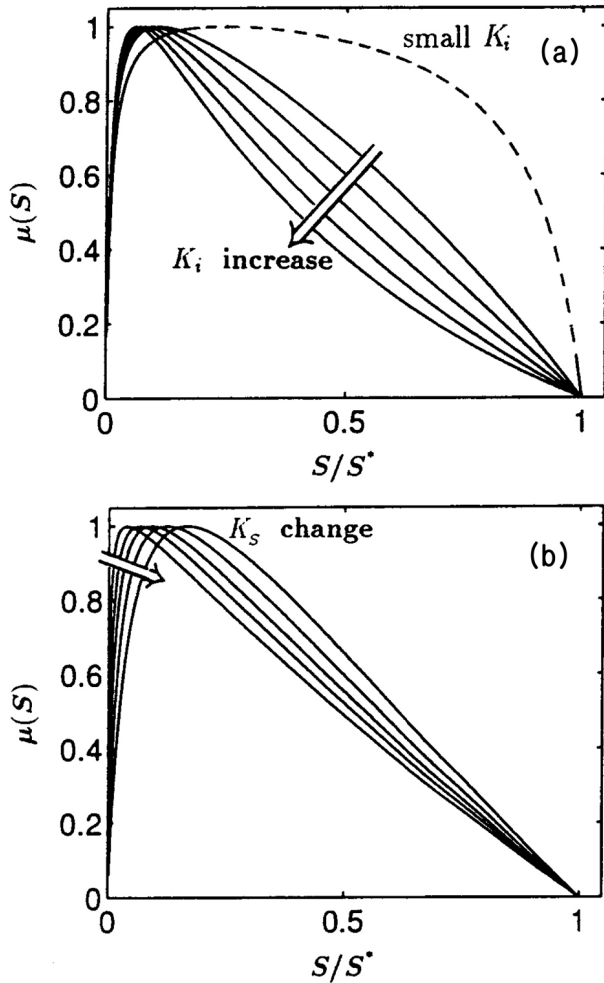


Figure 1. Schematic diagrams of the modified Haldane model of the substrate inhibition. (a) Variation effects of  $K_i$  on the graph shape, (b) Variation effects of  $K_S$  on the graph shape.

$$\lim_{S \rightarrow \varepsilon} \mu(S) = \lim_{S \rightarrow \varepsilon} \frac{\mu_0}{1 + \frac{K_S}{S} + K_i \frac{S}{S^* - S}} \quad (4-5)$$

$$= \frac{\mu_0}{1 + \frac{K_S}{S} + K_i \frac{\varepsilon}{S^* - \varepsilon}} \rightarrow \frac{\mu_0}{1 + \frac{K_S}{S}} \cong \frac{\mu_0}{K_S} S$$

결과적으로 본 연구에서 새로이 제시한 기질 저해에 관한 modified Haldane 모델은 기본적으로 Monod 법칙을 포함한다고 할 수 있다.

#### 4. 결과 및 고찰

Figure 1(a)는  $K_i$  값의 변화에 따른 modified Haldane 모델의 그래프 변이를 나타낸 개략도이다. 저해 상수  $K_i$  가 변동함에 따라, 그 영향은 제한 기질 농도가 비교적 높은 영역에서의 그래프 패턴 변화에 집중되는 반면, 상대적으로 낮은 제한 기질 농도 영역에서의 그래프 변화에는 그 효과가 매우 미미함을 확인할 수 있다. Modified Haldane 모델에서는  $K_i$  값의 크기에 따라 그래프의 형태는 다음과 같이 변한다. 우선,  $K_i = 1$  인 경우에는 기질의 농도 증가에 비례하여  $\mu(S)$  값이 선형

으로 감소(linear pattern)하게 되며, 둘째,  $K_i > 1$  인 경우에는 증식저해가 시작되는 기질 농도 영역에서의  $\mu(S)$  값의 급격한 저하와 함께 계속하여 기질 농도 변수가  $S^*$  값으로 근접함에 따라 말기의 완만한 감소(아래 방향으로 볼록한 그래프 형태; concave pattern)를 나타낸다. 마지막으로  $0 < K_i < 1$  인 경우에는 비증식 속도의 완만한 초기 감소와 함께, 이어지는 0으로의 급격한 저하(위 방향으로 볼록한 그래프 형태; convex pattern)를 나타내게 된다.

Figure 1(b)는 modified Haldane 모델이 나타내는 그래프에 대한 포화상수  $K_S$  값의 영향을 가지적으로 나타내고 있다. Figure 1(a)과는 반대로 기질 농도가 상대적으로 높은 영역에서의 함수 그래프의 변이(즉, 곡률)에는  $K_S$  값의 변동 효과가 매우 작음을 알 수 있으며, 반면에  $K_S$  값이 커짐에 따라 모델식의 초기 기울기가 점점 작아짐을 확연히 보여주고 있다. 결과적으로 기질 농도가 낮은 영역에서의 미생물의 기질에 대한 친화도는  $K_S$  값에 의하여 결정된다고 판단되는데, 이러한 사실은 modified Haldane 모델은 기질 농도가 상대적으로 낮은 경우에는 Monod 법칙과 동일한 동특성을 나타내고 있음을 의미하는 것이다. Figures 1(a)와 (b)를 서로 비교하면,  $K_i$ 는 미생물 비증식 저해 패턴을 결정하는 역할을 담당하는 반면  $K_S$ 는 성장 활성도를 나타내고 있어, 모델 내에서 두 상수의 역할이 분명하게 구별되어 있음을 파악할 수 있다.

