

Lactobacillus plantarum APsulloc 331261 발효 용해물의 피부 미생물 조절 효과

김한별[†] · 명길선[†] · 이현기 · 최은정 · 박태훈 · 안수선

(주)아모레퍼시픽 기술연구원

(2020년 1월 31일 접수, 2020년 3월 7일 수정, 2020년 3월 12일 채택)

Lactobacillus plantarum APsulloc 331261 Fermented Products as Potential Skin Microbial Modulation Cosmetic Ingredients

Hanbyul Kim[†], Kilsun Myoung[†], Lee Hyun Gee, Eun-Jeong Choi, Taehun Park, and Susun An

Amorepacific Corporation R&D center, 1920 Yonggu-daero, Giheung-gu, Yongin-si, Gyeonggi-do 17074, Korea

(Received January 31, 2020; Revised March 7, 2020; Accepted March 12, 2020)

요약: 피부에는 여러 종의 미생물들이 군집을 이루며 서식하고 있고, 서로 상호작용을 하며 균형을 유지하고 있다. 하지만, 여드름, 건선 및 아토피 피부염과 같은 질병 상태에서는 피부 미생물의 균형이 깨져 건강한 피부와는 다른 미생물 군집 구성을 보인다. 피부 미생물 군집 구성의 조절은 이러한 피부 질환에 대한 잠재적인 치료 방법이 될 수 있다. Quorum sensing (QS)은 세포간 전달인자로, QS을 조절하면 유해균의 바이오필름 형성이나 효소 분비등을 억제할 수 있고, 이 역시 피부 미생물 군집 구성에 영향을 준다. 이번 연구에서는 아모레퍼시픽의 특허 성분인 유산균 발효 용해물(*Lactobacillus plantarum* APsulloc 331261, KCCM 11179P 이용)의 QS억제능력 및 피부 유익균과 피부 유해균의 생장에 미치는 영향을 확인하였다. 유산균 발효 용해물 10 µg/mL 처리시, QS에 의해 제어되는 *Chromobacterium violaceum*의 자주색 안료 생산을 대조군 대비 27.4% 감소시켰다. 또 피부 유익균인 *Staphylococcus epidermidis*의 생장을 대조군 대비 12% 증가 시켰고, 피부 유해균인 *Pseudomonas aeruginosa*의 생장을 38.5% 감소, 바이오필름 형성을 17.7% 감소시켰다. *S. epidermidis*를 같은 속(genus)에 포함되어 있는 대표적인 피부 유해균 *Staphylococcus aureus*와 함께 공배양 하였을 때 *S. epidermidis*의 생장은 대조군 대비 134% 증가시켰고, *S. aureus*의 생장은 13% 억제시켰다. 이러한 결과들을 종합하였을 때 *L. plantarum* APsulloc 331261을 이용한 발효 용해물은 피부 미생물의 균형을 조절해 줄 수 있는 화장품 원료로 유용하게 사용 될 수 있다고 사료된다.

Abstract: The skin is colonized by a large number of microorganisms with a stable composition of species. However, disease states of skin such as acne vulgaris, psoriasis, and atopic dermatitis have specific microbiome compositions that are different from those of healthy skin. The target modulation of the skin microbiome can be a potential treatment for these skin diseases. Quorum sensing (QS), a bacterial cell-cell communication system, can control the survival of bacteria and increase cell density. Also, QS affects the pathogenicity of bacteria such as biofilm formation and protease production. In this study, we confirmed anti-QS activity of Amorepacific patented ingredients, which are *Lactobacillus* ferment lysate (using *Lactobacillus plantarum* APsulloc 331261, KCCM 11179P) through bio-reporter bacterial strain *Chromobacterium violaceum*. The purple pigment production of *C. violaceum* controlled by QS was reduced 27.3%

† 김한별 (e-mail: id1star@amorepacific.com)
call: 031-899-2615)

† 명길선 (e-mail: ksmyoung@amorepacific.com)
call: 031-280-5915)

by adding 10 µg/mL of *Lactobacillus ferment* lysate (freeze dried). In addition, the *Lactobacillus ferment* lysate increased growth of *Staphylococcus epidermidis* 12% and decreased growth of *Pseudomonas aeruginosa* 38.5% and its biofilm formation 17.7% at a concentration of 10 µg/mL compared to the untreated control group. Moreover, *S. epidermidis* was co-cultured with the representative dermatological bacterium *Staphylococcus aureus* in the same genus, the growth of *S. epidermidis* was increased 134 % and the growth of *S. aureus* was decreased 13%. These results suggest that fermented lysate using *Lactobacillus plantarum* APSulloc 331261 may be useful as a cosmetic ingredient that can control the balance of skin microbiome.

