

졸-젤 전이를 갖는 자극 반응성 하이드로젤

Stimuli-Responsive Hydrogels with Sol-Gel Transition

한지훈 · 한임경 · 김연수 | Jihoon Han · Im Kyung Han · Youn Soo Kim

Department of Materials Science and Engineering, Pohang University of Science and Technology(POSTECH),
77 Cheongam-Ro, Nam-Gu, Pohang, Gyeongbuk 37673, Korea
E-mail: ysookim@postech.ac.kr

1. 서론

하이드로젤(hydrogels)은 3차원적으로 가교된 고분자 네트워크로 이루어져 있으며, 부드러우면서 물을 많이 함유하고 있고 점탄성(viscoelasticity)을 가지는 재료이다. 이러한 독특한 특성들과 더불어 높은 생체적합성과 용질 수송의 용이한 제어가 가능한 하이드로젤은 지난 수십 년간 제조 방법부터 특성화 과정을 거쳐 고흡수성(superabsorbent) 재료 및 초다공성(superporous) 재료로의 응용까지 활발히 연구되어 왔다.¹ 특히 수용액 상에서 하이드로젤이 보여줄 수 있는 졸-젤 전이(sol-gel transition)는 전이 과정이 단순하며, 새로운 화학적 반응이 추가적으로 필요하지 않기 때문에 생체 내에서 약물 전달 및 조직 재생을 위한 조직 장벽 및 조직 공학으로 응용될 수 있다.^{2,3} 따라서 용매 조성, pH, 빛, 온도, 산화-환원 반응과 같은 다양한 자극을 통해 졸-젤 전이를 의도적으로 조절할 수 있다면, 기존 하이드로젤이 응용되던 반투막, 렌즈, 고흡수성 재료, 액추에이터(actuators) 및 소프트 로봇 뿐만 아니라 생체 내 약물 전달 및 조직 재생과 같이 그 응용범위가 더욱 확장될 수 있다. 졸-젤 전이를 연구하기 위해서는 먼저 졸과 젤 각각의 상태에 대한 이해가 필요한데, 졸 상태는 유동성이 있는 유체로 정의되는 반면, 젤 상태는 유동성을 잃은 고체에 가까운 상태로 정의된다.^{2,3} 화학적 결합으로 가교된 하이드로젤은 한번 젤 상태가 되면 다시 졸 상태로 돌아갈 수 없지만, 물리적 결합으로 가교된 하이드로젤은 외부 자극에 의해 가역적인 졸-젤 전이를 보여줄 수 있다.⁴ 따라서 하이드로젤의 졸-젤 전이를 구현하기 위해서는 물리적 결합에 대한 이해와 가역적으로 물리적 결합을 변화시킬 수 있는 자극에 대한 이해가 동시에 진행되어야 한다.

본 특집에서는 물리적 하이드로젤이 가지는 결합의 종류를 소개하고, 결합의 종류에 따라 외부 자극에 의해 어떻게 영향을 받을 수 있는지를 소개하고자 한다. 또한, 자극에 의해 졸-젤 전이를 보여주는 하이드로젤의 최신 연구동향들을 소개하고, 응용 사례들을 함께 소개함으로써 해당 분야에 대한 독자들의 이해를 높이고자 한다.

Author



한지훈

2018 한양대학교 생명나노공학과 (학사)
2018-현재 포항공과대학교 신소재공학과 (석박사 통합과정)



한임경

2016 서울여자대학교 화학과 (학사)
2018 UNIST 화학공학과 (석사)
2018-현재 포항공과대학교 신소재공학과 (박사과정)



김연수

2009 이화여자대학교 화학나노과학과 (학사)
2011 이화여자대학교 화학나노과학과 (석사)
2012 이화여자대학교 화학나노과학과 (연구원)
2015 도쿄대학교 화학생명공학과 (박사)
2017 도쿄대학교 재료공학과 (박사후 연구원)
2017-현재 포항공과대학교 신소재공학과 조교수

2. 본론

물리적 하이드로젤은 고분자 사슬 간에 형성된 가교점이 가역적인 비공유결합으로 구성되어 있다. 이 가교점은 특정한 자극에 의해 가역적으로 형성되거나 분해되며 이에 따라 하이드로젤은 가역적인 졸-젤 전이 현상을 보여 주게 된다.⁵ 물리적 하이드로젤을 형성할 수 있는 가역적인 비공유결합에는 대표적으로 수소결합(hydrogen bond),^{6,7} 소수성 상호작용(hydrophobic interaction),^{8,9} 정전기적 상호작용(electrostatic interaction),^{10,11} 호스트-게스트 상호작용(host-guest interaction)^{12,13} 등이 있다.