Modified Haldane 모델과 original 모델의 성능을 비교하기 위하여, 세가지 형태 즉, 일반적인 기질저해 패턴, 선형적 감소 패턴 그리고 concave 패턴의 기질 저해 현상이 보이는 실험 데이터들을 각각 기존 문헌에서 인용하였다. 모델들의 예측 성능 또는 주어진 실험 데이터에 대한 best-fitting 정도의 객관적이고도 정량적인 평가를 위하여, Edwards[3]가 제안한 goodness of fit 즉, 모델 파라미터 수를 고려한 추산 오차의 변량치를 각각 계산 및 서로 비교하였다. 식 (5-1)와 (5-2)는 주어진 실험 데이터에 modified Haldane 모델식을 validation 하는 방법을 개략적으로 나타낸 것이다.

Model validation:

$$\sigma^2 = \frac{1}{N_d - N_p} \sum_{k=1}^{N_d} \left[ \mu(k) - \frac{\hat{\mu}_0}{1 + \frac{\hat{K}_S}{S(k)} + \hat{K}_i \frac{S(k)}{S^* - S(k)}} \right]^2 \quad (5-1)$$

Optimization:

$$\text{Minimize } \sigma(\hat{\mu}_0, \hat{K}_S, \hat{K}_i, \hat{S}^*)^2 \quad (5-2)$$

여기서  $N_d$ 는 실험 데이터의 개수이며,  $N_p$ 는 사용된 모델에 내재되어 있는 파라미터의 수이다. 또한,  $\mu(k)$  및  $S(k)$ 는  $k$ 번째 실험 데이터의 값으로서, 제한 기질 농도가  $S(k)$ 일 때, 실측된 근체 비증식 속도( $= \mu(k)$ )를 나타내며, 또한  $\hat{K}_S, \hat{K}_i, \hat{\mu}_0$  그리고  $\hat{S}^*$ 는 각각 최적 추정된 파라미터들의 값들을 의미한다.

$\mu_0, K_S, K_i$  그리고  $S^*$ 에 대한 최적 추정치들을 구하려면, (5-1)식에서 나타낸 바와 같이  $\sigma^2$  값이 최소화 되도록  $\hat{K}_S, \hat{K}_i, \hat{\mu}_0$  그리고  $\hat{S}^*$ 를 최적으로 선택하여야 한다. 추정오차 분산치( $= \sigma^2$ )를 구하는 수학적 관계가 매우 심한 비선형이기 때문에, simplex search 방법과 quasi-Newton 방법[5]뿐만 아니라, 필요에 따라서는 순차적 정방형 프로그램(sequential quadratic program) 방법[6]도 최적화 기법으로 사용하였다.

#### 4.1. 일반적인 기질 저해 현상이 발생하는 경우

우선, 전형적인 기질 저해 현상, 즉 비교적 낮은 기질 농도에서는

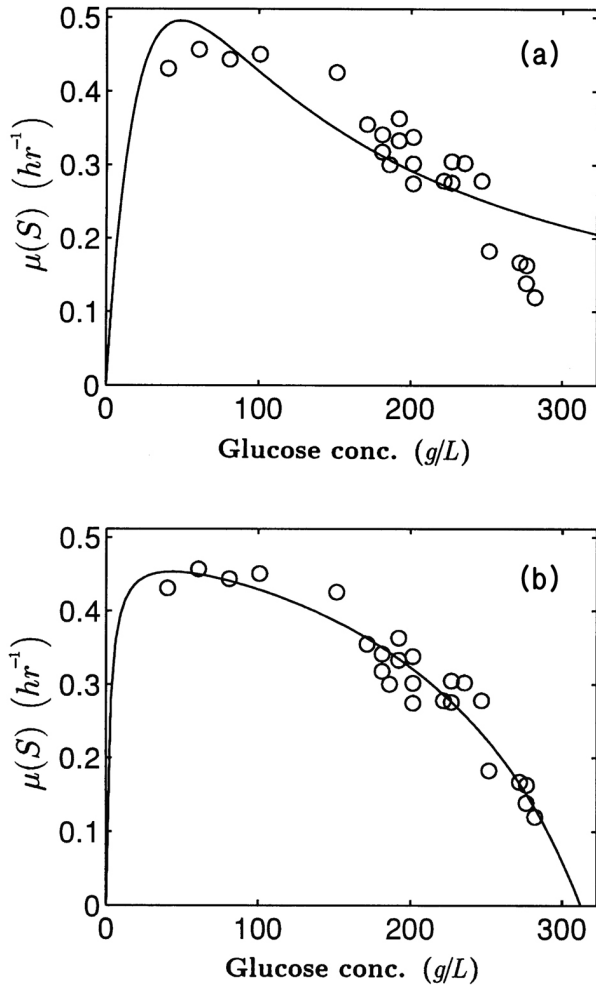


Figure 2. Comparisons of the best-fitting results of the experimental data of Thatipamala et al.[7]. (a) original Haldane model, (b) modified Haldane model.