Keywords: *Lactobacillus plantarum* APSulloc 331261, *Lactobacillus ferment* lysate, extra cellular vesicle, microbiome, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*

1. 서 론

피부는 인체에서 가장 큰 기관이며 외부 환경으로부터 인체를 보호하는 장벽으로, 인체의 첫 번째 방어선 역할을 한다. 피부에는 다양한 박테리아, 곰팡이 및 바이러스가 서식하고 있으며, 이들이 구성하고 있는 균집 역시 다양한 피부 질환으로부터 숙주를 보호하는 역할을 한다 [1,2]. 이러한 미생물들은 피지, pH 등의 내부적 요인과, 기온, 습도 등의 외부적 요인들에 의해 영향을 받으며 피부에서 균형을 이루며 균집을 이루고 서식하고 있다. 이러한 피부 미생물 균집의 균형이 깨지게 되면 피부 질환의 원인이 될 수 있다[3-5].

유산균 발효 용해물은 유산균 발효물을 가열, 압력, 효소 반응 등을 이용하여 용해한 것으로, 최근 화장품 원료로 자주 사용되고 있다. 이들은 프로바이오틱스와 달리, 살아있지 않지만 그 모체인 프로바이오틱스와 유사한 효능을 나타내기도 한다. 예를 들어 *Lactobacillus plantarum* (*L. plantarum*)추출물을 여드름 환자에게 2 달 간 발랐을 때, 피부 장벽이 강화되고 여드름 증상이 완화되기도 하였으며[6], 가열처리한 *Lactobacillus johnsonii*를 포함하는 로션을 아토피 환자에게 3 주간 바르게 하였을 때 아토피 증상 정도(SCORing atopic dermatitis, SCORAD)와 피부에서의 *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*)의 양이 줄어들어 임상연구로 검토 된 바 있다[7]. 이번 연구에서는 제주 녹차에서 분리한 아모레퍼시픽의 특허 유산균인 *L. plantarum* APSulloc 331261을 이용해 만든 유산균 발효 용해물의 피부 미생물 조절 능력을 확인하였다. 이전 연구 결과를 보면 *L. plantarum* APSulloc 331261의 유전적, 생물학적 특성이 현재 잘 알려져 있는 *L. plantarum*인 *L. plantarum* 299v와 *L. plantarum* WCF1, *L. plantarum* ATCC

14917과 다름이 확인되었다[8]. 이러한 결과에 근거해 *L. plantarum* APSulloc 331261의 발효용해물이 세포간 신호 전달 체계인 quorum sensing (QS)을 조절할 수 있는지 여부를 확인하였고, 피부에 서식하고 있는 미생물 중 유일한 영향을 주는 미생물과 유해한 영향을 주는 미생물의 성장을 조절할 수 있는 능력을 확인하였다.

2. 재료 및 실험 방법

2.1. 시험균주

이번 연구에 사용된 균주 중 *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*, ATCC 9027), *S. aureus* (ATCC 6538), *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*, ATCC 12228)는 ATCC (American Type Culture Collection, USA)로부터 구매하였고, *Chromobacterium violaceum* (*C. violaceum*, KCTC 2897)은 KCTC (korean collection for type culture, Korea)에서 구매하였다.

2.2. 유산균 발효 용해물 준비

시험에 사용된 *L. plantarum* APSulloc 331261 (KCCM 11179P)의 발효용해물은 아모레퍼시픽의 특수한 가공기술로 제조한 균체 및 배양액을 포함하고 있다. 시험 시료는 유산균 발효 용해물을 동결건조하여 사용하였고, 실험에 사용하기 위해 멸균된 증류수에 녹여 농도별로 준비하였다.

2.3. QS 저해능 확인

*C. violaceum*은 10 mL의 Nutrient Broth (BD Difco, USA)에 배양하였다. 균주를 1×10^6 CFU/mL 농도로 접종하여 30 °C에서 24 ~ 72 h 배양하고 보라색 색소

(violacein)를 추출하였다. 배양액을 원심분리를 통해 제거하고 남은 균체에 1 mL의 에탄올을 첨가하여 색소를 추출한 뒤, 다시 원심분리를 통해 에탄올 층을 수거하고 585 nm에서 흡광도를 측정하였다. 시험 시료와 동일한 양의 인산완충 식염수를 배지에 첨가한 시험체를 기준으로 하여 백분율로 비교하였다. 실험 후 *C. violaceum*의 생존율로 흡광도 값을 보정하였다.

