

자극감응형 고분자의 합성 및 응용

강윤미 · 김이슬 · 이상호 · 손진수 · 이 봉 · 김재호 · 김문석

1. 서론

고분자 수화젤은 수소결합, 공유결합, Van der Waals 결합 또는 물리적 결합 등에 의해 가교된 친수성 고분자로서, 수화젤의 대표적인 특성은 수용액 상에서 물에 팽윤할 수 있는 친수적인 3차원 고분자 네트워크 구조를 가짐으로써 많은 양의 물을 함유할 수 있다는 것이다. 또한, 수화젤은 생체적합성이 높은 물질로 다량의 물을 흡수한 상태에서는 생체의 조직과 유사한 거동을 보인다.¹

수화젤은 고체와 액체의 중간물질로서 온도, pH, 전기, 응력, 압

력, 이온강도, 소리 및 용매조성 등의 외부자극을 받음으로써 가역적 혹은 비가역적으로 수화젤 내부에서 네트워크의 구조적 변화를 일으킬 수 있는데 이러한 수화젤을 자극 감응형 수화젤이라고 한다.^{2,3} 이러한 자극 감응형 수화젤의 개발은 우수한 생체적합성과 외부 환경에 대한 감응성 등의 특징 때문에 약물의 부작용을 최소화할 수 있고, 고효율 및 서방형 약물 전달 시스템으로 응용이 가능하여 현재까지도 다양한 연구가 진행되고 있다.⁴ 본 고에서는 자극 감응형 고분자 재료의 합성과 응용에 대한 최근 동향에 대해 기술하고자 한다.

강윤미

2005~2009 부경대학교 고분자공학과(학사)
2009~현재 아주대학교 분자과학기술과(석사)

김이슬

2005~2009 부경대학교 고분자공학과(학사)
2009~현재 아주대학교 분자과학기술과(석사)

이상호

2001~2009 부경대학교 고분자공학과(학사)
2009~현재 아주대학교 분자과학기술과(석사)

손진수

2002~현재 부경대학교 고분자공학과(학사)

이 봉

1979~1982 인하대학교 고분자공학과(학사)
1982~1989 인하대학교 고분자공학과(석사)
1989~1992 동경공업대학 전자화학과(석사)
1992~1995 동경공업대학 전자화학과(박사)
1992~1995 일본 가와부라이화학연구소, 연구원
1995~현재 부경대학교 응용화학공학부, 교수

김재호

1978~1982 아주대학교 화학공학과(학사)
1984~1989 University of Nebraska-Lincoln(박사)
1989~1990 Ames Lab-USDOE(Post Doc)
1992~1994 Ames Lab-USDOE, 선임연구원
1993~1994 Univ. of Nebraska-Lincoln Biotechnology center, 교환연구원
1999~2000 Univ. of Wisconsin, 교환교수
1994~현재 아주대학교 분자과학기술과, 교수

김문석

1986~1990 인하대학교 고분자공학과(학사)
1990~1995 삼성화학케인트(주) 연구원
1996~1998 인하대학교 고분자공학과(학사)
1998~2001 동경공업대학 전자화학과(박사)
2001~2002 University of Massachusetts Lowell(Post Doc)
2002~2003 University of Pennsylvania(Post Doc)
2003~2009 한국화학연구원 나노바이오융합센터, 책임연구원
2009~현재 아주대학교 분자과학기술과, 조교수

강윤미



김이슬



이상호



손진수



이 봉



김재호



김문석



Synthetic and Application of Stimuli-sensitive Polymer

아주대학교 분자과학기술학과(Yun Mi Kang, E Sle Kim, Sang Hyo Lee, Jin Soo Son, Jae Ho Kim, and Moon Suk Kim, Department of Molecular Science and Technology, Ajou University, Suwon 443-759, Korea)

e-mail: moonskim@ajou.ac.kr

부경대학교 고분자공학과(Jin Soo Son and Bong Lee, Department of Polymer Engineering, Pukyong University, Busan 608-739, Korea)

2. 자극 감응형 고분자

자극 감응형 수화젤은 수화젤 외부 환경의 변화에 따라 수화젤의 구조가 가역적 혹은 비가역적으로 변화하며 단지 수분 이내에 가역적 부피변화 도는 졸-겔 변화를 일으킬 수 있다(그림 1).⁵ 이러한 자극 감응형 수화젤의 외부 자극원은 크게 물리적 자극원과 화학적 자극원으로 구분할 수 있으며(표 1(a)), 약물 전달로서의 응용이 가능한 자극 감응형 수화젤의 종류도 다양하다(표 1(b)).⁶ 이러한 자극원을 이용한 자

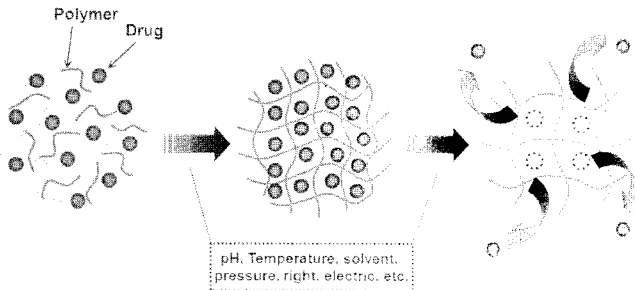


그림 1. Drug release behavior of stimuli-sensitive hydrogels.

