

## 토양으로부터 *Candida albicans*의 균사형태에 선택적인 활성을 나타내는 미생물로부터 항진균 물질의 탐색

김성욱\* · 남지연 · 권병목 · 손광희 · 복성해  
한국과학기술연구원 유전공학연구소 생물소재연구그룹

### Screening of Antifungal Compounds from Microorganisms with Preferential Activity against the Mycelial Phase of *Candida albicans*

Sung-Uk Kim\*, Ji-Youn Nam, Byoung-Mok Kwon,  
Kwang-Hee Son and Song Hae Bok

Bioproducts R.G., Genetic Engineering Research Institute, KIST, P.O. Box 115,  
Daeduk Science Town, Taejeon 305-606, Korea

**Abstract** — To search and develop the compounds exhibiting antifungal activities against the mycelial phase of *Candida albicans*, approximately 2,900 microorganisms isolated from soil were examined for antifungal activity. Among them, a strain with preferential activity against the mycelial phase of *Candida albicans* was isolated and identified as *Streptomyces* sp. A393. Isolation and purification of compounds A393 showing antifungal activity against the mycelial phase of *C. albicans* were performed using XAD-7 column chromatography, silica gel chromatography, preparative thin-layer silica gel chromatography, and HPLC. The molecular weights of compounds isolated from *Streptomyces* sp. A393 were determined as 774, 790, 804 and 820. These compounds appeared to have a structure of macrolide antibiotics, oligomycin A, B, C and E. Especially, oligomycin E, which is formerly reported to have no antifungal activity, showed antifungal activity against the mycelial phase of *Candida albicans*.

인체의 곰팡이 질환은 크게 피부질환과 전신성 질환으로 양분되는데 이중 가장 문제시 되고 있는 질환은 전신성 진균 감염증으로 지난 20여년 동안 의료기술의 많은 발전에도 불구하고 진균감염증은 오히려 크게 증가하였다. 곰팡이 질환중 전신성 질환은 사망에까지 이르게 되는 무서운 질환으로 항세균제의 과도한 사용으로 인한 기회 감염의 증가와 항암제의 장기간 사용, 장기이식, AIDS, 노화 등에 의한 체내 면역체계의 저하로 인해 곰팡이 질환은 점점 더 증가 추세에 있다(1-3). 그러나 이러한 전신성 진균 감염증은 진단하기가 어렵고 면역기능이 심각할 정도로 저하된 환자에게는 경험적으로 치료하여야 하기 때문에 조기진단법의 확립과 선택독성이 뛰어난 항진균제의 조속한 개발이 시급할 지 모르지만 장기적으로는 부작용이 적고 *Candida*나 *Aspergillus* 등 여러

진균류에 대해 효과적인 항진균제의 개발에 부단한 노력을 기울여야 할 것이다.

항진균제의 개발이 항세균제에 비해 발전 속도가 지연된 것은 진균류와 mammalian 세포 모두 진행 세포이어서 선택적인 독성을 나타내기 어렵고, 강력한 살균 작용을 나타내는 물질은 심각한 세포독성을 나타내기 때문에 많은 부작용이 수반된다고 보고되어져 있다. 또한 표준화된 *in vitro* 평가 방법이나 *in vivo* 효과를 평가하기 위한 신뢰성이 있는 동물 model 및 진균 감염을 진단하기 위한 감도가 좋고 선택적인 기술이 부족하고, 숙주의 방어체계와 약제의 작용기작을 이용한 항세균제 화학요법과 달리 진균 감염증은 숙주의 면역체계 저하와 관련이 있기 때문에 항진균제의 개발이 지연되어 왔다(4).

한편 지난 10여년 동안 새로운 목표물들이 발견되고 새로운 탐색방법들이 꾸준히 개발되어 많은 항진균제들이 보고되고 있지만 아직도 독성이 낮고, 선택적인 약효가 있으며, 지속성이 있고 약물동력학적인

**Key words:** Dimorphism, *C. albicans*, virulence, antifungal activity

\*Corresponding author

성질이 우수한 약제의 개발은 미흡한 실정이다.

이러한 추세에 따라 미생물 대사산물로부터 새로운 항진균제를 탐색하여 선도물질을 개발하기 위하여 인체 *Candida* 증 원인균 중의 하나인 *Candida albicans*를 대상으로 항진균 활성물질을 탐색하였다. *C. albicans*는 효모형태와 위상균사형태로 생육하는 전형적인 dimorphic 현상을 나타내는 진균류로 효모 형태에서는 virulence를 나타내지 않고 위상균사 형태일 때에만 virulence를 나타낸다고 알려져 있다(5).

*C. albicans*의 virulence를 일으키는 요소로서는 phospholipase, aspartyl protease, hyphal formation, surface hydrophobicity와 그외 몇몇 요소들이 관련되어 있다고 보고되어져 있으나(6-8) 이 virulence에 결정적인 역할을 하는 key factor는 아직까지도 명확하게 밝혀져 있지 않은 상태이다. 따라서 *C. albicans*의 virulence를 나타내는 위상균사형태의 *C. albicans*를 *in vitro* 상에서 *in vivo* 조건에 가깝도록 인위적으로 유도하여 virulence를 나타내는 위상균사형태의 *C. albicans*에만 선택적인 활성을 나타내는 항진균 활성 물질을 탐색하고 활성물질의 생물학적 및 이화학적 특성을 조사하였다.

## 재료 및 방법

### 균주의 분리

전국 각지에서 채취한 토양을 전처리한 후 starch nitrate agar(9)와 humic acid agar(10, 11)를 사용하여 방선균을 분리하였고 starch 2%, SE 50 0.4%, CNBT 50 0.2%, polypeptone 0.1%, yeast extract 0.1%, K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 0.1%, MgSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O 0.05%, NaCl 0.2%, CaCO<sub>3</sub> 0.3%인 발효배지를 이용하여 28°C에서 4일간 배양하였다.

