

여드름을 유발하는 *Propionibacterium acnes*에 대한 분리 세균들의 항균활성

이다솔^{ID} · 송홍규*^{ID}

강원대학교 생명과학과

Antibacterial activity of isolated bacteria against *Propionibacterium acnes* causing acne vulgaris

Da-Sol Lee^{ID} and Hong-Gyu Song*^{ID}

Department of Biological Sciences, Kangwon National University, Chuncheon 24341, Republic of Korea

(Received July 17, 2018; Revised August 28, 2018; Accepted August 29, 2018)

This study was carried out to evaluate antimicrobial activity of isolated bacteria from various soils against two strains of *Propionibacterium acnes* causing acne vulgaris. Among several hundreds of bacterial strains, *Paenibacillus elgii* DS381, *Paenibacillus elgii* DS1515, *Burkholderia gladioli* DS518, and *Streptomyces lienomycini* DS620 showed high antimicrobial activities against the strains of *P. acnes*. All isolated bacteria showed 15.5 to 34.3 mm inhibition zone diameter in an agar well diffusion test, and especially DS620 showed the highest inhibition zone diameters (28.3~34.3 mm). Antibacterial substances were expected as lipopeptide (pelgipeptin and paenipeptin) from strains DS381 and DS1515, protease from DS518, and anthracycline antibiotic (daunomycinone) from DS620, and all these showed very low minimum inhibitory concentration [DS381 and DS1515 (0.078 mg/ml), DS518 (0.312 mg/ml), DS620 (0.00078 mg/ml)] against *P. acnes*. These antibacterial substances could completely kill *P. acnes* within 24 h in a time-kill assay. These results suggest that antibacterial substances produced by these bacteria may be utilized as useful antimicrobial agent against *P. acnes* and treatment medicine for acne vulgaris.

Keywords: *Propionibacterium acnes*, acne vulgaris, antibacterial activity, antibacterial substances

*Propionibacterium acnes*는 그람 양성, 다형성 간균으로 혐기성 조건에서 성장하는데 사람의 피부에 존재하면서 다핵 백혈구, 단핵 백혈구 및 대식세포를 통해 염증 매개 인자를 생성함으로써 여드름 유발 병원체로서 핵심적인 역할을 한다고 알려졌다(Vowels *et al.*, 1995; Kang *et al.*, 2009). *P. acnes* 등에 의해 유발된 여드름은 피지샘 활동이 활발한 머리와 몸통 부근에서 주로 나타나며 사람의 피부 조직 침투나 심각한 감염을 일으키지 않는다(Webster, 2002). 대부분의 여드름 환자는 비염증성 여드름, 염증성 구진, 농포 등이 발생하지만 일부 환자에서는 심각한 염증이 나타나며 흉터를 남기기도 한다. 한편 이런 여드름 진행의 정확한 기작은 알려지지 않았다(Vowels *et al.*, 1995).

여드름 치료는 쉽지 않을 뿐만 아니라 치료를 위한 항생제 처방으로 근래 여드름 균의 항생제 내성이 보고되었으며(Ross *et al.*, 1997; Nord and Oprica, 2006), 이러한 문제를 극복하기 위해 새로운 항균물질을 찾는 것이 중요해지고 있다(Luangnarumitchai *et al.*, 2007). 최근 의약품 분야에서는 화학기반의 항생제 사용을 줄이고 이에 대한 대안으로 미생물 자체 혹은 미생물 유래 항균제를 이용한 시장 진출 전략을 강화하고 있다(Kim *et al.*, 2018). 이런 연구 동향에 따라 여드름 균을 제어하는 다양한 항균물질 자원 중 약용식물에 대한 연구가 많이 이루어져 있고(Nostro *et al.*, 2000; Niyomkam *et al.*, 2010; Zu *et al.*, 2010), 미생물을 대상으로 한 연구에서는 유산균이 생산하는 항균 단백

*For correspondence. E-mail: hgsong@kangwon.ac.kr;
Tel.: +82-33-250-8545; Fax: +82-33-259-5665

질인 bacteriocin에 대한 것이 주로 보고되었다(Arihara *et al.*, 1996; Kang *et al.*, 2009). 미생물은 다양한 항균물질을 생산할 수 있는 자원으로서 bacteriocin 이외에도 biosurfactant, antimicrobial peptide (Jiang *et al.*, 2012; Sharma and Saharan, 2014), 항균 및 항진균 물질인 다양한 효소와 siderophore 등을 생산한다고 알려져 있지만(Nagarajkumar *et al.*, 2004) 여드름 균을 제어하는데 아직까지 미생물 소재를 활용하는 측면이 부족한 실정이다. 따라서 본 연구에서는 여러 항균활성 세균을 분리하여 *P. acnes*에 대하여 항균활성을 평가하고 그들이 생산하는 항균물질의 효과를 조사하였다.

