

폴리도파민 표면화학: 발명 10 년의 이야기

엄수민^{1†} · 박홍기^{2†} · 박지효¹ · 홍선기¹ · 이해신²

¹대구경북과학기술원

²한국과학기술원

(2018년 3월 2일 접수, 2018년 3월 12일 수정, 2018년 3월 15일 채택)

Recent progress on polydopamine surface chemistry

Soomin Eom^{1†} · Hong Key Park^{2†} · Jihyo Park¹ · Seonki Hong¹ and Haeshin Lee²

¹Department of Emerging Materials Science, DGIST, 333 Techno Jungana-daero,
Hyeonpung-myeon, Dalseong-gun, Daegu, 42988, Republic of Korea

²Department of Chemistry, KAIST, 291 Daehak-ro, Yuseong-gu, Daejeon. 34141, Republic of Korea

(Received March 2, 2018; Revised March 12, 2018; Accepted March 15, 2018)

요약: 바다에서 서식하는 홍합의 독특한 수중 접착성을 모방하여 개발된 폴리도파민 (polydopamine) 코팅 기술은 2007년 처음 발표된 이래 지난 10년 동안 전세계적으로 매우 크게 발전하였다. 표면 비특이적인 코팅 능력을 통해 이제까지 표면 개질이 어려웠던 다양한 표면을 제한 없이 기능화 할 수 있는 유일한 표면 화학으로 자리 잡았으며, 또한 다양한 반응 조건에서의 코팅 방법이 새롭게 보고되면서, 산업 전반에 걸친 폴리도파민의 응용 범위가 기하급수적으로 넓어지고 있다. 한편, 밝혀지지 않은 폴리도파민의 복잡한 화학적 구조와 형성 반응 메커니즘에 관한 재료화학적 기초 연구도 지속적으로 보고되고 있으며, 폴리도파민의 전구체인 도파민 (dopamine)과 유사한 분자 구조를 가지는 다양한 카테콜아민 (catecholamine) 화합물과 폴리페놀 (polyphenol)의 표면 코팅 능력이 새로이 밝혀지고 있다. 본 연구에서는, 지난 10년 동안 전세계적으로 급속한 발전을 이룬 폴리도파민의 특성 및 응용 분야에 대해 살펴보고, 이를 통해 폴리도파민의 표면 화학 분야에서의 의의와 가능성에 대해 논의하고자 한다.

Abstract: Polydopamine coating is one of the most straightforward and widely used method for surface modification inspired by adhesiveness of mussel foot protein contributed by co-existence of catechol and amine. This technique has been utilized not only in surface modification but other numerous fields of study as well. For the past decade, the subject of polydopamine has been thoroughly studied since the initial polydopamine research published in 2007, including its chemical structure, coating conditions, and material characteristics. In this study, we report the current trends and progress of polydopamine coating methods, the newly developing areas of polydopamine related research such as using dopamine derivatives and polyphenolic compounds, improvement of various functionalization and application of polydopamine coating, and explain the state of current attempts to discover the chemical mechanism, structure, and properties of polydopamine.

Keywords: Polydopamine, mussel, material-independent, surface coating, catecholamine

[†] Corresponding author: Seonki Hong (seonkihong@dgist.ac.kr), Haeshin Lee (haeshin@kaist.ac.kr)

1. 서론

홍합의 접착단백질에서 접착력을 나타내는 중요한 화학적 작용기인 카테콜(catechol)과 아민(amine)을 모두 가지고 있는 가장 작은 단분자인 도파민을 이용한 폴리도파민(polydopamine) 표면 개질 기술은 표면의 성질에 관계 없이 모든 표면에 뛰어난 접착력을 나타내는 최초의 표면 화학 기법으로 주목 받았다¹. 2007년 처음 보고된 이래, 지난 10년 동안 폴리도파민은 어떠한 신소재보다도 빠르게 다양한 산업 전 범위에서 기능성 복합 소재를 개발하는 연구에 응용되고 있으며, 또한 처음 발표되었을 때 밝혀지지 않았던 다양한 화학적 물성과 형성 메커니즘이 전세계적으로 활발히 연구되고 있다. 이에, 본 연구에서는 폴리도파민의 특성과 응용 분야에 대해 소개하고, 일반적으로 사용되는 기존의 표면 개질 기술과 폴리도파민 코팅 방법을 비교함으로써, 지난 10년 간 이루어진 폴리도파민 표면 개질 기술의 발전에 대해 논의 하고자 한다. 특히, 이제까지 폴리도파민 코팅이 적용된 다양한 표면의 예시와, 표면 종류에 따른 세부 코팅 조건의 개량화에 대해 정리하여 원하는 소재에의 폴리도파민 기술 적용의 편의를 도울 것이다. 이를 통해, 이제까지 보고되지 않았던 폴리도파민의 새로운 발전 방향과 또 다른 분야의 적용 가능성을 기대한다.

2. 폴리도파민의 화학

2.1. 폴리도파민 표면 개질 기술의 기원

폴리도파민 표면 개질 기술은 매우 강한 수중 접착력을 가지는 자연의 습윤 접착제 중에 하나인 홍합 접착 단백질의 접착 메커니즘 연구로부터 시작되었다. 홍합 접착 단백질 (mussel foot proteins, Mfp)의 가장 끝부분에 위치하여 표면에 직접적으로 노출되는 Mfp-3과 Mfp-5에는 1) 아미노산 3,4-dihydroxy-L-phenylalanine (DOPA)의 작용기인 카테콜 (catechol)과 2) 라이신 (Lys) 및 히스티딘 (His)의 작용기인 1차 및 2차 아민이 매우 높은 함량으로 존재하는 것으로 알려져 있다²⁻⁴. 특히적으로 높은 함량의 DOPA와 Lys/His는 홍합 접착 단백질의 접착 메커니즘에 관여하는 중요한 화학적 작용기로 고려되어 Waite와 동료들에 의해 집중적으로 연구되었다³. 최근에서야 카테콜과 아민 사이의 계면 접착력에 대한 물리, 화학적 분자 수준 원리가 상세히 보고되었지만¹¹, 2007년 폴리도파민이 보고되기 전부터 카테콜과 아민이 동시에 존재할 때 밝혀지지 않은 복합적 시너지 효과를 통해 매우 강력한 계면 접착력이 나타나는 것으로 예상되었고, 이를 모사하여 접착 소재를 개발하기 위해 DOPA와 Lys으로 구성된 펩티드

(peptide) 합성⁵, 아민 기반 고분자인 poly(ethyleneimine) (PEI), 키토산 (chitosan)에의 카테콜 도입⁶⁻⁹, DOPA-Lys 펩티드가 결합된 생체고분자 디자인¹⁰ 등이 시도되었다. 폴리도파민의 표면 비특이적 코팅 능력 또한 이러한 카테콜과 아민 작용기를 동시에 가지는 단분자인 도파민의 홍합 모사 접착력에서 기인하는 것으로 유추될 수 있다.

폴리도파민 코팅 기술은 개질하고자 하는 표면을 약염기성 도파민 수용액에 단순히 넣었다가 꺼내는 매우 간단한 방법으로 이루어 진다 (Figure 1A). 용액 안에서 시간이 지남에 따라 도파민의 자발적인 산화에 의해 폴리도파민이 형성되기 때문에, 용액에 넣어두는 시간을 조절함으로써 형성되는 코팅의 두께 조절이 가능하다. 또한 도파민 외에 다른 첨가물이 필요하지 않기 때문에 비용이 저렴하며 (Sigma-aldrich에서 구입할 경우 그램당 3.2 달러이며, 1그램으로 1 mg/mL 코팅 용액 1리터 제조가 가능), 상온, 공기 중 수용액 상에서 반응이 이루어지기 때문에 코팅을 위해 추가적인 장비가 요구되지 않고, 친환경적이며, 안전하다. 용액에 담그는 방법 외에 추가적으로 스프레이 분사를 통해 넓은 면적의 표면을 매우 적은 양의 용액으로 코팅할 수도 있다¹². 형성된 폴리도파민 코팅은 그 자체로 폴리도파민의 화학적 물성에 기반하여 사용될 수 있으며, 한편으로 또한 표면 접착제 (adhesive layer, ad-layer)로 작용함으로써, 코팅된 표면 위에 추가적으로 2차 기능성 분자/소재의 도입이 가능하다 (Figure 1A). 이러한 다기능성을 통해 산업 전반에 걸친 다양한 분야의 응용 연구가 활발히 진행될 수 있다.

