

## Systems biology and engineering (SBE)

임영일

CAPEC, Department of Chemical Engineering,  
 Technical University of Denmark, DK-2800 Lyngby, Denmark  
 Phone: +45 4525 2804, Fax: +45 4593 2906, Email: [lim@kt.dtu.dk](mailto:lim@kt.dtu.dk)

### 8. 생물공정의 설계와 개발

공정 설계 단계에서는 목적물질의 생산을 위해 필요한 원료, 원료량, 장치/공정의 종류, 장치크기, 장치 설비 비용, 운전/생산 비용, 연당 생산량, 운전시간, 경제성 및 환경영향 평가 등을 수행한다. 의약적/상업적 가치가 있는 생물분자의 개발과 이들 분자의 생산공정에 대한 타당성 검토를 위해서 그림 8-1 과 같은 각 분야 (working package, WP) 별 관련성을 생각해 볼 수 있다 (Lim et al., 2003).

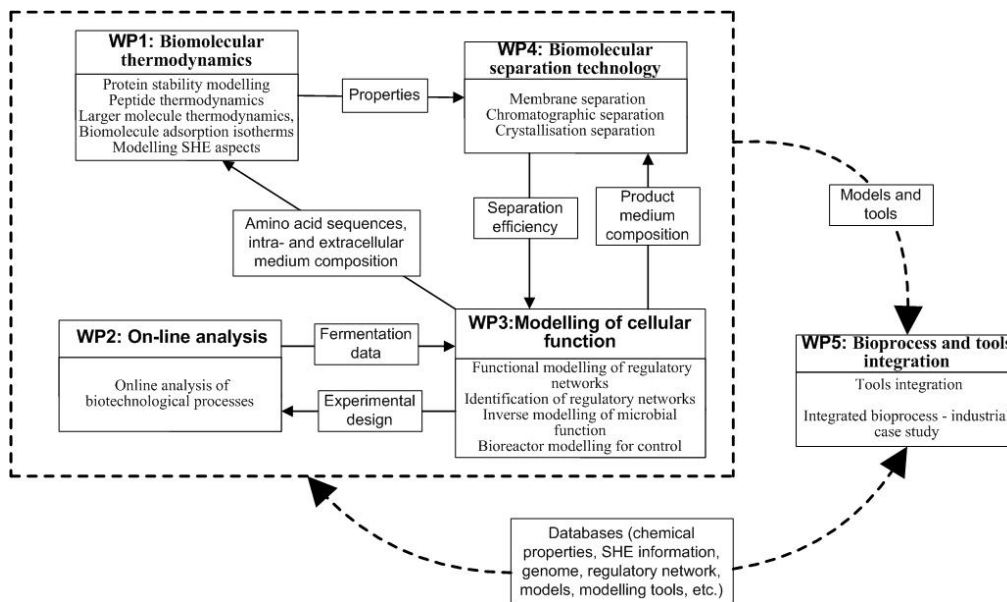


Fig. 8-1. Interactions between different working packages in systems biology and engineering (SBE).

본 보고서에서 정의하는 시스템 생물학과 공학 (systems biology and engineering) 은, 그림 8-1 에서 보여주듯이, 생물분자의 개발과 생물공정의 설계를 위한 여러 학문들 (e.g., proteomics, functional genomics, bioinformatics, systems biology, separation technology, systems engineering) 의 융합을 말하며, 각 분야간 긴밀한 상호관계가 필요하다.

그림 8-2 는 생물분자 생산과정 (upstream processes) 에서 나타나는 여러 작업들과 이들을 위한 여러 기법들을 보여준다. 생물반응기의 설계와 생물반응기내 미생물들의 복잡한 대사반응의 모델링과 모사에 관련된 모델식들은 어떤 통합된 프로그램 안에서 계산되어진다.