재료 및 방법

항균활성 세균 균주 분리 및 동정

춘천과 평창 일대에서 다양한 토양 시료를 채취하고 Nutrient Agar (NA)와 Luria-Bertani Agar (LA) 배지에 시료를 도말하여 호기적으로 배양하였다(30°C, 7일). 계대배양을 통해 균주를 분리하였고 경상대학교 병원체 자원은행[Gyeongsang National University Hospital Branch of the National Culture Collection for Pathgens (GNUH-NCCP)]으로부터 분양 받은 *Propionibacterium acnes* (strain 2875와 2876)에 대하여 항균활성을 평가하였다. 세균 균주를 *P. acnes* 균주와 대치 배양하는데(30°C, 24~72시간) *P. acnes*가 통성 혐기성 미생물인 점을 고려하여 petri dish 주변을 parafilm으로 감아 외부 산소의 영향을 차단하였다. 이후 분리 세균 균주 집락 주변에 생긴 저해대를 토대로 균주를 1차 선별하였다. 선별한 세균 균주의 16S rRNA 유전자 염기서열은(쥬마크로젠과(쥬코스모진텍에 의뢰하여 분석하여 미국 National Center for Biotechnology Information (NCBI)에 등록된 세균 균주와 상동성을 비교하였다. 추가적으로 형태와 최적생장온도를 조사하고, catalase와 oxidase 활성을 측정하며 API kit (50CHB, 20E와 20NE, bioMérieux)를 이용한 생리생화학적 검사를 수행한 후, bioMérieux의 데이터 베이스에 등록된 종과 생리생화학적 특성의 상동성을 비교하여 균주를 최종적으로 동정하였다.

균주의 항균활성

분리 균주의 항균 활성 검사는 agar well diffusion 방법 (Ansari *et al.*, 2012)을 이용하여 수행하였다. DS381, DS1515과 DS518 균주는 Luria-Bertani Broth (LB), DS620 균주는 Nutrient Broth (NB) 배지에 호기적으로 배양하고(30°C, 48~120

시간) 배양액을 원심분리 하였다(2,300 × g, 4°C, 20분). *P. acnes*가 도말된 NA 배지에 cork borer로 10 mm 직경의 well을 뚫고 배양 상등액을 100 µl 첨가하여 petri dish를 parafilm으로 감고 배양(30°C, 24시간) 후 저해 직경을 측정하였다.

항균물질 추출 및 분석

Lipopeptide와 protease : *Paenibacillus elgii* DS381과 *Paenibacillus elgii* DS1515, *Burkholderia gladioli* DS518 균주의 단백질성 항균물질 추출은 Oh 등(2006)의 방법을 이용하여 수행하였다. 각각의 균주를 1 L의 LB 배지에 호기적으로 배양하고(30°C, 120시간, 160 rpm), 원심분리(2,300 × g, 4°C, 20분) 후 배양 상등액에 ammonium sulfate를 300 g 첨가한 뒤 정지하였다(4°C, overnight). 원심분리(2,300 × g, 4°C, 40분)하여 가라앉은 단백질성 물질을 회수하고 동결건조(-90°C, 5 torr)하였다.

DS381과 DS1515 균주의 단백질성 물질은 추출 후 crude oil을 퍼트리하는 계면활성을 나타내는지 조사한 후 thin layer chromatography (TLC)를 수행하여 계면활성물질의 성질을 판단하였다. 그중 lipopeptide 성질과 항균활성을 동시에 나타내는 물질을 silica gel column chromatography를 이용하여 분획하였고, Huang 등(2017)의 lipopeptide 분석법 중 하나인 high-performance liquid chromatography (HPLC)를 이용하여 분석하였다[Waters Co. Breeze Model with UV detector (220 nm), 이동상: HPLC grade water, isopropanol, acetonitrile, 유속 1 ml/min, 컬럼: Gemini 5 µ C18 (250 x 4.6 mm, Phenomenex)]. Protease는 효소 자체로 항균활성을 나타낼 수 있을 뿐만 아니라, 존재하는 단백질을 가수분해하여 항균 활성을 지닌 peptide 산물을 생성하여 항균성을 띌 수 있다. 이러한 protease는 Ghorbel 등(2003)의 casein을 이용한 protease 정량법에 따라 분석하였다.