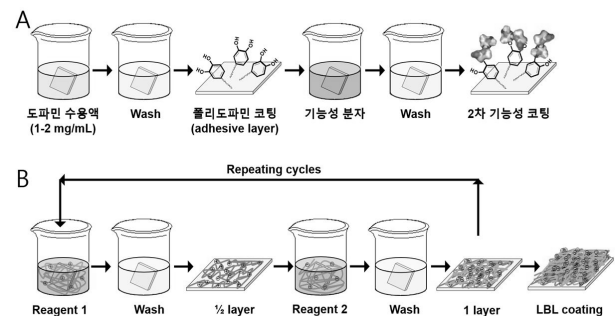


Figure 1. A schematic procedure for comparison between PD coating and LbL coating methods. (A) Simple immersion of objects in an aqueous alkaline solution of dopamine causes PD coating on the surface. Additionally, secondary coating can be applied on it. Secondary reagents can consist of peptides, proteins, DNA & RNA, oligonucleotide, or synthetic polymers which contain amine or thiol group. (B) The LbL method typically needs two different polymeric components solutions for surface coating and it could require up to dozen or even hundreds of cycles.

2.2. 폴리도파민의 형성 반응 메커니즘에 대한 연구 가설

폴리도파민의 형성은 도파민의 자발적인 산화 반응으로부터 시작되는 것으로 예상되지만, 형성된 폴리도파민의 정확한 화학 구조는 아직까지 명확히 밝혀지지 않았다. 이와 관련하여 다양한 연구자들로부터 폴리도파민의 형성 메커니즘과 화학 구조를 유추할 수 있는 연구결과들이 보고되고 있으며, 이에 대한 리뷰 논문들이 최근 발표되어서¹³⁻¹⁹, 여기에서는 필수적인 개념만 간단하게 논의할 것이다.

초기 단계에서 도파민의 자발적인 산화 반응은 약염기성 pH 조건에서의 용존 산소에 의해 이루어지며, 용액의 산소를 제거함으로써 폴리도파민의 형성 반응을 늦추거나, 억제할 수 있다. 이어서 도파민의 산화에 의해 형성되는 도파민-퀴논(dopamine-quinone)의 자발적인 분자 내 nucleophilic cyclization 반응을 통해 5,6-dihydroxyindole (DHI)가 형성된다 (Figure 2).

최근 발표되고 있는 폴리도파민 형성 메커니즘에 관한 가설에서는 대부분의 경우 큰 이견 없이 이들 도파민-퀴논 또는 DHI가 가장 중요한 중간체로 간주되지만, 이후의 폴리도파민 형성 경로는 다양한 시각에서

각기 다르게 제안되고 있다. D. R. Dreyer 는 폴리도파민이 공유결합이 아닌 비공유결합에 의한 quinhydrone의 자가조립 (self-assembly)에 의해 형성될 것으로 예측했으며¹⁴⁸, 한편으로 J. Liebscher의 가설에서는 폴리도파민이 도파민, 도파민-퀴논, DHI가 반복적으로 공유결합에 의해 결합된 유기고분자일 것으로 예상하였다¹³. 또한 M. d'Ischia의 폴리도파민 모델은 기존의 자연 멜라닌 중에 하나인 eumelanin과 유사한 화학구조를 가지면서 2-2', 4-7', 2-4', 또는 2-7' 결합에 의해 형성되는 DHI의 이중체가 관여하는 것으로 보고되었다¹⁵. 이와 같이, 폴리도파민 형성 메커니즘에 관해서는 다양한 이견이 존재하고 있으나, 최근 공유 결합에 의한 올리고머화 반응과 비공유결합에 의한 자가조립이 동시에 폴리도파민 형성에 기여할 수 있는 가능성이 있다고 보고되기도 한 만큼²⁰, 현재까지 보고된 비공유결합과 공유결합 기반의 경로를 상호 배타적으로 간주해서는 안될 것이다.

한편, 도파민-퀴논과 DHI 외에, N. F. Della Vecchia와 동료들은 폴리도파민 안에 존재하는 도파민/도파민-퀴논과 DHI 단위체의 부분적인 분해에 의해 형성되는 pyrrole carboxylic acid (PCA)를 새로운 형태의 폴리도파민 부분 구조 중 하나로 발견하였다¹⁷. 추가적으로 Ding은 (DHI)₂/PCA 삼량체가 폴리도파민 중간체 중에 하나가 될 수 있음을 보고하였고¹⁸, 이러한 삼량체의 존재는 폴리도파민 형성 단계에서 비공유 결합에 의한 경로에서 중요하다고 보여진다.

아직까지 명확히 밝혀지지 않은 폴리도파민의 형성 반응 메커니즘은 앞으로도 지속적으로 연구되어야 할 것이며, 특히 서로 다른 화학적 특성을 가지는 표면에서 어떻게 같은 형태의 폴리도파민 코팅이 형성되는지, 수용액 상에 형성되는 폴리도파민 나노입자와 표면 코팅의 조성이 어떻게 차이가 나는지에 대해서도 재료화학적 기반 연구가 요구된다.

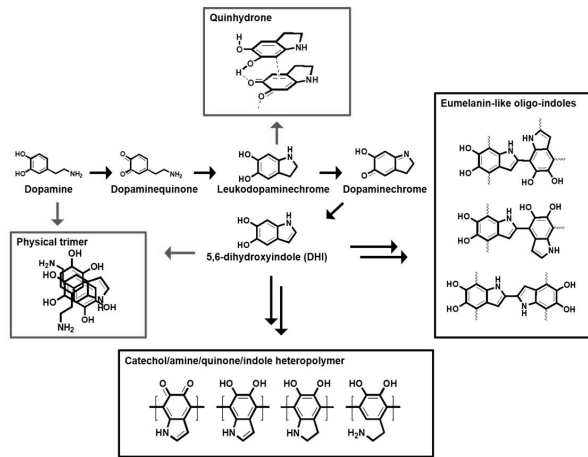


Figure 2. Currently proposed polydopamine formation reactions, and chemical structures. The auto-oxidation of dopamine results in formation of 5,6-dihydroxyindole (DHI), followed by polydopamine coating achieved. Detailed chemical mechanism behind oligomerization and/or polymerization of dopamine monomer and DHI has not yet been fully understood. Plausible structures of intermediates involve 1) eumelanin-like- oligo-indoles, 2) physical trimers of DHI, dopamine and their respective quinones, and 3) physical self-assembly of between molecules or oligomers (Adapted with permission from ref. 13. Copyright 2013 American Chemical Society, ref. 15. Copyright 2014 American Chemical Society, ref. 20, Copyright 2012 Wiley-VCH, and ref. 148. Copyright 2012 American Chemical Society.

3. 폴리도파민 코팅 기술과 기존의 다른 표면 화학 반응의 비교

폴리도파민 표면 개질 기술은 간단한 dip-coating 과정을 통해 다양한 종류의 유기 및 무기물 소재에서 표면의 화학적 특성, 소재의 모양, 크기와 관계없이 모든 표면에 나노미터 두께의 폴리 도파민 유기물을 코팅함으로써 기존의 다른 표면 개질 기술과 차별화 되었다. 폴리도파민 코팅 기술이 개발되기 이전에, 표면 화학 분야에서는 자가조립 분자막 (self-assembled mono layer, SAM)²¹⁻²³ layer, SAM), Layer-by-Layer (LbL) 코팅²⁴⁻²⁵, 그고 플라즈마 처리²⁶⁻²⁸가 일반적으로 사용되어 왔다. 그러나 SAM의 경우, 단분자와 표면의 특이적

Table 1. A list of diverse substrates successfully coated with PD.

