

# 특 집

---

## 방선균의 산업적 이용

자연계로 부터 방선균의 선택적인 분리 및 탐색	김 창 진
산업에서 중요한 방선균의 분리	이 계 준
새로운 항생물질 탐색시 방선균의 발효과정	김 성 옥
방선균을 이용한 항생물질 발효	남 두 현
항생물질 생합성 유도인자	김 현 수
방선균의 항생제 생합성 및 내성 유전자 조작으로 인한 항생제	
생산성 증가 및 새로운 항생물질 생산	서 주 원

---

방선균이 지나는 다양한 물질대사와 그를 이용하려는 인간의 욕구는 잘 부합되어 응용미생물학 또는 생물공학에서 방선균이 차지하는 비중은 매우 크다. 자연상태에서는 주로 식물체가 남겨 놓는 리그닌, 셀룰로즈 등을 분해하면서 생존하는데, 경우에 따라서는 공생을 통한 질소 고정을 통하여 식물의 성장을 도와주기도 한다.

방선균이 생산하는 수많은 항생물질과 항암물질들은 잘 알려져 있으며, 이 외에도 식품 가공업에서 이용되거나 진단 시약용으로 이용되는 효소, 제한효소, 효소억제물질, 면역반응을 조절하는 물질 및 기생충의 성장을 억제하는 물질 등 방선균에 의한 생성물은 그 응용범위가 갈수록 넓어지고 있다.

이러한 추세와 함께 새로운 물질을 생산하는 방선균을 발견하려는 노력이 계속되고 있으며, 이를 위하여 특이한 환경으로부터 또는 새로운 스크리닝 방법을 통하여 새로운 방선균을 찾아 내고 있다. 이미 알려진 방선균에 대해서는 유용 물질의 생산과 관련된 조절기작에 대한 연구를 통하여 보다 성공한 발표가 이루어지도록 노력하고 있다. 이 방면에 대한 지식은 생리학적 측면과 유전학적 측면에서 동시에 활발하게 진행되어 방선균의 균주 개발에 큰 영향을 미치고 있다. 즉 단순하고 무작위적인 균주 개발에서 벗어나 목표 지향적인 균주 개발이 가능하게 되었다.

이번 특집에서는 우리나라에서 이 방면에 직접 관련된 필자들이 최근 지식을 소개하고 이를 통하여 많은 다른 연구자들에게 도움이 되도록 하였다.

단국대학교 미생물학과 김재현

# 자연계로 부터 방선균의 선택적인 분리 및 탐색



한국과학기술연구원 유전공학연구소 김 창 진

## 1. 서 론

방선균에 관한 연구는 1875년에 Ferdinand Cohn이 *Streptothrix foesteri*라는 방선균을 처음 발견함으로써 시작되었고 1914년에 이르러 A. Krinsky가 *Actinomyces griseus*에 관한 연구 결과를 최초로 보고하였다. 이와같이 처음에는 방선균에 관한 연구가 인간에게 해로운, 병원균으로서의 인식하에 시작이 되었으나 1944년에 S.A. Waksman 등에 의해 *Streptomyces griseus*로부터 당시 문제가 된 결핵균에 유효한 항생물질인 streptomycin이 발견됨으로써 인간에게 유용한 미생물로서 부각되기 시작하였다 (1). 즉 streptomycin이 발견된 이후 많은 연구자들이 항생물질 생산균으로서의 방선균 연구를 하게 되었고 그 결과 많은 새로운 항생물질이 발견되었으며 동시에 방선균 분류학 등의 연구분야도 발전하게 되었다.

