

## 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)

### 5. 세포 군집 모델링 (cell population modeling)

3장에서 설명한 세포모사는 단일 세포에 대한 세포내 대사/조절/신호전달 경로와 반응에 관하여 다룬다. 하지만, 생물반응기내에는 비균일 상태의 수백만개 세포들로 이루어져 있다. 따라서 세포내 물질들 (metabolites, DNA, proteins etc.) 의 농도 등은 단일값이라기 보다는 분포식으로 표현되어야 한다. 이러한 비균일 상태의 미생물에 대한 동적거동의 모델링을 통한 생물반응기 (fermentation reactor) 의 설계, 모사, 최적화, 제어 등을 위하여, 세포입자수지식 (cell population balance equation, PBE) 이나 세포 앙상블모델 (cell ensemble model) 등이 유도된다 (Henson, 2003). PBE 모델은 주로 효모 (*S. cerevisiae*) 의 유산소 성장과 글루코즈 제한 환경에서 cell-cycle dependent 진동현상을 설명하고, cell ensemble model 은 glycolytic 진동현상을 설명하기 위하여 주로 이용되어 왔다 (Mhaskar and Hjortso, 2002).

본 장에서는 단일 세포의 동적 거동 (single cell models and behaviors) 과 이들 세포들의 상호작용 및 분포에 관한 cell population dynamics 을 이용한 생물반응기의 모델링과 모사에 관하여 설명한다.

**Keywords:** cell population dynamics, population balance equation, cell ensemble model

#### 5.1 세포 군집 수지식 (Cell population balance equations)

미생물 배양에 있어서 세포내 또는 세포외부의 특정물질 농도 (e.g., cell mass, glucose/ethanol/oxygen concentrations, culture pH, CO<sub>2</sub>) 에 대한 자체적인 진동이 관찰되어진다. 이러한 진동현상은 생물반응기의 안정적인 운전과 생산성에 큰 영향을 미치며, 이러한 진동현상을 설명할 수 있는 동적모델이 필요하다.

이들 동적모델은 크게 세가지로 구분되어진다 (Zhang et al., 2002): i) a structured/unsegregated modeling on the basis of cell metabolite simulation (Jones and Kompala, 1999), ii) a segregated/unstructured modeling based on the cell population balance equation (PBE) coupled to the mass balance of the rate limiting substrate (Zhu et al., 2000; Zhang et al., 2002), and iii) segregated/structured modeling based on PBE coupled to metabolic reactions relevant to extracellular environment (Mhaskar et al., 2002).

첫번째 모델 (structured/unsegregated) 은 세포대사반응의 직접적인 결과가 진동현상의 원인으로 설명하고, 두번째 모델 (segregated/unstructured) 에서는 진동현상은 세포 대사반응에 기인하기 보다는 수백만 세포 군집들의 동적거동에 기인한다. 세번째 모델 (segregated/structured) 은 위 2 모델의 장점을 취합한 것으로, 세포내 대사반응과 세포입자분포식을 포함하고 있다 (Zhang et al., 2002).

#### Structured/unsegregated modeling (체계적 단일세포 모델링)

단일 세포내 (unsegregated) 복잡한 대사/조절/신호전달 경로 및 반응을 체계적으로 구축하여 (structured) 세포내부/외부 물질 등의 시간에 따른 진동현상을 설명하려는 접근 방식이다. 이는 본 보고서의 3장에서 설명한 세포의 동적모델링에 상응하는 것으로, 매우 현학적이거나 여러 상태에서 존재하는 수백만개의 미생물에 대한 설명이 부족하기 때문에 cell-cycle synchronization 현상을 설명하기에 부적절하다 (Mhaskar and Hjortso, 2002).

Jones and Kompala (1999) 은 유산소 배양에서의 *S. cerevisiae* (또는 효모) 의 성장에 관하여 이미 알려진 대사경로를 이용하여 세포의 진동현상을 모사하였다. 이들은 glucose 발효반응식, 에탄올 산화식 그리고 glucose 산화식에 대한 반응속도식을 이용하여, 세포질량, 글루코즈/에탄올/산소/효소 농도의 시간에 대한 변화를 모델링하였다. 상기의 3 가지 반응속도식에서 나오는 성장속도식은 batch 실험을 통하여 구하였으며, 여러 다른 모델인자들은 실험결과와 비교를 통하여 예측되었다. 이 모델을 통하여 세포질량/효소농도/산소농도등의 시간에 따른 진동현상을 예측하였으며, 모사결과와 실험결과는 비교적 정확하게 일치하였다.