항생물질 : *Streptomyces* 속이 흔히 생산하는 항생물질 중 daunomycinone은 항암효과와 항균활성을 모두 지닌 물질로 잘 알려져 있으며 유기용매에 잘 녹는 특성을 지녔다. DS620 균주의 항생물질은 위와 같은 특성을 고려하여 Singh 등(2014)의 방법을 이용하여 추출하였다. NB 배지에서 DS620 균주를 배양하고(30°C, 168시간) 배양액을 원심분리하였다(2,300 × g, 4°C, 40분). 배양 상등액에 동량의 ethyl acetate를 첨가하고 추출한 후 유기용매층을 분리하여 감압 증발시키고 건조하여 -20°C에서 보관하였다. 추출한 항생물질은 methanol에 용해하여 Fomichova 등(1992)의 anthracycline 항생제 분석법 중 하나인 TLC 방법으로 분석하였다[TLC plate: Kieselgel

60, 2.2 mm, Merck, 이동상(v:v): (1)-chloroform:benzene:MeOH, 20:2:3, (2)-chloroform:MeOH=10:1]. 이와 관련된 HPLC 분석은 Chu 등(2016)의 방법을 이용하여 분석하고 물질 체류시간을 비교하였다[과장: 254 nm, 이동상: HPLC grade water (0.05% trifluoroacetic acid), acetonitrile, 유속: 1 ml/min, 컬럼: Gemini 5 μ C18 (250 x 4.6 mm, Phenomenex)].

최소저해농도: *P. acnes*에 대한 *P. elgii* DS381과 *P. elgii* 1515, *B. gladioli* DS518 균주의 단백질성 항균물질 및 *S. lienomycini* DS620 균주의 ethyl acetate 추출물의 최소저해농도(minimum inhibitory concentration; MIC)는 Sopirala 등(2010)과 Al-Ani 등(2015)의 방법을 이용하여 수행하였다. 대상 세균을 10^7 CFU/ml로 보정하여 이용하였으며 균주 항균물질(w/v로 표시)의 경우 DS381과 DS1515, DS518 균주의 단백질성 항균물질은 멸균 증류수, DS620 균주 항균물질은 methanol로 용해하였다. 96 well microplate에 액체 배지 160 μ l, 항균 물질 (400~0.000078 mg/ml) 20 μ l, 균 배양액 20 μ l를 첨가한 후 배양하였다(30°C, 24~48시간). 배양 후 균 생장이 나타나지 않은 항균물질 처리구의 농도를 MIC로 결정하였다.

Time kill assay : *P. elgii* DS381과 *P. elgii* 1515, *B. gladioli* DS518 균주의 단백질성 항균물질, *S. lienomycini* DS620 균주의 ethyl acetate 추출물의 항균물질 처리 시 *P. acnes*가 사멸하는 양상은 time kill assay (Jayaraman *et al.*, 2010; Al-Ani *et al.*, 2015)로 조사하였다. *P. acnes*를 10^5 ~ 10^6 CFU/ml로 보정하였고 배양액에 1 MIC로 항균 물질을 처리하고 배양하였다(30°C, 160 rpm). 0, 4, 8, 24시간 간격으로 채취하여 도말하고 배양(30°C, 24시간) 후 생존수를 계수하였다.

결과 및 고찰

항균활성 세균 균주 분리 및 동정

춘천과 평창 지역의 여러 토양시료로부터 다양한 세균 균주를 순수 분리하여 대치배양을 통해 *P. acnes* GNUH-NCCP2875와 2876에 대한 항균활성을 조사하였을 때, DS381과 DS1515, DS518, DS620 네 균주 모두 *P. acnes*의 성장을 크게 저해하였다. 이 네 균주는 16S rRNA 유전자 서열분석(Table 1) 후 각 균주에 해당하는 API kit를 이용하여 생리화학적 분석(Tables 2 and 3)을 수행하였다. DS381과 DS1515 균주는 비교균주인 *Paenibacillus elgii* SD17 균주와 protease, urease에 양성과 L-arabinose에 음성(Table 2) 및 catalase 양성과 oxidase 음

Table 1. Identification of strains DS381, DS1515, DS518, and DS620 showing antimicrobial activity by 16S rRNA gene sequencing

Strain	Type strain	Pairwise similarity (%)
DS381	<i>Paenibacillus elgii</i> SD17	99.0
DS1515	<i>Paenibacillus elgii</i> MER_157	100.0
DS518	<i>Burkholderia gladioli</i> IHB B 17532	100.0
DS620	<i>Streptomyces lienomycini</i> C.P.57	98.0

성(결과 미제시)을 나타내는 등의 공통적인 특성을 지녔으며, DS518 균주는 API 대조 균주와 potassium nitrate, D-manitol, N-acetylglucosamine, oxidase 양성이라는 공통적인 특성을 지녔다. 이러한 결과를 토대로 bioMérieux의 데이터 베이스에 등록된 종과 생리생화학적 특성의 상동성을 비교하여 균주는 최종적으로 각각 *Paenibacillus elgii* DS381, *Paenibacillus elgii* DS1515, *Burkholderia gladioli* DS518 및 *Streptomyces lienomycini* DS620로 동정되었다.

