

# 홍합모사 바이오 접착 및 코팅제 기술동향

## Trends in Mussel-inspired Bioadhesives and Coating Materials

홍상현 · 이해신<sup>†</sup>  
한국과학기술원 화학과

Sang Hyun Hong and Haeshin Lee<sup>†</sup>

Department of Chemistry KAIST, 291 Daehak-ro, Yuseong-gu, Daejeon 34141, Korea  
(2017년 9월 12일 접수)

### 1. 서 론

#### 홍합모사 접착 기술의 개요

홍합은 바닷가의 젖은 바위나 암초 표면, 산호초 등 다양한 표면에 착생하여 거센 파도와 강한 조류가 흐르는 험한 해양 환경 속에서 서식한다. 홍합이 보여주는 특이한 접착 능력은 물리적 충격과 수분이 많은 환경에 모두 적용 가능한 내수성 접착제로의 개발 및 넓은 응용 가능성을 가지기 때문에 오랫동안 연구자들의 관심을 받아왔다. 홍합은 족사 (byssal thread)라고 하는 섬유 다발과 플라크 (plaque)라고 하는 접착성 패드를 통해 표면에 부착하게 되는데, 오랜 연구를 통해 표면과 맞닿아 있는 패드에 Mefp-3 (Mytilus edulis foot protein-3)과 Mefp-5 (Mytilus edulis foot protein-5)라고 하는 단백질이 주로 분포한다는 것이 밝혀졌다 [그림 1][1-3]. 특히 두 가지의 단백질의 경우 3,4-dihydroxyphenyl-L-alanine (DOPA)라고 하는 아미노산의 비율이 최대 30 mol% 정도로 매우 높은 것으로 분석 되었는데 이는 다른 부분을 구성하는 단백질인 Mefp-1,2,4의 DOPA 함량이 10 mol% 내외인 것을 보았을 때, 홍합의 접착 능력이 DOPA라고 하는 아미노산으로부터 기인한다는 사실을 유추 할 수 있다.

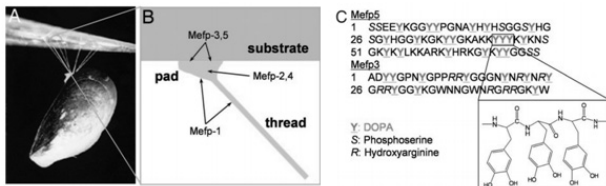


그림 1. 족사를 이용한 홍합 접착과 홍합 접착 단백질의 아미노산 조성.

### 2. 본 론

#### 홍합모사 접착 기술의 응용

##### 2.1. 폴리도파민 표면 개질법

홍합 접착 단백질 내의 DOPA를 살펴보면 라이신이 라고 하는 아민기를 포함하는 아미노산과 근접하여 있는 경우가 많다. 이러한 현상으로부터 착안하여 DOPA의 작용기인 카테콜과 라이신의 아민기를 동시에 가지고 있는 도파민이라는 물질을 이용, 바다 환경과 유사한 pH 8.5의 약 염기성 수용액에서 간단하게 표면 개질이 가능한 기법이 2007년 개발되었다[4]. 수용액 상에 녹아 있는 도파민은 일차적으로 산화되어 카테콜 그룹이 퀴논 (quinone) 그룹으로 변화하게 되고 이후 분자 내부의 혹은 분자 간 상호간 반응 (inter-, intra molecular reaction)을 통해 중합되어 폴리도파민을 형성하게 된다 [그림 2][5]. 이렇게 형성된 폴리도파민은 다양한 유기, 무기, 금속 표면 위에 코팅이 가능하며 기존 수용액 기반 코팅 조건하에서는 개질이 어려웠던 초수성표면에서도 코팅 층을 형성할 수 있는 것으로 밝혀졌다.

개질 대상 물질에 대한 범용성 이외에도 폴리도파민 코팅의 경우 2차 개질을 통한 표면의 기능화가 가능하다는 특징을 가지고 있다. 카테콜은 산화에 의한 금속 이온의 환원력을 가지며 자발적인 금속나노입자의 표면 고정화가 가능하다[6]. 또한, 아민기 (amine) 혹은 티올기 (thiol)와 마이클 첨가반응 (Michael addition)에 의한 공유 결합을 형성하여 대다수의 다양한 생체 물질의 고정화가 가능하며[7] 이러한 특성들을 응용하여 생체 재료, 에너지 저장, 촉매, 센서, 약물 전달, 바이오 이미징 등 다양한 분야에서 널리 연구되고 있다[8].

