

# 특 집

## 생물공정 및 Scale-up

생물공정의 최근 동향	장호남
생물공정의 최적화 및 제어	유영제
유전자 재조합 미생물의 발효공정	이선복
생물공정에 유동층 반응기의 이용	박영훈
발효산물의 분리공정	구윤모
Scale-up의 원리와 응용	김익환
알콜발효 공정의 Scale-up : 사례 연구	이상기
항생제 생산을 위한 생물공정상의 문제점	노용택
생물공정과 공장설계	김인호

생물공정(Bioprocess) 및 Scale-up 분야는 생물공학적 연구개발 결과를 산업화로 연결시키기 위한 주요 기술로서 핵심적인 요체는 세포의 대량배양, 생물반응기, 생물 분리정제 및 생물공정 시스템 기술 등의 개발에 의하여 최소한의 생산비 및 건설비를 가지고 원하는 균일한 상품을 생산하는 것이다.

20세기에 기초 생명과학의 발달에 힘입어 유전자 기술조작이 개발됨으로서 21세기 산업혁명을 주도해 나갈 미래 혁신기술인 생물공학(Biotechnology) 분야가 탄생하였다. 이에 따라 선진국에서는 정부차원의 생물공학 육성방안을 수립하여 지원하는 것이 일반적인 추세이며, 그 기술 개발에 있어서도 국가적인 관점에서 투자를 선도하고 있다. 우리나라에서도 세계적인 추세에 맞추어 정부가 생물공학을 첨단산업 기술의 하나로 육성하기 위하여 각종 지원책을 마련하고 있다.

이러한 생물공학기술의 개발 및 육성방향에 맞추어 이를 산업적으로 응용하기 위해서는 생물공정 및 Scale-up 기술의 확립이 필요하다. 특히 생물공학 산업의 기술수준 척도가 바로 생물공정기술의 확보임을 고려하여 생물공정 및 Scale-up 분야의 현황을 점검하고 발전의 계기를 마련할 목적으로 이 특집을 구성하였다.

# 생물공정의 최근 동향



KAIST 생물공정연구센터소장 장 호 남

## 1. 서 론

생물공정 혹은 Bioprocess Engineering이란 말은 종래의 발효공업에서는 잘 쓰이지 않던 말로 상당한 발상의 전환을 요하는 용어이다. 유전공학의 시작으로 생물공학이 모든 산업으로 그 응용범위가 확대되고 특히 신 생물공학 제품의 산업화에 downstream technology의 중요성이 부각되면서 많이 사용하게 되었다.

사실 어떠한 hardware 산업이든 원료에서 어떠한 과정을 거쳐 최종제품에 이르게 되어 있어 그러한 측면에서 본다면 어떠한 제조공정이던, 즉 process를 거치게 되어 있고 생물산업에서 공정이 생물공정이 되는 것이다(그림 1).

각 산업에는 주력제품이 있고 공정별 특색이 있게 마련이지만 기계나 전자산업이 여러 가지 단위부품의 조립에 특색이 있는데 반해 화학, 생물, 재료 산업은 최종 제품의 단위화합물인 경우가 대부분이다. 원료에서 시작하여 최종제품은 순도가 높을수록 좋은 제품으로 인정을 받는다. 화학공정과 생물공정을 산업화 측면에서 보면 그림 2에서처럼 먼저 무슨 제품을 만들 것인가가 결정이 되고, 시장이 있는지, 원료가 어떤지 그리고 마지막으로 생산공정이 결정되는 것이다. 마지막으로 결정되기는 하지만

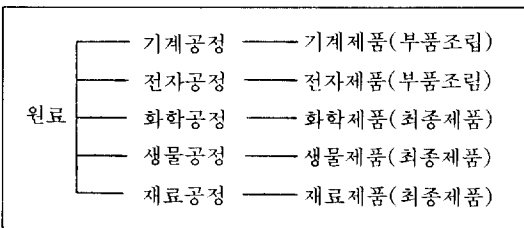


그림 1. 산업별 중요제품과 공정.

제품, 시장화, 원료에서 동일하다고 하면 결국 경제성을 좌우하는 것은 생산공정이다.

생물공정이나 화학공정의 산업화에서 중요하게 고려되는 것은 건설하는데 자본이 얼마나 소요되는지 그리고 제품을 만들었을 때 제조가격이 얼마나 되는지가 최종적으로 문제가 되며 우리나라의 경우는 대부분 외국에서 산업화된 공정의 국산화에 주력을 하고 있기 때문에 공정이 개발되었을 경우 기술도입보다 유리한지 혹은 외국의 기술보다 뒤지지 않은 공정인지를 검토할 필요가 있다. 서두에 발상의 전환이 필요하다고 한말은 의미가 있는 말로 “처음부터 외국의 특허나 문헌을 그대로 모방하여 산업화를 시도하는 것은 잘못된 일”이라는 생각을 갖고 시작하는 것이 필요하다. 외국의 특허나 문헌은 참조로 해야지 그대로 따라한다는 것은 특허권 침해나 혹은 학술논문의 경우 창의성이 없어 가치가 없고 그대로 재현이 안되는 경우 실망하여 쉬 포기해 버리기 때문이다. 따라서 대학원교육도 “모방에서 창조”로의 발상의 전환을 해야할 시점에 왔다고 본다.

