

식물 유래 탄닌산의 접착능을 이용한 표면 개질 및 의료용 제형 기술 동향

박은숙[†] · 신미경[‡] · 이해신[†]

카이스트 화학과

(2019년 06월 05일 접수, 2019년 06월 25일 수정, 2019년 06월 26일 채택)

Surface Modification and Medical Formulation Technology Using Adhesion of Plant Tannic Acid

Eunsook Park[†], Mikyung Shin[‡], and Haeshin Lee[†]

Department of Chemistry, KAIST, 291 University Rd. Daejeon, 34141 South Korea

(Received June 05, 2019; Revised June 25, 2019; Accepted June 26, 2019)

요약: 탄닌산은 식물계에서 가장 많이 발견되는 폴리페놀 중 하나로, 초기 탄닌산 연구는 항산화제 등과 같은 생리학적 기능에 집중되어 있었다. 그러나 최근에는 탄닌산이 단백질, DNA 등 거의 모든 생체고분자와 분자간결합을 하는 것이 밝혀짐에 따라 분자적 접착제로서 많은 관심을 받고 있다. 탄닌산의 다양한 특성들은 표면의 기능, 젖음성을 조절할 뿐 아니라 에너지 저장 및 발생 장치에 기여하고, 의학적 제재로의 다양한 가능성을 보이고 있다. 본 논문에서는 분자적 접착제로서의 탄닌산과 생체고분자와의 결합, 탄닌산을 통한 표면 개질, 의료용 제재로의 활용 등에 대해 다루고자 한다.

Abstract: Tannic acid is one of the most commonly found polyphenols in the vegetable field. Initially, research on tannins concentrated on physiological functions such as antioxidants. Recently, however, tannic acid has attracted much interest as a molecular glue as it has been found to interact virtually all bio-macromolecules such as proteins and DNA. The various properties of tannic acid are expected to control the wettability of the surface, contribute to energy storage and generation, and show potential as a medical agent. Here, tannic acid will be discussed about the interaction of with bio-macromolecules as a molecular glue, surface modification, and utilization of itself as biomaterials.

Keywords: tannic acid, plant, surface coating, medical formulation, surface engineering

1. 서론

탄닌산 (tannic acid)은 과일껍질, 채소, 카카오, 견과류 등에서 가장 많이 발견되는 폴리페놀 (polyphenol) 중 하나로, 2000년대까지 이에 대한 연구는 항산화 기능과 같은 생화학적, 생리학적 기능에 대한 연구가 주를 이루었다. 그러나 2007년부터 카테콜기 (catechol group)를 갖는 분자를 통하여 모든 표면 개질이 가능함이 밝혀지면서[1] 표면 화학이 발전하였고 이에 비롯하여 의료, 에너지, 산업 분야에서 카테콜기와 유사한 구조를 가지는 갈롤기 (gallol group) 함유 물질을 통한 표면 개질 및 접착력에 대한 연구가 시작되었다.

탄닌산은 5개의 갈롤기와 5개의 카테콜기를 가지고 있어, 펩타이드, 단백질, DNA, 폴리사카라이드 등 다

양한 분자들과 수소 결합 (hydrogen bonding)과 소수성 결합 (hydrophobic interaction)을 통해 견고한 비공유 결합을 형성한다. 또한 갈롤기 내의 인접한 두 개의 하이드록시기는 생리학적 pH 또는 약한 염기성 환경에서 퀴논 (quinone)으로 산화되며 퀴논은 마이클첨가반응 (Michael addition) 또는 시프염기반응 (Schiff base formation)을 통해 아민기 (amine group), 티올기 (thiol group)와 반응하여 생체분자들과 공유결합을 형성한다. 게다가 이 인접한 하이드록시기는 Fe(II, III), copper 과 같은 전이 금속과 배위 결합 (coordination bond)를 형성할 수도 있다. 이러한 성질을 바탕으로 탄닌산은 무기/유기 기질 및 물질과 결합하여 표면을 개질 시킬 뿐 아니라 새로운 제형을 만들어 의학적 응용을 가능하게 했다. 본 연구진은 이러한 탄닌산을 통한 코팅과 의료용 제형 기술 개발에 대한 연구 동향을 파악하고 그 활용에 대해 설명하고자 한다.