Form	Material (Abbreviation) [ref]
Plain surface	(Organic) Polystyrene (PS) [1, 102], Polyethylene (PE) [1, 100], Polyurethane (PU) [1], Polycarbonates (PC) [1, 44], Polydimethylsiloxane (PDMS) [1, 100, 102, 104], Graphene [45], Polytetrafluoroethylene (PTFE) [45, 46], Polyimide (PI) [46]
	(Inorganic) Si ₃ N ₄ [1], Hydroxyapatite [1], Nb ₂ O ₃ [1], Pd [1], Ag [1], GaAs [1], Quartz [1, 72], Silica [102], Mica [46], Au [1, 45], Pt [1, 84, 85], Cu [1, 86, 87], TiO ₂ [102], In ₂ O ₃ /SnO ₂ (Indium tin oxide, ITO) [92]
Functionalized surface	Nanostructured Ag [88], Superhydrophobic surface [34, 96]
Membrane, paper	PE [42], Nylon [47], Polyethersulfone (PES) [47, 103], Poly(vinylidene fluoride) (PVDF) [50], Polyether ether ketone (PEEK) [51], Cellulose [59, 60], PEDOT:PSS [61], SiO ₂ [67]
Micro- and nano-fiber	PS [41, 130], Polypropylene (PP) [43], Polyvinyl alcohol (PVA) [48], PVDF [49], Poly(caprolactone) (PCL) [55], Silk [62]
Scaffold, sponge, foam	PU [52, 53, 126], PCL [57, 58], SiO ₂ [68], Calcium phosphate [76], Ti ₆ Al ₄ V [110]
Nanomaterial	(Nanoparticle) Poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA) [54], SiO ₂ [66], TiO ₂ [78], Fe ₃ O ₄ [81], Pd [82, 83], Al ₂ O ₃ [90], Graphene quantum dot [112], CdS/CdSe [93]
	(2D material) Graphene oxide (GO) [63]
	(Nanotube) Carbon nanotube (CNT) [64, 65], TiO ₂ [79, 80]
	(Nanorod) ZnO [89]
	(Nanoplate) Clay [71]
Microbead, crystal, and powder	Glass [70], Fertilizer [73], Hydroxyapatite [74], Calcium carbonate [77], Al(OH) ₃ [91]
Microorganism	Virus [94], E. coli [95]
Etc	Air/water interface [97, 98]

결합력을 통해 형성되기 때문에 특정 화학 조성의 표면 (e.g., noble metals)에서만 적용이 가능한 코팅 방법이며, 기체상의 플라즈마를 이용한 표면 개질의 경우에는 표면에 산소가 포함된 작용기가 무작위로 도입되기 때문에 표면 반응성 제어가 불가능하며, 또한 시간이 지남에 따라 표면의 특성이 변하기 때문에 영구적인 표면 개질에 활용될 수 없다.

3.1. 폴리도파민 코팅과 Layer-by-Layer (LbL)코팅의 비교

LbL 코팅은 폴리도파민 코팅과 여러가지 관점에서 비교될 수 있는 기존의 표면 개질 기술이다. 두가지 코팅 방법 모두 매우 다양한 종류의 표면 개질을 위해 사용될 수 있으며, 고체-액체 경계면에서 용액상의 유기물이 고체상인 표면에 정착된다는 공통점을 가지고 있다.

그러나, 이러한 공통점에도 불구하고 폴리도파민과 LbL 코팅 기술은 코팅 방법, 형성된 표면의 물리, 화학적 특성 및 적용 가능한 표면의 범위 등에 관련하여 구별되는 중요한 차이점이 존재한다. 첫번째로, 폴리도파민은 추가적인 기능성 분자의 합성 없이 판매하는 시약인 도파민의 수용액에 표면을 넣었다가 꺼내는 한단

계 dip-coating 반응을 통해 형성되며, 폴리도파민 그 자체의 물리, 화학적 성질이 다양한 분야에 응용될 수 있다 (Figure 1A). 이와 대조적으로, LbL 코팅을 위해 사용되는 고분자는 추가적인 기능성을 위해 종종 새롭게 합성되며, 코팅 시에 하나의 코팅 층을 위해 최소한 2가지 서로 다른 고분자가 각각 한 번씩 흡착되어야 하고, 폴리도파민과 비슷한 나노미터 두께의 코팅을 얻기 위해서는 이러한 과정이 수십 번 반복되어야 한다 (Figure 1B). 이러한 차이점은 코팅 방법의 간편성 면에서 볼 때에 폴리도파민 코팅에 장점이 있지만, 코팅 두께의 조절 측면에서는 폴리도파민 용액이 시간이 지남에 따라 반응성이 떨어지면서 오랜 시간이 지나면 더 이상 코팅 두께가 증가하지 않게 되는 반면 (< 50 nm), LbL 코팅에서는 반복된 코팅 과정의 횟수를 조절함으로써 코팅의 미세한 두께 조절이 쉽게 가능하고, 두께의 상한 없이 마이크로미터 두께 이상의 매우 두꺼운 코팅도 형성할 수 있다는 장점이 있다.

두번째로, 폴리도파민 형성은 도파민 단분자의 in-situ 올리고머화 및 고분자화에 의해 이루어지기 때문에 초기단계의 저분자체가 나노미터 크기의 3차원

다공성 표면 내부까지 진입하여 표면에 부착될 수 있지만, LbL 코팅을 위해 사용되는 대부분의 고분자는 이러한 다공성 표면 내부로 확산되기 어렵기 때문에 다공성 물질의 표면 개질에는 제한적이다.

세번째로, 폴리도파민의 경우 형성 반응에 관여하는 카테콜-퀴논과 라디칼 분자들이 다양한 기능성 분자와 반응할 수 있기 때문에 코팅 시에 nucleophile 인 아민과 티올 (thiol) 작용기를 가지는 분자를 폴리도파민과 함께 표면에 도입할 수 있다²⁹⁻³⁰ (3.3.4 장 참고). 또한, 폴리도파민은 산화-환원 능력을 가지고 있어 금속이온을 표면에서 환원시켜 나노입자로 합성할 수 있는 등³² 다양한 기능성의 확보가 용이하다. 그러나, LbL 코팅을 통해 이러한 기능성을 표면에 도입하기 위해서는, 코팅에 사용될 고분자를 새로운 형태로 합성해서 사용해야 한다.

네번째로, LbL 방법을 통해서도 다양한 표면의 개질이 가능하지만, 소수성 플라스틱과 같이 이제까지 알려진 표면 개질이 어려운 소재의 경우에는 일반적으로 폴리도파민 코팅이 적합한 것으로 보고되고 있으며, 이외에도 폴리도파민 코팅이 적용된 다양한 표면의 종류가 Table 1.에 정리되어 있다. 특이적으로 폴리도파민은 초소수성의 표면에서도 코팅이 가능한 것으로 밝혀졌다^{34, 96}. 폴리도파민은 소재 표면의 화학적 성질에 따라 카테콜-금속의 배위결합, 정전기적 상호 인력, π - π 결합, 수소결합 및 Michael addition 기반의 공유결합 (e.g. catechol-NH-R/catechol-S-R)^{16, 35-40}과 같이 다양한 다중 결합 메커니즘을 통해 표면에 코팅 되는 것으로 예상되고 있다. 그러나, 표면에서의 나노미터 두께의 코팅 형성 과정과 개질된 표면의 물리, 화학적 특성에 관해서는 지속적인 추가 연구가 필요하다.

어떤 면에서 폴리도파민과 LbL 코팅 방법은 서로 상호 보완적으로 적용될 수 있다. 예를 들어, 폴리도파민을 형성하는 카테콜과 카테콜아민 저분자체가 LbL 코팅에서 사용되는 고분자에 말단에 화학적으로 결합되어 새로운 형태의 LbL 코팅용 고분자로 사용될 수 있다. 카테콜 작용기가 도입된 고분자를 통해 LbL 코팅을 진행하는 경우, 코팅된 표면의 화학적 안정성이 증가될 수 있으며, 기존의 개량되지 않은 고분자에 비해 더욱 다양한 표면에 LbL 코팅이 가능함이 확인 되었다⁶.