2.4. *P. aeruginosa*, *S. epidermidis* 생장

미생물 배지는 tryptic soy broth (TSB, BD Difco, USA)를 이용하였다. 균의 생장은 적정 배지에 해당 균주를 1×10^6 CFU/mL 농도로 접종하고 35 °C에서 24 h 배양한 뒤 600 nm에서 흡광도를 측정하여 성장률을 비교하거나 연속 희석법을 통해 실제 생균 수를 확인하여 성장률을 비교하였다. 시험시료와 동일한 양의 인산완충 식염수를 첨가한 실험균을 기준으로 백분율로 비교하였다.

2.5. 바이오필름 저해

2.5.1. 크리스탈 바이올렛 염색법

크리스탈 바이올렛을 이용하는 바이오필름 염색법은 참고 문헌을 일부 수정하여 사용하였다[9]. 1% 크리스탈 바이올렛 용액은 Sigma (V5265, Germany)에서 구입하여 사용하였다. *S. aureus*, *P. aeruginosa*는 각각 TSB 배지에 1×10^8 CFU/mL의 이상의 농도로 배양하여 시험에 이용하였다. 균 배양액을 96 well plate에 100 μ L씩 분주하고 시험 시료를 농도 별로 첨가하여 35 °C에서 24 h 추가 배양하였다. 부착되지 않은 균(planktonic bacteria)을 제거하기 위해 배양액을 제거하고 200 μ L의 인산완충 식염수로 2번 세척하였다. 남아있는 바이오필름을 염색하기 위해 well 당 0.1% 크리스탈 바이올렛 용액을 50 μ L씩 넣고 30 min 상온에서 반응시켰다. 그 후 크리스탈 바이올렛 용액을 제거하고 200 μ L의 인산완충 식염수로 2 번 세척하였다. 염색되어 남아있는 크리스탈 바이올렛은 100 μ L의 95% 에탄올을 이용해 녹이고, 600 nm에서 흡광도를 측정하였다. 바이오필름의 형성 정도는 시험 시료 대신 인산완충 식염수를 동일양 첨가한 well을 기준으로 백분율로 비교하였다.

2.5.2. 주사 전자 현미경(Scanning Electron Microscope, SEM)

6 well plate에 커버글라스를 넣고 1×10^8 CFU/mL 이

상의 농도로 배양된 균주 *P. aeruginosa*를 분주하였다. 여기에 시험 시료를 처리하고 대조군으로는 동일양의 인산완충 식염수를 처리하였다. 24 h 동안 35 °C에서 배양한 뒤 부착되지 않은 균을 3 mL의 인산완충 식염수로 두 번 세척하고 이를 동결건조하여 준비하였다. 건조된 시료는 외부 분석업체(COXEM, Korea)에 의뢰하여 SEM 이미지를 얻었다.

2.6. 피부 유해균과 유익균의 공배양

12 well plate에 10% TSB 1 mL을 넣고 유해균(*P. aeruginosa*, *S. aureus*)을 1×10^6 CFU/mL 농도로 접종하였다. 그 위로 0.4 μ m cell culture insert (Falcon, USA)를 얹고 10% TSB 1 mL에 유익균(*S. epidermidis*) 1×10^6 CFU/mL 농도로 접종하였다. 10% TSB에 시험 시료를 처리한 후 실험을 진행하였고, 대조군으로는 동일한 양의 인산완충 식염수를 처리하였다. 그 후 32 °C에서 6 h 배양한 뒤 각각의 균수를 확인하여 성장 정도를 비교하였다.

2.7 통계처리

모든 데이터의 평균 비교는 R studio (version 3.6.2)를 통해 student's t-test로 비교 분석 하였다. 통계적 유의성은 등분산, 독립표본으로 계산하였고, 신뢰구간은 95%로 설정하였다.

3. 결과 및 고찰

3.1. QS 능력 저해 확인

유산균 발효 용해물의 QS 저해능력을 확인하기 위해서 *C. violaceum*을 이용한 시험을 수행하였다. *C. violaceum*은 일반적인 배양 조건에서 vio operon에 의해 보라색 색소(violacein)를 형성하는데, 이 과정이 QS에 의해 조절된다. 따라서 유산균 발효 용해물을 농도별로 처리하여 violacein 생성 정도를 흡광도를 이용해 확인하였고, 대조군과 비교하여 차이나는 흡광도 비율을 QS 저해능으로 계산하였다. 실험결과 1, 10, 100 μ g/mL 처리시 각각 23%, 27.8%, 44.5%의 QS을 대조군 대비 유의적으로 감소시키며, 농도의존적으로 QS을 저해하는 효능을 보였다(Figure 1).

