



새로운 生体反應槽 System의 開發과 応用現況

朴 英 薰

(KAIST 生體공학부 工博)

目 次

I. 序 言

1. 生物工業技術의 概況
2. 生物化學工學의 役割

II. 反應槽의 種類와 設計上의 主要因子

1. 反應槽의 種類
2. 反應槽 設計上의 主要因子

III. 工程에 따른 反應槽設計의 例

1. 抗生物質 醱酵工程
2. 單細胞단백질(SCP) 生産工程
3. 廢水處理工程
4. 固定化酵素工程
5. 其他 生物工業工程

IV. 새로운 生体反應槽 System의 開發 傾向

V. 結 言

I. 序 言

生体反應槽(Bioreactors)란 微生物의 代謝에 의한 化學作用을 이용하는 生化學的 反應裝置(Biochemical reactors)의 略稱으로서 일반적으로 발효 공업에 사용되는 각종 發酵槽 및 酵素反應裝置, 그리고 生物學的 廢水處理에 사용되는 각종 反應設備들을 通稱하고 있다. 이 分野의 연구 및 기술 개발은 專門分野로서 生物化學工學(Biochemical Engineering)에서 다루어져서 生體공학 관련 기술을 産業化하는 過程에서 가장 중요한 단계의 하나로 인식되고 있다. 最近 우리나라에서도 遺傳工學에 대한 관심과 더불어 이와 관련된 微生物利用 工業技術의 開發에 대한 學界 및 産業界의 연구 노력 및 기술 개발을 위한 投資도 매우 활발해지고 있는 상태에 있다. 또한 제6차 經濟開發 五個年 計劃의 수립에 있어서도 이러한 관심들이 보다 具體化되어 生物工業技術에 대한 政府 次元에서의 개발 투자 노력이 이루어지고 있어 이 分野의 발전 展望은 현재 그 어느 때보다도 밝다 하겠다.

本稿에서는 序論的으로 生物工業技術의 概況과 이에 대한 生物化學工學의 기여도에 대해서 略述한 후 本論에 들어가 생체 반응조의 종류 및 設計上의 主要因子들을 검토하고 아

올려 現在까지 開發 사용되고 있는 각종 반응조의 예를 工程 別로 살펴본 다음, 最近의 새로운 생체 반응조 개발 추세에 대하여 考察해 보고자 한다.

1. 生物工業技術의 概況

넓은 의미의 生物工業技術은 生命科學(Life Science) 全分野에 걸친 産業技術을 가리키나 狹意로는 일반적으로 微生物 利用 工業 技術으로써 代辯된다. 이 微生物 利用 技術은 釀造 및 된장, 간장, 김치등의 재래식 발효 식품을 위주로 실로 오랜 歷史를 갖고 있으나 産業技術로서의 意味는 거의 없었다. 그러므로 近代 工業으로서 면모를 갖추게 된 것은 第二次 世界 大戰후 抗生物質 醱酵가 成功하고난 이후라 해도 과언이 아니다. 現속에 이르러서는 食品工業, 化學工業, 및 醫藥品 工業등에까지 生物化學工學의 知識의 擴充과 더불어 그 技術수준이 현저한 發展相을 보이고 있다. 이러한 상황은 최근 들어서 公害, 에너지, 原料資源 문제들의 대두로 인하여 가일층 높은 관심을 끌게 되었으며 이미 製藥業界를 포함한 기존의 化學工業 관련 업체들이 이러한 微生物 利用技術을 부분(또는 전부)적으로나마 도입하여 工程을 합리화 내지 다양화하는 방안을 모색하는 경향으로 나타나고 있다. 이에 따라 生物工業技術은 이제 광범위한 分野에 걸쳐 그 應用性이 立證되고 있으며 産業發達の 基本技術로서 그 重要性에 대한 認識도 점차 확고해지고 있다 하겠다.

微生物 利用 技術을 工業의으로 活用함에 있어서는 각종 醱酵食品, 溶劑 및 有機酸등의 제조로부터 抗生 및 抗癌物質, 아미노산, 核酸 관련물질의 발효 생산에 이르기까지 매우 다양하다. 이러한 (주로 발효)공정에 있어서는 主原料로서 종래에는 전분, 糖蜜등과 같은 糖質類가 주로 사용되었으나 最近에 와서는 이

외에도 石油, 천연가스, 메타놀등과 같은 石油관련 물질 및 탄산가스 등과 같은 종류들도 微生物 生育에 필요한 炭素元으로 사용될 수 있음이 알려졌으며 이를 이용한 菌體生産(단세포 단백질 또는 Single Cell Protein) 用의 大規模 工程도 이미 開發되어 있다. 또한 사용하는 微生物의 종류도 보다 다양해져서 종래에 주로 사용돼 오던 細菌, 酵母, 方線菌類 등은 물론 藻類, 原生動物, 나아가서는 動植物의 組織細胞에까지 이르고 있으며 동시에 이에 따른 生産目的物도 매우 다양해지고 있다. 즉 이러한 生物體의 代謝 作用에 의한 物質의 分解, 合成 및 蓄積등의 機能을 利用, 비타민류나 ฮอร์โมน 등과 같은 生理活性物質의 製造, 각종 스테로이드 類의 轉換, 또는 鑛石의 溶出 工程에 이르기까지 그 응용 분야가 넓어지고 있는 것이다. 여기서 더 나아가 微生物의 利用 技術은 産業廢水의 處理등에서 이용되어 環境 淨化와 保全에 있어서도 필수적인 要素로 간주되고 있다.

이와같은 微生物의 直接 醱酵에 의해 生産目的物을 제조하려는 醱酵工程에 있어서는 生育하는 微生物 細胞 內의 복잡한 物質 代謝 결과, 目的 이외의 副產物 生成 때문에 원하는 目的物의 生産收率이 낮아지는 경우가 많다. 그러므로 경우에 따라서는 微生物(또는 高等 動植物 組織 細胞)이 分泌 또는 保持하고 있는 特定 酵素를 추출, 單離하여 生産目的物에 特異性을 갖는 酵素反應을 행하는 것이 훨씬 有利할 수가 있다. 이와 같이 酵素 自体를 사용하는 反應 프로세스에서는 前述한 醱酵 生産에 있어서 問題點을 克服하기 위해 高濃度의 酵素를 사용, 反應을 連續化하여 收率 및 反應槽의 生産性을 極大化하는 것이 가능하다. 그러나 可溶性 酵素를 사용하는 경우에는 酵素의 經濟的인 回收 및 再使用이 극히 곤란한 단점이 있으므로 工業의으로는 대부분 固定化 酵素를 開發, 사용하고 있다. 이 경우, 化學工

業에서 사용하는 固体 触媒와 같이 效率높은 연속 반응이 가능하며 동시에 反應 生成物의 효소단백질 및 기타 混入物로 부터의 分離 精製가 容易해져서 工業的 프로세스에서는 매우 유리한 것으로 알려져 있다.

이상에서 언급한 微生物 醱酵 및 酵素 利用 技術 이외에도 遺傳子 操作 技術과 이를 應用한 微生物 菌株 改良等도 生物工業技術에 있어 중요한 부분을 차지하고 있으나 이에 관한 概況은 이미 다른 곳에서 (1, 2) 상세히 言及 되어 있으므로 여기서는 생략하기로 한다.