### *Candida albicans* 평판의 조제

**효모 형태의 *Candida albicans* 평판의 조제** Sabouraud agar 배지(12)를 멸균시킨 후 각 평판마다 25 ml 씩 분주하여 배지를 굳힌 후 별도로 멸균하여 45°C로 유지시킨 Sabouraud agar 배지에 10<sup>8</sup> CFU/ml 되게 조절한 *C. albicans* ATCC10231 균액을 일정량 접종하여 잘 혼합한 후 10 ml 씩 중층하여 최종균의 농도가 10<sup>7</sup> CFU/ml 되도록 평판을 조제하였다.

**위상균사 형태를 유도하기 위한 *Candida albicans* 평판의 조제** *Candida albicans*의 virulence를 나타내는 위상균사 형태를 *in vitro* 상에서 *in vivo* 조건과 유사하도록 인위적으로 유도하였다. Sabouraud dextrose broth에 *C. albicans*를 37°C로 하룻밤 배양한 후

이 배양액 1.5 ml를 50 ml의 seed 배지(Eagles Minimum Essential Medium 17.5 ml, foetal bovine serum 5 ml, NaHCO<sub>3</sub> 10 ml, molten agar 17.5 ml)에 첨가하고 이 혼합액 10 ml를 agar 만으로 이루어진 base layer에 overlay 하여 평판을 조제하였다.

### 항진균 활성물질의 *in vitro* 역가 검정

위에서 조제한 효모 형태와 위상균사 형태의 *Candida albicans* 평판에 시험하고자 하는 발효액을 cup 속에 200 µl 씩 첨가하여 효모 형태의 평판은 30°C에서, 위상균사 형태의 평판은 5% CO<sub>2</sub> 배양기에서 37°C로 각각 1일간 배양한 후 나타나는 생육저지환의 유무를 동시에 조사하였다.

### 분리균의 동정

항진균 활성을 나타내는 균주의 동정은 Bergey's Manual of Systematic Bacteriology(13)와 放線菌의 同定實驗法(14) 및 Actinomycetes Taxonomy(15)의 실험방법에 따라 형태학적, 생리학적 및 화학적인 특성을 조사하여 동정하였다.

### 방선균 No.A393 균주가 생산하는 항진균 활성 물질의 분리, 정제 및 구조결정

방선균 A393 균주가 생산하는 A393-2,3,4 및 5화합물은 균주 A393의 발효액중 주로 균체로부터 분리하였다. 즉 발효액 8l를 원심분리하여 상등액과 균체로 분리하고, 분리된 균체에 MeOH를 가하여 추출한 후 진공 농축하였고 농축액 중 클로로포름에 용해된 부분을 silica-gel column chromatography 하여 활성 분획을 분리하고 농축한 후 <sup>1</sup>H-NMR을 이용하여 순도를 측정하였다. 그 결과 몇가지의 유도체가 혼합된 것을 확인하고 이 유도체들을 HPLC(Reversed phase C18-Column, MeOH/Water/CH<sub>3</sub>CN=90/5/5) 하여 90% 이상의 순도로 분리하였으며, 분리된 4개의 활성 분획을 다시 HPLC에 통과시켜서 순수한 물질(95% 이상의 순도)을 분리하였다. 순수하게 분리된 물질은 FAB-MS(16), NMR, <sup>1</sup>H-Cosy, Hetero Cosy, NOESY(17)와 TOCSY(18)를 이용하여 구조를 결정하였다.

### 최소발육저지농도(Minimum Inhibitory Concentration, MIC)의 측정

각종 효모류들을 Sabouraud's agar와 Eagles Minimum Essential Medium(EMEM) 등을 이용하여 agar dilution 방법(19)으로 측정하였으며, 각종 균액을 spot 당 10<sup>4</sup> CFU 이상 되게 접종한 후 30~37°C에서 18~

20시간 동안 배양하고 육안으로 관찰하여 균의 생육이 억제된 농도를 최소발육 저지농도로 정하였다.

