

# 2차원 고분자 다가 스캐폴드를 이용한 질병 진단 및 치료

## 2D Polymer Nanomaterials as Multivalent Scaffolds for Pathogen Diagnosis and Therapeutics

윤재원 · 신동호 · 김재홍 | Jae Won Yun · Dongho Sin · Jae Hong Kim

Soft Hybrid Materials Research Center, Korea Institute of Science and Technology, 5, Hwarang-ro 14-gil, Seongbuk-gu, Seoul 02792, Korea  
E-mail: jaehongkim@kist.re.kr

### 1. 서론

2019년 발병한 급성 호흡기 전염병인 코로나 바이러스는 현재까지 전 세계적으로 수많은 인명 피해뿐만 아니라 경제적·사회적으로 부정적인 영향을 끼치고 있다. 과거부터 코로나와 같이 전 세계적 대유행을 유발한 질병들로는 흑사병, 천연두, 콜레라, 스페인 독감 그리고 신종플루 등이 존재하며, 이들의 출현 주기는 점차 짧아지고 있는 추세이다. 검출 기술 측면에서는 바이러스의 경우 분자진단법과 면역화학진단법이 개발되어 있지만 각각 검사 시간과 정확도가 트레이드오프 관계를 가지고 있다.<sup>1</sup> 질병 감염 시 치료법으로 고용량의 약물 분자들(예: 인플루엔자 바이러스 - 타미플루, 박테리아 - 항생제 등)이 지속적으로 사용되며, 이 방법은 약물 내성을 증가시키는 문제점을 보여준다.<sup>2,3</sup> 이런 이슈를 고려할 때 미래에 신종 질병을 일으킬 수 있는 병원체로부터 안전을 확보하기 위한 신속하고 정확한 질병 진단 및 효과적인 치료 기술 개발이 필요한 실정이다. 또한 전염성 병원체에 의한 질병뿐만 아니라 급격한 사회환경 및 기대수명 변화에 기인한 비만, 만성질환, 건강수명 감소 등의 질환이 꾸준히 증가하고 있으며, 이들과 연계된 바이오 마커들을 효과적으로 검출할 수 있는 진단 기술 개발을 통한 효과적인 헬스케어의 중요성이 주목받고 있다.

한편 다가 상호작용(multivalent interaction)은 다수의 리간드(ligand)와 복수의 수용체(receptor) 사이에서 동시에 발생하는 비공유 상호작용을 통하여 결합을 이루며, 세포 표층에서 일어나는 분자 인식 및 신호 전달 과정 등 자연계에서 널리 발견되는 메커니즘이다.<sup>4</sup> 개별 상호작용을 통한 결합은 친화도가 낮으며 해리 상수 범위가  $\mu\text{M}$ 에서  $\text{mM}$  농도 범위인 반면에, 다가 상호작용으로 결합력이 생성될 경우 친화도가 높을뿐만 아니라 타겟 물질에 대한 선택도도 높아진다. 질병의 병원체들인 바이러스, 박테리아, 균류들은 세포 표층에다가 상호작용으로 결합 후 세포 내로 침투하여 감염 과정을 시작한다.<sup>5,6</sup> 예를 들어 인플루엔자 바이러스는 이들 표면에

Author



윤재원

2019-현재 이화여자대학교  
화학·나노과학전공 (학사)  
2022-현재 한국과학기술연구원  
소프트융합소재연구센터 인턴



신동호

2013-2020 전북대학교 고분자나노공학과 (학사)  
2020-2022 전북대학교 나노융합공학과 (석사)  
2022-현재 한국과학기술연구원  
소프트융합소재연구센터 인턴



김재홍

2008 한국과학기술원 신소재공학과 (학사)  
2010 한국과학기술원 신소재공학과 (석사)  
2014 한국과학기술원 신소재공학과 (박사)  
2014-2018 Lawrence Berkeley National Laboratory, Molecular Foundry (Post-Doc.)  
2019-2021 LG화학 책임연구원  
2021-현재 한국과학기술연구원 소프트융합소재연구센터 선임연구원

존재하는 다수의 헤마글루티닌(hemagglutinin)이 세포 표층에 존재하는 복수의 글라이칸(glycan)의 시알릭 산(sialic acid)들과 다가 상호작용으로 흡착된 후 세포 내 이입되어 유전물질을 전달하게 됨으로써 질병을 유발한다. 이에 병원체와 다가 상호작용 메커니즘을 통하여 높은 결합력을 가지는 소재는 관련 질병 진단 및 치료로 효과적일 것이다.