[†] Corresponding author: Haeshin Lee (Haeshin@kaist.ac.kr)

[‡] Eunsook Park and Mikyung Shin contributed equally to this work.

2. 본 론

2.1. 탄닌산을 이용한 표면 개질

카테콜 함유 분자를 통한 표면 개질과 유사하게[1,2] 탄닌산을 이용한 표면 코팅 또한 유기 물질에서 무기 물질에 이르기까지 모양과 크기에 상관없이 일어난다. 이러한 표면 개질에는 직접적인 코팅을 통한 개질, 금속 배위 결합 복합체 (metal coordination network)를 통한 개질, 그리고 거대분자 (macromolecules)와의 복합체를 통한 층상자조립법 (Layer-by-Layer (LbL) assembly)을 통한 개질이 있다.

직접적인 코팅 중 가장 대표적인 연구로, Messersmith 연구단의 탄닌산을 이용한 투명 코팅 실험이 있다 [3]. 이들은 탄닌산을 이용하여 Polycarbonate (PC), Polydimethylsiloxane (PDMS), Polysulfone (PS), Polytetrafluoroethylene (PTFE), Stainless steel (SS), metal nanoparticles 등 유기표면에서 무기 표면에 이르기까지 다양한 표면을 개질하였으며 (Fig. 1A), 코팅된 표면은 탄닌산에 의해 항균성, 항산화성 성질을 보임을 확인했다 (Fig. 1B). 흥미롭게도 코팅 표면은 탄닌산의 코팅 시간에 따라 달라지는데 초기 2시간 내에서는 매우 촘촘하게 이루어져서 단단한 층이 만들어지는데 (Fig. 1C) 반해 5시간 이상 지나게 되면 큰 파티클의 침전이 발견되면서 흩어진 구조의 층이 발견된다.

탄닌산의 표면 코팅은 두 층 간의 접착성을 가진 중간층 역할을 함으로서 다른 표면으로의 개질을 가능하게 한다[4]. 예를 들어 polypropylene (PP), poly(vinylidene fluoride) (PVF), poly(tetra-fluoroethylene) (PTFE)와 같은 소수성고분자 표면을 탄닌산으로 코팅하고 추가적으로 아민을 함유한 diethylenetriamine을 적용시킴으로써 초친수성 표면으로 개질시킨 연구 사례가 있다[5].

또한 탄닌산의 친수성 성질로 인해 표면의 젖음성 (wettability)을 상당히 향상시켜 막 표면의 물 투과성을 증가시킨 사례도 있다[4]. 뿐만 아니라 탄닌산은 그래핀 (graphene), 카본 나노 튜브 (carbon nanotube)에도 코팅되며 탄닌산에 의해 개질된 그래핀은 효과적으로 수용성 염색체인 로다민 b (Rhodamine b)를 투과시켰을 때 이의 제거를 촉진시켰고 [6], 개질된 나노 튜브는 sonication과 같은 추가적인 과정 없이도 수용액 내에서 분산되는 성질이 증가됨이 관찰되었다[7].

최근에는 탄닌산을 화학적으로 변형시키고 이를 이용하여 표면을 코팅하는 사례도 보고되고 있다. 탄닌산의 갈롤 (gallol)기에 알킬 체인 (alkyl chain)을 부분적으로 도입시키면 (Fig. 1D), 유기용매에 대한 용해도 (organo-solubility)를 증가시킬 수 있다[8]. 소수성화 된 탄닌산은 금속 (Al, Cu, Mg, Zn, Fe 등)에 동일하게 코팅 되는데 양극성 성질로 인해 유기용매에서 자가조립

