

## 해조류 및 해양저질에서 항 염증성의 방선균 선발

박남희 · 홍용기 · 조지영<sup>1\*</sup>  
 부경대학교 생물공학과, <sup>1</sup>순천향대학교 해양생명공학과

### Screening Anti-inflammatory Actinomycetes Isolated from Seaweeds and Marine Sediments

Nam-Hee PARK, Yong-Ki HONG and Ji-Young CHO<sup>1\*</sup>  
 Department of Biotechnology, Pukyong National University, Namku 608-737, Korea  
<sup>1</sup>Department of Marine Biotechnology, Soonchunhyang University, Asan 336-900, Korea

The anti-inflammatory activities of marine actinomycetes were surveyed. In total, 363 strains were isolated from marine sediments, seaweed tissue, and seaweed rhizosphere. Of these, strains 16 and 291-11 showed the most potent anti-inflammatory activity in phorbol-ester-induced mouse ear edema and erythema assays. Strains 16 and 291-11 were isolated from the rhizosphere of the brown seaweeds *Sargassum thunbergii* and *Undaria pinnatifida*, respectively, and were identified as *Streptomyces macrosporeus* and *St. praecox*, respectively, using 16S rDNA sequence analysis.

Key words: Actinomycetes, Anti-inflammation, Rhizosphere, *Streptomyces macrosporeus*, *Streptomyces praecox*

#### 서 론

염증 (inflammation) 반응으로서 나타나는 증상은 체액이 조직세포 사이에 증가하여 나타나는 부종, 혈관확장에 따른 충혈, 발열물질과 혈관확장에 의한 발열, 히스타민의 방출과 부종에 의한 통증현상 등으로 나타난다. 이러한 일련의 염증 반응은 주로 지방산인 arachidonic acid가 phospholipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>), cyclooxygenase-2 (COX-2) 및 5-lipoxygenase 등에 의하여 prostaglandin, leukotriene 등으로 합성되어 염증반응과 퇴행성 질환의 발병에 영향을 주는 것으로 알려져 있다 (Serhan, 2005). 이들의 효소작용을 억제시킴으로써 염증반응을 중단시킬 수 있으므로 이들의 효소억제물질 탐색이 해양생물을 대상으로 하여서도 많이 시도되었다 (Jacobson et al., 1990; Mayer et al., 1993). 특히 해양 방선균은 육상에서의 방선균들의 다양한 항생물질 생산 등의 유용성에 힘입어 각종 생리활성물질의 생산원으로서 많은 연구의 대상이 되고 있다 (Bull et al., 2000; Jensen and Fenical, 2000). 해양 방선균으로부터의 항 염증물질의 생산은 해파리에서 분리한 *Streptomyces* sp. CNB-091 균주로 부터의 depsipeptide 화합물인 salinamide (Moore et al., 1999)가 알려져 있으며, 그 외 항생작용의 lajollamycin (Manam et al., 2005) 및 alkaloid 물질 (Charan et al., 2004), 세포독성의 lactam 화합물 (Mitchell et al., 2004), 항암작용의 thiocoraline (Erba et al., 1999), RNA polymerase 억제작용의 peptide (Miao et al., 1997) 등의 생산이 알려져 있다. 본 연구는 다양한 생리활성물질을 생산하는 것으로 알려진 해양 방선균 특히 해조류 가근의 근권 방선균들을 포함하여 이들 모든 균주들로부터 염증반응의 억제

효과를 측정하였다. 항 염증반응은 생쥐를 사용한 항 부종 (anti-edema) 및 항 충혈 (anti-erythema) 작용효과를 측정하였으며, 그 결과 두 종류의 해조류에서부터 항 염증작용을 가진 서로 다른 특징의 두 방선균 즉 *Streptomyces macrosporeus* 16 및 *St. praecox* 291-11을 분리하였다.

#### 재료 및 방법

##### 시료채집

해양 방선균 분리를 위한 시료는 2004년 8월부터 2006년 3월까지 강릉, 포항, 울산, 부산, 통영, 완도 등지에서 수심 10 m 전후의 저질 및 해조류, 해조류 근권 (rhizosphere: 가근을 포함한 부착부위)으로부터 채집하였다. 채집한 저질은 대략 2 g에 멸균해수 4 mL를 넣어 현탁한 후, 가급적 세균 등의 영양세포들의 수를 줄이기 위하여 55°C에서 6분간 열 처리하여 사멸시켰다. 여기에 14 mL의 멸균해수로 희석한 후 0.5 mL씩 각종 고체배지에 도말하였다. 해조류 및 해조류 가근 부착부위는 대략 2 g에 멸균해수 4 mL를 넣어 현탁한 후 55°C에서 6분간 열처리한 다음 바로 0.5 mL씩 각종 고체배지에 도말 배양하였다.