3.2. 폴리도파민 코팅의 응용 분야

폴리도파민은 표면의 화학적 성질에 관계 없이 모든 표면에 접착이 가능한 카테콜아민의 접착성을 통해, 표면 선택에 제한 없이 원하는 모든 표면을 코팅할 수 있는 범용성 소재로써 특수성이 있다. 또한 코팅된 표면이 접착제 역할을 함으로써, 코팅된 위에 추가적으로 공유/배위/비공유 결합을 통해 다양한 기능성 분자를

도입할 수 있는 특성을 가지고 있어, 응용 범위는 무한대로 넓어질 수 있다. 실제 지난 10 년동안 보고된 폴리도파민의 응용 범위는, 세포 및 조직 공학 (줄기세포 배양 및 세포 분화를 위한 특수 표면처리^{69, 100-103}, 세포 표면 패터닝 (patterning)¹⁰⁴⁻¹⁰⁵, 고분자 지지체 (scaffold) 기능화¹⁰⁸⁻¹¹⁰, 인공 포자 합성¹¹⁶⁻¹¹⁷), 나노-바이오 (질병 진단^{31, 113-114}, 바이오이미징¹¹¹⁻¹¹², 광열 치료^{31, 113, 115}, 약물 전달^{68, 81, 99}), 에너지 및 촉매 (Li-air 전지 전해질¹²¹⁻¹²², Li-ion 전지 분리막^{42, 49, 59}, Li-sulfur 및 Zn-air 전지 양극 소재¹²³⁻¹²⁴, 광촉매 및 유기촉매^{118, 119, 134}), 미세 유체공학 (micro-fluidics)¹⁰⁶⁻¹⁰⁷, 환경 (유수분리 (oil/water separate-on)¹²⁵⁻¹²⁷, 수질 정화^{70, 130}), 표면 처리 (항균 코팅^{44, 62}, 표면개시 원자 이동 라디칼 중합 (surface-initiated, atomic transfer radical polymerization, SI-ATRP)^{64, 128-129}, 표면 무기질화^{74-75, 77}), 기능성 탄소 소재¹³¹⁻¹³³ 등으로 산업 전반에 걸쳐 광범위하게 확대되어 있으며, 더욱 발전할 것으로 기대된다.

4. 폴리도파민 코팅 방법

2007 년에 발표된 최초의 폴리도파민 코팅 방법을 토대로, 지난 10 년에 걸쳐 다양한 반응 조건에서의 코팅 방법이 보고되고 있다. 4 장에서는, 코팅 온도, pH, 완충용액 (buffer solution) 또는 유기용매의 선택, 화학산화제 사용 여부, 외부 자극 (external stimuli)의 영향 등에 따른 코팅의 효과와 형성되는 폴리도파민의 특성 차이에 대해 논의하고자 한다.

4.1. 완충용액 또는 유기용매의 선택에 따른 폴리도파민 코팅 조건

처음 보고된 폴리도파민 코팅 방법은 2 mg/ml 의 농도로 도파민이 용해된 pH 8.0-8.5 의 완충용액에서 이루어진다¹. 코팅 용액에서의 도파민 농도는 코팅 속도와 코팅된 표면의 거칠기를 조절함에 있어 중요한 역할을 한다. 최근, 최초의 폴리도파민 코팅 조건에 비해 낮은 농도의 도파민 용액으로 (<0.5 mg/mL) 나노소재를 기능화한 연구가 지속적으로 보고되었는데 (나노입자^{113, 135}, 나노튜브¹³⁶, 나노섬유⁵⁶), 이는 낮은 농도의 도파민 용액에서 폴리도파민 코팅 시 수반되는 분자/입자 사이의 응집 현상이 적게 일어남으로써, 보다 고른 나노미터 두께의 코팅이 형성될 수 있기 때문으로 생각된다¹³⁵. 한편, 표면의 거칠기를 줄이는 다른 방법으로, 2 mg/mL 의 도파민 용액에서 코팅 시간을 1-3 시간 이내로 줄이는 시도가 보고되었으며¹³⁷, 이 과정을 여러 번 반복함으로써, 코팅 두께는 두껍지만, 표면의 거칠기가 적은 폴리도파민 코팅을 얻을 수 있었다¹¹⁶. Vincent Ball 과 그의 연구팀에서는 도파민 용액의 농도

가 폴리도파민 코팅의 증착 시간 (deposition kinetics), 코팅 두께 및 거칠기, 코팅된 표면의 표면장력 등에 어떤 영향을 미치는지에 대해 집중적으로 연구하였다¹³⁸. 연구에 따르면, 도파민 용액의 농도가 0.1 mg/mL 에서 2 mg/mL 까지 증가함에 따라 형성된 코팅의 두께가 선형적으로 증가하였는데 (0.5 mg/mL 에서 20 nm, 1 mg/mL 에서 25 nm, 2 mg/mL 에서 25-40 nm), 매우 높은 도파민 농도의 용액에서는 (3-5 mg/mL) 폴리도파민의 코팅 두께가 일정하지 않고, 예상한 것과 차이가 크게 나타났다. 또한 일반적으로 두꺼운 두께의 폴리도파민 코팅은 얇은 두께의 코팅과 비교하여 표면이 거칠게 형성되었으며, 표면장력은 도파민 용액의 농도로부터 영향을 받지않는 것으로 나타났다. 코팅 용액의 pH 조건에서는, pH 5-8.5 사이에서 pH 가 증가할수록 형성되는 코팅 두께가 증가하였다.

폴리도파민 형성 시에는 다양한 완충용액이 사용될 수 있는데, 그 중에서 Tris 용액의 경우에는 아민 작용기를 가지는 Tris 분자가 카테콜과 반응하여 원치 않게 폴리도파민에 끼어들어가게 되면서 폴리도파민의 물리, 화학적 성질에 영향을 줄 수 있다¹⁷. Tris 분자의 폴리도파민 변성을 막기 위해 아민이 함유되지 않은 bicine 과 같은 유기 완충용액이나, phosphate 와 같은 무기 완충용액이 사용 될 수 있지만, 이 경우 Tris 용액에서 형성된 폴리도파민에 비해 표면 거칠기가 크게 얻어질 수 있기 때문에¹³⁹⁻¹⁴¹ 코팅된 표면의 응용 분야에 따라 적당한 완충용액을 선정해야 한다.

수용액에서 불안정한 소수성 표면의 경우, 폴리도파민 코팅 시에 메탄올이나 에탄올과 같은 유기용매가 사용될 수 있다. 유기용매의 사용을 통해, 표면 개질된 표면의 빠른 건조를 유도할 수 있으며, 가수분해되는 기능성 분자의 분해를 억제하면서 폴리도파민 코팅된 표면에 추가로 도입할 수 있고, 물에 녹지 않는 소수성 분자 (형광 탐침¹⁴⁹, 항암제⁹⁹ 등)를 효율적으로 폴리도파민과 함께 표면에 도입할 수 있는 등의 추가적인 장점을 확보할 수 있다.

4.2. 도파민의 자발적 산화 반응 vs 화학적 산화제에 의한 산화 유도

앞서 소개했듯이, 약염기성 pH 조건에서 일어나는 도파민의 자발적인 산화를 통한 폴리도파민 형성 과정에서 수용액 상에 존재하는 용존산소의 역할이 매우 중요하며¹, 이는 최근 마이크로파를 이용한 급속 폴리도파민 코팅 기법에 관한 연구에서도 입증된 바 있다 (자세한 내용은 4.3 장 참고)¹⁴². 한편으로, 과요오드산 나트륨 (NaIO₄), 페록소 이황산 암모늄 ((NH₄)₂S₂O₈), 과망간산칼륨 (KMnO₄), 황산구리 (CuSO₄), 산화 철(III) 과 같은 수용성의 무기물 기반의 화학적 산화제가 폴

리도파민 형성을 유도할 수 있음이 보고되었다^{12, 47, 143}. 지난 몇 년에 걸쳐, 폴리도파민 코팅에서의 NaIO₄ 의 사용이 점점 광범해졌다. pH, 도파민 농도 및 [NaIO₄]/[dopamine]의 비율의 조건이 최적화 되었으며, 이를 통해 상온에서 급속으로 50 nm 이상의 두꺼운 폴리도파민 코팅을 형성하는 반응 조건이 보고되기도 하였다¹². 또한, 많은 양의 NaIO₄ 를 사용할 경우, 표면에 추가적으로 카르복실산 작용기가 형성되면서 표면의 친수성이 증가함을 발견하였다. Vincent Ball 과 그의 연구팀은 다양한 산화제를 통해 형성되는 폴리도파민의 특성을 비교하였다¹⁴³. 연구결과는, (NH₄)₂S₂O₈ 또는 CuSO₄ (산화제 농도 10 mM 이상)를 사용할 경우에는 폴리도파민 표면이 고르지 않게 형성되었으나, 농도 30 mM 이하의 NaIO₄ 를 사용할 경우에는 균일하게 코팅된 표면을 얻을 수 있었다. 게다가, NaIO₄ 에서 1 시간 동안 코팅된 표면의 폴리도파민은 표면 거칠기는 균일하면서도 두께는 65 nm 로써 CuSO₄ 통해 형성된 폴리도파민 (43 nm)보다 두꺼웠다. 추가적으로, CuSO₄ 가 사용된 경우에는 카테콜 과 Cu²⁺의 결합으로 인해 Cu²⁺ 가 폴리도파민 코팅에 끼어들어가게 되었다. 화학적 산화제의 경우, 도파민의 자발적 산화가 일어나지 않는 산성 pH 조건의 용액이나, 용존산소량이 적은 조건에서 폴리도파민을 형성할 때에 특히 효과적으로 사용될 수 있을 것이다.