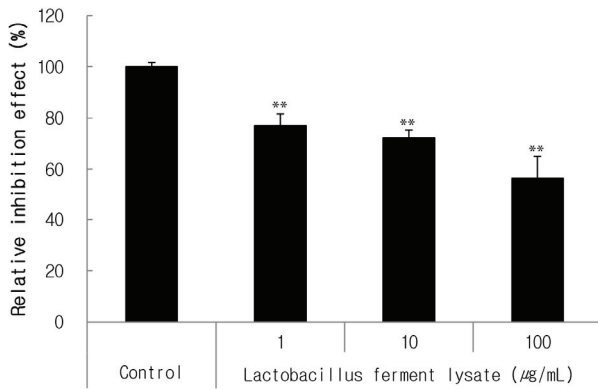


Figure 1. QS inhibitory effect of Lactobacillus ferment lysate. Lactobacillus ferment lysate was treated with 1, 10, 100 µg/mL to confirm the degree of inhibition of the purple pigment produced by the *C. violaceum*. Lactobacillus ferment lysate inhibited the production of purple pigment of *C. violaceum* in a concentration-dependent manner ($p < 0.01$, compared with control).

3.2. 바이오필름 형성 억제 능력 확인

박테리아가 증식하여 밀도가 임계값에 도달하면 QS을 통해 바이오필름 형성이 시작된다. 앞선 실험에서 유산균 발효 용해물에 의해 박테리아의 QS이 저해되는 것이 확인됨에 따라 피부 유해균인 *P. aeruginosa*의 바이오필름 형성 억제 효능을 확인하였다. 바이오필름 형성 정도 확인은 크리스탈 바이올렛 용액으로 염색 후 흡광도를 측정하는 방법과, 주사전자 현미경(SEM) 확인하는 방법을 사용하였다. 실험결과 유산균 발효 용해물 10 µg/mL 처

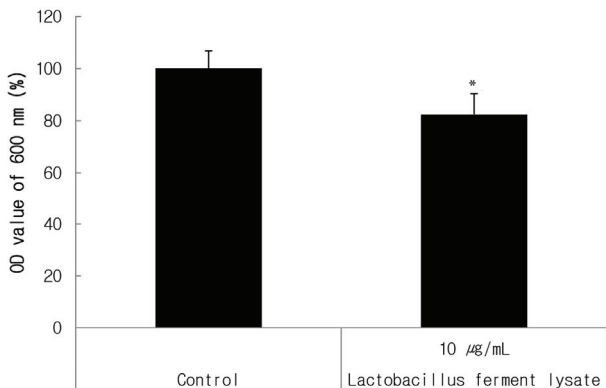


Figure 2. Biofilm formation rate of *P. aeruginosa* with Lactobacillus ferment lysate. 10 µg/mL of Lactobacillus ferment lysate inhibited biofilm formation of *P. aeruginosa* using crystal violet staining ($p < 0.05$, compared with control).

리시 *P. aeruginosa*의 바이오필름 형성이 대조군 대비 17.7% 유의적으로 감소하였고, 이는 SEM 촬영으로도 확인할 수 있었다(Figure 2, 3).

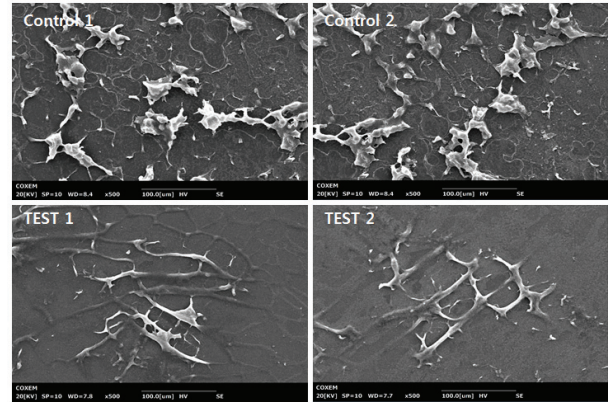


Figure 3. Biofilm formation of *P. aeruginosa* with Lactobacillus ferment lysate. Image the biofilm formation of *P. aeruginosa* formed on the cover glass using SEM. Test 1, 2 were treated with Lactobacillus ferment lysate 10 µg/mL.

