

## Myxococcus stipitatus JW111이 생산하는 Polyene계 항암활성물질

안 종 웅

한국화학연구원 화학물질부

(2002년 1월 18일 접수, 2002년 3월 11일 수리)

점액세균의 대사산물을 대상으로 새로운 항암활성물질을 탐색하는 과정에서 해양퇴적물에서 분리한 균주 JW111의 균체 추출액이 인체유래의 각종 암세포에 대해 강한 활성을 나타냄을 발견하고, 먼저 생산균주인 JW111이 *Myxococcus stipitatus*임을 확인한 후 그 대사산물을 분리, 정제하여 구조결정한 결과, Phenalamide A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub>임을 밝혔다. 이들은 공시된 감수성 암세포에 대해 모두 우수한 활성을 나타내었으며, IC<sub>50</sub>의 값은 0.23-0.50 µg/ml이었다. 또한 이들은 Adriamycin의 내성 세포주에 대해서도 감수성 세포주와 동일한 활성을 나타내어 내성을 나타내지 않음이 확인되었다.

**Key words:** phenalamides, 점액세균, 약제내성 암세포, 세포독성

### 서 론

점액세균은 생리활성물질의 새로운 source로서, 현재 이들로부터 약 80개의 신규 화합물과 400여개의 동족체 화합물이 보고되어 있으며,<sup>1,2)</sup> 이들은 대부분 타 미생물로부터 생산된 적이 없는 점액세균 특유의 물질로서 aromatics, heterocycles, quinones, macrolides, polyethers, polyenic compounds, peptides 등 다양한 구조와 함께 미생물을 비롯해 바이러스와 cancer cell에 대해 우수한 살상효과를 나타내는 것이 많다.<sup>3,6)</sup> 그 중에서 셀룰로오스 용해성 점액세균인 *Sorangium cellulosum*이 생산하는 epothilone<sup>7,8)</sup>은 점액세균의 대사산물 중 가장 관심을 끄는 항암활성물질로서 그 작용기전이 taxol과 유사할 뿐만 아니라 taxol-resistant cancer cell에 효과적이고, 동물실험 결과 우수한 항암효과가 입증되어 현재 임상실험에 진입되어있는 유망한 차세대 항암제후보물질이다. 이 외에도 peptide의 일종인 Tubulysin<sup>9)</sup>과 자연계에서는 드물게 관찰되는 10-membered lactone ring을 지닌 macrolide계의 Apicularen A<sup>10)</sup> 등이 점액세균 기원의 항암물질로서 현재 선진 제약기업을 중심으로 개발단계에 있으며 국내에서는 Ahn 등<sup>11)</sup>이 새로운 bithiazole계 화합물을 분리한 바 있다. 이처럼 점액세균은 독특한 구조와 다양한 활성을 나타내는 물질의 주요공급원으로서 세계적인 관심의 대상이 되고있지만, 그들의 특이한 생활사와 독특한 생리적 특성으로 인해 자연계로부터 분리가 어렵고 배양이 까다로워서 타 미생물에 비해 연구 예가 적고, 아직 산업적으로도 이용된 적이 없는 실정이다. 그러나 최근 독일과 일본을 비롯한 선진국을 중심으로 점액세균의 분리법이 개발되고 배양기술이 발달함에 따라 생리활성물질을 비롯해 많은 분야에서 연구가 활발히 진행되고 있으며, 그 결과 아직 알려지지 않은 새로운 종류의 점액세균<sup>12)</sup>이 계속 분리될 뿐 아니라 해양<sup>13,14)</sup>에서도 새

로운 타입의 점액세균이 분리되고 있어서 이들로부터 새로운 활성물질의 분리는 계속 이어질 것으로 전망된다.

본 연구는 점액세균 기원의 새로운 항암제후보물질을 개발할 목적으로, 먼저 그들의 분리법과 배양기술을 확립한 다음 국내 토양과 해양퇴적물에서 점액세균을 분리하고 그들의 배양물에 대해 항암활성을 탐색한 결과, 해양퇴적물에서 분리한 균주 JW111의 배양물에서 우수한 활성을 발견하고 생산균주의 동정과 활성본체의 분리, 정제 및 화학구조를 결정한 것이다.