<sup>†</sup> Corresponding author: : Hae Shin Lee (haeshin@kaist.ac.kr)

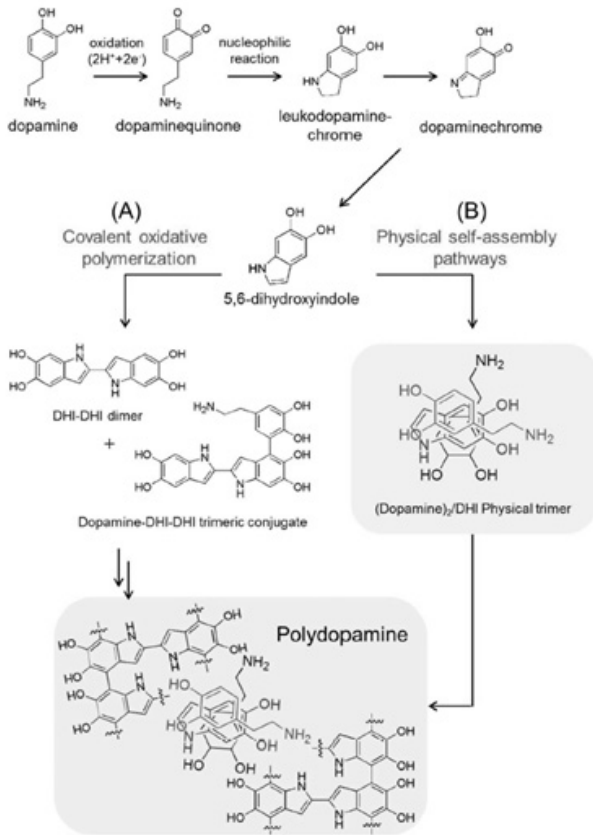


그림 2. 산화에 의한 폴리도파민 형성과정과 구조.

**2.2. Air/Water 계면상에서의 특이적인 카테콜아민 반응 및 산소의 중요성**

폴리도파민 표면 개질법과 같은 융합모사 기술의 경우 산소에 영향을 크게 받는데, 이는 도파민 수용액의 air/water 계면상에서 벌어지는 특이적인 카테콜아민 반응을 통해 이해 할 수 있다. 폴리도파민 형성 반응을 진행 하다 보면, 물 위에 얇은 필름이 떠 있는 모습을 흔히 관찰 할 수 있는데, 여기에 카테콜과 마이클 첨가 반응이 가능한 아민을 가지고 있는 고분자 (예, polyethylenimine, PEI)를 첨가 하여 주면 고분자 사슬 간 가교 반응을 통해 두꺼운 필름이 형성된다 [그림 3] [9].

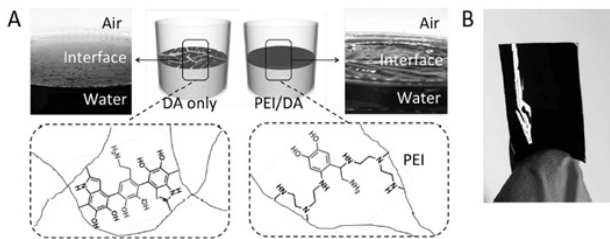


그림 3. Air/water 계면상에서의 폴리도파민 형성 및 고분자를 첨가 된 경우에 나타나는 필름 형성 모습.

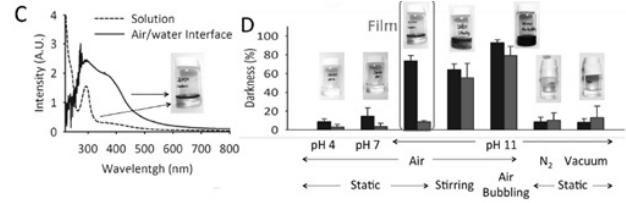


그림 4. 카테콜아민 가교반응을 통한 필름 형성 메커니즘 확인.

