

외부자극 응답성 Layer-by-Layer 다층박막의 생의학 분야로의 응용

Stimuli-Responsive Layer-by-Layer Multilayers and Their
Biomedical Applications

장영선 · 류 진 · 차국헌 | Yeongseon Jang · Jin Ryu · Kookheon Char

The National Creative Research Center for Intelligent Hybrids, School of Chemical
and Biological Engineering, Seoul National University, 1 Gwanak-ro, Gwanak-gu, Seoul 151-744, Korea
E-mail: khchar@plaza.snu.ac.kr

1. 서론

현대사회에서 요구하는 다양하고 복잡한 기능을 보다 정밀하고 고감도로 구현할 수 있는 기술 및 지식을 창출하기 위하여, 최근 전 세계 선두그룹의 연구진들은 자연의 고효율적이면서 다기능적인 시스템을 모방하여 외부 자극에 스스로 응답할 수 있는 물질 및 플랫폼을 구현하고자 많은 노력을 기울이고 있다. 특히, 외부 자극에 응답하여 능동적으로 구조 및 화학적 성질을 변화시킬 수 있는 박막형태의 플랫폼은 기능성 고분자로 이루어진 브러쉬, 하이드로젤 뿐만 아니라, 그래핀, 단백질, 금 나노입자 등을 함유한 기능성 유/무기 물질이 포함된 하이브리드 플랫폼에 이르기까지 다양한 형태로 개발되고 있다. 이처럼 다양한 기능성 분자로 이루어진 외부 자극에 감응하는 지능형 박막 플랫폼은 약물전달시스템, 화학/바이오센서, 지능형 여과/분리막 등의 형태로 응용되어 생명, 에너지, 환경 분야에서 각광받고 있다.¹

외부자극 응답성 박막을 구현하기 위한 여러 가지 제조기술 중에서도 Layer-by-Layer(LbL) 조립방법은 정전기적 인력, 수소결합, 공유결합 및 항원-항체 결합 등의 다양한 분자간 인력을 이용하여^{2,3} 나노미터 수준의 크기를 갖는 유/무기 입자 및 단백질, DNA를 포함한 생체분자와 같은 대부분의 기능성 분자들을 박막 내부의 원하는 층에 안정적으로 삽입할 수 있어 가장 활용범위가 넓은 기술이라 할 수 있다.^{4,5}

특히, LbL 조립법을 이용하면 박막 내부의 계면 정렬상태에 따라 원하는 박막의 성질을 효과적으로 제어할 수 있을 뿐만 아니라, 기판의 크기나 형태에 관계없이 구조적으로 매우 안정적인 다층박막을 구현할 수 있다는 장점을 지니고 있기 때문에, 2차원 대면적 필름에서부터 캡슐 및 튜브 등 다양한 형태의 다층박막 구현이 가능

Author



장영선

2008 서울대학교 화학생물공학부 (학사)
2013 서울대학교 화학생물공학부 (박사)
2013-현재 서울대학교 화학생물공학부 (Post-Doc.)



류 진

2013 서울대학교 화학생물공학부 (학사)
2013 서울대학교 화학생물공학부 (석·박사통합과정)



차국헌

1981 서울대학교 화학공학과 (학사)
1983 한국과학기술원(KAIST) 화학공학과 (석사)
1989 미국 Stanford대학교 화학공학과 (박사)
1990 미국 IBM Almaden Research Center 연구원 (Post-Doc.)
1991-현재 서울대학교 화학생물공학부 교수

해진다.^{6,7} 따라서, 원하는 분야로의 응용이 가능하도록 자유롭게 박막의 구조 및 성질을 제어할 수 있는 LbL 조립법의 장점을 기반으로 하여, 다양한 종류의 전기전자소자, 광학소자, 바이오소자 및 약물전달 시스템에 이르기까지 고효율, 고기능성 LbL 다층박막이 현재까지도 활발하게 개발되고 있는 추세이다.⁸⁻⁹

또한, 자극 응답형 고성능/고효율 플랫폼의 개발을 향한 최신 연구동향과 맞물려, 이러한 기능성 LbL 다층박막의 개발에 관한 연구에 있어서도 pH, 온도, 빛, 전기 및 자기장 등과 같은 다양한 외부자극에 응답하여 다층박막의 구조 및 화학적 성질을 원하는 대로 제어하는 기술이 가장 많은 주목을 받고 있다.¹⁰⁻¹¹ 특히, 외부자극 응답성 LbL 다층박막은 박막 내부에 삽입된 약물 및 유전자를 외부자극에 의해 원하는 위치에서 원하는 속도로 방출할 수 있게 하는 전달 시스템이나 바이오센서 등과 같은 생의학(biomedical) 분야에서 활발히 응용되고 있다.¹² LbL 다층박막의 외부자극에 대한 응답성은 사용되는 고분자 전해질의 종류나 표면 치환된 항원 및 효소의 종류에 따라 부여되는 물질 고유의 성질로부터 유도할 수 있다. 또한, LbL 조립법을 이용하면 다양한 종류의 기능성 분자들을 원하는 위치에 혼합하여 삽입할 수 있으므로¹³ 근래에는 두 종류 이상의 자극에 동시에 응답하는 더욱 발전된 형태의 LbL 구조도 개발되고 있다.

