

Myxobacteria의 생리활성 물질

김용석* · 배우철 · 백성진
일양약품 중앙연구소 생물공학팀

Bioactive Substances from Myxobacteria. Kim, Yong-Seok*, Woo-Chul Bae, and Seong-Jin Baek. *Ilyang Pharm. Co., Ltd., Central Research Institute, Yonginsi 449-900, Korea* – Myxobacteria are soil bacteria that move by gliding and have a complicated life cycle. In the research over the 25 years the myxobacteria have been shown to be a rich source of potentially useful bioactive substances. So far about 80 different basic compounds and 450 structural variants have been characterized. It is remarkable that myxobacteria produce the substance has special mechanisms. 26 new electron transport inhibitors, 5 inhibitors of nucleic acid polymerases, 10 substances that act on the cytoskeleton, and 1 inhibitor of fungal acetyl-CoA carboxylase have been found. Presently, large-scale technical process was not fully established. But one of the compounds from myxobacteria is able to pass the many thresholds, which are on the road to application.

Key words: Myxobacteria, source of bioactive compounds, isolation, fermentation

자연계로부터 생리활성물질을 찾는 시도는 오랜 역사를 갖고 있다. 미생물로부터 생리활성물질을 찾는 연구는 플레밍의 페니실린 발견 이후 많은 연구가 진행되었다. 그 결과 지금까지 발견된 미생물 유래 생리활성 물질은 약 8000-10000 개 정도로 추정되고 있지만 이들 물질들은 소수의 미생물로부터 발견되었다. 전체물질 중 65%는 Actinomycetes로부터, 7%는 Bacillus로부터, 1.5%는 Psuedomonas로부터, 나머지 20%는 곰팡이로부터 발견되었다. 그러나 새로운 물질을 찾는 연구가 지속됨에도 불구하고 기존 미생물로부터 신규물질을 찾아내는 빈도는 계속 줄어들고 있기 때문에 특이적인 미생물로부터 신규물질을 탐색하는데 관심을 돌리게 되었고 최근 myxobacteria가 주목을 받게 되었다.[56, 59]

Myxobacteria는 그람음성, 단세포 호기성 토양 박테리아로 두께는 0.6-1.0 μm, 길이는 약 3-10 μm 정도의 막대모양 간균이다. 모두 12속, 40종이 알려져 있고, Proteobacteria의 δ그룹에 위치한다[69]. 주변환경 및 내부적 요인에 따라 영양세포, 포자, 세포군체, 자실체 등을 형성하는 다양한 생활사를 보이며, 여러 가수분해 효소와 많은 생리활성물질들을 생산한다[5]. Myxobacteria로부터 생리활성물질을 찾는 노력은 약 25년 정도의 역사를 갖고 있지만 연구자들에게 많은 관심을 끌지는 못하였다. 그럼에도 불구하고 지금까지 80종의 신규물질과 이들의 유도체 450종이 발견되었으며, 이들 물질들의 수율향상을 위한 다양한 발효조건에 대한 검토가 실시되고 있다[55, 56, 58, 59, 61]. 신규물질 중에는 다른 미생물들에서는 보기 힘든 특이적인 기작의 물질들이 많기 때

문에, 최근에 생리활성물질을 많이 내는 미생물로서 산업계와 학계의 주목을 받게 되었다.

본 론

Myxobacteria의 특징

Myxobacteria는 그람음성, 단세포 호기성 토양 박테리아로 두께는 0.6-1.0 μm, 길이는 약 3-10 μm 정도의 막대모양 간균이다. 주변환경 및 내부적 요인에 따라 영양세포, 포자, 세포군체, 자실체 등을 형성하며, 영양세포의 발생형태에 따라 크게 2군의 아목으로 분류된다(Table 1). Cystobacterineae 아목은 상대적으로 길고 가늘며, 말단이 가늘어 지는 배(boat)나 바늘과 같은 형태를 취한다. 한편, Sorangineae 아목은 말단 부위가 원통형이나 둥근 형태를 취하며 Cystobacterineae보다 짧고 굵다[5]. 16S rRNA 염기서열에 따라 많은 균주

Table 1. A taxonomic overview of the myxobacteria [58].

| | | |
|----------------------|-----------------------------------|-------------------------|
| Order: | Myxococcales (= the myxobacteria) | |
| Suborder: | | Cystobacterineae |
| Families: | Myxococcaceae | Cystobacteraceae |
| Genera | <i>Myxococcus</i> (4) | <i>Archangium</i> |
| (Number of species): | <i>Corrallococcus</i> (3) | <i>Cystobacter</i> (5) |
| | <i>Angiococcus</i> (1) | <i>Melittangium</i> (3) |
| | <i>Stigmatella</i> (2) | |
| Suborder: | | Sorangineae |
| Families: | Polyangiceae | Nanocystaceae |
| Genera | <i>Polyangium</i> (7) | <i>Nannocystis</i> (2) |
| (Number of species): | <i>Haploangium</i> (2) | |
| | <i>Chondromyces</i> (5) | |
| | <i>Sorangium</i> (3) | |

*Corresponding author
Tel. 82-31-281-7851. Fax. 82-31-284-1010
E-mail: KYS0908@chollian.net

들이 확인되어[47], 지금까지 12속 40종이 알려졌으며, Proteobacteria의 δ 그룹에 위치하는 것으로 나타났다[69]. 최근에 많은 종과 속들이 새롭게 발견되어 분류에 대한 연구가 다시 진행되고 있다.

Myxobacteria는 다른 그람음성균과 마찬가지로 얇은 peptidoglycan 층을 포함하는 여러 겹의 세포벽을 갖고 있으며[60], 외막에 단백질, phospholipid 및 lipopolysaccharide가 위치하고 있다[49]. Mesosome과 mesosome 유사체가 발견되었으며, 세포 내 과립과 polyphosphate 및 polysaccharide의 inclusion body도 관찰되었다[44]. 세포질 내에서는 일단의 microtubule과 fibril이 발견되었으며, fibril이 영양세포의 활주운동에 중요한 역할을 하는 것으로 생각되고 있다[3]. 그 외에 활주하는 세포들의 추진기관 역할을 하는 바깥쪽 세포막의 사슬유사 구조가 존재한다[48]. 또한 이동 시에 protein-polysaccharide-lipid의 혼합물인 slime도 배출되며, 여기에 myxobacteria의 단백질 분해 효소도 포함되어 있어서, 영양원으로 이용할 세포의 단백질을 분해시킨다[17]. Myxococcus xanthus의 경우에는 세포 표면에서 상호작용에 이용되는 pili와 fimbriae가 발견되었다[7].

Myxobacteria의 유전체는 세균 중에서 큰 편인 9450kbp로, 대장균의 2배이고 Streptomyces와 비슷한 크기이다[5]. Myxobacteria DNA의 GC content는 64-72 mol% 정도이며, 대다수의 myxobacteria는 독특한 hybrid nucleic acid인 msDNA multicopy single-strand DNA를 갖고 있다[6]. msDNA는 단일가닥 DNA 조각으로 구성되어 단일가닥 RNA와 상보적으로 결합하고, 역전사 효소에 의하여 만들어지는 것으로 나타났다[45].

Myxobacteria는 원핵생물 중에서는 분화를 하고, 군집생활을 한다는 독특한 두 가지 특성을 갖고 있어서 이전부터 많은 주목을 받아왔다. Myxobacteria는 군집 생활을 하기 위하여 세포간 정보교환을 한다고 알려져 있으며, 군집 생활이 적으로부터의 보호와 영양분 섭취에 큰 역할을 하는 것으로 추정된다. Myxobacteria는 영양소의 고갈 등으로 환경이 악화되면 수십만 개의 개체가 한점에 모여들어서 군집을 이루고 여러 층으로 덮이게 된다. 이 군집체 덩어리가 자실체로 분화되며, 자실체 구조물 안의 각각의 개체는 포자를 형성한다. 자실체의 모양은 myxobacteria의 종류에 따라서 구형, 반구형, 여러 종류의 버섯모양, 나무모양 등이 있으며, 크기는 10-1000 μm 이며 대부분 눈으로 확인 가능한 색과 모양을 갖추고 있다[5]. 자실체 형성은 영양분의 고갈에 의하여 유도되며, pH, 양이온, 온도 영양분 농도 등에 의하여 조절된다[7]. 자실체 형성의 필수조건으로는 1) myxobacteria가 부착될 고체표면, 2) 일정 수준(10^5 - 10^7 cell number)의 myxobacteria 밀도, 3) 이용 가능한 영양분의 결핍으로 이중 한가지 조건이라도 만족시키지 못하면 자실체를 형성할 수 없다고 한다. 주변 환경이 다시 영양분이 풍부한 상태가 되면 자실체 내의 포자들은 일시에 발아하며, 발아된 각각

의 개체는 군집을 형성하여 군집생활을 계속한다. 그 외에, myxobacteria의 활주(gliding) 하는 특성에 대해서도 많은 연구가 진행되어 있지만 그 기작에 대해서는 확실한 결론은 나지 않은 상태이다. 각각의 개체들은 개별 운동성과, 군집 내에서의 집단운동성을 갖고 있고, 신호전달체계에 의하여 조절되는 것으로 생각되고 있다.

