

온도 응답형 지능형 미셀

서명순 · 이상협

1. 서론

원래 미셀(micelle)이란 친수성 화학구조와 소수성 화학구조를 가진 계면활성제가 모여서 용액 상에서 안정한 에너지를 가지기 위하여 구형 모양으로 집합한 것을 이야기한다. 통상적으로 수용액에서는 계면활성제의 친수성 부분이 미셀의 표면에 존재하게 되고 소수성 구조는 미셀의 내부에 모여서 전체적으로 미셀의 에너지를 안정화시켜서 미셀 구조를 유지시켜주는 역할을 한다. 최근에는 이와 같은 미셀 구조를 덴드리머나 하이퍼브랜치 고분자와 같은 고분자 하나로서 구현한 단일 분자 미셀(unimolecular micelle)이 등장하였는데 기존의 미셀이 용액에서 특정한 계면활성제의 농도(critical micelle concentration) 이상에서만 형성되는 것에 반하여 단일 분자 미셀 이미 전체 분자 구조에서 친수성 영역과 소수성 영역으로 분리되어 구조가 유지되어 있기 때문에 아주 낮은 농도에서도 미셀의 특성을 유지한다는 장점을 가지고 있어서 약물전달 물질, 유전자 전달, 수처리, 나노 촉매 등의 영역에서 많이 연구/사용되고 있다.

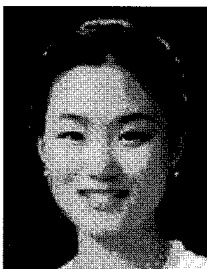
단분자 미셀의 응용에서 추가적으로 필요한 중요한 특성 중의 하나는 응답성 혹은 지능형으로 표현되는 특성을 가지고 있어야 한다는 것이다. 예를 들어 단일 분자 미셀은 기존의 미셀과 같이 미셀의 내부 공간에 친수성 혹은 소수성 상호작용으로 작은 분자 물질들을 포획할 수 있다. 이와 같이 포획되는 물질들은 그 응용 분야에 따라 촉매, 약물, 유전자, 나노 입자 등이 될 수 있을 것이다. 하지만 이와 같은 단일 분자 미셀은 그 응용 특성상 특히 소량으로 사용될 경우에 다시 용액에서 회수하거나 재생하기 어렵다는 문제점을 가지고 있다. 이는 단일 분자 미셀의 제작이 기존의 미셀 제작과는 달리 여러 단계의 유기

고분자 합성과정이 필요하기 때문에 경제적인 측면에서 그 응용이 제한받는 문제점을 발생시키는데 따라서 저렴한 방법으로 단일 분자 미셀 구조를 이루는 고분자를 합성하는 연구가 많이 수행되어져 왔고 최근에는 단일 분자 미셀의 분자 구조를 디자인하여 손쉽게 용액에서 분리하려는 연구가 진행되어 오고 있다.

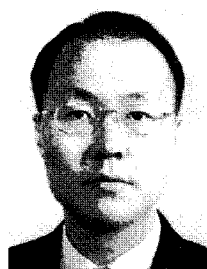
본 총설에서는 이와 같이 외부의 자극을 통하여 단분자 미셀에 구조적/화학적 변화를 유발하는 지능형 단일 분자 미셀에 관한 연구들을 소개하고자 한다. 다양한 외부자극이 사용될 수 있지만 특히 온도에 의하여 그 물리적/화학적 특성을 조절할 수 있는 단일 분자 미셀 시스템을 살펴봄으로써 나노/바이오/환경 분야에서 이와 같은 지능형 단일 분자 미셀이 어떻게 사용될 수 있을지를 살펴보고자 한다. 주로 덴드리머나 하이퍼브랜치 고분자 혹은 블록고분자를 이용한 지능형 단일 분자 미셀을 살펴보고자 한다.