현재까지 미생물에 의해 생산되는 것으로 밝혀진 10,000여종의 항생물질 가운데 약 70% 정도가 방선균으로부터 발견되고 있어 각종 생리활성물질의 탐색에 있어서 방선균이 차지하는 비중은 아주 크다고 하겠다. 한편 방선균의 분류에 있어서는 형태학적인 특성이 아주 중요하여 1964년에 미국, 일본, 유럽 등을 중심으로 ISP (International Streptomyces Project)를 실시하여 방선균의 형태학적인 특징을 표준화 하였으며 1980년 이후에 방선균의 화학적인 분류법의 필요성이 인식되어 많은 연구가 진행되어 현재까지 약 50종의 genus가 보고되어 있다. 이러한 방선균 분류에 관한 연구는 F. Cohn의 연

구로 부터 ISP가 조직된 1964년 이전, 즉 80년 동안의 연구에 비해 그 이후 최근 약 25년 동안의 연구가 새로이 밝혀진 genus의 수로 비교하였을 때 4배이상 활발했다고 할 수 있다 (2).

이러한 결과들로 미루어 판단해 볼 때 방선균으로부터의 항생물질 탐색 연구 그리고 이에 따른 방선균 분류학 연구는 더욱더 가속적으로 발전될 것이다.

## 2. 희소 방선균의 중요성

방선균을 연구대상으로 하거나 이용하기 위해서는 먼저 균 분리를 하여야 한다. 일반적으로 방선균은 자연계에 다양하게 분포하지만 토양중에 가장 많이 존재하고 있다. 토양중에 존재하는 방선균을 각 genus별로 조사하면 (Table 1) *Streptomyces*속이 95% 정도로 대부분을 차지한다. 그외에 *Nocardia*, *Micromonospora*, *Thermomonospora*, *Actinoplanes*, *Microbispora*속 등이 비교적 많이 분포하고 있으며 기타 속에 속하는 방선균은 극히 적다고 하겠다 (3).

그러나 방선균의 특정 속과 발견된 항생물질의 숫자와의 관계를 살펴보면 1974년에 있어서는 *Streptomyces*속에 속하는 방선균에서 전체 발견된 항생물질의 92.7%, *Nocardia*속에서 2.2%, *Micromonospora*속에서 2.0%가 발견되어 토양중에 분포하는 방선균 수와 비례하는 경향이었으나 1984년에 이르러서는 *Streptomyces*속에서는 81.8%로 감소한 반면 *Nocardia*속은 2.5%로 비슷하였고 *Micromonospora*속은 6.4%로, *Actinoplanes*속은 0.3%에서 2.3%로 많이 증가하였고 기타 *Actinomadura*, *Streptospora*-

**Table 1.** Actinomycetales flora on basis of genus.

Genus	%
<i>Streptomyces</i>	95.34
<i>Nocardia</i>	1.98
<i>Micromonospora</i>	1.40
<i>Thermomonospora</i>	0.22
<i>Actinoplanes</i>	0.20
<i>Microbispora</i>	0.18
<i>Mycobacterium</i>	0.14
<i>Streptosporangium</i>	0.10
<i>Actinomadura</i>	0.10
<i>Micropolyspora</i>	0.10
<i>Pseudonocardia</i>	0.06
<i>Microellobospora</i>	0.04

ngium, *Streptoverticillium*속 등에서도 약 2배 정도 증가하였으며 새로운 속인 *Actinosporangium*, *Dactyloporangium*, *Saccharopolyspora*, *Streptoalloteichus* 등에서도 많은 항생물질이 발견되어 *Streptomyces*속 이외의 소위 희소 방선균에 대한 관심이 높아지고

있다고 판단된다 (Table 2).

한편 일반적으로 희소 방선균이라 하면 *Streptomyces*속 이외의 방선균을 이야기 하지만 *Streptomyces*속에 속하는 약 200종의 species 중에서도 토양 중에 분포하는 밀도가 극히 낮거나 분리가 어려운 종이 많이 있다. 따라서 희소 방선균이란 토양중에 극히 적게 분포하거나 현재의 과학기술로서 분리 또는 배양이 어려운 방선균이라고 해야할 것이다.