## 결과 및 고찰

### *Candida albicans*의 dimorphic 생육형태

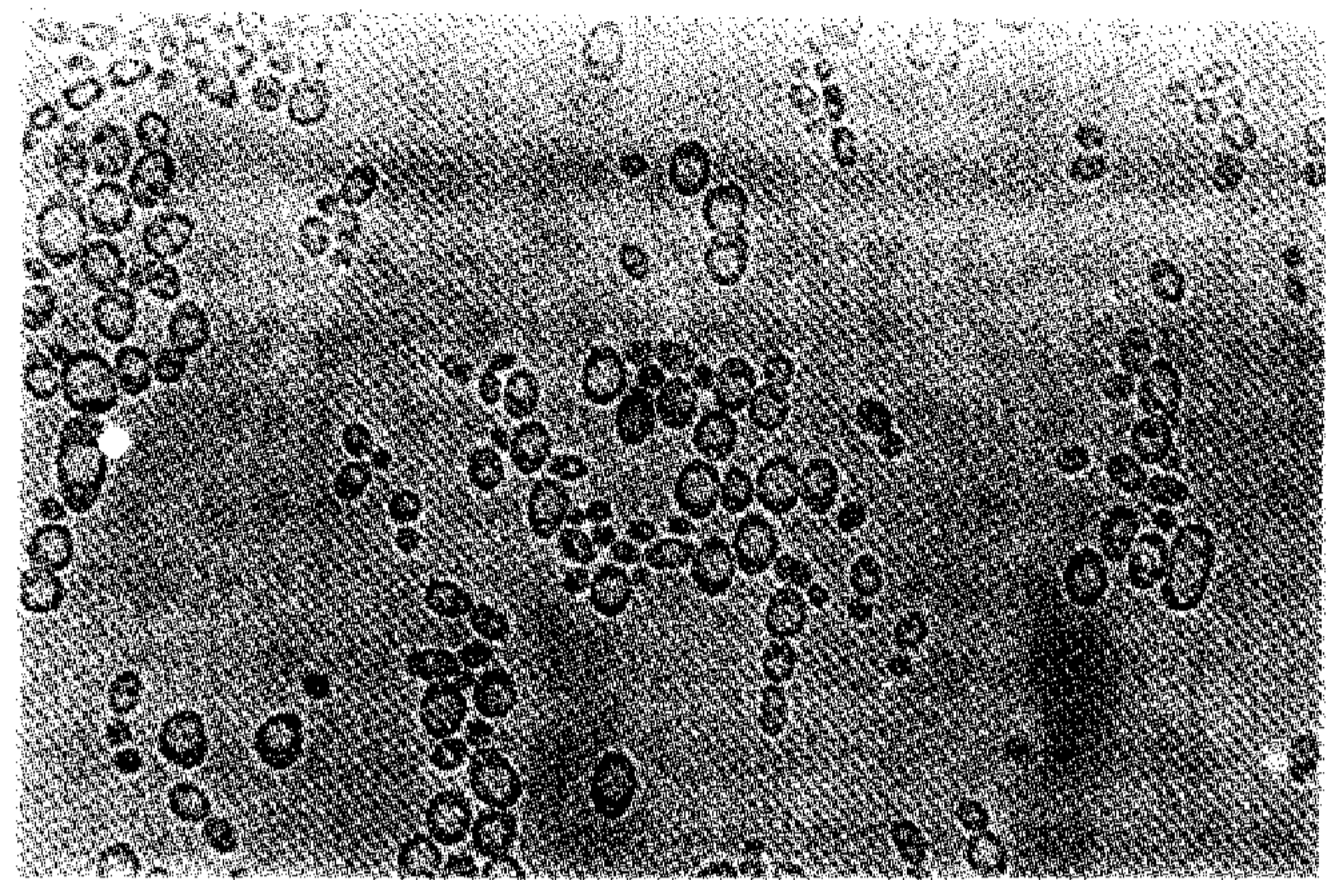
전형적인 dimorphic 생육 형태를 나타내는 *C. albicans*을 이용하여 *in vitro* 상에서 *in vivo* 조건에 유사하도록 virulence를 나타내는 위상균사 형태를 인위적으로 유도하여 위상균사 형태에서만 항진균 활성을 나타내는 항진균 물질을 탐색하기 위하여 *C. albicans*의 위상균사 형태를 인위적으로 유도하였다(Fig. 1). Fig. 1에 나타낸 바와 같이 *C. albicans*를 EMEM 배지를 이용하여 37°C, 5% CO<sub>2</sub> 배양기에서 하룻밤 배양하면 *in vitro* 상에서도 *in vivo* 조건에 유사하도록 인위적으로 위상균사 형태를 유도하는 것이 가능하다고 생각되어 *C. albicans*의 dimorphic 생육형태를 이용하여 항진균 활성 물질의 탐색에 이용하였다.

### 여러 종류의 효모에 대한 기존 항진균 항생 물질의 항진균 활성 비교

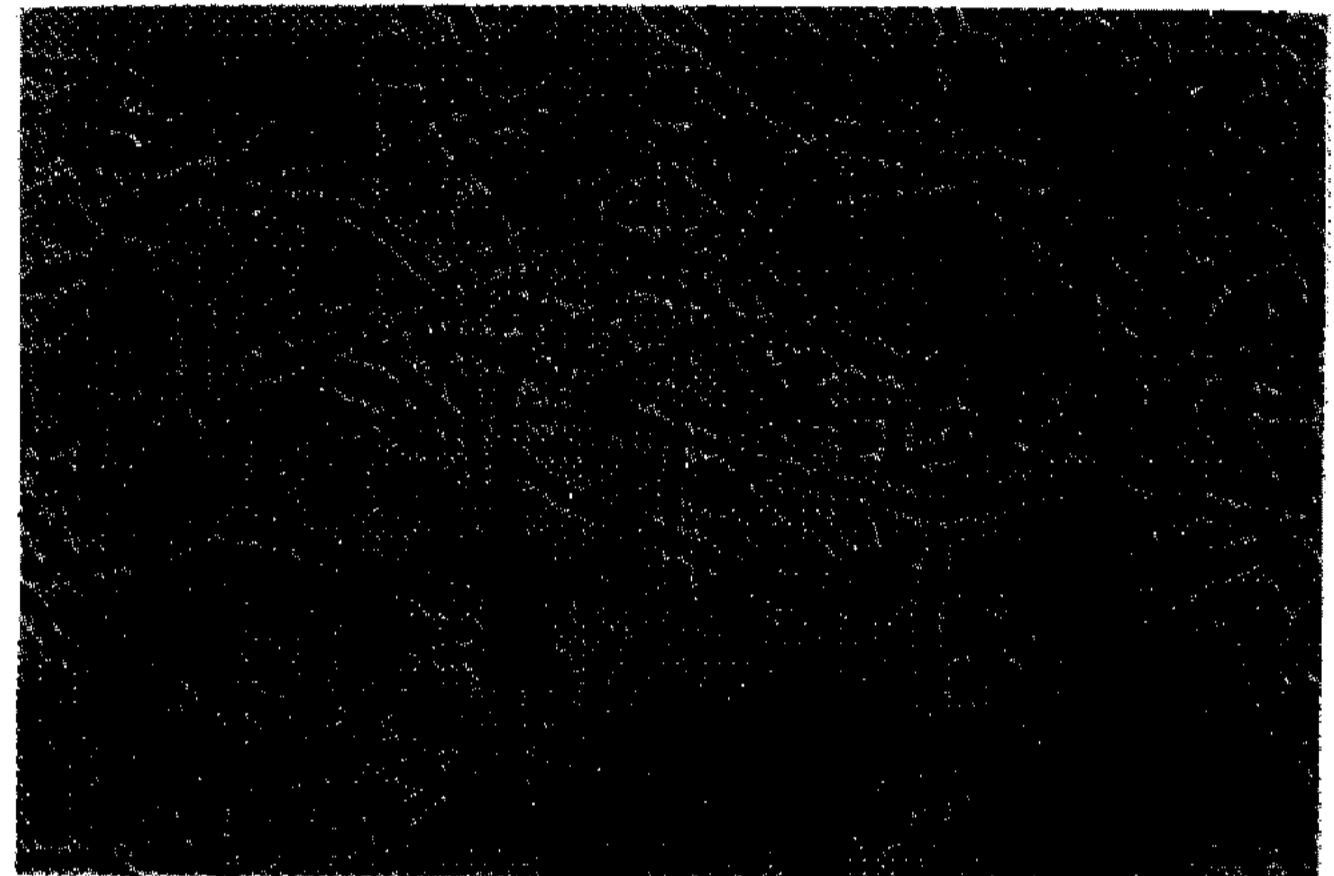
*C. albicans*의 dimorphic 생육 형태를 이용한 탐색 체계가 타당성이 있는지의 여부를 조사하기 위하여 현재 상업적으로 생산되고 있는 10여종의 항진균 항생 물질을 이용하여 4종류의 *Candida*와 2종류의 효모를 대상으로 항진균 spectrum을 조사하였다(Table 1). 대부분의 항진균 항생물질들은 효모 형태와 위상균사 형태의 평판 모두에서 항진균 활성을 나타낸 반면 griseofulvin은 *Candida* 균주의 효모 형태나 위상균사 형태의 평판 모두에서 항진균 활성을 나타내지 않아 좋은 대조를 이루었다. 이러한 결과로부터 virulence를 나타내는 위상균사 형태의 *C. albicans*에만 항진균 활성을 나타내는 항진균 물질을 탐색하면 새로운 항진균 활성 물질의 발견 가능성이 증대될 것으로 사료되었다.