Myxobacteria의 분리와 보존

Myxobacteria는 우리 주변 모든 곳에 존재하는 것과는 달리 특이적인 생활사로 인하여 분리에 많은 시간과 경험을 필요로 한다. 일반적인 서식처는 토양으로 약산과 약알칼리의 토양인 pH 5-8 사이이며, 최적생육온도는 30°C로 알려져 있다[57]. 쉽게 발견되는 장소는 초식동물의 분변과 식물의 고사부위나 껍질 등이며, 전세계의 64개 국가의 1398개의 토양 및 물로부터 분리되었고, 사막, 남극해, 고산지대, 고염지대 및 바다에서도 발견되는 등 매우 다양한 서식범위를 나타내고 있다[5].

Myxobacteria는 생활사가 복잡한 것과는 대조적으로 물질대사는 다른 미생물과 큰 차이가 없기 때문에 선택적 배양이나 농후배양에 어려움이 많다. 그러나 분리에 있어서 가장 주목해야 할 것은 myxobacteria의 활주 이동하는 특성과 다른 미생물을 공격하거나 또는 cellulose를 분해하는 특성을 이용해야 한다는 사실이다. 또한 분리용 배지에 곰팡이의 성장을 막기 위하여 cycloheximide같은 항진균제를 첨가하여야 한다. Myxobacteria의 대부분은 박테리어나 효소와 같은 다른 생명체의 세포나 단백질을 분해하여 아미노산과 펩타이드를 만들어서 영양원으로 이용한다. 따라서 이들 종들의 분리를 위하여 대장균(*Escherichia coli*)이 넓게 깔린 한천배지에 채취된 흙이나 말라붙은 풀 등을 옮기고 30°C에서 배양하면 몇 일 후에 myxobacteria를 눈으로 확인할 수 있다. 한편, cellulose를 분해하는 *Sorangium*속을 분리하는 방법은 질소원으로 KNO_3 만을 함유한 무기염 한천배지 위에 여과지를 두고 시료를 접종하는 것으로, cellulose 분해하는 균주들은 30°C에서 12-14일 정도 배양하면 육안으로 확인할 수 있다[55, 56].

Cellulose분해균주를 포함하여 모든 myxobacteria 종들은 VY/2 한천배지(baker's yeast, 0.5%; $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 0.1%; vitamin B12, 0.5 mg/L; agar, 0.5%; pH 7.2)에서 자랄 수 있으며, 앞의 과정을 거쳐서 분리된 myxobacteria의 자실체나 포자를 이 배지에 옮겨서 순수 분리된 균주를 얻어 2-3주 정도 활성을 유지하며 키울 수 있다. 용균성 myxobacteria는 peptone이 첨가된 CY 한천배지(Casitone, 0.3 g; yeast extract, 0.1 g; $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 0.1%; agar 1.5%; pH 7.2)에서 잘 자라지만 자실체 생성이 상대적으로 낮고 생존기간이 짧다. 한편 액체배양에 이용되는 배지조성으로는 용균성 균주들의 경우는 peptone이나 단백질 등을 기본으로 하는 조성이며, cellulose를 분해하는 균주들은 매우 다양한 조성을 보

이고 있다[55].

Myxobacteria의 보존법은 1% casitone이 첨가된 세포 현탁액을 -70°C나 액체질소에서 보관하는 방법을 이용하면 수년간 활성을 유지하였으며, 심지어 20년까지 보존되는 것이 입증되었다. 그러나 일반적인 냉동고의 온도인 -20~-25°C는 보존효과가 낮았다고 한다. 또, 동결건조 보관법을 이용할 경우 myxobacteria의 영양세포 보다는 자실체가 더 적합한 형태를 갖고 있는 것으로 알려졌다[55].

일반적인 발효조건은 28-34°C의 온도, pH 6.8-7.8이지만, 실제로 넓은 범위에서 배양이 가능하여 6°C 나 40°C에서 생장하는 균주들도 있다. Myxobacteria는 호기성이지만 생장이 빠르지 않기 때문에 산소요구량이 상대적으로 낮으며, 4-14시간의 배가시간을 갖는다. Cystobacterineae 아목은 상대적으로 빠른 생장을 보이지만 대수증식기가 끝나고, 짧은 정지기부터 급속하게 사멸되는 현상을 보이며, 이와 반대로 Soranginae 아목은 수일간 정지기를 유지하면서 2차 대사산물을 생산한다[55].

Myxobacteria의 생리활성물질

Myxobacteria는 주변환경에서 영양분을 섭취하기 위하여 protease, nuclease, lipase, glucanase 등의 세포 외 효소를 생산하여 다른 미생물을 공격하며, 그 외에 영양분 섭취를 용이하게 하기 위하여 starch, xylan, chitin, cellulose 등을 분해하는 효소들과[54, 70], restriction endonuclease[51], reversed transcriptase[19], protein kinase[76] 등을 생산한다. 이러한 효소들은 관련 산업분야에 이용가능성이 제시되었지만 많은 연구들이 진행되지는 못한 상태이며, *Myxococcus xanthus*가 생산하는 myxalins만이 항응고제로 이용되고 있는 실정이다[50]. 그러나 myxobacteria에서 가장 주목을 받는 분야는 항암 항균능이 있는 생리활성물질로서 이 분야에 대하여 가장 왕성한 연구를 실시한 연구자는 독일의 Hans Reichenbach이다. 그는 myxobacteria로부터 생리활성물질의 탐색을 25년 이상 실시하여, 지금까지 80여 개의 신규물질과 이들의 유도체 450여 개를 발견하였고, 이들 신규물질들의 화학적 합성이 전세계의 여러 연구자들로부터 시도되고 있다[56, 58].

Myxobacteria의 생리활성물질의 대부분은 소수성이며, 선형 또는 환형 polyketide 및 peptide이다. 많은 물질들이 polyketide에 아미노산이 결합되어 있으며, 종종 heterocycle을 형성하기도 한다. Myxobacteria의 polyketide는 매우 특이적인 군에 속하는 물질로서 macrocyclic lactone과 lactam, 심지어 기존의 macrolide가 당, polyether, polyenic, alkaloid, aromatic 등과 결합한 경우도 있다. Peptide는 hydroxy acid를 포함하는 depsipeptide가 대부분이며, 아주 드문 경우로 아미노산이 첨가된다. 이들 생리활성물질의 대부분은 항진균, 항암, 항생제 활성을 갖고 있기 때문에 의학적 목적으로 연구들이 진행되고 있다[56, 58].

Myxobacteria가 항균물질을 낸다는 것은 1946년에 처음으로 보고되었고, 이어서 항균 및 항바이러스 활성이 다수 보고되었지만, 구조가 규명된 myxobacteria 최초의 생리활성 물질은 1977년에 *Sorangium cellulosum*으로부터 분리된 Ambruticin이다[62]. 이후 많은 물질들이 분리되어 구조와 기능이 밝혀졌으며 그 양상은 매우 다양하게 나타나고 있다 (Table 2). 그 중에는 원핵생물 단백질합성 저해물질(myxovallargin)[24], 진핵생물 단백질합성 저해물질(gephyronic acid)[66], 그람양성균의 K⁺이온 배출촉진물질(tartrolon)[20], 그람음성균 DNA 결합물질(saframycin) 등이 있고[30], 기작이 확실히 밝혀지지 않은 물질로는 높은 세포독성을 나타내는 vioprolid, 항진균효과가 있는 leupyrrin 등이 있다(Fig. 1)[56].

Myxobacteria의 생리활성물질에는 다른 미생물들에서는 찾기 힘든 독특한 기작을 갖는 물질들이 많으며, 이 물질들은 기능에 따라서 크게 4종으로 구분된다. 우선, myxobacteria의 신규 electron transport inhibitor들은 지금까지 약 26종이 밝혀졌다. Actinomycetes에서 분리된 7000-8000개의 신규물질에서 electron transport inhibitor가 2종(antimycin, piercidin)이 발견된 것과 비교한다면 myxobacteria는 많은 신규물질들을 생산한다는 것을 보여주고 있다. 이 그룹의 물질들은 mitochondrial respiratory chain의 여러 부위에서 작용하며, 매우 높은 활성을 나타낸다. 일부는 complex I (NADH:ubiquinone oxidoreductase)에, 나머지는 complex III(bc1-complex)에, 한 종류는 세균의 cytochrome oxidase에 대한 저해작용을 나타낸다. Myxalimid[14], phenalimid[73], thiangazol[74], phenoxan[39], aurachin A, B[33]가 대표적인 complex I 저해제이고, myxothiazol[10], stigmatellin[40], aurachin C,D[33]가 대표적인 complex III 저해제이며, cytochrome oxidase에 작용하는 물질은 thuggacin이다[56, 61]. complex III 저해제인 myxothiazol, stigmatellin은 complex III(bc1-complex)의 생화학적 특성을 밝히는데 중요한 역할을 했으며, stigmatellin은 광합성 과정에서 cytochrome b6/f complex의 특성파악에도 이용되었다(Fig. 2)[74].

Myxobacteria의 두 번째 생리활성물질 그룹은 nucleic acid polymerase에 특이적으로 작용하는 물질로서 sorangicin[26], myxopyronin[23], coralloyronin[25], ripostatin[22], disorazol[27]의 5종류가 있다. Sorangicin은 rifamycin처럼 전사개시를 저해하며, *Staphylococcus aureus*에 대하여 rifampicin과 상호내성을 나타낸다. Ripostatin도 전사개시를 저해하지만, sorangicin이나 rifamycin과 상호내성을 나타내지는 않는다. Myxopyronin과 coralloyronin은 streptolydigin처럼 chain elongation을 저해하며, disorazol은 진핵생물의 RNA polymerase를 저해한다(Fig. 3)[56, 59].