본 특집에서는 외부자극 응답성 LbL 다층박막의 생의학 분야로의 응용에 관한 내용을 다루기 위하여, 먼저 외부 자극의 종류에 따라 그에 응답하는 LbL 다층박막에 사용되는 분자들의 특징에 대해 서술하고자 한다. 또한, 자극 응답성 LbL 다층박막의 응용범위를 확장하기 위해 필수적인 다양한 구조체의 구현 및 내부 계면구조 제어 방법들에 대한 기초적 연구 결과들을 소개하고자 한다. 끝으로, 다양한 형태로 구현된 외부자극 응답성 LbL 다층박막 플랫폼이 약물 및 유전자 전달 시스템, 중앙세포 진단 및 바이오/면역 센서와 같은 실제 생의학 분야에 응용되고 있는 최근 연구결과들을 소개하고자 한다.

2. 본론

2.1 LbL 다층박막의 변화를 유도하는 외부 자극의 종류 및 사용되는 분자의 특징

외부자극에 응답하여 능동적으로 구조 및 화학적 성질이 변형되는 다층박막 플랫폼을 구현하기 위해서는 기본적으로 다양한 외부자극(온도, pH, 염, 빛, 초음파, 전기 및 자기장 등)에 따라 상호인력이 민감하게 변화할 수 있는 분자를 적절하게 선택하여 박막에 삽입하는 것이 가장 중요하다. 따라서 목적에 맞게 LbL 다층박막에 인가하고자 하는 외부자극의 종류에 따라 사용되는 분자의 특징 및 분자간 상호인력의

조절에 관한 예시를 우선적으로 소개함으로써 외부자극 응답성 LbL 다층박막 플랫폼에 대한 기본적인 이해를 돕고자 한다.

2.1.1 pH 및 온도

고분자 약전해질을 이용하여 pH에 응답하는 다층박막이나 캡슐을 구현하는 것은 외부자극 감응성 LbL의 시초라 할 수 있다. 이는 고분자 약전해질의 pKa 값과 외부 환경의 pH에 따라 고분자 약전해질이 띠는 전하가 달라지는 특성을 이용하여, 다층박막을 구성하고 있는 고분자 사슬 간 정전기적 인력 및 반발력을 제어할 수 있는 원리를 이용하는 것이다. 가장 대표적인 예로는, 아래 그림 1에서 보는 바와 같이 외부 pH 조건에 따라 같은 고분자 약전해질 사슬 내(intra-chain) 또는 사슬 간(inter-chain) 정전기적 반발력을 제어하여, 고분자 다층박막이 팽윤(swelling) 및 수축(de-swelling)하는 정도를 조절할 수 있다.¹⁴ 이러한 특징을 이용하면, 외부 수용액의 pH에 따라 박막 및 캡슐 내부에 형성된 수 나노미터 수준의 구멍의 크기를 조절할 수 있으며, 이를 통해 내부에 삽입된 기능성 약물과 같은 단분자의 방출을 조절하는 것이 가능해진다.

최근에는 고분자 약전해질뿐만 아니라 전하를 띠는 단백질 분자를 이용하여 pH에 응답하는 다층박막을 구현하고자 하는 연구가 활발하게 진행되고 있다. 대표적인 단백질인 인슐린의 등전점(isoelectric point)은 약 5.4 정도로, 산성 조건(pH 1.0 ~ 3.0)에서 인슐린은 양전하를 띠게 된다. 따라서 PVS(poly(vinyl sulfonate)), PAA(poly(acrylic acid))와 같은 음전하를 띠는 고분자와 LbL 조립법을 통해 다층박막을 구현한 후, 약산성에서 중성 조건으로 주변환경의 pH를 바꾸게 되면, 정전기적 인력이 사라지며 다층박막 구조가 분해되는 원리를 이용하여 인슐린을 방출시킬 수 있다.¹⁵

그 밖에 온도변화에 감응하는 LbL 다층박막은 정전기적 인력에 기반한 LbL 다층박막을 구성하는 고분자 전해질에 온도 감응성 고분자를 융합함으로써 구현할 수 있다. 대표적

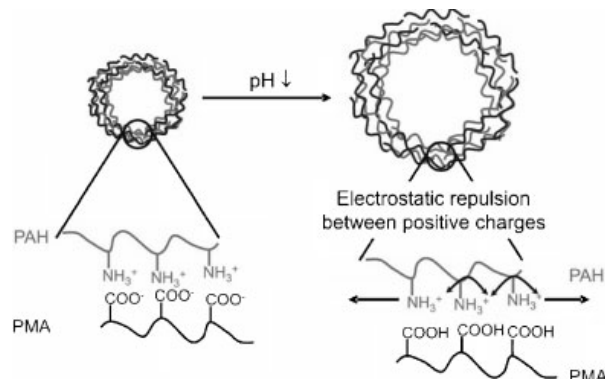


그림 1. pH 조건 변화로 팽윤/수축 조절이 가능한 (PAH/PMAA)₂ LbL 캡슐.¹⁵

으로 잘 알려진 온도 감응성 고분자인 PNIPAM(poly(*N*-isopropylacrylamide))을 양전하를 띠는 PDMA(poly(2-(dimethylamino)ethyl methacrylate))에 융합하여 PDMA-*b*-PNIPAM 블록 공중합체를 형성한 후, 음전하를 띠는 PSS (poly(sodium 4-styrene sulfonic acid))와 정전기적 인력을 통해 LbL 박막을 적층할 수 있다. 이렇게 제조된 LbL 다층박막은 PNIPAM의 LCST인 32 °C 근처에서 팽윤/수축의 거동을 보이게 된다.¹⁶