### *Candida albicans*의 위상균사 형태에서만 항진균 활성을 나타내는 미생물의 탐색

*In vitro* 상에서 *C. albicans*의 virulence를 나타내는 위상균사 형태에서만 항진균 활성을 나타내는 항진균 활성 물질을 탐색하기 위하여 방선균 2800여종과 곰팡이 115종을 대상으로 항진균 활성물질을 탐색하고 그 결과를 Table 2에 나타내었다. 방선균 2800여종 중 효모 형태나 위상균사 형태 평판에서만 활성을 나타낸 균주는 각각 1.6과 4.9%인 반면 양쪽 평판 모두에서 활성을 나타낸 균주는 15%이었으며, 곰팡이



Yeast form



Pseudomycelium form

Fig. 1. Dimorphic growth pattern of *Candida albicans*.

115균주 중에서는 위상균사 형태의 평판에서 3.5%, 양쪽 평판 모두에서 1.7%의 빈도로 항진균 활성을 나타내었다. 이와 같이 항진균 활성을 나타낸 균주중 *C. albicans*의 위상균사형태에서만 강한 저해활성을 나타낸 방선균 1균주를 선별하고 균주의 동정과 구조결정을 행하였다.

### 선별한 방선균 균주의 동정

*C. albicans*의 위상균사형태에서만 선택적으로 항진균 활성을 나타내는 방선균 No.A393 균주를 동정하기 위하여 9종의 배지를 이용하여 28°C에서 3주 동안 배양한 후 배양학적 특징을 조사하고 그 결과를 Table 3에 나타내었다. 방선균 No.A393 균주는 peptone-yeast extract-iron agar에서 deep yellow brown의 가용성 색소를 생성한 반면 그 이외의 배지에서는 가용성 색소를 생산하지 않았다. 또한 대부분의 배지에서 생육이 풍부하였으며 peptone-yeast extract-iron agar를 제외한 나머지 배지에서 기균사를 형성하였고 기균사의 색상은 배지의 종류에 따라 약간의

**Table 1. Comparison of antifungal spectrum of commercial antibiotics against various yeast**

Antibiotics	Yeast form assay plate											Remarks
	Ampho- teri- cin B	Nysta- tin	Tricho- mycin	Pyrrol- nitrin	Pima- ricin	Griseo- fulvin	Cyclo- hexi- mide	Econa- zole	Fluco- nazole	Clotri- mazole	Ketoco- nazole	
<i>C. krusei</i> ATCC 6258	+	++	+++	'	++	'	+++	+	'	+	+	
<i>C. albicans</i> ATCC 10231	++	++++	++++	++	+	'	'	trace	trace	+++	trace	
<i>C. tropicalis</i> ATCC 13803	++	+++	+++	+	++	'	+	trace	trace	++	trace	
<i>C. lusitaniae</i> ATCC 42720	trace	++ (Not clear)	+	trace	trace	'	trace	'	'	'	'	
<i>C. neoformans</i> ATCC 36556	++	+++	+++	+	++	'	+++++	++	'	++	++	
<i>S. cerevisiae</i> NRRL Y-139	++	+++	+++	'	++	'	++++	trace	'	trace		

Antibiotics	Pseudomycelial form assay plate											Remarks
	Ampho- teri- cin B	Nysta- tin	Tricho- mycin	Pyrrol- nitrin	Pima- ricin	Griseo- fulvin	Cyclo- hexi- mide	Econa- zole	Fluco- nazole	Clotri- mazole	Ketoco- nazole	
<i>C. krusei</i> ATCC 6258	++++	+++	++++	'	+	'	+++++	++	'	++++	++++	
<i>C. albicans</i> ATCC 10231	++++	+++	++++	'	++	'	'	'	'	trace	'	
<i>C. tropicalis</i> ATCC 13803	++++	+++	++++	+	++	'	'	+++	++++	++++	++++	
<i>C. lusitaniae</i> ATCC 42720	++++	+++	+++	++	+	'	+++	++	+++ (Not clear)	++	++++	

Inhibition Zone: 10 mm < trace, 11~15 mm +, 16~20 mm ++, 21~25 mm +++, 26~30 mm +++++, 30 mm > +++++

차이를 나타내었다(Table 3).