2. 生物化學工學의 役割

生物化學工學(Biochemical Engineering)이란 化學工業의 基本的 工學知識을 生体界(Biological System)에 應用한 特殊 學門 分野로서 前述한 醱酵 및 酵素 工程에 있어서는 물론 각종 産業廢水의 生物學的 處理와 기타 微生物 利用 工業에 있어서 反應 條件의 調節 및 最適化, 生産 目的物의 回收, 精製 및 工程의

大規模化(Scale-up)등에 있어서 필수적인 역할을 담당하고 있다. 특히 産業 規模의 生産 工程에 있어서는 경우에 따라 最終 製品의 總 原價에 있어서 약 70% 정도가 分離 및 回收·精製 비용에 해당한다는 見解가 있고 보면 (3) 이 分野에 있어서 取率 向上을 위한 工學的 知識의 應用이 얼마나 重要한 要素로 作用하는가를 짐작할 수 있겠다. 圖 1에서는 典型的인 微生物 利用 工程에 있어서 生物化學工學이 抱 括하는 領域을 나타내 보았다. 이 그림에서 보는 바와 같이 하나의 生物工業 工程은 生産物의 生成, 轉換은 물론 回收·精製를 포함하는 複合的인 單位操作 工程으로 이루어지며 生物化學工學者의 役割은 이러한 각각의 單位操作 段階에서의 工程 制御 및 最適化에서 찾아 볼 수 있겠다. 이 가운데에서도 특히 本稿에서 論 하고자 하는, 生体反應槽 시스템의 設計 및 操作은 生物化學工學者가 가장 核心的으로 寄與 할 수 있는 部分이라 하겠다.

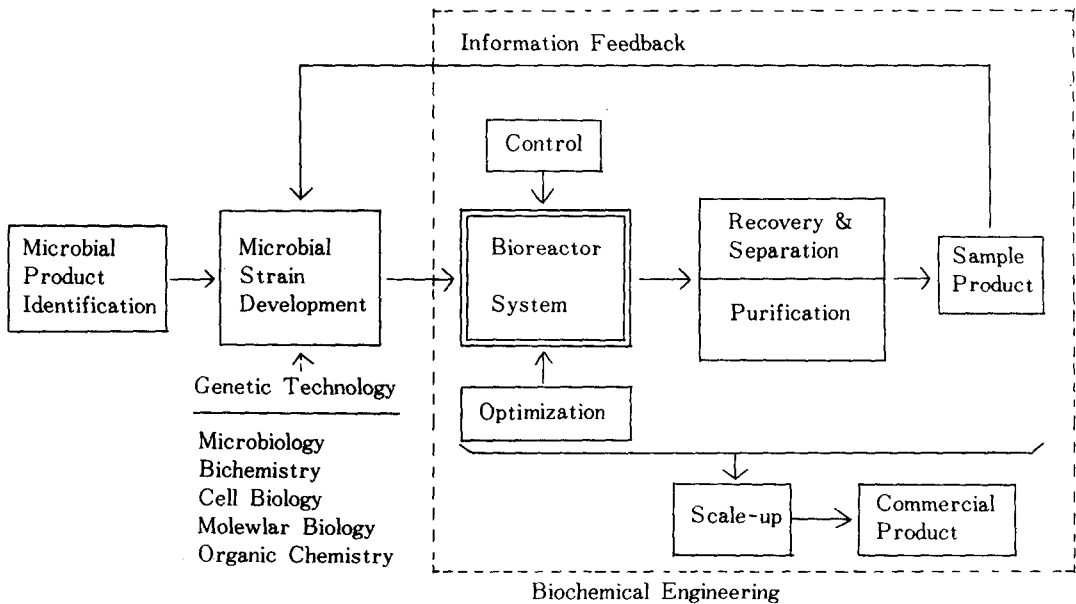


圖 1. 微生物工程에 있어서의 生物工業관련 主要기술의 응용

II. 反應槽의 種類와 設計上의 主要 因子

1. 反應槽의 種類

生體反應槽는 사용하는 生體觸媒에 따라 크게 醱酵槽와 酵素反應器의 2가지 形態로 區分할 수 있으나 表1에서 要略한바와 같이 細胞 및 酵素의 狀態에 따라 보다 다양한 型式의 系統 選擇이 가능하다. 특히 이중에서도 反應器의 型式과 反應器內의 相間的 接觸形式(Contacting Pattern)에 따라 그 基本的인 分類를 행한 후에, 反應系統의 特性에 따른 設計上

의 主要인자를 검토해 보려한다.

基本的으로 反應槽의 種類는 그 運轉 方法에 따라 回分式(Batch), 半運續式(Semi-continuous or fed-batch), 그리고 連續式(Continuous) 反應槽들로 나눌수 있다. 종래에는 醱酵槽를 運轉함에 있어 주로 回分式의 反應槽를 사용하여 왔으나 최근들어서 微生物 細胞 또는 酵素를 固型 擔體에 固定化하는 技術이 開發됨에 따라 보다 다양한 形態의 反應槽 選擇이 可能하게 되었다. 微生物 또는 酵素를 固定化함으로써 얻을 수 있는 利點들은 여러 가지가 있겠으나(表2) 무엇보다도 중요한 것은 反應의 連續化 및 보다 다양한 形態의 接觸

表 1. 生體觸媒와 反應槽 型式의 選擇⁽⁴⁾

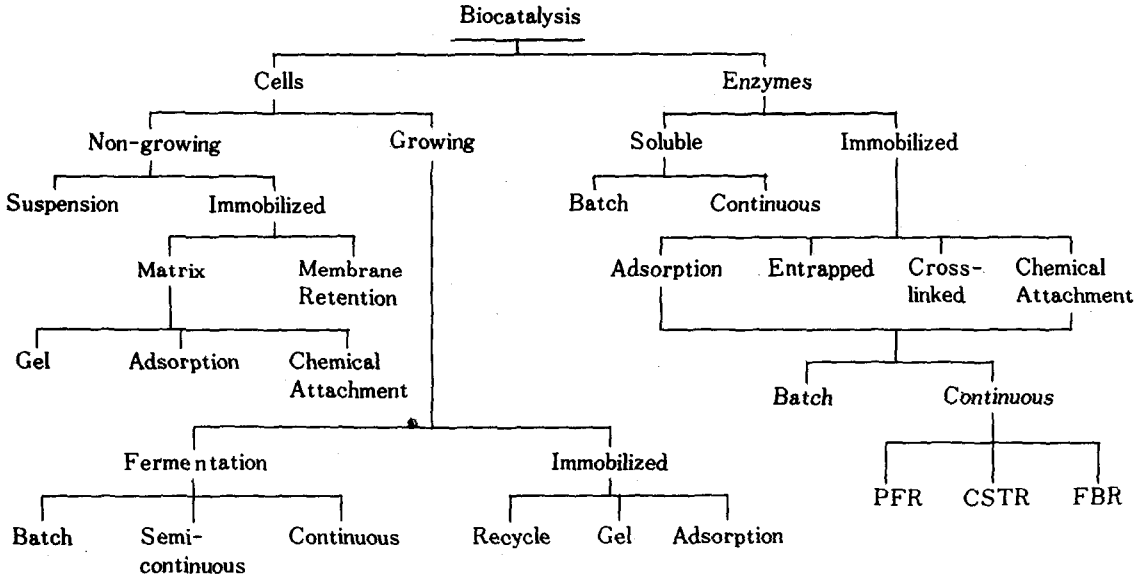


表 2. 微生物 또는 酵素를 固定化함으로써 얻는 利點⁽⁵⁾

- 1) 효소의 安定性이 증대된다.
- 2) 이용목적에 적합한 성질, 形狀의 固定化 標品の 調製가 可能하다.
- 3) 酵素 또는 微生物의 再利用이 可能하다.
- 4) 反應의 連續化가 可能하다.
- 5) 보다 다양한 形態의 反應裝置의 選擇이 可能하다.
- 6) 反應 生成物의 純度 및 取率을 높일수 있다.
- 7) 資源 Energy, 環境문제의 觀點에서 有利하다.