4.3. 외부 자극 (external stimuli)을 이용한 급속 폴리도파민 코팅 기술

Levkin 의 연구팀에서는 자외선 (UV)과 같은 외부적 에너지에 의해서 생성되는 라디칼 (radical species)이 폴리도파민의 형성을 유도할 수 있다는 것을 발표하였다¹⁴⁴⁻¹⁴⁵. 빛을 통한 폴리도파민 형성 기술을 통해, 마스크를 사용하여 폴리도파민을 원하는 위치에만 패터닝 할 수 있으며, 한편으로는 폴리도파민 코팅 반응의 개시와 끝을 원하는 시기에 맞춰 쉽게 조절할 수 있다. 빛을 이용한 폴리도파민 코팅 반응은 약산성에서 염기성 사이의 pH 범위 내에서 효과적이기 때문에, 도파민 이 자발적으로 산화되지 않는 약산성의 조건에 표면을 넣고 폴리도파민이 형성되지 않는 상태로 유지하다가, 원하는 시기에 자외선을 조사함으로써 폴리도파민 형성 반응을 개시할 수 있다. 추가적인 기능성 화학적 작용기를 가지는 도파민 유도체와 자외선을 함께 사용하면 더 높은 단계의 표면 제어를 구사할 수 있는데, A. del Campo 의 연구팀에서는 빛에 의해 분해되는 결합을 가진 니트로-도파민 유도체를 코팅 물질로 사용함으로써, 코팅된 후 원하는 시기에 빛에 의해 분자가 표면에서 분리될 수 있는 새로운 형태의 표면 화학 반응을 디자인 하였다¹⁴⁶.

마이크로파는 폴리도파민의 형성을 촉진하는 또 다른 유용한 외부 자극인 것으로 보고되었다. 일반적인 약염기성 반응 조건에서는 18 nm 두께의 폴리도파민 코팅을 얻기 위해 몇 시간이 걸렸던 반면에, 마이크로파를 조사한 경우에는 같은 두께의 폴리도파민 형성에 15 분밖에 걸리지 않았다¹⁴². 마이크로파를 사용한 급속 코팅 방법은 분자의 진동 에너지 증가로부터 유도된 열에 의한 용액 내 용존산소의 분압 증가 때문인 것으로 예상된다. 흥미롭게도 다량의 용존산소는 마이크로파에 의해 발생하는 열에 의해 용액에서 제거되는데, 이것으로부터 폴리도파민 형성에서 관여하는 용존산소의 중요성에 대해 설명할 수 있었다⁹⁸.

4.4. One-Pot 폴리도파민 코팅

표면에 폴리도파민과 함께 아민 (-NH₂)과 티올 (-SH) 작용기를 가지는 기능성 분자를 도입하기 위한 간단한 방법으로 one-pot 폴리도파민 코팅 기술이 사용될 수 있다¹⁰⁹. One-pot 폴리도파민 코팅은 도파민과 도입하고자 하는 기능성 분자/소재를 동시에 용액에 넣고, 도파민의 자발적 산화 또는 화학적 산화제 사용을 통해 폴리도파민 형성을 유도함으로써, 폴리도파민에 형성될 때에 기능성 분자/소재가 복합체 (composite) 형태로 함께 표면에 코팅되도록 유도하는 표면 개질 기술을 말한다 (Figure 3). 폴리도파민 코팅 후에 기능성 분자를 도입하는 2 단계 표면 개질 기술과 달리 모든 분자를 동시에 표면에 도입함으로써 코팅 반응을 간소화하였으며, 또 다른 장점으로, 기능성 분자와 도파민의 분자간 상호작용을 통해 결과적으로 표면에 도입된 폴리도파민 복합체의 거칠기가 줄어들게 되면서 매우 고른 코팅을 얻을 수 있다. 2 단계 코팅과 one-pot 폴리도파민 코팅시의 표면 단백질 고정화 효율 비교에 대한 연구가 진행되었으며¹⁴⁷, one-pot 폴리도파민 코팅을 통해 표면에 삼차 아민을 도입함으로써 추가적으로 표면에 나노스케일의 실리카 코팅을 도입한 예가 보고되기도 하였고¹²⁰, 소수성 및 친수성 분자의 표면 도입을

통해 superomniphilic 또는 omniphobic 한 특성의 새로운 폴리도파민 복합체를 형성할 수 있었다³⁴. 이 외에도 polyvinyl alcohol (PVA), 히알루론산, 덱스트란, 키토산 등 도파민/폴리도파민과 강한 결합력을 가지는 것으로 알려진 고분자를 one-pot 폴리도파민 코팅을 통해 표면에 고정화 할 수 있었으며¹⁰⁹, one-pot 코팅의 간편함을 장점으로 하여 앞으로 더욱 다양한 폴리도파민 복합체가 형성될 것으로 기대된다.

5. 결 론: 폴리도파민 표면 개질 반응 조건의 정리

이제까지의 선행연구를 바탕으로, 일반적인 폴리도파민 코팅은 5-6 시간에 걸쳐 1-2 mg/mL 의 도파민이 함유된 완충용액에서 진행하는 것을 추천하며, 12 시간 이상의 코팅시에는 마이크로미터 크기의 폴리도파민 입자/침전물이 부산물로 표면에 부착될 수 있기 때문에 피하는 것이 좋다. 또한, 소수성 표면이나 다공성 막을 개발할 경우에는 수용액과 에탄올의 혼용을 사용할 수 있다. 마지막으로, 일반적인 폴리도파민에 추가적인 기능성 분자 고정을 목적으로 하는 경우에는, 폴리도파민이 코팅된 표면에 2 차 기능성 분자를 도입하는 2 단계 표면 개질을 진행할 수 있으며, 이와 함께 one-pot 폴리도파민 복합체 형성을 시도할 수 있다.

감사의 글

이 논문은 2017 년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구이며 (NRF-2017R1A2A1A05001047, H.L.), 이와 함께 DGIST (Daegu Gyeongbuk Institute of Science and Technology)의 교원 start-up fund 의 지원을 받아 수행되었다 (2018010108, S.H.).

References

1. Lee, H, Dellatore, S. M. Miller, W. M. Messersmith, P. B. *Science*, 318, 426-430, (2007).
2. Waite, J. H. Tanzer, M. L. *Science*, 212, 1038-1040, (1981).
3. Waite, J. H, *Biochemistry*, 40, 2887-2893, (2001).
4. Silverman, H. G, Roberto, F. F. *Mar. Biotechnol.*, 9, 661-681, (2007).
5. Holowka, E. P, Deming, T. J. *Macromol. Biosci.*, 10, 496-502, (2010).
6. Lee, H, Lee, Y, Statz, A., Rho, J, Park, T. G, Messersmith, P. B. *Adv. Mater.*, 20, 1619-1623, (2008).

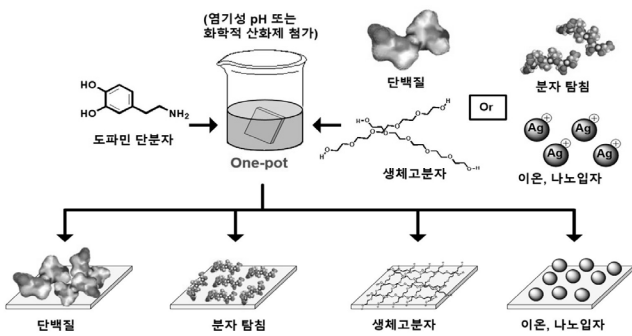


Figure 3. Summary of one-pot PD coatings.