방선균 No.A393 균주는 긴 사슬의 포자가 spiral 형태로 연결되었으며, 포자의 표면은 smooth 형태이고 포자의 크기는 0.7~1.0×0.5~0.6 μm이었다(Fig. 2). 세포벽 조성은 LL-diaminopimelic acid를 함유하였으며, 지방산 형태는 branched type(2c-type)이었고, menaquinone은 MK-9(H6, H8)이었다. 이 균주의 생리적인 특징은 생육온도 범위가 20~42°C 이고 최적 생육온도는 28°C 이었으며 전분가수분해반응과 melanin 형성은 모두 양성반응을 나타내었다. 또한 adenine, casein, hypoxanthin, L-tyrosine의 분해는 모두

양성반응을 나타낸 반면 xanthine의 분해는 음성반응을 나타내었으며 당이용성은 시험한 10여종의 당류 모두에서 양성반응을 나타내었다(Table 4). 이러한 결과를 종합해 볼 때 이 균주는 전형적인 *Streptomyces* 특성을 나타내어 방선균 No.A393 균주는 *Streptomyces* sp.로 동정하였다.

**방선균 No.A393 균주가 생산하는 항진균 활성물질의 구조결정**

*Streptomyces* sp. A393 균주가 생산하는 화합물은 224, 231 nm에서 강한 UV 흡수파장을 나타내어 CO

**Table 2. Incidence of microorganisms with preferential activity against the mycelial phase of *Candida albicans***

Clear Zone (mm)	Division	No. of Strains					
		Actinomycetes (2807 Strains)			Fungi (115 Strains)		
		Normal <sup>a</sup> <i>Candida</i>	Modified <sup>b</sup> <i>Candida</i>	Both <sup>c</sup> activity	Normal <i>Candida</i>	Modified <i>Candida</i>	Both activity
<10		41	77	112	—	—	—
10~15		2	39	141	—	1	—
16~20		2	15	76	—	3	—
21~25		—	5	77	—	—	—
26~30		—	1	23	—	—	2
31~35		—	—	1	—	—	—
Total		45	137	430	—	4	2

<sup>a</sup>Yeast form plate, <sup>b</sup>Pseudomycelial form plate, <sup>c</sup>Both activities against yeast and pseudomycelial form plate

**Table 3. Cultural characteristics of Strain No.A393**

Media	Aerial mycelium color	Reverse side color	Soluble pigment	Growth
Yeast ext.- Malt ext. agar (ISP-2)	pk. Gray(10)*	d. OY(72)	Absent	Abundant
Oatmeal agar (ISP-3)	l. Gray(264)	gy. Y(90)	Absent	Abundant
Inorganic salts- Starch agar (ISP-4)	l. Gray(264) & med. Gray(265)	y. Gray(93)	Absent	Abundant
Glycerol-asparagine (ISP-5)	pk. White(9)	d. OY(72)	Absent	Abundant
Peptone-yeast extract-iron agar (ISP-6)	Absent	deep y. Br(75)	deep y Br(75)	Poor
Tyrosine agar (ISP-7)	l. Gray(264)	d. y Br(78)	Absent	Abundant
Nutrient agar	Sparse:White(263)	m. Y(87)	Absent	Poor:flat
Bennet agar	pk. Gray(10)	d. OY(72) & s.y Br(74)	Absent	Abundant
Czapek's agar	y. White(92)	p.Y(89) & gy. Y(90)	Absent	Moderate

\*Color and number in parenthesis follow the color standard in K.L. Kelly and D.B. Judd: ISCC-NBS Color-Name Charts illustrated with centroid colors U.S. Dept. of Comm. Suppl. to cir. 533, Washington, D.C., 1976.

그룹과 올레핀이 연결되어 있음을 알 수 있었으며, FAB-MS 측정결과 분자량이 821, 791, 805 및 775에서 [M+H] ion peak를 확인하였다. NMR 분석은 <sup>1</sup>H-NMR, <sup>1</sup>H-COSY 및 Heterocopy를 이용하여 이

화합물의 기본 골격을 확인한 후 NOE와 Tocsy를 통하여 3차원 구조를 규명하였다.