표 1. Classification of Stimuli-Sensitive Polymers

(a) Stimulation Type

Type	Example
Chemical sensitive	pH, ionic strength, solvent, specific molecular
Physical sensitive	temperature, electric, light, sound, pressure, magnetic force

(b) Stimuli-sensitive Hydrogel as Drug Carriers

Classification	Polymer	Drug
Magnetic	Ethylene-co-vinyl acetate	Insulin
Ultrasonic radiation	Ethylene-co-vinyl acetate	Zinc bovine insulin, insulin
	Ethylene-co-vinyl alcohol	
Electric field	Poly(2-hydroxyethyl methacrylate)	Propranolol hydrochloride
Glucose	Ethylene-co-vinyl acetate	Insulin
Morphine	Methyl vinyl ether-co-maleic anhydride	Naltrexone
Antibody	Poly(ethylene-co-vinyl acetate)	Naltrexone, Ethinyl estradiol
pH	Chitosan-poly(ethylene oxide)	Amoxicillin, metronidazole
	Poly(acrylic acid)-PEO	Salicyamide, Hydrochloride, nicotinamide
	Gelatin-PEO	Riboflavin
	Poly(2-hydroxyethyl methacrylate)	Salicylic acid
	Poly(acrylamide-co-maleic acid)	Terbinafine Hydrochloride
Temperature	Poly(N-isopropyl acrylamide)	Heparin
pH and temperature	Poly(N-isopropyl acrylamide-co-butylmethacrylate-co-acrylic acid)	Calcitonin
Urea	Methyl vinyl ether-co-maleic anhydride	Hydrocortisone

극 감응형 수화젤의 개발은 약물의 부작용을 최소화할 수 있는 고효율 및 서방형 약물전달시스템에 응용 가능할 것으로 전망된다. 왜냐하면 체내의 호르몬 분비의 기전을 닮은 약물전달시스템의 개발에서 필요에 따라 약물을 인체 내로 전달함으로써 생리적인 조건과 일치하여야 하는데, 자극 감응형 수화젤의 경우 생리적인 조건을 감지하여 필요에 따라 적절히 약물을 방출할 수 있기 때문이다.⁷⁻⁹

2.1 고분자 블렌드

친수성과 소수성 부분으로 구성되어 있는 고분자 블렌드는 대부분 상분리된 구조를 가지고 있다. 고분자 블렌드는 일반적인 고분자와는 달리 최종 혼합물에서도 각각의 특성이 그대로 보존되며, 새로운 고분자 재료를 저렴하고 편리한 방법으로 얻을 수 있으며, 또한 디바이스의 제조, 디바이스 조절(수화, 분해, 기계적 강도 등) 및 약물의 함입이 간단하게 제조된다.^{10,11}

2.2 공중합 복합체(Interpolymer Complex)

공중합 복합체는 비공유 결합에 의해 물에 녹지 않는 거대분자 구조를 가지고 있으며 이 복합체는 각각의 다른 사슬에서 반복단위의 결합 또는 같은 사슬 내에서 분리되어있는 각 분체의 결합에 의해 형성되어 있다.^{12,13} 이 고분자 복합체는 스테레오 복합체, 고분자 전해질 복합체, 그리고 수소결합 복합체로 분류되어 있다. 이 중 가장 널리 알려진 고분자 복합체 중 하나는 poly(methacrylic acid) (PMAA)와 poly(ethylene glycol) (PEG)의 결합이다. PMAA의 카르복실 양이온과 PEG의 에테르기 사이의 수소결합에 의해 복합체가 생성되는 것이다. 이들 복합체는 주위의 pH에 민감하게 반응하고, 충분히 낮은 pH를 가지는 용액에서 PMAA의 카르복실산에 의해 수소이온을 다량 생성하게 된다.^{14,15} Poly(acrylic acid) (PAA), PMAA와 같은 고분자 약산과 poly(ethylene oxide) (PEO), poly(acrylamide) (PAAm), poly(vinyl ester) 등과 같은 양성자 공여 고분자간의 수소 결합된 공중합 복합체의 형성이 가능하다. 일반적으로 상보적인 고분자들이 혼합되어 있는 수용액 상에서 카르복시기 그룹과 양성자 공여 그룹간 수소결합이 발생하기 때문에 이에 의해 pH 범위가 좁은 공중합 복합체의 형성이 가능하게 된다. 이들 복합체는 pH가 4.5~5.5 이상일 때는 해리되는 반면, pH 3~4 이하에서는 복합체의 형성이 촉진되게 된다. pH 변화로 인하여 극성 변화가 일어나면 팽윤에 의해 복합체의 공간 사이로 용해되어 있는 용질이 투과되고 수축에 의해 용질이 투과되지 않는다는 점에서 새로운 약물전달 시스템으로 이용되고 있다.¹⁶⁻¹⁸