그림 3에는 생물공정의 생산공정도를 보여주고 있는데 원료에서 전처리를 거쳐 생물반응기를 거쳐

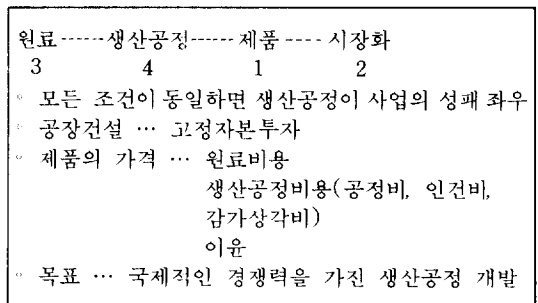


그림 2. 제품의 생산공정도.

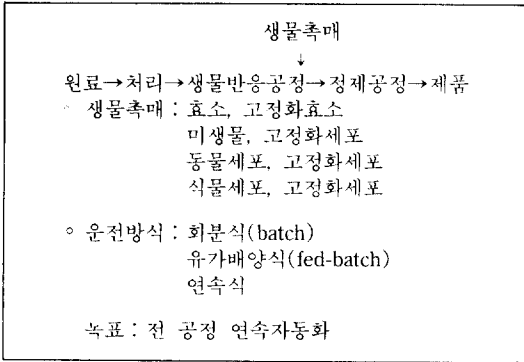


그림 3. 생물공정의 상세도.

최종제품이 순수하여야 하므로 정제공정을 거쳐 최종제품이 생산되는 것이다. 원료나 제품을 제외한 전공정이 생물공정이 되는 것이다.

생물공정의 목표는 다른 산업공정처럼 간단하다. 원료를 안쓰고 도깨비 방망이로 제품 만들어라 딱딱해서 만들어지면 좋겠지만 이건 지나친 공상일 것이다. 따라서 원료를 쓰든 값싼 원료를 쓰고 원료의 대부분이 제품 만드는데 사용되도록 하는 것이다. 즉 원료의 수율을 높이는 것이다. 그리고 중간공정은 간단하고 바보스럽게 KISS 법칙(Keep It Stupid and Simple)을 목표로 삼아야겠다. 공학적인 측면에서 보면 복잡하면 복잡할수록 돈이 많이 들고 고장이 많이 나며 결국은 생산비가 많이 드는 공정이 되기 때문이다. 요약하면 이상적인 생물공정은 값싼 원료를 이용하여 높은 수율로 KISS 법칙이 적용되는 공정을 사용하여 동일제품의 경우 세계에서 가장 값이 싼 제품을 만드는 목표를 세워야겠다.

## 2. 현실과 이상의 타협

생물공정에서는 원료와 이를 제품화하는데 소용되는 공정비용(processing cost)에 영향을 가장 많이 미치는 인자로는

- 값싼 원료 ..... 생산원가
- 높은 전환율 ..... 생산원가
- 높은 수율 ..... 생산원가
- 높은 생산성 ... 고정자본 ... 생산원가
- 높은 농도 ... 정제비용 ... 생산원가
- 저에너지 소모 ..... 생산원가
- 간단한 분리공정내지는 분리공정 생략으로

나눌 수 있는데 처음 세 가지 항목은 원료관련 비용을 최소화하는 것이고 뒤의 네항목(생산성, 농도, 에너지, 분리)은 주로 공정비용의 중요항목이나 궁극적으로 원료의 수율이 낮은 경우는 공정비용에 많은 부담을 주기 마련이다. 예를 들면 수율이 낮으면 더 많은 원료를 사용해야 하고 따라서 생산성도 낮아지기 때문이다.

