자기조립단일막과 고분자브러쉬를 이용한 표면 변형
(Surface Modification with Self-Assembled Monolayer & Polymer Brush)

한국생명공학연구원 정임식

1. 들어가는 말

소재의 변천은 세라믹 기반의 석기 시대와 금속 기반의 청동기, 철기 시대를 거쳐 플라스틱으로 대표되는 합성 재료로까지 발전해 왔다. 이러한 유기, 무기, 금속 소재들은 각각의 고유한 장점을 바탕으로 독자적으로 발전해 왔으나 이들을 효과적으로 잘 조합하면 더 좋은 물성의 재료를 얻을 수 있을 뿐만 아니라 원하는 응용 분야에 맞는 특정 신소재를 개발할 수 있다. 최근 분자 수준에서의 이해를 바탕으로 한 다양한 소재들의 융합을 통해 원하는 대로 그 재료를 설계하고 제조하는 노력을 하고 있으며, 나노 기술의 지속적인 발전을 위해서는 소재의 표면 및 계면 현상의 이해와 조절이 중요한 연구 분야로 인지되고 있다. 특히, 바이오기술과 나노기술의 융합 분야인 바이오나노기술이 최근 각광받고 있는데, 이 태동기술 발전의 기반 기술 중 가장 대표적인 것이 바이오 분자와 기존의 재료와의 계면에 관한 문제의 해결이다. 이에 본 고에서는 표면 조절의 중요 수단인 자기조립막과 고분자 브러쉬에 대한 간략한 소개와 이들의 조절 및 바이오 기술로의 응용에 대한 최근 동향을 소개한다.

2. 특이 & 비특이 결합 (Specific & Nonspecific Binding)

단백질(항원-항체), DNA-DNA(또는 RNA) 등의 생체 분자들은 분자들의 물리적인 형태와 3차원 구조 및 화학적인 상호작용을 통해 특정 결합 ((Bio)Specific Binding)을 하여 그 계를 유지하지만, 이들은 특정한 상호작용 외에도 다른 표면에 물리적으로 흡착하려는 경향을 가진다 (Non(bio)specific adsorption). 이러한 비특이 흡착은 실재 바이오 진단 및 분석의 정확도 및 정밀도를 현저히 낮추어 그 신뢰도를 떨어뜨린다. 최근 측정의 범위는 femtto (10^{-15}) mol 이하까지도 가능하지만, 비특이 흡착에 의한 기준점의 불일치가 큰 문제가 되고 있으며, 바이오 기술로의 응용을 위해서는 특이 결합을 형상시키고, 비특이 결합을 억제시키는 계면의 개발이 매우 중요하다. 이렇듯 비특이 흡착을 억제하는 방법은 앞에서 언급한 바이오진단 및 바이오센서 이외에도 인체에 삽입하는 보형물 및 인공장기의 제조, 약물 전달계, 조직공학용 골격의 제조, 신경계 및 바이오전자 분야 등에서 매우 중요한 돌파구를 열어 줄 것으로 기대되고 있다.

이를 위해서는 생체 분자와 특정 재료의 표면과의 경계면에서 이어나는 현상에 대한 이해와 이를 잘 적용할 수 있는 표면화학과 제조 수단에 기반한 특정 재료의 표면 개질이 매우 중요하다. 이러한 표면의 개질을 위해 최근 사용되는 대표적인 두 가지 방법이 자기조립단일막 (self-assembled monolayers, SAMs)과 고분자브러쉬 (polymer brush)를 사용하는 것이다 (Figure 1.).