균주의 항균활성

Agar well diffusion test : *P. acnes* GNUH-NCCP2875와 2876 균주에 대한 DS381과 DS1515, DS518, DS620 균주 배양 상등액의 억제 직경 조사 결과, 네 균주 모두 *P. acnes* 두 균주의 성장을 저해하였다, 그 중 특히, DS620과 DS1515 균주의 배양 상등액은 최대 활성 범위인 26 mm 이상의 저해 직경을 나타내었고, 네 균주 중 DS620 균주의 활성이 가장 우수하였다(Table 4). 이러한 결과는 Luangnarumitchai 등(2007) 연구에서 black pepper oil과 citronella oil을 포함한 다양한 식물 유래 항균물질의 저해대와 비교하여, 대부분 높은 활성을 나타내며, 특히 galanga oil과 ginger oil이 대체로 10 mm 이하의 저해대를 보인 것과 비교하면 뛰어난 항균 활성이었다. 또한 DS620 균주의 배양 상등액의 경우 *P. acnes* 균주에 따라 약간의 차이를 보이지만 양성 대조균인 clindamycin과 erythromycin 과도 유사한 활성을 보여(결과 미제시), 균주의 항균활성이 뛰어난 것을 알 수 있었다. 여드름균 제어와 관련하여 유산균의 항균활성이 다수 보고되었는데 Arihara 등(1996)의 연구에서 다양한 lactic acid bacteria의 대부분 균주들이 *P. acnes*를 억제하지 못하였고, 활성을 보인 *Lactobacillus salivarius* subsp. *salicinii* TI 40의 경우에도 *P. acnes*를 7 mm 수준으로 저해하였다. 따라서 본 연구의 네 균주의 여드름균 제어 활성이 높다고 할 수 있고 이러한 점은 대부분의 연구에서 보고된 유산균과는 다른 성질을 지닌 새로운 물질들이 여드름균을 효과적으로 제어한다는 점을 시사한다. 또한 *P. acnes*에 대하여 0.5~6.3 mm의 저해대를 나타낸 해초 추출물이나(Choi *et al.*, 2013) 2

Table 2. Biochemical characteristics of strain DS381 and DS1515 using API kit (50CHB and 20E)

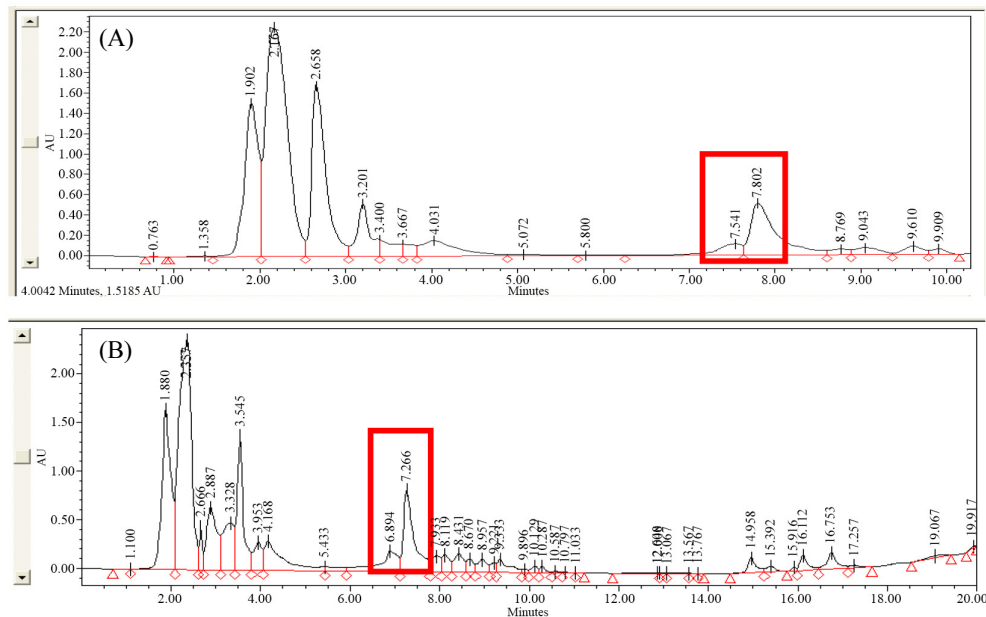
Characteristic	DS381	DS1515	Characteristic	DS381	DS1515
Gram stain	+	+	Melibiose	+	+
Morphologie	rod	rod	Sucrose	+	+
Optimum temperature (°C)	30	30	Trehalose	+	-
Control	-	-	Inuline	-	-
Glycerol	-	-	Melezitose	+	-
Erythritol	-	+	D-raffinose	+	-
D-Arabinose	-	-	Starch	-	+
L-Arabinose	-	-	Glycogen	-	+
Ribose	-	-	Xylitol	-	-
D-xylose	+	-	β -gentiobiose	+	+
L-xylose	-	-	D-Turanose	+	+
Adonitol	-	-	D-Lyxose	-	-
β -methyl-xylopyranside	+	-	D-Tagatose	-	-
Galactose	+	-	D-Fucose	-	-
D-Glucose	+	+	L-Fucose	-	-
D-Fructose	+	+	D-Arabitol	-	-
D-Mannose	-	+	L-Arabitol	-	-
L-Sorbose	-	-	Gluconate	-	-
Rhamnose	+	-	2-keto-gluconate	-	-
Dulcitol	-	-	5-keto-cluconate	-	+
Inositol	-	-	2-nitrophenyl- β -D-galactopyranoside	+	+
Mannitol	+	-	L-arginine	-	-
Sorbitol	-	-	L-lysine	-	-
α -methyl-D-mannopyranside	+	-	L-omithine	-	-
α -methyl-D-glucoside	+	+	Trisodium citrate	-	+
N-acethyl-glucosamine	+	+	Sodium thioisulfate	-	-
Amygdaline	+	+	Urea	+	+
Arbutine	+	+	L-tryptophane (TDA)	-	-
Esculine	+	+	Indole (IND)	-	-
Salicine	+	+	Sodium pyruvate	+	-
Cellobiose	+	+	Gelatin (bovine origin)	+	+
Maltose	+	+	D-glucose	-	-
Lactose	+	+			