수소결합은 전기음성도가 강하고 크기가 작은 질소(N), 산소(O), 플루오린(F) 등의 원소와 수소를 갖는 분자가 이웃한 분자의 수소 원자 사이에서 생기는 정전기적 인력이며, 공유결합에 비해 그 결합 세기가 상대적으로 약하고 고온에서 결합이 분해된다. 소수성 상호작용은 소수성 분자가 수용액 상에 있게 되었을 때 표면적이 최소화 되는 방향으로 분자간에 서로 응집되는 현상이다. 용매에 대한 물질의 용해도에 따라 소수성 상호작용의 세기가 달라질 수 있으며, 대체적으로 계의 온도를 높이면 소수성 상호작용이 강해지는 경향이 있으나 매우 높은 온도에서는 물질을 완전히 용해시켜 결합이 분해되기도 한다. 정전기적 상호작용은 서로 다른 두 전하 사이에 작용하는 분자간의 인력이다. 계의 이온 농도가 높으면 이온의 가리움 효과(screening effect)에 의해 정전기적 상호작용은 약해지고 결합이 분해된다. 만약 수소화(protonation) 또는 탈수소화(deprotonation)가 가능한 작용기가 존재한다면, 작용기의 산해리상수(pKa)와 계의 pH에 따라 수소화 또는 탈수소화 되어 전하를 나타내는 정도가 달라지고 정전기적 상호작용에 의한 결합의 세기가 달라지게 된다. 호스트-게스트 상호작용은 호스트 분자와 특이적으로 결합하는 게스트 분자를 이용한 결합이다. 특정한 자극에 의해 게스트 분자의 입체 구조가 변화하고 이에 따라 호스트 분자와의 결합

상수(association constant)가 바뀌게 된다. 따라서 자극에 의한 게스트 분자의 구조변화에 따라 결합을 분해하거나 형성하게 된다.

본론에서는 가역적인 비공유결합에 영향을 미칠 수 있는 외부 자극인 1)용매,¹⁴ 2) pH,¹⁵ 3)빛,¹⁶ 4)온도,¹⁷ 5)산화-환원 반응¹⁸에 따라 졸-젤 전이를 나타내는 하이드로젤을 분류하였으며 각각의 연구 내용과 응용 사례를 소개하고자 한다.

2.1 용매 자극에 의한 하이드로젤의 졸-젤 전이

Hickey 그룹은 졸 상태의 용액이 용매 자극에 반응하여 빠르게 자기조립 구조체를 형성하고 젤화가 되는 물리적 하이드로젤을 형성하기 위해 ABA tri-block 공중합체를 사용하였다.¹⁴ A블록은 소수성이 강한 고분자이고 B블록은 친수성이 강한 고분자이다(그림 1a). 해당 고분자를 용해력이 높은 양용매(good solvent)에 용해시킬 경우 농도에 따라 점도가 증가하지만 여전히 졸 상태로 존재하게 된다. 그러나 친수성인 B블록에 대해서만 선택적인 용해력을 지니는 용매에 ABA tri-block 공중합체를 빠르게 주입할 경우 소수성 A블록은 소수성 상호작용을 통해 빠르게 자기 조립한다. 따라서 ABA tri-block 공중합체는 낮은 농도에서 미셀(micelle)을 형성하고 높은 농도에서 하이드로젤을 형성하게 된다(그림 1b).

용매 자극을 통해 졸-젤 전이를 보여주는 하이드로젤은 프린팅 기법을 통해 3차원적인 구조체를 형성할 수 있다. 안정적으로 구조체를 형성하기 위해서는 프린팅 용액의 고분자 농도를 높이거나 첨가제를 사용해야하는데 이는 용액의 점도를 증가시켜 프린팅 기법에 어려움을 주게 된다. 위에서 소개한 ABA tri-block 공중합체를 이용하여 선택적인 용해력을 가지는 용매 안에서 고분자용액을 프린팅 하고 하이드로젤을 형성하면 점도 문제를 해결할 수 있고, 차후 복잡한 하이드로젤 구조체도 형성할 수 있을 것이다.