미생물 증식 속도가 기질 농도에 비례하여 선형적으로 증가하다가 바로 포화되어 “plateau”한 패턴을 보이는 Monod 법칙에 지배되지만, 고농도 기질 영역에서는 기질 농도가 증가함에 따라 확연히 증식 저해 현상이 부각되는 실험 데이터를 가지고 두 모델의 best-fitting 성능을 비교하였다. 이러한 실험 데이터는 Thatipamala 등[7]에 의하여 1992년에 보고된, 제한 배지로서 포도당을 사용한 효모에 의한 에탄올 발효에 관한 연구에서 찾아볼 수 있다.

Original Haldane 모델과 modified Haldane 모델의 최적 그래프는 각각 Figures 2(a)와 (b)에 나타나 있으며, 더불어 각 모델에서 사용된 파라미터들의 최적 추정치들과 추정오차 분산치 모두는 Table 1에 요약되어 있다. 비록 실험 데이터가 낮은 기질농도 영역 즉, 비증식 속도 활성화 및 포화 영역에는 충분히 분포되지 않고, 반대로 200 (g/L) 전후의 포도당 농도 영역에는 너무 많은 데이터가 몰려 있어, 두 모델 사이의 best-fitting 성능의 비교 평가와, 두 모델간 대응하는 최적 파라미터간의 상호 비교에 신뢰도가 낮지만, Figure와 Table에서 쉽게 알 수 있는 것은 무엇보다도 완전 기질 저해 농도 상수가 포함된 modified Haldane 모델은 3-파라미터 모델인 original 모델에 비하여 상대적으로 1.87배 작은 추정 오차 분산치( $\sigma^2 = 0.006$ )를 가지며 동시에 충분히 유연한 data-fitting 결과를 보여주고 있다는 점이다.

Figure 2(a)에서 알 수 있는 바와 같이 original Haldane 모델은 Monod 법칙의 지배 영역, 즉 낮은 기질 농도 영역뿐만 아니라 기질 저해 발생 영역에서도 부정될 수밖에 없는 best-fitting 결과를 보여주고 있다. 실험 데이터는 분명히 100 (g/L)까지 미미한 감소와 함께 이어지는 비증식 속도의 급격한 저하 경향(즉, convex pattern)을 보여주고 있으나, original Haldane 모델이 제공하는 최적 그래프는 전혀 상반된 저해 패턴(즉, concave pattern)을 고수하고 있다. 이러한 사실은 original Haldane 모델의 수학적 구조가 근본적으로 유연하지 못하여, 저해 영역에서는 곡선의 곡률이 항상 양수-아래로 볼록한 곡선만을 나타낼 수밖에 없기 때문이다.

Modified Haldane 모델을 기반으로 동일한 실험 데이터에 대한 best-fitting 결과는 Figure 2(b)에서 나타내었다. Original 모델보다 파라미터가 하나 더 많은 4-파라미터 모델식으로서 modified Haldane 모델이 제시하는 최적 그래프는 전반적으로 실험 데이터와 잘 부합하고 있다. 이러한 사실은 Figure 1(a)에서도 확인되듯이 저해영역에서의 모델 곡선이 아래로 볼록하거나 위로 볼록한 모습을 파라미터  $K_i$ 의 크기에 따라 유연하게 나타낼 수 있기 때문이다.

같은 유형의 다른 실험 데이터는 Pilat과 Prokop[8]에 의하여 1978년에 보고된, 메탄올을 제한 배지로 사용한 *Candida boidinii* IIBH의 배양에 관한 연구에서 찾아볼 수 있다. 이 실험 데이터에 대한 두 모델의 최적 그래프 결과는 각각 Figures 3(a)와 (b)이며, 여기에 사용된 각 모델의 최적 파라미터 추정치들과 추정 오차 분산치 모두는 Table 1에 요약되어 있다.

여기서도 전술된 Thatipamala 등의 실험 데이터에 대한 best-fitting 결과와 동일한 결론을 보여주고 있음을 확인할 수 있다. Figure 3(a)에서 분명히 확인되듯이, original Haldane 모델은 미생물 증식 속도가 Monod 법칙에 지배되는 기질 영역뿐만 아니라, 기질 저해 발생 영역에서도 data-fitting에 실패하는 등, 전형적인 미생물 기질 저해 동특성을 나타내기에 부적합한 반면, modified Haldane 모델에 의한 best-fitting 결과인 Figure 3(b)에서는 비록 증식 속도가 포화되어 plateau한 패턴을 보이는 기질(메탄올)농도 3~4% 전후의 예측에서는 약간의 불일치를 보이고 있지만, 미생물 증식속도 활성화 영역뿐만 아니라 그 저해 영역에서도 상대적으로 우수한 예측에 성공하고 있음을 알 수 있다.

#### 4.2. 선형 기질 저해 현상이 발생하는 경우

미생물 비증식 속도가 포화된 직후 바로 선형의 기질 저해 양상을 보여주는 경우는, 기질로서 부탄올을 사용하여 *Arthrofactor* AK19를 배양한 Kortan 등(1988)[9]의 연구에서 찾을 수 있다. Figures 4(a)와 (b)는 각각 original Haldane 모델과 modified Haldane 모델을 기반으로 Kortan 등의 실험 데이터에 대한 최적 그래프 결과이며, 각 모델에서 사용된 파라미터들의 최적 추정치들과 추정오차 분산치 모두는 Table 1에 요약되어 있다.