2.3 블록 공중합체

2.3.1 일반적인 블록 공중합체

지난 12년간 블록 공중합체는 광범위하게 연구되어 왔다. 일반적으로 화학적으로 결합된 친수성 부분과 소수성 세그먼트를 포함하는 양쪽성 블록 공중합체는 다양한 형태학적인 특성을 제공한다.¹⁹ 서로 반대의 전하를 가지고 있는 최소한 두 개의 블록 내에서 양성이온을 가지는 고분자 또는 양쪽성 전해질은 단백질 약물 전달을 위한 합성기 구조로서 이용되고 있으며, 블록 공중합체의 새로운 분류방법으로 제시되고 있다. 또한, 기존의 AB-, ABA-와 같은 형태의 블록 공중합체와 ABC 삼블록 공중합체의 특성 연구도 활발히 진행되고 있다.²⁰⁻²³

친수성과 소수성 부분으로 이루어진 양쪽성 블록 공중합체는 고분자의 소수성 부분이 결합되어 고분자 마이셀 또는 수화젤과 같은 유기구조를 형성할 수 있는 자기회합 능력을 가지고 있다. 양쪽성 블록 공중합체는 일반적으로 마이셀이나 층상구조 등을 형성한다. 물리적으로 가교된 수화젤은 일반적으로 다중블록 공중합체로부터 얻어진다.²⁴ 이

러한 고분자들은 수용성 고분자의 주사슬에 친수성과 소수성 부분으로 이루어진 블록 공중합체 등이다. 이들을 수용액에 현탁시키게 되면 마이셀을 형성하게 되고 현탁된 고분자의 양을 증가시키거나 온도를 올리게 되면 거대구조를 이루면서 겔이 형성된다(그림 2).²⁵ 예를 들면, poly(ethylene glycol)-poly(L-lactic acid)-poly(ethylene glycol) (PEG-PLLA-PEG)와 같은 삼중 공중합체와 PEG-PLLA와 같은 블록 공중합체는 PEG 블록의 길이가 일정할 때, PLLA 블록의 길이의 영향에 따라 온도가 변함으로써 졸-겔 상전이를 나타낸다. 이와 같은 시스템은 친수성 또는 소수성 약물의 방출 거동을 확인할 수 있으며, 친수성 약물의 방출은 2주간 지속된 반면, 소수성 약물은 약 두 달 이상 지속된 것으로 나타났다. 이러한 이유는 소수성 고분자인 PLLA 블록 결합에 의해 고분자 매트릭스의 분해가 천천히 진행되기 때문이다.²⁶

2.3.2 원자 전달 라디칼 중합(ATRP)을 이용한 합성법

원자 전달 라디칼 중합법(atom transfer radical polymerization)은 안정한 상태의 라디칼을 짝으로 가지고 있는 평형상태를 이용한 것으로, 기본적으로 라디칼의 농도를 낮게 유지하는 것이 핵심적인 요소이다. 원자 전달 라디칼 중합법은 매개체로서 전이금속을 이용하여 할로젠 원소를 전달하는 방법이다. 그림 3에 나타나 있듯이 원자 전달 라디칼 중합은 R-X(X=halogen)와 같은 alkyl halide를 개시제로 사용하고, M_1^n-Y 등과 같은 전이금속을 할로젠 원자의 촉매로 사용하여 성장하는 고분자 사슬과 전이금속 사이에서 할로젠 원자의 상호이동을 통하여 중합을 진행시키는 방법이다. 즉, 원자 전달 라디칼 중합은 alkyl halide(R-X)와 M_1^n 사이에 가역적 산화 반응에 의해 이루어진다.²⁷

Poly(ethylene glycol) (PEG)와 *t*-butylmethacrylate (tBMA), ethyl acrylate (EA) 또는 *n*-butylacrylate (nBA) 등의 pH 감응 이중 공중합체가 원자 전달 라디칼 중합법에 의해 합성됨으로써 약물 전달 시스템으로 응용될 수 있다. 예를 들면, 난용성 약물 항체 호르몬이 투석 혹은 친수성기체(Oil-in-Water, O/W)에 의해 결합되는 에멀전 형성 방법이 있다. 방출매개질의 pH가 1.2에서 7.2로 증가하면 초분자적인 조립으로부터의 난용성 약물 항체 호르몬의 방출

이 급격히 증가하는 결과를 얻을 수 있다. 이러한 결과는 고농도의 약물 합입과 pH 의존성 방출 활동을 가지는 초분자적인 자기회합을 이용함으로써 소수성 약물의 경구투여 등 생물학적 이용가능성을 잠재적으로 강화시킬 수 있다.²⁸

3. 자극감응형 고분자의 약물전달체로의 응용

3.1 온도 감응형 방출 시스템

지난 10여 년 간, 온도 감응형 고분자에 대해 광범위하게 연구되어 왔다. 많은 고분자들은 수용액 상에서 저임계 용액온도(LCST)가 나타난다. 온도에 의해 민감한 반응을 보이는 고분자 중에서 작용그룹에 따른 예를 표 2에 나타내었다. 이와 같이 물에 가용성 또는 비가용성인 고분자에서 나타나는 일반적인 성질은 친수성과 소수성이 균형을 이루고 있다. 온도에 의해 상분리 현상이 일어나는 중요한 메커니즘은 소수성기에 결합되어 있는 물이 방출되어 나타난다.²⁹

