

## 은나노 입자의 항균작용과 작용기작

황인석 · 조재용 · 황지홍 · 황보미 · 최혜민 · 이준영 · 이동건\*  
경북대학교 자연과학대학 생명과학부

Received: February 8, 2011 / Revised: February 23, 2011 / Accepted: March 3, 2011

**Antimicrobial Effects and Mechanism(s) of Silver Nanoparticle. Hwang, In-sok, Jaeyong Cho, Ji Hong Hwang, Bomi Hwang, Hyemin Choi, Junyoung Lee, and Dong Gun Lee\***. School of Life Sciences and Biotechnology, College of Natural Sciences, Kyungpook National University, Daegu 702-701, Korea – The antimicrobial effects of silver (Ag) ion or salts are well known. Recently, silver nanoparticle is attracting an interest in a wide variety of fields since it has been known to be safe and effective as an antimicrobial agent against a broad spectrum of microorganisms. Although silver nanoparticle has been applied to various kinds of products owing to its potent antimicrobial activity, the effects of silver nanoparticle on microorganisms and antimicrobial mechanism have not been revealed clearly. In this paper, we summarized the characteristics, antimicrobial activities and mechanisms, cytotoxicity and applicability of silver nanoparticle.

**Key words:** Silver nanoparticle, antimicrobial activity, antimicrobial mechanism

### 서 론

최근 다양한 종류의 세균 및 바이러스에 의한 피해가 속출하고 있다. 구토와 설사를 유발하는 포도상구균, 살모넬라균과 식중독의 원인균인 대장균의 경우는 일상 생활 중에도 접하면서 살아가고 있다. 이런 피해들을 방지, 치료하기 위해 지금까지 수많은 항생제와 추출물 등이 발견되고 개발되었지만, 기존의 항생제에 저항성을 갖는 항생제 내성 균주의 출현으로 인류의 미생물 감염에 의한 질병 해소 염원이 다시금 난항을 겪고 있다[9]. 더욱이 이런 미생물이 내성을 획득하는 능력 및 기간이 앞당겨짐에 따라 기존의 항생제와는 다른 작용기작을 갖는 새로운 항생제의 연구와 개발이 필요하다.

오래 전부터 인류는 미생물에 의한 감염성 질환에 대비하고 치료를 목적으로 생약성분이나 금속계 항균 물질을 이용하였는데 은(Ag)이 그 중 하나이다. 은은 인체에 해가 없고 독성이 없으며, 미생물 체내의 신진대사 기능을 다방면으로 억제하여 650여 종류의 유해 세균을 죽이는 것으로 알려져 있다[27]. 이러한 신진대사 기능 억제 이외에도 금속 은(Ag)이 방출하는 은 이온(Ag<sup>+</sup>)의 전기적 능력으로 인해 미생물의 생식기능에 영향을 주어 항균 및 살균 작용을 하는 것 또한 알려져 있다[46]. 은의 미생물 불활성화 능력은 1869년

부터 연구되기 시작하여 현재까지도 많은 연구자들이 연구를 진행하고 있으며, 다른 항생제에 비하여 내성을 갖는 미생물의 수가 적기 때문에 은을 이용한 치료 방법이 개발되기도 하였다[45].

은 이온(Ag<sup>+</sup>)을 이용한 살균, 소독의 경우 수십 년 전부터 연구가 진행되어 왔으며, 기존의 연구로부터 강력하고 광범위한 항균활성을 알 수 있다. 은 이온의 항균활성 메커니즘을 이해하기 위한 다양한 설명들이 제안되었는데, 가장 널리 알려져 있는 것은 효소 등의 단백질을 구성하고 있는 아미노산의 하나인 시스테인(cysteine)의 -SH기와 은 이온이 반응함으로써 S-Ag가 형성되어 미생물을 불활성화 시키는 메커니즘이다[33, 35]. 그 외에 미생물의 물질 대사 과정 중 활성 산소(reactive oxygen species, ROS)의 생성을 유도할 수 있으며, 은 이온이 미생물의 세포질 막에 있는 K<sup>+</sup> 이온을 방출시킴으로써 미생물을 불활성화 시키거나, 미생물의 DNA에 존재하는 염기와 직접적으로 반응을 함으로써 미생물의 세포분열을 방해한다는 연구 결과 또한 제시되었다[13, 19, 42]. 하지만 DNA 기능 저하에 대한 불활성화 기작은 은 이온(Ag<sup>+</sup>)이 미생물 내부로 투입되면 단백질들과 먼저 반응할 가능성이 크기 때문에 위에 언급한 다른 메커니즘들이 주된 요인이 될 가능성이 크다고 보고되었다[2, 21]. 은 이온에 관한 연구는 이러한 메커니즘뿐만 아니라 과산화수소(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)나 구리 이온과 같은 다른 항균 물질과의 시너지 효과[33, 43, 44]와 다양한 파장대의 빛에 대한 시너지 효과도 연구되었으며 진행 중이다[3, 26]. 이 연구에서는 은 이온과 비살균성인 UV(300~400 nm) 또는 가시광선(visible light)

\*Corresponding author

Tel: +82-53-950-5373, Fax: +82-53-955-5522

E-mail: dglee222@knu.ac.kr

을 함께 사용하였을 경우에도 시너지 효과가 나타남을 보여 준다. 그러나 용액 상태에서만 존재할 수 있는 은 이온( $Ag^+$ )은 응용하기가 쉽지 않다. 최근에는 나노기술의 발전에 힘입어 나노미터 크기의 은( $Ag^0$ )으로 생산이 가능하게 되었다. 은의 표면적을 최대화 함으로써 은이 가지고 있는 효과들을 극대화 할 수 있게 되었고 여러 분야에서의 활용가능성이 제시되고 있다.