形式(Contacting pattern)을 試圖함에 의해서 高生産性的 反應槽 시스템을 選擇할 수 있다 는데 있지 않은가 한다. 즉 連續式 반응조 내 에서의 接觸形式에 따라 반응조의 종류를 다시 分類해 보면 CSTR型(Continuous stirred tank Reactor, 또는 連續 攪拌槽型), PFR형(Plug-Flow Reactor, 또는 充填層型), 그리고 FBR型(Fluidized-Bed Reactor, 또는 流動層型)으로 나눌 수 있다. 경우에 따라서는 原料液의 흐름을 下降 또는 上昇시킴에 따라 反應槽 內에서의 相間 接觸을 높여 反應 效率의 向上을 꾀할 수도 있고, 反應 生成물의 일

부를 循環流로서 다시 反應槽에 再投入함으로 써 收率을 提高시킬 수도 있다. 특히 流動層 反應槽를 사용할 경우에는 回分式 및 連續式 操作이 모두 可能하나 대체적으로 連續式을 採擇하는 것이 工程의 生産性을 높인다는 觀點에서 일반적으로 이루어지고 있다. 現在 工業 的으로 實用化되고 있는 것으로는 攪拌槽型 및 充填層型이 대부분이나 最近들어서는 이와같은 流動層型的 接觸形式에 관한 研究가 매우 活發해지고 있는 추세에 있다. 이상에서 언급한 反應槽의 여러 형태를 圖2에 概略적으로 圖示해 보았다. 물론 反應시스템의 特性에 따

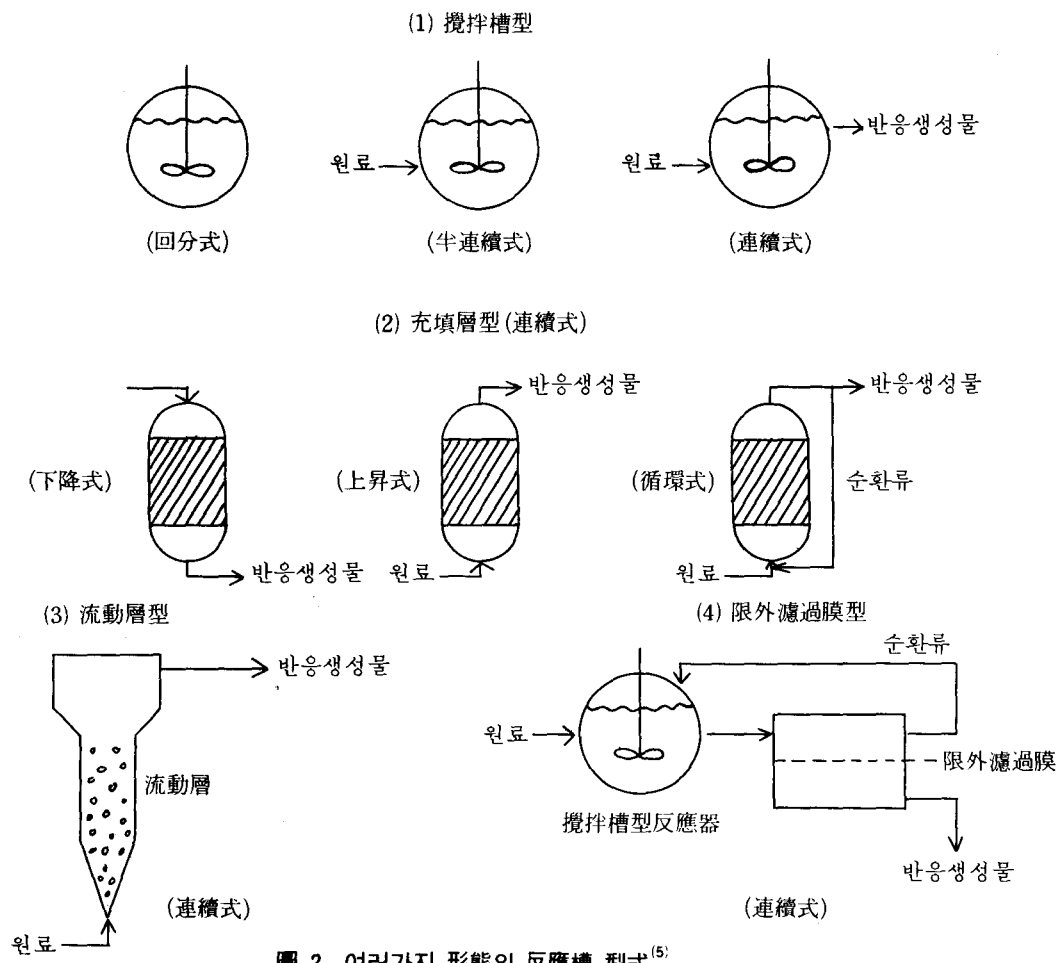


圖 2. 여러가지 形態의 反應槽 型式⁽⁵⁾

라 이와같은 基本的인 形態의 反應槽의 樣式에 여러가지 적절한 變型을 加할 수 있으며 圖 2 중의 (4)와 같은 攪拌槽 反應器과 限外 濾過膜 裝置(Ultrafiltration membrane unit)를 結合시킨 反應槽 시스템이 좋은 例라 하겠다.

2. 反應槽 設計上의 主要 因子

가. 生体反應槽 設計의 目標

反應槽의 設計에 있어서 가장 중요한 目標은 高品質의 生産目的物을 生産함에 있어 그 生産 費用을 最小化 하는데 있다. 反應槽 시스템 자체가 原料 出發 物質과 最終 生産物 사이의 교량을 놓아 주는 구실을 하기 때문에 그 役割은 전체 生物工業工程의 經濟性을 決定하는데 가장 중요한 要素라고 할 수 있다. 일반적으로 생물공업 관련 물질의 제조 원가는 原料 物質 費用 및 資本材와 에너지 費用등으로 構成된다. 1978년 이래로 에너지 비용은 平均 年率 약 16 퍼센트가 증가한 반면 原資材 및 勞動賃金은 대략 각각 6 퍼센트와 10퍼센트가 증가하였다고 보고되고 있다.⁽⁴⁾ 그 결과로 에너지 비용은 어떤 生産製品의 경우 總製造 原價의 35퍼센트에 달한다고 보고되었다.⁽⁴⁾ 이러한 이유들로서 生体反應槽의 操作과 生産목적物의 回收에 있어서도 에너지 消費를 極小化하는 데에 많은 관심이 기울어져 왔다. 특히 Conversion cost - intensive process (제조원가중 反應率을 높임에 따라 원가절감 효과가 크게 나타나는 工程)에 있어서는 反應槽 시스템의 容積生産性(Volumetric productivity)의 提高가 費用節減에 있어서 가장 중요한 의미를 갖는다. 한편 Recovery Cost - intensive Process (反應生成物의 回收率을 높임에 따라 원가절감 효과가 크게 나타나는 工程)에서는 反應液 中의 生産目的物의 濃度の 增大가 費用節減의 效果를 위해 가장 중요하다.

나. 反應速度와 反應槽의 設計 因子

일반적으로 生体 反應槽를 設計함에 있어 반드시 고려되어야 할 因子들로서는 (i) 物質 傳達 效果—基質의 擴散係數, 通氣量, 攪拌 速度 및 反應液(또는 醱酵培養液)의 物性學的 性質(Rheological properties)등에 의해 直·間接的으로 영향을 받음, (ii) 環境 制御—溫度, PH와 이에 따른 微生物의 增殖 速度(또는 反應速度)에 의 영향 및 榮養源의 供給問題, (iii) 動力 消費量, (iv) 回收 및 精製의 難易度, (v) 運轉操作, 維持 및 投資에 所要되는 費用 등 을 列舉할 수 있다. 이 가운데서도 物質 轉達 效果와 反應槽의 環境 制御 問題가 反應 速度의 調節 및 性能의 最適化를 위하여 必히 고려 되어야 할 因子들이다. 일반 化學工業에 있어서의 反應 工程과는 달리 生物 工業에 있어서의 反應 工程은 매우 복잡하여 一連의 反應 段階를 綜合的으로 調節 制御 내지 最適化를 수행하여야 할 경우가 많다. 특히 微生物의 代謝 作用을 利用하는 醱酵 工程의 경우 이러한 環境 調節 要因의 生産性에 미치는 영향은 막대한 것이다. 즉 醱酵 工程은 微生物 細胞集合에 의한 自生觸媒反應(Autocatalytic reaction) 이어서 微生物의 增殖, 死滅에 따라 反應槽 內의 觸媒 濃度 및 反應의 環境 條件이 時間에 따라 變化하게 되므로 이에 따라 獨特한 工程 制御 技術을 要하게 된다. 더 나아가 反應은 매우 온화한 條件의 PH(주로 中性)와 溫度(대개 20° ~65°C) 下에서 이루어지고 있다. 대부분의 이와같은 生体觸媒反應이 化學工業에 비해 低溫에서 이루어 진다는 것이 큰 長點이 되겠으나(에너지 소모율이 낮으므로) 이는 곧 低溫에서의 熱除去가 쉽지 않다는 점 에서 工程의 制御 操作上 不利한 面이 될 수도 있다.⁽⁴⁾ 또한 모든 工程이 本質的으로 水溶液 中에서 이루어 저서 反應生成物의 濃도가 비교적 낮다는 點에서 一般 化學 工程에 비해서

회수 操作費用이 原價에 큰 幅을 차지하게 되는 것이다.