2.1.2 빛 및 초음파

고분자 전해질로 구성된 LbL 다층박막에 PAG(photoacid generator)를 삽입하게 되면 빛에 감응하는 시스템을 쉽게 얻을 수 있다. PAG를 포함하는 고분자 전해질 다층캡슐에 254 nm 파장의 UV를 쬐어주면, PAG가 활성화 되어 양성자(proton)가 방출된다. 이렇게 방출된 양성자는 주변 pH를 낮추게 되고, 이러한 pH의 변화는 다시 LbL 다층박막의 팽윤 및 해리현상을 유도하게 되어 궁극적으로 PAG를 함유한 LbL 다층박막 또는 캡슐이 빛에 응답하여 능동적 움직임을 보이게 할 수 있다.¹⁷

또한, 응집된 형태로 흡착된 금 나노입자는 나노입자간 쌍극자-쌍극자 상호작용으로 인해 근적외선 영역의 빛을 흡수하기 때문에, 이러한 원리를 이용하면 근적외선에 감응하는 다층박막을 제조할 수 있다. 대표적인 예로, HA(hyaluronic acid)/PLL(poly(L-lysine))으로 구성된 다층박막의 표면에 금 나노입자를 흡착시킨 예를 들 수 있다. 금 나노입자가 붙어있는 표면이 근적외선에 노출되면 금 나노입자가 활성화되면서 빛 에너지가 열 에너지로 전환되어 다층박막 내부로 전달된다. 따라서 표면에서부터 국지적으로 온도가 상승하게 되며, 발생한 열에 의해 궁극적으로 HA/PLL 다층박막의 구조가 변화하게 되고, 이를 이용하여 약물방출 플랫폼으로 활용할 수 있다.¹⁸

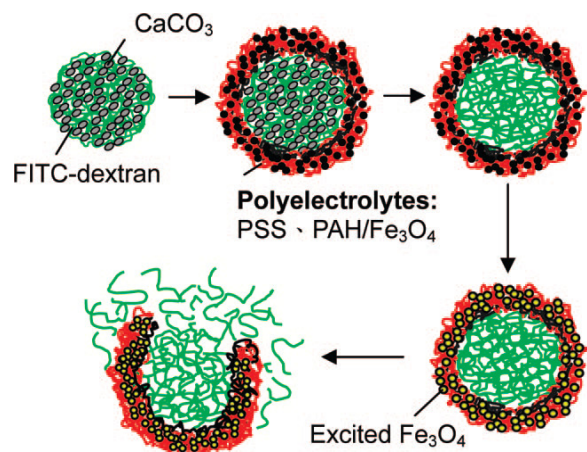


그림 2. 자기장에 응답하는 Fe_3O_4 /PAH 다층박막 캡슐을 이용한 내부 물질의 방출.²⁰

그 밖에, 초음파 자극이 LbL 다층박막 캡슐의 방출을 유도한다는 연구결과도 보고된 바가 있다. (PSS/PAH)₂Ag (PSS/PAH)₂와 같이 각각 음전하와 양전하를 띠는 고분자 전해질인 PSS와 PAH(poly(allylamine hydrochloride))로 구성된 LbL 구조 사이에는 나노입자를 포함한 다층박막 캡슐은 초음파 자극을 통해 발생한 마이크로 버블로 인해 구멍이 생기게 되고, 그 전단력으로 인해 LbL 다층박막 캡슐 내부에 싸인 물질의 방출 조절이 가능하게 된다.¹⁹

2.1.3 자기 및 전기장

자기장에 응답하는 LbL 다층박막을 만드는 방법은 자기장에 응답하는 강자성 무기물질들을 LbL 조립법에 사용하는 것이다. 음전하를 띠는 고분자 전해질 대신, 강자성을 띠는 산화철 나노입자(Fe_3O_4)를 양전하를 띠는 고분자 전해질과 LbL 조립을 하여 제조한 다층박막은 고주파 자기장을 걸어주면 그 구조가 변형되게 된다. (Fe_3O_4 /PAH)₄ 다층박막에 50 ~ 100 kHz의 고주파 자기장을 인가하게 되면, 산화철 나노입자의 회전 속도가 빨라지면서 열을 발생하게 되고, 이렇게 발생한 열은 고분자 사슬의 구조적 변화를 야기하게 되어 궁극적으로 박막 내부에 삽입되어 있던 기능성 분자의 방출을 유도할 수 있게 된다(그림 2).²⁰