먼저 <sup>1</sup>H-NMR과 <sup>13</sup>C-NMR에서 11가지의 CH<sub>3</sub>, 하나의 COO(165.1 ppm)와 2개의 CO(220.2, 219.8) 및

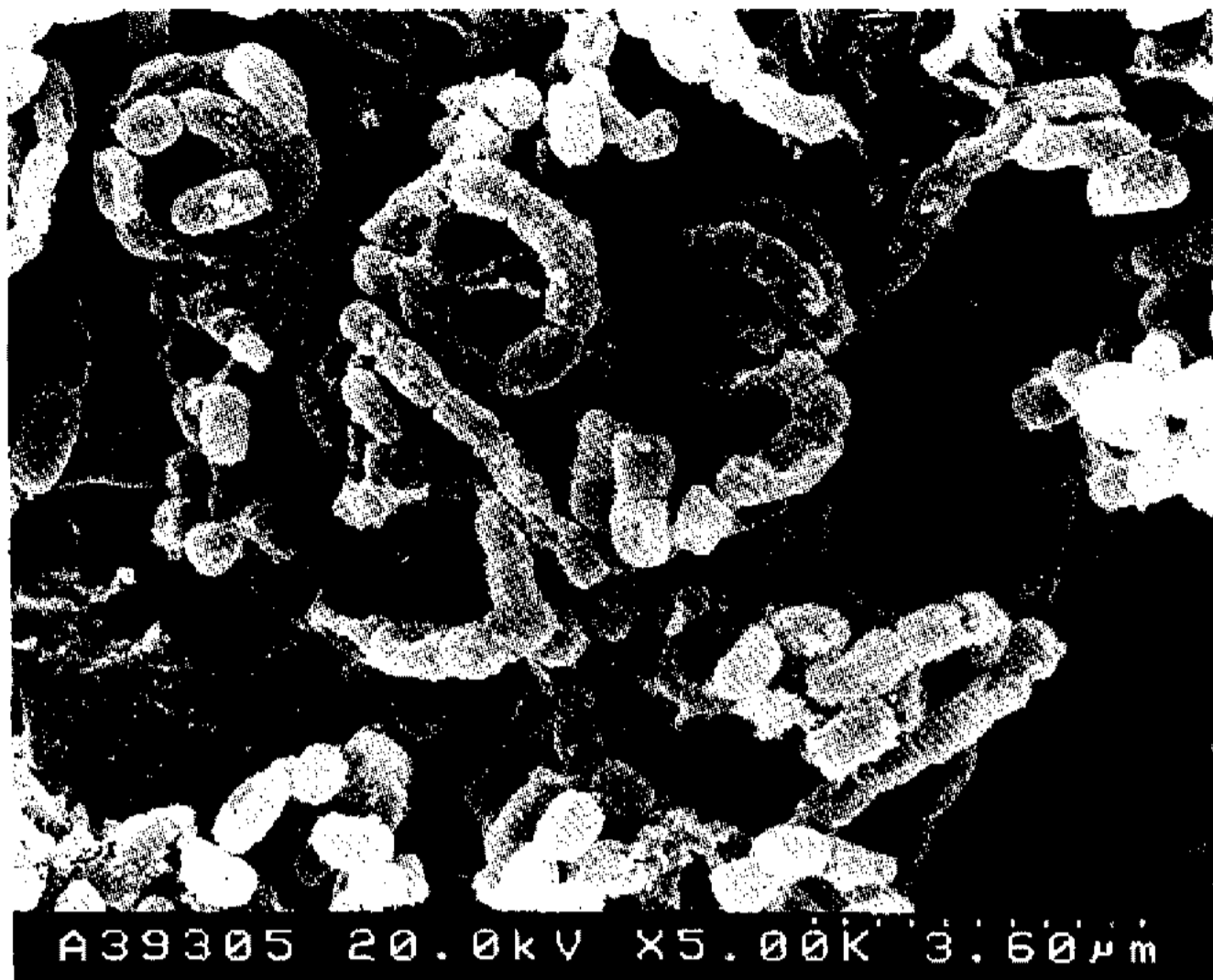
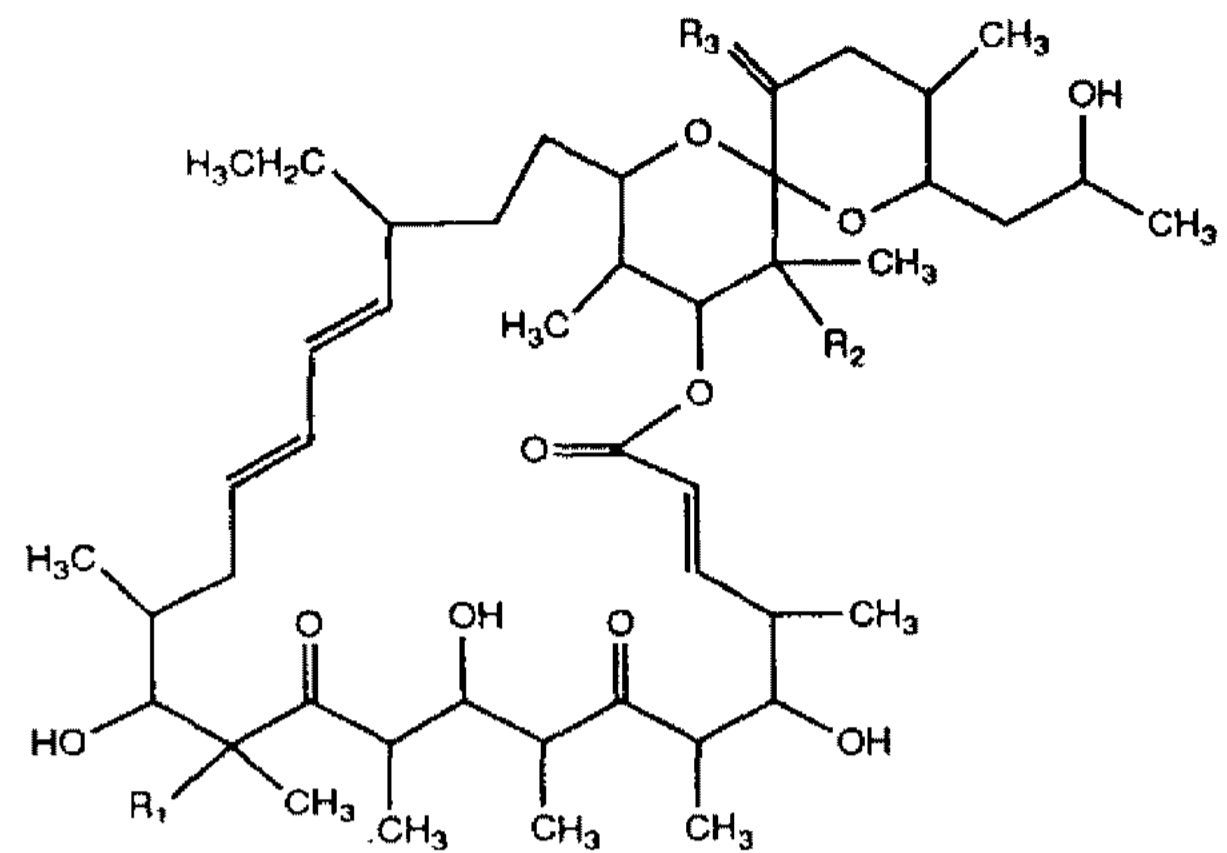