Original Haldane 모델은 고농도 기질 영역에서의 data-fitting에 여전히 실패하고 있는 반면(Figure 4(a) 참조), 개선된 모델은 전 영역에서 우수한 fitting 결과를 보여주고 있다(Figure 4(b) 참조). 이러한 사실은 original Haldane 모델의 경우 비증식 속도가 0이 되기 위해서는 기질 농도가 무한대로 증가해야 하는 반면, 개선된 모델에서는 비증식 속도를 완전히 저해하는 기질 농도가 파라미터  $S^*$ 의 최적 추정치에 의하여 결정됨과 동시에 저해 패턴 역시  $K_i$ 의 최적 추정치에 의하여 결정될 수 있기 때문이다. 두 모델 사이의 추정오차 분산치에 대한 비교에서도 동일한 결과를 확인할 수 있다. Modified Haldane 모델의

Table 1. Comparisons of Parameter Values and the Quality of Fit

Inhibition	Experimental data	Model	$\mu_0$	$K_S$	$K_I$	$S^*$	$\sigma^2$	
Convex pattern	Thatipamala <i>et al.</i> [7] <i>Saccharomyces cerevisiae</i> grown on glucose (Fig. 2)	Haldane	1.212	35.12	67.38	-	0.0112	
		proposed	0.501	2.438	0.301	312.2	0.0060	
	Pilat and Prokop[8] <i>Candida boidinii</i> IIBH grown on methanol (Fig. 3)	Haldane	0.198	0.198	3.705	-	0.0053	
		proposed	0.151	0.105	0.291	7.702	0.0011	
Linear pattern	Kortan <i>et al.</i> [9] <i>Arthrofactor</i> AK19 grown on butanol (Fig. 4)	Haldane	0.427	0.021	0.240	-	0.0060	
		proposed	0.342	0.013	1.680	1.082	0.0024	
	Wayman and Tseng[10](1) <i>Pseudomonas methanica</i> grown on methanol	Haldane	0.358	1.158	9.616	-	0.0135	
		proposed	0.214	0.150	0.922	54.02	0.0051	
	Wayman and Tseng[10](2) <i>Candida utilis</i> ATCC 8205 grown on ethanol	Haldane	2.914	2.249	0.587	-	0.0625	
		proposed	0.645	0.105	0.661	9.018	0.0084	
	Wayman and Tseng[10](3) <i>Candida lipolytica</i> ATCC 8661 grown on ethanol	Haldane	1.077	8.587	5.498	-	0.0220	
		proposed	0.395	1.276	0.994	51.36	0.0139	
	Concave pattern	Tseng and Wayman[11] <i>Candida lipolytica</i> ATCC 8661 grown on ethyl-acetate (Fig. 5)	Haldane	0.451	1.686	10.53	-	0.0028
			proposed	0.385	1.218	6.428	107.6	0.0028

$\sigma^2$ 값은 0.0024으로 계산된 반면, original Haldane 모델의 경우는 0.006으로 확인되는데, 이것은 전자에 비하여 1.87배 이상 큰 값이다.

같은 패턴의 기질저해 현상을 보여주고 있는 여러 가지 다른 실험 예도 기존 문헌으로부터 쉽게 도출할 수 있으며, 제한 기질로 메탄올을 사용하여 *Pseudomonas methanica*을 배양한 경우[10](Table 1의 Wayman과 Tseng (1)), 메탄올을 기질로 하여 *Candida utilis* ATCC 8205을 배양한 경우[10](Table 1의 Wayman과 Tseng (2)), 에탄올 용액에서 *Candida lipolytica* ATCC8661을 배양한 경우[10](Table 1의 Wayman과 Tseng (3))에 대하여 modified Haldane 모델의 best-fitting 성능(=  $\sigma^2$ )을 확인하였다. 각각의 결과로부터 얻어진 추정 오차 분산치를 서로 비교하면 모두 Kortan 등[9]의 실험 데이터에 대한 best-fitting 결과와 동일한 결론을 보여주고 있음이 확인된다.

#### 4.3. Concave 패턴의 기질 저해 현상이 발생하는 경우

아래로 볼록한 형태(즉, concave 패턴)의 기질 저해를 보여주는 미생물 배양 실험 결과는, 배지로서 에틸-아세테이트를 사용하여 *Candida lipolytica* ATCC 8661을 배양한 Tseng과 Wayman의 연구[11]에서 찾아볼 수 있다. 실험 데이터는 에틸-아세테이트 농도가 5 (g/L) 이상으로 증가하면 바로 격심한 기질 저해 현상이 발생됨을 증명하지만, 반면에 상당히 높은 에틸-아세테이트 농도에서도 비증식 속도의 완전 저해 현상은 여전히 발생되지 않는 특징 또한 보여주고 있어, 이 경우에 대한 best-fitting 결과를 비교하면 초기 기질 저해 구간에서의 모델 간의 유연성 차이가 나타나게 된다.

Original Haldane 모델의 best-fitting 결과는 Figure 5(a)에 나타내었는데, 앞에서 고찰된 convex 또는 선형 패턴의 기질 저해가 발생하는 경우와 달리, Tseng과 Wayman의 논문[11]에서도 언급된 바와 같이 concave 패턴의 기질 저해가 발생하는 경우에는 매우 우수한 best-fitting 결과를 보여 주고 있다.