전압을 걸어줌으로써 LbL 구조가 변화되는 연구 결과의 가장 대표적인 예는 전기적으로 활성을 띠는 물질인 페르시아인 블루(PB)를 이용하는 것이다. LPEI/PB/LPEI/¹⁴C-DS (LPEI: linear poly(ethylene imine), ¹⁴C-DS: ¹⁴C-dextran sulfate)의 순서로 4개의 층을 반복적으로 적층한 LbL 다층박막은 1.25 V의 전압을 걸어주면 페르시아인 블루의 음전하가 중성화되면서 박막이 분해되고, 이에 따라 그림 3에서 보는 바와 같이 함께 적층해 있던 물질을 방출하게 된다.²¹

2.2 외부자극 감응성 LbL 다층박막의 다양한 구조체 구현

최종적으로 목표하는 기능성에 부합하는 외부자극 응답성 LbL 다층박막 플랫폼을 구현하기 위해서는 다층박막을 구성하는 적합한 물질을 선택하는 것 이외에도 LbL 조립조건을 다양하게 조절하는 것이 필수적이라 할 수 있다. 특히, 분자간 상호인력을 조절하여 박막 내부의 계면구조를 제어

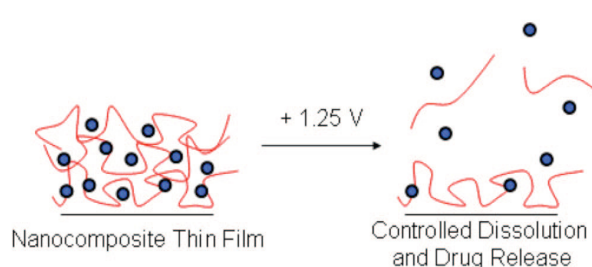


그림 3. 전압 응답성 LbL 박막의 구조변화를 이용한 약물 방출.²¹

하는 것과 여러 가지 형태의 기관을 이용하여 캡슐, 튜브, 독립형 박막 등의 다양한 구조체를 구현하는 것은 더 넓은 생의학 분야로의 응용을 가능하게 한다. 이와 관련한 대표적인 예를 몇 가지 소개하도록 한다.

2.2.1 LbL 조립조건에 따르는 박막 내부 구조적 특징의 변화

외부 자극 응답성 다층박막을 제조하는 경우, 외부 자극에 따라 변화하는 적합한 분자의 선택 외에도 그 분자와 상호작용하는 상대 고분자의 선택 및 제조법도 매우 중요한 영향을 미치게 된다. 예를 들어, 그림 4에서 보는 바와 같이 pH 및 온도에 의해 마이셀 형태에서 섬유상 구조로 변화하게 되는 아밀로이드 단백질인 κ -casein 전구체를 음전하를 띠는 고분자 전해질과 LbL 조립법을 통해 다층박막을 구현하는 경우, 상대 고분자와의 상호작용의 세기가 매우 중요한 역할을 미치게 된다. 섬유상 구조체를 박막 내부에서 실시간으로 구현하기 위해서는 pH에 의해 전하밀도가 변하는 고분자 약전해질을 이용하여 전체 다층박막의 팽윤 정도를 조절할 수 있어야 하며, 고분자 강전해질을 이용하는 경우에는 외부 pH에 의해 다층박막의 내부구조를 변화시키는 것이 어렵기 때문에 박막 내부에서 κ -casein 미셀형 단백질의 섬유상 구조 전환이 어렵게 된다.²²

비슷한 예로, pH에 의해 빠른 속도로 변화가 일어나는 고분자 약전해질 다층박막의 해리현상을 생의학 적용을 위해 표면에서부터 천천히 일어나도록 조절하기 위하여(surface erosion), 중간 정전기적 인력의 크기 및 외부 pH에 대한 의존성을 고분자 강전해질과 약전해질의 혼합을 통해 조절한 연구가 보고된 바가 있다. 고분자 강전해질과 약전해질이 혼합된 다층박막의 계면을 스핀 LbL 적층법을 통해 잘 정렬한 후, 중성자 반사율장치 분석을 통해 외부 pH에 따라 해리되는 다층박막의 내부구조 및 성분변화를 분자적 수준에서 체계적으로 규명한 결과, 고분자 강전해질의 계면에서의 강한 정전기적 인력에 기인한 각지킴현상(interdigitation)이 전체적인 다층박막의 해리거동을 조절할 수 있음이 증명되었다.²³ 또한, 고분자 사슬이 다층박막에서 용액으로 해리되려

할 때 엔트로피 측면의 자유에너지 증가는 중간 결합을 이루고 있는 고분자 사슬의 반복단위 수와 밀접한 관계가 있기 때문에, 다층박막을 구성하고 있는 고분자 사슬의 분자량에 따라서 전체 다층박막의 팽윤현상 및 해리속도가 결정된다. 즉, 해리되는 고분자 전해질의 분자량이 클수록 LbL 적층법에 의해 박막 내부에 다층구조로 제한되어 있던 고분자 사슬의 입체구조가 pH 및 염과 같은 외부 자극으로 인해 용액으로 방출되려고 할 때 본래의 차원 및 크기로 되돌아가는데 소요되는 시간이 커지게 되는 것이다.²⁴

이처럼, 외부 자극에 응답하여 팽윤 또는 해리와 같은 구조적인 변화를 일으키는 기능성 LbL 다층박막을 구현하려고 할 때, 다층박막을 구성하고 있는 분자간 상호인력 및 내부 계면의 구조적 특징의 변화를 이해하는 것은 단순히 외부 자극 응답성 분자를 선택하는 것과 더불어 매우 중요한 요소라 할 수 있겠다.