### 재료 및 방법

**균주의 분리 및 배양.** 점액세균 JW111은 거문도 소재의 해변에서 채집한 해양퇴적물에서 *R. rubra*의 용균현상을 지표로 하여 분리하였으며, VY/2 agar 배지<sup>15)</sup>상에서 계대하고, 균체증식을 위한 전배양과 물질생산을 위한 본배양은 sea water 10%를 첨가한 modified MD1배지를 이용하였다. Modified MD1배지<sup>16)</sup> 400 ml를 2l 용량의 배양 플라스크에 넣은 후 동일성분의 배지에서 전배양한 JW111의 균액을 5%(v/v) 접종하여 30°C, 5일간 진탕배양 하였고, 배양 플라스크의 수를 증가시킴으로써 대량배양에 충당하였다.

**균주의 동정.** JW111의 분류학적 동정은 Bergey's Manual of Systematic Bacteriology 및 참고문헌<sup>17)</sup>의 분류·동정에 관한 시험항목을 기준으로 하였으며, 영양세포의 swarm과 자실체의 형태는 실체현미경(OLYMPUS SZ-11, OLYMPUS)과 광학현미경(ECLIPS E600, NIKON)으로 관찰하였고, 포자의 형태 및 크기는 주사전자현미경(SEM, JSM-5410LV, JEOL)으로 조사하였다.

**추출 및 분리.** 배양액을 원심분리하여 균체를 모은 다음, acetone으로 추출하여 감압 농축하였다. 이 농축물을 silica gel에 흡착시켜 ethyl acetate-*n*-hexane = 4:6-8:2를 전개용매로 하여 단계적으로 극성용매의 비율을 높이면서 column chromatography(φ3×30 cm)를 행하였다. 분리과정에서 얻어진 활성 분획물은 다시 methanol을 전개용매로 하여 Sephadex

\*연락처

Phone: 82-42-860-7164; Fax: 82-42-860-7160  
E-mail: jwahn@krcit.re.kr

LH-20 column chromatography( $\phi 2.5 \times 80$  cm) 한 후, 최종적으로 85% aq. MeOH를 용매계로 reversed phase의 RP-18 column( $\phi 2 \times 20$  cm, JAI)을 장착한 Recycling prep. HPLC를 행하여 활성분체로서 3개의 화합물을 순수하게 분리하고 KR11101, KR11102, KR11103으로 각각 명명하였다.

**기기분석.** 정제한 화합물들의 UV spectra는 methanol을 용매로 하여 UV 265 spectrophotometer(Shimadzu, Japan)로 측정하였고 IR spectra의 측정은 Genesis II FTIR spectrometer(Mattson, USA)로 하였다. 선광도는 AUTOPOL III automatic polarimeter(Rudolph Research, USA)로 측정하였으며, mass의 측정은 OPUS data system이 장착된 AutoSpec mass spectrometer(Micromass Ltd, England)로 하였다. COSY, ROESY, DEPT, HMBC 및 HSQC를 포함한 각종 NMR spectra는 UNITY500 NMR spectrometer(Varian Inc, USA)를 사용하였으며 내부 표준물질로는 tetramethyl silane(TMS)을, 측정용매로는  $CD_3OD$ 를 사용하였다.

**항암활성 측정.** 인체유래의 종양세포주에 대한 시험관내 증식억제의 정도를 조사하여 시료의 항암활성을 측정하였다. 이때 사용한 세포는 A549(비소형세포 폐암), SK-OV-3(선암, 난소악성복수증), SK-MEL-2(악성흑색종), XF498(중추신경계 종양) HCT15(결장선암), 다약제내성 암세포주인 HCT/ADM이며, 이들은 모두 미국의 국립 암 연구소로부터 분양 받아 당 연구소에서 계대배양 중인 것을 사용하였다. 이 세포들은 모두 소의 태아혈청으로 5% 보강된 RPMI 1640 배양액을 사용하여  $37^\circ C$ 에서 항온흡수  $CO_2$  인큐베이터에 배양하였다. 세포의 계대는 3~4일에 1회씩 하였으며 세포를 부착면에서 분리하기 위해 PBS에 0.25% trypsin과 3 mM EDTA를 용해시킨 용액을 사용하였다. 인체유래의 종양세포주에 대한 시험관내 증식억제 활성은 SRB(sulforhodamine B) 검정법<sup>18)</sup>에 따라 microplate reader를 사용하여 520 nm에서 측정된 흡광도에서 암세포의 증식을 50% 억제하는 시료의 농도인  $IC_{50}$ 를 계산하여 각 시료의 항암활성을 측정하였다. 이때 대조약물로는 Adriamycin(Sigma, USA)과 Etoposide(Sigma, USA)를 사용하였다.