하지만 은나노 입자의 항균 성능, 미생물 불활성화 기작에 대한 전반적인 이해가 아직은 부족한 실정이다. 은 이온( $Ag^+$ )과 은나노 입자( $Ag^0$ )의 명칭이 구분 없이 남용되고 있고, 정확하지 않은 항균 성능의 결과 및 과장된 효과, 불활성화 기작에 대한 정확한 이해가 필요한 시점에서 본 글을 통해 기존 연구를 중심으로 은나노 입자의 항균 성능과 미생물 불활성화 기작을 살펴보고자 한다.

## 은나노 입자

은 이온의 경우 은 이온이 함유된 용액 상태에서 사용해야 하거나 보다 물에 잘 용해 될 수 있도록 하는 특정 물질에 이온 결합을 시켜야 응용이 가능하다는 제한이 있다[17]. 반면 은나노 입자는 나노(1~100 nm) 크기로써 고체 상태도 제조가 가능하고 지속성이 뛰어나서 생활 용품 및 의료 용품으로 연구 및 개발이 활발히 이루어지고 있다. 최근 은나노 입자의 뛰어난 미생물 불활성화 효과에 대한 연구 결과들이 잇따라 보고되면서 더 많은 관심이 기울어지고 있다.

은나노 입자의 합성 방법에는 여러 방법들이 있다(Table 1).  $AgNO_3$ (silver nitrate)을 이용한 방법, UV light을 이용한 광 환원법과 다양한 종의 박테리아나 곰팡이들을 이용한 생체합성 등의 다양한 방법이 있다[10, 14, 29, 40, 49]. 이러한 다양한 방법들은 각각의 특별한 장단점이 존재하는데 생성되는 크기나 모양, 안정성 또는 순도 등에서 차이점을 보인다[6]. 이들 중 가장 일반적인 방법은  $AgNO_3$ 을 이용한 방법이다. 실 예로  $NaBH_4$ 와  $AgNO_3$ 를 함께 첨가하면 은 이온( $Ag^+$ )이 환원되어 은( $Ag^0$ )으로 되고 Ag 콜로이드 용액에서 여분의  $BH_4^-$ 들이 은나노 입자를 둘러싸게 되면 정전기적 반발에 의해 나노 입자의 형태가 되는 방법이다(Fig. 1).

## 은나노 입자의 미생물 불활성화 효과

은나노 입자의 미생물 불활성화에 대한 효과는 나노 기술의 발전과 함께 시작되었고 2000년대에 들어서야 활발한 연구가 진행되었다. 그람 양성(Gram positive), 그람 음성(Gram negative), 그리고 항생제 저항 능력을 지닌 세균에서부터 곰팡이나 바이러스에 이르기까지 다양한 미생물에 대한 결과들이 나왔다(Table 2).

그람 양성에 대해서는 *Bacillus subtilis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium segmatis*, *Staphylococcus aureus*,

*Streptococcus pyogenes* 등 다양한 균주에 대하여 Minimum Inhibitory Concentration(MIC) 값을 측정하였고, 고체 배지 속에 은나노 입자를 첨가하여 억제되는 영역의 크기를 가지고 영향력을 알아보았다[6, 12, 18, 24, 40, 49]. 전반적으로 기존의 항생제 보다 더 민감한 반응을 보였으며, 미량의 농도( $\mu g/mL$ )에서도 그람 양성 세균을 억제하는 효과를 보였다[12, 18, 40]. 그람 음성에 대해서는 *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi*, *Klebsiella pneumoniae*, *Vibrio cholerae* 등에 대한 연구들이 있다[6, 12, 18, 24, 40, 49]. 마찬가지로, 은나노 입자의 크기, 농도, 시간에 따른 효과들에 대하여 연구되었는데 균주에 따라 다른 결과들을 보였다. 그람 양성에 비하여 더 적은 농도로 효율적인 억제 효과를 볼 수 있었던 균주가 있는 반면, 오히려 불활성 효과가 약하거나 거의 없는 결과를 보인 균주들도 있었다[18, 25, 40]. 항생제 내성 능력이 있는 균주에 대한 관심이 지속적으로 높아지면서 은나노 입자의 항생제 내성 균주에 대한 항균 작용 또한 연구되었다[1, 18, 40]. 대표적으로 메티실린(methicillin) 내성균 Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), Methicillin-Resistant *Staphylococcus epidermidis* (MRSE)에 대한 연구 결과들이 있다. MRSA와 MRSE에 대한 은나노 입자의 항균작용은 그람 양성에 대한 효과와 비슷함을 알 수 있었고, 고체 배지에서의 억제 작용 반경 또한 가장 길었다[18, 40]. 본래 메티실린 또한 페니실린이 효력이 없는 감염에 사용하기 위한 합성페니실린이다. 이렇듯 균들의 환경 적응 속도가 빨라지고 새로이 발견되는 종에 대한 대비가 필요하기 때문에 은나노 입자의 내성 균주 연구는 중요하다고 볼 수 있겠다. 은나노 입자가 고체배지에서 균들의 성장을 억제하는 실험에서는 MRSE, MRSA 그리고 *S. pyogenes*에 대한 효과가 탁월하였고, 반대로 *V. cholerae*의 경우에는 억제된 반경이 나타나지 않았다[40]. 곰팡이, 바이러스에서도 은나노 입자의 미생물 불활성화 연구가 보고되고 있다[14, 18, 25, 28, 29, 34]. *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* 및 *Candida krusei* 등 이 이외에도 많은 균주에 대한 연구들이 진행중이다. MIC 측정, 세포주기의 지연, 군사 형성 억제와 관련하여 형태적인 변화 등에 대해서 다양한 실험들이 이루어졌고, 영향이 있음을 확인하였다[18, 28, 29]. 다만, MIC 값이 위에서 다뤘던 세균들에 비하여 높게 나타나는 경향을 보이는데 이는 기본적으로 곰팡이는 진핵생물이고, 특유의 세포벽을 갖고 있기 때문이다. 바이러스는 생물적인 특징도 갖고 무생물적 특징을 모두 갖는다. 바이러스에 관한 연구 중 HIV-1에 관한 논문이 있다[34]. 이 글에 따르면 세포독성이 없는 적은 농도에서도 은나노 입자가 바이러스의 외피에 있는 gp120 당단백질과 결합을 하여 CD4와 gp120의 상호작용에 영향을 미친다는 것을 보여준다.