7. Kim, E, Song, I. T, Lee, S, Kim, J. S, Lee, H, Jang, J. H. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **51**, 5598-5601, (2012).
8. Ryu, J. H, Hong, S, Lee, H. *Acta Biomater.*, **27**, 101-115, (2015).
9. Shin, M, Park, S. G, Oh, B. C, Kim, K., Jo, S, Lee, M. S, Oh, S. S, Hong, S. H, Shin, E. C, Kim, K. S, Kang, S. W, Lee, H. *Nat. Mater.*, **16**, 147-152, (2017).
10. Statz, A. R, Meagher, R. J, Barron, A. E, Messersmith, P. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 7972-7973, (2005).
11. Maier, G. P, Rapp, M. V, Waite, J. H, Israelachvili, J. N, Butler, A. *Science*, **349**, 628-632, (2015).
12. Hong, S. H, Hong, S, Ryou, M.H, Choi, J. W, Kang, S. M, Lee, H. *Adv. Mater. Interfaces*, **3**, 1500857, (1-6), (2016).
13. Liebscher, J, Mrowczynski, R, Scheidt, H. A, Filip, C, Hadade, N. D, Turcu, R, Bende, A, Beck, S. *Langmuir*, **29**, 10539-10548, (2013).
14. Liu, Y, Ai, K., Lu, L. *Chem. Rev.*, **114**, 5057-5115, (2014).
15. d'Ischia, M, Napolitano, A, Ball, V, Chen, C.-T, Buehler, M. J. *Acc. Chem. Res.*, **47**, 3541-3550, (2014).
16. Yang, J, Stuart, M. A. C, Kamperman, M. *Chem. Soc. Rev.*, **43**, 8271-8298, (2014).
17. Della Vecchia, N. F, Avolio, R, Alfè, M, Errico, M. E, Napolitano, A, d'Ischia, M. *Adv. Funct. Mater.*, **23**, 1331-1340, (2013).
18. Ding, Y, Weng, L.-T, Yang, M, Yang, Z, Lu, X, Huang, N, Leng, Y. *Langmuir*, **30**, 12258-12269, (2014).
19. Yu, X, Fan, H, Wang, L, Jin, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **53**, 12600-12604, (2014).
20. Hong, S, Na, Y. S, Choi, S, Song, I. T, Kim, W. Y, Lee, H. *Adv. Funct. Mater.*, **22**, 4711-4717, (2012).
21. Nuzzo, R. G, Allara, D. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 4481-4483, (1983).
22. Love, J. C, Estroff, L. A, Kriebel, J. K, Nuzzo, R. G, Whitesides, G. M. *Chem. Rev.*, **105**, 1103-1169, (2005).
23. Ulman, *Chem. Rev.*, **96**, 1533-1554, (1996).
24. Kirkland, J. J. *Anal. Chem.*, **37**, 1458-1461, (1965).
25. Iler, R. K. *J. Colloid Interface Sci.*, **21**, 569-594, (1966).
26. Liston, E. M, Martinu, L, Wertheimer, M. R. *J. Adhes. Sci. Technol.*, **7**, 1091-1127, (1993).
27. Wu, C. C, Wu, C. I, Sturm, J. C, Kahn, A. *Appl. Phys. Lett.*, **70**, 1348-1350, (1997).
28. Chua, P. K, Chena, J. Y, Wanga, L. P, Huang, N. *Mater. Sci. Eng. R.*, **36**, 143-206, (2002).
29. Mrowczynski, R, Coy, L. E, Scheibe, B, Czechowski, T, Augustyniak-Jablokow, M, Jurga, S, Tadzysak, K. *J. Phys. Chem. B.*, **119**, 10341-10347, (2015).
30. Kim, B. G, Kim, S, Lee, H, Choi, J. W. *Chem. Mater.*, **26**, 4757-4764, (2014).
31. Black, K. C, Yi, J, Rivera, J. G, Zelasko-Leon, D. C, Messersmith, P. B. *Nanomedicine*, **8**, 17-28, (2013).
32. Hong, S, Lee, J. S, Ryu, J, Lee, S. H, Lee, D. Y, Kim, D. P, Park, C. B, Lee, H. *Nanotechnology*, **22**, 494020 (1-7), (2011).
33. Hussain, M. A, Yang, M, Lee, T. J, Kim, J. W, Choi, B. G. *J. Colloid Interface Sci.*, **451**, 216-220, (2015).
34. You, I, Lee, T. G, Nam, Y. S, Lee, H. *ACS Nano*, **8**, 9016-9024, (2014).
35. Yu, J, Kan, Y, Rapp, M, Danner, E, Wei, W, Das, S, Miller, D. R, Chen, Y, Waite, J. H, Israelachvili, J. N. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **110**, 15680-15685, (2013).
36. Mian, S. A, Yang, L. M, Saha, L. C, Ahmed, E, Ajmal, M, Ganz, E. *Langmuir*, **30**, 6906-6914, (2014).
37. Anderson, T. H, Yu, J, Estrada, A, Hammer, M. U, Waite, J. H, Israelachvili, J. N. *Adv. Funct. Mater.*, **20**, 4196-4205, (2014).
38. Yu, M, Hwang, J, Deming, T. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 5825-5826, (1999).
39. Kalyanaraman, B, Premovic, P. I, Sealy, R. C. *J. Biol. Chem.*, **262**, 11080-11087, (1987).
40. Liu, B, Burdine, L, Kodadek, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 15228-15235, (2006).
41. Yang, H, Lan, Y, Zhu, W, Li, W, Xu, D, Cui, J, Shen, D, Li, G. *J. Mater. Chem.*, **22**, 16994-17001, (2012).
42. Ryou, M. H, Lee, Y. M, Park, J. K, Choi, J. W. *Adv. Mater.*, **23**, 3066-3070, (2011).
43. Ma, S, Ye, Q, Pei, X, Wang, D, Zhou, F. *Adv. Mater. Interfaces*, **2**, 1500257 (1-12), (2015).
44. Sileika, T. S, Kim, H. D, Maniak, P, Messersmith, P. B. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **3**, 4602-4610, (2011).
45. Kim, B. H, Lee, D. H, Kim, J. Y, Shin, D. O, Jeong, H. Y, Hong, S, Yun, J. M, Koo, C. M, Lee, H, Kim, S. O. *Adv. Mater.*, **23**, 5618-5622, (2011).
46. Sheng, W, Li, B, Wang, X, Dai, B, Yu, B, Jia, X, Zhou, F. *Chem. Sci.*, **6**, 2068-2073, (2015).
47. Wei, Q, Zhang, F, Li, J, Li, B, Zhao, C. *Polym. Chem.*, **1**, 1430-1433, (2010).
48. Son, H. Y, Ryu, J. H, Lee, H, Nam, Y. S. *Macromol. Mater. Eng.*, **298**, 547-554, (2013).
49. Cao, C, Tan, L, Liu, W, Ma, J, Li, L. *J. Power Sources*, **248**, 224-229, (2014).
50. Wei, H, Ren, J, Han, B, Xu, L, Han, L, Jia, L. *Colloids Surf. B Biointerfaces*, **110**, 22-28, (2013).