마찬가지로 modified Haldane 모델의 경우도 실험 데이터와 잘 일치하는 최적 그래프를 제공하고 있음이 Figure 5(b)에서 증명되었다. 따라서 완전저해 기질농도라는 의미를 지닌  $S^*$ 을 새로운 파라미터로 도입한 modified Haldane 모델은 original Haldane 모델의 특성과 장점을 전혀 상실하지 않고 여전히 보유하고 있음을 알 수 있다.

#### 4.4. 파라미터 민감도 분석에 의한 모델 비교

Modified Haldane 모델과 original 모델의 성능을 보다 논리적으로 비교하기 위하여, Kokotovic과 Rutman[12]이 제안한 궤도 민감도 함수(trjectory sensitivity function) 방식의 파라미터 민감도 분석법을 사용하였다. 여러가지 민감도 분석법 중 궤도 민감도 함수 방식을 선택한 이유는, 이 민감도 함수는 시간 영역에서 사용이 가능하고, 모델 내의 각 파라미터 수치 사이의 상대적 차이에서 발생하는 민감도 세기 격차를 스스로 보정하도록 정의되어, 동일 모델의 다른 파라미터 간의 민감도 차이를 명확하게 비교할 수 있기 때문이다.

Table 2은 original Haldane 모델과 modified 모델의 파라미터 민감도 함수들을 모두 요약하여 나타낸 것으로, 궤도 민감도 함수의 정의에 의거하여 유도하였다. 예를 들어, modified Haldane 모델식의  $K_I$  파라미터 민감도 함수는 modified Haldane 모델식을  $K_I$  파라미터로 상대적 편미분함으로써 파생되는 수식인  $\partial\mu(S)/\partial\ln K_I$ 로 정의된다.

Figure 6(a)는 original Haldane 모델의 파라미터 민감도 함수, 즉  $\partial\mu(S)/\partial\ln\mu_0$ ,  $\partial\mu(S)/\partial\ln K_S$ , 그리고  $\partial\mu(S)/\partial\ln K_I$ , 모두를 함께 나타낸 것으로, evaluation 결과는 Table 3에 요약되어 있다. 사용된 파라미터 값들은 Pilat과 Prokop의 실험 데이터[8]를 original Haldane 모델로 best-fitting 하는 과정에서 얻어지는  $\mu_0$ ,  $K_S$ , 그리고  $K_I$ 에 대한 최적 추정치이다(Table 1 참조).

우선 파라미터  $\mu_0$ 의 민감도 함수는, Pilat과 Prokop의 실험 데이터로 최적 evaluation된 original Haldane 모델의 결과식과 동일한 그래프로 나타난다. 따라서 파라미터  $\mu_0$ 의 변동에 인한 original 모델의 그래프 상 변곡은 기질 농도 1% (v/v) 부근에 상대적으로 집중됨을 알 수 있다.

$K_S$ 의 파라미터 민감도 그래프는 낮은 기질 농도 영역, 즉 0~1% (v/v)에 집중되어 peak 형태로 나타나는데, 이것이 의미하는 바는  $K_S$ 가 변동하면 original Haldane 모델은 기질 농도 0~1% (v/v) 영역에서만 제한되어 그래프 변곡이 발생할 뿐, 고농도 기질 영역에서는  $K_S$  변동 효과가 없다 라는 것이다.

마지막으로 파라미터  $K_I$ 의 민감도 함수는 쌍곡선형 그래프로 나타나는데, 이것은 파라미터  $K_I$ 의 변동에 의하여 파생되는 original Haldane 모델 그래프의 변곡은 고농도 기질 영역, 즉 기질 저해가 발생하는 영역에서 이루어지긴 하지만 마침내 포화된다는 것을 의미한다.

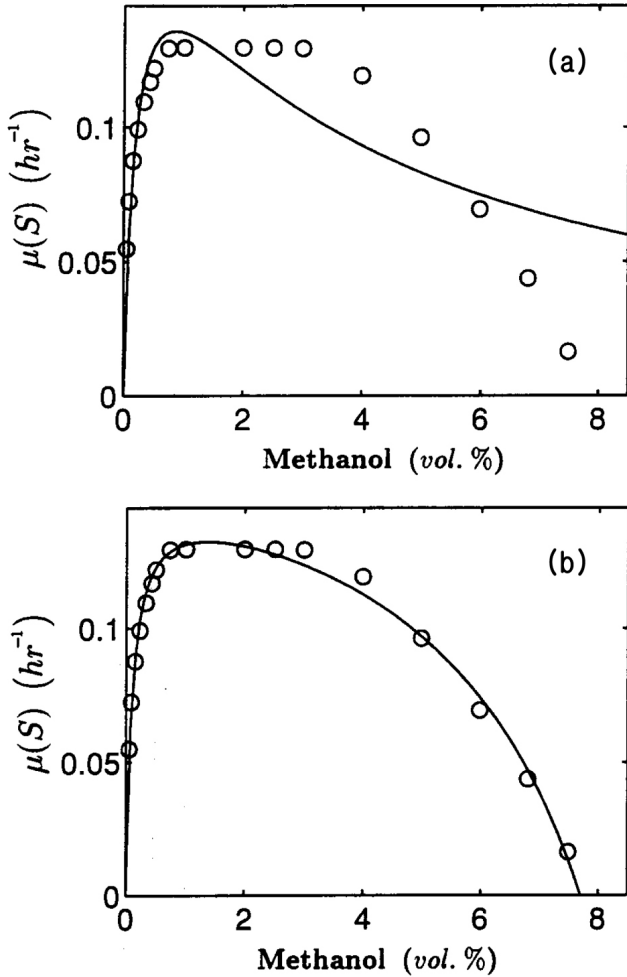


Figure 3. Comparisons of the best-fitting results of the experimental data of Pilat and Prokop[8]. (a) original Haldane model, (b) modified Haldane model.