Fig. 2. Scanning electron microphotography of strain No.A393.

Table 4. Physiological characteristics of strain No.A 393

Starch hydrolysis	+
Melanin formation	+
NaCl tolerance (%)	0~7
Temperature range (°C)	20~42
Optimum (°C)	28
Decomposition	
Adenine	+
Casein	+
Hypoxanthin	+
L-tyrosine	+
Xanthin	-
Utilization	
Arabinose	+
Fructose	+
Galactose	+
Glucose	+
Inositol	+
Mannitol	+
Raffinose	+
Rhamnose	+
Sucrose	+
Xylose	+

1개의 ketal group(99.18)를 확인하였고, <sup>13</sup>C-NMR (DEPT)을 이용하여 11가지의 CH<sub>3</sub>, 6가지의 CH<sub>2</sub>, 23가지의 CH, 2개의 quarternary 탄소를 규명하였다. 또한 <sup>1</sup>H-COSY와 Heterocosy를 이용하여 diene과 α, β-unsaturated ester group 들을 확인하였으며, Tocsy와 NOESY 등을 이용하여 구조를 결정한 결과 A 393-4은 oligomycin A로 확인되었다(20).



Oligomycins	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
Oligomycin A	OH	H	H <sub>2</sub>
Oligomycin B	OH	H	O
Oligomycin C	H	H	H <sub>2</sub>
Oligomycin E	OH	OH	O

Fig. 3. Structure of oligomycin derivation isolated from *Streptomyces* sp. A393.

A393-2, 3 및 5화합물의 구조는 A393-4 화합물과 비교하여 구조를 결정하였는데, A393-2 화합물의 경우 C-12의 H가 OH 그룹으로 치환되어 있었고 A393-3의 <sup>13</sup>C-NMR에서는 3가지의 CO가 존재함을 나타내었으며 C-28의 CH<sub>2</sub>가 CO로 치환된 것을 각종 NMR 실험을 통하여 확인하였다(Data 생략).

이러한 각종 분석자료를 토대로 다음과 같이 A393-2,3,4 및 5화합물의 구조를 결정한 결과 이 화합물들은 각각 oligomycin E, B, A 및 C로 확인되었으며 그 구조와 물리 화학적 성질을 Fig. 3과 Table 5에 나타내었다.

**항진균 활성물질 A393 화합물의 in vitro 활성**

*Streptomyces* sp. A393 균주로부터 분리 정제한 화합물들을 대상으로 항진균 활성을 조사하기 위하여 dimorphic 현상을 나타내는 *Candida* 속 4종과 *Cryptococcus* 속 및 *Saccharomyces* 속 각 1종을 대상으로 효모 형태와 위상균사 형태의 평판을 이용하여 MIC를 측정하고 그 결과를 Table 6에 나타내었다. A393-2,3,4 화합물들은 효모 형태의 평판에서는 *Cryptococcus* 속을 제외하고는 항진균 활성을 나타내지 않았으나 위상균사 형태의 평판에서는 항진균 활성을 나타내었다. 특히 항진균 활성이 없다고 보고된 oligomycin E(A 393-2) 화합물도 위상균사 형태의 평판에서 6.25~25 μm/의 항진균 활성을 나타내어 종전의 보고(21)와 차이점을 나타내었다.

**Table 5. Physico-chemical properties of the compounds isolated from *Streptomyces* sp. A393**

	A393-2	A393-3	A393-4	A393-5
mp (°C)	150~151	160~161	198~201	120~122
Mol.Form.	C <sub>45</sub> H <sub>74</sub> O <sub>11</sub>	C <sub>45</sub> H <sub>72</sub> O <sub>12</sub>	C <sub>45</sub> H <sub>74</sub> O <sub>10</sub>	C <sub>45</sub> H <sub>72</sub> O <sub>13</sub>
FAB-MS	791 (M+H)	805 (M+H)	775 (M+H)	821 (M+H)
UV (nm) in MeOH	242, 232, 225	242, 233, 224	239, 231, 223	240, 232, 224
IR (cm <sup>-1</sup> )	220	218	219	219
Identified	3440~3500	3445~3500	3495	3456
	1700, 1638	1690, 1640	1700, 1640	1703, 1644
	Oligomycin E	Oligomycin B	Oligomycin A	Oligomycin C

**Table 6. The *in vitro* antifungal activity of the compound A393 derivatives against various yeast**

(Unit: mcg/ml)

Test organisms	Compounds	A393-2		A393-3		A393-4	
		Normal	Modified	Normal	Modified	Normal	Modified
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231		100>	25	100>	50	100>	6.25
<i>Candida lusitanae</i> ATCC 42720		100>	6.25	100>	50	100>	6.25
<i>Candida krusei</i> ATCC 6258		100>	25	100>	50	100>	12.5
<i>Candida tropicalis</i> ATCC 13803		100>	25	100>	100	100>	6.25
<i>Cryptococcus neoformans</i> ATCC 36556		100>	ND	50	ND	50	ND
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> NRRL Y-139		100>	ND	100>	ND	100>	ND

\* ND: Not determined

## 요 약

습니다.