51. Xi, J, Dai, W, Yu, L. *RSC Adv.*, **5**, 33400-33406, (2015).
52. Li, L, Zhu, C, Wu, Y, Wang, J, Zhang, T, Liu, Y. *RSC Adv.*, **5**, 62905-62912, (2015).
53. Pardieu, E, Chau, N. T, Dintzer, T, Romero, T, Favier, D, Roland, T, Edouard, D, Jierry, L, Ritleng, V. *Chem. Commun.*, **52**, 4691-4693, (2016).
54. Park, J, Brust, T. F, Lee, H. J, Lee, S. C, Watts, V. J, Yeo, Y. *ACS Nano*, **8**, 3347-3356, (2014).
55. Kim, M, Kim, J. S, Lee, H, Jang, J. H. *Macromol. Biosci.*, **16**, 738-747, (2016).
56. Xie, J, Zhong, S, Ma, B, Shuler, F. D, Lim, C. T. *Acta Biomater.*, **9**, 5698-5707, (2013).
57. Jo, S, Kang, S. M, Park, S. A, Kim, W. D, Kwak, J, Lee, H.. *Macromol. Biosci.*, **13**, 1389-1395, (2013).
58. Tsai, W. B, Chen, W. T, Chien, H. W, Kuo, W. H, Wang, M. J. *Acta Biomater.*, **7**, 4187-4194, (2011).
59. Xu, Q, Kong, Q, Liu, Z, Zhang, J, Wang, X, Liu, R, Yue, L, Cui, G. *RSC Adv.*, **4**, 7845-7850, (2014).
60. Ye, C, Wu, Y, Wang, Z. *RSC Adv.*, **6**, 9066-9071, (2016).
61. Feng, Y, Zheng, Y, Rahman, Z. U, Wang, D, Zhou, F, Liu, W. *J. Mater. Chem. A*, **4**, 18022-18030, (2016).
62. Lu, Z, Xiao, J, Wang, Y, Meng, M. *J. Colloid Interface Sci.*, **452**, 8-14, (2015).
63. Guo, L, Liu, Q, Li, G, Shi, J, Liu, J, Wang, T, Jiang, G. *Nanoscale*, **4**, 5864-5867, (2012).
64. Hu, H, Yu, B, Ye, Q, Gu, Y, Zhou, F. *Carbon*, **48**, 2347-2353, (2010).
65. Shi, C, Deng, C, Zhang, X, Yang, P. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **5**, 7770-7776, (2013).
66. Zhang, L, Wu, J, Wang, Y, Long, Y, Zhao, N, Xu, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **134**, 9879-9881, (2012).
67. Wu, Y, Yan, M, Cui, J, Yan, Y, Li, C. *Adv. Funct. Mater.*, **25**, 5823-5832, (2015).
68. Wu, C, Fan, W, Chang, J, Xiao, Y. *J. Mater. Chem.*, **21**, 18300-18307, (2011).
69. Lynge, M. E, Ogaki, R, Laursen, A. O, Lovmand, J, Sutherland, D. S, Stadler, B. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **3**, 2142-2147, (2011).
70. Lee, M, Rho, J, Lee, D. E, Hong, S, Choi, S. J, Messersmith, P. B, Lee, H. *Chempluschem*, **77**, 987-990, (2012).
71. Yang, L, Phua, S. L, Teo, J. K, Toh, C. L, Lau, S. K, Ma, J, Lu, X. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **3**, 3026-3032, (2011).
72. Zhou, W. H, Tang, S. F, Yao, Q. H, Chen, F. R, Yang, H. H, Wang, X. R. *Biosens. Bioelectron.*, **26**, 585-589, (2010).
73. Jia, X, Ma, Z. Y, Zhang, G. X, Hu, J. M, Liu, Z. Y, Wang, H. Y, Zhou, F. *J. Agric. Food Chem.*, **61**, 2919-2924, (2013).
74. Zhang, J, Zhang, W, Bao, T, Chen, Z. *Analyst*, **139**, 242-250, (2014).
75. Ryu, J, Ku, S. H, Lee, H, Park, C. B. *Adv. Funct. Mater.*, **20**, 2132-2139, (2010).
76. Liu, Z, Qu, S, Zheng, X, Xiong, X, Fu, R, Tang, K, Zhong, Z, Weng, J. *Mater. Sci. Eng. C.*, **44**, 44-51, (2014).
77. Li, C, Qian, Z.-j, Zhou, C, Su, W, Hong, P, Liu, S, He, L, Chen, Z, Ji, H. *RSC Adv.*, **4**, 47848-47852, (2014).
78. Mao, W. X, Lin, X. J, Zhang, W, Chi, Z. X, Lyu, R. W, Cao, A. M, Wan, L. J. *Chem. Commun.*, **52**, 7122-7125, (2016).
79. Wang, D, Ye, Q, Yu, B, Zhou, F. *J. Mater. Chem.*, **20**, 6910-6915, (2010).
80. Yan, J, Zhou, F. TiO₂ Nanotubes: Structure Optimization for Solar Cells. *J. Mater. Chem.*, **21**, 9406-9418, (2011).
81. Mrówczyński, R, Jurga-Stopa, J, Markiewicz, R, Coy, E. L, Jurga, S, Woźniak, A. *RSC Adv.*, **6**, 5936-5943, (2016).
82. Xie, A, Zhang, K, Wu, F, Wang, N, Wang, Y, Wang, M. *Catal. Sci. Technol.*, **6**, 1764-1771, (2016).
83. Ye, Q, Wang, X, Hu, H, Wang, D, Li, S, Zhou, F. *J. Phys. Chem. C.*, **113**, 7677-7683, (2009).
84. Kang, K, Choi, I. S, Nam, Y. *Biomaterials*, **32**, 6374-6380, (2011).
85. Kim, R, Nam, Y. *J. Neural Eng.*, **12**, 026010 (1-10), (2015).
86. Wei, N, Jiang, Y, Ying, Y, Guo, X, Wu, Y, Wen, Y, Yang, H. *RSC Adv.*, **7**, 11528-11536, (2017).
87. Chen, S, Chen, Y, Lei, Y, Yin, Y. *Electrochem. Commun.*, **11**, 1675-1679, (2009).
88. Feng, J.-J, Zhang, P.-P, Wang, A.-J, Liao, Q.-C, Xi, J.-L, Chen, J.-R. *New J. Chem.*, **36**, 148-154, (2012).
89. Wei, Y, Kong, J, Yang, L, Ke, L, Tan, H. R, Liu, H, Huang, Y, Sun, X. W, Lu, X, Du, H. *J. Mater. Chem. A.*, **1**, 5045-5052, (2013).
90. Mondin, G, Wisser, F. M, Leifert, A, Mohamed-Noriega, N, Grothe, J, Dorfler, S, Kaskel, S. *J. Colloid Interface Sci.*, **411**, 187-193, (2013).
91. Li, J, Wen, X. M, Zhang, W, Chen, Y. P, Xiao, Y, Xiong, C. X, Zhu, W, Jiang, T. *Adv. Mater. Res.*, **1082**, 65-68, (2014).
92. Ye, W, Wang, D, Zhang, H, Zhou, F, Liu, W. *Electrochim. Acta.*, **55**, 2004-2009, (2010).
93. Yan, J, Ye, Q, Zhou, F. *RSC Adv.*, **2**, 3978-3985, (2012).
94. Park, J. P, Do, M, Jin, H. E, Lee, S. W, Lee, H. *ACS Appl. Mater. Interfaces*. **6**, 18653-18660, (2014).
95. Park, J. P, Choi, M. J, Kim, S. H, Lee, S. H, Lee,