이미 언급한 바와 같이 生體 反應 시스템 自体는 매우 복잡하지만 대개의 경우 全体 反應을 調節하는 單一 制限 段階(Single limiting step)가 存在하며 이것이 바로 工程 設計의 基本 바탕이 되는 수가 많다. 즉 抗生物質, 有機酸 및 각종 아미노산들의 生合成 過程에 있어서 어떤 單一 酵素 反應 段階가 전체의 反應速度(또는 生成 速度)를 制限하는 경우가 많이 報告 되어 있다. 이러한 경우에는 細胞 内の 速度 調節 因子를 遺傳 工學의 技術에 의하여 제거하거나(Strain manipulation), 또는 단순히 菌体量을 增加 시킴에 의해 시스템의 容積 生産性を 높일 수 있다. 즉 反應槽內的 觸媒(여기서는 菌體 혹은 酵素 自体)의 量을 增加 시키거나 혹은 菌體 力價를 增加시킴에 의해 反應槽 시스템의 生産性 增加를 期待할 수 있는 것이다. 前者의 것이 生物化學工學的 接近 方法이라 한다면 後者의 것은 生物學的 方法이라 할 것이다.

生産 目的物의 種類와 그 生産을 위한 生體 反應 시스템의 特性에 따라서도 反應槽 設計에 있어 중요한 영향을 받게 된다. 增殖 狀態의 微生物을 사용하는 경우 炭素, 窒素源 또는 인산염등의 영양원들에 의한 生産性 制限 要因들을 克服해야될 경우가 많다. 이러한 영양원에 의한 生産性 制限 要因들 중의 代表的인 現象으로는 Catabolite repression을 들 수 있다. 또한 過度한 基質 濃도에 의한 基質 阻害 現象(Substrate inhibition)을 피하기 위해 基質의 濃도를 制限해야 할 경우도 있다. 이밖에도 反應生成物 자체의 酵素 또는 菌體에의 阻害(Product inhibition)作用이 현저한 경우 反應槽 設計 時에 反應生成物의 계속적인 제거 등의 機能을 고려하는 것이 시스템 전체의 生産성을 높이는 데 필수적인 경우도 있을 수 있다.

앞에서 言及한 바와 같이 反應槽 設計의 目標은 生産 原價의 極小化에 있으며 특히 Conversion cost-intensive process의 경우 容積 生産性(단위 時間, 단위 容적당 生産目的物의 生成量)의 極大化에 의해서만이 資本 投資 費用을 節減할 수 있다. 따라서 通常 反應槽를 設計함에 있어서는 시스템의 物理的 最大 制限線(예를들어 物質 및 熱傳達등의 制限) 下에서의 操作이 可能하도록 要件이 갖추어져야 한다. 圖3에는 이와 같은 工學的인 制限 要素들이 反應器 內的 生體觸媒의 力價增大에도 불구하고 反應槽 시스템 자체의 生産성에 대한 制限原因으로 作用하는 경우를 圖示해 본 것이다. 圖3에서 點線으로 표시된 것 중에서 수직으로 나타낸 것은 最大觸媒濃度이며 수평으로 나타낸 것은 反應 生成物의 合成에 있어서 熱 또는 物質 傳達의 制限에 의한 反應槽의 容積 生産성의 限界를 표시하고 있다. 이들

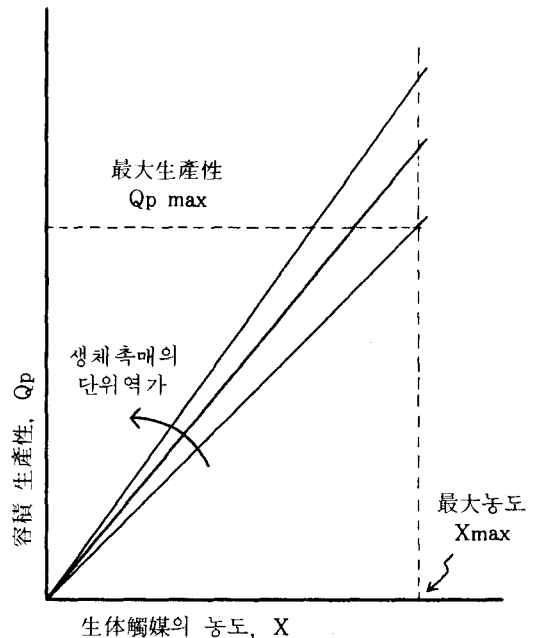


圖 3. 生體觸媒의 濃도와 촉매의 單位力價의 向上에 따른 反應槽의 容積 生産性⁽⁴⁾

중 最大触媒濃度는 微生物 細胞 또는 細胞기
판의 경우 80%의 수분함량을 기준으로 대략
200g/liter 細胞培養液을 設定한 경우이고,⁽¹⁾
酵素의 경우 최대 단백질 함유량에 효소의 단
위역가를 곱한 값이다. 만약 微生物 또는 酵
素의 單位 力價가 向上 되었을 경우에는 最大
生産性(Qpmax)에 도달하기 위한 使用 生体触
媒의 量이 줄어들어 결과적으로 反應費用이 節
減되는 效果를 가져올 것이며, 工學的 設計의
最適化에 의해서는 그 最大生産性, 즉 Qpmax
의 값을 向上시킴에 의해서 全般的으로 投資
費用의 節減을 期待할 수 있다. 이와 같은 設計
상의 여러 因子들을 고려하여 Atkinson⁽⁷⁾은
다음과 같은 醱酵槽을 設計하는 경우에서의 典
型的인 順序를 제시하였다.

1. 特定 微生物種의 適節한 菌株을 選擇한
다. 이것은 주로 生成物이 生産되는 微生物의
増殖 狀態, 고려해야 될 PH 및 溫度의 範圍
와 필요한 好氣性의 程度, 또는 雜菌汚染에 따
른 影響등을 決定하게 된다.

2. 적당한 醱酵槽(또는 酵素反應器의 경우
反應槽)의 形式을 選擇한다. (圖2 참조)

3. 醱酵槽(또는 反應槽)의 規格, 즉 容積
과 直徑, 그리고 操作 變數 특히 濃度·溫度·
PH의 값 및 回分式의 경우 反應時間과 連續
式의 경우 流量등을 決定한다.

4. 필요한 傳熱 面積과 攪拌裝置를 選擇한
다.

5. 所要 動力과 通氣量을 決定한다.

6. 建設 資材의 選定 및 필요한 경우 無菌
條件을 維持하는데 要하는 裝置의 選定을 포
합하는 機械的 設計를 行한다.

7. 計測 및 制御에 필요한 設備를 選定한
다.

8. 反應槽시스템의 安全性을 검토한다.