미생물 불활성화 작용에 대한 은나노 입자의 몇 가지 특

**Table 1. Comparison of methods used to synthesize nano silver [6].**

Synthesis method	Size (nm)	Advantages	Disadvantages	Comments	Refs
AgNO <sub>3</sub> is added dropwise to chitosan dissolved in acetic acid; Ag <sup>+</sup> in solution is then reduced to NS by $\gamma$ radiation and stabilized by chitosan.	4-5	Very small NS with narrow size distribution. Chitosan used as a capping and stabilizing agent to prevent NP agglomeration.	Chitosan might alter the NS properties.	$\gamma$ radiation ensures sterile NS synthesis, which is useful for medical applications. Silver NPs may be more toxic than larger NP; further <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> studies required.	[7]
Photoreduction of aqueous [Ag(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> using poly(Nvinyl-2-pyrrolidone) (PVP) in the presence of UV light. [Ag(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> aqueous solution synthesized by reacting ammonia and silver oxide at a 4:1 mol ratio.	4-6	Controlled synthesis of very small, spherical NS with a narrow size distribution. NS was monodisperse in solution, with no agglomeration, owing to the stabilizing effect of PVP.	Difficult to increase size. PVP may affect the biological properties of NS.	Silver NPs that are 4-6 nm might be too small for medicinal uses because there is evidence that smaller NPs are more cytotoxic than larger (>55 nm) NPs [4].	[56]
Electrical current is briefly applied between two silver wires in deionized water, causing surface Ag atoms to evaporate and condense back into aqueous NS.	5-35	Very simple, no need for any chemicals. Narrow NS size distribution. Colloidal NS produced and Ag <sup>+</sup> liberated, which has been shown to kill <i>Staphylococcus aureus</i> .	Without stabilizing agents, NP agglomeration could be a problem; long-term stability has not been investigated.	Potentially the best method for NS synthesis for medical applications because no chemicals are used (no toxic residues or impurities).	[54]
Soluble starch used as both a reducing and a stabilizing agent during synthesis by reduction of AgNO <sub>3</sub> to NS.	10-34	'Green' method. Silver NPs stabilized with starch were stable for > 90 days.	Lack of control over NP size distribution.	Very simple, reproducible method for production of stable NS. Suitable for medical applications because of starch biocompatibility.	[55]
Peptide-coated silver NP synthesis: AgNO <sub>3</sub> stirred with peptide solution in buffer at different pH values for 12 h in the dark; sodium ascorbate added to reduce Ag <sup>+</sup> in NPs.	19	Use of peptides as effective capping agents could decrease NS toxicity.	Peptide-coated silver NPs aggregate in response to changes in pH, which could be potentially dangerous for medical applications (e.g. the acidic pH of hypoxic or inflamed tissues might cause NS agglomeration at sites of pathology and could occlude blood vessels).	Aggregation seriously limits use in medical applications. Peptide sequences could be recognized as antigenic and trigger an unwanted immune response.	[16]
<i>Enterobacteria</i> supernatant containing bacterial enzymes and compounds that reduce AgNO <sub>3</sub> to NPs.	28-122	Environmentally friendly, using naturally occurring bacteria instead of chemicals to reduce Ag <sup>+</sup> .	Lack of control over NP size, resulting in wide size distribution.	Not viable for medical applications owing to potential contamination with pathogens.	[48]
UV photoreduction of aqueous AgNO <sub>3</sub> in the presence of sodium dodecyl sulfate (SDS) and ethanol.	23-67	Product exhibited superior antibacterial activity against <i>P. aeruginosa</i> compared to sodium borohydride-reduced SDS-capped silver NPs and citrate-capped silver NPs.	Superior antibacterial activity possibly a result of facile insertion into the lipid bilayer, facilitating NS entry into bacterial cells; if NS can easily enter all cells, mammalian cytotoxicity might be an issue.	Further evaluation of selectivity of bactericidal effect required if mammalian cytotoxicity is an issue. Antibacterial effect is promising for medical applications.	[31]
Biosynthesis of silver NPs using <i>Penicillium brevicompactum</i> to reduce AgNO <sub>3</sub> to NPs.	23-105	Environmentally friendly by using biomass. Silver NPs do not agglomerate.	Lack of control over NP size distribution. Long process (> 72 h) for complete Ag <sup>+</sup> reduction.	Novel but not viable for medical applications owing to potential contamination with pathogens.	[50]

