



Selective antibacterial activity of quercetin against *Xanthomonas campestris*

Jeong Yoon Kim¹ · Ju Yeon Kim¹ · Sung-Jun Seo² · Min-Kyung Seo³ · Jin-Seong Kim² · Sang-Woo Kang² · Kyeong-Yeol Oh² · Jin-Hyo Kim²

Quercetin의 식물병원성 세균인 *Xanthomonas campestris*에 대한 선택적 살균활성

김정윤¹ · 김주연¹ · 서성준² · 서민경³ · 김진성² · 강상우² · 오경열² · 김진효²

Received: 7 April 2022 / Accepted: 17 May 2022 / Published Online: 30 June 2022
© The Korean Society for Applied Biological Chemistry 2022

Abstract Quercetin is a major flavonoid in onion and known to antimicrobial activity against several pathogenic bacteria. However, the antibacterial activity of quercetin had not been evaluated against plant pathogenic *Xanthomonas campestris* and *Erwinia carotovora*. In here, quercetin and the solvent extracts of onion were investigated their antibacterial activity. Quercetin showed a selective inhibitory activity against *X. campestris*, and the minimal inhibition concentration (MIC) and minimal bactericidal concentration of quercetin were 15.6 and 20.0 $\mu\text{g mL}^{-1}$ respectively. Otherwise, it showed no inhibitory activity against *E. carotovora*, and no the additive and the synergistic effects with streptomycin on *X. campestris*. And the EtOAc extract from the peel of onion that contained quercetin showed 2-fold lower MIC (500 $\mu\text{g mL}^{-1}$) than

the EtOH extract, thus EtOAc was suggested as the extraction solvent for quercetin from onion peel.

Keywords Antibacterial · Quercetin · Streptomycin · Synergistic effect · *Xanthomonas campestris*

서 론

천연에서 얻어지는 polyphenol성 물질은 anthocyanin, flavonoid, xanthone 등이 있으며, 이들 중 flavonoid는 항산화, 항암, 항바이러스, 항균 활성 등 다양한 기능성이 알려져 있다[1-7]. 특히 양파에서 유래하는 기능성 flavonoid 성분인 quercetin은 항산화, 항염증, 항암 활성 등의 기능성이 알려져 있으며, quercetin의 기능성을 인용한 다양한 천연의약품 및 식품이 개발, 연구되고 있다[8-10]. 최근에는 quercetin으로 부터 *Escherichia coli*와 *Streptococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus* 등 인체 병원성 미생물에 대한 항균 활성인 최소 저해농도(minimal inhibition concentration, MIC)가 125-1000 $\mu\text{g mL}^{-1}$ 수준에서 보고된 바 있다. 하지만, 이러한 항균 활성이 기존 항생제에 비하여 두드러지지 않아 크게 주목받지 못하였고[11,12], 이에 따라, 최근에는 sulfamethoxazole, meropenem 등 기존 항생제와 quercetin의 synergistic effect와 관련된 많은 연구가 진행되고 있다[13-15]. 하지만, quercetin의 식물병원성 세균에 대한 항균 활성 연구는 매우 부족하며, 일부 연구문헌에서 보고된 MIC는 인체 병원성 미생물에서 알려진 것과 유사한 수준인 200-400 $\mu\text{g mL}^{-1}$ 으로 알려져 있다[16-18].

Jin-Hyo Kim (✉)
E-mail: jhkim75@gnu.ac.kr

¹Department of Pharmaceutical Engineering, Institute of Agriculture and Life Science (IALS), Gyeongsang National University, Jinju 52725, Republic of Korea

²Department of Agriculture Chemistry, Institute of Agriculture and Life Science (IALS), Gyeongsang National University, Jinju 52725, Republic of Korea

³Eco-Friendly Agri-Bio Research Center, Jeonam Bioindustry Foundation, Goksung, 57509, Republic of Korea

