

총 설(I)

Myxobacteria의 군집생활, 자실체 형성 및 생리활성물질의 생산

조 경 연
호서대학교

믹소박테리아(Myxobacteria)는 단세포생물인 박테리아임에도 불구하고 다른 박테리아에서는 찾아 볼 수 없는 군집생활을 영위하면서, 조직적인 다세포 구조물, 즉 수십만 마리의 박테리아가 모여 이루어진 자실체(fruiting body)를 형성하는 특이한 생활사를 보인다. 이러한 군집생활과 다세포 자실체 형성은 박테리아 간의 복잡한 신호전달을 수반하는데, 이러한 이유로 인해 믹소박테리아는 박테리아의 발달과 세포 사이의 신호전달 연구를 위한 대표적 재료로 사용되고 있다. 이에 더해 믹소박테리아는 그 생활 특성상 여러 가수분해효소들과 이차대사산물들을 분비하는데, 이들 중 많은 물질들이 다양한 구조의 신물질들이면서 생리활성이 뛰어나다는 사실들로 인해 산업적으로도 관심이 많은 박테리아이다.

믹소박테리아(myxoabcteria)란?

믹소박테리아는 그람음성 토양박테리아로 두께는 0.6~1.2 μm , 길이는 대략 3~15 μm 인 막대기 모양의 간균이다. 이 박테리아는 절대호기성균으로 모두 12속, 40종이 알려져 있으며, Proteobacteria δ 그룹에 속한다. 믹소박테리아는 활주운동에 의해 이동하는 관계로 집락이 고체 표면에 얇은 막처럼 넓게 펼쳐져 있는 모습이며, 영양분이 결핍된 상황이 되면 수십만 마리의 박테리아가 모여 자실체를 형성하는데, 각각의 박테리

아는 그 안에서 구형 또는 타원형의 포자로 변형된다(그림 1). 믹소박테리아는 박테리아로서는 가장 큰 유전체를 가지고 있는 것으로 알려져 있는데, 대략 9,500~10,000 kbp로 대장균의 두 배가 넘는 크기이다. 믹소박테리아에 대한 자세한 사항은 여러 review에서 찾아볼 수 있다[1-9].

믹소박테리아의 생활사

믹소박테리아는 그 생활사에서 다른 박테리아와는 전혀 구별되는 두 가지 특성을 보이는데, (i) 군집생활과 (ii) 조직적인 다세포 자실체의 형성(fruiting body formation)이 그 것이다. 믹소박테리아는 토양, 초식동물의 변, 썩은 식물체나 나무 껍질의 표면 등에서 서식하는데, 주위의 유기물질을 분해 이용해서 자라거나, 다른 미생물들을 잡아먹음으로서 생활한다. 이들은 수십만 마리에서 수억 마리 이상씩 군집을 이루어 살면서 활주운동(gliding motility)에 의해 함께 이리 저리로 먹이를 찾아 이동하는데, 주변에 먹이가 많은 경우에는 여러 가수분해효소, 항생물질들을 세포 밖으로 배출함으로써 이들 영양분을 분해 이용한다. 하지만 이러한 영양분이 더 이상 이용가능하지 않거나, 주변환경이 나빠지면 수십만 마리씩 군집을 이룬 박테리아들이 한 점으로 모여 흡사 버섯과 같은 모양의 자실체구조물을 형성하고, 각각의 박테리아 세포들은 이 자실체구조물 안