### 3. 다양한 방선균의 분리 및 탐색의 필요성

일반적으로 토양중에 존재하는 미생물의 10% 미만 만이 분리 이용되고 있다고 한다. 따라서 자연계에는 아직까지 이용되지 않은, 희소방선균을 포함하는 많은 미지의 방선균이 존재하고 있어 이들로 부터 앞으로 많은 새로운 생리활성물질 등이 탐색될 것이다. 성공적인 탐색을 위해서는 효과적인 스크리닝 방법과 연계한 방선균의 분리가 필요한데 스크리닝 방법이 선택적인 경우에는 분리 이용되는 방선균의 신규성이 어느정도 낮거나 중복적이어도

**Table 2.** Numbers of antibiotics produced by selected actinomycete genera.

Genus	1974	1980	1984
<i>Streptomyces</i>	1992 (92.7)	2769 (87.2)	3448 (81.8)
<i>Micromonospora</i>	41 (2.0)	129 (4.1)	269 (6.4)
<i>Nocardia</i>	45 (2.2)	74 (2.3)	107 (2.5)
<i>Streptoverticillium</i>	19 (0.9)	41 (1.3)	64 (1.5)
<i>Actinoplanes</i>	6 (0.3)	40 (1.3)	95 (2.3)
<i>Streptosporangium</i>	7 (0.3)	20 (0.6)	26 (0.6)
<i>Actinomadura</i>		16 (0.5)	51 (1.2)
<i>Actinomyces</i>		14 (0.4)	17 (0.4)
<i>Chainia</i>	8 (0.4)	9 (0.3)	9 (0.2)
<i>Thermoactinomyces</i>	9 (0.4)	8 (0.3)	8 (0.2)
<i>Actinosporangium</i>		6 (0.2)	13 (0.3)
<i>Microbispora</i>	4 (0.2)	6 (0.2)	6 (0.1)
<i>Dactyloporangium</i>		4 (0.1)	19 (0.5)
<i>Micropolyspora</i>	2 (0.1)	4 (0.1)	7 (0.2)
<i>Saccharopolyspora</i>		4 (0.1)	33 (0.8)
<i>Streptoalloteichus</i>		3 (0.1)	14 (0.3)
<i>Pseudonocardia</i>		3 (0.1)	8 (0.2)
<i>Thermomonospora</i>	5	3 (0.1)	4 (0.1)
Others	10 (0.5)	12 (0.4)	15 (0.4)
Total	2074	3175	4213

큰 문제는 없으나 일반적인 스크리닝 방법을 사용하는 경우에는 가능한한 여러 균 분리원에 존재하는 방선균을 중복되지 않은 다수, 즉 다양한 방선균이 분리되도록 하여야 한다. 그리고 일반적으로 스크리닝에 있어서는 스크리닝의 속도가 중요하므로 스크리닝의 대상으로서 꼭 신규 또는 희소 방선균만을 고집하여서도 곤란할 것이다. 본 고에서는 이러한 스크리닝 목적에 적합하게 중복적이지 않으면서 다양한 방선균을 분리 이용하는 방법에 대하여 논의하고자 한다. 이를 위해서는 1. 균 분리원의 적절한 선정 및 시료채취 2. 물리적 또는 화학적인 시료 전처리 3. 영양적, 생리적인 면을 고려하거나 적당한 저해제를 첨가한 선택적인 균 분리배지의 사용 4. 적절한 배양조건 및 배양기간의 선택 5. 육안 또는 현미경 하에서의 효율적인 균 선별 등의 요인에 주의하여야 하므로 이들 각 항목에 대하여 살펴보고자 한다.

#### 4. 균 분리원의 선정

방선균은 그 대사산물과 형태가 다양한 만큼이나 분포하는 장소도 아주 다양하다. 즉 토양 이외에도 하천, 바다, 조류 또는 식물의 근권이나 부엽토 같은 식물재료, 동물의 내장, 배설물, 표피, 혈관 등의 동물재료, 공기중, 생활하수 등의 폐수 등 거의 모든 자연계에 존재하고 있다 (4).