Myxobacteria의 생리활성물질 중 최근에 가장 주목을 받는 그룹은 진핵생물의 cytoskeleton에 작용하는 물질들이다. 이 그룹의 물질들은 복잡한 생체기구를 해석하는 기초연구

Table 2. A complete list of published bioactive compounds isolated from myxobacteria.

| Compound | Year of publication | Isolated from | Activity spectrum | Status | Ref. |
|--|---------------------|--|-----------------------|--|--------|
| Ambruticin | 1977 | <i>Sorangium cellulosum</i> <i>Polyangium cellulosum</i> | Fungi | New | 62 |
| Myxothiazol | 1980 | <i>Myxococcus fulvus</i> | Fungi | New | 10 |
| Myxovirescin | 1982 | <i>M. virescens</i> | Bacteria | New | 16 |
| Pyrrolnitrin | 1982 | <i>M. fulvus</i> | Fungi | Known | 15 |
| Althiomycin | 1982 | <i>Cystobacter fuscus</i> | Bacteria | Known | 34 |
| Myxalamid | 1983 | <i>M. xanthus</i> | Fungi | New | 14 |
| Myxovalargin | 1983 | <i>M. fulvus</i> | Bacteria | New | 24 |
| Myxopyronin | 1983 | <i>M. fulvus</i> | Bacteria | New | 23 |
| Stigmatellin | 1984 | <i>Stigmatella aurantiaca</i> | Fungi | New | 40 |
| Angiolam | 1985 | <i>Angiococcus disciformis</i> | Bacteria | New | 41 |
| Corallopyronin | 1985 | <i>Corallococcus coralloidies</i> | Bacteria | Variant of myxopyronin | 25 |
| Sorangicin | 1987 | <i>S. cellulosum</i> | Bacteria | New | 26 |
| Aurachins A-D | 1987 | <i>S. aurantiaca</i> | Fungi | New | 33 |
| Saframycin Mx1 | 1988 | <i>M. xanthus</i> | Bacteria, animal cell | Variant of saframycin | 30 |
| Megovalicin | 1988 | <i>M. flavescens</i> | Bacteria | Identical with myxovirescin | 72 |
| Glidobactin | 1988 | <i>P. brachysporum</i> | Fungi, animal cell | New | 53 |
| Myxochelin A | 1989 | <i>A. disciformis</i> | Bacteria | Variant of other species | 35 |
| Stipiamide | 1991 | <i>M. flavescens</i> | Fungi | Variant of myxalamid | 32 |
| Ambruticin VS | 1991 | <i>S. cellulosum</i> | Fungi | Variant of ambruticin | 18 |
| Phenoxan | 1992 | <i>Polyangium sp.</i> | Fungi | New | 39 |
| Nannochelin | 1992 | <i>N. exedens</i> | Bacteria | Variant of other species | 42 |
| Phenalamid | 1992 | <i>M. stipitatus</i> | Virus | Variant of myxalamid. almost identical to stipiamide | 73 |
| Thiangazol | 1992 | <i>Polyangium sp.</i> | Fungi | New | 74 |
| Rhizopodin | 1993 | <i>M. stipitatus</i> | Animal cell | New | 65 |
| Soraphen | 1993 | <i>S. cellulosum</i> | Fungi | New | 12 |
| Rhizopodin | 1993 | <i>M. stipitatus</i> | Animal cell | New | 65 |
| Cittilin | 1993 | <i>M. xanthus</i> | Pancreatic elastase | New | 61 |
| Myxochromid | 1993 | <i>M. virescens</i> | Unknown | New | 61 |
| 1-isoquinoline carbonitrile and substituted quinolines | 1993 | <i>M. fulvus S110</i> | Fungi | New | 4 |
| Crocacin | 1994 | <i>C. crocatus, C. pediculatus</i> | Bacteria, Fungi | New | 31 |
| Chondramid | 1995 | <i>C. crocatus</i> | Animal cell | New | 36 |
| Tartrolon | 1995 | <i>S. cellulosum</i> | Bacteria, animal cell | New | 20 |
| Ratjadon | 1995 | <i>S. cellulosum</i> | Fungi | New | 9 |
| Disorazol | 1995 | <i>S. cellulosum</i> | Animal cell | New | 27 |
| Chivosazol | 1995 | <i>S. cellulosum</i> | Animal cell | New | 28 |
| Ripostatin | 1995 | <i>S. cellulosum</i> | Animal cell | New | 22 |
| Sorangiolid | 1995 | <i>S. cellulosum</i> | Bacteria, animal cell | New | 29 |
| Gephyronic acid | 1995 | <i>Archangium gephyra</i> | Animal cell | New | 66 |
| Ophiobolin A | 1995 | <i>P. cellulosum</i> | Bacteria | Known | 46 |
| Epothilon | 1996 | <i>S. cellulosum</i> | Animal cell | New | 11 |
| Jerangolid | 1996 | <i>S. cellulosum</i> | Fungi | New | 13 |
| Vioprolid | 1996 | <i>Cystobacter violaceus</i> | Fungi | New | 56 |
| Cystothiazole | 1998 | <i>C. fuscus</i> | Fungi, animal cell | New | 52, 71 |
| Apicularen | 1998 | <i>Chondromyces robustus</i> | Animal cell | New | 37 |
| Melithiazol | 1999 | <i>Melittangium lichenicola, A. gephyra, and M. stipitatus</i> | Fungi | New | 63 |
| KR025 | 1999 | <i>Myxococcus fulvus</i> | Animal cell | related myxothiazol | 2 |
| Tubulyisin | 2000 | <i>A. gephyra, A. disciformis</i> | Animal cell | New | 67 |
| Haliangicin | 2001 | <i>Haliangium luteum</i> | Fungi | New | 8 |
| Apicularen A | 2002 | <i>Chondromyces sp.</i> | Animal cell | Known | 43 |
| Cystothiazole, Melithiazol | 2002 | <i>M. stipitatus JW150</i> | Animal cell | Known | 1 |
| Argyrim | 2002 | <i>A. gephyra</i> | Animal cell | New | 68 |

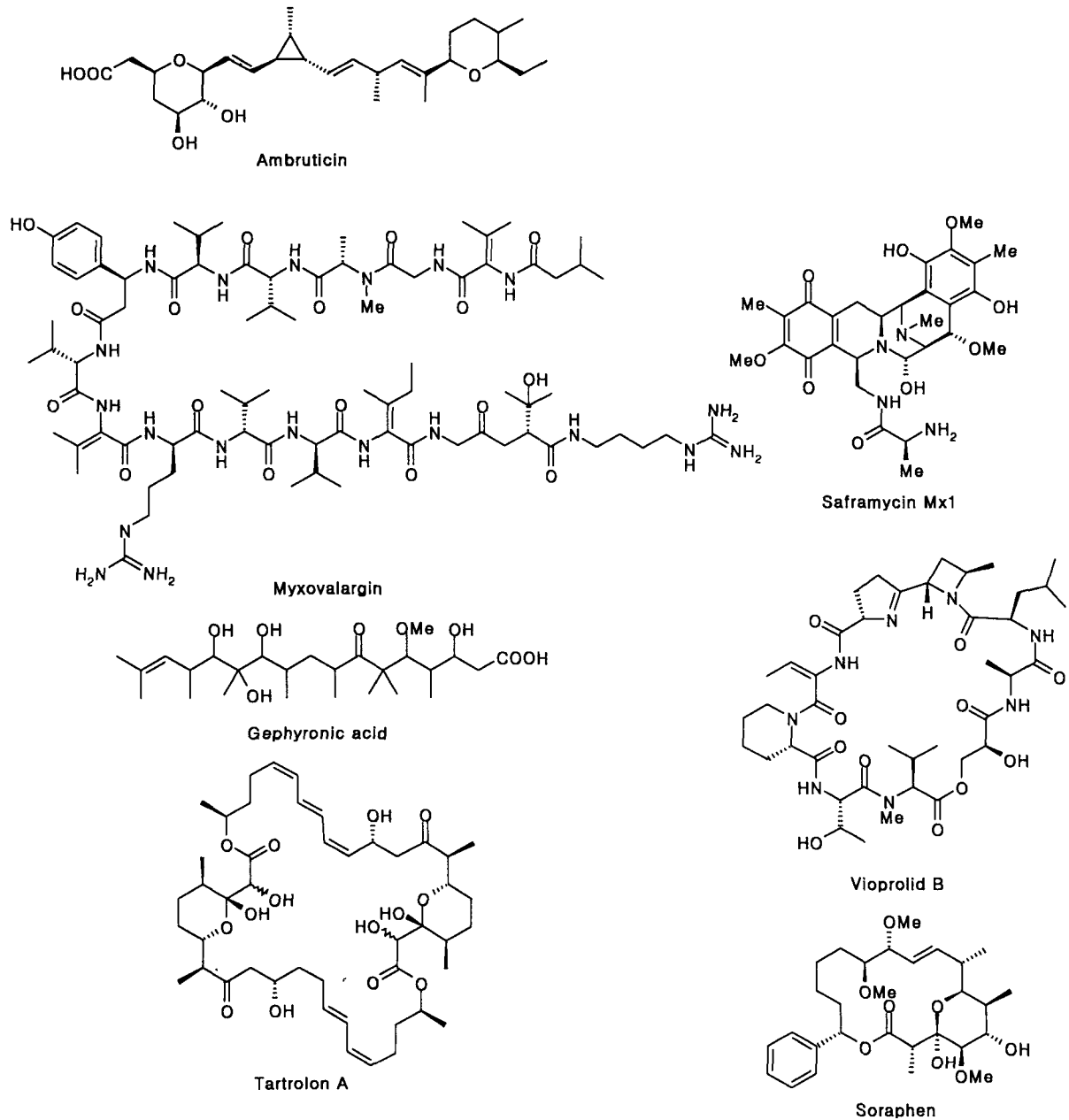


Fig. 1. Some bioactive compounds from myxobacteria. *Me mean methyl group.