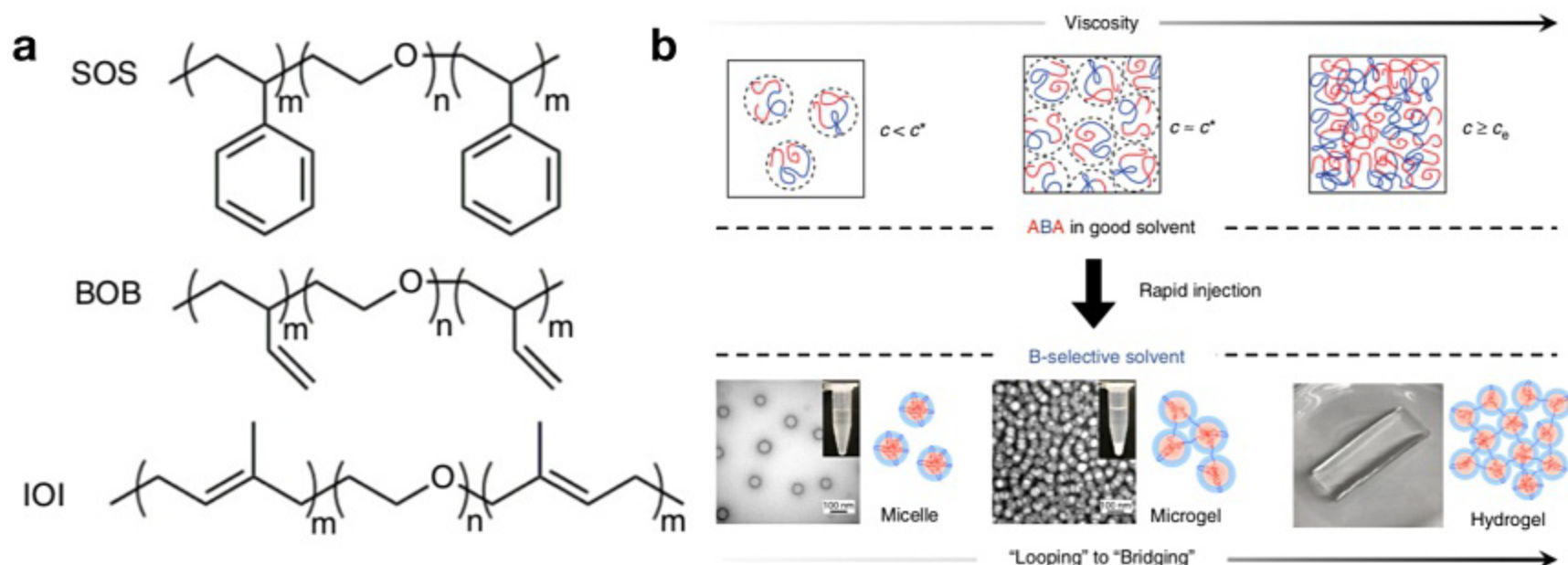


그림 1. (a) ABA tri-block 공중합체 모식도, (b) 용매 자극에 의한 하이드로젤의 졸-젤 전이.¹⁴

2.2 pH 자극에 의한 하이드로젤의 졸-젤 전이

pH 자극에 의한 졸-젤 전이를 보여주기 위해서는 하이드로젤을 형성하는 고분자가 계의 pH에 반응하는 작용기를 가져야 한다. pH 반응성 작용기는 대표적으로 산 해리 상수 (pK_a)를 가지는 아민 및 카복실산 작용기이다. 아민 및 카복실산 작용기는 고유의 산해리상수를 가지고 있어 pH에 따라 수소화 또는 탈수소화 되어 양전하 또는 음전하를 띄게 된다. Zhong 그룹은 양친매성(amphiphilic) 단백질을 이용하여 pH에 따라 졸-젤 전이를 보여주는 하이드로젤을 보고하였다(그림 2a).¹⁵ 양친매성 단백질은 낮은 pH에서 수소화되어 나노 파이버를 형성하고, 나노 파이버가 조립되어 하이드로젤을 형성한다. 높은 pH에서는 양친매성 단백질이 탈수소화 되어 구조체의 분해가 유발되고 졸 상태가 된다(그림 2b). pH변화에 의한 분자의 구조 변화는 가역적이기 때문에 이에 따른 하이드로젤의 졸-젤 전이도 가역적으로 발생된다. 형광 물질이 자기 조립되어 응집 될 경우 형광 강도가 강해지는 현상에 착안하여, 형광 물질을 도입한 양친매성 단백질을 합성하였고 하이드로젤 상태의 형광 신호가 졸 상태일 때 보다 10배가량 강하게 나오는 것을 확인하여 pH 센서로의 응용 가능성을 보여주었다.

2.3 빛 자극에 의한 하이드로젤의 졸-젤 전이

빛 자극에 의한 졸-젤 전이를 보여주기 위해서는 하이드로젤 내부에 가교점 역할을 하는 빛 반응성 물질이 필요하다. 대표적으로 많이 사용되는 분자는 빛 자극에 반응하여 *trans*