## 결과 및 고찰

**균주의 동정.** 균주 JW111은 타 세균의 균체를 용해하며 셀룰로오스를 이용하지 못하는 용균성 점액세균으로 Gram 염색 결과 음성으로 판별되었으며, VY/2 agar배지 상에서 자루(stalk)가 달린 자실체를 형성하였다(Fig. 1). 전자 현미경으로 그 형태적 특성을 관찰한 결과 간균이며 myxospore는 크기가  $1.5 \mu m$  이하의 작은 구형으로 확인되었다. 또한 균체가 성장하고있는 고체배지를  $365$  nm의 UV 하에서 관찰했을 때 swarm 주위에 밝은 노란색의 형광을 띠었다. 이외 각종 동정에 필요한 형태학적, 그리고 생화학적 특성을 조사하여 Bergey's Manual of Systematic Bacteriology 및 참고문헌<sup>16)</sup>의 시험항목을 기준으로 하여 고찰한 결과 생산균주 JW111은 *Myxococcus stipitatus*로 확인, 동정되었다(Table 1).

**활성물질의 정제 및 구조결정.** 예비실험 결과 균체 추출물에 활성이 확인되었으므로 본배양액(10 l)을 원심분리하여 균체



Fig. 1. Fruiting body of *Myxococcus stipitatus* JW111 on an agar surface.

를 모은 다음 acetone으로 3일간 실온에서 추출하였다. 활성을 보인 균체추출물(728 mg)을 silica gel 및 Sephadex LH-20 column chromatography를 거쳐 최종적으로 recycling prep. HPLC로 정제한 결과 활성분체로서 KR11101(10.3 mg), KR11102(3.5 mg), KR11103(5.0 mg)을 순수한 액상으로 얻었다. 이들의 화학구조(Fig. 2)를 결정하기 위해 2D-NMR을 비롯해 다양한 분광학적 방법을 이용하였는데, 이 과정에서 이들의 NMR, UV, IR의 spectral data가 아주 비슷할 뿐 아니라 EIMS의 측정 결과 이들의 분자량이 모두  $m/z$  491[M<sup>+</sup>]로 나타나서 이들은 분자량이 같고 구조가 서로 유사한 동족체임이 강하게 시사되었다. 또한  $^1H$  NMR과 IR의 data에서 aromatic ring( $\delta_H$  7.12~7.24)과 amide carbonyl group( $\nu$ 1637~1642  $cm^{-1}$ )의 존재 및 HREIMS와  $^{13}C$  NMR의 data에서 확인된 이들의 분자식  $C_{32}H_{45}NO_3$ (불포화도 = 11)와 18개의  $sp^2$  탄소의 존재를 감안하면 이들은 분자 내에 적어도 6개의 이중결합으로 구성된 사슬구조를 가진 polyene계 화합물임이 추정되었다. 이러한

Table 1. Basic biochemical and physiological properties of strain JW111

Temperature range for growth	15-35°C
Optimum temperature for growth	28-32°C
Gram staining	-
Fruiting bodies on VY/2 agar	
Deliquescent	+
Raised on a stalk	+
Myxospores	
Ellipsoidal to spherical	+
1.5 $\mu m$ or more in diameter	-
Enzyme activity of	
Catalase	+
Urease	+
Cellulase	-
Stained with Congo red	+
Greenish diffusible pigment on agar	-
Nitrate reduction	-
Starch hydrolysis	+
Degradation of microbial cell	+
Swarm with a yellow fluorescence (365 nm)	+