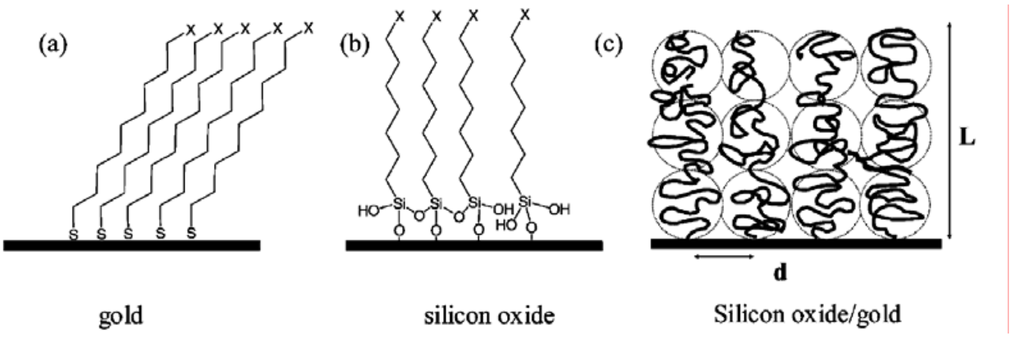

Figure 1. Schematic depicting SAMS (a) alkanethiols on gold, (b) alkanesilanes on silicon oxide (X terminal functional group) and (c) high-density grafted polymer brushes where *d* is the average distance between the tethering points and *L* is the thickness of the brush.

3. 자기조립단일막 (self-assembled monolayers, SAMs)

자기조립단일막은 (생)화학 분자들의 얇은 필름으로 구성된 표면을 형성하며, 비교적 쉽게 균일한 얇은막을 얻을 수 있으므로 가장 널리 사용된다. 대표적인 방법으로는 수화된 유리, 산화규소, 알루미나와 같은 기질 위에 유기실레인 화합물을 이용하는 방법과 금으로 대표되는 귀금속에 유기황 화합물을 이용하는 방법이 있다.[1] 이러한 자기조립단일막을 이용하여 접착, 윤활, 결정 성장, 분자 인지, 생물학적 상호 작용 등에 응용 가능한 계면 현상이 연구 되고 있다.

1) 귀금속 위의 알케인티올과 다이설파이드의 자기조립단일막 <Figure 1, (a)>

티올 등의 황화합물은 금, 은, 동, 백금 등과 강한 배위 결합이 가능한 것으로 알려져 있으나, 대부분의 자기조립단일막과 관련된 연구는 산화 등에 안정하고 다루기가 편한 금을 사용한다. 금 위에 자기조립막이 형성되는 기작은 다음과 같은 반응을 통한 금과 황의 결합력에 기인하며,[2] 균일하고 촘촘한 막을 형성하기 위해서는 적정량 이상의 직선형 탄소 결합을 갖는 알케인 (alkane; $X\text{-}(CH_2)_n\text{-}SH$, n=11-18)의 반데르발스 상호작용이 필요하다고 알려져 있다.[3]

$$RSH + Au_n^0 \rightarrow RS^-\text{-}Au^+Au^0 + 1/2H_2$$

이렇게 형성된 자기조립단일막은 공기 중에서나 물이나 알코올 등에서도 수개월 동안 안정하지만, 70°C 이상이나 산소 존재 하에서 자외선을 조사하면 붕괴된다. 이러한 단점에도 상대적으로 다른 화학 반응에 안정하므로, 서로 다른 알케인티올을 이용한 mixed SAM을 이용하면 원하는 기능기를 표면에 부여할 수 있으므로 널리 사용된다.

2) 산화물 위의 알킬실록세인 자기조립단일막

알킬실록세인은 실리콘 웨이퍼위에 자연적으로 형성된 산화막이나 실리카 (유리) 등의 수산화

---

1 (a) Ulman, A. *An introduction to ultrathin organic thin films: from Langmuir Blodgett to Self-Assembly*; Academic Press: San Diego, CA, 1991. (b) Ulman, A. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1533-1554.

2 Bain, C. D.; Whitesides, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7164-7175.

3 Porter, M. D.; Bright, T. B.; Allara, D. L.; Chidsey, C. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3559-3568.

(-OH)된 표면과 알킬트리클로로실레인 (R-$SiCl_3$, 또는 R-Si$(OMe)_3$, R-Si$(OEt)_3$) 과의 반응을 통해 형성된다.[4] 이 반응은 먼저 실레인기가 가수분해하여 실란올 (Si-OH)로 변형된 후, 올리고머로 천천히 축합되고, 표면의 수산기와 수소결합을 통해 배열되고 적절한 열처리를 통해 최종 단일막을 형성하게 된다. 결합 형태는 실리콘 원자 하나가 실록세인 (Si-O-Si) 형태로 붙어 있고 두 개의 실란올은 다른 실레인 화합물과 결합하거나 실란올 형태 그대로 남아 있는 것으로 추정된다 <Figure 1, (b)>.