구조 또는 *cis* 구조를 가지는 아조벤젠(azobenzene)이다. Zhang 그룹은 아조벤젠을 기반으로 하는 화합물을 합성하였고, 해당 분자를 stacking하여 물리적 하이드로젤을 형성하였다(그림 3a).¹⁶ *Trans* 구조인 아조벤젠 화합물은 안정적인 복합 구조체를 형성하여 하이드로젤 상태를 유지 할 수 있지만, 자외선 영역의 빛 자극을 받으면 *trans* 구조가 *cis* 구조로 변환되어 구조체가 분해되고 졸 상태가 된다(그림 3b). 아조벤젠 화합물은 빛 자극에 가역적으로 반응하는 분자이기 때문에 가시광선 영역의 빛 자극을 받으면 *cis* 구조가 *trans* 구조로 변환되고 다시 안정적인 하이드로젤 구조체를 형성한다. 빛 자극은 자극 확산 속도 문제를 가지는 다른 자극들에 비해 즉각적인 감응이 가능하고 조절이 용이하다는 장점이 있어 기능성 연성 재료의 높은 활용도를 보여주었다.

2.4 온도 자극에 의한 하이드로젤의 졸-젤 전이

온도 자극에 의한 하이드로젤의 졸-젤 전이에는 대표적으로 온도 감응성 고분자가 사용된다. 일반적으로 lower critical solution temperature(LCST)를 가지는 고분자가 사용되며, 저온에서는 고분자가 친수성이고 물에 용해되어 있지만, 고온에서는 고분자가 소수성이 되고 상전이(phase transition)가 일어난다. Li 그룹은 LCST를 가지는 고분자를 사용하여 온도 변화에 의한 가역적인 졸-젤 전이를 통해 고분자 구조체의 구조 변화를 유발하여 물리적 하이드로젤을 형성하였다.¹⁷ 저온에서는 수용액에서의 고분자 구조가 구형 미셀을 형성하고 졸 상태로 존재하지만, 고온에서는 지렁이 모양의