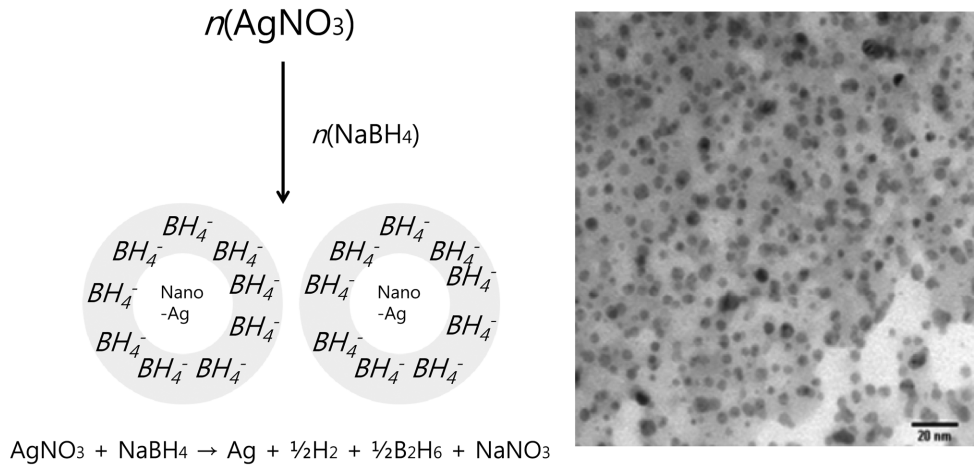


Fig. 1. Transmission electron micrograph of the nano silver [29].

Table 2. Minimum inhibitory concentrations ( $\mu\text{g}/\text{mL} \pm \text{SD}$ ) of nano silver showing antimicrobial activities [18, 28].

		Silver Nanoparticle	Positive control
Gram positive	BS	1.5-1.9	32(G)
	MB	1.1	0.5(R)
	MS	0.2-0.8	0.85(R)
	MRSA	0.3-0.7	64(G)
	SA	0.5-0.9	1(G)
Gram negative	AB	0.3-0.5	0.06(AK)
	EC	0.3-0.7	0.5(AK)
	PA	0.3-0.5	1(AK)
Fungi	AN	25	2(A)
	CA	5.6-6.4	0.2(A)
	CN	3	2(A)
	TB	2	2.5-5(A)

Gram-positive organisms: BS, *B. subtilis*; MB, *M. bovis*; MS, *M. smegmatis*; MRSA, methicillin-resistant *S. aureus*; SA, *S. aureus*  
 Gram-negative: AB, *A. baumannii*; EC, *E. coli*; PA, *P. aeruginosa*  
 Fungi: AN, *A. niger*; CA, *C. albicans*; CN, *C. neoformans*, TB, *T. beigelii*  
 Positive control: R, rifampicin; G, gentamicin; AK, amikacin; A, amphotericin.

정을 연구한 결과들이 있다. 시각적으로도 증명이 되었듯이 높은 농도일수록, 노출 시간이 길어질수록 미생물 불활성화 효과가 더 좋다[6, 15]. 특히, 그람 음성의 경우가 그람 양성보다 농도 의존도가 더 높게 나타났다. 은나노 입자의 크기에 의한 영향도 보고가 되었는데, 1~10 nm의 이온에 가까운 크기를 지녔을 때 평균 성능이 뛰어난 것으로 나타났다 [6, 8, 39]. 또한 입자의 모양이 구형, 삼각형, 막대형일 때의 미생물 불활성화를 비교한 결과 삼각형 모양의 은나노 입자가 가장 뛰어났다[41].

### 은나노 입자의 미생물 불활성화 기작

은나노 입자의 미생물 불활성화 기작은 크게 두 가지 측면에서 검토되고 있는데, 하나는 은나노 입자가 직접적으로 미생물에 영향을 주는 작용이고, 다른 하나는 은나노 입자로부터 용해된 은 이온이 미생물을 효과적으로 불활성화시키는 기작이다(Fig. 2).

은나노 입자가 세포막에 직접적으로 접촉한 후에 세포막을 파괴함으로써 미생물을 불활성화시키는 기작이 일반적인 주장이다[39, 41, 52]. 먼저 세포 표면에 은나노 입자가 흡착한 뒤 세포막의 기능을 방해하고, 투과되어 단백질의 기능을 저하시키거나 DNA 손상을 유발할 것으로 추측되고 있다. 다른 한편으로는 은나노 입자가 부분적으로 산화가 일어나면서 은 이온으로 될 수 있는데 이때 생성된 은 이온이

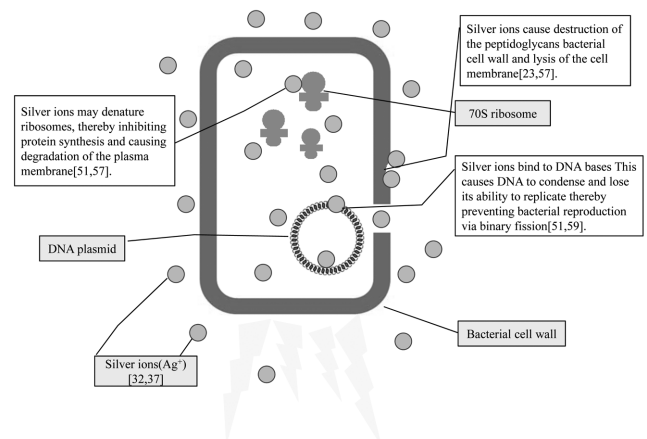


Fig. 2. Mechanisms of the antibacterial activity of nano silver [6].

세포막에 부착될 수도 있고, 내부로 유입 되어 리보솜을 변성시켜 단백질 합성 자체에 영향을 주기도 하며, DNA에 결합하여 손상을 유발함으로써 불활성화 시킬 수도 있다[6].