- H. *Appl. Environ. Microbiol.*, **80**, 43-53, (2014).
96. Kang, S. M, You, I, Cho, W. K, Shon, H. K, Lee, T. G, Choi, I. S, Karp, J. M, Lee, H. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **49**, 9401-9404, (2010).
 97. Ponzio, F, Payamyar, P, Schneider, A, Winterhalter, M, Bour, J, Addiego, F, Krafft, M. P, Hemmerle, J, Ball, V. *J. Phys. Chem. Lett.*, **5**, 3436-3440, (2014).
 98. Hong, S, Schaber, C. F, Dening, K, Appel, E, Gorb, S. N, Lee, H. *Adv. Mater.*, **26**, 7581-7587, (2014).
 99. Cui, J, Yan, Y, Such, G. K, Liang, K, Ochs, C. J, Postma, A, Caruso, F. *Biomacromolecules*, **13**, 2225-2228, (2012).
 100. Ku, S. H, Ryu, J, Hong, S. K, Lee, H, Park, C. B. *Biomaterials*, **31**, 2535-2541, (2010).
 101. Luo, R, Tang, L, Zhong, S, Yang, Z, Wang, J, Weng, Y, Tu, Q, Jiang, C, Huang, N. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **5**, 1704-1714, (2013).
 102. Yang, K, Lee, J. S, Kim, J, Lee, Y. B, Shin, H, Um, S. H, Kim, J. B, Park, K. I, Lee, H, Cho, S. W. *Biomaterials*, **33**, 6952-6964, (2012).
 103. Kandasamy, K, Narayanan, K, Ni, M, Du, C, Wan, A. C, Zink, D. *Biomacromolecules*, **15**, 2067-2078, (2014).
 104. Ku, S. H, Lee, J. S, Park, C. B. *Langmuir*, **26**, 15104-15108, (2010).
 105. Sun, K, Xie, Y, Ye, D, Zhao, Y, Cui, Y, Long, F, Zhang, W, Jiang, X. *Langmuir*, **28**, 2131-2136, (2012).
 106. Lee, H. Y, Jeong, H, Jung, I. Y, Jang, B, Seo, Y. C, Lee, H, Lee, H. *Adv. Mater.*, **27**, 3513-3517, (2015).
 107. You, I, Kang, S. M, Lee, S, Cho, Y. O, Kim, J. B, Lee, S. B, Nam, Y. S, Lee, H. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **51**, 6126-6130, (2012).
 108. Chien, C. Y, Tsai, W. B. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **5**, 6975-6983, (2013).
 109. Kang, S. M, Hwang, N. S, Yeom, J, Park, S. Y, Messersmith, P. B, Choi, I. S, Langer, R, Anderson, D. G, Lee, H. *Adv. Funct. Mater.*, **22**, 2949-2955, (2012).
 110. Li, Y, Yang, W, Li, X, Zhang, X, Wang, C, Meng, X, Pei, Y, Fan, X, Lan, P, Wang, C, Li, X, Guo, Z. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **7**, 5715-5724, (2015).
 111. Zhang, X, Wang, S, Xu, L, Feng, L, Ji, Y, Tao, L, Li, S, Wei, Y. *Nanoscale*, **4**, 5581-5584, (2012).
 112. Nurunnabi, M, Khatun, Z, Nafiujjaman, M, Lee, D. G, Lee, Y. K. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **5**, 8246-8253, (2013).
 113. Lin, L.-S, Cong, Z.-X, Cao, J.-B, Ke, K.-M, Peng, Q.-L, Gao, J, Yang, H.-H, Liu, G, Chen, X. *ACS Nano*, **8**, 3876-3883, (2014).
 114. Tao, W, Zeng, X, Wu, J, Zhu, X, Yu, X, Zhang, X, Zhang, J, Liu, G, Mei, L. *Theranostics*, **6**, 470-484, (2016).
 115. Liu, Y, Ai, K, Liu, J, Deng, M, He, Y, Lu, L. *Adv. Mater.*, **25**, 1353-1359, (2013).
 116. Yang, S. H, Hong, D, Lee, J, Ko, E. H, Choi, I. S. *Small*, **9**, 178-186, (2013).
 117. Yang, S. H, Kang, S. M, Lee, K. B, Chung, T. D, Lee, H, Choi, I. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 2795-2797, (2011).
 118. Zhang, C, Yang, H. C, Wan, L. S, Liang, H. Q, Li, H, Xu, Z. K. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **7**, 11567-11574, (2015).
 119. Lee, M, Kim, J. U, Lee, J. S, Lee, B. I, Shin, J, Park, C. B. *Adv. Mater.*, **26**, 4463-4468, (2014).
 120. Kang, S. M, Ryou, M.-H, Choi, J. W, Lee, H. *Chem. Mater.*, **24**, 3481-3485, (2012).
 121. Kim, D. S, Park, Y. J. *Electrochim. Acta*, **132**, 297-306, (2014).
 122. Yoon, T. H, Park, Y. J. *J. Power Sources*, **244**, 344-353, (2013).
 123. Zhou, W, Xiao, X, Cai, M, Yang, L. *Nano Lett.*, **14**, 5250-5256, (2014).
 124. Li, B, Chen, Y, Ge, X, Chai, J, Zhang, X, Hor, T. S, Du, G, Liu, Z, Zhang, H, Zong, Y. *Nanoscale*, **8**, 5067-5075, (2016).
 125. Cao, Y, Zhang, X, Tao, L, Li, K, Xue, Z, Feng, L, Wei, Y. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **5**, 4438-4442, (2013).
 126. Zhu, Q, Pan, Q. *ACS Nano*, **8**, 1402-1409, (2014).
 127. Yang, H.-C, Liao, K.-J, Huang, H, Wu, Q.-Y, Wan, L.-S, Xu, Z.-K. *J. Mater. Chem. A*, **2**, 10225-10230, (2014).
 128. Ma, Z. Y, Jia, X, Zhang, G. X, Hu, J. M, Zhang, X. L, Liu, Z. Y, Wang, H. Y, Zhou, F. *J. Agric. Food Chem.*, **61**, 5474-5482, (2013).
 129. Zhu, B, Edmondson, S. *Polymer*, **52**, 2141-2149, (2011).
 130. Wu, H, Kong, J, Yao, X, Zhao, C, Dong, Y, Lu, X. *Chem. Eng. J.*, **270**, 101-109, (2015).
 131. Liu, R, Mahurin, S. M, Li, C, Unocic, R. R, Idrobo, J. C, Gao, H, Pennycook, S. J, Dai, S. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **50**, 6799-6802, (2011).
 132. Kong, J, Yee, W. A, Yang, L, Wei, Y, Phua, S. L, Ong, H. G, Ang, J. M, Li, X, Lu, X. *Chem. Commun.*, **48**, 10316-10318, (2012).
 133. Zhou, D, Yang, L, Yu, L, Kong, J, Yao, X, Liu, W, Xu, Z, Lu, X. *Nanoscale*, **7**, 1501-1509, (2015).
 134. Mrowczynski, R, Bunge, A, Liebscher, J. *Chem. Eur. J.*, **20**, 8647-8653, (2014).
 135. Liu, X, Cao, J, Li, H, Li, J, Jin, Q, Ren, K, Ji, J. *ACS Nano*, **7**, 9384-9395, (2013).

136. Fei, B, Qian, B, Yang, Z, Wang, R, Liu, W. C, Mak, C. L, Xin, J. H. *Carbon*, **46**, 1795-1797, (2008).
137. Han, G, Zhang, S, Li, X, Widjojo, N, Chung, T.-S. *Chem. Eng. Sci.*, **80**, 219-231, (2012).
138. Ball, V, Del Frari, D, Toniazzi, V, Ruch, D. *J. Colloid Interface Sci.*, **386**, 366-372, (2012).
139. Bernsmann, F, Ball, V, Addiego, F, Ponche, A, Michel, M, Gracio, J. J, Toniazzi, V, Ruch, D. *Langmuir*, **27**, 2819-2825, (2011).
140. Ball, V. *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.*, **363**, 92-97, (2010).
141. Della Vecchia, N. F, Luchini, A, Napolitano, A, D'Errico, G, Vitiello, G, Szekely, N, d'Ischia, M, Paduano, L. *Langmuir*, **30**, 9811-9818, (2014).
142. Lee, M, Lee, S. H, Oh, I. K, Lee, H. *Small*, **13**, 1600443 (1-6), (2017).
143. Ponzio, F, Barthès, J, Bour, J, Michel, M, Bertani, P, Hemmerlé, J, d'Ischia, M, Ball, V. *Chem. Mater.*, **28**, 4697-4705, (2016).
144. Du, X, Li, L, Li, J, Yang, C, Frenkel, N, Welle, A, Heissler, S, Nefedov, A, Grunze, M, Levkin, P. A. *Adv. Mater.*, **26**, 8029-8033, (2014).
145. Du, X, Li, L, Behboodi-Sadabad, F, Welle, A, Li, J, Heissler, S, Zhang, H, Plumeré, N, Levkin, P. A. *Polymer Chemistry*, **8**, 2145-2151, (2017).
146. Shafiq, Z, Cui, J, Pastor-Perez, L, San Miguel, V, Gropeanu, R. A, Serrano, C, del Campo, A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **124**, 4408-4411, (2012).
147. Nijhuis, A. W, van den Beucken, J. J, Boerman, O. C, Jansen, J. A, Leeuwenburgh, S. C. *Tissue Eng. Part C Methods*, **19**, 610-619, (2013).
148. Dreyer, D. R, Miller, D. J, Freeman, B. D, Paul, D. R, Bielawski, C. W. *Langmuir*, **28**, 6428-6435, (2012).
149. Ma, H, Gao, P, Zhang, Y, Fan, D, Li, G, Du, B, Wei, Q. *RCS Adv.*, **3**, 25291-25295, (2013).