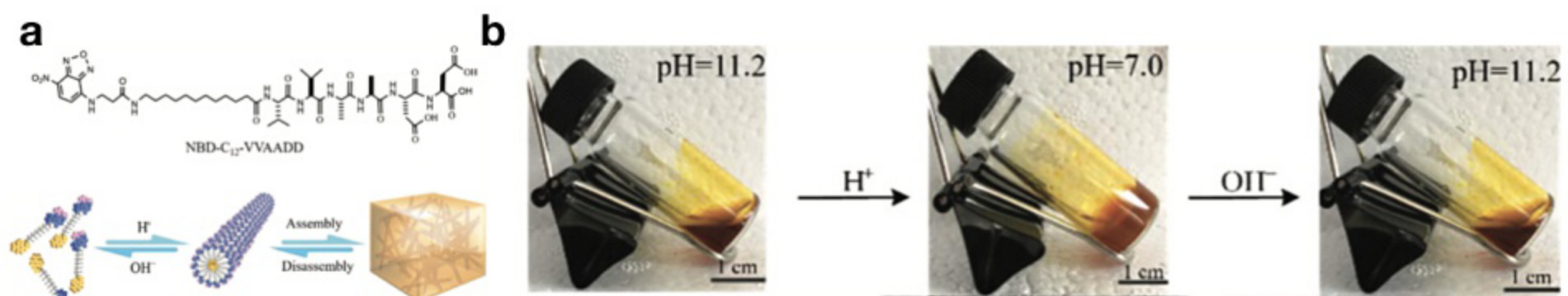


그림 2. (a) 양친매성 단백질의 구조 및 자기조립 메커니즘, (b) pH 자극에 의한 하이드로젤의 졸-젤 전이.¹⁵

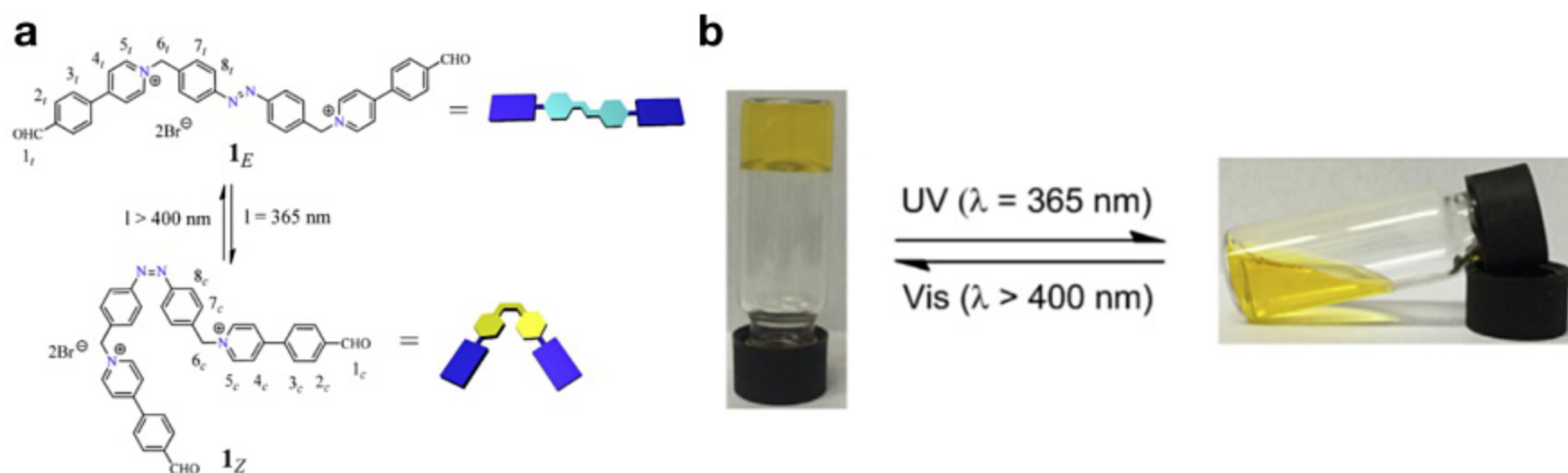


그림 3. (a) 아조벤젠 화합물의 빛 자극에 의한 구조 변화, (b) 빛 자극에 의한 하이드로젤의 졸-젤 전이.¹⁶

미셀을 형성하고 파이버 형태로 서로 연결되어 하이드로젤 상태로 존재하게 된다(그림 4a). 고분자의 종류와 구성에 따라 상전이 온도를 쉽게 조절할 수 있어 체온 근처의 LCST를 가지는 고분자의 조합으로 생체 내 사용을 위한 약물 전달체로서의 연구가 진행되었다.