2. 지능형 유/무기 나노 입자

덴드리머는 중심을 이루는 부분으로부터 3차원적으로 동일한 분자 단위가 부채꼴 모양으로 펼쳐나는 프렉탈 구조의 고분자로서 한 개의 덴드리머는 한 개의 분자로서 생각할 수 있다. 통상적으로 용액에서 미셀의 특성을 충분히 발휘하는 덴드리머를 합성하기 위해서는 4 혹은 5세대의 덴드리머가 합성되어야 되고 이를 위해서는 8 혹은 10단계의 유기 합성 과정이 필요하기 때문에 현재에도 시판되는 덴드리머는 아주 고가의 합성 물질이지만 그 특성상 많은 양이 필요하지 않은 바이오 분야에서 약물이나 유전자를 특정 세포에 전달하여 암과 같은



서명순
2006 이화여자대학교 환경공학과(학사)
2008 이화여자대학교 환경공학과(석사)
2008~ 한국과학기술연구원 환경기술연구단 연구원
현재



이상협
1987 고려대학교 재료공학과(학사)
1995 서울대학교 도시공학과(석사)
1998 서울대학교 도시공학과(박사)
1998~ 경기개발연구원 환경정책연구부 책임연구원
2000
1999~ 일본통상산업성 자원환경기술종합연구소
2000 초청연구원
2001~ 일본문부과학성 연구원(북해도대학)
2003
2004~ 한국과학기술연구원 환경기술연구단
책임연구원
현재

Thermo-Responsive Intelligent Micelle

한국과학기술연구원 환경기술연구단 (Myungsoon Seo and Sanghyup Lee, Center for Environmental Technology Research, Korea Institute of Science and Technology P.O.BOX 131, Cheongryang, Seoul 130-650, Korea) e-mail : yisanghyup@kist.re.kr

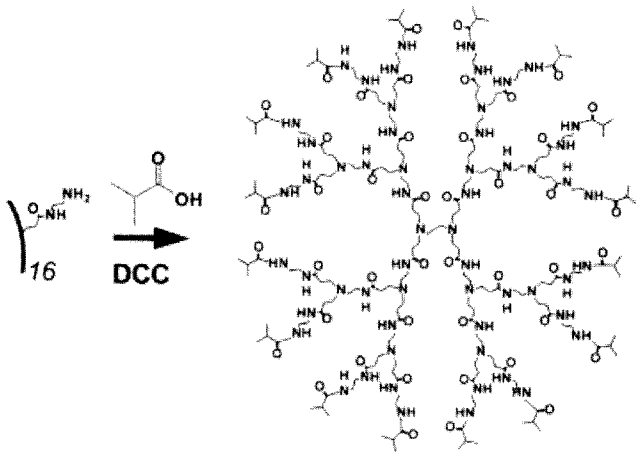


그림 1. 2세대의 PAMAM 덴드리머에 isobutyramide를 붙이는 과정과 분자 구조.

난치병을 치료하기 위하여 많이 연구되고 있다. 덴드리머는 그 분자 구조의 특성상 손쉽게 분자 디자인을 통하여 단일 분자 미셀 특성을 부여할 수 있고 최근에 여기에 지능형 혹은 응답성을 부과하려는 연구가 많이 진행되었다.

일본의 Kono 그룹은 그림 1과 같이 상업적으로 시판되는 poly(amidoamine) (PAMAM) 덴드리머를 이용하여 간단한 amidation 반응을 시켜서 isobutyramide를 말단 그룹에 결합시키고 결과적으로 만들어진 덴드리머가 용액에서 LCST(lower critical solution temperature)를 보여준다는 연구 결과를 발표하였다.¹ PAMAM 덴드리머는 본래 전체 구조가 짧은 알킬 아마이드 구조로서 물에 쉽게 용해되는 성질이 있다. 이와 같은 PAMAM 덴드리머의 말단에 isobutyramide를 결합시키고 나서 다시 그 용해도를 조사한 결과 2세대의 덴드리머의 경우 역시 잘 용해가 되었으나 3, 4, 5세대 덴드리머들은 상온에서는 잘 용해하나 용액을 가열할 경우 용해성이 떨어지고 결과적으로 부유화하는 LCST 현상을 관측하였다. LCST 온도는 덴드리머의 세대가 커져갈수록 75 °C에서 43 °C로 점점 감소하였고 pH가 높아짐에 따라 90 °C에서 45 °C까지 변화하는 것을 관측하였다. 이것은 온도에 의하여 그 특성이 변화하는 지능형 덴드리머에 대한 첫 번째 연구로서 지능형 덴드리머의 제작이 가능하고 넓은 온도 범위에서 그 물성의 변화를 분자 디자인으로 조절할 수 있다는 데에서 그 의미가 크다.