병원체 표면에 3차원적으로 존재하는 다수의 수용체와 동시에 상호작용을 일으키기 위해서 소재는 유연성을 가지고 있어야 하며, 이런 관점에서 고분자는 유연성과 더불어 원하는 기능성 리간드를 주 사슬에 도입할 수 있다는 점에서 다가 스캐폴드를 위한 최적의 소재로 고려된다.<sup>7</sup> 고분자 기반 다수의 리간드를 가지는 0, 1, 2차원 소재들이 설계되어 병원체 표면과 다가 상호작용에 적용된 관련 연구들이 보고되었으며, 이 중 2차원 다가 스캐폴드는 높은 표면적으로 인해 0, 1차원 소재와 비교하여 입체 장애(steric hindrance) 없이 타겟 물질에 다가 결합할 수 있다고 알려져 있으며 병원체의 표면을 뒤덮음에 따라 병원체가 세포 표층에 흡착되는 것을 물리적으로 봉쇄함으로써 감염 대사 과정을 방지할 수 있다(그림 1). 예시로, 원자단위의 단층 무기 2차원 소재인 그래핀(graphene) 또는 전이금속 칼코게나이드(transition metal dichalcogenide, TMD)의 표면이 병원체와 다가 결합 가능한 고분자와 하이브리드 된 소재의 경우, 병원체 결합과 동시에 2차원 소재의 독특한 물리적·화학적 성질을 바탕으로 새로운 질병 치료 방법으로의 응용 가능성을 가지고 있다.

본 특집에서는 서열 정의 고분자의 자기조립 또는 기능성 2차원 소재(예: 그래핀, TMD)와 고분자의 하이브리드로 설계된 2차원 다가 스캐폴드들이 바이오센서, 항바이러스제 및 세균 검출·치료로 응용된 최근 연구 동향에 대해 알아보고, 향후 이를 기반으로 인간 삶의 질을 증진시킬 수 있는 미래 헬스케어 분야에 기여할 수 있는 연구 방향에 대해 논의하고자 한다.

## 2. 본론

### 2.1 펩티드 자기조립을 통한 2차원 다가 스캐폴드 및 인공항체·바이오센서의 응용

생체 고분자인 펩타이드(peptide)는 서열이 정의됨에 따라 사슬 내 및 사슬 간 비공유 상호작용을 통해 특이 구조를 가지는 단백질로 자기조립되며 이 구조에 기인한 기능을 수행한다. 그 중 분자 인식 역할을 하는 단백질인 항체는 지지체 끝에 위치한 루프 구조 및 이를 구성하는 아미노산들의 조합으로 결정되는 화학적 성질에 기인하여 타겟 물질에 대한 높은 결합력과 고선택성을 가지게 된다(그림 2a). Ronald N. Zuckermann 박사는 펩타이드 모사 및 서열 정의 고분자인 펩티드(peptoid)를 이용하여 자기조립 가능한 서열을 설계