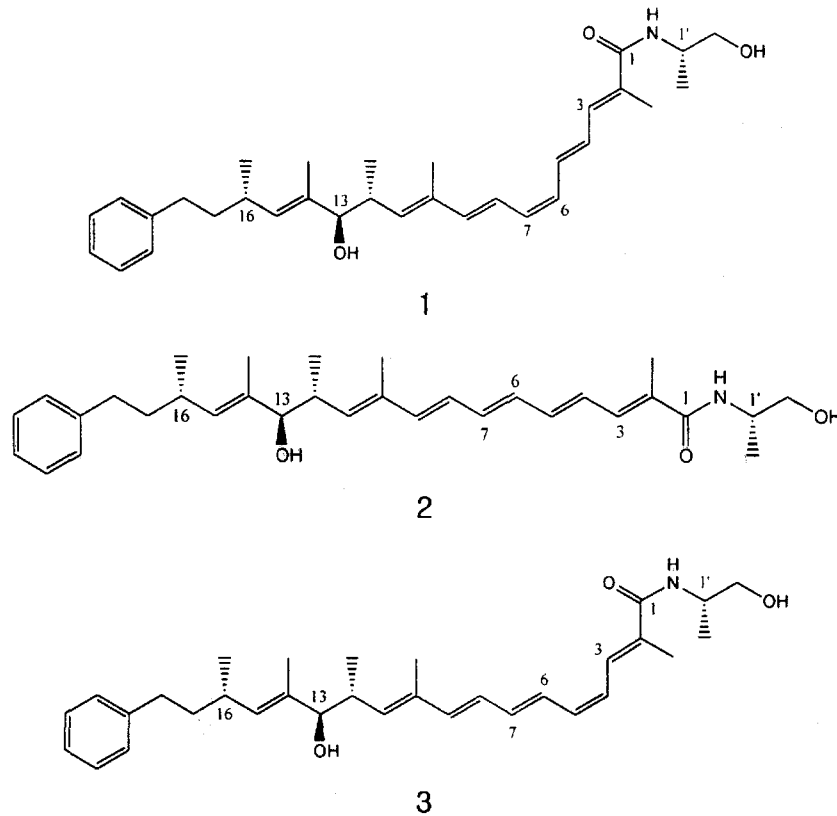


Fig. 2. Chemical structures of phenalamides A<sub>1</sub>(1), A<sub>2</sub>(2), and A<sub>3</sub>(3).

사실에 근거하여 점액세균 유래의 polyenic compounds에 관한 문헌을 조사한 결과, KR11101, KR11102 및 KR11103은 각각 phenalamide A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub>의 물리화학적 성상 및 각종 spectral data와 일치하였으며, 그 중에서도 분자량과 선광도( $[\alpha]_D$ ) 및 <sup>1</sup>H NMR에서 H-3의 chemical shift는 이들의 동정 및 구별에 중요한 기준이 되었다.

KR11101 (Phenalamide A<sub>1</sub>)<sup>19</sup>: colorless oil;  $[\alpha]_D -189^\circ$  (*c* 1.0, MeOH); HREIMS: *m/z* 491.3381 (calcd for C<sub>32</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>3</sub>, 491.3399); EIMS: *m/z* 491[M<sup>+</sup>], 473, 455, 289, 271; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.24 (2H, t, *J*=7.7 Hz, aromatic H), 7.16 (2H, d, *J*=7.2 Hz, aromatic H), 7.14 (1H, t, *J*=7.3 Hz, aromatic H), 7.07 (1H, dd, *J*=14.5, 10.8 Hz, H-5), 7.02 (1H, d, *J*=11.4 Hz, H-3), 6.73 (1H, dd, *J*=15.1, 10.6 Hz, H-8), 6.59 (1H, dd, *J*=14.5, 11.4 Hz, H-4), 6.40 (1H, d, *J*=15.1 Hz, H-9), 6.15 (1H, q, *J*=10.6 Hz, H-7), 6.13 (1H, q, *J*=10.8 Hz, H-6), 5.63 (1H, d, *J*=9.7 Hz, H-11), 5.27 (1H, d, *J*=9.6 Hz, H-15), 4.09 (1H, m, H-1'), 3.85 (1H, d, *J*=6.7 Hz, H-13), 3.72 (2H, m, H<sub>2</sub>-2'), 2.83 (1H, m, H-12), 2.64 (1H, m, H<sub>a</sub>-18), 2.52 (1H, m, H<sub>b</sub>-18), 2.45 (1H, m, H-16), 2.02 (3H, d, *J*=0.8 Hz, H<sub>3</sub>-2), 1.89 (3H, d, *J*=1.0 Hz, H<sub>3</sub>-10), 1.68 (1H, m, H<sub>a</sub>-17), 1.62 (3H, d, *J*=1.2 Hz, H<sub>3</sub>-14), 1.54 (1H, m, H<sub>b</sub>-17), 1.23 (3H, d, *J*=6.8 Hz, H<sub>3</sub>-1'), 1.00 (3H, d, *J*=1.0 Hz, H<sub>3</sub>-16), 0.97 (3H, d, *J*=6.9 Hz, H<sub>3</sub>-12).