2.2.2 다양한 구조적 형태의 다층박막 플랫폼 구현

LbL 적층법이 콜로이드 입자, AAO 다공성 박막, 세포 등 다양한 물질 및 형태의 기관으로 적용될 수 있다는 사실은 LbL 다층박막의 응용 잠재력을 극대화시켜왔다. 특히, 외부 자극성 LbL 다층박막을 중공형 캡슐(hollow capsule) 또는 나노튜브형 멤브레인으로 구현하는 연구는 내부에 삽입된 약물을 생체 내로 안정적으로 전달하고 원하는 속도로 방출될 수 있게끔 유도하는 약물전달시스템(drug delivery system, DDS)으로써 각광받아 왔으며, 독립형 박막의 구조로 구현하고자 하는 연구는 약물 방출형 접착시트 등의 응용을 위해 지속적으로 수행되어 왔다.

LbL 중공형 캡슐은 상보적으로 결합할 수 있는 두 고분자 사슬을 마이크로미터 수준의 크기를 갖는 콜로이드 입자에 순차적으로 적층한 후, 콜로이드 입자만 선택적으로 제거함으로써 제조할 수 있다. 주로 사용되는 콜로이드 입자로는 실리카 또는 폴리스티렌(polystyrene) 입자 등이 이용되고 있으며, 고분자 다층박막을 적층 후, 각각 HF 또는 THF와 같은 유기용매를 사용함으로써 선택적으로 제거하고 있다. 이러한 LbL 중공형 캡슐은 일반적인 고분자 전해질뿐만 아니라, 금

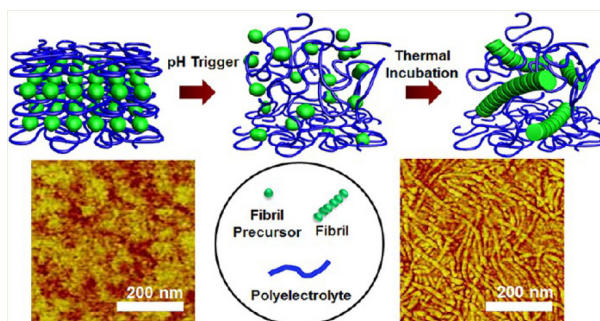


그림 4. pH 및 온도 자극을 통한 다층박막 내부의 κ -casein 전구체와 고분자 전해질 간 상호작용 제어 및 단백질 섬유상의 생성.²²

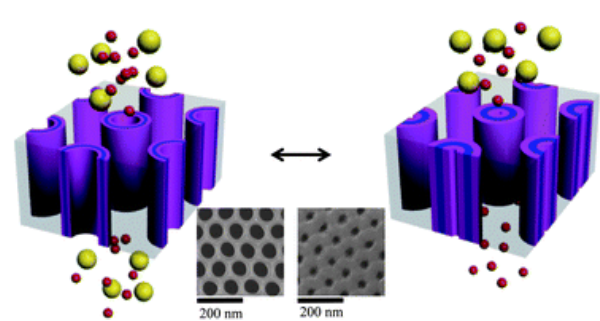


그림 5. pH 자극 응답성 LbL 나노튜브 멤브레인.²⁷

나노 입자와 같은 무기물에서부터 그래핀, DNA, 단백질에 이르기까지 점차 사용범위가 확대되고 있는 추세이다.²⁵⁻²⁶

나노미터 수준으로 기공의 크기를 세밀하게 조절할 수 있는 AAO 박막의 구멍에 고분자 약전해질을 정전기적 인력을 통해 적층한 후, AAO 기판을 선택적으로 제거하면 외부자극에 따라 팽윤정도의 조절이 가능한 LbL 나노튜브를 구현할 수 있다. 그림 5에서 보는 바와 같이, AAO 나노기공 내에 PAH/PSS 다층박막을 구현하게 되면 매우 균일한 지름 및 길이의 LbL 나노튜브를 얻을 수 있게 된다.²⁷ 이렇게 형성된 나노튜브는 pH에 따라 팽윤, 수축의 정도가 조절되므로 외부자극에 의해 다양한 크기의 구멍을 갖는 멤브레인(막)으로 사용될 수 있으며, 수 나노미터에서 수십 나노미터에 이르기까지 다양한 크기의 분자를 선택적으로 투과시킬 수 있는 기능성 여과막으로 응용이 가능하다.