에 유용할 뿐만 아니라, 암과 같은 질환을 조절하는데 매우 중요한 역할을 해줄 것으로 기대되고 있다. 지금까지 10여 종의 신규물질들이 확인되었으며, 이 중 4종은 actin에 다른 4종은 tubulin에 특이적으로 작용한다. 나머지 2종은 상대적으로 약한 활성을 나타내지만, cytoskeleton에 영향을 끼쳐 apoptosis를 유발한다(Fig. 4). 이 그룹의 물질들은 *in vitro* 시험에서 IC₅₀ 수치가 3 pg/ml로 나타날 정도로 높은 활성들을 나타내고 있다[56].

Actin skeleton은 세포의 형태와 세포의 아메바형 이동 및 세포질 분열에 필요하며, 근육의 주 성분역활을 한다. Rhizopodin은 L929 mouse fibroblasts에서 F-actin의 재구성

을 유도하고, 세포의 다핵체(multinucleate) 형성을 유도하며, 긴 분지형태로 뻗어나가게 하는 특징을 갖고 있다. Rhizopodin의 효과는 유사한 기작을 갖는 latrunculin B보다 10배 이상의 효과를 장기간 비가역적으로 나타낸다[65]. Actin에 작용하는 두 번째 물질은 chondramide A와 그 변이체 들이다. 이 물질은 구조가 해면(marine sponge)에서 분리한 jasplakonolide 또는 jaspamide와 유사하다. Chondramide는 독버섯의 독소인 phalloidin처럼 actin을 안정화시키며, apoptosis를 유도한다[36]. 세번째 물질은 archazolid로 actin skeleton에 간접적인 영향을 끼친다[61].

Tubulin skeleton은 세포에 포함된 chromosome의 분리와

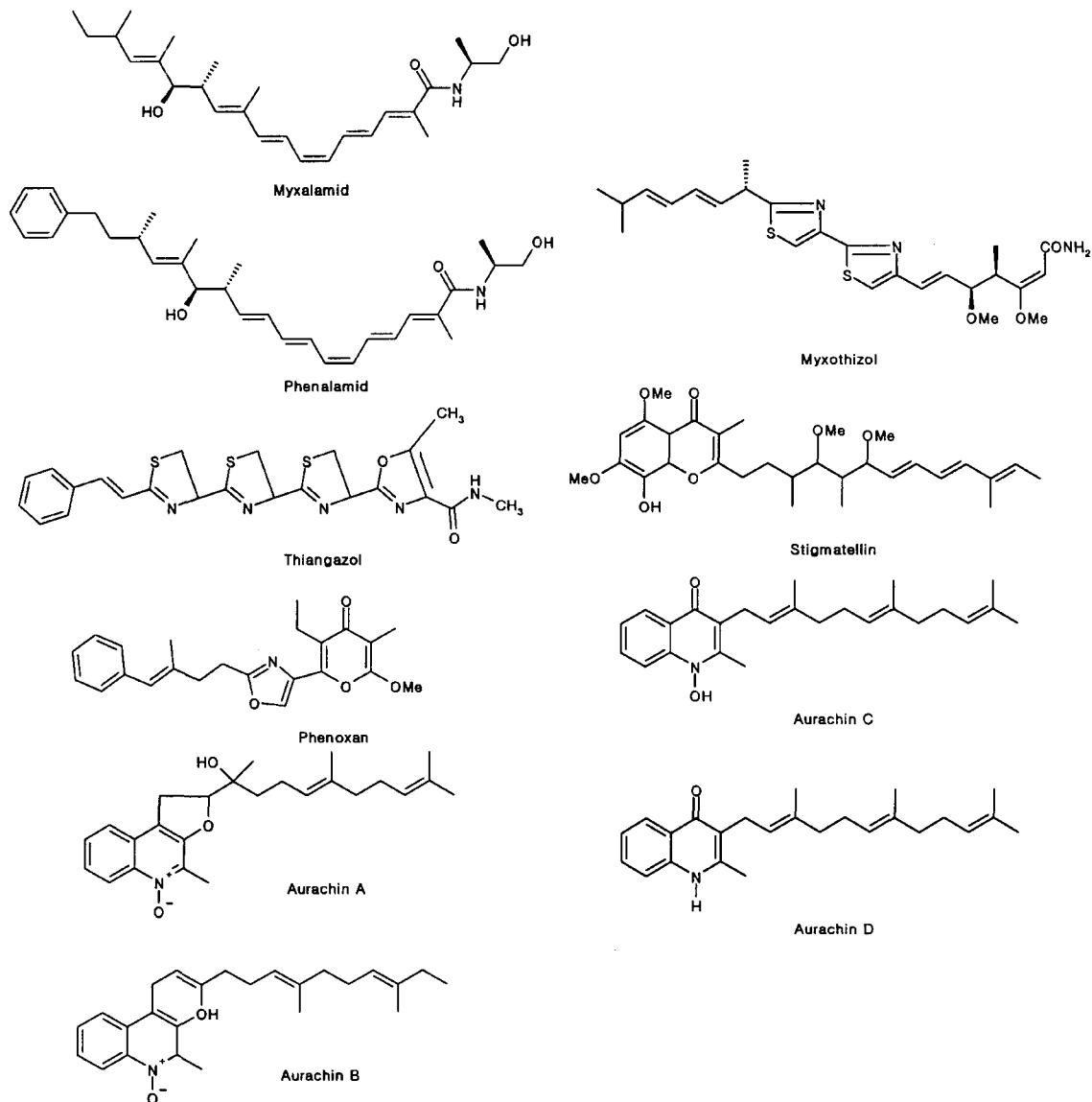


Fig. 2. Electron transport inhibitors from myxobacteria. *Me mean methyl group.

그에 따른 핵분열에서 수송에 중요한 역할을 하며, microtubule은 진핵세포의 flagella와 cilia의 주요 구성체이다. Microtubule을 안정화시키는 epothilone은 최근에 paclitaxel을 대신할 새로운 항암제로 주목을 받고 있다. Epothilone은 세포 내 미세소관을 안정화 시켜서, 체세포 분열 시 방추사의 형성을 막아서, 체세포 분열이 일어나지 않게 되며, 최종적으로 세포에 apoptosis가 발생한다[11]. Epothilone은 paclitaxel을 포함하여 다제약제 내성을 나타내는 암세포에 대하여 효과를 나타내고 있으며, 수용성이고, 발효법으로 생산 가능하기 때문에 새로운 항암제 후보로 주목을 받고 있다. Epothilone의 화학합성에 대한 논문도 많이 발표되었지만, 발효에 의한 생산과는 가격경쟁에서 상대가 되지 않는다고 한다[56].

Tubulysin도 tubulin에 대하여 저해작용을 나타내서 1시간

에 microtubule를 완전히 붕괴시킨다[67]. Apicularen A도 tubulin cytoskeleton에 영향을 끼치지만 직접적인 작용은 아닌 것으로 추측된다. 이 물질은 해양생물유래의 물질들인 salicylilamide와 lobatamide와 구조적인 근연관계가 있는 것으로 나타났다[37].

또 다른 myxobacteria의 특이적인 물질로는 soraphen이 있다. 이 물질은 진균류의 acetyl-CoA carboxylase를 특이적이며 고효율로 저해하고, 식물에 대해서는 영향을 주지 않는다. 이와 같은 특징으로 인하여 항진균제로 큰 기대를 모았으나, 랫트의 간효소를 저해하는 위중한 부작용이 발견되어 더 이상의 개발은 중지되었다(Fig. 1)[12, 56].

종에 따른 생리활성물질의 생산

2150여 종의 용균활성을 보유한 myxobacteria 중 55%가

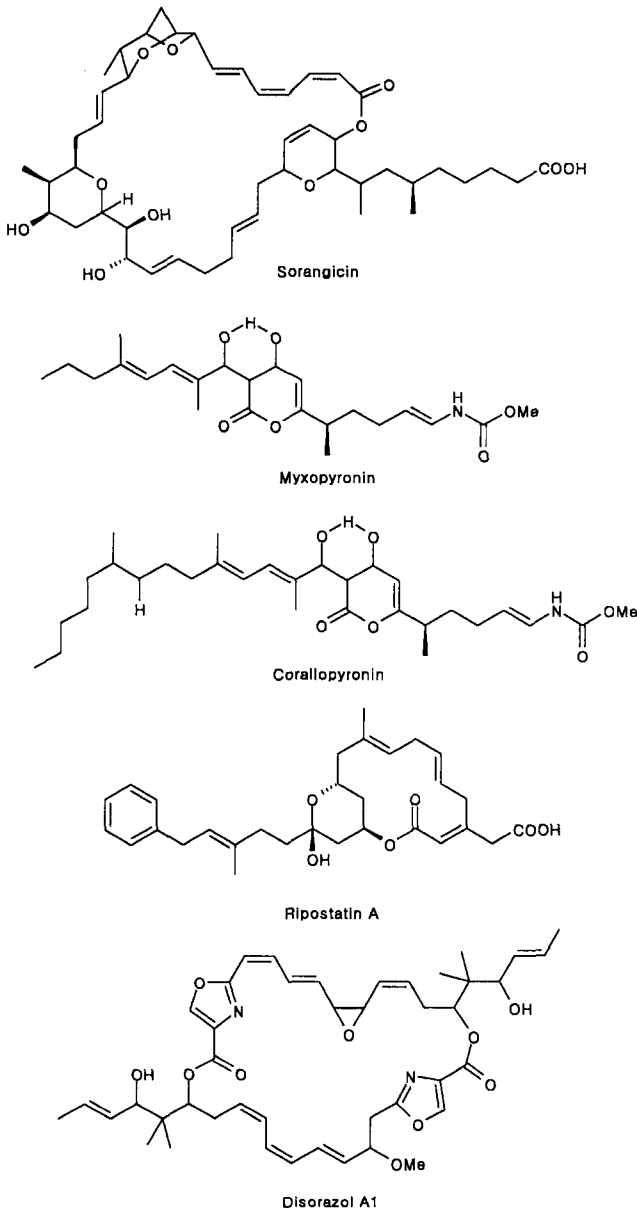


Fig. 3. Nucleic acid polymerase inhibitors from myxobacteria. *Me mean methyl group.