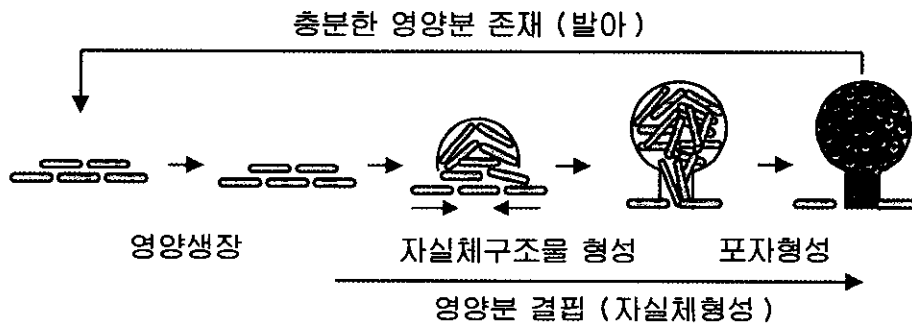


그림 1. 믹소박테리아의 생활사. 믹소박테리아는 영양분이 충분하면 운동성이 있는 간균 형태로 자라다가, 영양분이 없어지면 수십만 마리의 박테리아들이 모여 먼저 자실체구조물을 형성하고, 각각의 박테리아들은 이 구조물 안에서 운동성이 없는 구형 또는 타원형의 포자로 변형된다.

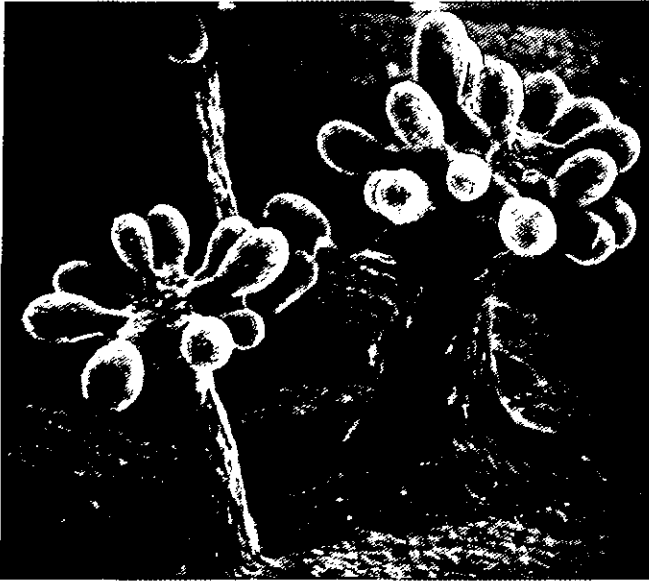


그림 2. 막소박테리아의 한 종류인 *Chondromyces crocatus*. 수십만 마리의 박테리아가 모여서 자실체구조물을 만들고 각 박테리아는 이 자실체구조물 안에서 포자로 변형되었다.

에서 구형 또는 타원형의 포자(myxospore)로 변형된다(그림 1). 수십만 마리의 박테리아가 조직적으로 뭉쳐서 이루어진 이들 자실체의 모양은 막소박테리아의 종류에 따라 구형, 반구형, 여러 종류의 버섯모양, 나무모양 등 아주 다양한데(그림 2), 이러한 조직적인 자실체의 형성은 원핵생물 안의 다른 박테리아에서는 전혀 찾아볼 수 없고, 진핵생물인 *Dictyostellium*의 생활사에서 그 유사성을 발견할 수 있다. 자실체 내의 포자들은 다시 영양분이 풍부한 상황이 되면 일시에 발아하게 되는데, 그 결과로 발아된 박테리아들은 곧바로 수십만 마리의 집단을 형성하여 군집에 의한 생활을 계속하게 된다(그림 1).

막소박테리아의 운동성

막소박테리아는 고체의 표면에서 기어다니는 활주운동을 하는데, 이 결과로 막소박테리아의 집락은 얇은 박테리아의 막이 고체 표면에 넓게 퍼진 특유의 모습을 보인다. 막소박테리아는 두 가지의 운동성을 지니고 있는데, 하나는 각각의 박테리아가 다른 박테리아와 떨어져 있는 상태에서 보이는 개별운동성(adventurous(A)-motility)이고, 다른 하나는 많은 수의 박테리아들이 군집 안에 있을 때 보이는 집단운동성(social(S)-motility)이다[10]. 이 두 운동성은 유전적으로 서로 분리될 수 있는데, 개별운동성이 망가진 돌연변이균주는 개별적으로 독립해서 움직이는 경우가 없고, 반드시 군집으로만 뭉쳐서 움직이며, 집단운동성이 망가진 돌연변이균주는 더 이상 군집으로 뭉쳐서 이동하지 않고 각각 흩어져서 개별적으로 움직이는 모습을 보여준다. 이들 운동성에 대한 기작은 아직까지 밝혀져 있지 않

생물산업

은데, 집단운동성의 경우에는 선모(pili)를 필요로 하며 *Pseudomonas*의 twitching motility와 유사한 것으로 알려져 있다[11]. 비록 막소박테리아가 개별운동을 할 수 있는 능력이 있기는 하지만 대부분의 박테리아는 항상 군집 안에 머무르며, 군집의 경계에서 소수의 박테리아가 잠시 군집을 떠난다 하더라도 곧바로 돌아온다. 따라서, 모든 박테리아는 항상 군집으로 존재하며 함께 행동한다.