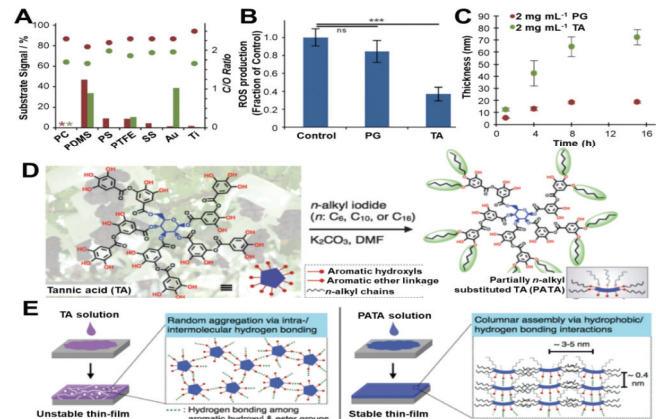


Figure 1. 탄닌산을 사용한 물질 비의존적 표명코팅. A) 탄닌산(초록색 원) 또는 피로갈롤(빨간색 원)의 코팅 전후에 따른 상대적인 기관의 시그널(signal) 변화. 코팅이 될수록 기관의 기존 시그널이 감소하고 이는 탄소/산소 비율 (C/O ratio)에 의해 계산되었다[3]. Copyright 2013, Wiley@VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. B) 폴리스티렌(polystyrene) 기관과 이를 피로갈롤 또는 탄닌산으로 코팅하고 그 기관에서 3T3 fibroblast를 배양했을 때의 ROS 생산량. C) 시간에 따라 금 기관에 코팅되는 피로갈롤의 두께와 TiO₂ 기관에 코팅되는 탄닌산의 두께. D) 탄닌산에 부분적으로 알킬기를 도입하여 소수성 탄닌산을 만드는 방법에 대한 Figure와 변형된 탄닌산(partially alkyl substituted TA; PATA)의 화학적 구조[8]. Copyright 1996, Royal Society of Chemistry. E) 탄닌산을 사용했을 때의 코팅과 소수성 탄닌산을 사용했을 때의 코팅 차이에 대한 이론적 이미지. 소수성 탄닌산을 사용했을 때 자가조립현상에 의해 더 얇게 코팅 된다.

(self-assembled)되어 섬유 구조를 보이며 매우 얇은 코팅층을 형성한다 (Fig. 1E). 2D coating을 넘어서 탄닌산은 무기 나노 파티클에도 코팅이 가능하다. 나노 파티클 표면에 존재하는 탄닌산은 아민기 또는 티올기와 같은 다양한 작용기와 반응한다. 예를 들어 탄닌산에 의한 환원반응으로 형성된 탄닌산/은 파티클은 표면의 탄닌산이 티올기가 달린 perfluorodecane과 반응할 수 있으며 이를 통해 초소수성 코팅을 할 수 있다[9].

탄닌산의 갈롤기는 금속과의 배위 결합을 기반으로 2D 물질부터 파티클에 이르기까지 다양한 유기, 무기 표면을 코팅할 수도 있다. 이는 생리학적 pH에서 copper(II), iron(II, III)과 같은 divalent metal cation과 잘 결합하는 탄닌산의 특성에 의해 나타난다. 대표적으로 Ejima group에서 탄닌산과 Fe(III)의 배위 결합을 통한 표면 코팅을 연구한 바 있으며 이 기술은 polystyrene부터 silica particle, CaCO₃에 이르기까지 거의 모든 표면이 코팅됨을 확인했다[10]. 탄닌산-Fe(III) 층은 pH에 따라 다른 형태를 보이는데 이는 피로갈롤 (pyrogallol)과 금속이 가역적인 결합으로 mono-, bis-, 또는 tri-complex