수용액 중의 물 분자는 은 이온에 의해 산화가 일어나면서 H<sup>+</sup> 이온과 OH 라디칼(Hydroxyl radicals)로 전환되기도 하며 활성산소(Reactive Oxygen Species, ROS) 종류를 생성하게 되고 은 이온은 다시금 전하를 띠지 않는 Ag<sup>0</sup>의 상태로 되게 된다[58]. 또한 은나노 입자의 미생물 불활성화 성능이 산소 농도가 높아질수록 증가하고 산소 농도가 낮아질수록 불활성화 성능도 낮아짐을 볼 수 있었다[11]. 산소의 농도에도 의존을 한다는 것을 알 수 있는데 이는 은 이온이 산소나 물 분자와의 반응을 통하여 활성 산소(ROS)를 생성하기 때문인 것으로 보인다.

세포 외적으로는 균사의 형성을 억제, 일정 농도에서 바이오필름(biofilm)의 생성을 억제하기도 한다[24, 29]. 인간의 간암(hepatoma) 세포주를 대상으로 한 실험에서는 세포자살(apoptosis)의 특징을 보이기도 했다[5]. 은나노 입자 자체는 소수성인 경우가 많다. 이에 친수성 항생제인 amoxicillin이나 다른 erythromycin, kanamycin, chloramphenicol 및 ampicillin 등에 대한 시너지 효과가 입증되고 있고 이에 대한 연구들도 계속되고 있다[12, 14, 36].

### 은나노 입자의 활용

은나노 입자 함유 제품들이 많이 출시되었는데, 그 활용

방법에는 여러 가지가 있다. 대표적으로는 은나노 입자를 함유하는 다양한 치환기를 지닌 컴파지트(composite)의 제법이 있다. 은나노 입자를 함유한 컴파지트 고분자는 은 이온 용액과 비슷하거나 보다 뛰어난 미생물 불활성화 효과를 나타내었다. 이런 컴파지트는 기존에 연구되었던 은나노 입자의 성질이 그대로 반영되었기에 페인트, 실리콘, 항균 섬유 등 은나노 입자 함유 제품의 개발 및 연구에 이용되고 있다[32, 60]. 또한 은나노 입자를 고분자에 포함된 상태로 제조하는 방법 이외에 겔표면에 코팅함으로써 활용하는 방법도 있다(Fig. 3). 미생물의 고농도 생물막(biofilm)이 형성되는 것을 막는 기능이 알려지면서 의료기기에 적용시키기 위한 은나노 입자의 코팅 기술에 대한 연구가 발표되는 등 많은 제품들이 개발, 상업화 되고 있다[22, 24, 38]. 은나노 입자의 미생물 불활성화 효과와 그 자체의 특성에 대한 다양한 연구 결과를 토대로 넓은 분야에서의 응용이 가능해졌다. 열, 빛, 수분, 산소에 의한 산화와 미생물의 번식으로부터 보호가 가능한 음식물 포장 용기에서부터 의료기기, 정수(淨水)가 가능한 필터, 화장품 및 화상과 피부 상처 치료제에 이르기 까지 은나노 입자에 대한 적용 연구 및 개발이 끊임없이 이루어 지고 있다[20, 30, 53].

은나노 입자의 응용 분야가 점점 확대되면서 직접적으로 접하게 되는 제품들이 많이 생겨났다. 이에 세포독성 및 피부나 호흡 등을 통한 흡수에 대한 우려가 생기게 되고 개발 이후의 부작용 연구 또한 진행중에 있다. Human acute monocytic leukemia cell line (THP-1)은 주로 면역 조직,

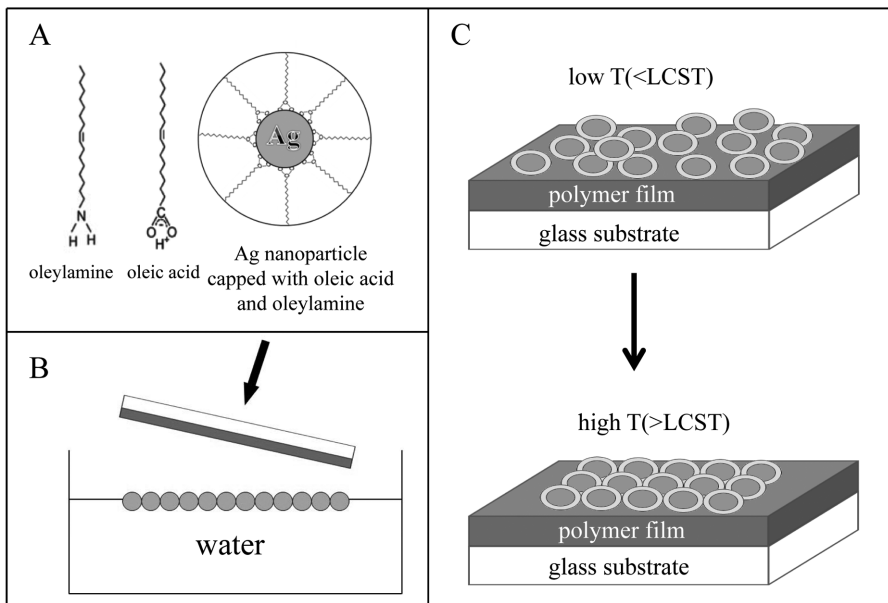


Fig. 3. (A) Schematic structures of oleic acid and oleylamine and a silver nanoparticle capped with these surfactant molecules. (B) Schematic illustration of the experimental process of the deposition of silver nanoparticle monolayer on thermo-responsive polymer film. (C) Schematic illustration of nanoparticle monolayer on thermo-responsive polymer film [38].

세포 화학이나 단백질의 상호작용 등에 대한 연구에 사용되는데, 은나노 입자의 세포독성 실험에도 이용되었다. 실험 결과에 따르면 5 µg/ml 이상의 농도에서 세포사멸이 두드러지게 나타나는 것을 알 수 있었다[18]. 은나노 입자의 화장품 상용화에 앞서 피부에 침투되는 정도에 대한 연구에서는 사람의 피부에 농도, 시간별로 진행이 되었는데, 시간에 따른 침투에는 영향이 없었고 농도에 의해서는 약간의 차이는 있었지만 2% 내의 침투 경향을 보였다[30].