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

최근 우리나라 재배 작물에 발생하는 세균성 병으로는 *Xanthomonas campestris*를 원인균으로 하는 구멍병, 점무늬병 등과 *Erwinia carotovora*를 원인균으로 하는 무름병 등이 잘 알려져 있다. *X. campestris*에 의해 발병하는 고추 점무늬병은 고추의 잎, 줄기, 열매 등에서 발생하지만, 주로 잎에서 발생하며, 병반에는 황색띠를 형성하고 점차 확대되어 잎 전체가 황화되며 조기낙엽에 이른다. 노지재배인 경우 주로 7-8월경에 자주 발생하며, 병원성 균인 *X. campestris*는 월동하며 지속적 피해를 일으키는 것으로 알려져 있고, 감염된 고추의 30%까지 손실을 초래하는 것으로 보고된 바 있다[19]. 점무늬병의 발병초기에는 streptomycin에 의한 방제가 가능하지만, 최근 저항성 균 발생이 증가하여 방제효과가 낮아지는 문제가 자주 발생하고 있다[20]. *E. carotovora*에 의해 발병하는 무름병은 배추를 포함하여, 무, 당근, 양파 등 주요 채소류에 피해를 심각하게 일으키며, 방제가 어려워 예방적 방제를 중심으로 구리화합물과 streptomycin 등을 유효물질로 활용하고 있다[21,22]. 하지만, 점무늬병의 방제와 같이 대체 약제가 많지 않아 장기간 동일 약제의 반복사용으로 저항성 균의 출현이 문제되고 있으며, 이로 인해 신규 항세균성 물질 및 병해 관리를 위한 친환경 유기농업자재에 대한 수요가 매우 높다. 이에 따라, 세균성 병 방제를 위한 신규 활용 성분에 대한 다양한 연구가 진행되고 있으나, 일부 항균 활성이 알려진 quercetin과 이를 핵심 성분으로 하는 양파 추출물에 대한 항균 활성과 기존 항생제인 streptomycin과의 synergistic effect에 대한 연구는 부족하였다. 따라서, 본 연구에서는 고추점무늬병의 원인균인 *X. campestris*와 배추무름병 원인균인 *E. carotovora*에 대한 항세균 활성을 평가하고, 양파의 비가식부를 활용한 방제 약제 활용 가능성에 대한 연구를 진행하였다.

재료 및 방법

표준품 및 시약

시험에 사용된 표준물질인 quercetin (98%), streptomycin sulfate (>93%), formic acid (97.5%)는 Sigma-Aldrich Co. Ltd. (Louis, MO, USA)로부터 구매하여 사용하였으며, 시험에 사용된 용매인 dimethyl sulfoxide (DMSO), methanol (MeOH), acetonitrile (ACN), ethanol (EtOH), ethyl acetate (EtOAc), water 는 HPLC grade의 J.T.Baker Co. (Easton, PA, USA) 제품을 사용하였다.

Antibacterial activity test

시험대상 균주인 *X. campestris*와 *E. carotovora*는 전남바이오산업진흥원 (나주, 대한민국)에서 보관중인 균주를 Luria-Bertani broth (Difco™ LB Broth, Miller, Franklin Lakes, NJ, USA)에 계대 배양하며 사용하였다. MIC 측정을 위한 *X. campestris* 균주배양액은 $1.0 \times 10^{6-7}$ cfu mL⁻¹, *E. carotovora* 균주배양액은 $3.0 \times 10^{5-6}$ cfu mL⁻¹ 농도로 희석하여 35 °C에서 배양한 것을 사용하였으며, MIC 평가는 0.98 mL의 멸균배지 용액에 0.01 mL의 균주 배양액과 0.01 mL의 10 vol% DMSO에 녹여진 시료 용액을 첨가한 후 shaking incubator에서 *X. campestris* 시험액은 48 h, *E. carotovora* 시험액은 24 h 호기 배양 후 600 nm에서 optical density (O.D.) 값을 측정하여 확인하였다. MIC는

액체배지 배양 후 O.D.값을 측정해 세균의 증식을 억제하는 가장 최소농도로 설정하였으며, 최소살균농도(minimal bactericidal concentration, MBC)는 배양이 끝난 시점의 시험액을 LB agar 배지에 도말하여 배양하며, colony 확인을 통해 colony 생성이 되지 않는 최소 농도로 설정하였다.

