

Graphene의 최신 연구동향 8

탄소 원자들만으로 구성된 2차원 구조의 그래핀은 다음과 같은 여러 가지 우수한 물성을 가진다. 매우 큰 표면적, 개질의 용이성, 화학적 불활성, 강한 기계적 강도, 높은 열전도도 및 광 투과도 등이 대표적이다[1]. 또한 그래핀은 초소수성을 띄는 zero-gap 반도체이기 때문에 높은 리키지 전류와 불안정성을 나타낸다. 그래핀의 적용 범위를 넓히기 위하여 산소를 포함하는 작용기를 도입한 산화 그래핀(graphene oxide, GO)에 대한 연구들이 활발하다. GO은 큰 전송 갭을 가지며 상온에서 매우 잘 분산된다. 이런 GO에 독특한 물성을 가지는 유기물 또는 무기물들을 공유결합, 비 공유결합 등을 통하여 결합할 수 있으며 이를 이용하여 전기화학 장치, 에너지 저장, 세포 이미징, 광화학치료법, 약물전달, 바이오센서, 오염정제 등에 적용하려는 다양한 연구들이 활발하게 진행 중에 있다. 적용 분야가 다양해짐에 따라 인간과 생태계에 노출되는 그래핀의 빈도는 증가할 수밖에 없다. 따라서 그래핀을 포함한 나노물질들에 대한 바이오안전도를 조사하는 것이 필수적이다. 인간과 생태계에 대한 그래핀 위험성에 대한 연구는 이제 시작단계이다. 주요 안건은 그래핀 노출과 관련된 위험성에 대한 평가방법의 확립과 그 과정에서 일어나는 생물학적 반응에 대한 정확한 이해이다. 예를 들면 화학적 행동, environmental fate, transportation/translocation, persistence, transformation, biological responses (toxicity and natural defense), 관련된 질병들, 생태계 효과 등이 있다. 그래핀과 금속, 세포, 단백질 등과 상호작용에 대한 근본적인 이해가 안전한 그래핀 생산품을 디자인하는데 매우 중요하다. 이 분야에서 현재는 그래핀의 생물 적합성과 독성에 관한 연구가 주를 이루고 있으나 인간과 생태계에 미치는 위험에 대한 연구는 미미하다. 이와 관련된 최신 연구결과들을 살펴보도록 하자. 아래의 그림은 그래핀과 관련된 특성들(shapes, edges, conductivity, charges), 위험성에 미치는 인자들(소수성, 기능화, nanoholes, 크기분포), 상호작용 방법들(specific & nonspecific binding)과 인간, 생태계에 대한 생체 외, 생체 내 연구들이 필요함을 나타낸 것이다.



Properties of Graphene Determining Health and Ecosystem Risks

그래핀의 표면과 엣지들에 대한 물성들에 대한 많은 연구가 진행되었음에도 불구하고 인간과 생태계에 노출시 그래핀의 특성 인자들이 미치는 영향에 대한 지식은 매우 제한된 상태이다. 그러한 특성인자들은 용해, 화학 조성, 크기, 형태, 결정 구조, 비 표면적, 표면 에너지, 표면 전하, 표면 코팅 등을 포함한다. 여기서는 이러한 인자들의 영향에 대하여 알아보자.

1. Effect of Size/Size Distribution

직사각형의 그래핀 쉬트에서 전하 분포는 강한 크기 의존성을 나타내고 크기가 작은 그래핀은 edge-to-center ratio가 증가하기 때문에 높은 전하밀도를 나타낸다. 작은 그래핀은 몇몇 기초 연구에서 매우 큰 비표면적으로 인하여 활성산소의 생산을 증가시키는 것으로 보고되었다. 한편, 크기가 커지게 되면 생명체에서 그래핀의 흡수를 증가시켜 피에서 순환을 감소시키게 되므로 문제를 야기할 수 있다. 그러나 그래핀의 사이즈 의존 독성에 대한 증거는 아직까지 부족하다. 왜냐하면 생체 내에서 입자들이 뭉치거나 분산되면서 크기가 변하게 되어 정확한 크기를 결정하기가 어렵기 때문이다. 따라서 크기분포가 약물동력학과 그래핀의 독성을 연구하는데 매우 중요하다. 그래핀을 합성 시에 매우 좁은 크기 분포와 정확한 크기를 갖도록 제조하는 것이 인간 및 생태계에 미치는 영향을 정확하게 평가하기 위하여 연구자가 도전해야할 첫 번째 과제이다.

2. Effect of Shape

그래핀은 symmetric hexagon, asymmetric hexagon, rectangle, rhombohedron, regular triangle, ribbon, Ω 형태로 다양하게 합성될 수 있다. 형태에 따라서 전기적 특성이 변하게 된다. 그러나 아직까지 그래핀 형태가 인간의 건강에 미치는 영향은 아직 불분명하다. 이에 대한 연구가 더 필요하다.