또한, 독립형 구조의 LbL 나노박막은 서방형 약물방출 시트 및 수술부위 접착패드 등과 같은 잠재력이 높은 생의학 분야로의 응용을 위해 꾸준히 개발되어 왔다. 예를 들어, 그림 6에서 보는 바와 같이, 생체적합한 고분자인 키토산/알긴산으로 이루어진 LbL 다층박막을 약 75 nm의 두께의 독립형 시트로 구현하면, 상처 부위의 출혈을 막는 동시에 혈전생성을 유도할 수 있는 플랫폼으로 활용할 수 있다.²⁸ 독립형 시트 구조의 LbL 박막을 구현하기 위해 가장 많이 사용되는 방법은 주로 수용액 상에서 공정이 이루어지는 LbL 적층과정 동안 안정적인 층을 제공해 줄 수 있는 cellulose acetate(CA)와 같은 희생층(sacrificial layer)을 기판에 도포한 후 LbL 적층을 수행하고, 아세톤과 같은 선택적 용매로 희생층을 녹여 내는 것이다. 이러한 희생층 없이 기판 자체를 선택용매에 녹여 고분자 박막을 독립형 구조로 얻는 방법도 사용되고 있으며, 기판과의 상호작용보다 결합력이 강한 LbL 층을 구현하게 되면 peel-off 방법을 통해 박막을 얻을 수도 있다.²⁹

2.3 외부자극 응답성 LbL 플랫폼의 생의학 분야로의 응용

외부자극에 의해 LbL 구조가 변형되거나 분해되는 점을 이용하면, 약물 방출이나 유전자 전달 플랫폼 또는 특정 분자를 표적화하는 바이오 및 면역 센서 등 다양한 생의학 분야로 응용될 수 있다. 이와 관련하여 체외(*in vitro*) 분석법뿐만 아니라 체내(*in vivo*) 실험에 이르기까지 많은 연구가 진행되고 있지만, 본 특집에서는 최신 연구결과를 위주로 몇 가지



그림 6. 생체친화적 chitosan/alginate LbL 박막의 독립형 시트 구현 및 조직 접착패드로의 응용.²⁸

대표적인 예시를 들어 앞에서 설명한 외부자극 응답성 LbL 플랫폼이 구체적으로 어떻게 생의학 분야에 이용되고 있는지 소개하고자 한다.

2.3.1 약물 및 유전자 전달 시스템

LbL 다층박막 및 캡슐을 이용하여 적은 양의 약물을 효과적으로 박막 내부에 삽입하고, 이를 원하는 위치에서 적절한 속도로 방출되게끔 유도하는 시스템으로의 응용을 위한 연구는 LbL의 적층 원리가 확립된 이후 외부자극으로 유도된 해리 메커니즘에 관한 연구로 확대되면서 꾸준히 발전되어 왔다.¹¹

이러한 학문적 진보를 기반으로, 최근에는 글루코스(glucose)의 농도에 감응하여 항암 약물을 방출하는 LbL 시스템이 보고된 바가 있다. 암세포에서는 일반적으로 글루코스의 소모가 활발하며 암세포 내에 글루코스의 농도가 높다. 이러한 사실을 이용하면 암세포의 표적화가 가능하게 되며, 실제 음이온으로 치환된 기관에 chitosan/PVA-Borate 복합체를 정전기적 인력을 이용하여 LbL 다층박막을 제조하여 글루코스 농도에 감응하는 플랫폼을 구현한 사례가 있다.³⁰ 이는 PVA-Borate 복합체가 고농도의 글루코스 환경에 노출되면 구조가 변하면서 띠고 있던 음전하가 약해지게 되고, 결과적으로 층간 정전기적 인력이 약해지면 LbL 구조가 와해되는 원리를 이용한 것이다. 따라서, 이러한 LbL 플랫폼에 항암 약물을 삽입하면, 스스로 암세포를 인지하여 약물을 방출할 수 있는 능동적 약물전달시스템을 구현할 수 있을 것으로 기대된다.

또한, 항암 치료제인 DOX(doxorubicin hydrochloride), paclitaxel 등과 같은 약물자체를 생분해성 고분자에 결합한 후에 LbL 구조에 도입함으로써 보다 생체친화적인 약물전달 시스템을 구현할 수도 있다. 예를 들어, 대표적인 생분해성 고분자인 PGA(poly(L-glutamic acid))에 DOX를 아마이드 결합을 통해 결합한 후, PVP(poly(N-vinyl pyrrolidone)와 수소결합을 통해 LbL 적층할 수 있다. 이러한 다층박막은 pH 자극을 통해 해리될 수 있으며, PGA-DOX는 효소인 프로티