온도 감응성 고분자는 온도의 변화에 민감하게 반응하는 성질을 가지고 있기 때문에 약물 전달 시스템에 있어서 매우 중요한 고분자이다. 이러한 온도 감응성 고분자를 처음으로 발표한 연구자는 Heskin과 Geillet으로,³⁰ 그 예로는 poly(*N*-isopropylacrylamide) (poly(NIPAAm))이 있으며 그 응용 범위가 다양하기 때문에 많은 연구자들이 온도 감응성 고분자에 대한 연구를 활발하게 진행중이다. 대표적인 온도 감응성 고분자인 poly(NIPAAm)은 30~35 °C 정도의 체온 부근에서 소수성 상호작용에 의해 저임계 용액온도를 나타내 고분자가 침전되고, 그 이하의 온도에서는 투명한 수용액으로 변한다. 일반적으로 poly(NIPAAm)을 이용하여 약물 전달로서의 응용이 가능하다. 약물을 함유하고 있는 poly(NIPAAm) 수화젤은 저임계 용액 온도 이하에서는 팽윤되지만, 저임계 용액 온도 이상에서는 겔이 응축되는 현상을 보이고 초기에 빠른 방출이 일어난다. 또한, *N*-butylmethacrylate (BMA)와 NIPAAm의 공중합체는 저임계 용액 온도 이상으로 온도가 상승하게 되면 응축으로 인해 조밀한 표현을 보이며, 이것은 용질의 방출을 멈추게 하고 매트릭스나 막을 통한 약물의 확산 및 방출을 막는다.³¹

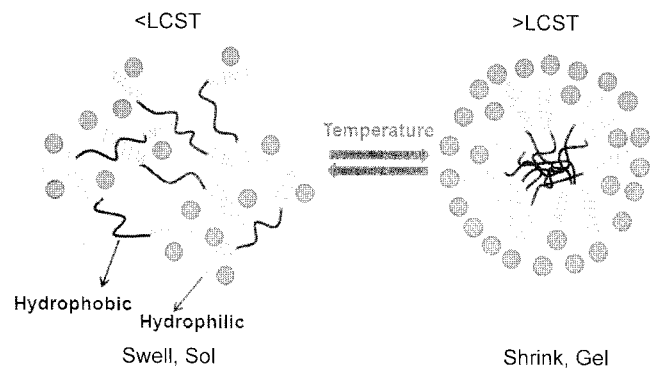


그림 2. Schematic image for temperature responsibility of stimuli-sensitive hydrogels.

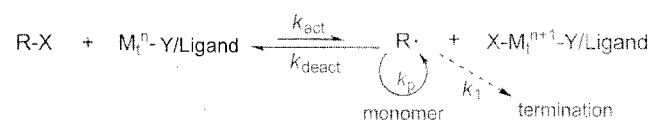


그림 3. General scheme of atom transfer radical polymerization.

표 2. Stimuli-Sensitive Polymers with Specific Functional Groups

Functional Group	Polymer
Ester Group	Poly(ethylene oxide) (PEO)
	Poly(EO-propylene oxide) random copolymer
	PEO-PPO-PEO triblock surfactants
	Alkyl-PEO block surfactant
	Poly(vinyl methyl ether)
Alcohol Group	1-Hydroxypropyl acrylate
	1-Hydroxypropyl methylcellulose
	1-Hydroxypropyl cellulose
	Hydroxyethyl cellulose
	Methylcellulose
	Poly(vinyl alcohol) derivatives
Amide Group	Poly(<i>N</i> -substituted acrylamide)
	Poly(<i>N</i> -acryloyl pyrrolidine)
	Poly(<i>N</i> -acryloyl piperidine)
	Poly(acryl- <i>L</i> -amino acid amides)
	Poly(ethyl oxazoline)

또 다른 예로서, 합성 단백질에 온도 감응성 고분자를 결합시킴으로써 단백질-리간드 인식을 조절하게 하는 방법이 있다. Poly(NIPAAm)이 streptavidine의 변이된 부위에 그래프트되어 있다면, 바이오딘이 단백질에 정상적으로 결합할 수 있는 온도는 32 °C 이하이지만, 32 °C 이상에서는 고분자가 수축되어 결합 부위를 막게 된다. 이는 유전 공학적으로 합성된 단백질에 상전이 고분자의 특이적 성질을 가지는 물질과 결합시킴으로써 생체분자 인식의 과정을 민감하게 조절할 수 있게 한다.³²

3.2 대사물질 자극 감응 고분자 시스템

최근에는 시약이나 신체의 효소에 반응하여 약물의 방출을 조절할 수 있는 기구에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. 정상상태에서 수화젤의 구조는 방출되는 약물을 억제할 수 있고, 시약이나 효소 반응에 의해 고분자 사슬의 일부가 가수분해되면서 다공의 증가로 인해 약물 방출 속도를 조절할 수 있다.