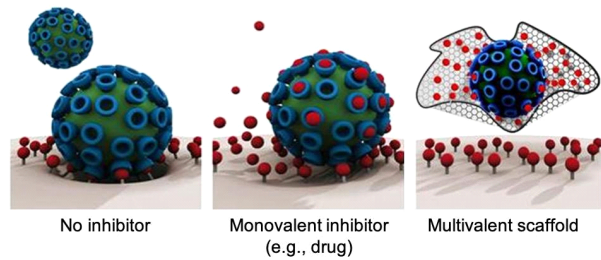


그림 1. 바이러스-세포 다가 결합 모식도 및 단일 또는 다가 결합 방법에 따른 바이러스 감염 방지 예시.<sup>7</sup>

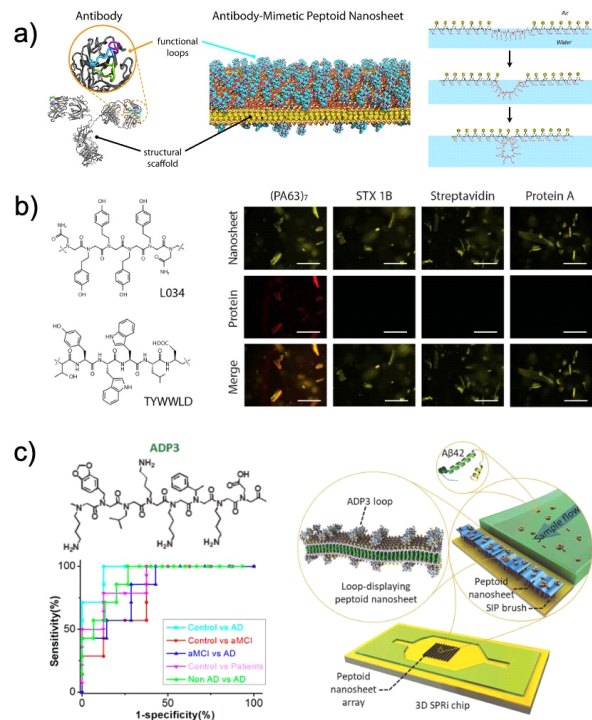


그림 2. (a) 항체의 구조를 모사한 루프가 기능화된 펩티드 나노시트 구조 및 물/공기 경계면에서의 자기조립 과정 모식도,<sup>8</sup> (b) 루프가 기능화된 펩티드 나노시트 기반 스크리닝 플랫폼을 이용한 탄저균과 선택적 결합력을 가지는 펩티드 서열(L034) 및 형광 현미경 사진,<sup>10</sup> (c) 알츠하이머 병 진단을 위한 Ab 바이오 마커 결합성을 가지는 펩티드 서열, 이를 루프 서열에 포함한 나노시트와 금기반 SPR 칩을 이용한 바이오센서 모식도 및 알츠하이머 환자와 일반인 ROC 분석 결과.<sup>15,16</sup>

함으로써 항체를 모사한 이차원 다가 스캐폴드 연구 결과들을 발표하였다.<sup>8-13</sup> 먼저 펩티드 화학 구조는 펩타이드와 비교하여 곁가지 사슬(side chain)이 탄소 원자가 아닌 질소 원자에 위치하며 다양한 아민 화합물을 단량체(monomer)로 활용한 고체상 중합법(solid-phase sub-monomer method)으로 원하는 서열 및 길이로 합성될 수 있다.<sup>14</sup> 펩티드 고분자간 비공유 결합성 상호작용을 통한 자발적 정렬이 가능하도록 설계된 서열 중 소수성을 가지는 벤젠 고리를 한쪽 표면에 포함하고 반대쪽 표면 절반은 아민기, 나머지는 카르복실기를 함유하고 있는 펩티드 사슬들은 물/공기 경계면에서 이들 간 소수성

및 이온결합을 통하여 세포막을 이루는 인지질 이중층과 유사한 구조를 가진 나노시트로 자발적 정렬을 이루게 된다.<sup>8</sup> 이 양친매성 펩티드 중간에 2차원 스캐폴드로 형성되는 과정에서 표면으로 돌출될 수 있는 서열을 삽입하면 항체 구조와 유사하게 다수의 루프 구조가 나노시트 표면에 기능화된다(그림 2a). 이 소재를 바탕으로 아미노산을 모사한 기능기를 가지는 아민 단량체들을 조합하여 다양한 루프 서열을 포함하는 펩티드를 합성하고, 이를 루프가 발현된 나노시트로 자기조립한 상태에서 탄저균에 대한 결합력을 다수의 대조군 단백질과 동시에 스크리닝하여 탄저균을 인식할 수 있는 펩티드 기반 인공 항체가 개발되었다(그림 2b).<sup>10</sup> 이 연구 결과에 의하면 탄저균을 선택적으로 인식하는 루프 서열이 발견되었을 뿐만 아니라 분자 동역학 시뮬레이션을 통하여 다수의 루프들이 나노 단위 수준에서 밀집함으로써 탄저균과 다가 상호작용을 발생시켜 결합 특이도가 증가하는 것을 확인하였다. 파지 디스플레이 방식으로 발견된 탄저균에 선택적 결합력을 가지는 단일 펩티드 리간드의  $K_D$  값이  $\mu M$  영역에서 측정된 것과 비교하여 펩티드 나노시트는 약 2 nM의 값으로 나타났다. 펩티드 나노시트의 루프 서열 조절과 더불어 루프 서열에 탄수화물을 클릭 화학을 통하여 도입하거나 자기조립시 지질 분자를 참여시켜 다가 상호작용이 가능한 나노시트로서 단백질 및 박테리아를 표면에서 도입된 기능기에 따라 선별적으로 인식할 수 있는 결과들도 보고되었다.<sup>9,11</sup> 따라서 펩티드 기반 2차원 다가 스캐폴드는 다가 상호작용을 통해 타겟 병원체를 효과적으로 인식할 수 있는 인공 항체들을 생산할 수 있는 플랫폼으로 응용될 수 있음을 보여주었다.