#### Unstructured/segregated modeling (비체계적 입자화된 모델링)

이모델은 여러상태의 세포입자분포를 모델링하면서 비교적 간단하게 세포의 진동현상을 설명하며, 생물반응기의 제어 (e.g., model predictive control, Zhu et al., 2000) 에 이용하기 위하여 개발되었다. 이 비체계적인 (unstructured)

모델은 세포내 여러 물질들의 복잡한 상호작용이 세포성장에 미치는 영향을 매우 간략하게 기술하며, 세포질량에 따른 여러 세포들의 (segregated) 특성치를 고려하기 위해 population balance equation (PBE) 를 이용한다.

세포입자분포식 (PBE, population balance equation) 은 rate limiting substrate 의 질량수지식과 결합하여 사용하며, 세포내부/외부의 복잡한 대사 반응식은 포함하지 않는다. 세포입자수지식 (PBE) 은 세포 성장에 관한 대류항

(convection term,  $\frac{\partial GN}{\partial m}$ ), 세포분열에 의한 새로운 세포의 생성 (division birth term,  $\int 2p\Gamma N dm$ ), 세포분열에 의한 어미세포의 소멸 (division death term,  $- \Gamma N$ ) 그리고 dilution 에 의한 세포의 유실 ( $-DN$ ) 에 대하여 다음과 같이 표현된다.

$$\frac{\partial N(m,t)}{\partial t} = -\frac{\partial(G(S') \cdot N(m,t))}{\partial m} + \int_0^{m'} 2p(m,m')\Gamma(m',S')N(m',t)dm' - [D + \Gamma(m)]N(m,t) \quad (5-1)$$

여기에서,  $N(m,t)$  는 질량 ( $m$ ) 과 시간 ( $t$ ) 에 따른 세포수,  $G(S')$  는 기질농도 ( $S'$ ) 에 따른 세포성장속도,  $p(m,m')$  는 새롭게 태어난 딸세포 질량 ( $m$ ) 이 어미세포의 질량  $m'$  로부터 분리되어질 확률 함수,  $D$  는 dilution rate, 그리고  $\Gamma(m',S')$  는 분열강도함수이다. 분열강도함수는 세포가 어떤 임계질량에 도달함에 따라 세포분열을 하려고 하는 가능성을 모델링하며, 다음과 같이 표현된다.

$$\Gamma(m,S') = \begin{cases} 0, & m \leq m_i^* + m_0 \\ \gamma \cdot e^{-\epsilon(m-m_i^*)^2}, & m_i^* + m_0 < m < m_d^* \\ \gamma, & m \geq m_d^* \end{cases} \quad (5-2)$$

여기에서  $m_i^*$  는 전이질량이고  $m_0$  는 세포분열이 가능하기 위해서 필요한 어미세포의 최소질량이며,  $m_d^*$  는 분열강도값이 최대인  $\gamma$  에 도달할 때의 세포질량이다.

세포분열 후 새롭게 태어날 세포의 확률함수 (newborn cell probability function)  $p(m,m')$  는 세포분열로부터 생기는 딸세포의 질량분포를 나타낸다.

$$p(m,m') = \begin{cases} \alpha \cdot e^{-\beta(m-m_i^*)^2} + \alpha \cdot e^{-\beta(m-m'+m_i^*)^2}, & m' > m \text{ and } m' > m_i^* + m_0 \\ 0, & m' \leq m \text{ and } m' \leq m_i^* + m_0 \end{cases} \quad (5-3)$$

세포입자수지식 (5-1), (5-2) 그리고 (5-3) 은 기질 질량수지식과 세포성장속도식을 결합함으로써 완결된다.

$$\frac{dS}{dt} = D(S_f - S) - \int_0^\infty \frac{G(S')}{Y} N(m,t) dm \quad (5-4)$$

$$G(S') = \frac{\mu_m S'}{K_m + S'} \quad (5-5)$$

여기에서  $S$  는 실제 기질농도,  $S'$  은 effective substrate concentration,  $S_f$  는 유입되는 기질 농도,  $Y$  는 constant yield coefficient, 그리고  $\mu_m$  은 최대 세포성장속도를 뜻한다.