막소박테리아의 운동은 다른 박테리아에서와 같이 신호전달체계(signal transduction system)에 의해 조절되는데, Dif 신호전달체계는 집단운동성을 조절하며[12], Frz 신호전달체계는 개별운동성과 집단운동성 모두의 운동방향성을 조절하는 것으로 알려져 있다[13,14]. 정상적인 막소박테리아는 주변에 영양분이 있으면 이 영양분이 있는 방향으로 이동하고, 주변에 유기용매와 같은 독성물질이 존재하면 이로부터는 멀어지는 방향으로 피해 달아난다. 하지만, Frz 체계가 망가진 돌연변이 균주들은 더 이상 이러한 주화성(chemotaxis)반응을 보이지 않는다. 자실체를 형성하기 위해서는 먼저 수십만 마리의 박테리아가 한 점으로 모여 자실체구조물을 만들어야 하므로 당연히 이들 운동성과 운동방향을 조절하는 신호전달체계들은 자실체 형성시 없어서는 안될 아주 중요한 역할을 수행한다.

군집행동과 신호전달

앞에서 언급했듯이 막소박테리아는 수많은 박테리아들이 모여서 함께 생활하는 군집생활을 한다. 군집의 단위는 수십 마리로부터 시작하여 수억 마리 이상이 되기도 하는데, 개체의 박테리아는 항상 이 군집에 속해있으며, 정상적인 상황에서는 이 군집을 떠나는 일이 없다. 따라서, 먹이를 찾아 이동할 때도 항상 군집으로 함께 이동하며, 먹이의 분해 흡수도 함께 한다. 실제 막소박테리아는 세포수가 적을 때보다도 세포수가 많을 때 더 빠른 속도로 성장한다. 또, 포자의 형성도 함께 함으로써 다세포자실체를 형성하는데, 한 자실체 안의 포자들은 발아시 동시에 발아함으로써 또다시 군집을 형성하게 된다. 관찰에 의하면, 각개로 분리된 포자들은 자실체로 뭉쳐있는 포자들에 비해 발아 효율이 훨씬 낮음을 보인다. 개개 막소박테리아의 운동은 다른 막소박테리아들에 의해 영향을 받는데, 집단운동성의 경우에는 직접 또는 선모를 통한 세포간의 접촉이 필요하며, 개별운동성의 경우에는 이러한 직접적 접촉 없이도 근접한 영역에서 확산되는 물질에 의해 영향을 받는 것으로 보여진다[15]. 따라서, 군집의 경계에서 몇 마리의 박테리아가 잠시 떠난다 하더라도 곧바로 군집으로 돌아오곤 한다. 막소박테리아가 이렇게 군집을 유지하여 생활하는 이유는 다분히 적으로부터의 보호와 영양분 섭취를 위한 것으로 보여진다. 즉, 박테리아가 개별적으로 생활할 경우에는 각각의 박테리아가 내어놓는 가수분해효소와 항생물질들이 큰 효과를 발하지 못

하지만, 박테리아가 군집으로 존재할 경우 군집 주변에 이들이 내어놓는 가수분해효소 및 항생물질의 농도가 높아져 군집에 접근하는 다른 미생물들을 죽이거나 아니면 주변에 존재하는 유기물질을 쉽게 녹여 그 영양분을 섭취할 수 있기 때문으로 판단된다.