다. 生体反應槽 設計의 接近方法

前項에서 이미 서술한 바와 같이 工學的 側

面에서의 反應槽 設計를 위해서는 시스템의 反
應速度와 熱 및 物質 傳達의 特性을 규명하는
일이 先行되어야 한다. 이와 아울러 反應槽의
操作條件 및 反應槽 內의 局所的 狀態 즉 時
間 및 位置에 따른 微生物의 環境經歷(Envir-
onmental history)도 設計時에 필히 고려해야
할 要素들이다. 이러한 要素들은 특히 副反應(S-
ide reaction)의 存在로 인하여 主反應이 영향
을 받을 경우 매우 중요한 因子들이다. 生産收
率(소모된 基質의 單位 무게당 얻어지는 生産
目的物의 生成量)로 표시되는 反應轉換率(Con-
version yield)의 提高를 위해서는 工程의 触
媒選擇度(Catalyst selectivity)를 向上시키는
것이 反應生成物 中의 副產物의 量을 줄이고
生産目的物의 濃度を 높일 수 있다는 點에서
긴요한 手段이 될 수 있다. 이와같이 触媒의
選擇度を 向上시키기 위한 方法으로는 사용하
는 酵素 또는 増殖 微生物의 力價를 높이는 것
외에 前項에서 言及한대로 精密한 環境 調節도
한 方法이다. 微生物 工程의 環境 因子 中 특
히 反應槽의 設計上 유의하여야 할 것들로는
基質의 反應槽 內에서의 체류시간 분포(Resi-
dence time distributions), 濃度分布(Conc-
entration distributions) 및 溫度分布(Tempe-
rature distributions) 등을 들 수 있다.⁽⁷⁾ 어떠한
反應이든 그 反應速度는 反應槽 內에서의
滯留 時間, 濃度 및 溫度의 分布에 의해서 決
定되므로 各種의 反應槽 形式간의 性能의 차
이는 이와같은 局所 分布 形態의 차이에서 오
는 것이라 말할 수 있다. 이러한 反應槽의
形式에 따른 性能을 分析하기 위해서 反應裝
置의 數學的 모델에 의한 컴퓨터 시뮬레이션
(Computer simulation) 技法이 많이 이용되고
있다. 이러한 수학적 모델을 개발하기 위해서
는, 우선 해당 反應槽 시스템에 있어서의 前
述한 바 있는 여러 環境 因子들에 대한 工學的
假定을 基本으로 하여 制限 榮養源(Limiting
nutrient)에 대한 物質 取支式을 세우게 된다.

여기에 反應速度式에 대한 수학적 모델이 要求되는 것은 必然的으로, 가장 단순화된 생체 반응 속도식의 예로서는 효소반응의 경우 Michaelis-Menten 관계식, 增殖微生物 醱酵의 경우 Monod 式등을 들 수 있다. 物質 收支式은 質量保存의 法則을 適用하여 어떠한 閉鎖 領域에 對해서도 세울 수 있는데, 예를들어 反應槽의 全体積에 대해서는 총괄물질수지식 (Overall material balance equation)을, 流体의 極小 要素만에 대해서는 微分物質收支式 (Differential material balance equation)을 세울 수 있다. 이러한 收支의 概念은 連續式 反應槽의 경우 定常狀態 下에서 다음과 같이 要約 될 수 있다.

① 總括物質收支 (Overall mass balance)

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{반응조出口와 入口} \\ \text{간의 原料反應成分} \\ \text{의 流量의 差} \end{array} \right\} = \left\{ \begin{array}{l} \text{반응의 結果로서} \\ \text{原料反應 成分의} \\ \text{消失 속도} \end{array} \right\} \quad (式 1)$$

② 微分物質收支式 (Differential mass balance)

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{流体要素의 표면을 통} \\ \text{과하는 原料성분의 流} \\ \text{量의 差의 代數的 합계} \end{array} \right\} = \left\{ \begin{array}{l} \text{流体要素 내부의 반} \\ \text{응의 結果로서 원료} \\ \text{성분의 消失속도} \end{array} \right\} \quad (式 2)$$

많은 形態의 연속식 反應槽에 대해서 그 基本的인 設計方程式은 위의 두 식에 의해서 導出된다. 非等溫 條件 (Non-isothermal condition)에 대해서는 熱收支 (Heat balance)를 위의 두 식과 결부시켜 사용하여야 하며 이 경우 熱 및 物質 收支는 反應熱 (Heat of reaction)을 통하여 상호 연결되게 된다.⁽⁸⁾

反應의 律速段階 (Rate limiting step)가 物質 傳達에 있는 경우 그 物質 傳達 速度가 바로 反應率로 表示된다. 즉

$$R_p = k_L a (C_L - C^*) \quad (式 3)$$

여기서 R_p 는 단위 시간당의 基質 質量的 변화이며 k_L 은 物質移動係數, a 는 物質移動面積이다. C_L 과 C^* 는 각각 生体 触媒 (菌体 또는 酵素)를 둘러싸고 있는 境界層 (Boundary layer)을 중심으로 基質 流体의 濃도와 触媒 표면의 농도를 표시하고 있다. 定常狀態에서 (式 3)의 R_p 는 反應速度와 一致하게 된다.

즉

$$R_p = k_L a (C_L - C^*) = N \cdot a \quad (式 4)$$

여기서 N 은 生体 触媒의 단위표면적당 反應速度를 나타낸다. 만약 반응이 濃度에 대해 1차 반응인 경우,

$$N = k_1 C^* \quad (式 5)$$

여기서 k_1 은 1차 反應速度係數이다. (式 5)를 (式 4)에 대입하여 C 에 대하여 풀면

$$C^* = \frac{k_L}{k_L + k_1} C_L \quad (式 6)$$

을 얻을 수 있는데, 이 (式 6)을 다시 (式 4)에 대입하면 다음과 같은 總括反應速度를 얻을 수 있다.

$$R_p = k'_1 a C_L \quad (式 7)$$

여기서 k'_1 은 總括反應速度係數로서 다음과 같이 定義된다.

$$\frac{1}{k'_1} = \frac{1}{k_L} + \frac{1}{k_1} \quad (式 8)$$

따라서 生体触媒에 의한 反應이 基質 濃度에 대하여 1차인 경우에는 物質傳達 效果를 고려하더라도 전체적인 반응은 液本体 濃度 (Bulk phase concentration)에 대해서 1차 반응의 형태로 나타나게 됨을 (式 7)은 보여주고 있다. 또한 (式 8)에서 볼 수 있는 바와 같이 만약 $k_L \gg k_1$ (反應支配, Reaction controlled)의 경우 (式 7)은

$$R_p = k_1 C_L \quad (式 9)$$

으로 표시되어 物質傳達의 영향은 무시할만 하게 되며, 또 $k_1 \gg k_L$ 의 경우 (式 7)은 다시

$$R_p = k_L C_L \quad (式 10)$$

으로 표시되어 전체 반응은 触媒反應 자체보다도 物質傳達에 의한 效果에 의해서 決定되

게 된다. (液相擴散支配, Diffusion controlled) 이와같은 결과에 의해 실제 실험치와 理論的 予測直 (컴퓨터 시뮬레이션 技法에 의해 얻어진 予測直를 活用)를 비교해 보면 實際로 전체 反應이 反應支配의 조건인지 또는 擴散支配의 條件 下에 있는지를 쉽게 파악할 수 있게 되는 것이다.

이와같이 工學的인 理論에 의해 導出된 數學的 모델의 시뮬레이션에 의해 廣範圍한 操作變數의 범위에 대해서 反應槽의 性能을 試驗하여 反應槽 시스템의 最適運轉 條件을 찾는 것이 反應槽 設計에 있어서는 必須的인 것으로 認識되고 있다. 단지 여기서 유의하여야 할 점은 反應 자체를 묘사하는 反應 動力學的 모델이 “健全”해야 한다는 것이다. 다시 말해서 數學的 모델 그 자체가 生体觸媒의 反應과 다른 環境因子와의 相互作用을 적절히 묘사할 수 있어야 한다는 것이다. 여기에 反應 시스템에 대한 工學的 및 生物學的 理解와 經驗이 主要한 要素가 됨을 알 수 있다.