그림 8-3 은 생물분자 분리/정제 과정 (downstream processes) 에서 나타나는 여러 작업들과 이들을 위한 여러 기법들을 보여준다. 분리공정의 설계와 합성 그리고 분리공정의 모델링과 모사에 관련된 모델식들의 해석을 통하여 공정 개발을 좀더 체계적으로 수행한다. 그림 8-2 와 8-3 은 본 보고서에서 다루었던 내용과 기법들을 공정설계와 개발을 위하여 재구성하였으며, 개발되어질 통합환경 (또는 생물공정 모사기) 의 기능들을 정리한 것이다. 본 8 장에서는 생물분리공정에 초점을 둔 공정합성과 설계 그리고 공정분석에 관하여 설명한다.

Tasks	Tools	Models
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Systems biology:</b> mathematical modeling on metabolic, regulatory &amp; signal pathways for a living cell simulation, model validation by experiments, scaling models across time scales, new drug development</li> <li>- <b>Bioinformatics:</b> gene information and biomolecules structures</li> <li>- <b>Thermodynamic properties</b> of biomolecules</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- E-Cell with SBML (XML+UML) for cell modeling/simulation.</li> <li>- metabolite flux analysis (MetaFluxNet)</li> <li>- Database for genes and proteins (GEPASI)</li> <li>- parameter estimation/identification tools</li> <li>- multi-scale time integration methods</li> <li>- group contribution method (GCM)</li> <li>- simulator for biochemical systems</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- AE (thermodynamic properties)</li> <li>- ODE (pathway kinetics)</li> <li>- LP (metabolic flux optimization)</li> <li>- NLP (kinetic parameter estimation)</li> <li>- MILP (regulatory and signal pathway optimization)</li> </ul>
<b>Systems engineering:</b> fermentation reactor modeling, design, cell PBE, SHE aspects	<ul style="list-style-type: none"> <li>- grey box modeling tools, CTSM</li> <li>- bifurcation analysis</li> <li>- WAR algorithm</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- PDE (PBE)</li> <li>- ODEs</li> </ul>

Fig. 8-2. Tools integration for upstream processes (AE: algebraic equation, ODE: ordinary differential equation, LP: linear programming, NLP: nonlinear programming, MILP: mixed-integer linear programming, PDE: partial differential equation, PBE: population balance equation, SHE: safety/health/environment, SBML: systems biology markup language, CTSM: continuous time stochastic method, WAR: waste reduction)

Tasks	Tools	Models
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>membrane based separation</b></li> <li>- <b>chromatographic separation:</b> adsorption isotherm prediction for chromatography, adsorption mechanism modeling on biomolecule structures, thermodynamic properties of biomolecules.</li> <li>- SMB technology:</li> <li>- crystallization</li> <li>- scheduling of downstream processes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- model identification tools</li> <li>- molecular simulation</li> <li>- electrolyte thermodynamic modeling for large molecules</li> <li>- SQP optimizer</li> <li>- bioseparation simulator for chromatographic separation process simulation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- AE (thermodynamic properties)</li> <li>- NLP (kinetic parameter estimation, operating condition optimization)</li> <li>- PDAE (process simulation of chromatography and membrane)</li> </ul>
<b>Systems engineering (1):</b> membrane/chromatography/SMB process modeling, operating condition optimization	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CE/SE-based simulation for PDE models</li> <li>- mixed-integer optimization tools</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- MINLP (superstructure optimization)</li> <li>- Global optimization</li> </ul>

Fig. 8-3. Tools integration for downstream processes (SMB: simulated moving bed, CE/SE: conservation element and solution element, SQP: successive quadratic programming, AE: algebraic equation, NLP: nonlinear programming, PDAE: partial differential algebraic equation, MINLP: mixed-integer nonlinear programming).

### 8.1 공정 설계와 합성

본 보고서의 6 장에서 인간성장호르몬 (hGH) 의 생산/분리/정제 흐름도 (flowsheet) 에서 볼 수 있듯이, 생물공정은 생물반응 (발효과정) 후 여러 분리/정제 공정들을 거친 후 최종 생산품을 얻게 된다. 따라서 생물공정의 설계와 합성은 주로 분리/정제과정에 초점을 두곤 한다.