믹소박테리아의 군집행동 중 가장 흥미로운 것은 자실체형성 초기에 보이는 군집 전체의 물결운동(rippling)이다. 이 물결운동은 군집 내의 전체 박테리아들이 흡사 물결의 파장이 퍼져나가는 것처럼 집단적으로 함께 움직이는 현상인데, 세포벽 성분인 murein 조각의 첨가에 의해 인위적으로 유도될 수도 있다[16]. 하지만, 실제 박테리아의 군집 내에서 무엇이 이를 유도하는지, 그 기작은 어떤지, 또 어떤 목적으로 이러한 현상을 보이는지 전혀 알려져 있지 않고 있다. 신호물질에 의한 신호전달은 자실체 형성시 특별히 많이 이루어지리라 예상되는데, 돌연변이균주를 이용한 유전학적 실험결과에 의하면 므소박테리아의 하나인 *Myxococcus xanthus*의 자실체 형성에는 최소한 다섯 종류의 신호전달(A-E signals)이 필요한 것으로 나타났다[17,18]. 하지만 이들 신호전달에는 이미 존재하리라고 예상되는 자실체 형성 지점을 알리는 신호, 포자형성 시작을 알리는 신호 등이 포함되어 있지 않기 때문에 실제 *M. xanthus*의 자실체 형성에는 더 많은 수의 신호전달이 관여할 것으로 보여진다.

다세포 자실체(fruiting body)의 형성

믹소박테리아는 포자를 형성하는 다른 박테리아와는 달리 운동성을 갖는 수십만 마리의 박테리아가 한 점으로 모여들어 먼저 자실체구조물을 만들고, 이 자실체구조물 안에서 각각의 박테리아는 포자로 변형된다. 포자는 고온, 저온, 건조, 빛 등과 같은 여러 열악한 환경에 저항성이 있는데, 물 속에 존재할 경우 60°C의 온도에서는 수십 분 동안 견디며, 건조 상태에서는 100°C 이상의 온도에서도 살아남는다. 자실체형성을 시작하기 위해서는 적어도 세 가지 조건이 동시에 모두 충족되어야 하는데, 그 조건들은 (i) 박테리아들이 붙을 수 있는 고체의 표면, (ii) 어느 정도 이상의 박테리아 밀도, 그리고 (iii) 이용 가능한 영양분의 결핍이 그 것이다. 따라서, 박테리아의 수가 충분하다해도 주위에 영양분이 많으면 자실체를 형성하지 않으며, 또 영양분이 결핍되었다 하더라도 물 속에 박테리아들이 떠있는 상태라면 자실체를 형성하지 않는다. 하지만 물 속이라 하더라도 박테리아들이 부착할 고체 표면이 주어지고, 수면 깊이를 아주 얇게 유지시켜주면 자실체형성을 유도할 수 있다. 므소박테리아의 영양분 결핍과 자실체형성 시작은 [p]ppGpp의 세포 내 농도 변화를 통해 서로 연관되어 있어서, 대장균의 *relA* 유전자를 므소박테리아 내에서 발현시켜 세포 내 [p]ppGpp의 농도를 높여줄 경우, 자실체형성에 관련된 유전자

들이 발현되고, 자실체형성의 초기상태가 유도된다고 알려져 있다[19]. 자실체형성 시작에 필요한 박테리아의 밀도측정은 *M. xanthus*의 경우 A-signal에 의해 이루어진다고 보고되었는데, A-signal은 여러 아미노산의 혼합체로 이들의 세포 외 농도는 박테리아의 밀도에 직접 비례한다[20]. 또한, 자실체형성을 시작하기에는 너무 낮은 농도의 박테리아들에 A-factor 아미노산들 첨가해줄 경우 자실체 형성에 관여하는 유전자의 발현을 유도한다. A-signal의 생산분비와 신호로의 인식에는 여러 신호전달체계가 관여되어 있다.

자실체형성 시작을 위한 조건이 충족되면 박테리아 군락은 회전을 하면서 한 점으로 모여드는데, 이때 운동방향성을 결정하는 Dif와 Frz 신호전달체계가 중요한 역할을 수행한다. 따라서 Dif 체계가 망가지면 처음부터 자실체형성을 시작하지 못하며, Frz 체계가 망가지면 박테리아들이 모여야할 지점을 찾지 못해 집단으로 헤매다가 흡사 머리카락이 헝클러진 형상의 박테리아 집락을 만든다[21]. 자실체의 모양은 므소박테리아의 종류에 따라 반구형, 구형, 다양한 버섯 모양, 나무 모양 등 다양한데, 아직까지는 어떤 유전자들이 이러한 자실체의 모양을 결정하는지 알려져 있지 않다. 대부분의 실험실에서 실험재료로 사용되고 있는 *M. xanthus*의 경우에는 반구형의 단순한 자실체를 만들고 그 안에 구형의 포자를 가득 채운다.