따라서 original Haldane 모델은, 상대적으로 낮은 기질 농도 영역에서는 파라미터  $\mu_0$ 와  $K_S$ 에 의하여 그래프 변곡이 쉽게 유도되지만, 고농도 기질 영역, 즉 기질 저해가 심하게 발생하는 영역에서의 그래프 변곡은 오로지 파라미터  $K_I$ 의 변동 효과에 의존하는데, 이 효과마저 집중되지 않고 분산되기 때문에 필요한 만큼 변곡을 유발하기에는 분명히 한계가 있다고 판단된다. 결과적으로 original Haldane 모델은 다양한 기질 저해 현상을 나타내는 여러 종류의 실험 데이터를 모두 유연하게 표현하기에는 충분하지 않다고 할 수 있다.

Modified Haldane 모델의 4가지 파라미터, 즉  $\mu_0$ ,  $K_S$ ,  $K_I$ , 그리고  $S^*$ 에 대한 민감도 함수의 evaluation 결과는 Table 3에 요약되어 있으며, 파라미터 민감도 그래프는 Figure 6(b)에서 나타내었다. 사용된 파라미터 값들은 Pilat과 Prokop의 실험 데이터[8]를 modified Haldane 모델로 best-fitting 하는 과정에서 얻어지는 최적 추정치이다(Table 1 참조).

Figure 6(b)를 살펴보면 파라미터  $\mu_0$ 와  $K_S$ 의 민감도 함수에 대한 그래프는 전술된 Figure 6(a)의 경우와 대동소이함을 알 수 있는데, 이것은 modified Haldane 모델이 original 모델과 마찬가지로 파라미터  $\mu_0$ 와  $K_S$ 를 적절하게 evaluation 함으로써 기질 농도가 상대적으로 낮은 영역에서의 데이터 추이에 충분히 유연하게 대응할 수 있음을 의미한다.

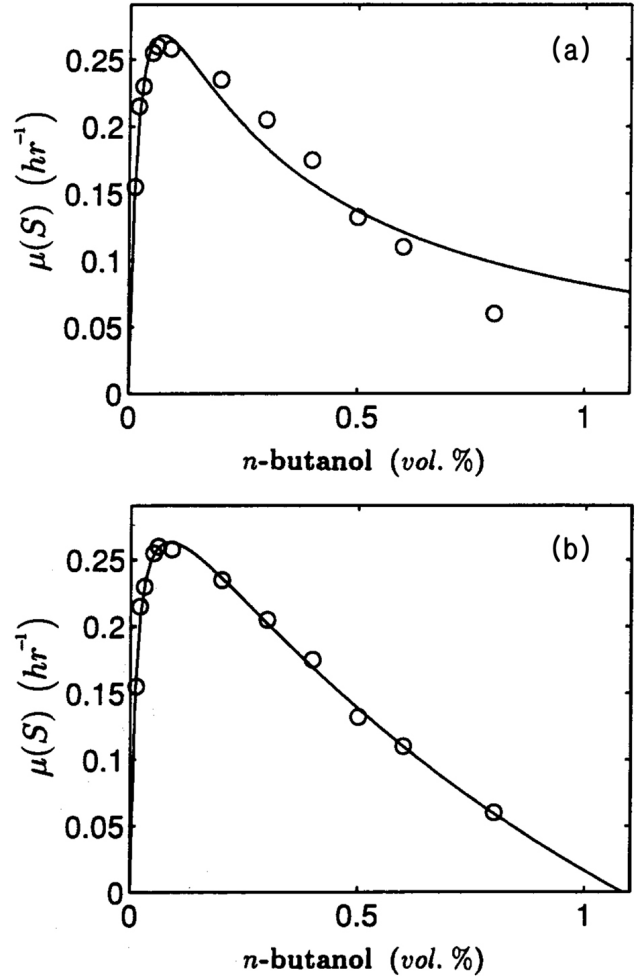


Figure 4. Comparisons of the best-fitting results of the experimental data of Kortan *et al.*[9]. (a) original Haldane model, (b) modified Haldane model.

하지만 파라미터  $K_I$ 와  $S^*$ 에 대한 민감도 함수는 original 모델의 경우와는 근본적으로 차별되는 모습을 보이고 있다. 우선, 파라미터  $K_I$ 의 민감도는 기질 농도에 비례하여 증가하여 6% (v/v) 근처에서 최대 값을 나타낸 후 급속히 약화된다. 또한 새로 도입된 파라미터  $S^*$ 의 민감도는 완전저해 기질농도의 최적 추정치 근처에서 급격하게 발산함을 알 수 있다. 따라서 modified Haldane 모델은 고농도 기질 영역, 즉 기질 저해가 심하게 발생하는 영역에서 그래프 변곡을 유발할 수 있는 파라미터로서  $K_I$ 와  $S^*$ , 두 개를 지니고 있을 뿐만 아니라, 이 두 파라미터의 민감도 peak 또한 확연히 분리되어 있어 두 파라미터의 모델 내에서의 역할이 서로 독립적이라 할 수 있다. 결론적으로 modified Haldane 모델은  $K_I$ 와  $S^*$  두 파라미터를 최적 evaluation 함으로써, 다양한 기질 저해 현상을 보여주는 여러가지 실험 데이터를 충분히 유연하게 표현할 수 있다고 판단된다.