KR11102 (Phenalamide A<sub>2</sub>)<sup>19</sup>: colorless oil;  $[\alpha]_D +3.0^\circ$  (*c*

1.0, MeOH); EIMS: *m/z* 491[M<sup>+</sup>], 473, 289, 271; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.24 (2H, t, *J*=7.5 Hz, aromatic H), 7.16 (2H, d, *J*=6.8 Hz, aromatic H), 7.14 (1H, t, *J*=7.1 Hz, aromatic H), 6.96 (1H, d, *J*=9.1 Hz, H-3), 6.58 (2H, m, H-4 and H-5), 6.40 (3H, m, H-6, H-8 and H-9), 6.29 (1H, m, H-7), 5.61 (1H, d, *J*=9.5 Hz, H-11), 5.27 (1H, d, *J*=9.4 Hz, H-15), 4.10 (1H, m, H-1'), 3.84 (1H, d, *J*=6.6 Hz, H-13), 3.56 (2H, m, H<sub>2</sub>-2'), 2.82 (1H, m, H-12), 2.64 (1H, m, H<sub>a</sub>-18), 2.53 (1H, m, H<sub>b</sub>-18), 2.45 (1H, m, H-16), 2.01 (3H, d, *J*=1.0 Hz, H<sub>3</sub>-2), 1.84 (3H, s, H<sub>3</sub>-10), 1.67 (1H, m, H<sub>a</sub>-17), 1.61 (3H, d, *J*=1.0 Hz, H<sub>3</sub>-14), 1.55 (1H, m, H<sub>b</sub>-17), 1.22 (3H, d, *J*=6.7 Hz, H<sub>3</sub>-1'), 1.00 (3H, d, *J*=6.6 Hz, H<sub>3</sub>-16), 0.97 (3H, d, *J*=6.8 Hz, H<sub>3</sub>-12).

KR11103 (Phenalamide A<sub>3</sub>)<sup>19</sup>: colorless oil;  $[\alpha]_D -40.3^\circ$  (*c* 0.3, MeOH); EIMS: *m/z* 491[M<sup>+</sup>], 473, 289, 271; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.44 (1H, d, *J*=11.9 Hz, H-3), 7.24 (2H, t, *J*=8.1 Hz, aromatic H), 7.15 (2H, d, *J*=7.0 Hz, aromatic H), 7.16 (1H, t, *J*=7.1 Hz, aromatic H), 6.89 (1H, dd, *J*=13.7, 11.9 Hz, H-6), 6.43-6.37 (3H, m, H-7, H-8 and H-9), 6.35 (1H, dd, *J*=11.9, 10.6 Hz, H-5), 6.28 (1H, dd, *J*=11.9, 10.6 Hz, H-4), 5.64 (1H, d, *J*=9.7 Hz, H-11), 5.27 (1H, d, *J*=9.8 Hz, H-15), 4.11 (1H, m, H-1'), 3.85 (1H, d, *J*=6.7 Hz, H-13), 3.59 (2H, m, H<sub>2</sub>-2'), 2.83 (1H, m, H-12), 2.64 (1H, m, H<sub>a</sub>-18), 2.52 (1H, m, H<sub>b</sub>-18), 2.50 (1H, m, H-16), 2.01 (3H, s, H<sub>3</sub>-2), 1.86 (3H, s, H<sub>3</sub>-10),

**Table 2. Cytotoxicities of phenalamides A<sub>1</sub>(1), A<sub>2</sub>(2), A<sub>3</sub>(3), and reference compounds**