자실체의 형성은 크게 두 과정으로 나누어지는데, 수십만 마리의 박테리아 집단이 한 점으로 모여 자실체구조물을 형성하는 구조물형성(aggregation)과정과 이 자실체구조물 안에서 각각의 박테리아가 포자로 변형되는 포자형성(sporulation)과정이 그 것이다[22]. *M. xanthus*의 경우 C-signal이 이 두 과정을 연결하는 부위에서 중요한 역할을 수행하는 것으로 보여진다. C-signal은 자실체 형성과정 중 농도가 증가하는데, 이러한 농도변화를 통해 자실체구조물 형성과 포자형성 두 과정을 순서대로 조절하는 것으로 주장되어졌다. 이 주장에 의하면 자실체 형성 초기에는 낮은 농도의 C-signal이 자실체구조물 형성을 위한 박테리아 운동성을 조절하고, 자실체형성 후기에는 높은 농도의 C-signal이 포자형성을 유도한다는 것이다[23]. C-signal을 만들지 못하는 돌연변이균주는 자실체구조물 형성과 포자형성 두 과정에 모두 실패하며, C-signal 물질이라고 주장되는 CsgA 단백질을 운동성이 없는 *mgl* 돌연변이 균주에 넣어줄 경우 자실체구조물 형성이 없이도 포자형성을 유도되는 현상을 보인다. 또한, 유전자조작을 통해 CsgA를 많이 생산하는 균주를 만들 경우, 포자형성이 자실체구조물 형성과 동시에 이루어짐으로 인해서 포자가 자실체구조물 밖에서 만들어지는 등 자실체구조물 형성과정과 포자형성과정에 이상이 온다.

정상적인 조건에서 므소박테리아는 자실체구조물 내에서만 포자로 변형되고, 자실체구조물 밖에서는 포자로 변형되지 않는다. 포자는 운동성이 없기 때문에 이러한 사실은 정상적인

믹소박테리아가 자실체 구조물형성이 완료되기까지 포자형성을 억제하는 기작을 가지고 있음을 나타낸다. 유전적 결과에 의하면 EspA 신호전달체제가 이러한 역할을 수행하는 것으로 나타났다[24]. 이 결과를 기반으로 세워진 모델에 의하면, histidine protein kinase인 EspA가 자실체구조물 형성시 포자형성을 억제하고 있다가, 자실체구조물이 완성된 후에는 막단백질인 EspB에 의해 그 저해 활성이 방해받게 되고, 결국에는 자실체구조물 안에서 포자형성이 시작되게 된다는 것이다. 실제, *espA* 유전자가 삭제된 돌연변이의 경우 포자형성이 억제되지 않은 까닭으로 인해 자실체 형성이 없이도 포자형성이 일찍 시작되었다.