성분저해농도(Fractional inhibitory concentration, FIC)와 FIC index

복합물질에 대한 항균시험에서 additive effect와 synergistic effect를 검정하기 위한 방법으로 FIC와 FIC index를 Amin 등이 제시한 계산식에 따라 산출하였고[23], 항생제와 quercetin의 복합물질에서 산출된 FIC index값이 0.5-1.0인 경우 additive effect로, 0.5 이하인 경우 synergistic effect가 있는 것으로 규정하였다.

$$FIC_A = MIC_A \text{ in combination} / MIC_A$$

$$FIC_B = MIC_B \text{ in combination} / MIC_B$$

$$FIC \text{ index} = FIC_A + FIC_B$$

Quercetin 추출

양파의 비가식부인 마른 외피 50 g을 잘게 분쇄 후 EtOH와 EtOAc 각각의 용매 500 mL에 담근 후 shaking 하며 3일간 추출하였다. 추출 용액은 filter paper (No. 6, Whatman®, Whatman International Ltd., Maidstone, UK)로 걸러낸 후 감압 농축한 뒤 DMSO에 재용해한 시료는 항균시험에 사용하였으며, MeOH에 재용해한 시료는 0.45 µm PVDF syringe filter (GVS Filtration Inc., Bologna, Italy)로 고형물을 제거한 뒤 quercetin 정량시험에 사용하였다.

Quercetin 정량

양파 추출물 중 quercetin의 정량을 위한 표준검량선은 0.1-50 µg mL⁻¹ quercetin 표준용액을 제조 후 Table 1에 나타낸 것과 같이 이동상은 0.1 vol% formic acid와 MeOH을 사용하였으며, quercetin의 분리는 C₁₈ 칼럼 (5 µm, 4.6×150 mm, Acclaim® 120, Dionex Co., Waltham, MA, USA)을 사용하여 380 nm에서 정량 확인하였다.

결과 및 고찰

Antibacterial activity

배추 무름병의 원인균인 *E. carotovora*에서 측정된 quercetin의 MIC는 >1000 µg mL⁻¹로 식물 병원균인 *X. fastidiosa*와 인체병원성 미생물인 *Streptococcus mutans*, *Staphylococcus aureus*, *E. coli*에서 보고된 바와 같이 항균력이 없거나 미약한 것이 확인되었다(Table 2). 이와 달리, quercetin은 고추 점무늬병의 원인균인 *X. campestris*에 대한 MIC가 15.6 µg mL⁻¹로 높은 선택적 항균 활성을 확인할 수 있었다. 이러한 항균 활성은 현재 병 방제용으로 사용되는 streptomycin의 MIC (12.5 µg mL⁻¹)와 유사한 수준이었으며, MBC 또한 20.0 µg mL⁻¹에서 확인됨에 따라, quercetin이 세균의 생장을 저해하는 것과 함께, 살균 효과도 확인할 수 있었다.

Table 1 Instrumental condition of HPLC for quantitative analysis of quercetin in onion extracts

Instrument	Dionex Ultimate 3000+ (Thermo Fisher Scientific Inc.)		
Isolation column	C18 (5µm, 4.6×150mm)		
Injection	5 µL		
Eluent	Time (min)	0.1 vol% formic acid (%)	MeOH (%)
	Initial	60	40
	20	30	70
	21	0	100
	25	0	100
Detection	UVD 380 nm		

Table 2 MIC and MBC of quercetin against pathogenic bacteria

	MIC (µg mL ⁻¹)	MBC (µg mL ⁻¹)	Reference
<i>E. carotovora</i>	>1000	>1000	This work
<i>X. campestris</i>	15.6	20.0	This work
<i>Xylella fastidiosa</i>	60-120	-	[18]
<i>Streptococcus mutans</i>	>1000	-	[23]
<i>Staphylococcus aureus</i>	200-400	-	[24]
<i>Escherichia coli</i>	128-512	-	[25]

보고된 연구결과에 따르면 quercetin은 *S. aureus*에 대해 기존 항생제인 amoxicillin 등 12종의 항생제에 대하여 additive effect (FICI = 0.5–1.0)가 보고되었으며[24], *E. coli*는 tetracycline 계 항생제에서 additive effect와 synergistic effect가 모두 확인되었다[25]. 이에 따라, quercetin과 상업화된 농업용 항생제인 streptomycin, tetracycline, validamycin A와의 synergistic effect를 확인하고자, 이들 항생제에 대한 *X. campestris*의 항균 활성을 평가하였으나, streptomycin을 제외한 농업용 항생제인 tetracycline과 validamycin A 등에서는 MIC가 >500 µg mL⁻¹로 항균력이 매우 낮았다. 이에 따라 *E. carotovora*와 *X. campestris*에 대한 기존 항생제와의 synergistic effect는 streptomycin을 대상으로 진행하였다. 시험 균주에서 측정된 FICI값은 모두 >1.0

으로 additive effect 및 synergistic effect가 없었다.