이렇게 형성된 단일막은 금위의 티올에 비해 열적으로나 화학적으로 안정하고 금속을 증착하는 과정이 필요없는 장점이 있지만, 전구체가 불안정하여 원하는 표면 기능기를 부여하기 어렵고, 그 형성 조건 (수분의 양이나 온도 등) 이 매우 까다로운 단점이 있다.[5] 이를 해결하기 위하여 모노 혹은 디 클로로실레인 화합물 등을 사용할 수 있으나, 이는 표면에 완전히 반응시키기가 어렵고 단일막 형성을 위해 매우 긴 시간을 필요로 한다.

4. 고분자브러쉬 <Figure 1, (c)>.

고분자브러쉬는 양말단 중 하나를 기질에 연결하여 블록공중합체나 말단이 변형된 고분자들로 구성되며,[6] 새롭게 형성된 표면에 원하는 기능을 갖는 블록으로 변형이 가능하며, 물리적흡착, 화학증착, 말단접목(end-grafting), 표면개시중합 (SIP; Surface-initiated polymerization) 등으로 형성시킬 수 있다.

이중 SIP는 고분자브러쉬의 탈착이 없고 촘촘한 막을 형성할 수 있으므로 가장 많은 연구가 진행되고 있다. 이는 사용하고자 하는 기질 위에 개시제를 먼저 부착하고 적절한 방법으로 중합하여 두께가 조절 가능한 얇은 막을 형성시키는 방법이다 (figure 2.). 기질의 형태는 판상이나 나노 입자상 모두 가능하며, 재질은 귀금속. 산화금속, 또는 실리카 등 효과적으로 개시제를 부착할 수 있는 모든 기질 모두에 가능하다. 사용되는 중합 방식으로는 양이온 또는 음이온 중합, 개환 또는 개환자리이동 중합, 자유라디칼 또는 리빙라디칼 중합 방식을 사용할 수 있으며, 현재 사용할 수 있는 단량체의 범위가 다양하고 분자량의 조절이 용이할 뿐만 아니라 좁은 분자량 분포를 갖는 브러쉬를 형성시킬 수 있는 리빙라디칼 중합 방식을 가장 많이 사용한다.

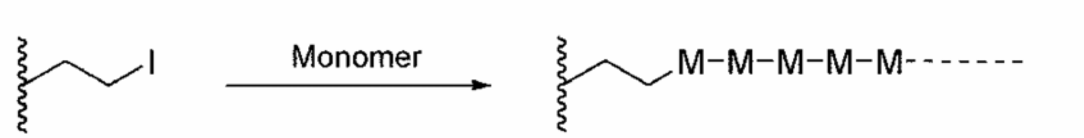

Figure 2. General scheme of surface-initiated polymerization. (I: Initiator, M: Monomer)

---

4 (a) McGovern, M. E.; Kallury, K. M. R.; Thompson, M. *Langmuir* **1994**, *10*, 3607-3614. (b) Parikh, A. N.; Allara, D. L.; Azouz, I. B.; Rondelez, F. *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 7577-7598.

5 Allara, D. L. *Crit. Rev. Surf. Chem.* **1993**, *2*, 199-218.

6 de Gennes, P. G. *Macromolecules* **1980**, *13*, 1069-1075.

이러한 리빙라디칼 중합 방식 중 대표적인 것은 nitroxide-mediated polymerization (NMP)와 atom-transfer radical polymerization (ATRP)이다.[7] NMP는 중합 사슬 말단의 가역적인 알콕시아민기 (2,2,6,6-tetramethylpiperidinil-1-oxy (TEMPO; 스티렌계 단량체에 사용) 3-azahexane-based group (아크릴 단량체에 사용))를 사용하고 (Figure 3.), ATRP는 전이금속 촉매 (주로 구리계)를 사용하여 할로겐 원자의 가역적인 이동에 의해 분자량 및 분자량 분포를 조절한다 (Figure 4.).