##### 배지 및 배양방법

해양 방선균의 분리에 사용한 배지는 5종류의 고체배지를 사용하였으며 그 조성은 다음과 같다: M1 medium (Starch 10 g, yeast extract 4 g, peptone 2 g, agar 18 g, sea water 1 L, pH 7.8), M2 medium (glycerol 6 mL, arginine 1 g, K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 1 g, MgSO<sub>4</sub> 0.5 g, agar 18 g, seawater 1 L, pH 7.8), M3 medium (glucose 6 g, chitin 2 g, agar 18 g, seawater 1 L, pH 7.8), M4 medium (chitin 2 g, agar 18 g, seawater 1 L, pH 7.8), M5

\*Corresponding author: jojiyng@hanmail.net

medium (agar 18 g, seawater 1 L, pH 7.8). 모든 배지에는 멸균한 뒤 0.2  $\mu$ m로 여과된 cycloheximide (100  $\mu$ g/mL)와 rifampin (5  $\mu$ g/mL)를 곰팡이 및 세균의 성장을 억제시키기 위하여 첨가하였다. 그리고 18°C에서 6주일 동안 배양한 후 성장하는 방선균 집락만을 분리하였다. 이들은 8 mL vial의 사면배지에 획선 배양하고 4°C에서 보관하면서 3개월마다 계대 배양하였다.

#### 메탄올 추출물의 제조

분리된 모든 방선균들은 균 성장이 가장 좋은 M1 액체배지 5 mL에 접종하여 18°C에서 10일간 150 rpm으로 진탕 배양하였다. M4 배지에서 분리한 방선균 일지라도 M4 액체배지에서는 균이 잘 자라지 못하였으므로 액체배양은 모두 M1 액체배지를 사용하여 배양하였다. 균 생육 정도는 1500 G에서 5분간 원심분리하여 상등액을 제거한 후의 생 균체 무게로 측정하였다. 메탄올 추출물은 균체를 포함한 배양액 전체를 40°C에서 진공 농축한 다음 5 mL의 메탄올을 첨가하여 1일 동안 실온에서 추출하였다. 1500 G에서 5분간 원심 분리하여 균체 및 침전물을 제거하고 상등액만 새로운 vial에 취하여 메탄올을 증발시켰다. 이때 메탄올 추출물에 딸려 나온 소금 성분 등을 최대한 제거하기 위하여, 소금 성분이 눈에 보이지 않을 때까지 소량의 메탄올에 용해 및 농축을 수회 반복하였다. 그리고 최종적으로 추출물의 농도가 40 mg/mL로 되게 메탄올에 녹여 사용하였다.

#### 부종 억제효과

방선균 추출물에 대한 생체 내 (in vivo) 부종 (edema) 억제 효과를 확인하기 위하여, 실험군당 최소 7마리 이상의 BALB/c 흰쥐 (약 8-10주령, 체중 25-30 g)를 사용하였다. 부종의 유발은 흰쥐 한쪽 귀의 안쪽 면에 acetone으로 용해한 PMA (Phorbol 12-myristate 13-acetate; 0.2  $\mu$ g/10  $\mu$ L)를 10  $\mu$ L 씩 골고루 도포하여 10시간 후에 Spring-loaded micrometer (Mitutoyo Corp., Tokyo)로 부종 두께를 측정하였다. 이때 방선균 추출물은 0.4 mg/10  $\mu$ L 농도로서 10  $\mu$ L 씩 같은 방법으로 30분 먼저 도포하였다. 부종 값은  $(S_{10}-S_0)/S_0$ 로서 표시하며, 이때  $S_{10}$ 은 PMA 도포 10시간 후의 귀 두께이며  $S_0$ 는 0시간 때의 귀 두께이다. 추출물이 없는 에탄올 자체만을 포함한 대조구의 PMA 경우는 약  $0.81 \pm 0.04$ 의 값을 보였다. 상대적 억제율 (%)은  $(1 - \text{추출물부종값}/\text{대조구부종값}) \times 100$ 으로 표시하였다.

#### 충혈 억제효과

방선균 추출물에 대한 생체 내 (in vivo) 충혈 (erythema) 억제 효과를 확인하기 위하여는 상기의 부종억제효과 실험에서와 같이 PMA를 10  $\mu$ L 씩 도포하여 10시간 후에 귀의 충혈 정도를 디지털카메라로 촬영하여 이를 컴퓨터상에서 Adobe Photoshop 7.0 프로그램으로 충혈의 색상을 붉은 색상 (magenta)값으로 측정하였다. 충혈값은  $(R_{10}-R_0)/R_0$ 로서 표시하며, 이때  $R_{10}$ 은 PMA 도포 10시간 후의 귀의 붉은 색

상 값이며  $R_0$ 는 0시간 때의 귀의 붉은 색상 값이다. 추출물이 없는 에탄올 자체만을 포함한 대조구의 PMA 경우는 약  $0.27 \pm 0.01$ 의 값을 보였다. 상대적 억제율 (%)은  $(1 - \text{추출물충혈값}/\text{대조구충혈값}) \times 100$ 으로 표시하였다.