2.5 산화환원반응에 의한 하이드로젤의 졸-젤 전이

산화-환원 변화에 의한 하이드로젤의 졸-젤 전이를 일으키기 위해서는, 화학적 또는 전기화학적 특정 분자가 산화-환원되고 산화 수 변화에 따라 하이드로젤의 졸-젤 전이를 유발시킬 수 있어야 한다. Yoshida 그룹은 하이드로젤을 구성하는 특정 분자가 산화-환원 되면서 고분자의 친수성도 변화를 발생시키고, 이에 따라 졸-젤 전이가 발생하는 연구

결과를 보여주었다.¹⁸ Ru(bpy)₃ 분자는 산화된 상태에서는 +3의 산화 수를 가지고, 환원된 상태에서는 +2의 산화 수를 가진다. BZ 반응(Belousov-Zhabotinsky reaction)은 자발적으로 순환하는 화학적 촉매 반응이며 Ru(bpy)₃ 분자, 산화제, 환원제가 수용액상에서 적절한 농도로 공존하고 있을 때 반응이 일어난다. BZ반응 과정 동안 Ru(bpy)₃ 분자의 산화수가 +3과 +2로 가역적이고 주기적으로 바뀌게 된다. Ru(bpy)₃ 분자가 공유 결합으로 결합된 고분자가 수용액 상에 있을 때, Ru(bpy)₃ 분자의 산화 상태(+3)에서는 높은 산화수에 의한 삼투압 및 수화에 의해 고분자의 친수성도가 높아지고, 반대로 Ru(bpy)₃ 분자의 환원 상태(+2)에서는 상대적으로 낮은 산화수에 의해 고분자는 소수성을 띄게 된다.

LCST를 가지는 온도 감응성 고분자는, 고분자의 친수성도에 따라 상전이 온도가 달라진다. 고분자의 친수성도가 높을수록 상전이 온도는 높아지고 반대로 소수성도가 높을수록 상전이 온도는 낮아진다. 따라서 Ru(bpy)₃ 분자가 결합된 온도 감응성 고분자는 Ru(bpy)₃ 분자가 산화 상태일 때 높은 상전이 온도를 가지는 반면, Ru(bpy)₃ 분자가 환원 상태 일 때는 낮은 상전이 온도를 가지게 된다. 이러한 기작을 활용하여 Ru(bpy)₃ 분자가 산화되었을 때 졸 상태를 나타내고 환원되었을 때 젤 상태를 나타내는 ABC tri-block 공중합체가 보고되었다(그림 5a). ABC tri-block 공중합체를 이용하여 BZ