최초의 연구는 Horbett와 Ratner에³³ 의해 진행되었으며, di-methylamino ethyl methacrylate (DMAEMA)와 tetraethylene glycol dimethacrylate (TGD)로 중합된 가교고분자 내에 글루코산 산화제(GOD)를 고정시켜 제조하였다. 외부에 글루코오스가 없을 때 이민 그룹은 양이온을 띠지 않고 고분자 막 역시 팽윤이 되지 않아 인슐린의 확산이 불가능하지만 글루코오스가 막 안으로 확산되면 글루코오스 산화제와 반응하여 글루코오스 산을 만드는 것을 적절히 이용하여 속도를 제어하는 기구로 응용될 수 있다.

Okano³⁴ 그룹에서는 글루코오스에 민감한 인슐린의 방출 시스템을 줄-겔 상 전이를 이용한 연구를 발표하였다. 글루코오스를 감지할 수 있는 성질을 가지는 페닐 보론산(phenylboronic acid)은 수용성 고분자 사슬과 공유결합되어 있다. 붕산염은 diol 단위가 포함된 분자와 공유결합을 형성할 수 있으며, 결합이 형성되기 위해서는 수산화기가 동일한 평면상에 존재하는 구조를 가지고 있어야 한다. 글루코오스를 포함한 대부분의 고리형 탄화수소는 구조상으로는 cis-diol 거동을 나타내고 있으므로 이들은 상대적으로 붕산염과 강하게 결합하게 된다. 예를 들어, *N*-vinyl-2-pyrrolidone과 *m*-aminophenylboronic acid(고분자A)와 poly(vinyl alcohol)(고분자B)을 제조하고 이들 두 고분자 사이에서 글루코오스가 반응하게 되면서 다른 형태의 결합이 형성된다(그림 4).³⁵ 이 고분자 결합은 글루코오스의 함

량에 따라 주기적으로 변화함으로써 인슐린의 방출을 시도할 수 있다.

3.3 전기자극형 조절 시스템

전기자극형 수화젤은 전기장에 의해 팽윤과 수축이 가능한데, 이는 전류가 수화젤의 감응을 유발할 수 있는 외부자극으로 사용되기 때문이다. 수화젤의 한 쪽에서는 팽윤을, 다른 한 쪽에서는 수축을 보이며 결과적으로 굽힘 거동이 가능한 수화젤을 만든다. 이렇게 제조된 수화젤은 팽윤, 수축, 굽힘 등에 의한 다양한 형태의 변화가 가능하다. 예를 들면, 전극을 이용하여 전위차를 사용하게 될 경우, 가수분해가 가능한 PAAm 수화젤에 음극과 양극의 전극과 접촉시키게 되는데, 이때 겔 내부의 전위차가 발생하게 되어 수화젤의 부피가 변하게 된다.³⁶ 또한, 전기자극형 수화젤은 전해질의 농도에 의존하게 되는데, 전해질 용액상에서 PAA 수화젤에 전기적 자극을 가할 경우에 발생하는 양이온이 수화젤로부터 양극으로 이동함으로써 수화젤의 수축이 일어나는 반면, 전해질의 농도가 전해질수록 양극으로의 이동보다 더 많은 양이 수화젤로 이동하게 되고 따라서 음극에서는 수화젤의 팽윤이 발생하게 되어 결과적으로는 굽힘 거동이 가능한 수화젤이 형성되게 된다. 또한, poly(2-acrylamido-2-methylpropane sulfonic acid-co-*n*-butylmethacrylate)은 edrophoniumchloride와 hydrocortisone의 방출, poly(dimethyl amino acrylamide) (PDAPA)와 poly(ethylene oxasolin) (PEOx)-PMA은 인슐린의 방출, sodium alginate와 PAA는 hydrocortisone의 방출 등에 관한 연구는 전기적 자극에 의한 방출 거동을 가지는 수화젤로서의 성공가능성을 보여주었다.³⁷

3.4 pH 감응형 방출 시스템

pH 감응형 수화젤은 주위의 pH 변화에 따라 수화젤의 구조적 변화에 의한 팽윤현상이 일어남으로써 약물의 방출을 조절할 수 있다. 일반적으로, 약물을 보호하기 위해서는 고분자 망상구조의 팽윤도를 낮게 유지하여 수화젤 내부의 약물을 주변 환경으로부터 보호하고, 약물의 방출이 요구되는 환경에서는 높은 팽윤도를 바탕으로 약물의 방출이 빨라지게 유도함으로써 약물의 효과를 극대화시킬 수 있게 된다. 예를 들면, poly(methacrylic acid) (PMAA) 수화젤의 경우 이온성 작용기로 중성화된 카르복시기 그룹(-COOH)을 갖는데, 주변의 pH가 수화젤의 pKa인 4.66보다 낮을 경우 그룹 간의 수소결합이 유지되지만 주변의 pH가 수화젤의 pKa 이상으로 커지는 경우 카르