결론적으로, 이모델은 한 개의 편미방식 (PDE, partial differential equation, (5-1)), 한 개의 미방식 (ODE, ordinary differential equation, (5-4)) 그리고 한 개의 대수식 (AE, algebraic equation, (5-5)) 으로 구성된 PDAE (partial differential algebraic equation) system 으로 볼 수 있으며, 시간과 질량을 독립변수로 하고  $N(m,t)$ ,  $S(t)$  and  $G(S')$  를 종속변수로 하고 있다. 이식을 풀기 위해서는  $N(m,t)$  과  $S(t)$  에 대한 초기조건과  $N(m,t)$  에 대한 경계조건이 요구되며, 일반적으로 이식의 해석해는 존재하지 않고, 편미방의 수치해석 방법을 통한 수치해를 얻어야 한다. 이모델의 모델인자는 Zhu et al. (2000) 에서 찾아볼 수 있으며, 그림 5-1 은 이 모델의 시간과 세포질량에 대한 세포수의 진동현상을 보여준다.

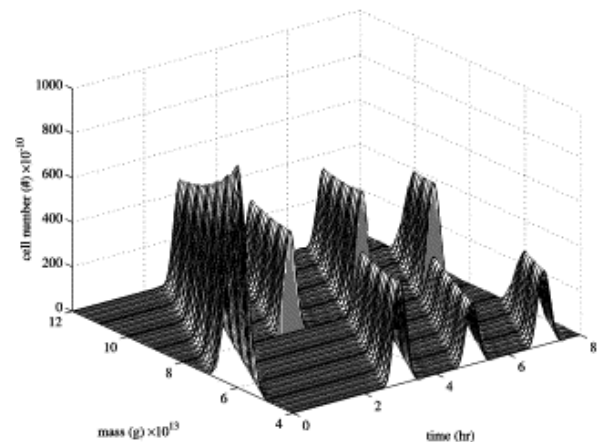


그림 5-1. Numerical solution of the simplified cell PBE model (Zhu et al., 2000).

이 PBE 모델에 대한 가장 간단한 수치해석법은 식 (5-1) 의 오른쪽 항들을 모두 질량방향으로 구간화 (discretization) 하여 시간에 따른 미분방정식의 집합체로 만들고 이렇게 얻어진 미방을 시간적분기 (time integrator) 를 이용하여 푸는 것이다. 이방법은 method of lines (MOL) 이라고 알려져 있고, 구간화방법에 따라서 FDM (finite difference method), FEM (finite element method) 그리고 FVM (finite volume method) 등으로 구분되어질 수 있다 (Lim et al., 2001; Mantzaris et al., 2001). Motz et al. (2002) 는 최근에 개발된 편미방 해석법인 CE/SE (conservation element and solution element) method 를 사용하여 이러한 입자수지식에 대한 매우 정확하고 빠른 수치해를 얻었다.