Table 3. Biochemical characteristics of strain DS518 using API kit (20NE)

Characteristic	DS518	Characteristic	DS518
Gram stain	+	L-arabinase	-
Morphologie	rod	D-mannose	-
Optimum temperature (°C)	30	D-mannitol	+
Potassium nitrate	+	N-acetyl-Glucosamine	+
L-tryptophane	-	D-maltose	-
D-glucose	-	Potassium gluconate	-
L-arginine	-	Capric acid	-
Urea	-	Adipic acid	-
Esculin ferric citrate	-	Matic acid	-
Gelatine (bovine origin)	-	Trisodium citrate	-
4-nitrophenyl-B-D-galactopyranoside	-	Phenylacetic acid	-
D-glucose	-	Oxidase	+

Table 4. Growth inhibition of *P. acnes* by culture supernatant of strains DS381, DS1515, DS518 and DS620 in agar well diffusion test

Target organism	Inhibition zone diameter (mm)			
	DS381	DS1515	DS518	DS620
<i>P. acnes</i> GNUH-NCCP2875	21.3 ± 1.1	26.6 ± 0.3	16.3 ± 1.5	34.3 ± 5.1
<i>P. acnes</i> GNUH-NCCP2876	20.6 ± 0.5	26.3 ± 0.3	15.5 ± 0.7	28.3 ± 1.5

**Fig. 1.** HPLC chromatogram of purified compounds isolated from the culture supernatants of *P. elgii* DS381 (A) and *P. elgii* DS1515 (B).

cm 이하의 저해대를 보인 3% 누에 동충하초 추출물(Gal *et al.*, 2009)과 비교해도 본 연구의 네 균주의 항균활성이 더 우수하였다.

항균물질의 항균활성: 항균활성 분리균주의 주된 항균물질을 분석하였을 때, 먼저 단백질 특성을 나타내고 있는 DS381과 DS1515 균주의 항균물질은 계면활성을 나타내는 특성을 지녔다. Oil spreading test에서 crude oil을 최대 5 cm 까지 퍼트리는 계면활성을 나타내었고 TLC를 통해서 계면활성을 나타내는 물질은 lipopeptide 성질을 지녔다고 판단되었다(결과 미제시). 이러한 계면활성은 대부분의 미생물이 공통적으로 가지는 세포막을 표적으로 광범위한 항균활성을 나타낼 수 있다. *Paenibacillus elgii*가 생산하는 lipopeptide에는 pelgipeptin과 paenipeptin 같은 물질이 대표적으로 알려져 있는데, 본 연구에서의 물질 또한 위의 물질과 마찬가지로 광범위한 항세균, 항진균 활성을 나타낼 뿐만 아니라 다양한 온도도와 pH 범위에서도 안정하여 유사한 특징을 나타내었다(결과 미제시). 이러한 특성을 고려하여 Huang 등(2017)의 HPLC

결과와 비교했을 때 pelgipeptin 및 paenipeptin과 유사한 7분대의 체류시간과 peak 모양을 나타내었다(Fig. 1). 위와 같이 계면활성, TLC 및 HPLC 분석을 통하여 DS381과 DS1515 균주의 항균물질을 lipopeptide성 물질로 추정할 수 있었다.