그림 8-4 는 생물공정의 하류공정에서 볼 수 있는 일반화된 공정의 순서도를 보여준다 (Petrides et al., 1989; Petrides et al., 1995). 1 차 분리과정 (primary recovery) 에서는 목적 단백질이 세포내 (intracellular) 생성물인지 세포외 (extracellular) 생성물인지에 따라 2 차 분리와 정제 과정전의 전처리 과정을 포함한다. 2 차 분리과정 (intermediate recovery) 에서는 농축된 혼합물에서 목적 단백질을 좀더 높은 순도로 추출하며, 분리막을 이용한 추출, 증발, 침전, 결정화, 흡착 방법등을 이용한다. 마지막 정제과정에서는 주로 여러 개의 크로마토그래피나 전기영동법등이 직렬로 연결되어 회분식 운전방식 (batch operation mode) 으로 이용된다.

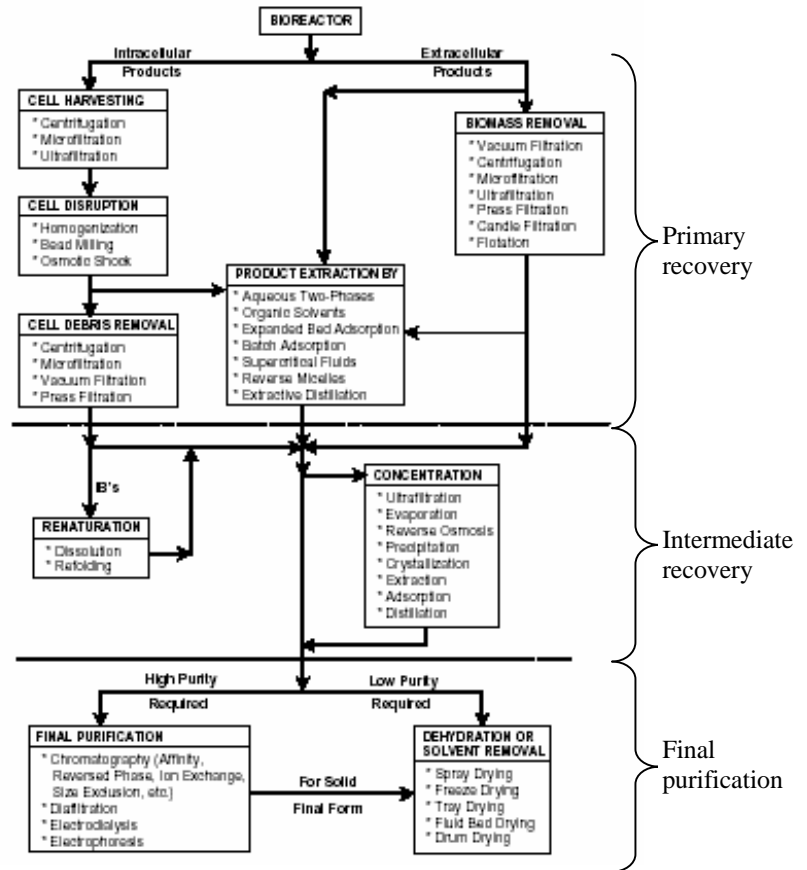


Fig. 8-4 Generalized block diagram of downstream processing.

공정합성에서는 가능성 있는 여러 공정 흐름도들이 비교 분석되어 최적의 공정 흐름도가 선택되어야 하는데, 선택기준으로 장치/공정 설비비, 운전/생산비, 환경영향 등이 우선적으로 고려된다. 생물공정 설계 및 합성에 있어서 이러한 업무를 수행할 수 있는 생물공정 모사기로서는

- BioProcess simulator (ASPEN technology, Inc., USA)
- BioPro Designer (biotechnology process engineering center, BPEC, MIT, USA)
- Biotechnology design simulator (BDS, Life science international, USA)
- SuperPro Designer (Intelligen, Inc., USA, <http://www.intelligen.com>)

BioProcess simulator 는 질량/에너지 수지식을 정상상태 (steady-state) 가정하에서 풀게 되며, 경제성 평가등을 수행한다. 하지만, 생물공정은 대부분 비정상 상태 (unsteady-state in the batch mode) 에서 운전되므로 매우 제한적으로 사용할 수 있다.