인공 항체로의 응용과 더불어 펩티드 나노시트를 비표지 바이오센싱 플랫폼과 하이브리드화하여 알츠하이머병 진단으로 응용한 연구들도 발표되었다.<sup>15-17</sup> 알츠하이머병은 신경

퇴행성 장애로 일반적으로 신경심리학적 검사 및 신경영상을 기반으로 증상이 발현된 후 진단이 가능하다. 하지만 Ab 단백질과 같은 바이오 마커 수준의 변화가 증상 출현에 앞서기 때문에 이를 정확하게 측정한다면 환자를 식별하고 질병 진행을 예측할 수 있다. 그림 2c의 펩티드 서열은 알츠하이머병의 바이오 마커인 Ab42와 특이적 결합력을 가지고 있다고 알려져 있다. 이를 루프 서열에 삽입한 펩티드 나노시트를 금 표면에 고정화한 이후 표면 플라즈몬 공명(surface plasmon resonance, SPR) 기작으로 알츠하이머 환자와 건강한 대조군의 혈청 및 혈장을 높은 민감도와 특이도로 유의하게 구별할 수 있음을 증명하였다(AUC: 0.8 ~ 0.96).<sup>16</sup> 요약하면 펩티드 자기조립 기반 2차원 다가 스캐폴드는 인공 항체로서 사용 가능하며 바이오센서로 적용되어 신뢰성 있는 질병 진단에 관한 연구들이 현재 진행중이다.

## 2.2 그래핀-고분자 2차원 다가 스캐폴드 및 항바이러스 제로의 응용

2차원 나노 소재 중 그래핀은 높은 표면적과 전기적 및 광열 특성으로 새로운 진단 및 치료 시스템 분야에서 많은 관심을 받고 있다. 생물의학 분야로 응용하기 위해서는 그래핀의 소수성과 수계 분산성을 해결할 필요성이 있고, 이와 관련하여 그래핀의 표면을 고분자를 이용해 개질하는 연구가 진행되어 왔다. 특히 고분자 구조에 따른 그래핀 기반 다가 스캐폴드 플랫폼 설계가 가능하다는 연구 결과들이 보고되고 있다. 그중 흥미로운 응용 연구는 그림 3a와 같이 생체 적합성을 가지는 폴리글리세롤과 알킬 아민을 그래핀 옥사이드(graphene oxide) 표면에 도입된 디클로로트리아진(dichlorotriazine)에 가교시켜 항바이러스로 응용하는 방법에 관한 연구이다. 본 개질 방법은 간단하게 상업적으로 풍부한

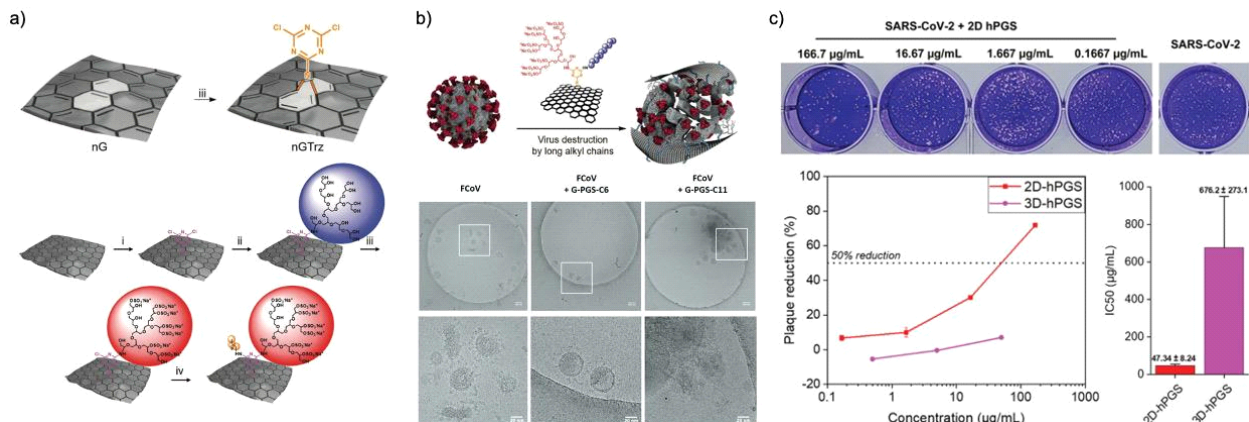


그림 3. (a) 2,4,6-Trichloro-1,3,5-triazine을 가교점으로 이용한 그래핀-고분자 다가 스캐폴드 합성 모식도,<sup>18</sup> (b) 그래핀-폴리글리세롤-아민알킬 스캐폴드를 이용한 코로나 바이러스 결합 및 파괴 모식도 및 TEM 사진,<sup>20</sup> (c) 2차원 스캐폴드와 3차원 스캐폴드를 이용한 코로나 바이러스 감염 방지 비교.<sup>20</sup>