3.3. 피부 유해균 성장 억제 확인

유산균 발효 용해물이 피부 유해균인 *P. aeruginosa*의 바이오필름 형성을 억제시키는 효능이 있음을 확인하였고, 동시에 이 균의 성장을 저해시킬 수 있는지도 확인하였다. 또 아토피 피부염의 원인이자, 대표적인 피부 유해균으로 일컬어지는 *S. aureus*에 대한 실험도 함께 수행하였다. 실험결과 1, 10, 100 µg/mL 처리시 대조군 대비 각각 33%, 38.5%, 37.3%의 *P. aeruginosa* 성장을 억제하였

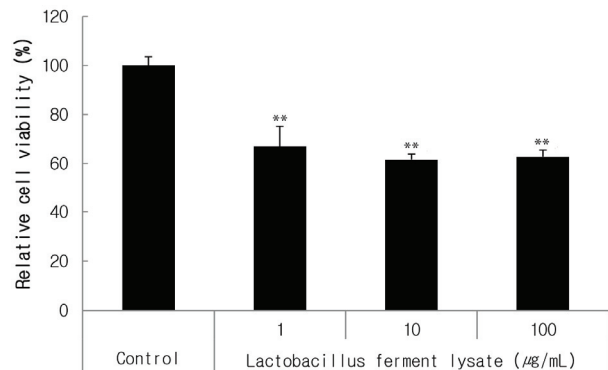


Figure 4. The viability of *P. aeruginosa* with Lactobacillus ferment lysate. Lactobacillus ferment lysate significantly inhibits the growth of *P. aeruginosa*, a harmful skin microbiome ($p < 0.01$, compared with control).

다(Figure 4). 다만, *S. aureus*의 성장저해는 *P. aeruginosa*와 다른 경향을 보였다. 처리농도를 같게 하였을 때, 100 µg/mL 처리군에서만 대조군 대비 *S. aureus*의 성장을 8.9% 유의적으로 감소시켰다(Figure 5).

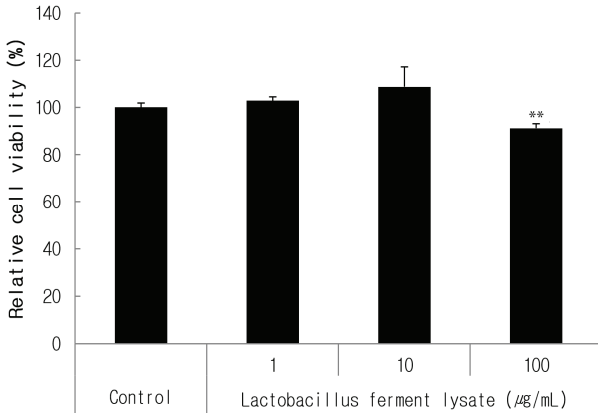


Figure 5. The viability of *S. aureus* with Lactobacillus ferment lysate. 100 µg/mL of Lactobacillus ferment lysate significantly inhibited the growth of *S. aureus*, a skin harmful microbiome (** $p < 0.01$, compared with control).

3.4. 피부 유익균 성장 촉진 확인

유산균 발효 용해물이 피부 유해균인 *P. aeruginosa*와 *S. aureus*의 성장에 영향을 미침을 확인하였고, 이 두 피부 유해균과 피부에 유익한 영향을 준다는 *S. epidermidis*를 공배양 하였을 때의 각각의 균 성장에 미치는 영향을 확인하였다. 처리농도는 10 µg/mL로 하였고, 피부 유해균과 피부 유익균 조합은 *P. aeruginosa*와 *S. epidermidis*, *S. aureus*와 *S. epidermidis* 두 조합으로 진행하였다. 공배양 실험에 앞서 공배양에 사용되는 0.4 µm cell culture insert가 균의 이동을 막아주고 물질 교환이 이루어짐을 확인하였다. 실험결과 *P. aeruginosa*와 *S. epidermidis* 공배양시 *P. aeruginosa*의 생장은 44.4% 감소시키고, *S. epidermidis*의 생장은 66% 증가시켰지만 유의적 차이는 없었다(Figure 6). *P. aeruginosa*대비 *S. epidermidis*의 비율은 처음 접종 균수 비율값을 1로 계산하였을때, 2.95배 증가하였다. 또 다른 세트인 *S. aureus*와 *S. epidermidis*의 공배양 결과 *S. aureus*의 생장은 13% 감소시켰지만 유의적 차이는 없었고, *S. epidermidis*의 생장은 134% 유의적으로 증가시켰다(Figure 7). 마찬가지로 *S. aureus*대비 *S. epidermidis*의 비율은 2.64배 증가하였다.