이와 같은 온도 응답형 지능형 유기 나노 입자에 대한 연구는 지능형 무기 나노 입자에 대한 연구로도 이어졌는데 미국의 워싱턴 주립 대학의 Li 교수 연구팀은 금 나노 입자의 표면에 온도에 대한 용해도 변화 조절이 가능하다고 알려진 NIPAM(*N*-isopropyl acrylamide) 고분자를 공유결합을 통하여 결합한 온도 응답형 금 나노 입자를 제작하였다. 그림 2에서와 같이 금 나노 입자 표면에 RAFT(reversible addition-fragmentation chain transfer) 라디칼 중합이 가능한 개시제를 함유하고 있는 thiol 리간드를 결합함으로써 수용액에서 그 특성이 변화하는 온도 응답형 시스템을 개발하였다. 그림 3과 같이 약 80% 내외의 투과도 변화가 가능하였고 온도를 높여주고 내려줌에 따라 계속 반복되는 특성을 보여주었다.² 이와 같은 지능형 무기 나노 입자 제작 기술은 나노 의약 분야에서 주로 이용되는 무기 나노 입자를 손쉽게 용액으로 분산하고 다시 침전화하여 분리할 수 있는 중요한 재생 기술로서 사용이 가능하다는 점에서 그 의의가 크다. 향

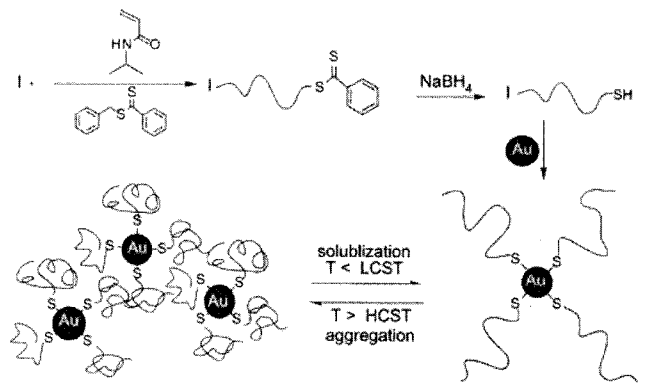


그림 2. 온도에 따라 응답하는 지능형 금 나노 입자의 제작 과정.

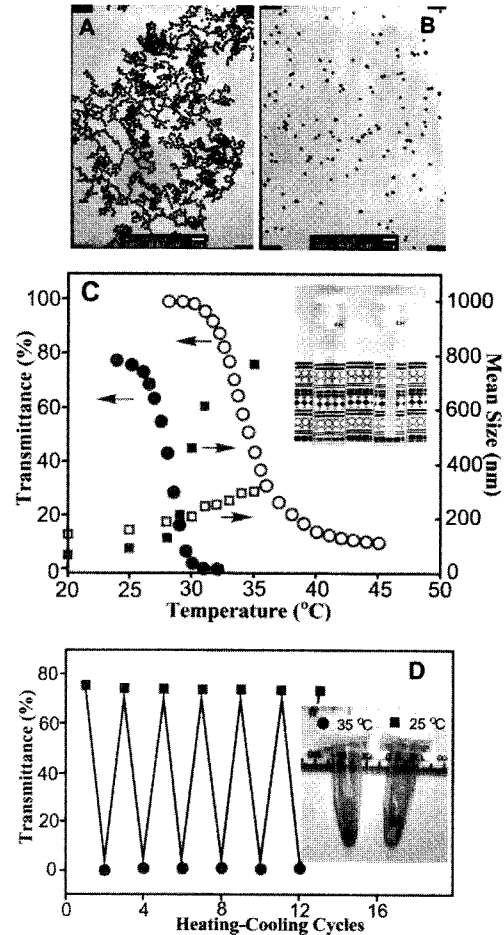


그림 3. 온도에 따른 지능형 금 나노 입자의 전자 현미경 사진 (A, B)과 온도에 따른 투과도의 변화 (C), 그리고 응답성의 반복 사이클 (D).