생리활성물질을 분비하였으며, 720종의 cellulose 분해균주의 95% 이상이 생리활성물질을 분비하였다. 지금까지 분리된 myxobacteria의 생리활성물질의 40%는 완전히 새로운 물질이며, 나머지는 기존에 알려진 물질의 구조들을 포함하는 것들이다[56, 58, 59].

다른 종류의 2차 대사산물을 생산하는 미생물들과 마찬가지로 myxobacteria의 경우도 생리활성물질을 종 특이적으로 생산하는 것이 아니라 특정 균주에서만 생산하는 특징을 갖고 있다. 또 모든 myxobacteria들이 생리활성물질을 다양하게 생산하지도 않는다(Table 3). Myxobacteria의 특정 생리활성물질이 한 종에서만 발견되는 것이 아니라 여러 종에서

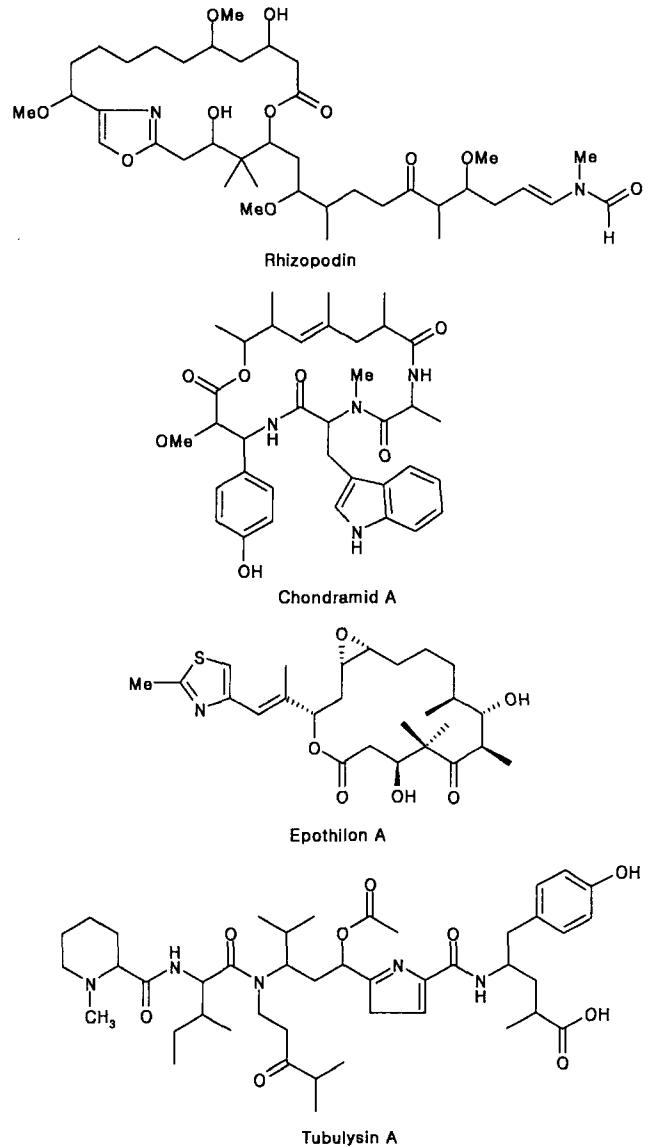


Fig. 4. Cytoskeleton reacted substances from myxobacteria. *Me mean methyl group.

관찰되는 경우의 대표적인 예가 myxalamid로서 *Myxococcus xanthus*, *M. virescens*, *M. stipitatus*, *Corallocooccus coralloides*, *Cystobacter velatus*, *Stigmatella aurantiaca*, *Sg. erecta*에서 생산되는 것이 확인되었다. 이와 반대로 특정 물질이 한 종에서 공통적으로 발견되는 경우로서 *M. stipitatus*는 공통적으로 phenalamid를 생산한다. 한 종에서 여러 물질들을 생산하는 경우는 *S. cellulosum*이 대표적인 경우로 *S. cellulosum*에 속하는 여러 균주에서 30종 이상의 새로운 물질을 생산하지만 그 중 기존에 알려진 물질이거나 변이체인 경우는 극히 일부인 것으로 보고되었다. *M. fulvus*의 특정 균주는 30종의 myxothiazol 유도체들을 생산하는 것으로 보고되었으며, *Chondromyces crocatus*의 특정 균주는 동시에 6-7개의 동족체 물질을 생산하며, *Stigmatella aurantiaca* Sg a15는

Table 3. Distribution of secondary metabolites among the myxobacteria genera [61].

| Genus | Metabolites | Total |
|----------------------------|---|-------|
| Suborder Cystobacterineae | | |
| Family Myxococcaceae | | |
| Genus <i>Myxococcus</i> | Althiomycin, citteliln, harman, myxalamid, myxochelin, myxochromid, myxopyronin, myxothiazol, myxovalargin, myxovirescin, phenalamid, pyrrolnitritin, rhizopodin, saframycin | 14 |
| Genus <i>Corallococcus</i> | Corallopyronin, pyrrolnitritin, myxothiazol, myxovalargin | 4 |
| Genus <i>Angiococcus</i> | Althiomycin, angiolam, myxochelin, myxothiazol, tubulyisin | 5 |
| Family Cystobacteraceae | | |
| Genus <i>Archangium</i> | Archazolid, argyirin, gephyronic acid, germacran, myxovalargin, tubulyisin, vioprolid | 7 |
| Genus <i>Cystobacter</i> | Althiomycin, myxalamid, pyrrolnitritin, stigmatellin, vioprolid | 5 |
| Genus <i>Melittangium</i> | Melithiazol, pyrrolnitritin | 2 |
| Genus <i>Stigmatella</i> | Aurachin, myxalamid, myxothiazol, nitroresorcinol, stigmatellin | 5 |
| Suborder Sorangineae | | |
| Family Polyangiaceae | | |
| Genus <i>Polyangium</i> | Phenoxan, thiangazol | 2 |
| Genus <i>Chondromyces</i> | Apicularen, ajudazol, chondramid, chondrochloren, crocacin, crocapeptin, jerangolid, pedein, thuggacin | 9 |
| Genus <i>Sorangium</i> | Ambruticin, carolacton, chivosazol, disorazol, eliamid, ephithilon, etnangien, eudesmadien, icumazol, invictolid, jerangolid, leupyrrin, maracen, maracin, pellasoren, pentacaronic acid, pyrrolnitritin, ratjadon, ripostatin, soccein, sorangicin, sorangiolid, soraphen, spirangien, sulasoren, sulfangolid, tartrolon, thuggacin, trichangion | 29 |
| Family Nannocystaceae | | |
| Genus <i>Nannocystis</i> | Gesomin, germacran, nannochelin | 3 |

서로 다른 구조인 stigmatellin, myxalamid과 aurachin을 동시에 생산하였다[56, 61]

Myxobacteria의 배양 및 생리활성물질 생산조건

Myxobacteria가 생산하는 물질 중 세포 내 물질이나 세포 표면에 결합하는 myxothiazol, myxalamid, stigmatellin, aurachin, phenoxan, thiangazol을 제외하면 대부분이 배양액으로 배출된다. 이런 이유로 생리활성물질의 생산 및 정제를 위하여 amberlite 형태의 흡착레진인 XAD-15, XAD-1180 등이 1-3% 정도 배양액에 첨가된다[41, 73]. 흡착레진이 첨가됨으로써 물질이 안정화되고, 회수가 촉진되며, 용매사용을 줄일 수 있게 한다. 특히 myxalamid의 경우에는 레진 양의 증가에 따라서 정량적으로 유출이 촉진된다고 한다.

Myxobacteria의 생리활성 물질들은 물질에 따라서 다른 성장단계에서 생산된다. Pyrrolnitritin[15]과 stigmatellin[40]을 포함한 일부 물질들은 접종 후 대수증식 초기에 생산되고, myxovirescin[16]을 포함한 대부분의 물질들은 대수증식말기에 생산되며, 이 중 일부는 정지기까지 생산이 지속된다. Myxobacteria의 생리활성물질의 대부분은 배양액에서 안정된 상태를 유지한다. 그러나 althiomycin은 예외적으로 2,3일에 최대활성에 도달했다가 급속히 사라지며, 그 원인으로 알칼리성 pH에 민감하기 때문인 것으로 추측되고 있다[34].