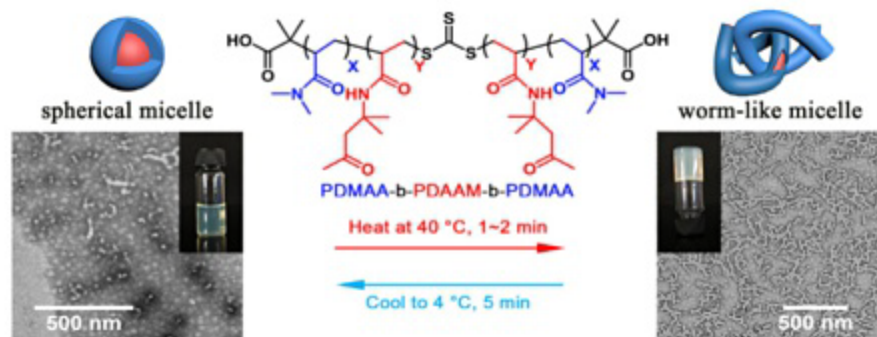


그림 4. 온도 자극에 의한 하이드로젤의 졸-젤 전이.¹⁷

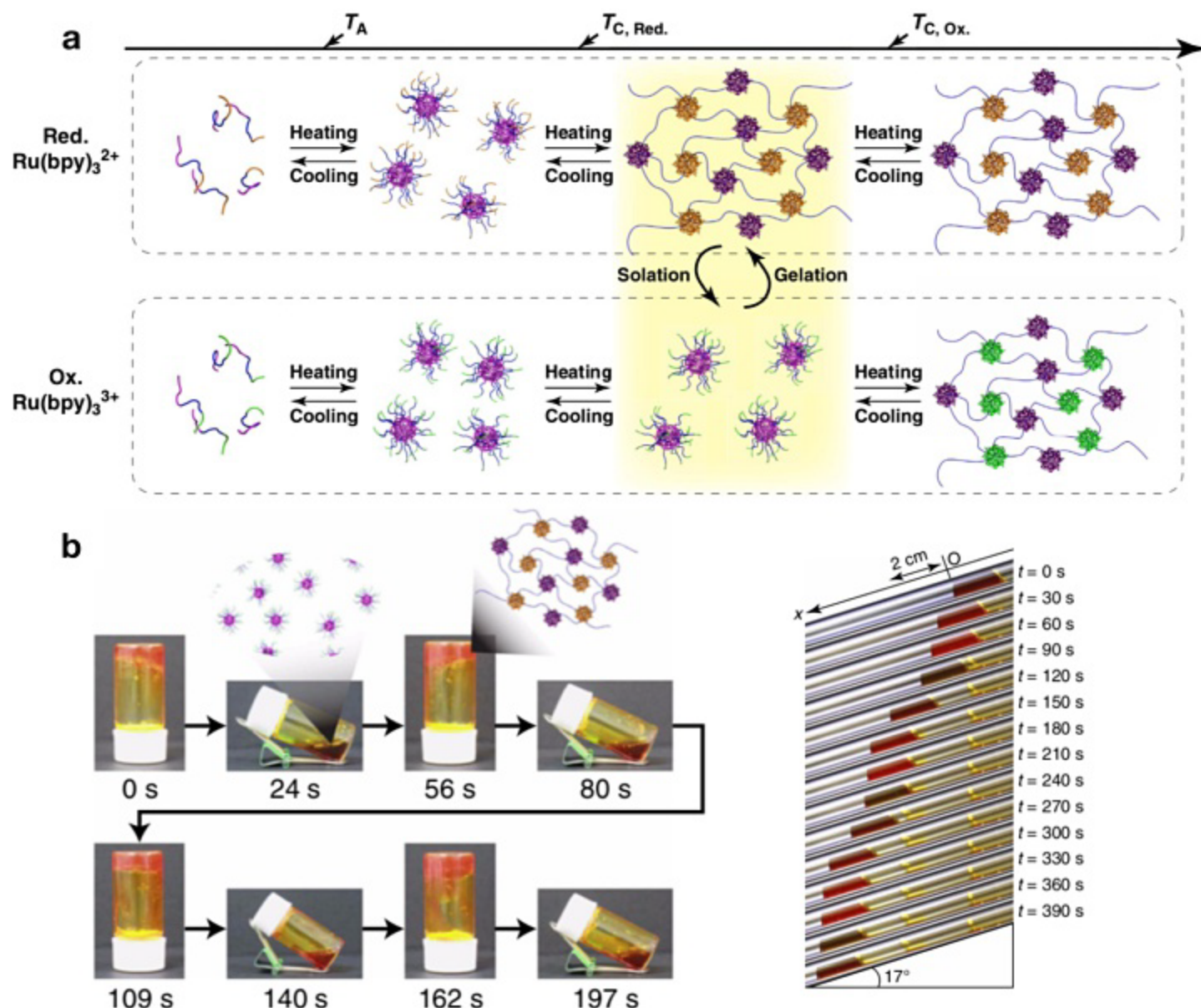


그림 5. (a) 고분자의 산화-환원 변화에 따라 발생하는 하이드로젤의 졸-젤 전이 메커니즘, (b) BZ반응에 의한 자발적이고 가역적인 하이드로젤의 졸-젤 전이.¹⁸

반응을 일으키면 외부 자극의 ON-OFF변화가 없어도 자발적이고 가역적인 하이드로젤의 졸-젤 전이가 발생된다(그림 5b). 상온에서 지속적으로 졸-젤 전이를 보여줄 수 있는 시스템은 다세포 유기체, 외상 복구, 면역 세포의 이동, 암 전이와 같은 복잡한 메커니즘을 규명하고 연구하는데 사용될 수 있다.