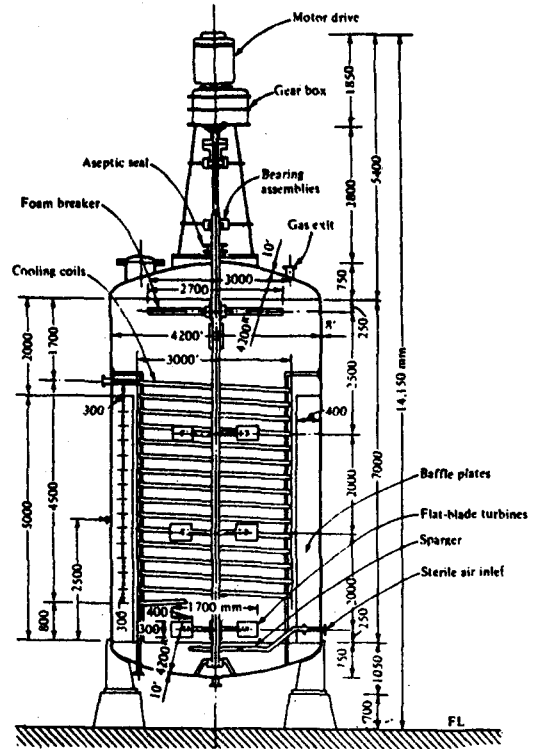


圖 4. 工業用 醱酵槽의 典型的인 規格

(100ton 규모)⁽¹⁾

Ⅲ. 工程에 따른 反應槽 設計의 例

1. 抗生物質 醱酵工程

抗生物質 醱酵 工程 중 가장 오랜 歷史와 함께 가장 잘 알려진 시스템이 페니실린 醱酵이다. 生物化學工學的 領域中 특히 醱酵槽 및 連關 裝置의 開發에 發展에 있어서 가장 큰 功勳을 남긴 例도 바로 페니실린 生産工程에서 찾아 볼 수 있다.⁽²⁾ 따라서 産業 規模의 大型 醱酵槽의 設計에 있어서 必要한 많은 工學的 데이터도 페니실린 발효 시스템에 관한 것들이 가장 풍부하다. 醱酵槽로는 圖4에서 보는 바와 같은 攪拌型의 反應器를 채택하고 있으며 주로 回分式 運轉 操作을 행하고 있으나 最

近들어서는 半連續式 (Fed-batch) 操作이 生産性的 側面에서 보다 優秀하다고 報告되었다. 이러한 醱酵槽들은 材質의 腐蝕과 불필요한 金屬 成分들로부터의 오염을 막기 위해서 스테인레스 스틸로 制作되는 것이 일반적이다. 또한 용접부분을 매끄럽게 표면 처리함으로써 滅菌에 지장을 초래하는 固形物의 蓄積과 微生物膜 (Microbial film)의 生成을 방지하는 것도 醱酵槽의 制作에 있어서 반드시 유의해야 할 점이다. 國內에서도 類似한 形態의 醱酵槽 시스템들이 다른 抗生劑들, 즉 테트라사이클린, 리파마이신 등의 生産을 위해 産業的 規模로 건설되어 주로 回分式으로 操作되고 있다.

抗生物質의 生産에 있어서 가장 중요한 操作 및 設計 變數의 하나가 바로 酸素 供給量

이다. 일반적으로 微生物(페니실린의 경우 *Penicillium Chrysogenum* 과 같은 糸狀菌類)의 增殖에 따라 培養液의 物性學的 性質이 變하게 되고 따라서 醱酵槽 內的 粘度가 上昇함에 따라 酸素 供給에 制限을 받게 된다. 즉 培養液 中の 酸素의 物質 傳達 係數($k_L a$)가 粘度의 增加에 따라 급속히 低下되어 抗生物質 生産의 律速 因子로 作用하게 되는 것이다.⁽¹¹⁾ 高粘度 下에서 酸素의 供給을 促進하기 위해서는 攪拌 速度와 通氣量을 增加시켜야 하나 이 경우 높은 Shear stress 때문에 菌體의 形態(Morphology)에 影響을 미치거나, 또는 Foam 형성으로 인하여 微生物의 生産性 自体에 劣影響을 미치는 경우가 대부분이다. 따라서 이와같은 교반 속도나 통기량 의 증가에는 限界가 있기 마련이어서 醱酵槽의 生産性을 높이기 위해서 보다 改善된 形態의 反應槽 型式에 대한 研究가 활발히 진행되고 있다. 즉 固定化 增殖微生物을 利用한 三相 流動層 醱酵槽가 좋은 예이다.⁽¹²⁾

2. 單細胞 단백질(SCP) 生産工程

단세포 단백질을 생산하기 위한 炭素源으로서는 경유, 정제 N-paraffin, 메탄 가스 등의 氣相 炭化水素, 메타놀 등의 석유화학 제품, 고체상 Wax 등 여러 가지가 보고되어 있으며⁽¹³⁾ 단세포 단백질을 생산하는 데 사용할 수 있는 微生物도 酵母類, 細菌類 등 수십종에 걸쳐 있다. 또한 가축분뇨, Citrus waste, Palm oil sludge 등의 농산 폐기물들도 단세포단백 생산용 원료로서 관심을 끌고 있는 추세이다. 그중에서도 産業 規模의 대단위 醱酵工程으로 개발된 단세포 단백질 생산 공정은 N-paraffin을 主原料로 영국의 BP (British Petroleum) 社의 Lavera Process, 프랑스의 IFP Process, 일본의 Kanegafuchi 및 Dai Nippon Ink process 등이 있다.⁽¹³⁾ 國內에서도 1970년대 초반에 韓國科學技術研究所에서 Air Lift型的 발

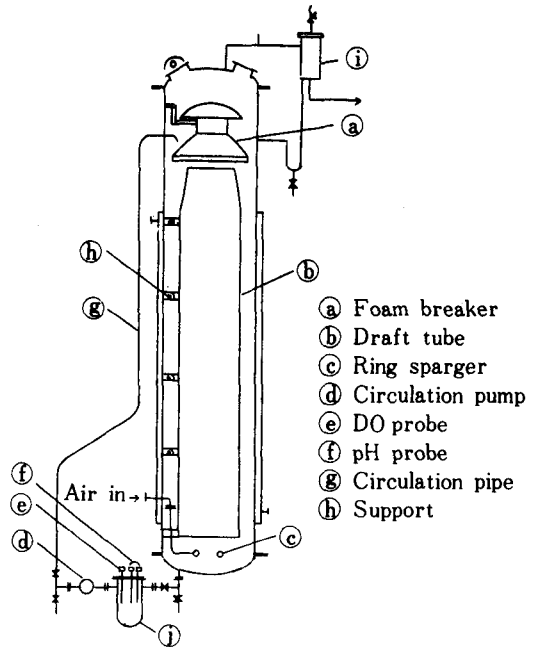
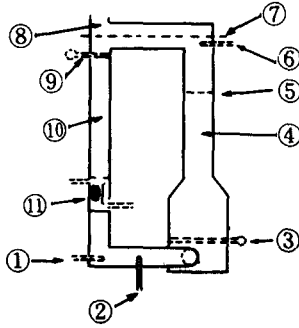


圖 5. Schematic diagram for pilot air lift fermenter designed for KIST process⁽¹³⁾

효조를 사용하는 N-paraffin 工程에 의해 효모(*Candida tropicalis*)를 배양, 사료용 단세포 단백을 제조한 바 있다.⁽¹⁴⁾ 圖5에는 이때 國內 技術陣에 의해 開發된 Air Lift型的 醱酵槽를 보여 주고 있다. 이 발효조의 특징은 機械的 攪拌이 不必要하고 多量의 通氣 操作에 의해 内部의 Draft tube에 따라 생성되는 連續循環流에 의해 培養微生物과 基質의 混合이 이루어진다는 데에 있다.

炭素源으로서 메타놀을 사용하는 工程도 産業 規模로 開發된 例가 많이 있으나 영국의 Imperial Chemical Industry (ICI)社에서 개발된 Pressure cycle fermenter(圖6)를 주축으로 한 ICI 工程이 代表的이다. 이 그림에서 볼 수 있는 바와 같이 Pressure cycle fermenter는 크게 3부분으로 이루어지는데, 상승관(④)에서 공기는 배양액과 같이 上昇하면서 混合, 반응이 이루어져서 이곳에서 대부분의 酸



- | | |
|---------------------------|----------------------------|
| 1. Medium inlet | 2. Additional medium inlet |
| 3. Airpipes | 4. Riser |
| 5. Bubble break-up device | 6. Product exit |
| 7. Liquid level | 8. Effluent gas exit |
| 9. Air pipe | 10. Downcomer |
| 11. Heat exchanger | |

圖 6. ICI社의 Pressure Cycle Fermentor⁽¹²⁾

素가 소비되며 상부의 水平部(⑦)에서는 공기의 산소함유량이 10% 이하로 떨어져 발효조의 외부로 排出되고 배양액은 下降管(⑩)을 통하여 흘러 내리게 된다. 도중에 열교환기(⑪)을 거쳐서 下部에 이르면 새로 注入된 배양액(①)과 공기(②)가 섞여 다시 上昇管으로 옮겨지는데 이 循環은 上昇부와 下降부의 水壓의 差에 의해서 계속되도록 設計되어 있다.