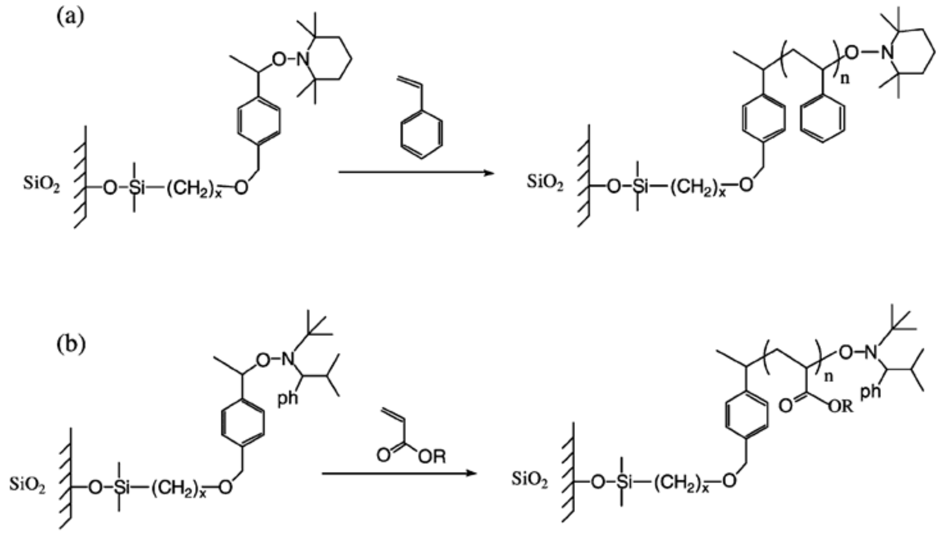

Figure 3. (a) 2,2,6,6-tetramethylpiperidinyl-1-oxy (TEMPO) initiator for styrenic monomers; (b) 3-azahexane-based initiator for acrylic monomers, for surface-initiated controlled radical polymerization from SiO_x.

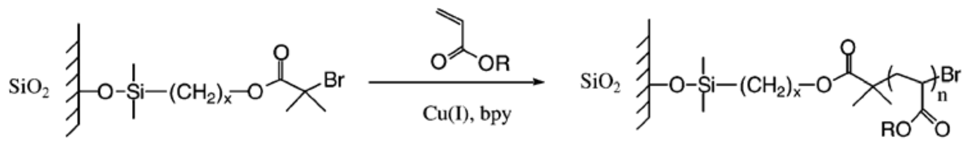

Figure 4. General scheme of ATRP using SAMs of a bromoisobutyrate initiator attached to the SiO_x and surface-confined polymerization of methacrylate monomer using a Cu(I) catalyst.

최근 이를 이용한 표면 개질 방법에 관한 연구가 많이 이루어지고 있으며,[8] 고분자 브러쉬 및 나노기술로의 응용에 널리 사용되고 있다.[9]

---

[7] (a) Hawker, C. J.; Bosman, A. W.; Harth, E. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3661. (b) Matyjaszewski, K.; Xia, J. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2921.

[8] (a) Zhao, B.; Brittain, W. J. *Prog. Polym. Sci.* **2000**, *25*, 677-710. (b) Currie, E. P. K.; Norde, W.; Cohen Stuart, M. A. *Adv. Colloid Interface Sci.* **2003**, *100-102*, 205-265. (c) Luzinov, I.; Minko, S.; Tsukruk, V. V. *Prog. Polym. Sci.* **2004**, *29*, 635-698. (d) Edmondson, S.; Osborne, V. L.; Huck, W. T. S. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 14-22.

[9] Advincula, R. C.; Brittain, W. J.; Caster, K. C.; Rühe, J. *Polymer Brushes: Synthesis, Characterization, Applications*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2004.