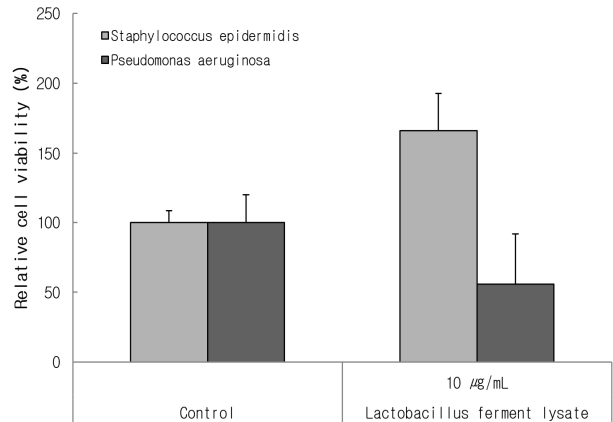


Figure 6. The effects of Lactobacillus ferment lysate on *P. aeruginosa* and *S. epidermidis* co-culture system. After treatment with Lactobacillus ferment lysate 10 µg/mL, the growth rate was confirmed by co-culture with *S. epidermidis*, which is a skin beneficial bacterium, and *P. aeruginosa*, a skin harmful bacterium. When the first inoculation of the two bacteria was counted as a control (100%), the number of bacteria after 6 h was expressed in %. After incubation, *S. epidermidis* was increased compared to the number of inoculated bacteria, while *P. aeruginosa* decreased.

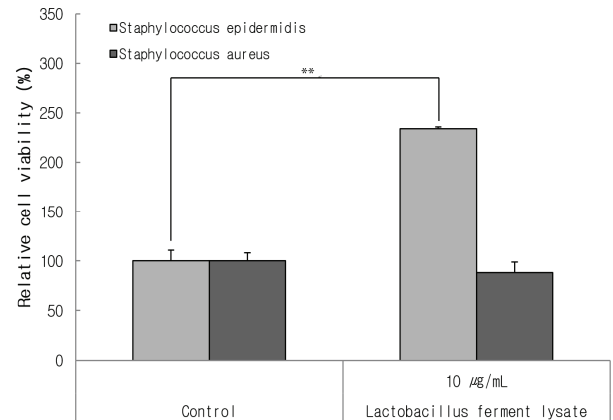


Figure 7. The effects of Lactobacillus ferment lysate on *S. aureus* and *S. epidermidis* co-culture system. After treatment with Lactobacillus ferment lysate 10 µg/mL, the growth rate was confirmed by co-culture with *S. epidermidis*, which is a skin beneficial bacterium, and *S. aureus*, a skin harmful bacterium. When the first inoculation of the two bacteria was counted as a control (100%), the number of bacteria after 6 h was expressed in %. After incubation, *S. epidermidis* was increased compared to the number of inoculated bacteria, while *S. aureus* decreased (** $p < 0.01$, compared with control).

4. 결 론

*S. aureus*와 *P. aeruginosa*는 대표적인 피부 유해균으로, *S. aureus*는 아토피와 건선(psoriasis) 병변에서 쉽게 발견되고, hyaluronidase, lipase 등의 효소와 SpA (*S. aureus*의 세포벽에 존재하는 단백질)와 같은 염증성 물질을 분비한다[10]. *P. aeruginosa* 역시 건선 피부에서 발견되며[11], 피부 상처를 통해 감염되어 염증을 일으키고 심한 경우 괴사 및 패혈증(sepsis)을 일으킨다[12]. 이러한 유해균들이 생성하는 바이오필름은 유해균이 피부에 정착하는데 이용되며 병원성 인자(virulence factor)로 작용하므로 바이오필름의 양은 병징의 정도와 비례한다고 할 수 있다[13,14]. 따라서 피부 유해균인 *S. aureus*나 *P. aeruginosa*의 성장, 바이오필름 형성 등을 저해할 수 있으면 피부 균총을 피부에 유익한 쪽으로 조절할 수 있다.