Compound	IC <sub>50</sub> (μg/ml)					
	A549	SK-OV-3	SK-MEL-2	XF498	HCT15	HCT15/ADM
1	0.24	0.34	0.38	0.38	0.50	0.57
2	0.23	0.32	0.34	0.39	0.43	0.41
3	0.23	0.36	0.36	0.40	0.46	0.48
Etoposide	2.05	1.12	0.97	0.69	2.52	NT
Adriamycin	0.01	0.05	0.03	0.05	0.12	3.26

HCT15/ADM: Adriamycin-resistant HCT15 subline. NT: Not tested.

1.67 (1H, m, H<sub>a</sub>-17), 1.62 (3H, s, H<sub>3</sub>-14), 1.55 (1H, m, H<sub>b</sub>-17), 1.23 (3H, d, *J*=6.9 Hz, H<sub>3</sub>-1'), 1.01 (3H, d, *J*=6.7 Hz, H<sub>3</sub>-16), 0.97 (3H, d, *J*=6.9 Hz, H<sub>3</sub>-12).

**항암활성.** 분리된 화합물의 human cancer cell에 대한 시험관내 증식억제 활성을 시험한 항암제인 Etoposide와 Adriamycin의 효과와 비교, 측정하여 Table 2에 나타내었다. Phenalamides A<sub>1</sub>~A<sub>3</sub>는 공시된 감수성 암세포주에 대해 모두 우수한 활성을 나타내었으며, IC<sub>50</sub>은 0.23~0.50 μg/ml이었다. 그러나, 이들의 화학구조의 차이에 따른 활성변화가 거의 없음을 볼 때, 분자내 이중결합 주위의 configuration은 활성발현에 크게 기여하지 못하는 것으로 판단된다. 한편 Adriamycin의 내성 암세포주(HCT/ADM)에 대한 IC<sub>50</sub> value가 감수성 암세포주(HCT)에 비해 약 27배 높은 것과는 달리 phenalamides A<sub>1</sub>~A<sub>3</sub>의 내성 암세포주에 대한 효과는 감수성 암세포주와 거의 같고 또한 그 활성도 우수하여 대단히 흥미롭다. 현재 다른 내성 암 세포주에 대한 활성 및 그 작용기작의 하나로 추정되는 P-glycoprotein(Pgp)에 대한 영향을 검토 중이다.

Phenalamide 화합물은 1992년 Reichenbach 등<sup>19)</sup>에 의해 처음 분리되어 생합성과 stereochemistry를 포함한 입체구조가 밝혀졌으며 그 중 phenalamide A<sub>1</sub>은 phenoxan, thiangazol과 함께 HIV-1의 저해제로서<sup>20)</sup> 점액세균 유래의 항바이러스 물질로 보고되었다. 그러나 본 연구를 통해 이들은 처음으로 다약제내성의 암 세포주를 포함한 다양한 human cancer cell의 증식을 효과적으로 억제하는 것이 밝혀져 새로운 항암제 선도물질로서의 역할이 기대된다.