후 다른 실리카 등 다른 무기 나노입자에서도 동일 기술이 적용되어 지능형 무기 나노 입자의 제작이 이루어졌다.³

친수성과 소수성이 함께 결합한 블록고분자도 덴드리머나 하이퍼브랜치 고분자와 유사하게 용액에서 손쉽게 미셀을 형성한다. 특히 블록고분자의 경우 단분자 계면활성제와 달리 낮은 농도에서도 미셀을 형성하기 때문에 블록고분자를 이용한 미셀 제작 기술은 많은 관심을 받았다. 최근에는 블록고분자 미셀 자체를 다양한 화학적/광학적 방법으로 경화하여 단일 분자 미셀과 같이 cmc가 없는 시스템을 제작하는 연구가 많이 수행되었다. 특히, 호주의 Martina 교수 연구팀

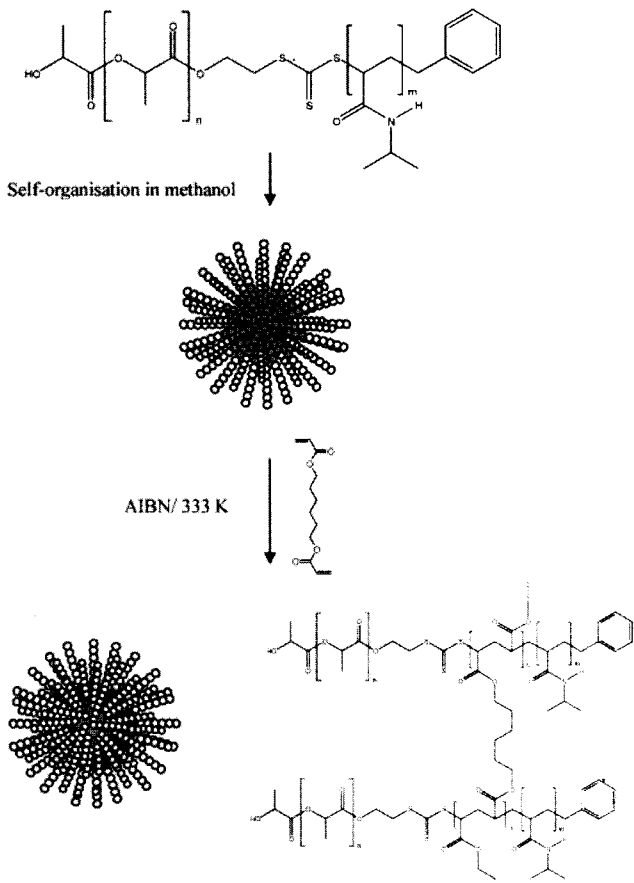


그림 4. 블록고분자 미셀을 경화하여 온도 응답형 단일 분자 미셀을 제작하는 과정.

은 최근 많이 연구되고 있는 shell-cross-linked vesicle에 온도 응답성을 접목시켜 많은 관심을 받아왔는데 그림 4와 같이 NIPAM 고분자와 락탄 고분자를 shell에 위치하고 core에는 락타이드 고분자를 배치시켜 미셀을 우선 만들고 그 다음 shell을 광경화시켜 단일 분자 미셀을 제작하였다.⁴ 특히 shell 부분에 존재한 NIPAM 고분자들이 LCST 현상을 보여주었는데 약 33 °C의 온도에서 변화가 일어났다. 블록고분자 미셀을 경화하여 단일 분자 미셀을 만드는 방법은 덴드리머 등의 합성과 같이 복잡한 유기 합성 방법을 거치지 않고 간단한 블록고분자 합성만이 필요하다는 장점이 있다. 하지만 블록고분자 미셀의 경화시에 낮은 농도의 고분자 용액을 사용해야 되기 때문에 대량생산에는 문제가 있게 된다. 하지만 블록고분자 미셀의 경우 미셀의 크기를 사용하는 각 블록의 분자량으로 손쉽게 조절할 수 있기 때문에 다양한 분야에서 그 활용이 더욱더 기대된다고 할 수 있다.

온도 응답형 고분자 시스템이 활용되는 한 가지 예로서 표면에서 박테리아의 분산을 온도에 의하여 조절하기 위하여 온도 응답형 glycopolymer를 제작한 시스템을 들 수가 있다. 미국의 Park 대학의 Alexander 교수는 설탕 분자를 측쇄에 함유하는 glycopolymer에 NIPAM을 공중합하여 온도에 의하여 반응하는 지능형 glycopolymer를 제작하였다. 이 시스템은 그림 5와 같이 NIPAM 고분자의 LCST 이하에서는 용액에서 분산되어 설탕 분자가 잘 펼쳐져 있고 LCST 보다 높은 온도에서는 전체 고분자가 응집되어 설탕 분자가 노출되지 않는 시스템을 형성하였다. 그림 6과 같이 실제 박테리아를