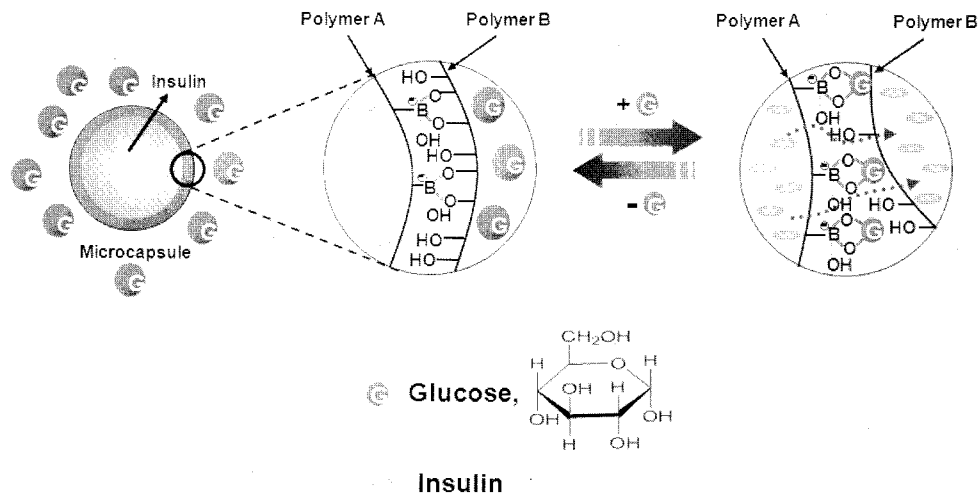


그림 4. Application of stimuli-sensitive hydrogels for glucose-sensitive insulin release.

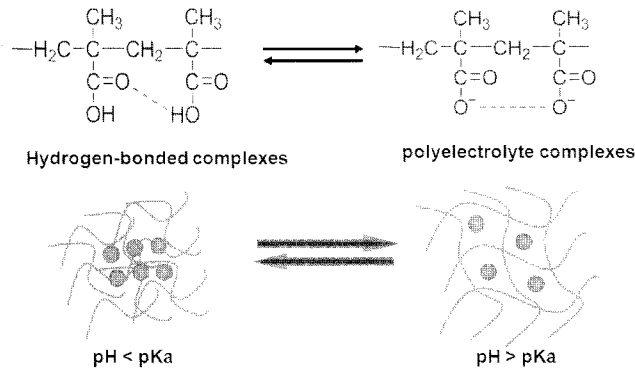


그림 5. Working mechanism of pH-sensitive PMAA hydrogel.

복시기 그룹은 이온화되어 음전하그룹(COO⁻)을 형성한다. 이러한 작용기의 이온화는 결과적으로 정전기적 반발을 유도하여 수화젤을 팽윤시키게 된다. 수화젤의 pH 감응도는 주로 이온화가 가능한 기능성 작용기의 가교정도, pKa 및 주사슬의 소수성 등에 의존한다. 또한, 팽윤은 pH, 이온강도 및 감응이온의 형태 등에 의하여 조절 가능하고, 다양한 단량체들의 공중합에 의해 조절이 가능하다(그림 5).^{37,38}

4. 응용분야

4.1 바이오칩

바이오칩은 생물학적 활성을 가지고 있는 DNA, 단백질 등의 생체 분자를 고체상대의 소형박막에 고밀도로 부착하여 반도체 칩 형태로 제작하여 생명 현상의 규명, 신약 스크리닝, 질병의 조기진단 등에 응용 가능하다.³⁹ 현재 진행되고 있는 바이오칩의 연구의 궁극적인 목적은 DNA, RNA와 같은 핵산을 분석하여 인체 내의 특이 질병을 알아내는 것이며, 바이오칩 시장의 대부분을 연구용 DNA칩이 차지하고 있다. DNA 정보는 생명체 내에서 일어나는 모든 대사활동을 지배하고 있지만, 질병, 질환 등의 생명현상은 단백질 수준에서 일어난다.⁴⁰

단백질 칩의 기술은 크게 마이크로어레이(microarray) 방식과 어레이(array) 형태로 고정되어 있는 단백질과 반응물질과의 상호반응 정도를 정량적으로 검출, 비교하는 분석으로 구분할 수 있으며, 단백질 칩을 성공적으로 제조하기 위해서는 가장 먼저 단백질의 구조 및 기능을 유지하면서 수 천 종류에 이르는 단백질을 기판 위에 어레이 형태로 집적시킨 단백질 마이크로어레이를 제조하여야 한다. 기존의 "dry chip" 형태의 단백질 칩에서는 단백질이 단단한 고체 표면에 고정되어 있어 단백질의 3차원 구조가 깨지거나 단백질이 건조되어 고유의 활성을 잃게 되지만, 다량의 물을 함유하고 있는 수화젤을 마이크로어레이 방식으로 제조하여 단백질을 고정하면 이러한 단점을 보완할 수 있다. 따라서, 단백질은 수용액 상태에서는 고유의 3차원 구조를 유지하고 있지만, 수분이 없는 고체 표면 위에서는 단백질이 가지고 있는 3차원 구조를 잃고 변형되게 된다. 그러나, 수분 함유량이 매우 높은 수화젤 내부에 고정되게 되면 수용액 상태에서와 마찬가지로 3차원 구조를 유지하면서 존재하게 된다(그림 6).^{41,42} 마이크로어레이를 구성하고 있는 수화젤 구조물은 3차원 구조를 가지는 마이크로 혹은 나노미터 규모로 제조될 수 있으며 최근에는 이러한 수화젤 구조물 내부에 단백질과 같은 생리활성 물질을 탑재시켜 고밀도의 바이오칩을 제조하려는 많은 연구가 진행되고 있다.⁴³