*S. epidermidis*는 피부 상재균이며 유해균에 대해 직접적인 성장 조절 및 바이오필름 형성을 억제 하기도 하며, 피부세포에 신호를 줄어 β -defensins과 같은 항균물질(antimicrobial peptides)을 생산하도록 유도하기도 하여 피부 유익균을 작용한다[15,16]. 따라서, *S. epidermidis*의 성장을 증가시키는 것 역시 피부 균총을 피부에 유익한 쪽으로 조절하는데 도움이 된다고 볼 수 있다.

이번 연구에서 유산균 발효 용해물은 피부 유해균인 *S. aureus*와 *P. aeruginosa*의 성장을 억제하고, 피부 유익균인 *S. epidermidis*의 성장을 촉진하는 효능을 보였다. 피부 유해균과 유익균을 함께 배양하는 공배양 실험에서도 유익균만 선택적으로 성장을 증가시키는 경향을 확인하였다. 또 *P. aeruginosa*의 바이오필름 형성도 억제하는 효능을 확인하였다. 이는 유산균 발효 용해물이 박테리아가 바이오필름을 형성하는데 중요한 역할을 하는 QS에 영향을 미치기 때문이라 생각된다. QS은 박테리아가 성장함에 따라 균의 밀도가 높아지면, 그 밀도의 변동에 반응하여 유전자 발현을 조절하는 시스템이다[17]. 이러한 유전자 발현 조절을 통해 박테리아의 다양한 활동들이 조절되고, 군집 형성에 큰 영향을 미치는 바이오필름 형성 역시 조절된다[18,19]. 따라서 유산균 발효 용해물의 QS 저해 능력이 *P. aeruginosa*의 바이오필름 형성을 저해했다고 생각된다. *L. plantarum*의 기존 연구 결과를 보면, *L. plantarum*의 EPS (extracellular polysaccharides)가 *E. coli*의 QS 물질인 indole 생성에 영향을 미친다고 알려져 있고

[20], *L. plantarum*이 생성하는 박테리오킨인 plantaricin 역시 QS에 영향을 미친다고 알려져 있다[21]. 이번 연구에서도 이러한 요인들이 QS 및 생장률에 영향을 미쳤을 거라 생각하지만, 정확한 메커니즘은 추가 연구가 필요하다.

*P. aeruginosa*와 함께 실험한 또 다른 피부 유해균인 *S. aureus*의 결과는 *P. aeruginosa*와는 다르게 나왔다. 바이오필름 형성 저해는 하지 못하였고, 성장 저해 정도도 *P. aeruginosa*와 다른 경향을 보였다. 이는 두 피부 유해균이 각각 그람 음성균, 그람 양성균의 특징을 갖고 있고, 이로 인해 QS 메커니즘이 서로 다르게 작용하기 때문이라 생각된다.

이번 실험 결과를 통해 *L. plantarum* APsulloc 331261을 이용해 제조한 유산균 발효 용해물의 피부 미생물 균총 조절 및 미생물 균형 유지에 도움을 줄 수 있는 화장품 원료로의 사용 가능성을 확인할 수 있었다.

References

1. E. Barnard, B. Shi, D. Kang, N. Craft, and H. Li, The balance of metagenomic elements shapes the skin microbiome in acne and health, *Sci Rep*, **6**, 39491 (2016).
2. H. J. Kim, H. Kim, J. J. Kim, N. R. Myeong, T. Kim, T. Park, E. Kim, J. Choi, J. Lee, S. An, and W. J. Sul, Fragile skin microbiomes in megacities are assembled by a predominantly niche-based process, *Sci. Adv.*, **4**(3), e1701581 (2018).
3. Z. Gao, C. H. Tseng, B. E. Strober, Z. Pei, and M. J. Blaser, Substantial alterations of the cutaneous bacterial biota in psoriatic lesions, *PLoS One*, **3**(7), e2719 (2008).
4. A. V. Alekseyenko, G. I. Perez-Perez, A. D. Souza, B. Strober, Z. Gao, M. Bihan, K. Li, B. A. Methé, and M. J. Blaser, Community differentiation of the cutaneous microbiota in psoriasis, *Microbiome*, **1**(1), 31 (2013).
5. H. H. Kong, J. Oh, C. Deming, S. Conlan, E. A. Grice, M. A. Beatson, E. Nomicos, E. C. Polley, H. D. Komarow, NISC Comparative Sequence Program, P. R. Murray, M. L. Turner, and J. A. Segre, Temporal shifts in the skin microbiome associated