2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine을 온화한 조건에서 nitrene cycloaddition 반응을 통하여 그래핀 물성을 유지하며 효과적으로 디클로로트리아진을 그래핀 표면에 도입한다.<sup>18</sup> 이후 트리아진의 염소 원자에 친핵 치환 반응을 통해 아민기를 가진 고분자를 도입할 수 있으며 최종적으로 고분자로 표면이 개질된 그래핀 하이브리드 소재를 합성할 수 있다.<sup>19</sup> 이 방법을 이용하여 바이러스의 양전하 표면과 결합성을 띠는 설페이트기를 다수 포함하는 생체적합성 고분자인 폴리글리세롤(polyglycerol)과 바이러스 표피를 파괴할 수 있는 기능을 가지는 알킬 사슬이 동시에 기능화된 그래핀-고분자 2차원 다가 스캐폴드가 항바이러스제로서 활용된 연구들이 보고되었다.<sup>20,21</sup> 최근 전 세계적 범유행을 일으킨 코로나 바이러스와 그림 3b와 같이 이온 결합을 기반으로 한 다가 상호작용으로 코로나 바이러스 외피를 물리적으로 둘러쌀 수 있고, 이때 다가 스캐폴드에 포함된 알킬 사슬 길이가 11개에서 가장 효과적으로 바이러스 구조가 파괴되는 것이 확인되었다(IC50 ~ 0.5 µg mL<sup>-1</sup>). 코로나 바이러스뿐만 아니라 헤르페스 바이러스에도 이온 및 소수 결합으로 다가 상호작용을 발생시켜 피코몰 농도 범위에서도 약 92 - 96% 정도의 감염 방지 효과가 나타났다. 개발된 소재와 동일하나 기하학적으로 다른 3차원 소재와 코로나 바이러스 감염 방지 정도를 비교하였을 경우, 2차원 소재가 IC50 비교를 통하여 보다 효과적으로 감염을 방지함이 확인되었으며 IC50 값보다 4배 높은 농도에서 세포에 무독성도 확인됨에 따라 항바이러스 소재의 사용 가능성을 보여주었다(그림 3c).<sup>20</sup> 또한 바이러스 표면을 파괴함에 따라서 감염성을 낮추는 기작 뿐만 아니라 단순하게 유연성을 가지는 2차원 소재인 그래핀-고분자 하이브리드가 바이러스 표면을 뒤덮음으로써 서론에서 기술한 것과 같이 바이러스 감염 경로를 물리적으로 차단함으로써 감염성을 낮추는 기작도 존재함이 증명되었다.<sup>22</sup>

종합적으로 그래핀-고분자 2차원 다가 스캐폴드 플랫폼을 이용한 연구들은 기존 바이러스 치료제들이 고용량으로 사용되는 것과 비교하여 물리적인 새로운 감염 방식을 통하여 저용량으로 항바이러스 효과를 나타내며 기존 치료제의 부작용을 최소화하며 새로운 바이러스 치료제로써 가능성을 보여주고 있다.

### 2.3 TMD-고분자 2차원 다가 스캐폴드 및 세균 검출 및 치료로의 응용

2차원 소재 중 그래핀과 더불어 전이금속 칼코게나이드 (transition metal dichalcogenide, TMD)는 독특한 물리, 화학, 광학적인 특성을 가지며 촉매, 바이오센서, 에너지 저장 및 변환과 같이 다양한 분야로 응용하는 연구가 진행되고 있다. 최근 TMD 중 형광 특성을 가지는 WS<sub>2</sub>와 MoSe<sub>2</sub> 나노시트에 생체 고분자 탄수화물인 덱스트란 유도체의 기능을 이용하여 식중독을 발생시키는 세균인 대장균·포도상구균과 다가 상호작용을 통하여 높은 결합 친화도를 가지며 선택적으로 인식하는 소재가 김종호 교수 연구팀에 의해 개발되었다.<sup>23-25</sup> 자세히 그림 4a와 같이 덱스트란에 카르복시메틸기 또는 아미노산을 도입하여 TMD 표면이 다수의 다양한 화학적 성질을 가지는 기능기들로 개질 될 수 있다. 이렇게 개질된 덱스트린-TMD 소재들 중 고유의 덱스트린과 카르복시메틸-덱스트린은 각각 대장균과 포도상구균에 선택적 결합력을 가지며 결합력도 약 29.8 그리고 88.7 nM 수준으로 자연계에 존재하는 항체와 같이 매우 높은 값을 보여주었다. TMD 표면을 박테리아와 결합력을 가지는 고분자로 개질하여 다가 결합성을 도입한 것과 더불어 WS<sub>2</sub>의 광학적 특성을 이용하여 박테리아가 결합되었을 때 Raman 신호가 발생하여 박테리아 검출이 가능함을 증명하였다. 동시에 MoSe<sub>2</sub> 나노시트는 808 nm 근적외선 조사 하에서 수분내에 70도 이상으로 온도가 증가