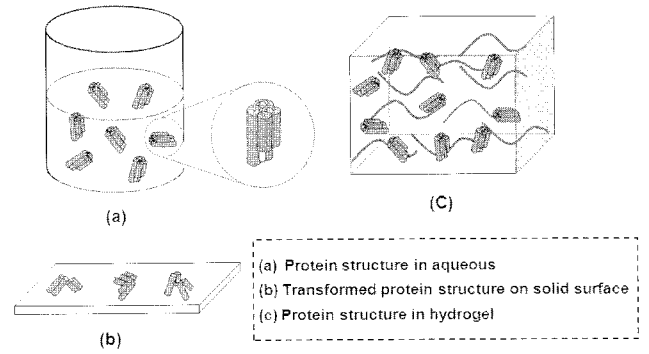


그림 6. Structure change of protein by surrounding environments.

4.2 유전자 전달

세포 내의 특수 조건 하에서만 특이적으로 반응을 유발하여 유전자를 전달하는 자극감응형 유전자 전달체가 지능형 전달체로 각광을 받고 있다.⁴⁴ 예를 들면, 유전자 전달체는 엔도사이토시스 과정을 통해 세포 내로 이입되어 엔도솜 내부의 낮은 pH에 반응하여 엔도솜 막을 파괴시켜 유전자 전달체를 분해시키게 되는 고분자 물질들이 보고되었는데, 대표적으로는 폴리히스티딘이 결합된 고분자를 들 수 있다. 이미다졸 그룹을 가지고 있는 폴리히스티딘은 그룹의 아민기가 pKa 6으로 중성을 띠기 때문에 중성 pH 조건에서는 이온화되지 않지만, pH가 낮은 엔도솜 내에서는 양이온화 됨으로써 엔도솜 막을 파괴하는 특성을 가지고 있어 다양한 유전자 전달체에 응용되고 있다.⁴⁵ 이러한 유전자 전달체를 이용하여 유전자를 암세포에 효과적으로 전달할 수 있는 새로운 항암유전자 전달 시스템에 응용되어 암세포의 성장을 억제시킬 수 있을 뿐만 아니라 여러 가지 질병이나 손상된 조직의 재생에도 많은 연구가 활발히 진행되고 있다.^{46,47}

5. 결론

자극 감응형 수화젤의 자극원은 물리적, 화학적 자극원으로 구분되며 외부 환경의 변화에 따라 가역적, 비가역적으로 변화하여 졸-겔 변화를 일으킨다. 이러한 자극 감응형 수화젤은 고효율, 서방형 전달체로 응용이 가능하다. 이처럼 pH, 온도, 전자기, 압력, 소리, 이온강도 및 용매 조성 등과 같은 외부 자극에 반응하는 고분자 수화젤은 응용범위가 넓은 재료로 분류되고, 이에 대한 연구가 활발히 진행되고 있으며 시장 규모 또한 성장할 것으로 기대된다. 고유의 물리·화학적 성질과 우수한 생체 적합성을 갖는 수화젤은 생체 재료, 약물·단백질, 조직공학, 센서 등에 널리 이용되고 있으며 기능성 수화젤을 이용한 다양한 기술들이 계속 개발되고 있다. 따라서, 기존의 자극 감응형 수화젤의 성질을 향상시키거나 응용성을 크게 높임으로써 점차 그 응용이 확대되어 다양한 분야에서 중요한 소재로 사용될 것으로 기대된다.

참고문헌

1. A. K. Bajpai, *Prog Polym. Sci.*, **33**, 1088 (2008).
2. X. Z. Zhang, Y. Y. Yang, and T. S. Chung, *et al.*, *Langmuir*, **17**, 6094 (2001).
3. C. M. Schilli, M. Zhang, and E. Rizzardo, *et al.*, *Macromolecules*,