그러면 무엇이 중요한가를 살펴보자. 아무리 값이 싼 원료라 하더라도 이를 변환시키는 기술이 없으면 경제적인 생물공정을 만들기가 어렵다. 셀룰로즈나 메탄올이 싼 원료이긴 하지만 현재의 기술로 이 원료를 이용하여 만들 수 있는 제품은 별로 많지가 않다. 우리가 원하는 반응을 수행해 낼 수 있는 이상적인 균주와 이상적인 생산공정의 결합이야말로 세계적인 생물공정을 만드는 길이 될 것이다. 유전공학의 발달로 균주개발에 혁명이 일어나긴 했지만 이상적인 균주를 만들기에는 아직 많은 노력과 시간이 필요하리라고 본다. 본 고에서는 균주개발(upstream technology)를 제외한 생산공정(downstream technology)에 대해서 언급하고자 한다. 많은 생산공정이 균주에 많이 좌우가 되므로 생물공학 연구자는 항상 균주개발에서는 어떤 일이 일어나고 있는지 관심을 가져야 하고 많은 경우 이들과 협조 없이는 별로 중요하지 않은 일에 시간을 허비할 우려가 있다. 또한 거꾸로 균주개발자에게 어떤 균주가 생산공정에 유리하고 바람직한 균주인지를 알릴 필요도 있다.

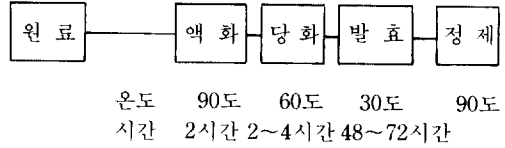
Downstream technology를 연구하는 사람은 항상 유전적 성질이 안정한 균주를 택하여 연구하는 경향이 있다. 이는 일차목표가 어떤 특정균주에 적용되는 기술보다는 보다 여러 균주에 적용되는 보편적인 기술을 개발하기 원하기 때문이고 여러 가지 공합변수가 미생물의 생육에 미치는 영향을 알고자 하기 때문이다. 그러면 구체적으로 예를 들어 어디까지가 이상적인 공정이고 어디까지가 현실적으로 가능한 공정이며 실제 어떤 공정이 산업적으로 채택되고 있는지 알콜생산의 경우를 예로 들어보자.

첫째, 식물학자나 농학자의 입장에서 본다면 알콜생산의 원료가 되는 셀룰로즈나 전분대신 셀룰로즈를 포함하고 있는 나무나 전분함유 물질대신 알콜이 바로 들어 있었으면 하고 또 그렇게 만들려고 노력할 수도 있다. 알콜효모 유전자를 나무에다 옮

기면 될 것이다. 문제는 현실적으로 가능하며 경제적인 가치가 있느냐 하는 문제일 것이다. 이것이 불가능하거나 경제적인 가치가 없으면 분해되기 쉬운 셀룰로오스나 전분을 만드는 것이 현실과의 타협이 될 것이다.

둘째, 미생물학자의 입장이다. 전분이나 셀룰로오스에서 바로 제품 grade의 무수알콜을 만들 수 있으면 좋겠지만 무수알콜에 살수 있는 미생물이 없으니 고농도 알콜에 견딜 수 있는 미생물을 소위 고농도 알콜과 고농도 당에 대한 내성이 있는 균주를 개발하는 것이 타협점이 될 것이다. 여기서 한 가지 미생물학자로서 간과하기 쉬운 것은 많이 생산하는 것 못지 않게 빨리 생산하는 것도 중요하다는 것을 명심해야 할 것이다. 또한 포도당이 아닌 전분에서 혹은 셀룰로오스에서 바로 알콜을 생산하는 것을 원할 것이다.

셋째, 생물공학자의 입장이다. 제품생산에 가까운 편에서 일하는 사람일수록 현실감이 뛰어나야 한다고 생각한다. 셀룰로오스의 경우를 보면 현재의 기술로는 경제적인 알콜을 생산하기 힘들다는 것을 판단한다는 것은 어렵지 않다. 그러면 전분에서의 알콜생산의 예를 들어보자. 전분에서 알콜을 바로 생산하는 것도 중요하지만 문제는 어느 정도 빨리 그리고 어떤 수율로 생산하느냐 하는 것이 문제가 된다. 공정 공학적인 측면에서 보면 무슨 제품이 예술품이 아닌 이상 batch라는 수공업적인 방법으로 연료용 알콜을 생산한다는 것은 처음부터 경제성을 도외시 한 공법이라고 할 수 있다. 그림 4에는 알콜생산의 변천도를 보여주고 있다. Batch 생산기술을 제 1세대 알콜생산기술이라고 하면 연속생산기술은 제 2세대 기술이며 현재 산업화 되고 있는 공정이다. 2세대 기술 중에도 문제가 되는 것은 당화 기술(Saccharification Process)인데 효소를 재사용하는 것이 당연하나 현재로는 어려운 기술로 남아 있다. 제 3세대 생산기술은 현재로는 산업화되지 못하고 있으나 앞으로 산업화가 되면 생산성에서 획기적인 증가 즉 발효효율의 경우 현재의 1/10 정도로 축소될 가능성이 있는 기술이다. 결국 제 3세대 기술이 필요하게 될 배경에는 현재의 균주가 가지고 있는 공정상의 제한점을 공학적인 방법으로 뛰어 넘어보자는데 의의가 있다고 하겠다. 표 1에는 각종 바이



제 1세대 회분 회분 회분 회분 연속 (현재생산방식)

제 2세대 연속 연속 연속 연속 연속 (실용화가능)

제 3세대 연속 연속 효소 효모 연속 (연구개발중) 재사용 재사용

그림 4. 전분원료를 사용한 알콜생산.