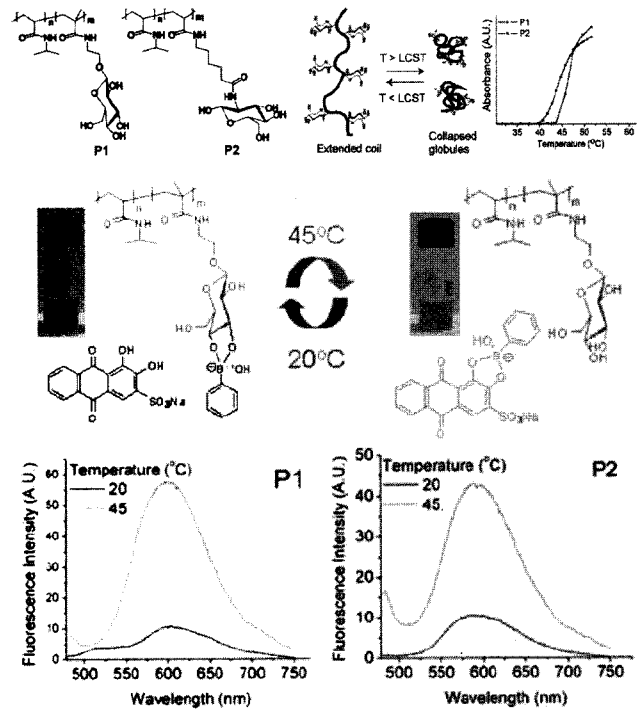


그림 5. 온도응답형 glycopolymer의 모식도와 온도 응답성.

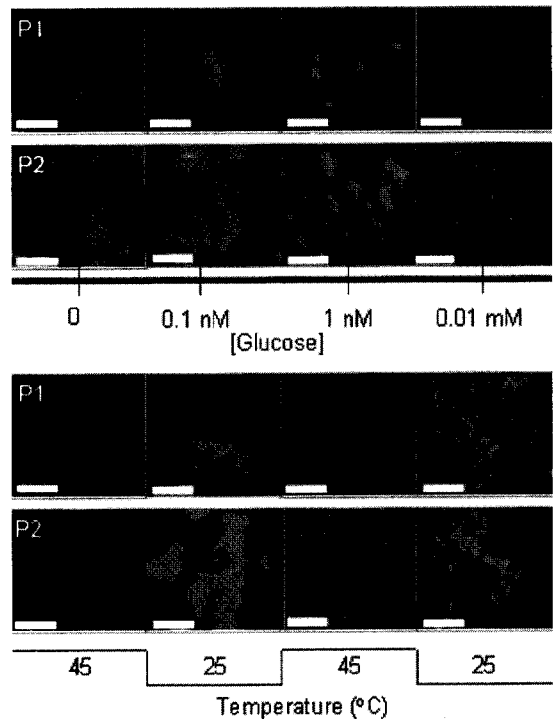


그림 6. 온도 응답형 glycopolymer 표면위에서 박테리아의 배양이 온도에 따라 조절되는 사진.

이와 같은 고분자가 코팅된 표면에 올려놓았을 경우 LCST 온도 이하에서는 박테리아가 잘 배양되어 있고 LCST 온도 이상에서는 박테리아가 거의 존재하지 않게 되는 결과를 관측하였다. 즉 온도에 응답하는 지능형 glycopolymer를 제작/사용하여 박테리아를 기질의 특정 위치에만 존재하게 하는 것이 가능하다는 것이다.⁵ 비록 미셀을 이루는 시스템은 아니지만 NIPAM 고분자를 이용하여 고분자에 온도 응

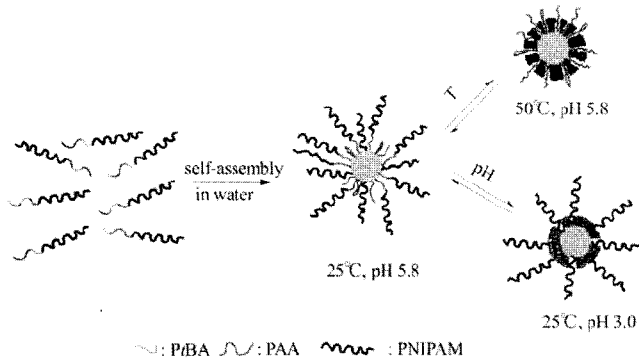


그림 7. pH와 온도에 의하여 응답하는 지능형 블록고분자 미셀 시스템.