산업규모의 발효에서는 효소 분해된 casein과 peptone이 주로 이용되고 있다. Myxobacteria의 경우도 산업규모의 발효에는 위의 물질들이 적합한 것으로 생각되며, 그 외에도 다

양한 기질들이 유망한 것으로 보고되었다[39]. Myxovirescin은 옥수수 침출분말이[16], myxalamid과 aurachin은 옥수수 글루텐이[14, 33], myxovirescin과 angiolam은 대두분말[16, 41], myxalamid는 singel cell protein이 효과적인 것으로 보고되었다[14]. 특히 aurachin은 옥수수 글루텐을 이용함으로써 peptone 배지보다 50-100배의 수율 향상을 이루었다. 대부분의 myxobacteria는 탄수화물을 쉽게 이용하며, 전분과 같은 polymer형태로 첨가한 경우 더 좋은 결과를 얻게 된다. 그러나 *Sorangium* 균주들은 배지 내의 탄수화물에 의하여 민감하게 반응하며, 단당류나 다당류 심지어 전분도 탄소원이나 에너지원으로 이용하지 않기 때문에 탄소원을 최소화한 배지를 이용해야 한다. *Corallococcus coralloides* Cc c127의 경우에는 전분을 분해하여 oligosaccharide로 만든 후 대사에 이용하는 것으로 밝혀졌다. *Myxococcus*종 전부와 여러 종의 *Corrallococcus*의 경우에는 펩타이드를 에너지원으로 이용한다[21].

Myxobacteria는 다른 미생물들과 비교하여 phosphate에 민감하기 때문에, 0.5-1 μm의 농도도 피하는 것이 좋다. 최적생장을 위해서도 일반적인 천연 기질에 포함된 phosphate 양만으로 충분하고, 여분의 phosphate는 첨가해 줄 필요는 없다. Myxobacteria도 미생물들의 성장에 일반적으로 필요한 이온들 필요로 하며, *Sorangium*은 특이적으로 Ca²⁺ (0.04-0.05% CaCl₂)과 Zn²⁺ (200 μg/ml)이 생산에 필수적인 것으로 밝혀졌다[55]. Vitamin도 대부분의 myxobacteria 배양에 필요하며 이용된 종류는 Vitamin B12, thiamine, biotin 등이다[40]. Myxobacteria도 다른 미생물과 마찬가지로

결 론

지로 배양기간 동안 foam이 많이 발생한다. 이럴 경우 0.01% silicone antifoam 정도를 이용하는 것이 효과적이다 [55].

발효조건은 균주와 목적물질에 따라서 매우 다양한 형태를 나타낸다. Myxobacteria의 일반적인 발효조건은 28-34°C의 온도, pH 6.8-7.8이고, 호기성이지만 생장이 빠르지 않기 때문에 산소요구량이 상대적으로 낮으며, 4-14시간의 배양 시간을 갖는다. 포기강도는 0.01-0.2 vvm이면 충분하고, O₂ 분압은 90-100% 포화상태에서 시작하면 발효 중에는 20-40%까지 감소한다. 그러나 산소공급은 수율 향상에 매우 중요한 것으로 나타났다. Saframycin은 통기량에 매우 민감하며 [30], aurachin 4종의 유도체들의 생산비율의 변화는 산화준위와 통기량의 변화에 달려있다 [33]. 산소제한에 의하여 생산이 촉진되는 물질로는 myxothiazol과 aurachin B 등이 있다 [10, 33]. 한편 myxovirescine을 생산하는 *Mycococcus virescens*는 0.5 g/g의 산소소비에서 최대 세포생장을 이루는 것으로 나타났다 [16]. 접종범위는 2-25%(v/v)까지 보고되었지만, 일반적인 접종량은 5-10%(v/v)이고 배양기간은 종과 발효상태에 따라서 다양하게 나타나지만 최소 2일에서 최대 14일까지이며 대부분 3-5일 정도이다. 최고 성장시의 세포 밀도는 8×10⁹ cell/ml 이상으로 추정되며, 세포량은 4-12 g 습윤중량/L 또는 1-3 g 건조중량/L이었다 [55, 56, 58].

Myxobacteria의 생리활성물질 생산은 다른 미생물과 큰 차이를 보이지는 않았으며, 일반적인 수율은 0.5-20 mg/L로 그다지 높지 않다. 그러나 soraphen은 70 mg/L, myxalamid는 120 mg/L까지 생산하는 야생형이 보고되었으며, soraphen 생산균주의 배양액에 sorangicin 1 g/L를 첨가하면 수율이 2 g/L까지 증가하였다. 그 외에 수율 향상을 위하여 myxobacteria에 대하여 UV 조사와 NTG 처리 등으로 돌연변이체를 제작하는 방법도 실시되었다 [55, 56].

미생물의 생리활성물질의 생산은 특정 성장저해상황에서 발생하며, 이와 같은 양상은 myxobacteria에서도 발견된다. 그러나 *Mycococcus virescens*가 생산하는 myxovirescine은 peptone 제한에 의하지 않고 peptone 섭취율의 증가에 따라서 생산량이 늘어나는 것으로 나타났으며, peptone 유가배양 최적 생산조건은 0.15-0.2 g/h인 것으로 보고되었다 [16]. Stigmatellin은 peptone 양을 줄인 배지를 이용할 경우 수율이 향상되는 것으로 나타났다 [40]. 그러나 기질 제한은 종종 생육제한을 유발하는 경우가 있기 때문에 유가식 배양을 도입하는 것도 좋은 전략이 될 수 있다. 세포를 고농도로 장기간 유지시킬 수 있는 고정화 배양도 myxobacteria에서 시도되었다. 구조가 밝혀지지 않는 항생물질의 생산을 위하여 여러 종의 myxobacteria를 k-carrageenan에 포획하거나 또는 nylon pad에 흡착한 결과 25-50%의 수율 상승을 이루었다. Sorangicin을 생산하는 *Sorangium cellulosum* So ce12는 alginate bead에 고정화시켜서 최대 3배 이상의 수율상승을 이루었다 [55].

Myxobacteria는 세균 중에서는 *Actinomycetes*와 *Bacillus*에 이어서 3번째로 생리활성물질을 많이 생산하는 것으로 알려져 있다. 그러나 지금까지 분리된 균주의 수가 다른 세균들과 현저히 차이가 난다는 것을 감안하면 앞으로 더 다양한 생리활성물질을 기대할 수 있다. 1960년대까지는 myxobacteria는 액체배양이 불가능하다고 생각되었으나 이후 많은 연구에 의하여 액체배양이 성공하게 되었으며, 그 중 일부는 이차대사산물의 생산을 위하여 50-100 m³ 규모의 발효기에서 배양되었고, 수율도 1000배 이상 향상시킨 경우도 있기 때문에 발효에 의한 생리활성 물질의 대량생산도 가능할 것으로 예상된다.

아직까지는 myxobacteria 유래의 의약품이 판매되고 있지는 않지만, 몇 종류의 물질들은 다른 미생물이 생산하는 생리활성물질과는 달리 독특한 작용기작을 나타내므로 연구자들의 흥미를 자극하고 있다. 따라서 이들 물질들이 실제 적용되는 날을 볼 수 있는 날도 근간에 실현될 것이다.

요 약

Myxobacteria는 토양세균으로 활주하여 이동하며, 복잡한 생활사를 갖고 있다. 25년 이상의 연구결과 myxobacteria는 많은 생리활성물질을 생산한다는 사실이 밝혀졌으며, 지금까지 약 80종의 신규물질과 그들의 변이체가 450종이 확인되었다. 이들 물질들은 독특한 기작을 갖고 있는 것들이 많으며, 그 중에는 26종의 electron transport 저해제, 5종의 nucleic acid polymerase 저해제, 10 종의 cytoskeleton에 작용하는 물질, 1 종의 진균 acetyl-CoA carboxylase 저해제이다. 그러나 아직까지 myxobacteria 유래물질들을 대량으로 생산하기 위한 공정이 완벽하게 성립되어 있지 않고, 이들 물질들을 이용한 제품이 시판되는 상황은 아니지만, 머지않아 myxobacteria가 생산하는 생리활성물질들을 항균, 항암과 같은 질병치료 및 기타 다양한 분야에서 이용 가능하게 될 것이다.