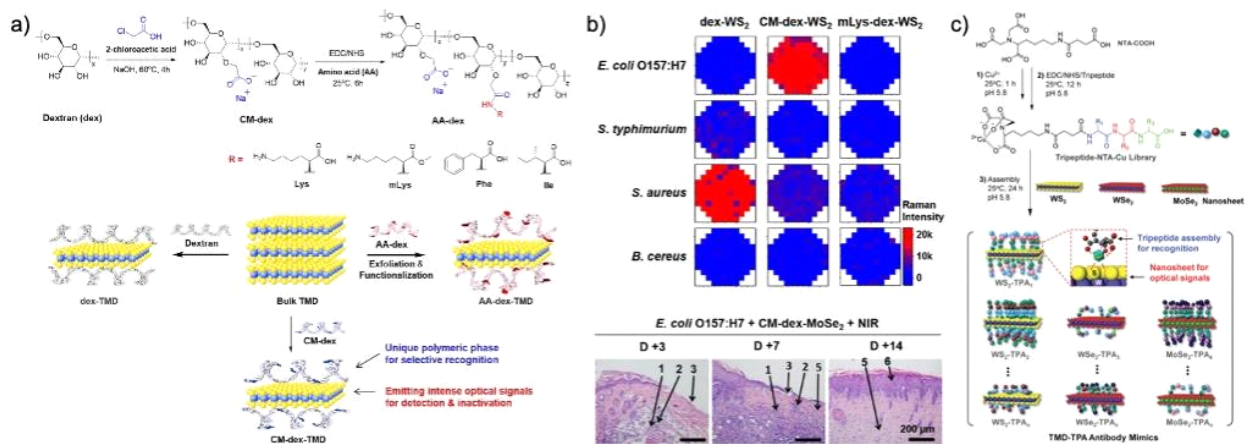


그림 4. (a) 덱스트린-TMD 하이브리드 방법,<sup>24</sup> (b) 덱스트린-TMD 2차원 다가 스캐폴드를 이용한 세균 검출 및 치료,<sup>24</sup> (c) 펩타이드-TMD 하이브리드 방법 모식도.<sup>25</sup>

하는 광열 특성을 가지고 있다. 다가 상호작용으로 텍스트린-MoSe<sub>2</sub>에 결합된 박테리아들은 상기 조건에서 완벽히 파괴됨을 확인하였다. 더 나아가 쥐의 등쪽의 피부를 절제한 상처에 세균을 감염시킨 후 개발된 텍스트린-TMD 소재를 적용하여 병원성 세균 치료를 진행한 결과 세균성 농양과 부종이 효과적으로 치료되었으며 세포도 부작용 없이 재생됨이 확인되었다(그림 4b). 텍스트린 기반 고분자를 이용한 TMD 표면 개질과 더불어 생체 고분자인 펩타이드의 말단에 NTA-Cu 기능기를 도입하여 TMD의 칼코겐과 배위 결합을 통하여 TMD-고분자 하이브리드 다가 결합 소재 구현도 가능하다(그림 4c). 이렇게 고안된 소재는 펩타이드 서열에 따라서 특이적으로 타겟 세균과 결합력을 가지며 상기 기술한 TMD 특성에 의한 검출 및 치료로도 성공적으로 적용되었다.