DS518 균주의 항균물질의 경우 다른 세 균주와 비교하여 protease 정량 시 322.4 mg/L로 월등히 높은 protease 생산량을 나타내었으며, 추출물에서도 유사한 양상이 나타났다. 또한 추출한 단백질성 물질은 pH 6~8 범위에서 항균활성을 나타내었는데 protease가 pH 6~9 범위에서 활성을 띠는 Ghorbel 등(2003)의 결과와 일치하므로 protease가 이 균주의 항균활성에 대부분 기여한다고 추측할 수 있다. DS620 균주의 항균물질은 항균 범위가 넓고, 적은 양으로도 효과적으로 미생물을 제어하였다. 이 물질을 TLC로 분석하였을 때 Fomichova 등(1992)이 보고한 anthracycline 항생물질 계열 중 daunomycinone의 결과와 비교하여 chloroform:benzene:MeOH (20:2:3)과 chloroform:MeOH (10:1) 이동상에서 각각 0.81과 0.92로 Rf값이 일치하였다(Fig. 2A). 그 중 특히 Rf값이 0.81이었던 분획물의 경우 *P. acnes*에 대하여 다른 분획물에 비하여 월등히 높은

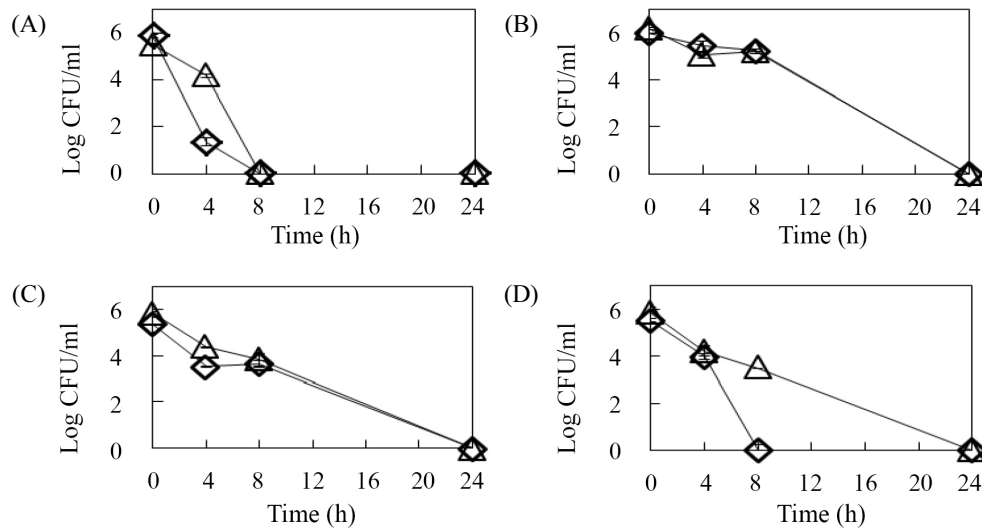


Fig. 3. Effects of antimicrobial substances (1 MIC) of *P. elgii* DS381 (A), *P. elgii* DS1515 (B), *B. gladioli* DS518 (C), and *S. lienomycini* DS620 (D) on survival of *P. acnes* GNUH-NCCP2875 (◇) and *P. acnes* GNUH-NCC 2876 (△).

와 비교하여 유사하거나 약간 높은 최소화해농도를 나타낸다. 따라서 본 연구의 향균물질들의 안전성은 문제가 없을 뿐만 아니라 계면활성물질이나 protease 처럼 향균물질에 대한 여드름균의 내성이 나타날 가능성이 낮기 때문에 기존 여드름 치료 항생제의 대안이 될 수 있다. 오히려 앞으로 이 향균물질들의 조합을 이용하여 향균활성의 시너지 효과를 조사할 필요가 있다.