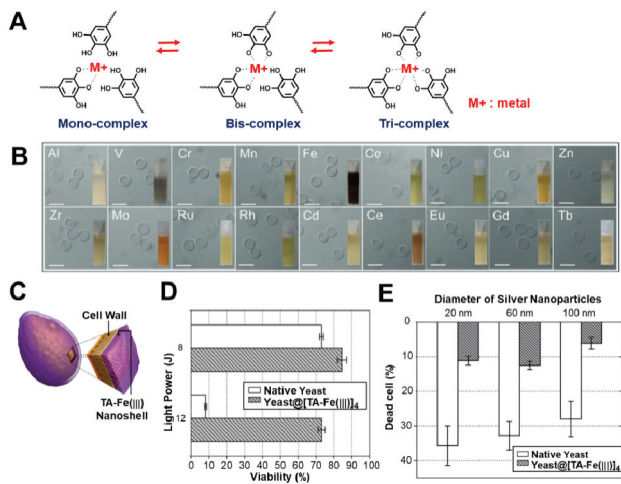


Figure 2. 탄닌산(TA)-Fe(III) 복합체를 이용한 다양한 표면 코팅. A) 탄닌산-금속이온 복합체의 구조변화 양상. B) 탄닌산과 다양한 전이금속이온의 복합체를 이용하여 파티클을 코팅한 광학 이미지. Copyright 2014, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. C) Yeast cell의 표면에서 형성되는 탄닌산-Fe(III) 껍질의 도식적인 이미지 [12]. Copyright 2014, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. (탄닌산-Fe(III))₄ 층으로 코팅되었을 때 yeast cell의 D) UV-C irradiation에 대한 향상된 세포 생존력과 E) 은 나노입자의 독성에 대한 향상된 저항성.

를 형성하기 때문이다. 산성환경에서는 mono-complex만 존재하여 코팅 층이 즉시 사라지지만 pH 7 이상에서는 tri-complex를 형성하여 10일 이상 안정한 코팅 양상을 보인다 (Fig. 2A). 이러한 양상은 Fe(III) 뿐 아니라 Al, Cr, V, Zr 등의 다양한 금속에서도 동일하게 나타남이 확인되었다[11] (Fig. 2B). 금속-탄닌산의 네트워크를 통한 나노 코팅은 유기 표면에서도 발생하는데, 최근에는 탄닌산-Fe(III) 자가조립체가 yeast cell의 표면에 나노 껍질(nanoshell)을 형성함이 보고되었다 (Fig. 2C) [12]. 이 코팅 층은 UV-C 조사, 용해 효소에 의한 분해, 은 나노 입자의 독성 등 외부 자극에 대해 세포를 보호한다 (Fig. 2D, E). 탄닌산-Fe(III) 자가조립 나노 껍질로 인해 세포 분화는 감소되지만 그 껍질이 분해되면 분화 능력은 완전히 회복되었다.

탄닌산을 이용한 또다른 코팅 방법에는 LbL 시스템이 있다. 이는 2005년에 유리 기판 위에서 poly(dimethyl-diallylamide) (PDDA), polyallylamine hydrochloride (PAH)와 같은 양이온성표면과 탄닌산의 분자간 상호작용을 통한 코팅으로 처음 보고되었다. 중성 pH에서 탄닌산은 갈릴기의 탈양자화에 의해 부분적으로 음전하 (negative charge)를 띠며 양극성 고분자 (cationic polymer)와 수소결합이나 전기적 상호작용이 가능하다 [13]. 또한 탄닌산은 poly(N-vinylpyrrolidone) (PVPON),

poly(ethyleneoxide) (PEO), poly(N-vinylcaprolactam), poly(N-vinylamide)과 같은 neutral polymer과도 소수 결합 또는 소수성 결합 등 비이온성 상호작용으로 LbL 자가조립체를 형성한다[14,15].