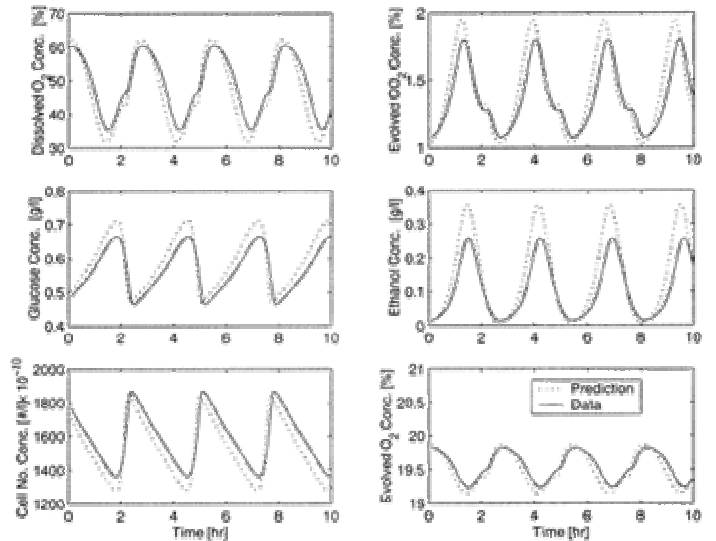
상기의 간단한 PBE 모델은 세포외부 환경에 대한 좀더 체계적인 모델링으로 보완된다. Mhaskar and Hjortso (2002) 는 Yeast 의 glucose-limited growth environment 하에서 세포외부 기질 농도 (glucose, ethanol), 액상/기상 산소농도, 액상/기상 이산화탄소 농도식, 그리고 세포외부에서 내부로의 글루코즈와 에탄올의 섭취 속도식을 추가하여, 즉 8 개의 미분방정식을 식 (5-1) 에 추가하여 cell PBE 를 모사하였다. 이들 추가된 8 개의 미분방정식들은 글루코즈 발효 속도식, 글루코즈 산화 속도식 그리고 에탄올 산화 속도식을 내포하고 있으므로, 세포성장속도는 세포내 대사과정에 기인하고 있다. 즉, 세포성장속도식은 세포내 글루코즈/에탄올 농도 ( $G', E'$ ) 와 세포외 액상 산소농도 ( $O$ ) 에 따른 3 개 대사과정 (글루코즈 발효, 글루코즈 산화 그리고 에탄올 산화) 속도식의 합으로 표현된다.

$$G(S') = \frac{\mu_{mgf} G'}{K_{mgf} + G'} + \frac{\mu_{mgo} G'}{K_{mgo} + G'} \frac{O}{K_{mgd} + O} + \frac{\mu_{meo} E'}{K_{meo} + E'} \frac{O}{K_{med} + O} \frac{K_{inhibit}}{K_{inhibit} + G'} \quad (5-6)$$

따라서 본모델은 1 개의 PBE 8 개의 미방 그리고 1 개의 대수식으로 기술된다. 모델인자값은 Mhaskar and Hjortso (2002) 에서 찾아볼 수 있으며, dilution rate ( $D=0.18 \text{ h}^{-1}$ ) 에서 산소, 이산화탄소, 글루코즈, 에탄올 농도들 그리고 세포수 농도에 대한 진동현상을 그림 5-2 에서 볼 수 있다. 이 그림에서는 실험값과 모사값이 비교되어지고 있고, 비교적 서로 잘 일치하고 있음을 볼 수 있다.

이모델은 측정가능한 세포외부 물질들의 농도변화식을 추가함으로써 실험적으로 그리고 정량적으로 모델식을 확인할 수 있다. 또한 모델 인자값 추정을 위해서 실험결과를 직접 사용할 수 있는 장점을 갖는다.

그림 5-2. Comparison of plant and model concentration oscillations in continuous culture of *S. cerevisiae* (Mhaskar and Hjortso, 2002).



### Structured/segregated modeling (체계적 입자화된 모델링)

이 모델은 single-cell model 을 세포내/외부의 물질에 관하여 PBE 로 확장시킨 것이다. 즉, 시간과 내부 상태변수들 (또는 metabolites,  $x_i, i = 1, \dots, L$ , 여기에서 L 은 세포내부 물질의 수) 을 독립변수로 하고, 이들 물질들의 질량비율 ( $\psi(x, t)$ ) 을 종속변수로 하고있으므로, (L+1) 차원의 1 개 PBE 로 표현된다 (Nielsen and Villadsen, 1992).

$$\frac{\partial \psi(x, t)}{\partial t} = - \sum_{i=1}^L \frac{\partial (G_i(x, t) \cdot \psi(x, t))}{\partial x_i} + [R(x, t) - \bar{R}(t)] \psi(x, t) \quad (5-7)$$

여기에서,  $G_i(x, t)$  는 species- $i$  의 생성속도이고,  $R(x, t)$  는 세포성장속도를 뜻하며,  $\bar{R}(t)$  는 평균 세포성장속도이다.