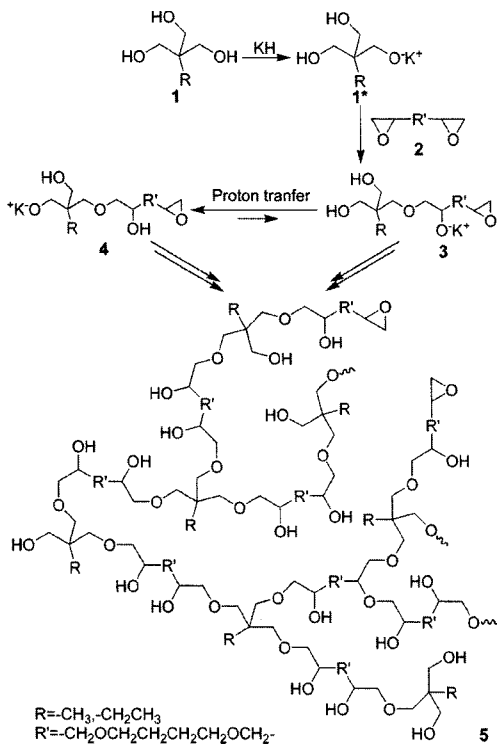


그림 8. proton-transfer 반응으로 하이퍼브랜치 고분자를 제작하는 과정.

답성을 부과하는 간단한 전략을 보여주고 있다.

두 가지 이상의 외부 자극에 응답하는 블록고분자 기반의 미셀 제작 또한 가능하다. 중국의 Ma 연구팀은 poly(acrylic acid)와 NI-PAM 고분자를 동시에 미셀의 내부와 외부에 각각 배치하여 pH와 온도 둘 다에 반응하는 블록고분자 시스템을 발표하였다.⁶ 그림 7에서와 같이 디자인된 블록고분자는 약산의 물에서 자발적으로 미셀을 형성하였고 pH를 조절하면 내부 영역이 수축/팽창하였고 온도를 조절하면 외부 NIPAM 영역이 팽창 수축하게 되었다. 역시 이와 같은 온도 응답형 고분자 시스템의 장점은 온도의 변화에 의한 응답성이 매우 가역적이라는 것이다. 아마도 우리 몸 안에 있는 생체 시스템에 존재하는 다양한 생체 분자들도 몸 안의 다양한 온도, pH, 농도 영향에서 다양하게 분자 구조를 변화시킬 것이고 이와 같이 복잡한 환경 요인에 의하여 각각 분자의 구조를 변화시키는 기술은 특히 약물 전달과 같은 분야에서 중요한 요소가 되리라고 여겨진다. 몇 개의 외부 자극에 반응하는 고분자 미셀을 제작할 수 있을지를 지금 가능하

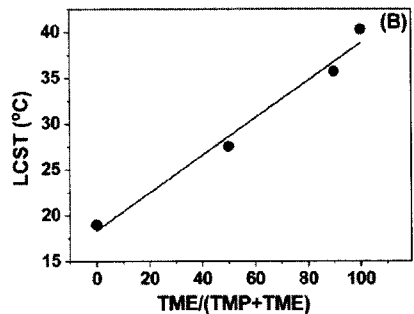
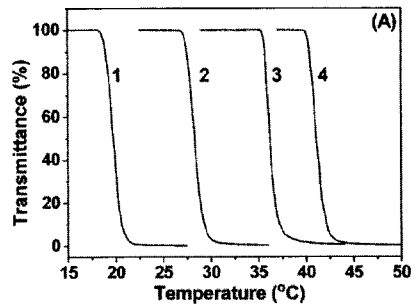


그림 9. 온도 응답형 하이퍼브랜치 고분자의 LCST 특성.

는 것은 어렵지만 조만간 더욱 많은 자극에 독립적으로 반응하는 지능형 미셀 시스템이 개발되어지리라고 생각한다.