## 결 론

본 글에서는 은나노 입자( $Ag^0$ )에 대한 기존의 연구 결과들을 토대로 미생물 불활성화 효과와 기작, 응용에 대하여 정리하고자 하였다. 은나노 입자는 생물 내 단백질 불활성, DNA 손상, 활성산소(Reactive Oxygen Species, ROS) 생성, 직접적인 세포막 영향 등을 통한 효과적인 미생물 불활성화 능력이 연구되어 있고 이를 응용한 다양한 제품들이 상용화되고 있다. 기존의 다른 항생 물질과의 시너지 효과에 대한 연구도 활발히 진행되어 왔다. 일반적인 은 이온( $Ag^+$ )은 수용액 상태여야 한다는 제한이 따르지만 은나노 입자는 은 이온의 용출뿐만 아니라 직접적인 화학적, 물리적 반응을 통해 미생물 불활성화 기능을 보일 수 있으며 다양한 형태의 응용 또한 연구 및 개발 중에 있다. 보다 나아가 신체 내 목표(targeting)에 직접적으로 작용할 수 있는 약물이나, 효율성 측면에서의 다른 물질과의 결합(conjugation) 내지는 캡슐(encapsulation)화에 대해서도 생각해 볼 수 있겠다[47]. 또한 DNA 결합 특성을 이용하여 세균의 매개체를 이용하지 않고서도 유전자 치료가 가능한지에 대한 연구도 주목되고 있다.

은나노 입자의 특성, 미생물 불활성화에 대한 효과 및 기작에 대한 정확한 이해는 인류를 보다 건강하게, 윤택하게 도와줄 수 있는 은나노 함유 물질의 개발과 응용에 절대적이다. 뿐만 아니라 은나노 입자의 생성 과정 중에 문제가 되는 환경 오염이나, 인체에 끼치는 영향에 대해서는 다각적인 접근으로 지속적인 연구와 개선이 필요하겠다.

## Acknowledgment

This research was supported by the SRC program (Center for Food & Nutritional Genomics: grant number 2010-0001886) of the National Research Foundation (NRF) of Korea funded by the Ministry of Education, Science and Technology.

## REFERENCES

1. Alt, V., T. Bechert, P. Steinrücke, M. Wagener, P. Seidel, E.

- Dingeldein, D. Scheddin, E. Domann, and R. Schnettler. 2004. Nanoparticulate silver. A new antimicrobial substance for bone cement. *Orthopade*. **33**: 885-892.
2. Arakawa, H., J. F. Neault, and H. A. Tajmir-Riahi. 2001. Silver(I) complexes with DNA and RNA studied by Fourier transform infrared spectroscopy and capillary electrophoresis. *Biophys. J.* **81**: 1580-1587.
3. Butkus, M. A., M. P. Labare, J. A. Starke, K. Moon, and M. Talbot. 2004. Use of aqueous silver to enhance inactivation of coliphage MS-2 by UV disinfection. *Appl. Environ. Microbiol.* **70**: 2848-2853.
4. Carlson, C. *et al.* 2008. Unique cellular interaction of silver nanoparticles: size-dependent generation of reactive oxygen species. *J. Phys. Chem. B* **112**: 13608-13619.
5. Cha, K., H. W. Hong, Y. G. Choi, M. J. Lee, J. H. Park, H. K. Chae, G. Ryu, and H. Myung. 2008. Comparison of acute responses of mice livers to short-term exposure to nano-sized or micro-sized silver particles. *Biotechnol. Lett.* **30**: 1893-1899.
6. Chaloupka, K., Y. Malam, and A. M. Seifalian. 2010. Nanosilver as a new generation of nanoparticle in biomedical applications. *Trends in Biotechnology.* **28**: 580-588.
7. Chen, P. *et al.* 2007. Synthesis of silver nanoparticles by  $\gamma$ -ray irradiation in acetic water solution containing chitosan. *Radiat. Phys. Chem.* **76**: 1165-1168.
8. Choi, O. and Z. Hu. 2008. Size dependent and reactive oxygen species related nanosilver toxicity to nitrifying bacteria. *Environ. Sci. Technol.* **42**: 4583-4588.
9. Cohen, M. L. 1992. Epidemiology of drug resistance; implications for a post-antimicrobial era. *Science* **257**: 1050-1055.
10. Courrol, L. C., F. R. O. Silva, and L. Gomes. 2007. A simple method to synthesize silver nanoparticles by photo-reduction. *Colloids Surf. A* **305**: 54-57.
11. Davis, R. L. and S. F. Etris. 1997. The development and functions of silver in water purification and disease control. *Catalysis Today.* **36**: 107.
12. Fayaz, A. M., K. Balaji, M. Girilal, R. Yadav, P. T. Kalaichelvan, and R. Venketesan. 2010. Biogenic synthesis of silver nanoparticles and their synergistic effect with antibiotics: a study against gram-positive and gram-negative bacteria. *Nanomedicine* **6**: 103-109.
13. Feng, Q. L., J. Wu, G. Q. Chen, F. Z. Cui, T. N. Kim, and J. O. Kim. 2000. A mechanistic study of the antibacterial effect of silver ions on *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *J. Biomed. Mater. Res.* **52**: 662-668.
14. Gajbhiye, M., J. Kesharwani, A. Ingle, A. Gade, and M. Rai. 2009. Fungus-mediated synthesis of silver nanoparticles and their activity against pathogenic fungi in combination with fluconazole. *Nanomedicine* **5**: 382-386.
15. Gogoi, S. K., P. Gopinath, A. Paul, A. Ramesh, S. S. Ghosh, and A. Chattopadhyay. 2006. Green fluorescent protein-expressing *Escherichia coli* as a model system for investigating the antimicrobial activities of silver nano-