적 요

본 연구는 여드름을 유발하는 세균인 *Propionibacterium acnes*에 대해 다양한 토양에서 분리된 세균 균주들의 향균 효과를 조사하기 위해 수행되었다. 수백 개의 분리 세균균주 중 *Paenibacillus elgii* DS381과 *Paenibacillus elgii* DS1515, *Burkholderia gladioli* DS518, *Streptomyces lienomycini* DS620는 2가지 균주의 *P. acnes*에 대해 높은 향균활성을 나타내었다. 이 분리균주들은 agar well diffusion test에서 15.5~34.3 mm 직경의 저해대를 형성하였으며, 특히 DS620는 가장 큰 저해대 직경(28.3~34.3 mm)을 나타내었다. 분리 균주가 생성하는 향균 물질은 DS381과 DS1515 균주의 경우 lipopeptide (pelgipeptin, paenipeptin), DS518은 protease, 그리고 DS620은 anthracycline 인 것으로 추정되며, 이들 모두 *P. acnes*에 대해 매우 낮은 최소화해농도를 나타내었다[DS381와 DS1515 (0.078 mg/ml), DS518 (0.312 mg/ml), DS620 (0.000078 mg/ml)]. *P. acnes*를 대상으로 한 time-kill assay에서는 네 균주의 향균물질이 모두 24시

간 이내에 *P. acnes*를 완전히 사멸시켰다. 이 결과는 네 가지 향균활성 균주들이 분비하는 향균물질들이 여드름을 유발하는 *P. acnes*에 대하여 효율적인 치료 소재로 사용될 수 있는 가능성을 보여준다.

감사의 말

본 연구는 2016년도 강원대학교 대학회계학술연구조성비로 연구되었음(과제번호-520160152).

References

- Al-Ani I, Zimmermann S, Reichling J, and Wink M. 2015. Pharmacological synergism of bee venom and melittin with antibiotics and plant secondary metabolites against multi drug resistant microbial pathogens. *Phytomedicine* **22**, 245-255.
- Ansari A, Aman A, Siddiqui NN, Iqbal S, and Qader SA. 2012. Bacteriocin (BAC-IB17): Screening, isolation and production from *Bacillus subtilis* KIBGE IB-17. *Pak. J. Pharma. Sci.* **25**, 195-201.
- Arihara K, Ogihara S, Mukai T, Itoh M, and Kondo Y. 1996. Salivacin 140, a novel bacteriocin from *Lactobacillus salivarius* subsp. *salicinius* TI 40 active against pathogenic bacteria. *Lett. Appl. Microbiol.* **22**, 420-424.
- Choi JS, Bae HJ, Kim SJ, and Choi IS. 2013. *In vitro* antibacterial and anti-inflammatory properties of seaweed extracts against acne inducing bacteria, *Propionibacterium acnes*. *J. Environ. Biol.*

32, 313–318.