5. 단백질의 표면과의 상호 작용

고체 표면과 단백질과의 흡착 현상에 대한 연구는 매우 많이 진행되어 왔으며, 이 현상은 표면의 물리적 상태, 단백질의 성질, 주위 용액의 환경 등에 따라 매우 복잡하다고 알려져 있다.[10] 단백질의 흡착에 가장 큰 영향을 주는 것은 3차 구조에 변화를 주는 변성 (denaturation)의 동반을 야기 시키기도 하는 소수성 (hydrophobicity)이라고 알려져 있으며, 이러한 흡착 현상을 Figure 5.에 간략하게 나타내었다.[11]

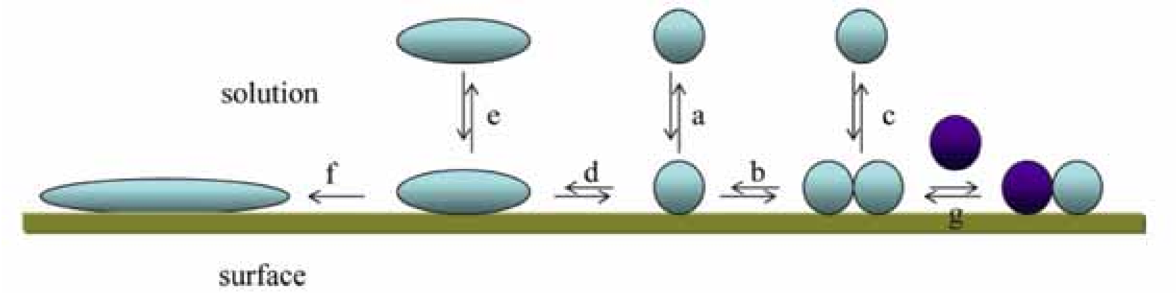

Figure 5. Equilibria associated with protein adsorption: (a) protein adsorption-desorption, (b) lateral mobility, (c) dissociation of a protein adjacent to another protein, (d) reversible denaturation and changes in protein conformation, (e) dissociation of the altered protein, (f) denaturation and irreversible adsorption, and (g) exchange of proteins from solution.

이러한 단백질 흡착 현상을 측정하는 대표적인 방법으로는 계면의 유전율의 차이를 측정하는 방법인 Surface Plasmon Resonance(SPR) 스펙트로스코피와[12] 압전물질의 공명 주파수의 변화를 측정하는 방법인 Quartz Crystal Microbalance (QCM)이 있으며,[13] 이들은 표면에서의 단백질의 흡착 현상을 비표지 방식(방사성 동위원소를 사용하지 않는 방식)으로 실시간 또는 평형 상태에서 모두 가능하게 한다.

앞에서 언급한 바와 같이 비특이 흡착 현상은 ELISA assay, western blot tests, protein microarray, biosensor, single molecule detection, single cell analysis 등에서 기준점의 불일치에 의한 심각한 문제를 야기시킨다. 이를 방지하기 위한 대표적인 방법으로는 폴리(에틸렌 글리콜) (PEG: Poly(ethylene glycol)) 및 적절한 탄수화물을 처리하는 방법과 다른 단백질의 흡착을 막는 bovine serum albumin (BSA)을 함유하는 억제 용액을 처리하는 방법이 있다.

PEG는 무독성일 뿐만 아니라 고유한 특성 (수용액에서 큰 부피 및 자유도, 수화된 사슬의 이동도)에 의해 단백질의 비특이 흡착을 막는다고 알려져 왔으며, 분자량 및 표면에 균일하게 존재하는 정도에 따라 약간의 차이를 보이는 것으로 알려져 있다.[14] 자기조립단일막을 형성할 때 말단에 3개에서 17개정도의 에틸렌글리콜 단위체를 함유하는 분자체를 사용하는 경우 효과적인 표면을 얻을 수 있다. 그러나 이 경우 완벽하게 표면을 덮지 못하는 경우에는 효과가 현

---

[10] Andrade, J. D. In *Surface and Interfacial Aspects of Biomedical Polymers-Protein Adsorption*; Andrade, J. D., Ed.; Plenum Press: New York, 1985; Vol. 2, pp 1-75.

[11] Mrksich, M.; Whitesides, G. M. *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* **1996**, *25*, 55-78.

[12] Neumann, T.; Johansson, M.-L.; Kambhampati, D.; Knoll, W. *Adv. Funct. Mater.* **2002**, *12*, 575-586.

[13] Janshoff, A.; Galla, H.-J.; Steinem, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 4004-4032.