*Actinoplanes*, *Rhodococcus*, *Micromonospora*, *Streptosporangium*, *Nocardia*속의 방선균은 주로 수분이 많은 하천, 해양 관련 시료에 많이 분포하고 *Actinomyces*, *Faenia*, *Thermoactinomyces*, *Thermomonospora*속의 방선균은 주로 퇴비 등에 *Actinosynnema*, *Frankia*, *Nocardia*속의 방선균은 식물재료에 *Actinomyces*, *Dermatophilus*, *Nocardiopsis*속의 방선균은 동물재료에 많이 분포하고 있다 (3).

이러한 수평적인 분포 이외에도 수직적 분포 또한 중요한데 Takahashi 등의 연구결과에 따르면 (5) 대부분의 방선균은 지하 1 m 이내에 존재하며 특히 지표면에서 10 cm 이내에, 방선균 종류에 있어서도 80% 이상이 존재한다고 하였다. 또한 Woodruff의 연구결과에 의하면 (6) 토양 깊이에 따른 방선균 종의 변화가 수평적 변화보다 크다고 하였고 식물의 근권 토양인 경우에는 비근권 토양과의 차이가 현

저하다고 하였다. 그리고 동일지역 또는 동일지점의 토양이라 하더라도 계절적인 요인 등 환경의 변화에 따라 상당히 차이를 나타내며 시료 채취후의 시료 보관 상태에 따라서도 현저한 차이를 나타낸다. 따라서 균 분리원으로서의 토양시료를 주재료로 하여 가능한 한 다양한 자연계의 시료를 이용하는 것이 좋으며 특히 동일 지역내에서도 식물의 식생이 다른 지점의 토양, 즉 근권토양의 시료는 유용할 것이다. 수평적으로는 5-10 km 이상 떨어진 지점이 좋으며 수직적으로도 깊이 10 cm의 차이에 의해 약 10-20%의 서로다른 방선균이 존재하므로 이를 이용하는 것도 필요하며 수집된 시료는 즉시 사용하도록 하여야 할 것이다.

#### 5. 시료의 전처리

일반적인 방법에 의해 방선균을 분리한다면 토양 등의 경우에 있어서 우점균 또는 생육이 빠른 균에 비해 소수 존재하는 방선균 또는 생육이 느린 방선균은 토양 시료내에 일부 존재한다 하더라도 분리해 내기가 어렵다. 이를 해결하기 위한 방법으로 시료의 전처리를 행하게 된다.

균 분리용 시료의 전처리 방법으로는 물리적인 처리와 화학적인 처리 방법이 있는데 물리적인 처리 방법으로는 40-52°C 에서 2-16시간 건조하는 방법 (7), 100-120°C 에서 15분-1시간 건열처리하는 방법 (8), 55-110°C 에서 6-10분간 습열처리 하는 방법 (9, 10) 등이 있다. 화학적인 처리 방법으로는 phenol 처리 방법 (11, 12) yeast extract 및 sodium dodesyl sulfate를 처리하는 방법 (12) 등이 알려져 있다. 이러한 전처리 방법은 방선균이 토양 등의 시료에 포자상태로 존재하므로 이들 방선균 포자의 내열성을 이용하거나 포자발아를 촉진시키기 위한 방법들이라 하겠다.

실제 실험결과 (23)를 보면 먼저 건열처리한 경우 토양시료 6점에 있어서 공히 고체배지상에 나타난 총 균수의 65-96%를 방선균이 차지하였다 (Table 3).

방선균 포자발아의 촉진 등을 위하여 yeast extract 6%와 sodium dodesyl sulfate 0.05%를 처리한 경우 (23) 각 시료에 있어서 15-25% 정도의 방선균 출현도가 증가하였으며 배지상에 nalidixic acid를

Table 3. Effect of pretreatment for actinomycetes isolation.