### 5. 결 론

미생물 저해 동특성 모델의 개발에 관한 본 연구에서는 기질 성장 저해에 관한 modified Haldane 모델이 지니고 있는 근원적 반응 메커니즘에 대한 이론적 고찰과 더불어 그 수학적 유도가 실시되었다. 우



Table 2. Comparisons of the Parameter Sensitivity Functions

Parametersensitivity function	Model	
	Original Haldane model	Modified Haldane model
$\frac{\partial \mu(S)}{\partial \ln \mu_0}$	$\mu(S)$	$\mu(S)$
$\frac{\partial \mu(S)}{\partial \ln K_s}$	$-\frac{K_s \cdot \mu(S)^2}{\mu_0 \cdot S}$	$-\frac{K_s \cdot \mu(S)^2}{\mu_0 \cdot S}$
$\frac{\partial \mu(S)}{\partial \ln K_i}$	$-\frac{S \cdot \mu(S)^2}{\mu_0 \cdot K_i}$	$-\frac{K_i \cdot S \cdot \mu(S)^2}{\mu_0 \cdot (S^* - S)}$
$\frac{\partial \mu(S)}{\partial \ln S^*}$	-	$\frac{K_i \cdot S^* \cdot S \cdot \mu(S)^2}{\mu_0 \cdot (S^* - S)^2}$
$\mu(S)$	$\mu(S) = \frac{\mu_0}{1 + \frac{K_s}{S} + \frac{S}{K_i}}$	$\mu(S) = \frac{\mu_0}{1 + \frac{K_s}{S} + K_i \left( \frac{S}{S^* - S} \right)}$

Table 3. Evaluation of the Parameter Sensitivity Functions for the Experimental Data of Pilat and Prokop[8]

Parameter sensitivity function	Model	
	Original Haldane model	Modified Haldane model
$\frac{\partial \mu(S)}{\partial \ln \mu_0}$	$\mu(S)$	$\mu(S)$
$\frac{\partial \mu(S)}{\partial \ln K_s}$	$-0.9985 \frac{\mu(S)^2}{S}$	$-0.695 \frac{\mu(S)^2}{S}$
$\frac{\partial \mu(S)}{\partial \ln K_i}$	$-\frac{S \cdot \mu(S)^2}{0.735}$	$-1.927 \frac{S \cdot \mu(S)^2}{7.702 - S}$
$\frac{\partial \mu(S)}{\partial \ln S^*}$	-	$\frac{14.843 \cdot S \cdot \mu(S)^2}{(7.702 - S)^2}$
$\mu(S)$	$\mu(S) = \frac{0.198}{1 + \frac{0.198}{S} + \frac{S}{3.705}}$	$\mu(S) = \frac{0.151}{1 + \frac{0.105}{S} + \frac{0.291 \cdot S}{7.702 - S}}$

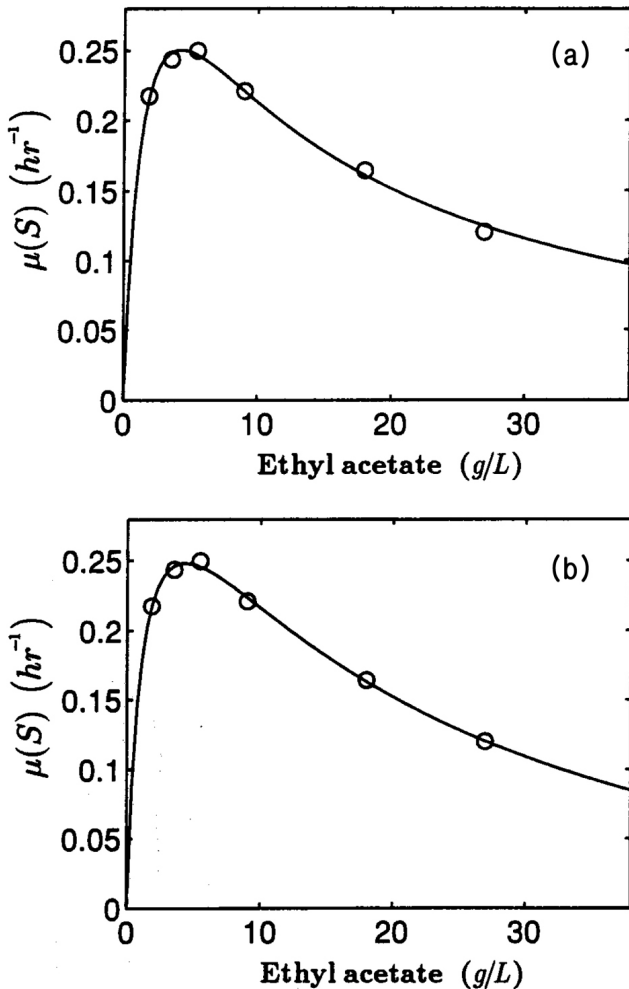


Figure 5. Comparisons of the best-fitting results of the experimental data of Tseng and Wayman[11]. (a) original Haldane model, (b) modified Haldane model.