- with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis, *Genome Res.*, **22**(5), 850 (2012).
6. N. Muizzuddin, W. Maher, M. Sullivan, S. Schnittger, and T. Mammone, Physiological effect of a probiotic on skin, *J. Cosmet. Sci.*, **63**(6), 385(2012).
 7. S. Blanchet-Réthoré, V. Bourdès, A. Mercenier, C. H. Haddar, P. O. Verhoeven, and P. Andres, Effect of a lotion containing the heat-treated probiotic strain *Lactobacillus johnsonii* NCC 533 on *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis, *Clin Cosmet Investig Dermatol*, **10**, 249(2017).
 8. K. Arellano, J. Vazquez, H. Park, J. Lim, Y. Ji, H. J. Kang, D. Cho, H. W. Jeong, and W. H. Holzapfel, Safety Evaluation and Whole-Genome Annotation of *Lactobacillus plantarum* Strains from Different Sources with Special Focus on Isolates from Green Tea, *Probiotics Antimicrob Proteins.*, doi: 10.1007/s12602-019-09620-y (2019).
 9. K. B. Ahn, J. E. Baik, C. H. Yun, and S. H. Han, Lipoteichoic acid inhibits *Staphylococcus aureus* biofilm formation, *Front Microbiol*, **9**, 327 (2018).
 10. C. B. Ibberson, C. L. Jones, S. Singh, M. C. Wise, M. E. Hart, D. V. Zurawski, and A. R. Horswill, *Staphylococcus aureus* hyaluronidase is a CodY-regulated virulence factor, *Infect. Immunol.*, **82**(10), 4253 (2014).
 11. E. W. Rosenberg, P. W. Noah, and R. B. Skinner, Microorganisms and psoriasis, *J Natl Med Assoc*, **86**(4), 305 (1994).
 12. M. Ruffin and E. Brochiero, Repair process impairment by *Pseudomonas aeruginosa* in epithelial tissue: Major features and potential therapeutic avenues, *Front Cell Infec Microbiol*, **9**, 182 (2019).
 13. M. Brandwein, D. Steinberg, and S. Meshner, Microbial biofilm and the human skin microbiome, *NPJ. Biofilms. Microbiomes.*, **2**, 3 (2016).
 14. E. G. Di Domenico, I. Cavallo, V. Bordignon, G. Prignano, I. Sperduti, A. Gurtner, E. Trento, L. Toma, F. Pimpinelli, B. Capitanio, and F. Ensoli, Inflammatory cytokines and biofilm production sustain *Staphylococcus aureus* outgrowth and persistence: a pivotal interplay in the pathogenesis of Atopic Dermatitis, *Sci Rep*, **8**(1), 9573 (2018).
 15. T. Iwase, Y. Uehara, H. Shinji, A. Tajima, H. Seo, K. Takada, T. Agata, and Y. Mizunoe, *Staphylococcus epidermidis* Esp inhibits *Staphylococcus aureus* biofilm formation and nasal colonization, *Nature.*, **465**(7296), 346 (2010).
 16. R. L. Gallo, *S. epidermidis* influence on host immunity: more than skin deep, *Cell Host Microbe*, **17**(2), 143 (2015).
 17. M. B. Miller and B. L. Bassler, Quorum Sensing in Bacteria, *Annu. Rev. Microbiol.*, **55**, 165 (2001).
 18. V. Kothari, S. Sharma, and D. Padia, Recent research advances on *Chromobacterium violaceum*, *Asian Pac J Trop Med*, **10**(8), 744 (2017).
 19. C. Solano, M. Echeverez, and I. Lasa, Biofilm dispersion and quorum sensing, *Curr. Opin. Microbiol.*, **18**, 96 (2014).
 20. A. Mahdhi, N. Leban, I. Chakroun, S. Bayar, K. Mahdouani, H. Majdoub, and B. Kouidhi, Use of extracellular polysaccharides, secreted by *Lactobacillus plantarum* and *Bacillus* spp., as reducing indole production agents to control biofilm formation and efflux pumps inhibitor in *Escherichia coli*, *Microb. Pathog.*, **125**, 448 (2012).
 21. H. H. Hauge, D. Mantzilas, G. N. Moll, W. N. Konings, A. J. Driessen, V. G. Eijssink, and J. Nissen-Meyer, Plantaricin A is an amphiphilic alpha-helical bacteriocin-like pheromone which exerts antimicrobial and pheromone activities through different mechanisms, *Biochemistry.*, **37**(46), 16026 (1998).