(Cell no. X 10<sup>4</sup>/g soil)

Treatment Samples	Pretreatment			Control		
	A**	B**	A/A+B (%)	A	B	A/A+B (%)
UW 1	352	36	90	245	104	71
UW 7	340	20	94	256	93	73
UW 8	81	42	65	67	128	34
UW 9	66	34	66	244	164	59
UW 10	112	31	78	344	186	64
UW 11	202	8	96	208	94	69

\*Treat hot air 120°C, 1 hr and spread on HV agar plates

\*\*A: actinomycetes, B: bacteria

Table 4. Effect of pretreatment for actinomycetes isolation.

(Cell no. X 10<sup>4</sup>/g soil)

Treatment Samples	Pretreatment*						Control					
	HV+NA			HV			HV+NA			HV		
	A	B	A/A+B(%)	A	B	A/A+B(%)	A	B	A/A+B(%)	A	B	A/A+B(%)
BKD 12	199	29	87	202	139	59	284	158	64	250	335	42
BKD 37	73	20	77	52	33	61	74	231	24	97	163	37
BKD 38	138	31	80	162	104	60	383	149	71	247	374	39
KNK 1	8.8	0.6	92	4.8	2.1	69	34	44	43	50	43	53
KNK 2	0.9	0.4	69	1.7	1.8	47	30	34	46	49	34	58

\*Treat yeast extract (6%) and SDS (0.05%) at pH 7, 40°C, 20 min

\*\*HV : humic acid-vitamin agar, NA : nalidixic acid (20 µg/ml)

A: actinomycetes, B: bacteria

20 µg/ml 농도로 처리한 결과 다시 15-35% 정도의 방선균 출현도를 증가시킬 수 있었다 (Table 4). 이와같이 여러가지 전 처리가 방선균을 선택적으로 분리하는데 효과적임을 잘 알수 있다.

## 6. 선택적인 균분리 배지

자연계로 부터 방선균을 선택적으로 분리하기 위해서는 지금까지 많은 시도가 있었는데 일반적인 배지로는 chitin agar, starch-casein-KNO<sub>3</sub> agar, paraffin agar, glycerol-arginine agar, Actinomycetes isolation agar 등이 알려져 있다 (13). 최근에 Hayakawa가 보고한 HV (Humic acid-Vitamin) agar (14) 배지가 방선균을 선택적으로 분리하는데 적당한 배지로 판단되는데 이는 토양생태계의 유기물 분해 과정에 있어서 처음에는 진분, 포도당 등을 분해 이용하는 세균과 곰팡이에 의해, 다음에는 cellulose 분해세균 등에 의해 무기화 및 부식화가 진행되지만 방선균은 이러한 천이의 후기단계에 참여하여 난분

해성 물질을 서서히 이용하는 것으로 알려져 (15) 있고 또한 방선균은 다른 미생물 군에 비해 토양 부식산을 분해하는 활성이 가장 높기 때문이다 (16). HV agar 배지는 부식산을 유일한 탄소 및 질소공급원으로 하여 인산염의 농도를 낮추고 각종 비타민류를 공급하는 특징을 가지고 있으며 방선균에 대한 선택성이 높고 방선균의 포자형성을 양호하게 하는 배지로 알려져 있다. 하지만 배지의 색상이 검은색이어서 방선균의 형태적 특성 중 하나인 색의 관찰이 어렵다는 단점도 있다.

또한 생육 저해제로서 항생물질을 첨가하기도 하는데 일반적으로 곰팡이의 생육을 억제하기 위해서는 cycloheximide 또는 nystatin을 첨가하고 *Bacillus*의 생육을 억제하기 위해서는 nalidixic acid를 첨가한다. 그리고 특정 방선균을 선택적으로 분리하기 위해서는 한가지 또는 두가지 이상의 항생물질을 첨가하는데 novobiocin은 *Micromonospora* 및 *Actinoplanes*, tunicamycin은 *Micromonospora*, *Actinoplanes*, *Dactylosporangium*, leucomycin 또는 jo-