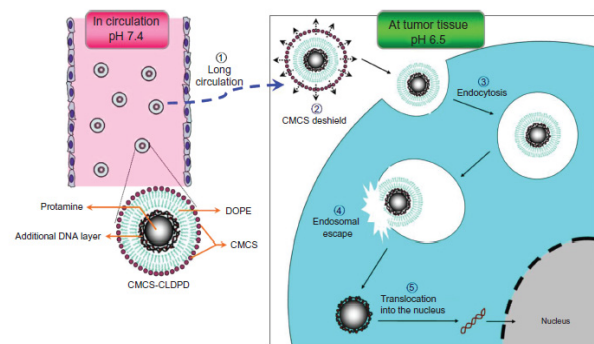


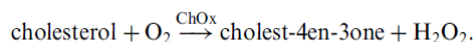
그림 7. pH 감응성 유전자 전달 LbL 복합체.³²

아제에 의해 분해되므로 약물을 방출시킬 수 있다.³¹

음이온을 띠는 DNA(deoxyribonucleic acid)를 사용하여 정전기적 인력으로 LbL 구조를 구현하면 유전자전달 시스템으로도 응용될 수 있다. DNA, 양이온 리포좀, CMCS(o-carboxymethyl chitosan)을 차례로 정전기적 인력을 기반으로 적층하면 그림 7과 같이 pH에 감응하는 기능성 복합체를 얻을 수 있다. 복합체의 가장 바깥쪽을 둘러싸고 있는 CMCS는 pH 7.0 이상에서는 음전하를 pH 6.5 이하에서는 양전하를 띠는 pH 응답성 분자로서, 일반적으로 pH 7.4인 혈액 내에서 이 CMCS는 음전하를 띠기 때문에 정전기적 인력을 기반으로 복합체의 구조를 안정적으로 유지하지만, 암세포 조직 주위의 산성 환경에 노출되면 양전하로의 전환에 기인해 복합체에서 분해되게 된다. 이렇게 노출된 양전하를 띠는 DNA 및 리포좀을 포함한 복합체는 음전하를 띠는 세포막과 결합하여 세포 이물흡수(endocytosis)를 유도하게 되고, 결과적으로 유전자를 전달할 수 있게 된다.³²

2.3.2 바이오 및 면역 센서

전기화학 반응을 이용하여 전류의 변화를 탐지함으로써 특정 생체분자를 미세한 농도에서도 감지할 수 있는 바이오 센서에도 외부자극 응답성 LbL 플랫폼이 활용될 수 있다. 백금(Pt) 나노입자가 혼합된 키토산 용액에 탄소 나노튜브를 분산시켜 백금-탄소 나노튜브-키토산 복합체를 구현한 후, 양전하를 띠는 이 복합체와 음전하를 띠는 고분자 전해질(PSS)을 이용해 금 전극판에 LbL 다층박막을 제조하면, 백금 나노입자와 탄소 나노튜브의 시너지 효과로 인해 산화/환원 전류가 증가하여 센서의 효율을 극대화시킬 수 있다. 이러한 다층박막이 코팅된 전극은 특히 과산화수소에 활성을 띠어 과산화수소 감지에 사용될 수 있다. 이 때, 다양한 산화효소 반응의 생성물인 과산화수소를 감지할 수 있다는 점에서 바이오센서로 유용하게 활용될 수 있다. 한 예로, 글루타릭 다이알데하이드(glutaric dialdehyde)를 이용하여 LbL로 구현된 복합체 전극 표면에 콜레스테롤 산화효소(ChOx)를 고정시키면 아래와 같은 반응으로 인해 과산화수소가 생성되고, 전류변화를 통해 이를 감지함으로써 콜레스테롤 센서로 응용할 수 있게 된다.³³



그 밖에 LbL 다층박막에 특정 단백질 항체를 삽입하거나 붙여주면, 특정 단백질만 표적화할 수 있는 면역센서를 구현할 수도 있다. 표면이 thiourea로 치환된 탄소전극에 양전하를 띠는 메틸렌블루(MB)와 음전하를 띠는 금 나노입자를 교대로 적층한(AuNP/MB)_n LbL 다층구조를 HCG(human chronic gonadotrophin) 항체 용액에 담지하면 HCG 면역

센서를 구현할 수 있다. 이렇게 구현된 LbL 센서는 HCG 항원과 항체의 면역 반응에서 산화/환원 반응에 의한 전류변화를 통해 HCG 항원을 감지할 수 있다.³⁴ LbL 다층박막은 이처럼 기판 개질 및 표면 치환이 매우 용이하다는 장점이 있어 손쉽게 특정 면역센서로 구현할 수 있다.

3. 결론

온도, pH, 빛, 전기 및 자기장을 포함한 여러 가지 종류의 외부자극에 대하여 응답하여 새로운 성질이나 구조를 나타내는 Layer-by-Layer(LbL) 조립법을 기반으로 한 다층박막의 잠재성을 다양한 생의학 분야로의 응용사례를 통하여 살펴보고 있다. LbL 조립법은 비교적 간단한 방법으로 나노미터 크기의 두께 조절 및 다양한 기능성 분자의 삽입이 가능하고, 여러 가지 형태의 구조를 만들어 낼 수 있다는 장점을 기반으로 하여 전 세계적으로 많은 연구가 활발하게 진행되고 있다. 또한, 이러한 LbL 다층박막 조립기술과 외부자극 응답성의 융합은 고분자를 포함한 재료공학 분야 외에도 의학/생명공학에 이르기까지 모든 학문 분야에 걸쳐 각광받는 새로운 형태의 고부가가치 플랫폼을 제공하는 데 큰 기여를 할 것으로 기대된다.