생리활성물질의 분비

믹소박테리아는 그 생태가 Actinomycetes 그리고 Bacillus와 유사하다. 이들은 우선 같은 토양미생물로 비슷한 환경에서 생활하는데, 위에서 살펴본 바와 같이 여러 가수분해효소, 항생물질 등을 분비하여 주위의 다른 생물 또는 유기물을 분해 섭취해서 살아간다. 이들은 또 공통적으로 영양세포가 포자로 변형되는 발달과정을 가지고 있다. 이에 더해, 믹소박테리아는 신호전달을 통한 군집생활과 다세포 자실체 형성이라는 독특한 생활사를 보여준다. 따라서 믹소박테리아가 Actinomycetes, Bacillus와 같이 여러 생리활성물질을 분비하리라는 것은 쉽게 예상할 수 있는 사실이다. 지난 수십 년 동안 전세계 곳곳으로부터 야생 믹소박테리아들을 분리 수집하여온 독일의 Hans Reichenbach 실험실은 이들 야생균주로부터 생리활성이 있는 수백 종의 신물질들을 분리하여 왔는데, 이들 물질들은 항박테리아, 항곰팡이, 항암 등 그 효능 범위가 다양하며, 그 기본구조도 50종류 이상이 되는 것으로 나타났다[25,26]. 이들 중, 전자전달계 저해물질인 myxothiazol, stigmatellin, 그리고 myxalamid 등은 여러 다른 종류의 *Stigmatella aurantiaca*에 의해 생산되며, microtubule을 안정화시킴으로서 항암효과를 보이는 epothilone은 *Sorangium cellulosum*에 의해, 그리고 actin cytoskeleton을 교란시킴으로서 항암효과를 보이는 chondramide는 *Chondromyces crocatus*에 의해 생산된다. 이 중에서 가장 잘 알려진 물질은 epothilone으로 효능이 Taxol과 필적하면서도 Taxol에 이미 저항성이 있는 암세포에도 항암효과가 있는 것으로 알려져 많은 관심의 대상이 되고 있다 [27,28].

Epothilone, myxothiazol 등은 polyketide라 불리는 물질로, 믹소박테리아는 이들을 포함한 다양한 종류의 polyketide를 생산하는데, 이들 물질들의 합성에 관여하는 유전자들이 전체 유전체의 약 10%나 차지하는 것으로 알려져 있다. polyketide는 박테리아, 곰팡이, 식물 등이 생산하는 이차대사산물로 그 종류와 효능이 아주 다양하다[29]. polyketide합성 생물산업

은 지방산합성과 유사하게 module 방식으로 작용하는 여러 효소들이 연속적으로 작용함으로써 이루어진다. 따라서, 각 단계에서 작용하는 이들 효소들을 유전자조작을 통해 인위적으로 변형시키면 여러 새로운 polyketide 유도체의 창출도 가능하게 되는데, 현재 이를 위한 기반 작업으로 epothilone을 포함한 여러 polyketide 합성에 관여하는 유전자들을 믹소박테리아로부터 클로닝하였다[30,31]. 많은 이차대사산물은 자실체 형성시에 합성되고, 또 그 생산량이 적기 때문에 야생 믹소박테리아로부터 이들 물질을 직접 대량생산한다는 것은 매우 어려운 일인데, 유전자의 클로닝은 지금까지 실험실에서 많이 이용된 *M. xanthus* 또는 다른 박테리아와 같이 상대적으로 배양과 유전자조작이 쉬운 균주에서 이들 물질을 대량생산하는 길을 열어줄 것으로 기대된다[32].

믹소박테리아에 대한 연구동향

믹소박테리아에 대한 순수학문적 연구는 미국의 대학들을 중심으로 주로 *M. xanthus*를 대상으로 이루어졌는데, 주된 관심은 군집생활, 운동성 및 운동성 조절기작, 자실체형성과 이 때 이루어지는 세포간의 신호전달 등이다. 하지만, 믹소박테리아에 대한 연구는 그 흥미와는 달리 다른 박테리아 분야에 비해 뒤떨어져 있는데, 그 주된 이유는 성장속도가 느리고, 다른 미생물에서는 쉽게 적용되는 실험방법들이 이 박테리아에는 적용되지 않는다는 점일 것이다. 그 대표적인 예로, 성장속도가 너무 느려 다른 박테리아에서 쉽게 이용되는 간단한 유전학적 방법들도 적용하기 힘들다. 이에 더해, 믹소박테리아에는 상용되는 plasmid 벡터가 없다. 하지만, 분자생물학의 발달과 *M. xanthus* 전체 유전체의 염기서열결정 및 유전체 연구와 관련된 여러 방법들의 개발로 이 박테리아에 대한 연구속도도 빨라질 것으로 기대된다.