3. 결론

본 기고에서는 물리적 하이드로젤을 형성할 수 있는 결합의 종류와 외부 자극에 반응하여 졸-젤 전이를 가역적으로 발생시킬 수 있는 물리적 하이드로젤의 종류를 간략히 살펴 보았다. 하이드로젤은 용매 조성, pH, 빛, 온도, 산화-환원 반응과 같은 다양한 외부 자극에 의해 유동성 있는 졸 상태와 유동성이 없고 고체에 가까운 젤 상태를 가역적으로 변화시킬 수 있으며, 이를 이용하여 삼차원적인 구조체를 프린팅하는 고분자 잉크 재료로 활용되거나 형광 신호 증폭을 통한 pH 센서로 사용하는 방법 이외에도 다세포 유기체의 발달 과정, 면역 세포의 이동, 암의 전이와 같은 생물 현상의 메커니즘 규명에 필요한 인공적인 모델로 사용될 수 있다. 또한 하이드로젤의 생체 적합성을 향상시키면 약물 전달, 3차원 스캐폴드 등 조직공학 분야로 응용이 확장될 수 있다. 한 예로 하이드로젤을 졸 상태로 주사하여 체내에서 외부 자극에 의한 졸-젤 전이를 통해 젤을 형성하도록 하면, 외과 수술 없이 체내에 간단히 젤을 주입하여 인공 조직, 재생 치료, 조절된 약물 방출 등의 효과를 기대할 수 있다. 하이드로젤의 졸-젤 전이가 단일 자극이 아닌 다중 자극에 의해 발생되도록 설계하거나 하이드로젤이 가지는 고유의 장점을 효과적으로 활용하여 재료로서의 가능성을 더욱 극대화하고 신기능성 재료 개발을 위한 토대를 마련해야 할 것이다.

참고문헌

1. E. M. Ahmed, *J. Adv. Res.*, **6**, 105 (2015).
2. E. Ruel-Gariépy and J. C. Leroux, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*,

- 58**, 409 (2004).
3. B. Jeong, S. W. Kim, and Y. H. Bae, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **64**, 154 (2012).
4. A. S. Hoffman, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **64**, 18 (2012).
5. G. Deng, C. Tang, F. Li, H. Jiang, and Y. Chen, *Macromolecules*, **43**, 1191 (2010).
6. Y. J. Wang, X. N. Zhang, Y. Song, Y. Zhao, L. Chen, F. Su, L. Li, Z. L. Wu, and Q. Zheng, *Chem. Mater.*, **31**, 1430 (2019).
7. Y. Liang, J. Xue, B. Du, and J. Nie, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **11**, 5441 (2019).
8. R. Fredrick, A. Podder, A. Viswanathan, and S. Bhuniya, *J. Appl. Polym. Sci.*, **136**, 1 (2019).
9. H. Mao, G. Shan, Y. Bao, Z. L. Wu, and P. Pan, *Soft Matter*, **12**, 4628 (2016).
10. T. L. Sun, T. Kurokawa, S. Kuroda, A. Bin Ihsan, T. Akasaki, K. Sato, M. A. Haque, T. Nakajima, and J. P. Gong, *Nat. Mater.*, **12**, 932 (2013).
11. F. Luo, T. L. Sun, T. Nakajima, T. Kurokawa, Y. Zhao, K. Sato, A. Bin Ihsan, X. Li, H. Guo, and J. P. Gong, *Adv. Mater.*, **27**, 2722 (2015).
12. V. K. Rana, A. Tabet, J. A. Vigil, C. J. Balzer, A. Narkevicius, J. Finlay, C. Hallou, D. H. Rowitch, H. Bulstrode, and O. A. Scherman, *ACS Macro Lett.*, **8**, 1629 (2019).
13. Z. Deng, Y. Guo, X. Zhao, P. X. Ma, and B. Guo, *Chem. Mater.*, **30**, 1729 (2018).
14. C. Lang, J. A. LaNasa, N. Utomo, Y. Xu, M. J. Nelson, W. Song, M. A. Hickner, R. H. Colby, M. Kumar, and R. J. Hickey, *Nat. Commun.*, **10**, 1 (2019).
15. L. Mei, S. He, L. Zhang, K. Xu, and W. Zhong, *Org. Biomol. Chem.*, **17**, 939 (2019).
16. S. T. Zheng, H. H. Yin, Z. G. Ma, N. L. Sheng, T. G. Zhan, X. Y. Yan, J. Cui, L. J. Liu, and K. Da Zhang, *Chinese Chem. Lett.*, **30**, 707 (2019).
17. H. Shi., T. Qiu, H. D. Ou-Yang, H. Xu, Q. Lu, Y. Zheng, K. Liu, L. He, L. Guo, and X. Li, *J. Colloid Interface Sci.*, **545**, 220 (2019).
18. M. Onoda., T. Ueki, R. Tamate, M. Shibayama, and R. Yoshida, *Nat. Commun.*, **8**, 1 (2017).