이와 같이 탄닌산을 매개로 한 자가조립코팅 기술은 약물 전달체의 표면을 개질함으로써 약물 방출 속도를 조절하여 전달 시스템의 발전을 가져왔다. 예를 들어 다공성 실리카 나노 파티클에 탄닌산과 함께 독소루비신 (doxorubicin) 약물이 결합된 고분자를 LbL로 코팅하면 염기성환경에서는 LbL 껍질의 와해로 인해 약물의 burst release가 발생하지만 중성환경에서는 약물이 서서히 방출되는 사례가 보고된 바 있다[16]. 또한 탄닌산의 LbL 표면 개질은 약물의 방출 메커니즘 조절도 가능하게 했다. 예를 들어 TA/BSA 자가조립코팅은 트립신 (trypsin)에 의해서는 분해되지 않지만 키모트립시노겐 (a-chymotrypsinogen)에 의해서만 분해되는 시스템을 구성함으로써 약물이 목표한 소장까지 안전하게 전달되도록 도와준다[17]. 락토페린 (lactoferrin) 약물은 위장관에서 소화효소에 의해 분해되어 소장에 도달하는 것이 어려웠으나 TA/BSA 자가조립 코팅을 통해 락토페린을 소화효소로부터 보호하여 소장까지 최대 6.5배 높은 농도로 전달시킨 연구가 최근 보고된 바 있다[18].

2.2. 탄닌산을 통한 의료용 제형의 개발

탄닌산은 단백질, DNA, RNA, 생체 고분자 등과 같은 생체 거대 분자 (biomacromolecules)와도 강하게 결합하여 의료용 제형을 만드는 데에 유용하게 사용된다. 본 연구진은 여기서 탄닌산을 활용한 스펀지, 하이드로겔과 파티클에 집중하여 지혈, 조직 접착성, 그리고 단백질 약물 전달 등 의학적 응용에 대해 이해해보고자 한다.

먼저 탄닌산의 단백질에 대한 강한 친화성을 이용하면 앞서 언급한 층상 자가 조립법으로 다층구조의 스펀지를 만들 수 있다. 2012년에는 스프레이 방식의 LbL assembly를 이용하여 (탄닌산/트롬빈(thrombin))_n이 번갈아 나타나는 다층구조의 지혈 스펀지가 보고되었다. 생리학적 환경에서 탄닌산과 트롬빈은 복합적인 수소 결합을 통해 견고한 결합 구조를 형성하였으며 트롬빈으로만 이루어진 지혈 스펀지에 비해 향상된 지혈능이 관찰되었다[19,20].

한편 탄닌산은 biomacromolecule과의 강한 물리적 결합 (physical interaction)을 하기 때문에, 일반적으로 수소 결합 억셉터 (hydrogen bonding acceptor) 또는 양이온성 고분자 전해질 (cationic polyelectrolytes)을 탄닌산과 단순히 섞으면 겔화되는 현상을 발견할 수 있다. 본 연구진은 DNA와 탄닌산(TA)을 혼합함으로써

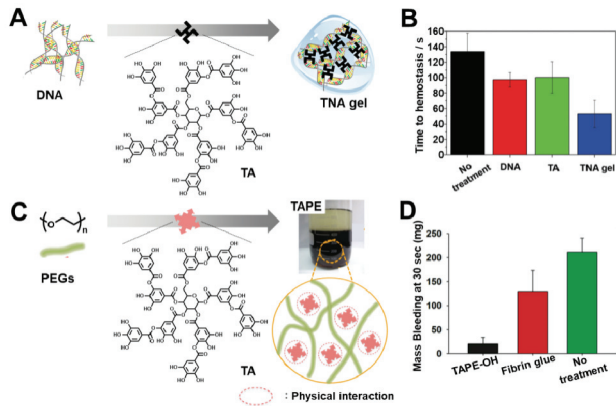


Figure 3. 탄닌산의 접착능력을 이용한 지혈 제재. A) 탄닌산과 DNA를 사용한 하이드로겔 (TNA gel)을 만드는 방법에 대한 모식도[21]. Copyright 2015, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. B) 쥐의 간 출혈모델에서 DNA, 탄닌산 용액과 비교했을 때의 TNA gel의 지혈 능력. C) 탄닌산과 poly(ethylene glycol)을 사용한 접착제(TAPE)를 만드는 방법에 대한 모식도[22]. Copyright 2015, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. D) 상용화된 접착제인 피브린 글루 (fibrin glue)과 비교해서 TAPE 접착제의 지혈 능력.