이밖에도 메타놀을 原料로 하는 단세포 단백 생산 工程은 日本에서 개발된 多孔板 段塔 醱酵槽(Perforated plate column multistage-tower fermentor), 氣體卷込方式 塔型 醱酵槽(Tower type fermentor with a gas entrainment process) 등이 報告된 바 있다.⁽¹³⁾

3. 廢水處理 工程

일반적으로 어떠한 化學 및 微生物 工業에 있어서도 廢水의 적절한 처리는 필수적으로 요구되고 있으며 이에 따라 다양한 종류의 物理的, 化學的 또는 生物學的 廢水 처리 裝置가 개발, 活用되고 있다. 이중에서도 특히 生物

學的 廢水 處理 裝置는 環境 保全에 있어 매우 중요한 寄與를 하고 있다. 表3에는 주요 生物學的 廢水 처리 시스템을 정리하여 보았다. 이 표에서 볼 수 있는 바와 같이 活性汚泥(Activated sludge)法을 비롯 다양한 형태의 廢水 처리용 反應槽가 淨化하고자 하는 廢水의 종류와 目的에 따라 活用되고 있음을 알 수 있다. 그러나 기본적으로 反應槽 자체의 型式과 操作 方法은 이미 前述한 範圍를 벗어나지 않으며 단지 다소간의 操作上的 變形을 加하고 있을 뿐이다. 예로써 活性汚泥法과 Rotating biological contactor 등은 連續式 攪拌型 反應槽의 原理를 이용한 것이며 Trickle filter는 連續式 充填型 反應槽의 原理를 利用한 것이다. 또한 Denitrification - nitrification의 目的을 위해서 流動層型의 反應槽도 많이 개발 사용되고 있다.⁽¹⁴⁾ 圖7에 보는 바와 같은 形態의 反應槽가 좋은 예라 하겠다.

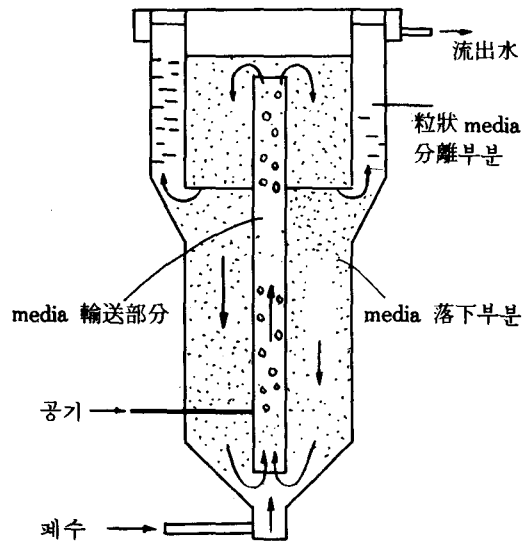


圖 7. 流動層型 廢水處理裝置의 例⁽¹⁵⁾

表 3. 주요 生物學的 廢水處理工程¹⁾

Type	Common name	Use*	
① Aerobic processes :			
Suspended growth	Activated-sludge process		
	Conventional (plug flow)		
	Continuous-flow stirred-tank		
	Step aeration		
	Pure oxygen		
	Modified aeration	Carbonaceous BOD removal (nitrification)	
	Contact stabilization		
	Extended aeration		
	Oxidation ditch		
	Suspended-growth nitrification	Nitrification	
	Aerated lagoons	Carbonaceous BOD removal (nitrification)	
	Attached growth	Aerobic digestion	
		Conventional air	Stabilization, carbonaceous BOD removal
		Pure oxygen	
High-rate aerobic algal ponds		Carbonaceous BOD removal	
Trickling filters			
Attached growth	Low-rate	Carbonaceous BOD removal (nitrification)	
	High-rate		
	Roughing filters	Carbonaceous BOD removal	
	Rotating biological contactors	Carbonaceous BOD removal (nitrification)	
	Packed-bed reactors	Nitrification	
Combined processes	Trickling filter, activated sludge		
	Activated sludge, trickling filter	Carbonaceous BOD removal (nitrification)	
② Anoxic processes :			
Suspended growth	Suspended-growth denitrification	Denitrification	
Attached growth	Fixed-film denitrification		
③ Anaerobic processes :			
Suspended growth	Anaerobic digestion		
	Standard-rate, single-stage		
	High-rate, single-stage	Stabilization, carbonaceous BOD removal	
	Two-stage		
	Anaerobic contact process	Carbonaceous BOD removal	
Attached growth	Anaerobic filter	Carbonaceous BOD removal, stabilization (denitrification)	
	Anaerobic lagoons (ponds)	Carbonaceous BOD removal (stabilization)	
④ Aerobic/anoxic or anaerobic processes :			
Suspended growth	Single-stage	Carbonaceous BOD removal, nitrification, denitrification	
	nitrification-denitrification		
Attached growth	Nitrification-denitrification	Nitrification, denitrification	
Combined processes	Facultative lagoons (ponds)	Carbonaceous BOD removal	
	Maturation or tertiary ponds	Carbonaceous BOD removal (nitrification)	
	Anaerobic-facultative lagoons		
	Anaerobic-facultative-aerobic lagoons	Carbonaceous BOD removal	

* Major use is presented first other uses are identified in parentheses.

4. 固定化 酵素工程

固定化 酵素를 사용하는 産業 規模의 反應槽의 例를 表4에 정리하여 보았다. 대부분의

경우 連續式 操作과 反應生成物의 分離를 용이하게 하기 위하여 連續式 充填型의 反應槽를 사용하고 있음이 특징이라 하겠다.

表 4. 고정화 효소 반응장치의 工業化 例⁽⁵⁾

용 도	酵素와 使用形態	反 應 槽 型	工 業 化	
			국 가	년 도
L-아미노산 제조	Amino acylase (DEAE-Sephadex · 이온결합 고정화 효소)	連續式 充填型	日 本 (Tanabe)	1969
異性化糖 제조	Glucose isomerase (DEAE-cellulose · 이온결합 고정화 효소)	連續式 充填型	美 國 (CPC)	1972
6-APA 제조	Penicillin acylase (bentonite 또는 규조토에 흡착 고정화된 효소)	限外 여과장치를 사용한 연속식 攪拌槽	美 國 (SQUIBB)	1973
L-Asparagin산 제조	Aspartase (polyacryl amide에 包括고정화된 효소)	連續式 充填型	日 本 (Tanabe)	1974
乳糖分解乳 제조	Lactase (triacetate 섬유에 포괄 고정화된 효소)	連續式 充填型	日 本 (雪印乳業)	1977

5. 기타 生物工業 工程

이상에서 언급한 工程 이외에도 麥酒 醱酵用으로 塔型 反應槽⁽¹¹⁾가 連續式 製造工程을 위하여 시도된 바 있으며 Quick Vinegar Process⁽¹²⁾는 充填型 反應裝置에 의해 醋酸을 連續式으로 제조하는 方法으로서 일찌기 개발, 실제 활용되고 있는 예이다. 또한 구연산 醱酵를 위하여 톱밥에 微生物을 부착시켜 充填型의 反應槽에서 連續式 操作을 행하였으나 反應器內의 酵素 結집에 의해 反應 生産性이 보통 回分式攪槽型 反應槽보다 劣等하였다는 보고도 있다⁽¹³⁾. 이밖에도 國內에서의 醱酵産業으로 중요한 位置를 차지하고 있는 구루타민산의 生産工程도 그 核心 部分인 反應槽 시스템만을 보면 回分式攪拌型의 醱酵槽를 사용하고 있음을 알 수 있다.