REFERENCES

- Ahn, J. W. and C. O. Lee. 2002. Isolation and properties of cytotoxic antibiotics from *Mycococcus stipitatus* JW150. *Yakhak Hoeji*. **46**: 108-112.
- Ahn, J. W., S. H. Woo, C. O. Lee, K. Y. Cho, and B. S. Kim. 1999. KR025, a new cytotoxic compound from *Mycococcus fulvus*. *J. Nat. Prod.* **62**: 495-496.
- Burchard, A. C., P. R. Burchard, and J. A. Kloetzel. 1977. Intracellular, periodic structures in the gliding bacterium *Mycococcus xanthus*. *J. Bacteriol.* **132**: 666-672.
- Daoud, N. N. and H. A. Foster. 1993. Antifungal activity of *Mycococcus species 1* production, physicochemical and bio-

- logical properties of antibiotics from *Myxococcus fulvus* S110 (Myxobacterales). *Microbios*. **73**: 173-184.
5. Dawid, W. 2000. Biology and global distribution of myxobacteria in soils. *FEMS Microbiol. Rev.* **24**: 403-427.
 6. Dhundale, A. R., T. Furuichi, S. Inouye, and M. Inouye. 1985. Distribution of multicopy single stranded DNA among myxobacteria and related species. *J. Bacteriol.* **164**: 914-917.
 7. Dworkin, M. 1996. Recent advances in the social and developmental biology of the myxobacteria. *Microbiol. Rev.* **60**: 70-102.
 8. Fudou, R., T. Iizuka, S. Sato, T. Ando, N. Shimba, and S. Yamanaka. 2000. Haliangicin, a novel antifungal metabolite produced by a marine myxobacterium. 2. Isolation and structural elucidation. *J. Antibiot.* **54**: 153-156.
 9. Gerth, K., D. Schummer, G. Hofle, H. Irschik, and H. Reichenbach. 1995. Ratjadon: a new antifungal compound from *Sorangium cellulosum* (myxobacteria) production, physico-chemical and biological properties. *J. Antibiot.* **48**: 973-976.
 10. Gerth, K., H. Irschik, H. Reichenbach, and W. Trowitzsch. 1980. Myxothiazol, an antibiotic from *Myxococcus fulvus* (myxobacterales). I. Cultivation, isolation, physico-chemical and biological properties. *J. Antibiot.* **33**: 1474-1479.
 11. Gerth, K., N. Bedorf, G. Hofle, H. Irschik, and H. Reichenbach. 1996. Epothilons A and B: antifungal and cytotoxic compounds from *Sorangium cellulosum* (Myxobacteria). Production, physico-chemical and biological properties. *J. Antibiot.* **49**: 560-563.
 12. Gerth, K., N. Bedorf, H. Irschik, G. Hofle, and H. Reichenbach. 1994. The soraphens: a family of novel antifungal compounds from *Sorangium cellulosum* (Myxobacteria). I. Soraphen A1 alpha: fermentation, isolation, biological properties. *J. Antibiot.* **47**: 23-31.
 13. Gerth, K., P. Washausen, G. Hofle, H. Irschik, and H. Reichenbach. 1996. The jerangolids: A family of new antifungal compounds from *Sorangium cellulosum* (Myxobacteria). Production, physico-chemical and biological properties of jerangolid A. *J. Antibiot.* **49**: 71-75.
 14. Gerth, K., R. Jansen, G. Reifenstahl, G. Hofle, H. Irschik, B. Kunze, H. Reichenbach, and G. Thierbach. 1983. The myxalamids, new antibiotics from *Myxococcus xanthus* (Myxobacterales). I. Production, physico-chemical and biological properties, and mechanism of action. *J. Antibiot.* **36**: 1150-1156.
 15. Gerth, K., W. Trowitzsch, V. Wray, G. Hofle, H. Irschik, and H. Reichenbach. 1982. Pyrrolnitrin from *Myxococcus fulvus* (Myxobacterales). *J. Antibiot.* **35**: 1101-1103.
 16. Gerth, K., H. Irschik, H. Reichenbach, and W. Trowitzsch. 1982. The myxovirescins, a family of antibiotics from *Myxococcus virescens* (Myxobacterales). *J. Antibiot.* **35**: 1454-1459.
 17. Gnosspeli, G. 1978. Myxobacterial slime and proteolytic activity. *Arch. Microbiol.* **116**: 51-59.
 18. Hofle, G., H. Steinmetz, K. Gerth, and H. Reichenbach. 1991. Ambruticin VS: new members of the antifungal ambruticin family from *Sorangium cellulosum*. *Just. Liebigs Ann. Chem.* **1991**: 941-945.
 19. Inouye, S., P.J. Herzer, and M. Inouye. 1990. Two independent retrons with highly diverse reverse transcriptases in *Myxococcus xanthus*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* **87**: 942-945.
 20. Irschik, H., D. Schummer, K. Gerth, G. Hofle, and H. Reichenbach. 1995. The tartrolons, new boron-containing antibiotics from a myxobacterium, *Sorangium cellulosum*. *J. Antibiot.* **48**: 26-30.
 21. Irschik, H. and H. Reichenbach. 1985. An unusual pattern of carbohydrate utilization in *Coralloccocus coralloides* Cc c127. *Arch. Microbiol.* **142**: 40-44.
 22. Irschik, H., H. Augustiniak, K. Gerth, G. Hofle, and H. Reichenbach. 1995. The ripostatins, novel inhibitors of eubacterial RNA polymerase isolated from myxobacteria. *J. Antibiot.* **48**: 787-792.
 23. Irschik, H., K. Gerth, G. Hofle, W. Kohl, and H. Reichenbach. 1983. The myxopyronins, new inhibitors of bacterial RNA synthesis from *Myxococcus fulvus* (Myxobacterales). *J. Antibiot.* **36**: 1651-1658.
 24. Irschik, H., K. Gerth, T. Kemmer, H. Steinmetz, and H. Reichenbach. 1983. The myxovalargins, new peptide antibiotics from *Myxococcus fulvus* (Myxobacterales). I. Cultivation, isolation, and some chemical and biological properties. *J. Antibiot.* **36**: 6-12.
 25. Irschik, H., R. Jansen, G. Hofle, K. Gerth, and H. Reichenbach. 1985. The corallopyronins, new inhibitors of bacterial RNA synthesis from Myxobacteria. *J. Antibiot.* **38**: 145-152.
 26. Irschik, H., R. Jansen, K. Gerth, G. Hofle, and H. Reichenbach. 1987. The sorangicins, novel and powerful inhibitors of eubacterial RNA polymerase isolated from myxobacteria. *J. Antibiot.* **40**: 7-13.
 27. Irschik, H., R. Jansen, K. Gerth, G. Hofle, and H. Reichenbach. 1995. Disorazol A, an efficient inhibitor of eukaryotic organisms isolated from myxobacteria. *J. Antibiot.* **48**: 31-35.
 28. Irschik, H., R. Jansen, K. Gerth, G. Hofle, and H. Reichenbach. 1995. Chivosazol A, a new inhibitor of eukaryotic organisms isolated from myxobacteria. *J. Antibiot.* **48**: 962-966.
 29. Irschik, H., R. Jansen, K. Gerth, G. Hofle, and H. Reichenbach. 1995. Sorangiolid A, a new antibiotic isolated from the myxobacterium *Sorangium cellulosum* So ce 12. *J. Antibiot.* **48**: 886-887.
 30. Irschik, H., W. Trowitzsch-Kienast, K. Gerth, G. Hofle, and H. Reichenbach. 1988. Saframycin Mx1, a new natural saframycin isolated from a myxobacterium. *J. Antibiot.* **41**: 993-998.
 31. Jansen, R., P. Washausen, B. Kunze, H. Reichenbach, and G. Hofle. 1999. The crocacin, novel antifungal and cytotoxic antibiotics from *Chondromyces crocatus* and *Chondromyces pediculatus* (myxobacteria): isolation and structure elucidation. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**: 1075-1080.
 32. Kim, Y. J., K. Furihata, S. Yamanaka, R. Fudo, and H. Seto. 1991. Isolation and structural elucidation of stipiamide, a new antibiotic effective to multidrug-resistant cancer cells. *J. Antibiot.* **44**: 553-556.