3. Effect of Edges and Nanoholes

구조적인 불완전성과 화학적 불순물과 같은 결함들(defects)은 어쩔 수 없이 반응 환경이나 바이오 반응의 진로를 방해하는 엣지들을 만들어 낼 수밖에 없다. 그래핀 엣지의 두 가지 configuration은 armchair와 zigzag가 있다. Zigzag configuration은 금속 성질을 나타내고 armchair configuration은 금속 또는 반도체 특성을 나타낸다. 그래핀의 독성에 대한 두 configuration의 영향은 아직 논쟁중이다. 분명한 것은 동적 구조 및 전기적 특성을 명확하게 특정 짓기 어렵기 때문에 인간 건강에 대한 관련성도 설명하기 어렵다. 하지만 날카로운 엣지가 직접적으로 세포, 박테리아, 바이러스의 멤브레인을 파괴하여 생명체에 물리적 피해를 줄 수 있다. 그래핀에서 수산화기나 에폭시기가 가까이 존재할 경우 탄소들은 쉽게 제거되어 nanohole이 형성될 수 있다. 이렇게 형성된 nanohole을 가진 그래핀들은 물에 대한 용해도, 전기전도도, 생물체에 대한 친화도 등이 변화할 수 있으며 이에 대한 연구가 더 필요하다.

4. Effect of Corrugation

그래핀은 평평하지는 않지만 나노미터 사이즈에서 주름(corrugation)을 가지고 있다. 이렇기 때문에 그래핀이 훔 수 있으며 고체보다는 액체와 비슷한 topography를 가지게 되어 박테리아나 세포막에 강하게 부착될 수 있다. 이러한 부착이 독성과 어떤 관련이 있는지 분석이 필요하다.

5. Effect of π Bonds

sp^2 혼성오비탈을 가지고 있는 그래핀은 평면방향으로 강한 시그마 결합을 가지며 수직으로는 파이 결합을 가진다. 즉, 서로 다른 그래핀 사이의 결합이 π 결합이다. 이러한 π 리간드는 π - π , H- π , metal- π 반응들과 같은 다양한 복합체 반응들을 할 수 있다. H- π 결합과 π - π stacking은 그래핀이 염료, 단백질, DNA 등의 유기물들과 결합할 때 주요반응이다. 이러한 non-specific binding은 경쟁흡착을 유발하고 응용효율을 감소시키며 원하지 않는 부반응을 유발할 수 있다. 즉, 원하는 타겟 분자들의 흡착량을 감소시킬 수 있으므로 이와 같은 non-specific binding을 감소시켜야만 한다. 이를 위하여 aptamer 또는 다른 기능기를 도입하는 연구들이 많이 수행되었다.

6. Effect of Conductivity

전류는 상온에서 흠어짐이 없이 수 마이크로미터를 이동할 수 있다. 그래핀은 구리와 비교 시 전류밀도를 10^6 만큼 더 가질 수 있다. 따라서 그래핀은 세포와 세포 사이의 전기적 다리 역할을 할 수 있으며 세포 중의 이온 채널과 신호 전달에 영향을 미쳐서 세포들의 기능을 어지럽힐 수 있다. 이러한 설명은 더 명확해지기 위한 연구가 더 필요하다.

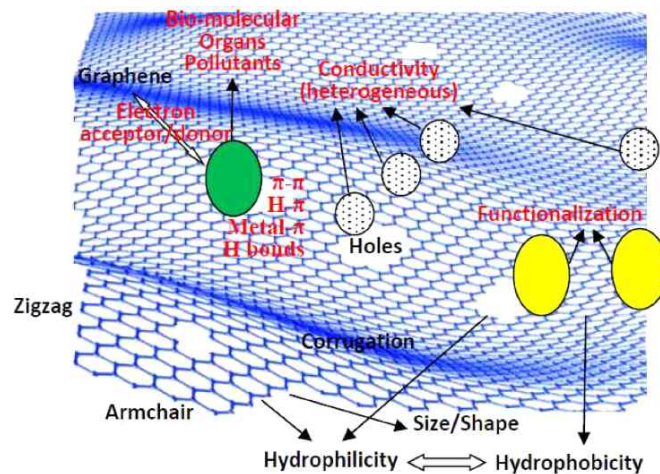
7. Effect of Functionalization and Hydrophobicity

자연 상태(pristine)의 그래핀은 상대적으로 플러린과 나노튜브에 비하여 더 낮은 화학활성을 나타낸다. 이러한 그래핀의 용해도는 수용액, 유기용액 모두에서 낮기 때문에 응용에 제한성을 가진다. 높은 용해도를 제공할 수 있는 다양한 산소 그룹들을 가지고 제조한 산화 그래핀은 기능화기를 도입하는 것이 수월하여 많은 각광을 받고 있다. 이러한 산화 그래핀에 polyethylene glycol(PEG), polyetherimide(PEI), ssDNA을 도입하면 생체 적합성이 증가하는 것이 알려져 있다. 또한, 아민기나 단백질을 가지고 기능화(functionalization)된 그래핀은 나노독성이 감소하는 것이 보고되었다[2]. 이러한 기능화는 그래핀의 표면 전하와 소수성에도 영향을 미친다. 일반적으로 음전하 표면이 양전하 표면보다 더 독성이 있는 것으로 알려져 있으며 혈소판과 용혈을 멉치게 하는 경향이 있다. 그래핀 표면의 전하 분포가 그래핀과 생물체 사이의 반응에서 매우 중요한 역할을 수행하기 때문에 이에 대한 고려가 꼭 필요하다. 이러한 기능화는 그래핀을 소수성 또는 친수성을 띄게 만들 수 있다. 산화 그래핀은 양쪽성을 띄는데 소수성의 basal plane과 친수성의 엷지를 가지고 있기 때문에 쉽게 인지질 이중층으로 들어갈 수 있다. 그러나 이와 같은 인자들은 서로가 독립