- Chomnawang MT, Surassmo S, Nukoolkam VS, and Gritsanapan W.** 2005. Antimicrobial effects of Thai medicinal plants against acne-inducing bacteria. *J. Ethnopharmacol.* **101**, 330–333.
- Chu LL, Pandey RP, Shin JY, Jung HJ, and Sohng JK.** 2016. Synthetic analog of anticancer drug daunorubicin from daunorubicinone using one-pot enzymatic UDP-recyclingglycosylation. *J. Mol. Catal. B Enz.* **124**, 1–10.
- Desbois AP and Lawlor KC.** 2013. Antibacterial activity of long-chain polyunsaturated fatty acids against *Propionibacterium acnes* and *Staphylococcus aureus*. *Marine Drugs* **11**, 4544–4557.
- Fomichova EV, Fedorova GB, Porapova NP, and Katrukha GS.** 1992. Isolation and identification of new anthracycline antibiotics, rubomycins F and H. *J. Antibiot.* **45**, 1185–1186.
- Gal SW, Park KH, and Park SS.** 2009. Anti-pimple cosmetic resource of culture broth of *Paecilomyces japonica* mycelium which was incubated with mulberry leaf powder and inhibited the growth of *Propionibacterium acnes*. Korea Patent KR 1009555630000.
- Ghorbel B, Sellami-Kamoun A, and Nasri M.** 2003. Stability studies of protease from *Bacillus cereus* BG1. *Enz. Microb. Technol.* **32**, 513–518.
- Huang E, Yang X, Zhang L, Moon SH, and Yousef AE.** 2017. New *Paenibacillus* strain produces a family of linear and cyclic antimicrobial lipopeptides: cyclization is not essential for their antimicrobial activity. *FEMS Microbiol. Lett.* **364**, 1–6.
- Jayaraman P, Sakharkar MK, Lim CS, Tang T, and Sakharkar KR.** 2010. Activity and interactions of antibiotic and phytochemical combinations against *Pseudomonas aeruginosa* in vitro. *Int. J. Biol. Sci.* **6**, 556–568.
- Jiang J, Shi B, Zhu D, Cai Q, Chen Y, Li J, Qi K, and Zhang M.** 2012. Characterization of a novel bacteriocin produced by *Lactobacillus sakei* LSJ618 isolated from traditional Chinese fermented radish. *Food Control* **23**, 338–344.
- Kang BS, Seo JG, Lee GS, Kim JH, Kim SY, Han YW, Kang H, Kim HO, Rhee JH, Chung MJ, et al.** 2009. Antimicrobial activity of enterocins from *Enterococcus faecalis* SL-5 against *Propionibacterium acnes*, the causative agent in acne vulgaris, and its therapeutic effect. *J. Microbiol.* **47**, 101–109.
- Kim TW, Kim SM, Hwang YM, Kim C, Lee DW, Jun LJ, Jeong JB, Kim YO, Nam BH, and Lee KJ.** 2018. Determination of mass culture method of marine-derived microorganism, *Bacillus* sp. 2-4 (KCCMI 11107P) with antimicrobial activity. *J. Fish. Mar. Sci. Educ.* **30**, 123–131.
- Lim YH, Kim IH, and Seo JJ.** 2007. In vitro activity of kaempferol isolated from the *Impatiens balsamina* alone and in combination with erythromycin or clindamycin against *Propionibacterium acnes*. *J. Microbiol.* **45**, 473–477.
- Luangnarumitchai S, Lamlerthton S, and Tiyaboonchai W.** 2007. Antimicrobial activity of essential oils against five strains of *Propionibacterium acnes*. *Mahidol Univ. J. Pharma. Sci.* **34**, 60–64.
- Murugan G and Rengaswamy P.** 2011. Isolation, screening and production of biosurfactant by *Pseudomonas* sp. isolated from mangrove forest soil using coconut oil cake as substrate. *J. Basic Appl. Biol.* **5**, 251–257.
- Nagarajkumar M, Bhaskaran R, and Velazhahan R.** 2004. Involvement of secondary metabolites and extracellular lytic enzymes produced by *Pseudomonas fluorescens* in inhibition of *Rhizoctonia solani*, the rice sheath blight pathogen. *Microbiol. Res.* **159**, 73–81.
- Niyomkam P, Kaewbumrung S, Kaewpparat S, and Panichayupakaranant P.** 2010. Antibacterial activity of Thai herbal extracts on acne involved microorganism. *Pharma. Biol.* **48**, 375–380.
- Nord CE and Oprica C.** 2006. Antibiotic resistance in *Propionibacterium acnes*. Microbiological and clinical aspects. *Anaerobe* **12**, 207–210.
- Nostro A, Germanò MP, D'Angelo V, Marino A, and Cannatelli MA.** 2000. Extraction methods and bioautography for evaluation of medicinal plant antimicrobial activity. *Lett. Appl. Microbiol.* **30**, 379–384.
- Oh SJ, Kim SH, Ko Y, Sim JH, Kim KS, Lee SH, Park SS, and Kim YJ.** 2006. Effect of bacteriocin produced by *Lactococcus* sp. HY 449 on skin-inflammatory bacteria. *Food Chem. Toxicol.* **44**, 1184–1190.
- Ross JJ, Eady EA, and Cove JH.** 1997. Clinical resistance to erythromycin and clindamycin in cutaneous propionibacteria isolated from acne patients is associated with mutations in 23S rRNA. *Antimicrob. Agents* **41**, 1162–1165.
- Sharma D and Saharan BS.** 2014. Simultaneous production of bio-surfactants and bacteriocins by probiotic *Lactobacillus casei* MRTL3. *Int. J. Microbiol.* **2014**, 1–7.
- Singh LS, Sharma H, and Talukdar NC.** 2014. Production of potent antimicrobial agent by actinomycete, *Streptomyces sannanensis* strain SU118 isolated from phoomdi in Loktak Lake of Manipur, India. *BMC Microbiol.* **14**, 278.
- Sopirala MM, Mangino JE, Gebreyes WA, Biller B, Bannerman T, Balada-Llasat JM, and Pancholi P.** 2010. Synergy testing by Etest, microdilution checkerboard, and time-kill methods for pan-drug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **54**, 4678–4683.
- Steenbergen JN, Alder J, Thome GM, and Tally FP.** 2005. Daptomycin: a lipopeptide antibiotic for the treatment of serious Gram-positive infections. *J. Antimicrob. Chemother.* **55**, 283–288.
- Vowels BR, Yang S, and Leyden JJ.** 1995. Induction of proinflammatory cytokines by a soluble factor of *Propionibacterium acnes*: Implications for chronic inflammatory acne. *Infect. Immun.* **63**, 3158–3165.
- Webster GF.** 2002. Acne vulgaris. *British Med. J.* **325**, 475–479.
- Zu Y, Yu H, Liang L, Fu Y, Efferth T, Liu X, and Wu N.** 2010. Activities of ten essential oils towards *Propionibacterium acnes* and PC-3, A-549 and MCF-7 cancer cells. *Molecules* **15**, 3200–3210.