$$R(x, t) = \sum_{i=1}^L \sum_{j=1}^P \gamma_{i,j} r_j(x, t) \quad (5-8)$$

여기에서, P 는 세포내 대사반응식의 수이고,  $\gamma_{i,j}$  는  $j^{\text{th}}$ -reaction 에서의  $i^{\text{th}}$ -species 의 화학양론값 (stoichiometric value) 이며,  $r_j(x, t)$  는 대사반응속도식이다. 평균 세포성장속도  $\bar{R}(t)$  는  $R(x, t)$  을 모든 물질들에 대하여 적분하여 얻을 수 있다.

$$\bar{R}(x, t) = \int_0^\infty R(x, t) \psi(x, t) dx \quad (5-9)$$

편미방으로 표현된 식 (5-7) 에서 모든 내부상태변수  $L$  개를  $K$  수 만큼 구간화한 후 생기는 미분방정식수 ( $N_{ODE}$ ) 는 다음과 같이 표현된다.

$$N_{ODE} = K^L \quad (5-10)$$

만일 6 개 대사물질 ( $L=6$ ) 에 대하여, 6 개의 대사반응식 ( $P=6$ ) 을 사용하고, 이들 6 개의 상태변수 (대사물질 농도) 를 각각 10 개씩의 구간 ( $K=10$ ) 으로 구간화하면 식 (5-7) 은  $10^6$  개의 미분방정식으로 정리된다. 일반적으로 대사물질의 수가 매우 많은데, 15 개 정도로만 사용하더라도  $10^{15}$  개의 미방이 생기므로 이 모델링은 현실적으로 계산이 불가능해 진다. 이러한 단점을 보완하기 위해 다음과 같은 cell ensemble model 이 하나의 대안으로 여겨질 수 있다.

### 5.2 세포 앙상블 모델 (cell ensemble model)

세포입자수지식 (cell PBE) 은 앞서 지적하였듯이 단일세포의 성장과 분열에 관련된 생화학적 대사반응에 대한 설명이 부족하다. 또한 여러 상태변수에 대한 PBE 모델 (e.g., structured/segregated models) 은 풀어야 될 너무 많은 미분식으로 인하여 매우 강력한 계산을 필요로 한다. 이러한 단점을 보완하고, 단일세포내 모든 대사/조절/신호전달과정에 대한 single-cell model (SCM) 을 이용하여, 이 단일세포들의 집합체의 동적거동을 예측하기 위해 다음 세단계로 cell ensemble model 을 구성한다.

- i) 단일 세포내 여러 metabolite 들의 대사과정에 대한 시간에 따른 농도변화를 표현하는 비선형 미분방정식들 (SCM, single-cell model) 을 구성한다.
- ii) 비균일 세포군집들의 동적거동을 표현하기 위해, 기준값에서 일정하지 않게 분포된 초기값이나 대사반응상수값을 갖는 충분히 큰 수 (약 1000~5000) 의 미생물 세포들로 구성된 한 집합체 (ensemble) 를 형성시킨다. 여기에서, 비선형 미분방정식의 초기값과 대사반응상수값들의 random perturbation 은 평균값에서 실험적으로 알려진 일정한 분산값을 갖는 정규분포를 이룬다고 가정한다.
- iii) 세포외부의 먹이나 배설물질에 대한 농도변화를 표현하는 미분방정식을 추가한다.

따라서 이 모델식은 다음과 같이 표현된다.

$$\begin{aligned} \frac{dx_i}{dt} &= f_i(x_i, \theta_i, y), \quad 1 \leq i \leq M \\ \frac{dy}{dt} &= g(x_1, \dots, x_N, y, \phi) \end{aligned} \quad (5-11)$$

이식은 세포내 여러 물질들의 농도를 나타내는 상태변수 ( $x$ ), 세포내 대사반응상수 ( $\theta$ ), 세포외부 물질에 관한 상태변수 ( $y$ ), 세포외부 대사반응에 관련된 반응상수 및 전달계수 ( $\phi$ ) 그리고 세포수 ( $M$ ) 등으로 표현된다.