적인 것이 아니라 깊은 관련이 있기 때문에 이에 대한 세밀한 연구들이 필요하다.

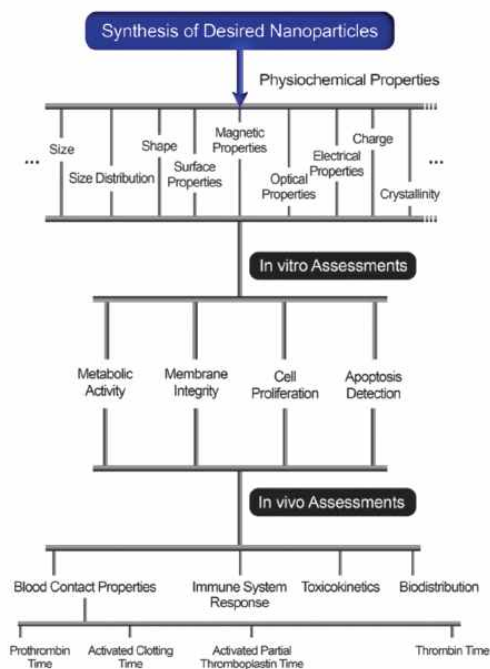
Interrelationship between the Parameters

위에서 언급된 인자들은 서로 상호의존적이다. 예를 들어 그래핀의 크기는 활성 그룹의 밀도, 전도도, 전하 밀도 및 용해도에 영향을 미친다. 기능화는 표면 전하와 그래핀의 소수성에 영향을 미친다. 그래핀의 양쪽성은 pH로 변환될 수 있다. 카르보닐기가 주로 엣지에 존재하기 때문에 pH는 엣지의 이온화 정도를 조절할 수 있는 인자이다. 따라서 독성 평가와 environmental fate에서 medium의 pH는 꼭 고려되어야만 한다. 이러한 인자들은 그래핀의 농도, 반응 배지, 반응 시간에도 영향을 받는다. 아래 그림은 위에서 언급된 중요한 그래핀 물성과 인자들을 나타낸 것이다.



In vivo and in vitro Studies for Nanotoxicity Research [3]

최근 연구들은 어떤 나노물질들에 대한 독성이 *in vivo*와 *in vitro* 사이에 큰 관련성을 보여주지 못하고 있다. 따라서 두 시스템은 다른 용도로써 연구되어야 할 것이다. *In vitro* 시스템은 주로 나노물질들의 독성 지식약과 NP 독성 순위를 만들 수 있는 고유한 특성들을 규명하는데 유용한 방법이다. 반면에 동물 모델들은 *in vitro* 시스템에서는 얻어질 수 없는 연구 분야에 유용한 것으로 예를 들면 absorption, distribution, metabolism, elimination와 같은 몸 안에서의 독성역학(toxico-kinetics)이 있다. *In vivo* 테스트는 긴 시간이 걸리고, 비용이 비싸며, 윤리적 문제를 야기시킬 수 있다. 그럼에도 *in vitro*에 대한 연구가 필요한 이유는 다음과 같다. 이러한 연구들이 다양한 노출 루트를 통한 나노물질의 초기 증착과 관련된 발암물질, 폐, 피부, 위장의 독성에 대한 정보를 제공해 줄 수 있고 심혈관, 면역학적, 생리학적, 생식학적 독성에 대한 평가를 할 수 있기 때문이다. 아래의 그림은 독성 연구에 대한 연구들을 정리한 개략도이다. 원하는 나노물질의 합성에서 필요한 물성들이 표시되어 있는데 이러한 물성들은 인간과 생명체에 미치는 영향이 상호의존적이다. 또한 다양한 독성 평가방법들이 나타나 있으며 *in vivo*와 *in vitro* 테스트로 구분되어 있다.



References

- [1] X. Hu and Q. Zhou, "Health and Ecosystem Risks of Graphene," *Chem. Rev.*, 113, 3815, 2013.
- [2] J. T. Seo, A. A. Green, A. L. Antaris, and M. C. Hersam, "High-Concentration Aqueous Dispersions of Graphene Using Nonionic, Biocompatible Block Copolymers," *J. Phys. Chem. Lett.*, 2, 1004, 2011.
- [3] S. Sharifif, S. Behzadi, S. Laurent, M. L. Forrest, P. Stroeve, and M. Mahmoudi, "Toxicity of Nanomaterials," *Chem. Rev.*, 41, 2323, 2012.