33. Kunze, B., G. Hofle, and H. Reichenbach. 1987. The aurachins, new quinoline antibiotics from myxobacteria: production, physico-chemical and biological properties. *J. Antibiot.* **40**: 258-265.
34. Kunze, B., H. Reichenbach, H. Augustiniak, and G. Hofle. 1982. Isolation and identification of althiomycin from *Cystobacter fuscus* (myxobacterales). *J. Antibiot.* **35**: 635-636.
35. Kunze, B., N. Bedorf, W. Kohl, G. Hofle, and H. Reichenbach. 1989. Myxochelin A, a new iron-chelating compound from *Angiococcus disciformis* (Myxobacterales). Production, isolation, physico-chemical and biological properties. *J. Antibiot.* **42**: 14-17.
36. Kunze, B., R. Jansen, F. Sasse, G. Hofle, and H. Reichenbach. 1995. Chondramides A approximately D, new antifungal and cytostatic depsipeptides from *Chondromyces crocatus* (myxobacteria). Production, physico-chemical and biological properties. *J. Antibiot.* **48**: 1262-1266.
37. Kunze, B., R. Jansen, F. Sasse, G. Hofle, and H. Reichenbach. 1998. Apicularens A and B, new cytostatic macrolides from *Chondromyces* species (myxobacteria): production, physico-chemical and biological properties. *J. Antibiot.* **51**: 1075-1080.
38. Kunze, B., R. Jansen, G. Hofle, and H. Reichenbach. 1994. Crocacin, a new electron transport inhibitor from *Chondromyces crocatus* (myxobacteria). Production, isolation, physico-chemical and biological properties. *J. Antibiot.* **47**: 881-886.
39. Kunze, B., R. Jansen, L. Pridzun, E. Jurkiewicz, G. Hunsmann, G. Hofle, and H. Reichenbach. 1992. Phenoxan, a new oxazole-pyrone from myxobacteria: production, antimicrobial activity and its inhibition of the electron transport in complex I of the respiratory chain. *J. Antibiot.* **45**: 1549-1552.
40. Kunze, B., T. Kemmer, G. Hofle, and H. Reichenbach. 1984. Stigmatellin, a new antibiotic from *Stigmatella aurantiaca* (Myxobacterales). I. Production, physico-chemical and biological properties. *J. Antibiot.* **37**: 454-461.
41. Kunze, B., W. Kohl, G. Hofle, and H. Reichenbach. 1985. Production, isolation, physico-chemical and biological properties of angiolam A, a new antibiotic from *Angiococcus disciformis* (Myxobacterales). *J. Antibiot.* **38**: 1649-1654.
42. Kunze, B., W. Trowitzsch-Kienast, G. Hofle, and H. Reichenbach. 1992. Nannochelins A, B and C, new iron-chelating compounds from *Nannocystis exedens* (myxobacteria). Production, isolation, physico-chemical and biological properties. *J. Antibiot.* **45**: 147-150.
43. Kwon, H. J., D. H. Kim, J. S. Shim, and J. W. Ahn. 2002. Apicularen A, a macrolide from *Chondromyces sp.*, inhibits growth factor induced in vitro angiogenesis. *J. Microbiol. Biotechnol.* **12**: 702-705.
44. Lampky, J. R. 1976. Ultrastructure of *Polyangium cellulsum*. *J. Bacteriol.* **126**: 1278-1284.
45. Lampson B. C., M. Inouye, and S. Inouye. 1991. Survey of multicopy single-stranded DNAs and reverse transcriptase gene among natural isolates of *Myxococcus xanthus*. *J. Bacteriol.* **173**: 5363-5370.
46. Li, E., A. M. Clark, D. P. Rotella, and C. D. Hufford. 1995. Microbial metabolites of ophiobolin A and antimicrobial evaluation of ophiobolins. *J. Nat. Prod.* **58**: 74-81.
47. Ludwig, W., K.H. Schleifer, H. Reichenbach, and E. Stackebrandt. 1983. A phylogenetic analysis of the myxobacteria *Myxococcus fulvus*, *Stigmatella aurantic*, *Cystobacter fuscus*, *Sorangium cellulsum* and *Namocystis exedens*. *Arch. Microbiol.* **135**: 58-62.
48. Lunsdorg, H. and H. Reichenbach. 1989. Ultrastructural details of the apparatus of gliding mobility of *Myxococcus fulvus* (Myxobacterales). *J. Gen. Microbiol.* **135**: 1633-1641.
49. MacRae, T. H. and H. D. McCurdy. 1975. Ultrastructural studies of *Chondromyces crocatus* vegetative cells. *Can. J. Microbiol.* **21**: 1815-1826.
50. Masson, P. J. and J. F. Guespin-Michel. 1988. An extracellular blood-anticoagulant glycopeptide produced exclusively during vegetative growth by *Myxococcus xanthus* and other myxobacteria is not co-regulated with other extracellular macromolecules. *J. Gen. Microbiol.* **134**: 801-806.
51. Mayer, H. and H. Reichenbach. 1978. Restriction endonucleases: general survey procedure and survey of gliding bacteria. *J. Bacteriol.* **136**: 708-713.
52. Ojika, M., Y. Suzuki, A. Tsukamoto, Y. Sakagami, R. Fudou, T. Yoshimura, and S. Yamanaka. 1998. Cystothiazoles A and B, new bithiazole-type antibiotics from the myxobacterium *Cystobacter fuscus*. *J. Antibiot.* **51**: 275-281.
53. Oka, M., Y. Nishiyama, S. Ohta, H. Kamei, M. Konishi, T. Miyaki, T. Oki, and H. Kawaguchi. 1988. Glidobactins A, B and C, new antitumor antibiotics. I. Production, isolation, chemical properties and biological activity. *J. Antibiot.* **41**: 1331-1337.
54. Petit, F. and J. F. Guespin-Michel. 1992. Production of an extracellular milk-clotting activity during development in *Myxococcus xanthus*. *J. Bacteriol.* **174**: 5136-5240.
55. Reichenbach, H. 1999. Myxobacteria, pp 1822-1832. In M. C. Flickinger and S. W. Drew (eds), *The Encyclopedia of Bioprocess Technology : Fermentation, Biocatalysis, and Bioseperation*, John Wiley and Sons, New York.
56. Reichenbach, H. 2001. Myxobacteria, a producers of novel bioactive substances. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **27**: 149-156.
57. Reichenbach, H. and Dworkin, M. 1991. The myxobacteria. pp 3415-3487. In K. P. Starr, H. Stolp, H. G. Truper, A. Belows. and H. E. Schlegel (eds), *The Prokaryotes*, vol. 4, Springer, New York.
58. Reichenbach, H. and G. Hofle. 1993. Biologically active secondary metabolites from myxobacteria. *Biotech. Adv.* **11**: 219-277.
59. Reichenbach, H. and G. Hofle. 1993. Production of bioactive secondary metabolites, pp347-395. In M. Dworkin and D. Kaiser (eds), *Myxobacteria II*, Am. Soc. Microbiol. Press, Washington.
60. Reichenbach, H. and M. Dworkin. 1969. Studies on *Stigmatella aurantiaca* (Myxobacterales). *J. Gen. Microbiol.* **58**: 3-14.

61. Reichenbach, H. and G. Hofle. 1999. Myxobacteria as a producers of secondary metabolites, pp 149-179. In S. Grabley and R. Thiericke (eds), *Drug Discovery from Nature*, Springer-Verlag, Berlin.
62. Ringel, S.M., R.C. Greenough, S. Roemer, D. Connor, A. L. Gutt, B. Blair, G. Kanter, and M. von Strandtmann. 1977. Ambruticin (W7783), a new antifungal antibiotic. *J. Antibiot.* **30**: 371-375.
63. Sasse, F. B. Bohlendorf, M. Hermann, B. Kunze, E. Forche, H. Steinmetz, G. Hofle, and H. Reichenbach. 1999. Melithizols, new methoxyacrylate inhibitors of the respiratory chain isolated from myxobacteria. Production, isolation, physico-chemical and biological properties. *J. Antibiot.* **52**: 721-729.
64. Sasse, F., B. Kunze, T. M. A. Groneworld, and H. Reichenbach. 1998. The chondramides : cytostatic agent from myxobacteria acting on the actin cytoskeleton. *J. Natl. Cand. Inst.* **90**: 1559-1563.
65. Sasse, F., H. Steinmetz, G. Hofle, and H. Reichenbach. 1993. Rhizopodin, a new compound from *Myxococcus stipitatus* (myxobacteria) causes formation of rhizopodia-like structures in animal cell cultures. Production, isolation, physico-chemical and biological properties. *J. Antibiot.* **46**: 741-748.
66. Sasse, F., H. Steinmetz, G. Hofle, and H. Reichenbach. 1995. Gephyronic acid, a novel inhibitor of eukaryotic protein synthesis from *Archangium gephyra* (myxobacteria). Production, isolation, physico-chemical and biological properties, and mechanism of action. *J. Antibiot.* **48**: 21-25.
67. Sasse, F., H. Steinmetz, J. Heil, G. Hofle, and H. Reichenbach. 2000. Tubulysins, new cytostatic peptides from myxobacteria acting on microtubuli. Production, isolation, physico-chemical and biological properties. *J. Antibiot.* **53**: 879-885.
68. Sasse, F., H. Steinmetz, T. Schupp, F. Petersen, K. Memmert, H. Hofmann, C. Heusser, V. Brinkmann, P. von Matt, G. Hofle, and H. Reichenbach. 2002. Argyrins, immunosuppressive cyclic peptides from myxobacteria. I. Production, isolation, physico-chemical and biological properties. *J. Antibiot.* **55**: 543-551.
69. Shimekets, L. and C. R. Woese. 1992. A phylogenetic analysis of the myxobacteria: basis for the classification. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **89**: 9459-9463.
70. Singh, B. N. 1947. Myxobacteria in soils and composts; their distribution, number and lytic action on bacteria. *J. Gen. Microbiol.* **1**: 1-10.
71. Suzuki, Y., M. Ojika, Y. Sakagami, R. Fudou, and S. Yamanaka. 1998. Cystothiazoles C-F, new bithiazole-type antibiotics from the myxobacterium *Cystobacter fuscus*. *Tetrahedron.* **54**: 11399-11404.
72. Takayama, S., S. Yamanaka, S. Miyashiro, Y. Yokokawa, and H. Shibai. 1988. Novel macrocyclic antibiotics: megovalicins A, B, C, D, G and H. II. Isolation and chemical structures of megovalicins. *J. Antibiot.* **41**: 439-445.
73. Trowitz-Kienast, W., E. Forche, V. Wray, E. Jurkiewicz, G. Hunsmann, and G. Hofle. 1992. Phenalamid, neue HIV-1 inhibitoen aus *Myxococcus stipitatus* Mx s40. *Just.Liebigs Ann. Chem.* **1992**: 659-664.
74. Trowitz-Kienast, W., E. Forche, V. Wray, E. Jurkiewicz, G. Hunsmann, and G. Hofle. 1992. Thiangazol, a novel inhibitory HIV-1 infection in cell cultures from *Polyangium sp.* *Just. Liebigs Ann. Chem.* **1992**: 357-359.
75. Xia, D., C. A. Yu, H. Kim, J. Z. Xia, A. M. Kachurin, L. Zhang, L. Yu, and J. Deisenhofer. 1997. Crystal structure of the cytochrome bc1-complex from bovine heart mitochondria. *Science.* **277**: 60-66.
76. Zhang, W., J. Munoz-Dorado, M. Inouye, and S. Inouye. 1992. Identification of a putative eukaryotic-like protein kinase family in the developmental bacterium *Myxococcus xanthus*. *J. Bacteriol.* **174**: 5450-5453.

(Received Oct. 28, 2002/Accepted Dec. 6, 2002)