자외선 흡광도 분석 결과 공기와 맞는 필름의 경우 가교가 크게 촉진되었으나 액상의 경우 그 정도가 크지 않음을 확인 할 수 있다. 또한 필름 형성 조건에 변화를 주었을 때, 염기성 용액을 교반 시키지 않은 상태로 공기에 노출 시켜 주었을 경우에 한하여 필름이 형성 되는 것을 확인 할 수 있는데 [그림 4], 이러한 실험 결과들로부터 융합모사 기술인 카테콜아민 반응에 있어 산소가 반응 촉진제 역할을 수행 한다는 중요한 사실을 유추 할 수 있다. 이때 생성되는 필름의 두께는 일정시간이 지난 후 포화상태가 되면 더 이상 증가하지 않으며, 조건에 따라 필름 형성 속도가 빠를 경우 상대적으로 얇은, 반대로 느리게 필름이 생길 경우에는 두꺼운 필름이 만들어지는데 이러한 현상은 공기중의 산소가 용액으로 확산되는 정도에 따라 발생하는 차이로 판단된다 [10].

이렇게 계면 상에서 생성된 카테콜아민 필름의 특징은 생성 과정이 여러 번 반복 될 수 있다는 점으로, 놀랍게도 필름 일부를 벗겨 냄으로써 아래의 용액이 공기에 다시 노출 될 때, 가교가 다시 촉진되어 재생성 되는 자기치유능력 (self-healing)을 보인다 [그림 5]. 이러한 필름의 재생과정은 곤충의 외피 자가치유과정과 매우 유사한데, 곤충은 카테콜아민 유도체를 액상으로 보유 함으로써 외부의 자극에 의해 손상되었을 때 다시 딱딱한 외피를 형성시킨다. 이러한 곤충 외피와 필름의 자가치유 과정은 같은 화학반응을 이용한 것으로, 추후 새로운 자가치유 물질 연구에 큰 도움이 될 수 있을 것으로 보인다.

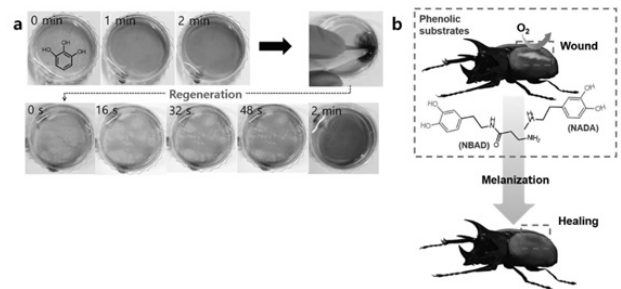


그림 5. 카테콜아민 필름의 자가치유능력과 외피의 자가치유능력을 가지는 곤충.

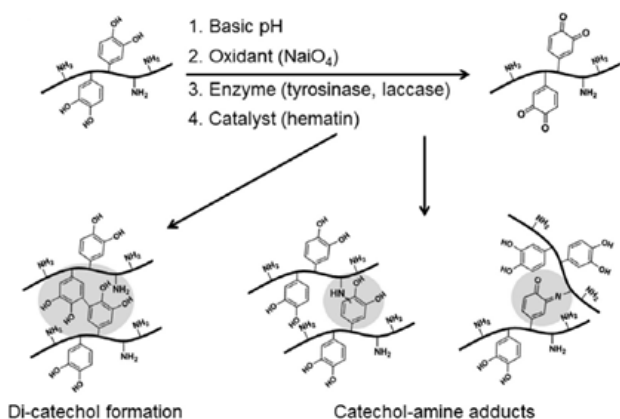


그림 6. 홍합단백질과 유사하게 아민-카테콜간의 상호 화학 반응을 통해 가교하는 키토산-카테콜.

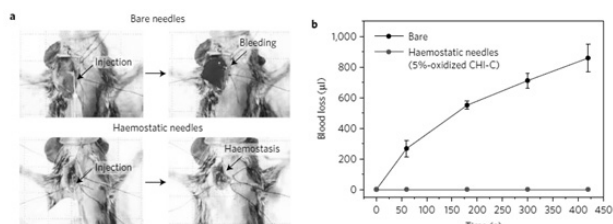


그림 7. 홍합모사 기술을 활용한 무출혈 주사 바늘의 지혈 효과.