참고문헌

1. I. Tokarev, M. Motornov, and S. Minko, *J. Mater. Chem.*, **19**, 6932 (2009).
2. X. Zhang, H. Chen, and H. Y. Zhang, *Chem. Commun.*, **14**, 1395 (2007).
3. J. F. Quinn, A. P. R. Johnston, G. K. Such, A. N. Zelikin, and F. Caruso, *Chem Soc Rev*, **36**, 707 (2007).
4. J. P. Chapel and J. F. Berret, *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.*, **17**, 97 (2012).
5. P. T. Hammond, *Mater Today*, **15**, 196 (2012).
6. Y. Wang, A. S. Angelatos, and F. Caruso, *Chem. Mater.*, **20**, 848 (2008).
7. L. Zhang, A. Vidyasagar, and J. L. Lutkenhaus, *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.*, **17**, 114 (2012).
8. Y. Li, X. Wang, and J. Q. Sun, *Chem. Soc. Rev.*, **41**, 5998 (2012).
9. R. M. Iost and F. N. Crespilho, *Biosens. Bioelectron.*, **31**, 1 (2012).
10. V. K. Chatap, G. B. Patil, and S. B. Bari, *J Control Release*, **166**, 294 (2013).
11. B. M. Wohl and J. F. J. Engbersen, *J. Control. Release*, **158**, 2 (2012).
12. W. J. Tong, X. X. Song, and C. Y. Gao, *Chem. Soc. Rev.*, **41**, 6103 (2012).
13. A. Quinn, G. K. Such, J. F. Quinn, and F. Caruso, *Adv Funct Mater*, **18**, 17 (2008).
14. T. Mauser, C. Dejumat, and G. B. Sukhorukov, *Macromol. Rapid Comm.*, **25**, 1781 (2004).

15. K. Yoshida, K. Sato, and J. Anzai, *J. Mater. Chem.*, **20**, 1546 (2010).
16. L. Xu, Z. C. Zhu, and S. A. Sukhishvili, *Langmuir*, **27**, 409 (2011).
17. H. Y. Koo, H. J. Lee, J. K. Kim, and W. S. Choi, *J. Mater. Chem.*, **20**, 3932 (2010).
18. D. V. Volodkin, M. Delcea, H. Möhwald, and A. G. Skirtach, *ACS Appl. Mater. Inter.*, **1**, 1705 (2009).
19. A. G. Skirtach, B. G. De Geest, A. Mamedov, A. A. Antipov, N. A. Kotov, and G. B. Sukhorukov, *J. Mater. Chem.*, **17**, 1050 (2007).
20. S. H. Hu, C. H. Tsai, C. F. Liao, D. M. Liu, and S. Y. Chen, *Langmuir*, **24**, 11811 (2008).
21. K. C. Wood, N. S. Zacharia, D. J. Schmidt, S. N. Wrightman, B. J. Andaya, and P. T. Hammond, *P. Natl. Acad. Sci. USA*, **105**, 2280 (2008).
22. J.-H. Lee, H. J. Hwang, G. Bhak, Y. Jang, S. R. Paik, and K. Char, *ACS Macro. Letters*, **2**, 688 (2013).
23. Y. Jang, B. Akgun, H. Kim, S. Satija, and K. Char, *Macromolecules*, **45**, 3542 (2012).
24. Y. Jang, J. Seo, B. Akgun, S. Satija, and K. Char, *Macromolecules*, **46**, 4580 (2013).
25. J. Hong, J. Cho, and K. Char, *J. Colloid Interf. Sci.*, **364**, 112 (2011).
26. J. Hong, J. Y. Han, H. Yoon, P. Joo, T. Lee, E. Seo, K. Char, and B. S. Kim, *Nanoscale*, **3**, 4515 (2011).
27. Y. Cho, J. Lim, and K. Char, *Soft Matter*, **8**, 10271 (2012).
28. T. Fujie, N. Matsutani, M. Kinoshita, Y. Okamura, A. Saito, and S. Takeoka, *Adv. Funct. Mater.*, **19**, 2560 (2009).
29. C. Y. Jiang and V. V. Tsukruk, *Adv. Mater.*, **18**, 829 (2006).
30. U. Manna and S. Patil, *ACS Appl. Mater. Inter.*, **2**, 1521 (2010).
31. C. J. Ochs, G. K. Such, Y. Yan, M. P. van Koeveden, and F. Caruso, *ACS Nano*, **4**, 1653 (2010).
32. P. Li, D. H. Liu, L. Miao, C. X. Liu, X. L. Sun, Y. J. Liu, and N. Zhang, *Int. J. Nanomed.*, **7**, 925 (2012).
33. M. H. Yang, Y. Yang, H. F. Yang, G. L. Shen, and R. Q. Yu, *Biomaterials*, **27**, 246 (2006).
34. R. Chai, R. Yuan, Y. Q. Chai, C. F. Ou, S. R. Cao, and X. L. Li, *Talanta*, **74**, 1330 (2008).