이모델은 Ataai and Shuler (1985) 에 의하여 처음으로 개발되었고, 최근에 Henson et al. (2002) 는 효모 (yeast) 에 대하여 1000 개의 세포로 구성된 집합체를 사용, glycolytic oscillation 을 설명하였다. 그림 5-1 은 yeast 가 세포외부로부터 glucose 를 섭취하고, 여러 효소들의 촉매 작용으로 glycerol 과 ethanol 을 형성하며, 부산물을 배출하는 무산소 글루코즈 대사 (anaerobic glycolysis metabolism) 반응경로를 보여준다.

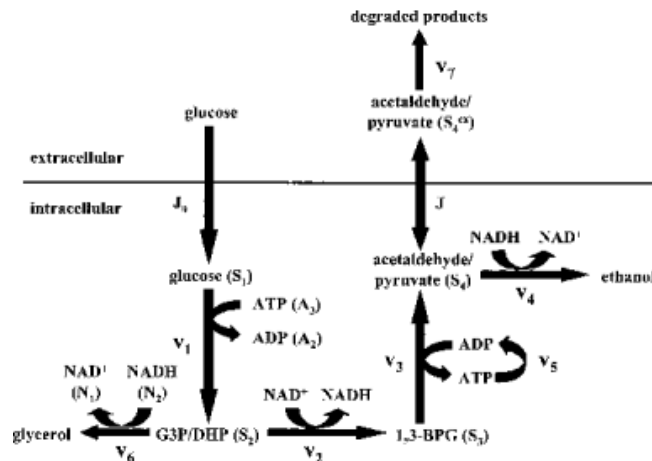


그림 5-3. Yeast glycolytic reaction pathway for anaerobic growth (Henson et al., 2002)

세포벽을 통과한 glucose (S1) 가 두개의 ATP 를 소비하여 2 개의 G3P/DHP (S2) 를 만들고 (v1), NADH 1 개를 소비하여 glycerol 를 만들며 (v6), NADH 1 개를 생성하면서 1,3-BPG (S3) 로 변환된다 (v2). 반응 v3 는 2 개의 ATP 를 생성시키면서 1,3-BPG 로부터 acetaldehyde/pyruvate (S4) 로 변환시키고, 이 S4 는 1 개의 NADH 를 소비하면서 ethanol 을 만든다 (v4). acetaldehyde/pyruvate (S4) 는 또한 세포벽을 통과하여 외부로 배출되어 또 다른 물질로 변환된다 (v7). v3 와 v5 는 energy metabolism 의 반응속도식을 단순하게 표현한다.

그림 5-3 로부터 얻은 대사경로와 반응속도식 (v1-v6) 으로부터 6 개의 미분방정식을 그림 5-4 에서 볼 수 있다. 이식에서 intermediate metabolites (S1-S4) 와 ATP (A<sub>3</sub>), NADH (N<sub>2</sub>) 에 대한 시간에 따른 농도변화는 알려진 반응속도상수값 (k<sub>1</sub>-k<sub>6</sub>) 과 glucose 섭취속도값 (J<sub>0</sub>), 그리고 주어진 여러 다른 모델인자값을 이용하여 계산할 수 있다 (Henson et al., 2002).

$$\frac{dS_{1,i}}{dt} = J_0 - v_{1,i} = J_0 - k_1 S_{1,i} A_{3,i} \left[ 1 + \left( \frac{A_{3,i}}{K_f} \right)^q \right]^{-1} \quad (1)$$

$$\frac{dS_{2,i}}{dt} = 2v_{1,i} - v_{2,i} - v_{6,i} = 2k_1 S_{1,i} A_{3,i} \left[ 1 + \left( \frac{A_{3,i}}{K_f} \right)^q \right]^{-1} - k_2 S_{2,i} (N - N_{2,i}) - k_6 S_{2,i} N_{2,i} \quad (2)$$

$$\frac{dS_{3,i}}{dt} = v_{2,i} - v_{3,i} = k_2 S_{2,i} (N - N_{2,i}) - k_3 S_{3,i} (A - A_{3,i}) \quad (3)$$

$$\frac{dS_{4,i}}{dt} = v_{3,i} - v_{4,i} - J_i = k_3 S_{3,i} (A - A_{3,i}) - k_4 S_{4,i} N_{2,i} - J_i \quad (4)$$

$$\frac{dN_{2,i}}{dt} = v_{2,i} - v_{4,i} - v_{6,i} = k_2 S_{2,i} (N - N_{2,i}) - k_4 S_{4,i} N_{2,i} - k_6 S_{2,i} N_{2,i} \quad (5)$$

$$\frac{dA_{3,i}}{dt} = -2v_{1,i} + 2v_{3,i} - v_{5,i} = -2k_1 S_{1,i} A_{3,i} \left[ 1 + \left( \frac{A_{3,i}}{K_f} \right)^q \right]^{-1} + 2k_3 S_{3,i} (A - A_{3,i}) - k_5 A_{3,i} \quad (6)$$