### 2.3. 홍합 모사 기술을 적용한 생체 고분자

홍합모사기술의 장점은 표면 개질 이외에도 다양한 분야에 적용 가능한데, 특히 우수한 생체적합성을 가지는 고분자에 카테콜을 도입 (conjugate) 시킴으로써 고분자의 고유적인 특성 이외에도 추가적인 카테콜의 접착성을 부여 할 수 있다. 흔하게 쓰이는 생체 고분자로는 알긴산 (alginate) [11], 히알루론산 (hyaluronic acid)[12], 덱스트란 (dextran)[13] 그리고 키토산 (chitosan)[14] 등이 있다. 특히 키토산의 경우 게나 새우와 같은 갑각류의 외피에서 추출하는 고분자로서 뼈대 (backbone)안에 아민기를 다량 함유하고 있어 카테콜을 도입해줄 경우 카테콜-아민간의 화학 반응을 통하여 가교가 가능하여, 홍합단백질 및 위에서 설명한 폴리도파민과 구조적 유사점을 가질 수 있기 때문에 고분자-카테콜 가교 반응을 이해하는데 좋은 모델 시스템이 될 수 있어 자주 연구에 활용된다 [그림 6].

또한, 키토산은 고분자 사슬에 양전하를 띠기 때문에 체내 점막과 정전기적 인력에 의한 자체적으로 접착성을 가지고 있으나, 생리학적 환경 (pH 7.4)에서 매우 용해도가 낮아 응용에 어려움이 있어 왔으나 카테콜을 도입해 줌으로써 기존의 용해도 문제를 해결할 수 있으며[15] 나아가 홍합 모사 기질의 접착력까지 더

하여 더욱 우수한 체내 점막 접착력을 얻게 되었다 [16]. 키토산-카테콜은 하이드로젤, 필름, 스폰지, 마이크로/나노 캡슐과 같이 다양한 형태로 제조 될 수 있으며, 효율적인 체내 약물 전달 시스템 및 의료용 접착제 등으로 연구되고 있다[17]. 그 중에 실생활과 밀접한 키토산-카테콜의 대표적인 응용 사례는 무출혈 주사 바늘이다. 가교 반응이 진행된 고농도의 키토산-카테콜 용액을 주사바늘 위에서 건조시켜 줌으로써 필름을 형성, 추후 혈액과 접촉하게 되면 녹아 내리지 않고 혈액을 흡수하여 매우 얇은 하이드로젤 형태로 전환된다. 그 결과 주사바늘을 제거 하여도 하이드로젤 형태의 키토산-카테콜이 주사부위에 접착되어 우수한 지혈 능력을 보여준다 [그림 7][18]. 이러한 무출혈 주사 바늘은 지혈 능력 이외에도 혈액으로 인해 전파되는 감염성 질병의 2차 감염을 사전에 막을 수 있는 기술로 높은 활용 가능성을 가질 것으로 기대 된다.

또 다른 홍합 모사 기술을 접목한 생체고분자로는 알긴산-카테콜이 있다[11]. 알긴산은 갈조류에서 추출하는 천연다당류의 일종으로 높은 생체친화성을 가진다. 때문에 다양한 생체재료 및 의공학 분야에서 활발하게 연구 되어왔으며 칼슘-알긴산 하이드로젤이 대표적인 응용 예라고 볼 수 있다. 칼슘과 알긴산의 정전기적 인력에 의하여 빠르게 형성되는 칼슘-알긴산 하이드로젤은 쉬운 제조 방법 이외에도 상대적으로 강한 물성을 지녀 세포 지지체 (scaffold)로서 사용되나, 염이 많은 생리학적 조건속에서는 이온 결합이 소실 되어 (alginate-Ca<sup>2+</sup> → alginate + Ca<sup>2+</sup>) 지지체가 분해되는 치명적인 단점을 가지고 있다. 이러한 단점을 극복하기 위하여 알긴산에 카테콜을 도입시켜 줄 경우, 카테콜의 자발적인 산화를 통한 상호가교 작용이 일어나게 된다. 이는 칼슘 이온이 소실되어 부족하게 된 가교 밀도를 새로운 공유결합을 통하여 보완해줌으로써 오랜 시간 안정성을 유지 시켜준다 [그림 8]. 이러한 칼슘-알긴산-카테콜 시스템의 장점은 초기에는 빠르고 단단한 이온결합으로 하이드로젤이 이루어지지만 점차 안정성이 높은 공유결합으로 자발적으로 전환이 된다는데