양파 비가식부 중 quercetin 추출물에 의한 항균 활성

Quercetin은 양파의 주요 flavonoid 성분으로 log K_{ow}는 1.48인 지용성 물질이다. 이에 따라, 유기성 추출용매인 EtOH과 EtOAc를 사용하여 양파의 비가식부로부터 25와 50 °C에서 각각 침지 추출할 경우, 추출된 고형분의 양과 quercetin 함량을 정량 분석하였다. 양파 껍질인 비가식부를 25와 50 °C에서 추출할 경우, EtOH 추출물은 각각 21.8과 81.0 mg g⁻¹이었으며, EtOAc 추출물은 각각 19.5과 51.8 mg g⁻¹으로 EtOH의 추출물 양이 12-56% 가량 많았다. 하지만, EtOH 추출물 중 quercetin 함량은 상온과 50 °C 추출물에서 각각 4.4와 3.3 wt%이었으며, EtOAc 추출물은 상온 추출 시 7.3 wt%, 50 °C 추출 시 5.0 wt%로 EtOH에 비해 높았다. 따라서, 추출 온도상승으로 추출물의 총량은 증가하였으나, quercetin 순도는 낮아지는 것을 확인할 수 있었으며, 50 °C 추출에서 EtOH 혹은 EtOAc를 사용하여 최대 약 2.6 mg g⁻¹의 quercetin을 확보할 수 있었으나, 양파 비가식부에서 추출되는 quercetin 총 추출량은 유의적 차이가 없었다. 이는 최근 고온고압 추출장비인 accelerated solvent extractor (ASE) 사용에서 얻어진 최대 quercetin 함량(16 mg g⁻¹)

Table 3 Synergistic effect of quercetin for streptomycin against *E. carotovora* and *X. campestris*

	MIC of streptomycin (µg/mL)	FICI with 50 wt% quercetin
		Streptomycin
<i>E. carotovora</i>	12.5	1.27
<i>X. campestris</i>	12.5	2.25

Table 4 Extraction amount of quercetin with ethanol and ethyl acetate from inedible onion skin and their antibacterial activity against *E. carotovora* and *X. campestris*

	Temperature (°C)	Quercetin		MIC (µg mL ⁻¹)	
		Content (mg g ⁻¹)	Purity	<i>X. cam</i>	<i>E. car</i>
EtOAc extract	25 °C	1.02±0.04	7.3 wt%	500	NI*
	50 °C	2.66±0.05	5.0 wt%	500	NI
EtOH extract	25 °C	1.04±0.02	4.4 wt%	1000	NI
	50 °C	2.61±0.05	3.3 wt%	1000	NI

*NI means no inhibition on 5000 µg mL⁻¹

의 16% 수준임을 확인할 수 있었다[26].

EtOAc와 EtOH 추출물에 대한 항균 활성은 *E. carotovora*와 *X. campestris*에 대해 진행하였으나, *E. carotovora*에서는 항균 활성이 없었다. *X. campestris*에 대한 MIC는 EtOAc와 EtOH에서 각각 $500 \mu\text{g mL}^{-1}$ 과 $1000 \mu\text{g mL}^{-1}$ 로 EtOAc 추출물의 항균성이 EtOH 추출물보다 높았다. 추출물 중 quercetin 순도를 고려하여 EtOAc와 EtOH 추출물의 MIC를 quercetin 함량 기준으로 산출하면, 각각 $25\text{--}37 \mu\text{g mL}^{-1}$ 과 $33\text{--}44 \mu\text{g mL}^{-1}$ 로 양과 비가식부 추출물의 항균 활성은 quercetin에 의존적인 것으로 생각해볼 수 있다. 이에 따라, *X. campestris* 유래 세균병 방제를 위한 양과 비가식부 추출물 제조의 적정 추출조건은 $25\text{--}50^\circ\text{C}$ 에서 EtOAc 추출을 고려해 볼 수 있을 것이다.

초 록

양과의 주요 flavonoid 성분인 quercetin에 대한 항균 활성은 일부 알려져 있으나, 식물 병원성 세균인 *X. campestris*와 *E. carotovora*에 대한 활성은 알려져 있지 않았다. 본 연구에서는 quercetin과 양과 추출물을 활용하여 이들 식물병원균에 대한 항균 활성과 농용 항생제인 streptomycin과의 synergistic 효과를 평가하였으나, *E. carotovora*에 대한 항균 활성은 없었다. 하지만, *X. campestris*에서는 다른 세균류에서 알려진 MIC보다 10배 이상 낮은 $15.6 \mu\text{g mL}^{-1}$ 이었으며, MBC는 $20.0 \mu\text{g mL}^{-1}$ 으로 *X. campestris*에 대해 높은 선택적 항균 활성을 확인할 수 있었다. 다만, 농업용 항생제로 사용중인 streptomycin과의 약효상승 효과는 없었다. 또한, quercetin은 양과껍질의 EtOAc와 EtOH 추출물로부터 확보할 수 있었으며, EtOAc 추출물에서 quercetin 순도가 높음을 확인하였고, 이에 따라 EtOH 추출물보다 2배 가량 높은 항균 활성(MIC = $500 \mu\text{g mL}^{-1}$)이 확인되었다.