그림 5-4. Yeast glycolytic intracellular reactions.

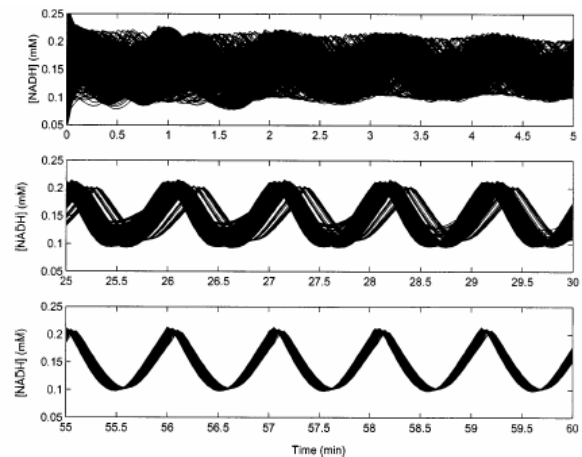
이들 6 개의 식에 세포외부로 배출되는 acetaldehyde/pyruvate (S4<sup>ex</sup>) 에 관한 한개의 미분방정식을 추가하여 간략화된 Yeast glycolytic reaction 을 완결한다.

$$\frac{dS_4^{ex}}{dt} = \frac{\phi}{M} \sum_1^M J_i - v_7 = \frac{\phi}{M} \sum_1^M J_i - k S_4^{ex} \quad (5-12)$$

여기에서 M 은 세포수를 뜻하며, Henson et al. (2002) 는 1000 개의 세포에 관하여 acetaldehyde/pyruvate (S4) 의 배출속도값  $J_i = \kappa(S_{4,i} - S_4^{ex})$  을 이용하여 총 6001 (= 6×1000 + 1) 개의 미분방정식을 수치적으로 해석하였다. 비균일 세포상태 모사를 위해, i) 세포내 중간체들 (S<sub>1,i</sub>-S<sub>4,i</sub> for i=1...M) 과 ATP, NADH 농도 (A<sub>3,i</sub>, N<sub>2,i</sub> for i=1...M) 의 초기값 (t=0) 이 평균값에서 일정한 분산값을 갖는 정규분포를 이룬다고 가정하거나, ii) 세포내 대사반응상수값 (k<sub>1,i</sub>-k<sub>6,i</sub> for i=1...M) 이 평균값에서 일정한 분산값을 갖는 정규분포를 이룬다고 가정한다. 그림 5-5 는 6000 개 미분방정식의 초기값을 random perturbation 시킨 후 얻은 모사결과를 보여준다. 초기에 비동기화된 세포집합체들은 시간이 지남에 따라, 세포외부의 acetaldehyde/pyruvate (S4<sup>ex</sup>) 농도의 중첩효과 (coupling effect, see 식 (5-12)) 로 인하여, NADH 농도가 점차적으로 동기화 (synchronization) 되면서 25 분 후부터는 1 분 간격으로 진동현상을 보여주고 있다.

이 모델은 structured/segreated modeling 기법과 맥을 같이하고 있으며, structured/unsegreated modeling 기법에서 확장된 것으로 볼 수 있다. cell ensemble model 은 본 보고서의 3 장에서 기술한 세포모사에 관한 모델식을 직접 사용할 수 있지만, 대사반응식의 수가 많아 지면서 풀어야 할 미분방정식수 (≈ H×M, 여기서 H 은 대사반응식 수 그리고 M 은 세포수) 가 증가하므로, 계산시간을 단축하기 위해서는 적절한 수의 선택이 요구된다.