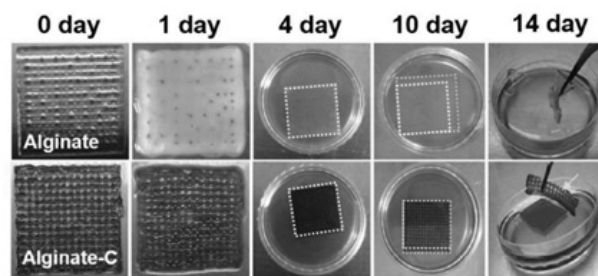


그림 8. 일반 칼슘-알긴산 하이드로젤과 카테콜이 도입된 시스템의 분해 거동 비교.

있으며, 그로 인한 담지 된 세포 및 약물의 소실을 최대한으로 줄일 수 있다.

### 3. 결 론

홍합의 접착 기작을 모방한 홍합모사 접착 기술은 표면에 무관하게 적용 될 수 있는 새로운 표면 개질 기법이며 2차 개질을 통한 표면 기능성을 가능하게 한다. 또한, 생체고분자에 홍합접착단백질의 화학적 작용기인 카테콜기를 도입하여 줌으로써, 고분자의 성질에 접착력 및 화학적 반응성을 부여한다. 이러한 홍합모사 기술은 앞으로도 다양한 생체공학 및 산업적 응용을 가능 하게 할 것으로 보이며, 많은 발전 가능성을 가지고 있다.

### References

1. J. H. Waite, *Integr. Comp. Biol.*, **42**, 1172, (2002).
2. H. G. Silverman, and F. F. Roberto, *Mar. Biotechnol.*, **9**, 661, (2007).
3. H. Lee, N. F. Scherer, and P. B. Messersmith, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **103**, 12999, (2006).
4. H. Lee, S. M. Dellatore, M. W. Miller and P. B. Messersmith, *Science*, **318**, 426, (2007).
5. S. Hong, Y. S. Na, S. Choi, I. T. Song, W. Y. Kim, H. Lee, *Adv. Funct. Mater.*, **22**, 4711, (2012).
6. S. Hong, J. S. Lee, J. Ryu, S. H. Lee, D. Y. Lee, D. P. Kim, C. B. Park, and H. Lee., *Nanotechnology*, **22**, 4020, (2011).
7. H. Lee, J. Rho, and P. B. Messersmith, *Adv. Mater.*, **21**, 431, (2009).
8. Y. Liu, K. Ai, and L. Lu, *Chem. Rev.*, **114**, 5057, (2014).
9. S. Hong, C. F. Schaber, K. Dening, E. Appel, S. N. Gorb, and H. Lee, *Adv. Mater.*, **26**, 5781, (2014).
10. Y. Wang, J. P. Park, S. H. Hong, and H. Lee, *Adv. Mater.*, **28**, 9961, (2016).
11. E. Byun, J. H. Ryu, and H. Lee, *Chem. Commun.*, **50**, 2869, (2014).
12. S. H. Hong, M. Shin, J. Lee, J. H. Ryu, S. Lee, J. W. Yang, W. D. Kim, and H. Lee, *Adv. Healthcare Mater.*, **5**, 75, (2016).
13. J. Y. Park, J. S. Kim, and Y. S. Nam, *Carbohydrate Polymers*, **97**, 753, (2013).
14. J. P. Park, I.T. Song, J. Lee, J. H. Ryu, Y. Lee, and H. Lee, *Chem. Mater.*, **27**, 105, (2015).
15. K. Kim, J. H. Ryu, D. Y. Lee, and H. Lee, *Biomaterials Science*, **1**, 783, (2013).
16. K. Kim, K. Kim, J. H. Ryu, and H. Lee, *Biomaterials*, **52**, 161, (2015).
17. J. H. Ryu, S. Hong, and H. Lee, *Acta Biomaterialia*, **27**, 101, (2015).
18. M. Shin, S.G. Park, B. C. Oh, K. Kim, S. Jo, M. S. Lee, S. S. Oh, S. H. Hong, E. C. Shin, K. S. Kim, S. W. Kang, and H. Lee, *Nat. Mater.*, **16**, 147, (2017).