TA+DNA gel (TNA gel)을 보고한 바 있다 (Fig. 3A) [21]. DNA는 많은 phosphodiester backbone을 가지고 있어 탄닌산과 수소결합을 하며 동적이고 가역적인 상호작용을 한다. 이 겔은 첨가된 탄닌산의 양에 영향을 받으며 독립적인 DNA 자체보다 최대 34배 높은 조직 접착력을 보였다. 뿐만 아니라 TNA 겔은 DNA의 phosphate backbone의 높은 혈액 응고 능력 및 섬유소 증가 유도도 인하여 지혈용 겔로서도 가능성을 보여주었다 (Fig. 3B).

또한 본 연구진은 탄닌산과 합성 고분자인 poly(ethylene glycol) (PEG)의 수소결합 복합체를 이용한 의료용 접착제를 보고한 바 있다 (Fig. 3C) [22,23]. 이 접착제는 붙이고 다시 떼는 주기를 60번 반복하여도 강하고 반복적인 접착력을 보였으며 물기가 있는 환경에서 피브린 글루 (fibrin glue)와 비교했을 때 250% 높은 접착력을 보였다. 본 연구진은 이 접착제를 쥐의 간 출혈 모델에 적용하였을 때 출혈량이 211.1 mg에서 20.2 mg로 감소됨을 확인하였다 (Fig. 3D). 또한 위장관의 점막 층에 적용하였을 때 높은 점막 접착력을 보였으며 음식물 섭취 이후에도 수 시간 지속됨을 확인했다.

최근에는 탄닌산과 단백질과의 강한 친화력으로 형성된 입자를 통해 약물을 전달하는 시스템이 보고되고 있다. 예를 들어 탄닌산과 중성고분자, 항원의 혼합물을 이용하여 spray drying method을 통해 백신 항원을 담재한 파티클을 만든 사례가 있다 (Fig. 4A) [24]. 탄닌산이 항원 단백질을 잡음으로써 파티클은 *in vitro*에서

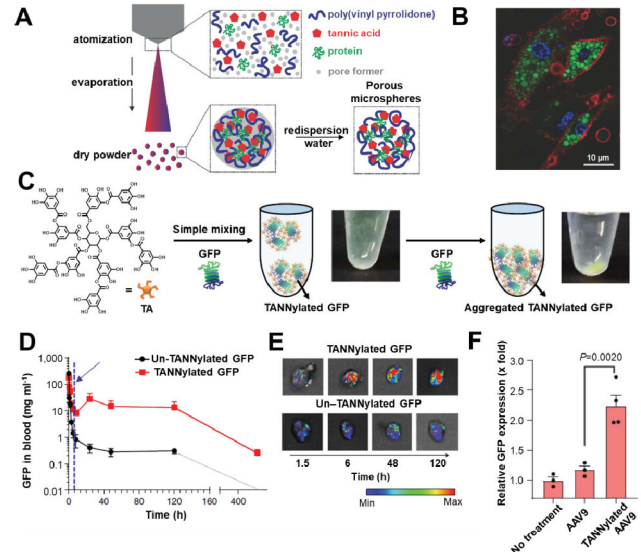


Figure 4. 체내 단백질 전달을 위한 탄닌산 함유 파티클 제재. A) 탄닌산, PVPON, 단백질, porogen을 함유한 복합체를 스프레이 건조 방식을 통해 파티클을 형성함으로써 단백질에 파티클 내에 내포된다[24]. Copyright 2014, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. B) Ovalbumin/탄닌산/PVPON 파티클을 DC2.4 cell에 처리했을 때의 Confocal 이미지. AlexaFluor로 표지 ovalbumin에 의하여 세포 내로 들어간 파티클이 초록색 형광으로 관찰된다. C) 탄닌산과 GFP를 단순히 섞음으로써 탄닌화된 GFP (TANNylated GFP)를 만들 수 있으며 GFP를 과량 넣으면 aggregation 현상이 발견된다[25]. Copyright 2018, Springer Nature. D) GFP solution과 TANNylated GFP를 마우스에게 IV injection으로 주입하였을 때의 체내 농도의 변화. E) 주입된 GFP와 TANNylated GFP를 주입 후 심장에 축적된 GFP의 형광 이미지. F) infarcted heart를 가진 동물 모델에서 AAV9와 TANNylated AAV9를 주입하였을 때의 상대적인 GFP 발현 정도.