**Table 5.** Duplicity of actinomycete strains on each isolation media.

Media	Bennet agar		Humic acid-vitamin agar		Glycerol-asparagine agar	
	Duplicates	Total isolates	Duplicates	Total isolates	Duplicates	Total isolates
1	1	4	0	3	1	4
2	1	7	2	4	2	12
3	1	7	0	5	2	10
4	1	6	2	8	3	15
5	2	6	0	4	1	5
6	1	4	2	3	3	6
7	3	7	2	5	2	8
8	0	1	0	2	0	1
9	3	8	3	4	2	7
10	2	10	2	9	1	9
Total	15 (25.0)	60	13 (27.7)	47	17 (22.1)	77

samycin은 *Streptosporangium* 및 *Microtetraspora viridis* (12), kanamycin은 *Actinomadura* 및 *Thermomonospora chromogena* (17, 18), lincomycin은 *Micromonospora* (19), nalidixic acid와 penicillin 그리고 tellurite를 함께 사용하면 *Rhodococcus equi* (20), tetracycline은 *Nocardia* (21)를 선택적으로 분리하는데 사용된다.

그리고 토양시료 10점과 방선균 분리배지로서 Bennet agar, humic acid-vitamin agar, glycerol-asparagine agar 등 세가지 배지를 사용하여 각 분리 배지상에 나타난 각 방선균을 비교하여 중복하여 나타나는 정도를 genus 수준까지 조사해 보았을 때 (24) 배지 상호간에 있어서 약 25% 정도만 동일균주가 중복되어 나타나므로 다양한 방선균을 분리하기 위해서는 2-3가지의 서로 다른 배지를 사용하는 것도 효과적이라 판단된다 (Table 5).

### 7. 적절한 배양조건 및 배양기간의 선택

앞에 열거한 여러가지 방법을 한가지 또는 잘 조합하여 방선균의 분리를 행하게 되지만 이외에도 배지의 pH 또는 염농도의 조절, 배양온도, 배양기간에 따라서도 다른 방선균을 분리해 낼 수 있다. 즉 pH의 조절에 의해 호산성이나 내산성 또는 호알칼리성이나 내알칼리성균을, NaCl 등이 고농도로

함유된 배지를 사용함으로써 호염성 및 내염성균을 선택적으로 분리할 수 있고 배양온도를 조절함에 따라 저온성균 또는 고온성 및 내열성균을 선택적으로 분리할 수 있다. 또한 일반적으로는 방선균의 분리를 위해서 고체배지상에서 약 2주간 배양한 후 균 분리를 행하지만 2개월 이상의 장기간 배양을 통해서도 균 생육이 느린 방선균을 선택적으로 분리할 수 있다. 그러나 이러한 경우 액체배양시에도 균 생육이 느리거나 어려운 것이 일반적이므로 특별한 배지의 개발 등 선택적인 배양방법을 개발해야만 하는 난점이 있다.

### 8. 효율적인 균 선별

이상의 방법에 의해 고체배지상에 다양한 방선균의 colony가 나타나도록 유도한 후에 일반적으로 육안 및 LWD (long working distance)렌즈를 장착한 현미경하에서 필요한 그리고 중복되지 않은 적절한 방선균을 선별 분리하게 된다.

Bergey's manual에 나타난 (22) *Streptomyces* 균종의 동정에 필요한 기준을 항목별로 정리하면 Table 6과 같다. 15개 항목 139 항목 육안 및 현미경적인 방법으로 판정 가능한 것은 형태적 특성 중 1,3,4,5,6,7 항목의 총 31항에 이르고 있으며 기타 생리적인 특성 중 각종 생리활성, 생육특성 등 약

**Table 6.** Characteristics used by the numerical taxonomy.

Characters	Items
Morphology and pigmentation;	
1. Spore chain morphology	4
2. Spore surface ornamentation	5
3. Other morphological features	5
4. Color of spore mass	7
5. Pigmentation of substrate mycelium	5
6. Diffusible pigments	8
7. Melanin pigment production	2
Physiology;	
8. Antimicrobial activity	8
9. Enzyme activity	11
10. Degradation activity	18
11. Resistance to antibiotics	11
12. Growth temperature and pH	5
13. Growth in inhibitory compounds	14
14. Use of nitrogen sources	11
15. Use of carbon sources	25
Total	139

20 여항을 screening의 초기단계에 판별할 수 있으므로 이러한 가능한 방법을 총 동원 이용한다면 균 선별 과정의 효율성을 더욱 높일 수 있으리라 판단된다.