## 참고문헌

1. Reichenbach, H. and Hoefle, G. (1999) In *Drug discovery from nature*. Spinger, Berlin, Heidelberg, New York. pp. 149-179.
2. Reichenbach, H. and Hoefle, G. (1993) In *Myxobacteria II*. American Society for Microbiology, Washington. pp. 347-397.
3. Kunze, B., Reichenbach, H., Augustiniak, H. and Hoefle, G. (1982) Isolation and identification of althiomycin from *C. fuscus*. *J. Antibiotics* **35**, 635-636.
4. Rosenberg, E., Fyilovirch, S., Carmeli, S. and Kashman, Y. (1982) Chemical properties of *M. xanthus* antibiotic TA. *J. Antibiotics* **35**, 788-793.
5. Trowitzsch, W., Wray, V., Gerth, K. and Hoefle, G. (1982) Structure of myxovirescin A, a new macrocyclic antibiotic from gliding bacteria. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 1340-1342.
6. Onishi, N., Izaki, K. and Takahashi, H. (1984) A macrocyclic antibiotic M-230B produced by *M. xanthus*. *J. Antibiotics* **37**, 13-19.
7. Cowden, C. J. and Paterson, I. (1997) Cancer drugs better than taxol? *Nature* **387**, 238-239.
8. Wessjohann, L. (1997) Epithilones: Promising natural products with taxol-like activity. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **36**, 715-718.
9. Sasse, F., Steinmetz, H., Heil, J., Hoefle, G. and Reichenbach, H. (2000) Tubulysins, new cytostatic peptides from Myxobacteria acting on microtubuli. *J. Antibiotics* **53**, 879-885.
10. Kunze, B., Jansen, R., Sasse, F., Hoefle, G. and Reichenbach, H. (1998) Apicularens A and B, new cytostatic macrolides from *Chondromyces* sp. *J. Antibiotics* **51**, 1075-1080.
11. Ahn, J. -W., Woo, S. -H., Lee, C. -O., Cho, K. -Y. and Kim, B. -S. (1999) KR025, a new cytotoxic compound from *Myxococcus fulvus*. *J. Nat. Prod.* **62**, 495-496.
12. Reichenbach, H. (1996) Biologically active secondary metabolites from microorganism. *GBF Scientific Annual Report*, GBF, Braunschweig, Germany.
13. Iizuka, T., Jojima, Y., Fudou, R. and Yamanaka S. (1998) Isolation of myxobacteria from the marine environment. *FEMS Microbiol. Lett.* **169**, 317-322.
14. Fudou, R., Iizuka, T. and Yamanaka S. (2001) Haliangicin, a novel antifungal metabolite produced by a marine myxobacterium. *J. Antibiotics* **54**, 149-152.
15. Reichenbach, H. and Dworkin, M. (1992) In *The Myxobacteria: the Prokaryotes* (2nd ed.) Springer Verlag, New York. pp. 3416-3426.
16. Irschik, H., Jansen, R., Hoefle, G., Gerth, K. and Reichenbach, H. (1985) The coralopyronins, new inhibitors of bacterial RNA synthesis from myxobacteria. *J. Antibiotics* **38**, 145-152.
17. Yamanaka, S., Kawaguchi, A. and Komagata, K. (1987) Isolation and identification of myxobacteria. *J. Gen. Appl. Microbiol.* **33**, 247-265.
18. Skehan, P., Storeng, R., Scudiero, D., Monks, A., McMahon, J., Vistica, D., Warren, J., Bokesch, H., Kenny, S. and Boyd, M. R. (1990) New colorimetric cytotoxicity assay for anticancer drug screening. *J. Nat. Cancer Inst.* **82**, 1107-1112.
19. Trowitzsch-Kienast, W., Forche, E., Wray, V., Reichenbach, H., Jurkiewicz, E., Hunsmann, G. and Hoefle, G. (1992) Phenalamide, neue HIV-1 inhibitoren aus *M. stipitatus* Mx s40. *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 659-664.
20. Jurkiewicz, E., Jansen, R., Kunze, B., rowitzsch-Kienast, W., Forche, E., Reichenbach, H., Hoefle, G. and Hunsmann, G. (1992) Three new potent HIV-1 inhibitors from myxobacteria. *Antiviral Chemistry & Chemotherapy* **3**, 189-193.

---

**Cytotoxic Polyene Antibiotics from *Myxococcus stipitatus* JW111**

Jong-Woong Ahn (*Bio-Organic Science Division, Korea Research Institute of Chemical Technology, Daejeon 305-600, Korea*)

**Abstract:** Phenalamides A<sub>1</sub>~A<sub>3</sub> were reisolated as cytotoxic substances from culture broth of *Myxococcus stipitatus* JW111. The producing strain was isolated from the marine sediment collected off the shore of Geomun Island, Korea. The active principles were extracted from cell mass with acetone and successively purified by silica gel column chromatography, Sephadex LH-20 column chromatography, and finally recycling prep. HPLC. These compounds demonstrated significant cytotoxicity against certain human cancer cells, having IC<sub>50</sub> values ranging from 0.23 to 0.50 µg/ml. Moreover, they also inhibited the growth of adriamycin-resistant HCT/ADM human cancer cell line as well as its parent sensitive cell line.

---

Key words: phenalamides, myxobacteria, *mdr*-cancer cell, cytotoxicity

\*Corresponding author