- particles. *Langmuir* **22**: 9322-9328.
16. Graf, P. *et al.* 2009. Peptide-coated silver nanoparticles: synthesis, surface chemistry, and pH-triggered, reversible assembly into particle assemblies. *Chemistry* **15**: 5831-5844.
  17. Greenfeld, J. I., L. Sampath, S. J. Popilskis, S. R. Brunnert, S. Stylianou, and S. Modak. 1995. Decreased bacterial adherence and biofilm formation on chlorhexidine and silver sulfadiazine-impregnated central venous catheters implanted in swine. *Crit. Care Med.* **23**: 894-900.
  18. Gutierrez, F. M., P. L. Olive, A. Banuelos, E. Orrantia, N. Nino, E. M. Sanchez, F. Ruiz, H. Bach, and Y. A. Gay. 2010. Synthesis, characterization, and evaluation of antimicrobial and cytotoxic effect of silver and titanium nanoparticles. *Nanomedicine* **6**: 681-688.
  19. Holt, K. B. and A. J. Bard. 2005. The Interaction of Silver (I) Ions with the Respiratory Chain of *Escherichia coli*: An Electrochemical and Scanning Electrochemical Microscopy Study of the Antimicrobial Mechanism of Micromolar Ag<sup>+</sup>. *Biochemistry* **44**: 13214-13223.
  20. Imran, M., A. M. Revol-Junelles, A. Martyn, E. A. Tehrani, M. Jacquot, M. Linder, and S. Desobry. 2010. Active food packaging evolution: transformation from micro- to nanotechnology. *Food. Science and Nutrition* **50**: 799-821.
  21. Izatt, R. M., J. J. Christensen, and J. H. Rytting. 1971. Sites and thermodynamic quantities associated with proton and metal ion interaction with ribonucleic acid, deoxyribonucleic acid, and their constituent bases, nucleosides, and nucleotides. *Chem. Rev.* **71**: 439-481.
  22. Jain, P. and T. Pradeep. 2005. Potential of silver nanoparticle-coated polyurethane foam as an antibacterial water filter. *Biotechnol. Bioeng.* **90**: 59-63.
  23. Jung, W. K. *et al.* 2008. Antibacterial activity and mechanism of action of the silver ion in *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *Appl. Environ. Microbiol.* **74**: 2171-2178.
  24. Kalishwaralal, K., S. Barathmanikant, S. R. K. Pandian, V. Deepak, and S. Gurunathan. 2010. Silver nanoparticles impede the biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus epidermidis*. *Colloids and Surfaces B* **79**: 340-344.
  25. Kim, J. S., E. Kuk, K. N. Yu, J. H. Kim, S. J. Park, H. J. Lee, S. H. Kim, Y. K. Park, Y. H. Park, C. Y. Hwang, Y. K. Kim, Y. S. Lee, D. H. Jeong, and M. H. Cho. 2007. Antimicrobial effects of silver nanoparticles. *Nanomedicine* **3**: 95-101.
  26. Kim, J. Y., C. Lee, M. Cho, and J. Yoon. 2008. Enhanced inactivation of *E. coli* and MS-2 phage by silver ions combined with UV-A and visible light irradiation. *Water Res.* **42**: 356-362.
  27. Kim, J. Y., T. Y. Kim, and J. Y. Yoon. 2009. Antimicrobial Activity and Mechanism of Silver. *J. Korean Ind. Eng. Chem.* **20**: 251-257.
  28. Kim, K. J., W. S. Sung, B. K. Suh, S. K. Moon, J. S. Choi, J. G. Kim, and D. G. Lee. 2009. Antifungal activity and mode of action of silver nanoparticles on *Candida albicans*. *Biometals.* **22**: 235-242.
  29. Kim, K. J., W. S. Sung, S. K. Moon, J. S. Choi, J. G. Kim, and D. G. Lee. 2008. Antifungal effect of silver nanoparticles on dermatophytes. *J. Microbiol. Biotechnol.* **18**: 1482-1484.
  30. Kokura, S., O. Handa, T. Takagi, T. Ishikawa, Y. Naito, and T. Yoshikawa. 2010. Silver nanoparticles as a safe preservative for use in cosmetics. *Nanomedicine* **6**: 570-574.
  31. Kora, A. J. *et al.* 2009. Superior bactericidal activity of SDS capped silver nanoparticles: synthesis and characterization. *Mater. Sci. Eng. C.* **29**: 2104-2109.
  32. Kumar, A., P. K. Vemula, P. M. Ajayan, and G. John. 2008. Silver-nanoparticle-embedded antimicrobial paints based on vegetable oil. *Nat. Mater.* **7**: 236-241.
  33. Landeen, L. K., M. T. Yahya, and C. P. Gerba. 1989. Efficacy of copper and silver ions and reduced levels of free chlorine in inactivation of *Legionella pneumophila*. *Appl. Environ. Microbiol.* **55**: 3045-3050.
  34. Lara, H. H., N. V. Ayala-Nuñez, L. Ixtepan-Turrent, and C. Rodriguez-Padilla. 2010. Mode of antiviral action of silver nanoparticles against HIV-1. *J. Nanobiotechnology* **8**: 1.
  35. Liau, S. Y., D. C. Read, W. J. Pugh, J. R. Furr, and A. D. Russell. 1997. Interaction of silver-nitrate with readily identifiable groups: relationship to the antibacterial action of silver ions. *Lett. Appl. Microbiol.* **25**: 279-283.
  36. Li, P., J. Li, C. Wu, Q. Wu, and J. Li. 2005. Synergistic antibacterial effects of  $\beta$ -lactam antibiotic combined with silver nanoparticles. *Nanotechnology* **16**: 1912-1917.
  37. Lok, C. N. *et al.* 2007. Silver nanoparticles: partial oxidation and antibacterial activities. *J. Biol. Inorg. Chem.* **12**: 527-534.
  38. Lu, Y., G. L. Liu, and L. P. Lee. 2005. High-density silver nanoparticle film with temperature-controllable interparticle spacing for a tunable surface enhanced Raman scattering substrate. *Nano. Lett.* **5**: 5-9.
  39. Morones, J. R., J. L. Elechiguerra, A. Camacho, K. Holt, J. B. Kouri, J. T. Ramirez, and M. J. Yacaman. 2005. The bactericidal effect of silver nanoparticles. *Nanotechnology* **16**: 2345-2353.
  40. Nanda, A. and M. Saravanan. 2009. Biosynthesis of silver nanoparticles from *Staphylococcus aureus* and its antimicrobial activity against MRSA and MRSE. *Nanomedicine* **5**: 452-456.
  41. Pal, S., Y. K. Tak, and J. M. Song. 2007. Does the antibacterial activity of silver nanoparticles depend on the shape of the nanoparticle? A study of the Gram-negative bacterium *Escherichia coli*. *Appl. Environ. Microbiol.* **73**: 1712-1720.
  42. Park, H. J., J. Y. Kim, J. Kim, J. H. Lee, J. S. Hahn, M. B. Gu, and J. Yoon. 2009. Silver-ion-mediated reactive oxygen species generation affecting bactericidal activity. *Water Res.* **43**: 1027-1032.
  43. Pedahzur, R., H. I. Shuval, and S. Ulitzur. 1997. Silver and hydrogen peroxide as potential drinking water disinfectants: Their bactericidal effects and possible modes of action. *Water Sci. Technol.* **35**: 87-93.
  44. Pedahzur, R., O. Lev, B. Fattal, and H. I. Shuval. 1995. The