- 37, 7861 (2004).
4. D. Kanjickal, S. Lopina, and M. M. Evanco–Chapman, *et al.*, *J. Biomed. Mater. Res.*, **68**, 489 (2003).
 5. S. Y. Kim, *Tissue. Eng. Regen. Med.*, **5**, 14 (2008).
 6. S. H. Lee, J. M. Oh, and J. S. Son, *et al.*, *Tissue. Eng. Regen. Med.*, **6**, 57 (2009).
 7. J. M. Harris and R. B. Chess, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2**, 215 (2003).
 8. J. D. Kretlow, L. Kloudas, and A. G. Mikos, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **59**, 263 (2007).
 9. S. N. Lakshmi and T. L. Cato, *Prog. Polym. Sci.*, **32**, 762 (2007).
 10. M. K. Yoo, Y. K. Sung, and Y. M. Lee, *et al.*, *Polymer*, **41**, 5713 (2000).
 11. A. K. Bajpai, *J. Macromol. Sci. Part A: Pure Appl. Chem.*, **41**, 949 (2004).
 12. M. L. Anthony, G. Bretta, and N. A. Peppas, *J. Polym. Sci. Part B: Polym. Phys.*, **38**, 2823 (2000).
 13. V. V. Khutoryanskiy, A. V. Dubolazov, and Z. S. Nurkeeva, *et al.*, *Langmuir*, **20**, 3785 (2004).
 14. G. A. Mum, Z. S. Nurkeeva, and V. V. Khutoryanskiy, *et al.*, *Eur. Polym. J.*, **39**, 1687 (2003).
 15. F. Bossard, M. Sotiropoulou, and G. Staikos, *J. Rheol.*, **48**, 927 (2004).
 16. M. Soritopoulou, G. Bokias, and G. Staikos, *Macromolecules*, **36**, 1349 (2003).
 17. Z. S. Nurkeeva, V. V. Khutoryanskiy, and G. A. Mum, *et al.*, *J. Polym. Sci. Part B: Polym. Phys.*, **45**, 365 (2003).
 18. T. Shibanuma, T. Aoki, and K. Sanui, *et al.*, *Macromolecules*, **33**, 444 (2000).
 19. A. B. Lowe and C. L. McCormick, *Chem. Rev.*, **102**, 1177 (2002).
 20. H. Colfen, *Macromol. Rapid Commun.*, **22**, 219 (2001).
 21. D. S. Lee, M. S. Shin, and S. W. Kim, *et al.*, *Macromol. Rapid Commun.*, **22**, 587 (2001).
 22. K. A. Amer, H. Sardinha, and S. R. Bhatia, *et al.*, *Biomaterials*, **25**, 1087 (2005).
 23. S. J. Bae, J. M. Suh, and Y. S. Sohn, *et al.*, *Macromolecules*, **38**, 5260 (2005).
 24. E. Mouri, C. Wahner, and K. Matsumoka, *et al.*, *Langmuir*, **18**, 3865 (2002).
 25. A. Rosfer, W. M. Guido, and H. Klok, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **53**, 95 (2001).
 26. S. R. Sershen, S. L. Waestcott, and N. J. Halos, *et al.*, *J. Biomed. Mater. Res.*, **51**, 293 (2001).
 27. P. Satturwar, M. N. Eddinc, and F. Ravenelle, *et al.*, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **65**, 379 (2007).
 28. Y. Tian, L. Bromberg, and S. N. Lin, *et al.*, *J. Control. Release*, **121**, 137 (2007).
 29. H. Ghandhari, P. Kopeckova, and J. Kopecek, *Biomaterials*, **18**, 861 (1997).
 30. M. Heskins and J. E. Guillet, *J. Macromol. Sci. Chem.*, **A2**, 1441 (1968).
 31. S. R. Kim, S. H. Yuk, and M. S. Jhon, *Eur. Polym. J.*, **33**, 1009 (1997).
 32. D. A. Shipp, *J. Macromol. Sci. Part C: Polym. Rev.*, **45**, 171 (2005).
 33. T. A. Horbett, J. Kost, and B. D. Ratner, *et al.*, *Polym. Prepr.*, **24**, 34 (1984).
 34. K. Kataoka, H. Miyazaki, and T. Okano, *et al.*, *Macromolecules*, **27**, 1061 (1994).
 35. S. H. Yuk, S. H. Cho, and Y. H. Bae, *Polymer(Korea)*, **12**, 29 (2001).
 36. G. Khang, M. S. Kim, and S. H. Cho, *et al.*, *Polymer(Korea)*, **14**, 431 (2003).
 37. T. Shiga, Y. Hirose, and A. Okada, *et al.*, *J. Appl. Polym. Sci.*, **46**, 635 (1992).
 38. I. Bromberg, *Curr. Pharm. Biotechnol.*, **4**, 39 (2003).
 39. T. Bartil, M. Bounekhel, and C. Cedric, *et al.*, *Acta Pharm.*, **57**, 301 (2007).
 40. W. Koh, *Polymer(Korea)*, **18**, 331 (2007).
 41. C. Mao and W. S. Kisaalita, *Biosensors. Bioelect.*, **29**, 1075 (2004).
 42. A. Revzin, R. J. Russell, and V. K. Yadavalli, *et al.*, *Langmuir*, **17**, 5440 (2001).
 43. W. Koh, A. Revzin, and M. V. Pishko, *Langmuir*, **18**, 2459 (2002).
 44. S. Zhang, *Nature Materials*, **3**, 7 (2004).
 45. Y. M. Kang, K. S. Kim, and J. Y. Lee, *et al.*, *Tissue. Eng. Regen. Med.*, **5**, 678 (2009).
 46. L. V. Christensen, C. W. Chang, and W. J. Kim, *et al.*, *Bioconjug. Chem.*, **17**, 1233 (2006).
 47. P. Midoux and M. Monsigny, *Bioconjug. Chem.*, **10**, 406 (1999).