선, 미생물 세포막에서의 물질 막전달 메커니즘으로 알려져 있는 기질-수용체 이론을 original Haldane 모델의 이론적 근거인 효소 반응의 단순 기질 저해 메커니즘에 확장 적용하여, 미생물 성장 저해 현상에

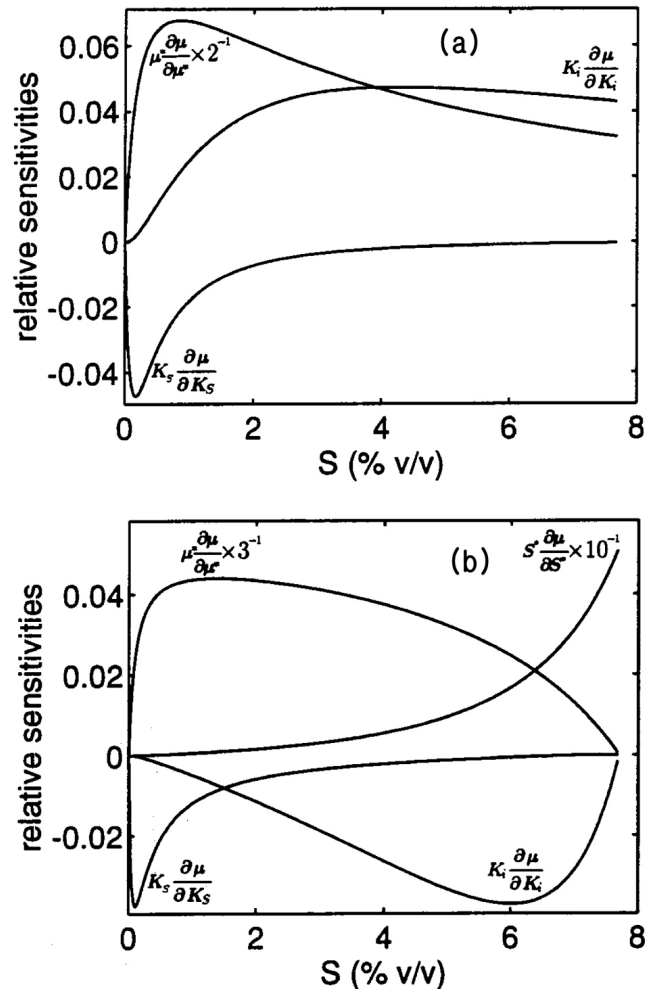


Figure 6. Parameter sensitivity analysis results based on the experimental data of Pilat and Prokop[8]. (a) original Haldane model, (b) modified Haldane model.

대한 증첩된 다중 기질 저해 메커니즘을 새로운 모델로서 제한함과 동시에 증첩된 다중 기질 저해 동특성 식을 수학적으로 도출하였으며, 이것을 다시 일반화하여 modified Haldane 모델을 논리적으로 유도하

였다. 또한 기존 문헌에서 인용한 여러가지 실험 데이터를 기반으로 한 best-fitting 결과와 파라미터 민감도 분석을 통하여 original Haldane 모델과 성능을 비교하였다. 결론적으로 본 연구에서 제안하고 있는 기질 저해에 관한 modified Haldane 모델은 매우 단순한 수학적 구조를 지니고 있음에도 불구하고 생물학적으로 차별된 의미를 지닌 4개의 파라미터들-비증식 속도 상수, 기질 포화상수, 기질 저해상수, 그리고 완전저해 기질 농도 상수-로 구성되어 있어, 미생물 성장 기질 저해 모델로서의 효율성 및 유연성뿐만 아니라 원리적 타당성도 함께 지니고 있음을 확인할 수 있었다.

### 참 고 문 헌

1. A. Moser, Bioprocess technology, 197, Springer Verlag, New York (1988).
2. G. Bastin and D. Dochain, On-line Estimation and Adaptive Control of Bioreactors, 37, Elsevier, New York (1990).
3. V. H. Edwards, *Biotechnol. Bioeng.*, 12, 679 (1970).
4. J. F. Andrews, *Biotechnol. Bioeng.*, 10, 707 (1968).
5. J. A. Nelder and R. Mead, *Computer J.*, 7, 308 (1964).
6. R. Fletcher, Practical methods of optimization, vol.1, unconstrained optimization, John Wiley and Sons, New York (1980).
7. R. Thatipamala, S. Rohani, and G. A. Hill, *Biotechnol. Bioeng.*, 40, 289 (1992).
8. P. Pilat and A. Prokop, *Biotechnol. Bioeng.*, 17, 1717 (1975).
9. K. Han and O. Levenspiel, *Biotechnol. Bioeng.*, 40, 1435 (1988).
10. M. Wayman and M. C. Tseng, *Biotechnol. Bioeng.*, 18, 383 (1976).
11. M. C. Tseng and M. Wayman, *Can. J. Microbiol.*, 21, 994 (1975).
12. P. V. Kokotovic and R. S. Rutman, *Automation and Remote Contr.*, 26, 168 (1965).