산업미생물로서의 믹소박테리아에 대한 연구는 독일을 중심으로 이루어져 왔는데, 야생균주의 분리 및 분류, 그리고 이들 균주로부터의 생리활성물질 탐색이 주된 연구내용이다. 오늘날에는 한 단계 더 나아가 유전자를 클로닝하고 유전자조작을 통해 기존의 물질로부터 새로운 유도체 창출하려는 방안을 모색하고 있다. 믹소박테리아는 현재 박테리아 중 Actinomycetes와 Bacillus에 이어 세 번째로 많은 생리활성물질을 내는 것으로 알려졌는데, 지금까지 분리된 균주의 수가 다른 박테리아에 비해 얼마 되지 않는다는 점을 고려해볼 때 앞으로도 더 많은 생리활성물질이 발견되리라 예상된다. 믹소박테리아는 우리 주변 모든 곳에 존재하고 있는 것과는 달리 그 분리와 배양이 몹시 까다로운 것으로 잘 알려져 있다. 이러한 이유로 인해 야생 믹소박테리아가 본격적으로 분리되게 된 것은 1960년대 이후에서부터였다. 믹소박테리아의 분리배양이 어려운 주된 두 가지 이유는 각 균주마다 독특한 배지와 배양조건을 요구한다는

것과 또 대부분의 미소박테리아가 성장 속도가 느려 눈에 보일만한 군집 또는 자실체를 형성하기까지 1-2 주일 이상이 걸린다는 것이다. 하지만 미소박테리아의 특성 중 균주의 분리배양에 도움이 되는 점도 있는데, 그 것은 이들이 포자를 형성한다는 것과 다른 박테리아를 먹이로 이용한다는 점이다. 특히 다세포 자실체형성은 순수분리된 균주를 얻는데 큰 도움이 된다. 따라서, 미소박테리아 배양 특성에 대한 약간의 경험과 집락형성 또는 자실체 형성에 필요한 1-2주일을 기다릴 인내심이 있다면 미소박테리아의 분리배양은 다른 박테리아의 분리배양에 비해서 그다지 힘든 일은 아닐 것이다.