수지상세포 (dendritic cell) 내로 안정적으로 전달되며 (Fig. 4B) *in vivo* 모델에서 면역반응을 증가시킴으로써 백신 전달체로의 가능성을 보여주었다.

나아가 본 연구진은 탄닌산을 단순히 타겟 단백질과 섞음으로써 단백질 표면을 개질 시킬 수 있다는 것을 발견 하였다[25]. 모델 단백질로 사용된 녹색형광단백질 (GFP; green fluorescence protein)은 탄닌산과 함께 파티클을 형성하였으며 (Fig. 4C) 마우스 모델에 정맥주사 (intravenous injection)를 하였을 때 120시간 이상 체내에 머물고 (Fig. 4D), 표면 개질되지 않은 GFP 단백질에 비해 상당량 심장에 농축됨을 확인했다 (Fig. 4E). 또한 본 연구진은 탄닌산이 viral vector, adeno-associated virus에 대해서도 동일한 효과를 보임을 확인하였으며 myocardial ischemia reperfusion injury model에 주입하였을 때 유전자 (gene)의 발현이 증가함을 확인했다

(Fig. 4F). 이는 탄닌산이 높은 단백질 담재 효율과 안정성을 보유하고 심장 표적 단백질 전달을 위한 후보자로서의 상당한 가능성을 보여준다.

3. 결론

폴리도파민을 통한 표면 화학 이후에 탄닌산을 이용한 표면 개질이 많이 이루어졌다. 이 글은 탄닌산을 통하여 최종 표면 특성을 개질 시킬 수 있고 탄닌산이 생체 분자와 뛰어난 상호작용을 한다는 것을 보여준다. 탄닌산은 생체 분자와의 결합에서 가역적인 수소 결합을 하며 피로갈롤 사이에서도 공유 결합을 형성할 수 있어, 하이드로겔, 유기 필름 등의 제재를 만드는 데에 유리하다. 향후에는 탄닌산을 이용한 작은 약물 분자 또는 치료용 펩타이드와 단백질의 제재 기술이 발달하고 이를 통한 약물의 전달 기술이 발전할 것이며 실험실 수준을 넘어 상업화 기술로 자리잡을 것이다. 또한 탄닌산을 통하여 extracellular matrix (ECM) 단백질의 기능화를 조절하는 것이 가능하게 될 것이고 탄닌산과 exosome의 상호작용이 최종적으로 면역 반응을 조절하게 될 것이다. 또한 탄닌산의 접착성 코팅이 전자 움직임 (electron mobility)을 효과적으로 증진시키면서 에너지 저장 및 생산 장비의 발전에도 기여하게 될 것이다. 결론적으로 탄닌산의 활용은 분자 결합, 표면 개질, 화학적 반응성이라는 세가지 측면에서 재료과학 및 공약분야에서 크게 발전할 것이다.