## 9. 결 론

방선균은 자연계에 널리 분포하고 있고 학문적으로 흥미롭거나 상업적으로 유용한 경우도 많이 알려져 있으나 실제 자연계에 있어서의 자세한 분포 및 역할은 아직 잘 알려져 있지 않은 경우가 많다. 적절한 균 분리원의 선택 및 이로부터의 신규 또는 유용한 방선균만을 효율적으로 분리하는 방법은 아직까지 논의의 여지가 있지만 자연계에는 아직 미지의 유용한 방선균이 많이 존재함에는 이의가 없다.

따라서 목적을 가지고 방선균을 효율적으로 분리하고 이용하는 기술이 향상되면 스크리닝은 성공적이 될 것이다. 이를위해 본 고에서는 이에 필요한 적절한 균 분리원의 선정, 시료의 전처리, 적절한 배지 등의 선정, 배양조건의 검토 및 효율적인 균 선별 등에 대하여 간략하게 검토하였으며 차후 보다 기본적인 생태학적인 조사 및 분자생물학적인 연구

지원을 통하여 이 분야의 연구는 더욱 발전하리라 보여진다.

## 참고문헌

- Miyadoh S., *Actinomycetol.*, **4**: 41-48 (1990).
- Nonomura H., *Actinomycetol.*, **3**: 45-54 (1989).
- Okazaki T., *미생물*, **3(5)**:453-461 (1987).
- Takashi, S., *미생물*, **3(5)**:482-492 (1987).
- Takahashi, Y. *et al*, *Actinomycetol.*, **4**: 1-6 (1990).
- Woodruff H.B., *Actinomycetol.*, **3**: 79-88 (1989).
- Williams, S.T. *et al*, *Soil Biol. Biochem.*, **4**: 215-225 (1972).
- Athalye, M. *et al*, *J. Appl. Microbiol.*, **51**: 289-297 (1981).
- Rowbotham, T.J. and T. Cross, *J. Gen. Microbiol.*, **100**: 231-240 (1977).
- Sandrak, N.A., *Microbiology*, **46**: 384-386 (1977).
- Panthier, J.J. *et al*, *Soil Biol. Biochem.*, **11**: 443-445 (1979).
- Hayakawa, M., *Actinomycetol.*, **4**: 103-112 (1990).
- Kutzner, H.J., *The Procaryotes*, 2046-2057 (1970).
- Hayakawa, M. and H. Nonomura, *J. Ferment. Technol.*, **65**: 501-509 (1987).
- Lechevalier, M.P., *Actinomycetes*, 159-166, Gustav Fischer Verlag, NY (1981).
- Szegi, J., *Acta Agron. Acad. Sci. Hungar. Tomus*, **16**: 367-373 (1967).
- Chormonova, N.T., *Antibiotiki*, **23**: 22-26 (1978).
- McCarthy, A.J. and T. Cross, *J. Appl. Bacteriol.*, **51**: 299-301 (1981).
- Ivanitskaya, L.P. *et al*, *Antibiotiki*, **26**: 83-86 (1981).
- Barton, M.D. and Hughes, K.L., *J. Clinical Microbiology*, **13**: 219-221 (1981).
- Orchard, V.A. and M. Goodfellow, *J. Gen. Microbiol.*, **85**: 160-162 (1974).
- Williams, S.T. *et al*, *Bergey's manual of Sys. Bacteriol.*, 2463 (1989).
- 김창진 외, 유용물질생산 미생물의 탐색, 과학기술처 BSN80400-346-3 (1992).
- 김창진 외, 스크리닝을 위한 선택적인 방선균의 분리, 한국산업미생물학회 추계 학술발표회 (1992).