### 3. 결론

고분자 기반 2차원 다가 스캐폴드는 서열 정의 고분자의 설계를 통한 자기조립이나 기능성 나노시트 표면을 고분자로 개질하여 합성되어졌다. 이렇게 개발된 스캐폴드들은 다가 상호작용에 기인하여 타겟 병원체에 고감도·고선택성을 가지고 결합될 수 있으며 질병 진단 바이오센서로 제작되어졌다. 질병 치료로의 응용에 있어서 본 특집에서 살펴본 연구들은 2차원 소재의 넓은 표면적·유연성 그리고 개발된 소재의 다가 결합성이 시너지 효과를 일으켜 병원체를 물리적으로 둘러싸며 따라 감염을 방지할 수 있었다. 뿐만 아니라 광열 특성을 가진 2차원 소재와 하이브리드화 될 경우 물리적 감염 방지와 더불어 병원체를 물리적으로 파괴함으로써 치료가 가능성도 확인할 수 있었다.

질병 진단 관점에서 고분자 기반 2차원 다가 스캐폴드는 서론에서 언급한 분자진단법과 면역화학진단법 각각의 단점인 느린 검출 시간 및 낮은 민감도를 동시에 다가 상호 작용 메커니즘을 바탕으로 극복할 수 있는 대안으로 고려될 수 있다. 또한 내화학적 안정성을 가지는 합성 고분자를 기반한 바이오센서를 제작한다면 극심한 환경 조건에 제약 없이 다양한 현장에서 병원체를 검출할 수 있다는 장점을 가지고 있다. 예를 들어 펩타이드 연구에서 살펴본 탄저균과 같은 생화학 무기와 연관된 병원체 검출은 일반적으로 병원과 같은 온화한 조건에서의 검출이 아닌 전장에서 검출되어야 하는 제약 조건이 존재하므로 기존의 진단법보다 이점을 가지고 바이오센서로 사용 가능할 것이다. 그럼에도 불구하고 고분자 2차원 다가 스캐폴드는 비표지 센싱 플랫폼과 결합되어야 하며 이에 따라 신호의 민감도가 정해질 것이므로 정교한 제작 설계가 필요할 것이다.

질병 치료로 응용함에 있어서 기존 바이러스나 박테리아 치료 약물과 비교하여 고분자 기반 2차원 다가 스캐폴드는

물리적으로 감염을 방지하는 메커니즘에 따라 지속적 사용에도 약물 내성을 감소시킬 수 있는 장점을 가진다. 더불어 2차원 기능성 소재들과 고분자의 하이브리드를 통한 합성 방법을 통하여 단순 감염 방지뿐만 아니라 병원체를 파괴시켜 치료하는 방법으로 확장되어질 수 있다. 그럼에도 불구하고 현재 연구는 인체 내에 적용되었을 때 잔류하게 된 소재의 생체적합성 및 생분해성 등에 대한 연구 결과들이 확보되지 않았다. 뿐만 아니라 현재의 치료제의 경우 정확한 투약 농도 조절이 손쉽게 가능하지만 나노 소재의 경우 크기가 균일하지 않음으로 투약 농도 조절의 어려움이 존재한다. 따라서 향후 고분자 기반 2차원 다가 결합 스캐폴드를 이용한 질병 치료에 관한 연구에 있어서 기술된 이슈를 고려하여 소재를 디자인 하고 기초 연구 결과 확보해야 할 것이며, 이를 바탕으로 임상 실험으로 확장되어 실제 질병 치료로의 가능성을 타진해 보아야 할 것이다.

결론적으로 본 특집에서 살펴본 고분자 기반 2차원 다가 스캐폴드는 소재의 설계 및 합성 연구에서 나아가 소자 제작 및 바이오 분야와의 융합연구를 통하여 보다 실질적인 연구가 진행되어야 할 것이며, 이를 통하여 향후 새로운 개념의 질병 진단·감염 방지 및 치료법으로 미래 사회의 인류 건강 증진에 기여하기를 기대한다.