VI. 새로운 生体反應槽 시스템의 開發傾向

이미 언급한 바와 같이 微生物 利用 工程에 있어서 가장 核心的인 部分이 바로 反應槽 시스템이다. 물론 生産目的物에 따라서는 分離·精製에 所要되는 費用이 全体 工程의 經濟性을 決定짓는 경우도 있으나, 많은 경우에 있어서 바로 反應槽 시스템의 最適 操作이 바로 工程 全体의 最適化와 直結되고 있다. 이와 같은 觀點에서 보다 高能率의 反應槽 形態 및 操作方法에 관한 연구와 응용이 활발해지는 것은 당연한 추세라 하겠다. 또한 最近의 에너지 절약 붐에 편승하여 이와 같은 生体反應槽의 設計, 運轉에 있어서도 省에너지의 개념이 도입되고 있는 추세이다. 이같은 개념들은 反應槽

設計에 있어서 固定化 增殖 微生物을 이용하여 連續式 反應을 수행하는 試圖로 具體化되고 있다. 특히 好氣性 발효 시스템의 경우 三相 流動層 醱酵槽의 應用이 활발한 研究 對象이 되고 있다. 이같은 시스템은 産業用 廢水 處理 工程에는 물론이고 페니실린과 같은 抗生物質들의 醱酵 시스템에 대해서도 適用가능하여 이에 대한 기초적인 設計·操作에 관한 연구가 最近著者等⁽¹²⁾에 의하여 이루어진 바 있다. 이와같은 三相 流動會 反應器의 경우 사용하는 生体触媒가 酵素일 때에는 그 性能 分析 및 操作에 있어서 最適化를 기하기가 비교적 수월하나, 살아있는 微生物을 그대로 增殖 狀態로 固定化하여 사용할 때에는 매우 어려운 경우가 많다. 이같은 어려움은 주로 반응 시스템 자체가 微生物의 增殖에 따라 항상 非定常狀態(Unsteady-state condition)에 있기 때문이며 이로 인하여 安定된 連續 工程의 運轉이 매우 어렵게 되는 것이다. 또한 增殖 微生物을 固定化하는 方法에 따라서는 基質의 物質 傳達이 전체 반응의 律速因子가 되므로써 反應槽의 生産性에 있어서 制限 要因이 되는 수가 많다. Poly acrylamide 粒子 內에 固定化된 효모를 사용하여 효모의 增殖 狀態 하에서 알콜 발효를 행한 것이 좋은 예이다. 이 경우 효모의 增殖에 따라 粒子 内部에로의 物質 傳達이 어려워져서 生産성이 크게 低下되는 例가 報告되었다. 이같은 결점을 보완 하기 위하여 微生物을 固形物 粒子 外部에 부착, 增殖시켜서 필름(微生物膜)형태를 이루게 하여 前述한 三相 流動層 醱酵槽 內에서 連續 運轉한 例가 관심을 끌고 있다⁽¹³⁾.

이러한 경우에도 醱酵槽 内部에서의 三相間의 接觸 形態(Contacting pattern)가 어떻게 이루어지는가 함에 따라 反應槽의 生産성이 크게 영향을 받게 되고 이의 적절한 선택이 工程의 最適化에 가장 중요한 因子 중의 하나로 認識되고 있다.

V. 結 言

이상에서 우리는 微生物 利用工業으로 대변되는 生物工業 技術의 核心이 되는 反應槽 시스템의 設計와 操作 상의 주요 인자들을 검토하고 기존의 生物工業 工程 중에서 몇가지 형태의 實際 運轉되는 反應槽와 함께 現在의 傾向등을 조사해 보았다. 紙面 관계로 設計上에 있어서 動力學的 고려등을 보다 깊이 있게 다룰 수 없었음을 유감스럽게 생각하나, 일단 生体 反應槽 시스템을 개략적으로나마 整理할 수 있었다는데 의미가 있다 하겠다. 本稿에서 言及한 바 이외에도 測定用 感知 裝置(Biosensor) 또한 크게 볼 때 生体 反應槽의 範圍에 든다고 할 수 있으나 이 또한 紙面 관계로 생략하게 되었다.

또 한가지 유의할 바로는 실제 反應槽의 設計에는 全体 工程의 下部 組織, 즉 回收·分離 및 精製 段階에서의 因子들도 영향을 미칠 수 있다는 점이다. 다시 말해서 反應槽 시스템의 最適 設計는 全体 工程의 操作 變數 및 運轉費用과 관련하여 이루어져야 한다는 것이다. 이러한 점에서 全体 生体 反應 工程의 On-line basis에 의한 最適 調節이 現今의 추세인 것은 당연한 일이라 할 것이다.

國內에서도 學界 및 研究기관의 主導하에 企業체에서도 이러한 부분의 技術開發에 密度 있는 投資가 이루어져야 할 것으로 생각하는 바이다.

參 考 文 獻

1. 李世永(1977), 새시대의 微生物 利用 技術, 酒精 工業, 22, 33~38.
2. J. N. Bournakis and R. P. Elander (1983), Genetic Manipulation of Antibiotic-producing Microorganisms, Science, 219, 73~708

3. V. N. Schrodt (1983), personal communication
4. C. L. Cooney (1983), *Bioreactors: Design and Operation*, Science, 219, 728 - 733
5. 上林 明 (1981), *バイオリアクターヒワ*, 日本の最新技術シリーズ, 9, 150 ~ 155
6. D. Y. Ryu, C. F. Bruno, B. K. Lee and K. Venkatasubramanian (1972), *Microbial Penicillin Amidohydrolase and the Performance of a Continuous Enzyme Reactor System*, Preceedings 4th International Fermentation Symp., *Fermentation Technology Today*, H. Taguchi, Ed, 307 - 314
7. B. Atkinson (1974), *Biochemical Reactors*, Pion Ltd., London
8. R. B. Bird, W. E. Stewart and E. N. Lightfoot (1960) *Transport Phenomena*, John Wiley, New York.
9. A. E. Humphrey, (1982), *Biotechnology the way ahead*, J. Chem. Technol. biotech, Vol, 32. P. 25~33
10. J. E. Bailey and D. F. Ollis (1977), *Biochemical Engineering Fundamentals*, McGraw-Hill, New York
11. D. Y. Ryu and A. E. Humphrey (1972), *A Reassessment of Oxygen transfer rates in Antibiotics Fermentations*, J. Ferment. Technol., 50 (6), 424~431
12. Y. H. Park (1983), *An Analysis of Microbial Film Fermentor System for Production of Secondary Metabolites*, Ph. D. dissertation, VPI & SU, U. S. A.
13. 민태익 (1976), *식량자원 개발을 위한 단세포 단백질*, 화학과 공업의 진보, 16, 234~245.
14. 권태완 등 (1974), *단세포 단백질의 국내 생산에 관한 연구* (5), 한국 과학기술 연구소 보고서
15. T. Ide (1983), *Waste water Treatment*, a lecture note in Continuing Education Section, PACHEC '83, Seoul, Korea.
16. C. W. Hancher, P. A. Taylor and J. M. Napier (1978), *Operation of a Fluidized - Bed Bioreactor for Denitrification*, Biotechnol. Bioeng. Symp., No. 8, 361~378.
17. G. B. Nickol (1979) "Vinegar" in *Microbial Technology*, H. J. Peppler and D. Perlman, Eds., Academic Press, New York.
18. J. Brifaud and J. M. Engasser (1979), *Citric acid production from Glucose: II. Growth and Excretion Kinetics in a Trickle Flow Fermentor*, Biotechnol. Bioeng, 21, 2093~2111.
19. O. C. Sitton and J. L. Goddy (1980), *Ethanol Production in an Immobilized Cell Reactor*, Biotechnol. Bioeng., 22, 1735~1748.

국민의 수 참여하여 내일의 번영을 선에서 찾자