참고문헌

- Brun, Y. V. and L. J. Shimkets. 2000. *Prokaryotic Development*. ASM Press, Washington, D.C.
- Reichenbach, H. 1999. The ecology of the myxobacteria. *Env. Microbiol.* **1**: 15-21.
- Shimkets, L. 1999. Intercellular signaling during fruiting-body development of *Myxococcus xanthus*. *Annu. Rev. Microbiol.* **55**: 525-549.
- Dworkin, M. 1996. Recent advances in the social and developmental biology of the myxobacteria. *Microbiol. Rev.* **60**: 70-102.
- Dworkin, M., and D. Kaiser. 1993. *Myxobacteria II*. ASM Press, Washington, D.C.
- Reichenbach, H., and M. Dworkin. 1992. The myxobacteria. pp. 3416-3478. In A. Balows et al. (ed.), *The Prokaryotes*, 2nd ed. Springer Verlag, New York.
- Shimkets, L. 1990. Social and developmental biology of the myxobacteria. *Microbiol. Rev.* **54**: 473-501.
- Rosenberg, E. 1984. *Myxobacteria: development and cell interactions*. Springer Verlag, New York.
- Zusman, D. R. 1984. Cell-cell interactions and development in *Myxococcus xanthus*. *Quarterly Reviews of Biology* **59**: 119-138.
- Hodgkin, J., and D. Kaiser. 1979. Genetics of gliding motility in *Myxococcus xanthus*: two gene systems control movement. *Mol. Gen. Genet.* **171**: 177-191.
- Kaiser, D. 2000. Bacterial motility: how do pili pull? *Curr. Biol.* **10**: R777-R780.
- Yang, Z., Y. Geng, D. Xu, H. B. Kaplan, and W. Shi. 1998. A new set of chemotaxis homologues is essential for *Myxococcus xanthus* social motility. *Mol. Microbiol.* **30**: 1123-1130.
- Blackhart, B. D., and D. R. Zusman. 1985. "Frizzy" genes of *Myxococcus xanthus* are involved in control of frequency of reversal of gliding motility. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **82**: 8767-8770.
- Ward, M. J., H. Lew, and D. R. Zusman. 2000. Social motility in *Myxococcus xanthus* requires FrzS, a protein with an extensive coiled-coil domain. *Mol. Microbiol.* **37**: 1357-1371.
- Kaiser, D., and C. Crosby. 1983. Cell movement and its coordination in swarms of *Myxococcus xanthus*. *Cell Motil.* **3**: 227-245.
- Shimkets, L. J., and D. Kaiser. 1982. Induction of coordinated movement of *Myxococcus xanthus* cells. *J. Bacteriol.* **152**: 451-461.
- Hagen, D. C., A. P. Bretscher, D. Kaiser. 1978. Synergism between morphogenetic mutants of *Myxococcus xanthus*. *Dev. Biol.* **64**: 284-296.
- Downard, J., S. V. Ramaswamy, and K. S. Kil. 1993. Identification of *esg*, a genetic locus involved in cell-cell signaling during *Myxococcus xanthus* development. *J. Bacteriol.* **175**: 7762-7770.
- Singer, M., and D. Kaiser. 1995. Ectopic production of guanosine penta- and tetraphosphate can initiate early developmental gene expression in *Myxococcus xanthus*. *Genes Dev.* **9**: 1633-1644.
- Kuspa, A., L. Plamann, and D. Kaiser. 1992. A-signalling and the cell density requirement for *Myxococcus xanthus* development. *J. Bacteriol.* **174**: 7360-7369.
- Zusman, D. R. 1982. "Frizzy" mutants: a new class of aggregation-defective developmental mutants of *Myxococcus xanthus*. *J. Bacteriol.* **150**: 1430-1437.
- Morrison, C. E., and D. R. Zusman. 1979. *Myxococcus xanthus* mutants with temperature-sensitive, stage specific defects: evidence for independent pathways in development. *J. Bacteriol.* **140**: 1036-1042.
- Kim, S. K., D. Kaiser, and A. Kuspa. 1992. Control of cell density and pattern by intercellular signaling in *Myxococcus* development. *Annu. Rev. Microbiol.* **46**: 117-139.
- Cho, K., and D. R. Zusman. 1999. Sporulation timing in *Myxococcus xanthus* is controlled by the *espAB* locus. *Mol. Microbiol.* **34**: 714-725.
- Reichenbach, H., and G. Hofle. 1993. Production of bioactive secondary metabolites. pp. 347-397. In M. Dworkin and D. Kaiser (ed.), *Myxobacteria II*, ASM Press, Washington, D.C.
- Reichenbach, H., and G. Hofle. 1999. Myxobacteria as producers of secondary metabolites. pp. 149-179. In S. Grabley and R. Thiericke (ed.), *Drug Discovery from Nature*, Springer Verlag, Berlin.
- Bollag, D. M., P. A. McQueney, J. Zhu, O. Hensens, L. Koupal, J. Liesch, M. Goetz, E. Lazarides, and C. M. Woods. 1995. Epothilones, a new class of microtubule-stabilizing agents with a taxol-like mechanism of action. *Cancer Res.* **55**: 2325-2333.
- Kowalski, R. J., P. Giannakakou, and E. Hamel. 1997. Activities of the microtubule-stabilizing agents epothilones A and B with purified tubulin and in cells

- resistant to paclitaxel (Taxol®). *J. Biol. Chem.* **272**: 2534-2541.
29. Katz, L., and S. Donadio. 1993. Polyketide synthesis: prospects for hybrid antibiotics. *Annu. Rev. Microbiol.* **47**: 875-912.
30. Silakowski, B., H. U. Schairer, H. Ehret, B. Kunze, S. Weinig, G. Nordsiek, P. Brandt, H. Blocker, G. Hofle, S. Beyer, and R. Muller. 1999. New lessons for combinatorial biosynthesis from myxobacteria. The myxothiazol biosynthetic gene cluster of *Stigmatella aurantiaca* DW4/3-1. *J. Biol. Chem.* **274**: 37391-37399.
31. Julien, B., S. Shah, R. Ziermann, R. Goldman, L. Katz, and C. Khosla. 2000. Isolation and characterization of the epothilone biosynthetic gene cluster from *Sorangium cellulosum*. *Gene* **249**: 153-160.
32. Tang, L., S. Shah, L. Chung, J. Carney, L. Katz, C. Khosla, and B. Julien. 2000. Cloning and heterologous expression of the epothilone gene cluster. *Science* **287**: 640-642.