BioPro Designer 는 비정상 상태의 질량/에너지 수지식을 풀며, 경제성평가, 환경영향평가, 그리고 공정 합성 및 scheduling 등을 수행할 수 있다. 이 생물공정 모사기의 후속으로 SuperPro Designer 는 이러한 기능을 포함하여 상업적으로 판매되고 있다.

이들 공정 모사기들의 장단점은 본 보고서에서 자세하게 설명하지는 않지만, 생물공정은 주로 batch mode 에서 운전 되므로 SuperPro Designer 와 같은 동적 공정 모사기의 사용이 합리적이다. 또한 이들 모사기들 모두 bioinformatics 와 system biology 분야에서의 정보와 자료 등을 제한적으로 포함하고 있어 많은 부분에서 향상되어야 한다. 즉, 세포모사, 단백질 물성치 database 와 예측 등과 같은 기능이 추가되어야 한다.

### 8.2 구체적 사례

유전자 정보로부터 세포모사, 그리고 생물반응기 모사, 생물분자의 물성치로부터 분리/정제 공정모사에 이르는 구체적 예는 아직 문헌에서 찾아볼 수가 없다. 하지만, 이러한 시도는 본 보고서의 2 장에서 설명하였듯이 현재 많은 곳에서 진행 중에 있는 것으로 보인다.

이러한 시도는 그림 8-1, 그림 8-2 그리고 그림 8-3 에서 보여주듯이 여러 기법들과 기술 등이 통합되어야 하고, 생물학분야에서 발견되고 만들어 내는 여러 자료와 정보들이 뒷받침되어야 한다.

### 8.3 결론

본 장에서는 생물분자 생산/분리/정제 공정의 체계적 개발과 설계를 위하여 여러 학문/기법들의 상호 관계에 대하여 설명하였고, 생물공정의 설계와 합성을 수행할 수 있는 몇가지 공정 모사기에 대하여 기술하였다.

하지만, 본 보고서에서 설명한 systems biology and engineering (SBE) 을 이용한 구체적인 사례는 제시하지 못하였다. 즉, 생물공정내 미생물의 대사과정과 세포입자들의 동적거동의 수학적 모델링으로부터, 생물반응기의 모사, 그리고 생물반응기의 동적거동에 따른 분리/정제공정의 영향, 생물분자의 구조와 물성치 예측을 통한 단백질 흡착평형식으로부터 생물분리 공정의 모델링과 모사를 통합된 환경에서 수행하려는 시도에 관하여 본 보고서에서는 기술하였고, 구체적인 예는 아직 전세계적으로 찾아볼 수 없다.

앞서 기술했듯이, Systems Biology and Engineering (SBE) 분야에 있어서 부분적이고, 전문적인 연구는 많이 찾아볼 수 있지만, 전체적이고 통합된 환경을 구축하려고 하는 움직임은 아직 시기상조인 듯하다. 하지만, Systems Biology and Engineering 분야로의 빠른 진출은 생물공학기술 (biotechnology) 의 체계화 및 상업화에 큰 기여를 할 것이고, 고급기술을 선점할 수 있는 기회를 갖게 될 것이다.

### References

- Lim et al. (2003), Integrated tools for innovative bioproduct and bioprocess development, STVF Framework Program proposal, submitted to STVF (Danish scientific research council).
- Petrides, D. P., C. L. Cooney, and L.B. Evans (1989). An Introduction to Biochemical Process Design in *Chemical Engineering Problems in Biotechnology*, (Shuler, M.L, ed.), AIChE, 1, 351-372.
- Petrides, D. P., E. Sapidou, and J. Calandranis (1995). Computer-Aided Process Analysis and Economic Evaluation for Biosynthetic Human Insulin Production – A Case Study, *Biotechnology and Bioengineering*, 5, 529-541.