하이퍼브랜치 고분자는 덴드리머와 유사한 구조적 특성을 가지고 있지만 그 합성이 간편해서 많은 범용 분야에서 덴드리머를 대체하는 물질로서 각광받고 있다. 하지만 덴드리머가 가지는 구조 제어의 완벽성을 하이퍼브랜치 고분자가 가지는 것이 쉽지 않기 때문에 바이오 분야에서는 그 다지 환영받지 못한 것도 사실이다. 최근의 하이퍼브랜치 고분자의 연구는 구조적 완결성을 비약적으로 향상시켜 기존의 덴드리머가 보여주었던 많은 물질들을 거의 유사하게 구현할 수 있는 단계까지 발전하였다. 대만의 Yan 교수 연구팀은 바로 이 분야에서 세계 최고 수준의 연구 그룹으로 온도 응답형 하이퍼브랜치 고분자에 대한 연구를 최근 발표하였다.⁷ 그림 8과 같이 proton-transfer 중합을 수행하면 알킬 에테르 구조의 하이퍼브랜치 고분자가 만들어진다. 특히 proton transfer의 과정에 의하여 생성된 하이퍼브랜치 고분자는 단위체에 두 가지의 알킬 그룹이 골고루 분포하게 되는데 이렇게 생성된 하이퍼브랜치 고분자는 일반적으로 이와 같은 시스템에서 기대하지 않는 온도 응답성을 그림 9와 같이 보여주었는데 물에서 약 20 °C에서 45 °C의 온도 범위에 걸쳐 LCST 현상을 보여주었다. 특히 주목할 것은 두개의 알킬 그룹의 비율에 따라 LCST 온도를 완전히 제어할 수 있다는 것인데 이와 같이 LCST 온도를 정밀하게 제어하는 것은 약물 전달과 같은 해당 응용분야에서 온도 응답형 고분자 시스템들이 더욱 그 가치를 발휘하게 해주는 중요한 특성이다.

3. 결론

NIPAM 고분자로 대표되는 온도 응답형 고분자는 용액 형태에서 혹은 박막 형태로 가공 후에 추가적인 외부의 온도 자극으로 고분자의 물리적/구조적 특성을 제어하고 결과적으로 고분자의 성질을 변화시킬 수 있다. 이는 마치 우리에게 텔레비전 리모컨이 주어진 것과 같

은 상황인데 이와 같은 온도 응답형 시스템은 약물 전달과 같은 많은 분야에서 그 의미가 크다고 할 수 있겠다. 특히 단일 분자 미셀 시스템에서 온도 응답성의 부여는 큰 의미를 가지는데 이는 온도에 의하여 단일 분자 미셀의 용액 내부에서의 움직임을 제어할 수 있기 때문이다. 통상적으로 단일 분자 미셀이 내부에 촉매 등을 손쉽게 집어넣을 수 있고 아니면 유기 염료 등을 손쉽게 포획한다는 점에서 이와 같은 분자 혹은 촉매 포획 기술이 온도 응답성과 결합되어 이들의 용액에서의 거동을 온도 조절에 의하여 손쉽게 거동할 수 있다면 또 하나의 중요한 연구 분야가 되리라고 생각한다. 특히 약물 전달 분야와 나노 촉매의 회수에 이 같은 개념의 연구가 그 중요성을 가지리라고 생각하는데 한 가지 아쉬운 점은 아직까지는 대부분의 온도 응답형 고분자가 수용액에서만 그 특성을 나타낸다는 것이다. 최근 유기 용매에서 온도 응답성을 나타내는 다양한 연구 결과가 보고되고 있지만 NIPAM 고분자와 같이 일관성을 지닌 연구로 진행되기에는 많은 한계가 보이는 것도 사실이다. 열, 전지, 광 에너지와 함께 온도는 우리 신체 내에서도 많은 부분에서 미세한 차이를 보여주고 또한 우리가 손쉽게 제어할 수 있는 물리적 파라미터이다. 더 많은 온도 응답형

고분자들이 다양한 영역에서 그 특성을 발휘하고 실제 응용될 수 있기를 희망해본다.

참고문헌

1. Y. Haba, A. Harada, T. Takagishi, and K. Kono, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 12760 (2004).
2. M.-Q. Zhu, L.-Q. Wang, G. J. Exarrhos, and D. Q. Li, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 2656 (2004).
3. T. Wu, Y. Zhang, X. Wang, and S. Liu, *Chem. Mater.*, **20**, 101 (2008).
4. H. Michelle, B.-K. Barner, P. D. Thomas, and H. S. Martina, *Langmuir*, **20**, 10809 (2004).
5. G. Pasparakis, A. Cockayne, and C. Alexander, *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 11014 (2007).
6. G. Li, S. Shi, Y. An, W. Zhang, and R. Ma, *Polymer*, **47**, 4581 (2006).
7. Z. Jia, X. Zhu, and D. Yan, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 8144 (2006).