*Candida albicans*의 dimorphic 현상을 이용하여 *C. albicans*의 위상균사 형태에서만 항진균 활성을 나타내는 물질을 탐색하고 개발하기 위하여 토양으로부터 분리한 약 2,900여종의 미생물을 대상으로 항진균 활성을 조사하여, *C. albicans*의 위상균사 형태에서만 항진균 활성을 나타내는 한 균주를 선별하고 *Streptomyces* sp. A393으로 동정하였다.

*Streptomyces* sp. A393 균주가 생산하는 화합물의 분리와 정제는 XAD-7, silica gel, preparative TLC 및 HPLC로 행하였으며 분자량은 774, 790, 804, 820이었다. 이 화합물은 macrolide 항생물질인 oligomycin A, B, C, E와 동일한 구조를 나타내었으나 항진균 활성을 나타내지 않는 것으로 보고된 oligomycin E는 위상균사 형태의 평판에서 항진균 활성(6~25 µg/ml)을 나타내었다.

## 감사의 글

본 연구에 사용된 균주의 동정시 많은 도움을 주신 박용하박사께 감사를 드립니다. 본 연구는 과학기술처에서 시행한 선도기술개발사업에 의하여 수행되었

## 참고문헌

1. Armstrong, D. 1989. Problems in management of opportunistic fungal infections. *Rev. Infec. Dis.* **11** (7): S1591.
2. Greene, S. 1990. *Treatment of fungal infections in the human immunodeficiency virus-infected individual*, Pp. 237-246. In Jacobs PH, Nall, L. (eds), *Antifungal Drug Therapy*, Marcel Dekker, New York.
3. 田中晴雄. 1987. 抗真菌 抗微生物의 screening, Pp. 16-24. In 大野阿三と 大村智(eds), *抗生物質研究の最先端*, 東京化學同人, 東京.
4. Tanaka, Y. 1992. *Antifungal agents*, Pp. 30-31. In Omura, S. (ed.), *The Search for Bioactive Compounds from Microorganisms*, Springer-Verlag, New York.
5. Taschdjian, C.L. and P.J. Kozinn. 1957. Laboratory and clinical studies on candidiasis in the newborn infant. *J. Pediatr.* **50**: 426-433.
6. Banno, Y., Y. Yamada, and Y. Nozawa. 1985. Secreted phospholipases of the dimorphic fungus, *Candida albicans*; Separation of three enzymes and some biological properties. *Sabourandia. J.*

- Med. Vet. Mycol.* **23**: 47-54.
7. Odds, F.C. 1985. *Candida albicans* proteinase as a virulence factor in the pathogenesis of *Candida* infections. *Zentralbl. Bakteriol. Mikrobiol. Hyg. Abt.* **260**: 539.
  8. Sobel, J.D., G. Muller, and H.R. Buckley. 1984. Critical role of germ tube formation in the pathogenesis of candidal vaginitis. *Infect. Immun.* **44**: 576-580.
  9. Kuster, E. and S.T. Williams. 1964. Selection of media for isolation of *Streptomyces*. *Nature* **202**: 928-929.
  10. Hayakawa, M. and H. Nonomura. 1987. Humic acid-Vitamine agar, a new medium for the selective isolation of soil actinomycetes. *J. Ferment. Technol.* **65**: 501-509.
  11. Hayakawa, M. and H. Nonomura. 1987. Efficacy of artificial humic acid as a selective nutrient in HV agar used for the isolation actinomycetes. *J. Ferm. Technol.* **65**: 609-616.
  12. Little, G.N. and Gordon, M.A. 1967. Survival of fungus cultures maintained under mineral oil for twelve years. *Mycologia* **59**: 733-736.
  13. Williams, S.T., Sharpe, M.E. and Holt, J.G. 1989. *Bergey's manual of Systematic Bacteriology*, Vol. 4, Pp. 2451-2492. Williams and Wilkins Co., Baltimore.
  14. 日本放線菌研究会編. 1985. 放線菌の 同定実験法. Pp. 35-87. 東京.
  15. Dietz, A. and Thayer D.W. 1980. Actinomycetes Taxonomy. SIM special publication No. 6. Society for Industrial Microbiology.
  16. Rose, M.E. and Johnstone, R.A.W. 1982. *Mass spectrometry for chemists and biochemists*. Pp. 137-267. Cambridge University Press, New York.
  17. Sanders, J.K.M. and Hunter, B.K. 1993. *Modern NMR Spectroscopy*. Pp. 97-300. Oxford University Press, New York.
  18. Kessler, H., M. Gehrke, and C. Griesinger. 1988. *Angew. Chem. Intl. Edn. Engl.* **27**: 490-535.
  19. McGinnis, M.R. and Rinaldi, M.G. 1986. *Antifungal drugs: Mechanisms of action, drug resistance, susceptibility testing, and assays of activity in biological fluids*. Pp. 243-260. In Lorian, V. (ed.), *Antibiotics in laboratory medicine*, Williams & Wilkins, Baltimore.
  20. Carter, G.T. 1986. Structure determination of oligomycins A and C. *J. Org. Chem.* **22**(51): 4264-4271.
  21. Kobayashi, K., C. Nishino, J. Ohya, S. Sato, T. Mikawa, Y. Shiobara, M. Kodama, and N. Nishimoto. 1987. Oligomycin E, a new antitumor antibiotic produced by *Streptomyces* sp. MCI-2225. *J. Antibiot.* **40**(7): 1053-1057.

(Received 8 November 1994)