### 참고문헌

1. M. Xu, D. Wang, H. Wang, X. Zhang, T. Liang, J. Dai, M. Li, J. Zhang, K. Zhang, D. Xu, and X. Yu, *Clin. Transl. Med.*, **10**, e158 (2020).
2. A. Moscona, *Annu. Rev. Med.*, **59**, 397 (2008)
3. P. Schirmer and M. Holodniy, *Expert Opin. Drug Saf.*, **8**, 357 (2009).
4. S. R. S. Ting, G. Chen, and M. H. Stenzel, *Polym. Chem.*, **1**, 1392 (2010).
5. D. Bhella, *Philos. Trans. R. Soc.*, **370**, 20140035 (2015).
6. J. Grove and M. Marsh, *J. Cell Biol.*, **195**, 1071 (2011).
7. S. Bhatia, L. C. Camacho, and R. Haag, *J. Am. Chem. Soc.*, **138**, 8654 (2016).
8. G. K. Olivier, A. Cho, B. Sani, M. D. Connolly, H. Tran, and R. N. Zuckermann, *ACS Nano*, **7**, 9276 (2013).
9. A. Battigelli, J. H. Kim, D. C. Dehigaspitiya, C. Proulx, E. J. Robertson, D. J. Murray, B. Rad, K. Kirshenbaum, and R. N. Zuckermann, *ACS Nano*, **12**, 2455 (2018).
10. J. H. Kim, S. C. Kim, M. A. Kline, E. M. Grzincic, B. W. Tresca, J. Cardiel, M. Karbaschi, D. C. Dehigaspitiya, Y. Chen, V. Udumula, T. Jian, D. J. Murray, L. Yun, M. D. Connolly, J. Liu, G. Ren, C.-L. Chen, K. Kirshenbaum, and A. R. Abate, *ACS Nano*, **14**, 185 (2020).
11. J. H. Kim, E. M. Grzincic, L. Yun, R. K. Spencer, M. A. Kline, and R. N. Zuckermann, *Soft Matter*, **16**, 907 (2020).

12. D. J. Murray, J. H. Kim, E. M. Grzincic, S. C. Kim, A. R. Abate, and R. N. Zuckermann, *Langmuir*, **35**, 13671 (2019).
13. L. Chio, J. T. D. Bonis-O' Donnell, M. A. Kline, J. H. Kim, I. R. McFarlane, R. N. Zuckermann, and M. P. Landry, *Nano Lett.*, **19**, 7563 (2019).
14. J. Sun and R. N. Zuckermann, *ACS Nano*, **7**, 4715 (2013).
15. L. Zhu, Z. Zhao, P. Cheng, Z. He, Z. Cheng, J. Peng, H. Wang, C. Wang, Y. Yang, and Z. Hu, *Adv. Mater.*, **29**, 1700057 (2017).
16. H. Gao, M. Liu, Z. Zhao, C. Yang, L. Zhu, Y. Cai, Y. Yang, and Z. Hu, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **12**, 9693 (2020).
17. H. Gao, J. Wang, J. Liu, S. Ye, X. Meng, S. Song, C. Wang, X. Yu, L. Zhu, H. Wang, S. Lei, and Y. Yang, *ACS Chem Neurosci*, **12**, 4257 (2021).
18. G. Guday, I. S. Donskyi, M. F. Gholalmi, G. Algara-Siller, F. Witte, A. Lippitz, W. E. S. Unger, B. Paulus, J. P. Rabe, M. Adeli, and R. Haag, *Small*, **15**, 1805430 (2019).
19. A. Faghani, I. S. Donskyi, M. F. Gholami, B. Ziem, A. Lippitz, W. E. S. Unger, C. Böttcher, J. P. Rabe, R. Haag, and M. Adeli, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **56**, 2675 (2017).
20. I. S. Donskyi, C. Nie, K. Ludwig, J. Trimpert, R. Ahmed, E. Quaas, K. Achazi, J. Radnik, M. Adeli, R. Haag, and K. Osterrieder, *Small*, **17**, 2007091 (2021).
21. I. S. Donskyi, W. Azab, J. L. Cuellar-Camacho, G. Guday, A. Lippitz, W. E. S. Unger, K. Osterrieder, M. Adeli, and R. Haag, *Nanoscale*, **11**, 15804 (2019).
22. S. Bhatia, I. S. Donskyi, S. Block, C. Nie, A. Burdinski, D. Lauster, J. Radnik, A. Hermann, R. Haag, K. Ludwig, and M. Adeli, *Adv. Mater. Interfaces*, **8**, 2100285 (2021).
23. T. W. Kang, J. Han, S. Lee, I.-J. Hwang, S.-J. Jeon, J.-M. Ju, M.-J. Kim, J.-K. Yang, B. Jun, C.H. Lee, S.U. Lee, and J.-H. Kim, *Nat. Commun.*, **9**, 2549 (2018).
24. S. Lee, T. W. Kang, I.-J. Hwang, H.-I. Kim, S.-J. Jeon, D. Yim, C. Choi, W. Son, H. Kim, C.-S. Yang, H. Lee, and J.-H. Kim, *J. Am. Chem. Soc.*, **143**, 14635 (2021).
25. T. W. Kang, I.-J. Hwang, S. Lee, S.-J. Jeon, C. Choi, J. Han, Y. So, W. Son, H. Kim, C.-S. Yang, J.-H. Park, H. Lee, and J.-H. Kim, *Adv. Mater.*, **33**, 2101376 (2021).