Acknowledgment This study was carried out with the support of “Research Program for Agricultural Science & Technology Development (PJ01571605)”, Rural Development Administration, Republic of Korea.

References

- Oh KY, Jeong DK, Song YH, Lee DY, Kim JH (2021) Antifungal Activities of the Crude Extracts and Their Fractions from Medicinal Herbs Against Plant Pathogenic Fungi. *Korean J Pestic Sci* 25(4): 263–275. doi:10.7585/KJPS.2021.25.4.263.
- Lee DY, Cheong MS, Bae JY, Kim JH (2019) Development of New Plant Root Growth Suppressants from 1-Aryl ethanolamines. *Korean J Pestic Sci* 23(2): 111–115. doi:10.7585/kjps.2019.23.2.111
- El-Saber Batiha G, Beshbishy AM, Ikram M, Mulla ZS, Abd El-Hack ME, Taha AE, Algamal AM, Ali Elewa YH (2020) The Pharmacological Activity, Biochemical Properties, and Pharmacokinetics of the Major Natural Polyphenolic Flavonoid: Quercetin. *Foods* 9(3): 374. doi:10.3390/FOODS9030374
- Cheong MS, Lee DY, Seo KH, Choi GH, Song YH, Park KH, Kim JH (2019) Phenylephrine, a small molecule, inhibits pectin methyl esterases. *Biochem Biophys Res Commun* 508(1): 320–325. doi:10.1016/J.BBRC.2018.11.117
- Kim DH, Khan H, Ullah H, Hassan STS, Šmejkal K, Efferth T, Mahmoodally MF, Xu S, Habtemariam S, Filosa R (2019) MicroRNA targeting by quercetin in cancer treatment and chemoprotection. *Pharmacol Res* 147: 104346. doi:10.1016/J.PHRS.2019.104346
- Pang B, Xu X, Lu Y, Jin H, Yang R, Jiang C, Shao D, Liu Y, Shi J (2019) Prediction of new targets and mechanisms for quercetin in the treatment of pancreatic cancer, colon cancer, and rectal cancer. *Food Funct* 10(9): 5339–5349. doi:10.1039/C9FO01168D
- Zhang Z, Li B, Xu P, Yang B (2019) Integrated Whole Transcriptome Profiling and Bioinformatics Analysis for Revealing Regulatory Pathways Associated With Quercetin-Induced Apoptosis in HCT-116 Cells. *Front Pharmacol* 10: 798. doi:10.3389/FPHAR.2019.00798/BIBTEX
- Lesjak M, Beara I, Simin N, Pintać D, Majkić T, Bekvalac K, Orčić D, Mimica-Dukić N (2018) Antioxidant and anti-inflammatory activities of quercetin and its derivatives. *J Funct Foods* 40: 68–75. doi:10.1016/j.jff.2017.10.047
- Lesjak M, Balesaria S, Skinner V, Debnam, E.S, Srari SKS (2019) Quercetin inhibits intestinal non-haem iron absorption by regulating iron metabolism genes in the tissues. *Eur J Nutr* 58: 743–753. doi:10.1007/S00394-018-1680-7/FIGURES/5
- Xu D, Hu MJ, Wang YQ, Cui YL (2019) Antioxidant Activities of Quercetin and Its Complexes for Medicinal Application. *Molecules* 24(6): 1123. doi:10.3390/MOLECULES24061123
- Júnior SD da C, Santos JV de O, Campos LA de A, Pereira MA, Magalhães NSS, Cavalcanti IMF (2018) Antibacterial and antibiofilm activities of quercetin against clinical isolates of *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus saprophyticus* with resistance profile. *Int J Environ Agric Biotechnol* 3(5): 1948–1958. doi:10.22161/IJEAB/3.5.50
- Li X, Yang X, Wang Z, Liu Y, Guo J, Zhu Y, Shao J, Li J, Wang L, Wang K (2022) Antibacterial, antioxidant and biocompatible nanosized quercetin-PVA xerogel films for wound dressing. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* 209: 112175. doi:10.1016/J.COLSURFB.2021.112175
- Pal A, Tripathi A (2020) Demonstration of bactericidal and synergistic activity of quercetin with meropenem among pathogenic carbapenem resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Microb Pathog* 143: 104120. doi:10.1016/J.MICPATH.2020.104120
- Sahyon HA, Ramadan ENM, Mashaly MMA (2019) Synergistic Effect of Quercetin in Combination with Sulfamethoxazole as New Antibacterial Agent: In Vitro and In Vivo Study. *Pharm Chem J* 53: 803–813. doi:10.1007/S11094-019-02083-Z
- Vipin C, Saptami K, Fida F, Mujeeburahiman M, Rao SS, Athmika Arun AB, Rekha PD (2020) Potential synergistic activity of quercetin with antibiotics against multidrug-resistant clinical strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *PLoS One* 15: e0241304. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0241304
- Terán Baptista ZP, de los Angeles Gómez A, Kritsanida M, Grougnat R, Mandova T, Aredes Fernandez PA, Sampietro DA (2020) Antibacterial activity of native plants from Northwest Argentina against phytopathogenic bacteria. *Nat Prod Res* 34: 1782–1785. doi:10.1080/14786419.2018.1525716
- Fontana R, Caproni A, Buzzi R, Sicurella M, Buratto M, Salvatori F, Pappadà M, Manfredini S, Baldisserotto A, Marconi P (2021) Effects of *Moringa oleifera* Leaf Extracts on *Xanthomonas campestris* pv. *campestris*. *Microorganisms* 9: 2244. doi:10.3390/MICROORGANISMS9112244
- Maddox CE, Laur LM, Tian L (2010) Antibacterial activity of phenolic compounds against the phytopathogen *Xylella fastidiosa*. *Curr Microbiol* 60: 53–58. doi:10.1007/S00284-009-9501-0
- Baker R, Bragard C, Candresse T, Gilioli G, Gregoire JC, Winter S (2014) Scientific Opinion on the pest categorisation of *Rhagoletis cingulata* (Loew). *EFSA J* 12(10): 3854. doi:10.2903/J.EFSA.2014.3854
- Kim JH, Cheong SS, Lee KK, Yim JR, Lee WH (2015) Determination of Economic Control Thresholds for Bacterial Spot on Red Pepper Caused by *Xanthomonas campestris* pv. *vesicatoria*. *Research in Plant Disease* 21(2): 89–93. doi:10.5423/RPD.2015.21.2.089
- Jee SN, Malhotra S, Roh EJ, Jung KS, Lee DW, Choi JH, Yoon JC, Heu SG (2012) Isolation of Bacteriophages Which Can Infect *Pectobacterium*