- interaction of silver ions and hydrogen peroxide in the inactivation of *E. coli*: a preliminary evaluation of a new long acting residual drinking water disinfectant. *Water Sci. Technol.* **31**: 123-129.
45. Ravelin, J. 1869. Chemistry of vegetation. *Sci. Nat.* **11**: 93-102.
  46. Roh, J. Y. *et al.* 2009. Ecotoxicity of silver nanoparticles on the soil nematode *Caenorhabditis elegans* using functional ecotoxicogenomics. *Environ. Sci. Technol.* **43**: 3933-3940.
  47. Sekhon, B. S. and S. R. Kamboj. 2010. Inorganic nanomedicine-part 2. *Nanomedicine* **6**: 612-618.
  48. Shahverdi, A. R. *et al.* 2007. Rapid synthesis of silver nanoparticles using culture supernatants of Enterobacteria: a novel biological approach. *Process Biochem.* **42**: 919-923.
  49. Shahverdi, A. R., A. Fakhimi, H. R. Shahverdi, and S. Minaian. 2007. Synthesis and effect of silver nanoparticles on the antibacterial activity of different antibiotics against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *Nanomedicine* **3**: 168-171.
  50. Shaligram, N. S. *et al.* 2009. Biosynthesis of silver nanoparticles using aqueous extract from the compactin producing fungal strain. *Process Biochem.* **44**: 939-943.
  51. Shrivastava, S. 2007. Characterization of enhanced antibacterial effects of novel silver nanoparticles. *Nanotechnology* **18**: 225103-225112.
  52. Sondi, I. and B. S. Sondi. 2004. Silver nanoparticles as antimicrobial agent: a case study on *E. coli* as a model for Gram-negative bacteria. *J. Colloid Interface Sci.* **275**: 177-182.
  53. Tian, J., K. K. Wong, C. M. Ho, C. N. Lok, W. Y. Yu, C. M. Che, J. F. Chiu, and P. K. Tam. 2007. Topical delivery of silver nanoparticles promotes wound healing. *Chem. Med. Chem.* **2**: 129-136.
  54. Tien, D. C. *et al.* 2008. Colloidal silver fabrication using the spark discharge system and its antimicrobial effect on *Staphylococcus aureus*. *Med. Eng. Phys.* **30**: 948-952.
  55. Vigneshwaran, N. *et al.* 2006. A novel one-pot 'green' synthesis of stable silver nanoparticles using soluble starch. *Carbohydr. Res.* **341**: 2012-2018.
  56. Xu, G-N. *et al.* 2008. Preparation and characterization of stable monodisperse silver nanoparticles via photoreduction. *Colloids Surf. A.* **320**: 222-226.
  57. Yamanaka, M. *et al.* 2005. Bactericidal actions of a silver ion solution on *Escherichia coli*, studied by energy-filtering transmission electron microscopy and proteomic analysis. *Appl. Environ. Microbiol.* **71**: 7589-7593.
  58. Yang, Q., F. Wang, K. Tang, C. Wang, Z. Chen, and Y. Qian. 2002. The formation of fractal Ag nanocrystallites via  $\gamma$ -irradiation route in isopropyl alcohol. *Mater. Chem. Phys.* **78**: 495-500.
  59. Yang, W. J. *et al.* 2009. Food storage material silver nanoparticles interfere with DNA replication fidelity and bind with DNA. *Nanotechnology* **20**: 085102.
  60. Yeo, S. Y., H. J. Lee, and S. H. Jeong. 2003. Preparation of nanocomposite fibers for permanent antibacterial effect. *J. Mater. Sci.* **38**: 2143-2147.