그림 5-5. Cell population synchronization for a 1000-cell ensemble where the initial conditions are perturbed by a Gaussian distribution (Henson et al., 2002).



### 5.3 결론

Flow cytometry 는 각각의 세포내 물질들 (proteins, DNA etc.) 의 분포를 측정할 수 있는 매우 강력한 방법으로 부상하고 있다. 또한 Flow cytometry 를 이용하여 최근에 온라인으로 세포의 특성치에 대한 분포를 측정할 수 있게 되었다. 이것으로부터 얻은 실험결과를 바탕으로 세포군집들의 동적거동에 대한 모델링은 생물공정의 설계/운전/제어에 큰 도움을 줄 것이다.

비균일 세포군집들의 동적거동과 분포에 관한 모델링은 크게 입자수지식 (PBE, population balance equation) 과 세포앙상블모델 (cell ensemble model) 로 나누어 볼 수 있다. 입자수지식은 세포내 대사반응을 매우 간략화시킨 후 세포질량에 따른 세포수의 분포를 기술하는 방법 (unstructured/segregated modeling) 과 세포내 대사반응을 포함하면서 이들의 population balance 를 고려하는 방법 (structured/segregated modeling) 등이 있는데, 현실적인 계산성능을 고려해 볼 때, unstructured/segregated modeling 이 많이 사용되고 있다.

세포앙상블모델은 복잡한 대사반응을 갖는 단일 세포들의 집합체로서 cell population dynamics 를 설명하며, 단일세포모델 (SCM, single-cell model) 의 random perturbation 을 바탕으로 생물반응기내 수백만의 세포군집들의 분포를 예측한다.

PBE 모델은 cell-cycle dependent oscillation 을 예측하기 위하여, 그리고, cell ensemble model 은 단일세포내 glycolytic oscillation 을 설명하는데 주로 이용되었으며, 비록 두 모델은 다른 접근방식을 취하고 있지만, 비균일 세포들의 동적거동을 예측할 수 있다.

### References

- Ataai, M. M. and M. L. Shuler (1985), Simulation of CFSTR through development of a mathematical model for anaerobic growth of *E. coli* cell population, *Biotech. Bioeng.*, 27, 1051-1055.
- Henson, M. A. (2003), Dynamic modeling of microbial cell populations, *Current Opinion in Biotechnology*, 14, 460-467.
- Henson, M. A., D. Muller and M. Reuss (2002), Cell population modeling of yeast glycolytic oscillations, *Biochem. J.*, 368, 433-446.
- Jones, K. D. and D. S. Kompala (1999), Cybernetic model of the growth dynamics of *S. cerevisiae* in batch and continuous cultures, *J. Biotechnol.*, 71, 105-131.
- Lim, Y. I., J. M. Le Lann & X. Joulia (2001), Accuracy, temporal performance and stability comparisons of discretization methods for the solution of Partial Differential Equations (PDEs) in the presence of steep moving fronts, *Comp. Chem. Eng.*, 25(11-12), 1483-1492.
- Mantzaris et al. (2001), Numerical solution of multivariable cell population balance models: I, II and III, *Computers and chemical engineering*, 25, 1411-1481.
- Mhaskar, P., M. A. Hjortsø and M. A. Henson (2002), Cell population modeling and parameter estimation for continuous cultures of *S. cerevisiae*, *Biotechnol. Prog.*, 18, 1010-1026.
- Motz, S., A. Mitrovic & E.-D. Gilles (2002), Comparison of numerical methods for the simulation of dispersed phase systems, *Chem. Eng. Sci.*, 57, 4329-4344.
- Nielsen, J. and J. Villadsen (1992), Modeling of microbial kinetics, *Chem. Eng. Sci.*, 47, 4225-4270.
- Zhang, Y., A. M. Zamamiri, M. A. Henson and M. A. Hjortsø (2002), Cell population models for bifurcation analysis and nonlinear control of continuous yeast bioreactors, *J. Process Control*, 12, 721-734.
- Zhu, G.-Y., A. Zamamiri, M. A. Henson and M. A. Hjortsø (2000), Model predictive control of continuous yeast bioreactors using cell population balance models, *Chem. Eng. Sci.*, 55, 6155-6167.