References

- H. Lee, S. M. Dellatore, W. M. Miller, P. B. Messersmith, *Science*, **318**, 426 (2007).
- H. Lee, N. F. Scherer, P. B. Messersmith, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **103**, 12999 (2006).
- T. S. Sileika, D. G. Barrett, R. Zhang, K. H. A. Lau, P. B. Messersmith, *Angew. Chemie - Int. Ed.*, **52**, 10766 (2013).
- X. Zhang, Y. Lv, H. C. Yang, Y. Du, Z. K. Xu, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **8**, 32512 (2016).
- X. Zhang, P. F. Ren, H. C. Yang, L. S. Wan, Z. K. Xu, *Appl. Surf. Sci.*, **360**, 291 (2016).
- K. Liu, H. Li, Y. Wang, X. Gou, Y. Duan, *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.*, **477**, 35 (2015).
- X. Zhang, M. Liu, X. Zhang, F. Deng, C. Zhou, J. Hui, W. Liu, Y. Wei, *Toxicol. Res.*, **4**, 160 (2015).
- D. Payra, M. Naito, Y. Fujii, Y. Nagao, *Chem. Commun.*, **52**, 312 (2016).
- S. Huang, Y. Zhang, J. Shi, W. Huang, *ACS Sustain. Chem. Eng.*, **4**, 676 (2016).
- H. Ejima, J. J. Richardson, K. Liang, J. P. Best, M. P. Van Koeveden, G. K. Such, J. Cui, F. Caruso, *Science*, **341**, 154 (2013).
- J. Guo, Y. Ping, H. Ejima, K. Alt, M. Meissner, J. J. Richardson, Y. Yan, K. Peter, D. Von Elverfeldt, C. E. Hagemeyer, F. Caruso, *Angew. Chemie - Int. Ed.*, **53**, 5546 (2014).
- J. H. Park, K. Kim, J. Lee, J. Y. Choi, D. Hong, S. H. Yang, F. Caruso, Y. Lee, I. S. Choi, *Angew. Chemie - Int. Ed.*, **53**, 12420 (2014).
- T. G. Shutava, M. D. Prouty, V. E. Agabekov, Y. M. Lvov, *Chem. Lett.*, **35**, 1144 (2006).
- I. Erel-Unal, S. A. Sukhishvili, *Macromolecules*, **41**, 3962 (2008).
- V. Kozlovskaya, E. Kharlampieva, I. Drachuk, D. Cheng, V. V. Tsukruk, *Soft Matter*, **6**, 3596 (2010).
- B.-S. Kim, H. Lee, Y. Min, Z. Poon, P. T. Hammond, *Chem. Commun.*, **28**, 4194 (2009).
- M. V. Lomova, A. I. Brichkina, M. V. Kiryukhin, E. N. Vasina, A. M. Pavlov, D. A. Gorin, G. B. Sukhorukov, M. N. Antipina, *ACS Appl. Mater. Inter.*, **7**, 11732 (2015).
- E. Kilic, M. V. Novoselova, S. H. Lim, N. A. Pyataev, S. I. Pinyaev, O. A. Kulikov, O. A. Sindeeva, O. A. Mayorova, R. Murney, M. N. Antipina, B. Haigh, G. B. Sukhorukov, M. V. Kiryukhin, *Sci. Report*, **7**, 4159 (2017).
- A. Shukla, J. C. Fang, S. Puranam, F. R. Jensen, P. T. Hammond, *Adv. Mater.*, **24**, 492 (2012).
- X. F. Huang, J. W. Jia, Z. K. Wang, Q. L. Hu, *Chinese J. Polym. Sci.*, **33**, 284 (2015).
- M. Shin, J. H. Ryu, J. P. Park, K. Kim, J. W. Yang, H. Lee, *Adv. Funct. Mater.*, **25**, 1270 (2015).
- K. Kim, M. Shin, M. Y. Koh, J. H. Ryu, M. S. Lee, S. Hong, H. Lee, *Adv. Funct. Mater.*, **25**, 2402 (2015).
- M. Shin, K. Kim, W. Shim, J. W. Yang, H. Lee, *ACS Biomater. Sci. Eng.*, **2**, 687 (2016).
- M. Dierendonck, K. Fierens, R. De Rycke, L. Lybaert, S. Maji, Z. Zhang, Q. Zhang, R. Hoogenboom, B. N. Lambrecht, J. Grooten, J. P. Remon, S. D. Koker, B. G. D. Geest, *Adv. Funct. Mater.*, **24**, 4634 (2014).
- M. Shin, H. A. Lee, M. Lee, Y. Shin, J. J. Song, S. W. Kang, D. H. Nam, E. J. Jeon, M. Cho, M. Do, S. Park, M. S. Lee, J. Jang, S. Cho, K. Kim, H. Lee, *Nat. Biomed. Eng.*, **2**, 304 (2018).