표 1. 각종 바이오리액터에 따른 공장건설비 및 생산비.

• 공장건설비

(단위 : 1,000\$, 용량 : 295m<sup>3</sup>/day. 95% 에탄올)

		batch	continuous	continuous cell recycle	vacuum cell recycle
발효	14,900	4,800	2,484	3,366	
에탄올회수	928	928	928	824	
효모회수	962	962	1,362	794	
저장	811	811	811	233	
계	17,601	7,509	5,585	5,217	

• 생산공정 비용

(단위 : \$/m<sup>3</sup> of ethanol)

		batch	continuous	continuous cell recycle	vacuum cell recycle
투자	27.21	12.94	10.57	9.25	
인건비	8.98	2.64	1.58	1.32	
동력비	31.43	28.26	29.06	21.92	
기타	5.01	1.84	1.32	1.05	
계	72.63	45.68	42.53	33.54	

(인용논문 : Cysewski, G.R., Wilke, C.R. : *Biotech. Bioeng.* G, 1421, 1978)

오리액터에 따른 공장건설비 및 생산비용(원료 값 제외)를 보여주고 있는데 공정에 따라 얼마나 원가에 차이가 생기는 지를 보여주고 있다. Batch는 제 1세대 기술이고 연속은 제 2세대 기술, continuous cell recycle 및 vacuum cell recycle는 제 3세대

표 2. 생물공정 연구의 최근 동향.

- |  |
|--|
| <p>1. 생물공정의 기본 기술</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 회분식 ... &gt; 고농도 세포배양을 이용한 연속 생산기술(발효)</li> <li>○ 회분식 ... &gt; 유가배양 ... &gt; 추출발효기술(발효, 효소)</li> <li>○ 생산과 분리병합기술</li> <li>○ 분리공정의 단순화기술</li> <li>○ 발효공장의 완전 자동화기술</li> </ul> <p>2. New Biology의 산업화기술</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 유전자재조합이용 상품화기술</li> <li>○ 동물세포이용 생산기술</li> <li>○ 식물세포이용 생산기술</li> </ul> |
|--|

### 3. 생물공정의 최근 동향

공정공학적인 측면에서만 본다면 생물공정은 전부 연속자동화가 바람직하나 이러한 기술이 현재 확립되어 있지 않고 또한 의약품처럼 소량고가품의 경우 공정비용자체가 전체생산비에 차지하는 비율이 적어 크게 중요성을 갖지 못하는 경우가 있다. 제품개발 초기에는 제품개발비용(R & D)을 판매가에 없애 가격이 책정되기 때문이고 또 충분한 이익이 책정되어 있어 생산비는 상대적으로 중요한 비중을 차지하지 못한다. 그러나 시간이 감에 따라 경쟁제품이 생기고 공정비용이 중요한 비중을 차지하게 됨은 당연한 결과라고 할 수 있겠다. 그러나 다량 저가

품의 경우는 처음부터 공정비용이 중요하므로 공정 개발 초기부터 항상 생물반응기와 정제공정이 고려되어야 한다.

생물공정의 최근 동향을 보면 생물공정의 기본 기술향상과 유전공학 등 최신 생물공학기술의 산업화에 초점이 맞추어져 있는 듯하다. 미국 등 선진국에서는 생물공정의 기본기술 향상보다는 신생물(New Biology)의 산업화에 연구투자가 집중적으로 이루어져 왔으나 최근에는 이것마저 약간 부진해지는 느낌이 있다(표 2).

앞으로의 생물공정기술은 유전공학이 좀 더 많이 많고 시장이 큰 범용생물공학 시장으로 옮겨감에 따라 더욱 더 중요해 질 것이다. 그리고 환경문제와 대체 에너지 등과 관련하여 여러 가지 새로운 생물공정기술이 개발되어야 할 것이다.

### 참고문헌

1. 장호남. "유용물질 생산을 위한 생물반응기의 개발", '89 농업생물공학 심포지움(서울대학교 농과대학).
2. 이윤용. 1989. "생물화학공에서의 분리기술", 화학공업과 기술. 7(2) : 136-177.
3. 장호남. 1985. "바이오테크놀로지와 화학공업", 생물공학기술. 1 : 11-16.
4. 장호남. 1990. 생물화학공학, 대영사.
5. Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology Series, Springer-Verlag, West Germany.