- carotovorum subsp. carotovorum. Res Plant Dis 18(3): 225–230. doi:10.5423/rpd.2012.18.3.225
22. Lee SM, Choi HY, Jang SK, Kim H, Lee SW, Choi HJ (2018) Development of an Efficient Bioassay Method for Testing Resistance to Bacterial Soft Rot of Radish. 24(3): 193–201. doi:10.5423/RPD.2018.24.3.193
23. Shu Y, Liu Y, Li L, Feng J, Lou BY, Zhou XD, Wu HK (2011) Antibacterial activity of quercetin on oral infectious pathogens Afr J Microbiol Res 5:5358–5361 doi:10.5897/Ajmr11.849
24. Amin MU, Khurram M, Khattak B, Khan J (2015) Antibiotic additive and synergistic action of rutin, morin and quercetin against methicillin resistant Staphylococcus aureus. BMC Complement. Altern Med 15: 59. doi:10.1186/S12906-015-0580-0
25. Qu S, Dai C, Shen Z, Tang Q, Wang H, Zhai B, Zhao L, Hao Z (2019) Mechanism of Synergy Between Tetracycline and Quercetin Against Antibiotic Resistant Escherichia coli. Front Microbiol 10: 2536. doi:10.3389/FMICB.2019.02536/BIBTEX
26. Ko MJ, Cheigh CI, Cho SW, Chung MS (2011) Subcritical water extraction of flavonol quercetin from onion skin. J Food Eng 102: 327–333. doi:10.1016/J.JFOODENG.2010.09.008