[14] Harris, J. M. *Poly(ethylene glycol) chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications*; Plenum Press: New York, 1992.

저히 떨어지므로 균일하고 촘촘한 자기조립단일막을 형성하여야 하며, 분자량이 큰 단백질의 경우에는 효과적이지 못하다는 점과 안정성이 떨어져서 장기간 보관이 어렵다는 단점이 있다.[15] 반면 당을 말단에 함유하고 있는 경우에는 PEG에 비해 불안정하며 그 효과 또한 그리 좋지 않다고 알려져 있다.[16] BSA를 사용하는 방법은 간단하고 비특이 흡착을 잘 억제하지만, BSA자체가 변성될 수 있다는 단점과 다른 특정 인지쌍을 표면에 균일하게 분포시키기 어렵다는 단점이 있다. 이들에 비해 덱스트란 등 생체 고분자와 PEG또는 Oligo-EG를 함유하는 단량체의 SIP를 통해 얻는 고분자 브러쉬는 두께가 두껍지만 비특이 현상을 매우 효과적으로 억제시킨다.[17]

특정 인지쌍으로 대표적인 것은 biotin-streptavidin or avidin recognition, carbohydrate-protein recognition, nitrolotriacetic acid-histidine-tagged protein recognition, cholera toxin-ganglioside recognition, benzenesulfonamide-carbonic anhydrase, glucoseoxidase-based electrode sensors, and antibody-antigen interaction in immunosensors 등이 있으며, 이들을 자기조립단일막 등을 사용하여 효과적으로 고체 표면에 붙이는 방법이 매우 중요하다.[18]

5. 맺음말

바이오나노 기술의 발전을 위해서는 효과적인 표면 처리 기술이 매우 중요하다. 지금까지 간략히 언급한 바와 같이 효과적인 표면을 형성하는 자기조립단일막과 고분자 브러쉬의 형성 방법은 이를 위한 가장 기초적인 방법이다. 또한, 표면에 효과적인 작용기를 부여하는 방법 및 비특이 흡착 현상의 억제 방법에 관한 연구도 지속적으로 진행되어고 있으며, 이를 잘 수행하는 것이 고감도의 바이오 센서 개발 등 나노바이오 기술의 안정화에 지대한 영향을 미칠 것으로 기대된다.

---

15 (a) Prime, K. L.; Whitesides, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10714-10721. (b) Mrksich, M.; Sigal, G. B.; Whitesides, G. M. *Langmuir* **1995**, *11*, 4383-4385.(c) Zhu, B.; Eurell, T.; Gunawan, R.; Leckband, D. *J. Biomed. Mater. Res.* **2001**, *56*, 406-421. (d) Lee, S. W.; Laibinis, P. E. *Biomaterials* **1998**, *19*, 1669-1675. (e) Sofia, S. J.; Premnath, V.; Merrill, E. W. *Macromolecules* **1998**, *31*, 5059-5070.

16 (a) Wang, P.; Hill, T. G.; Wartchow, C. H.; Huston, M. E.; Oehler, L. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 378-380. (b)Liedberg, B.; Lundstrom, I.; Stenberg, E. *Sens. Actuators, B* **1993**, *11*, 63-72.

17 (a) Ma, H.; Hyun, J.; Stiller, P.; Chilkoti, A. *Adv. Mater.* **2004**, *16*, 338-341. (b) Andruzzi, L.; Senaratne, W.; Hexemer, A.; Sheets, E. D.; Ilic, B.; Kramer, E. J.; Baird, B.; Ober, C. K. *Langmuir* **2005**, *21*, 2495-2504. (c) Ignatova, M.; Voccia, S.; Gilbert, B.; Markova, N.; Mercuri, P. S.; Galleni, M.; Sciannamea, V.; Lenoir, S.; Cossement, D.; Gouttebaron, R.; Jerome, R.; Jerome, C. *Langmuir* **2004**, *20*, 10718-10726.

18 (a) Gooding, J. J.; Mearns, F.; Yang, W.; Liu, J. *Electroanalysis* **2003**, *15*, 81-96. (b) Chaki, N. K.; Vijayamohann, K. *Biosens. Bioelectron.* **2002**, *17*, 1.