#### 16S rDNA에 의한 균 동정

분리 균주들의 동정을 위한 16S rDNA 염기서열은 우선 chromosomal DNA를 Wizard genomic DNA purification kit (Promega, USA)를 사용하여 분리한 후, 16S rDNA 염기서열 분석에 사용하는 universal primer인 27F (5'-AGAGTTTGATCATGGCTCAG-3')과 1492R (5'-GGATACCTTGTTACGACTT-3')을 사용하여 PCR 증폭하였다 (Yoon et al., 1996). 증폭된 PCR 산물은 Wizard SV gel PCR clean-up system (Promega, USA)를 이용하여 정제하였다. 정제된 PCR 산물은 ABI PRISM 3700 DNA analyzer를 이용하여 염기서열을 분석하였다. 그 결과는 BLASTN 프로그램을 이용하여 GenBank의 ribosomal DNA 염기서열과 비교하였으며, 상동성은 Clustal X와 Mega 2 프로그램을 이용하여 비교 분석하였다 (Thompson et al., 1994).

## 결과 및 고찰

### 해양 방선균 분리

해양 방선균 분리를 위한 시료를 강릉, 포항, 울산, 부산, 통영, 완도 등지에서 수심 10 m 전후의 저질, 해조류 엽체 및 가근을 포함한 부착부위를 채집하여 각종 배지에서 도말 배양한 결과는 Table 1과 같다. 전반적으로 저질에서나 해조류에서 방선균의 분리가 쉽게 가능하였다. 그러나 저질의 경우 도말한 0.5 mL당 시료가 0.05 g에 상당하므로 해조류의 0.5

Table 1. Number of actinomycete colonies against marine sediment and seaweed samples including tissue and rhizosphere at various collection sites

Collection sites	Actinomycete colonies/Sediment samples	Actinomycete colonies/Seaweed samples
Kangnung	ND	71 / 17
Pohang	116 / 12	10 / 17
Ulsan	ND	4 / 3
Busan	48 / 14	35 / 24
Tongyoung	21 / 4	2 / 40
Wando	15 / 3	41 / 10
Total	200 / 33	163 / 111

ND, not detected.

Table 2. Number of actinomycete colonies isolated from the various agar media

Isolation media	Actinomycetecolonies / Samples tested
M1 medium	235 / 144
M2 medium	3 / 41
M3 medium	0 / 41
M4 medium	125 / 144
M5 medium	0 / 41

Table 3. Cell growth and collection source of strains 16 and 291-11 isolated from seaweed rhizosphere. Each strain was cultured in 5 mL of M1 medium with 150 rpm at 18°C for 10 days

Strains	Cell mass in SW-based M1 medium (mg)	Cell mass in DW-based M1 medium (mg)	Seaweed source	Collection site
16	355	86	<i>Sargassum thunbergii</i>	Chungsapo, Busan
291-11	340	310	<i>Undaria pinnatifida</i>	Kangnung

mL 당 0.25 mg에 비하여 1/5의 시료량으로서도 시료 1개당 평균 6.0균주가 분리되었고, 해조류 시료 1개당 평균 1.5 균주가 분리되었다. 이를 동일 시료량으로 환산하면 해조류 보다 저질에서 30배 정도 더 많은 방선균을 분리할 수 있었다. 이는 지역에 따른 방선균 수의 차이는 어느 정도 있는 것으로 보여지나, 일반적으로 방선균의 분리원으로서 잘 알려진 저질에서 방선균의 숫자가 많음을 볼 수 있다. 그러나 해조류 엽체 및 가근 부착부위에서도 많은 방선균을 분리할 수가 있었으므로 향후 해조류의 근권 미생물에 대한 분포 및 생태학적 연구도 필요할 것이다.

해양 방선균의 분리에 사용한 배지는 그 종류에 따라서 성장속도에는 차이가 있지만 3주 후에는 집락을 확인할 수가 있었으며 늦어도 6주 후에는 대부분의 집락들이 나타났다. M2 배지, M3 배지, M5 배지에서는 41종류의 시료에서 균이 거의 자라지 않았으므로 더 이상 분리배지로 사용하지 않았다. 전반적으로 영양분이 풍부한 M1 배지와 방선균 선택배지로 알려진 chitin만 함유된 M4 배지에서 상대적으로 많은 방선균들이 분리되었다 (Table 2). 이때 기급적 많은 해양 방선균들의 성장을 보기 위하여 18°C에서 6주일 동안 배양한 후 성장하는 방선균 집락만을 계산하였다. 많은 집락들에서 암갈색,

(A)

```
5' TAACTGCAGTCGAAGATGAACACCTTCGGGTGGGGATTAGTGGCGAACGGGTGAGTAACACCTGGGCAATCTGCCCTGCACTCTGGGACAAGCCCTGGAAACGGGGTCTAATACCGGATACTGAACCGCTTGGGCATCCAGGCGGTTCGAAAGCTCCGGCGGTGCAGGATGAGCCCGCGGCTATCAGCTTGTGGTGAGGTACGGCTCACCAGGGGACACGGGTAGCCGGCCTGAGAGGGGACCGGCCACACTGGGACTGAGACACGGCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAAATATTGCACAATGGGCGAAAGCCTGATGCAGCGACGCCGCTGAGGGATGACGGCCTTCGGGTGTAAACCTCTTTCAGCAGGG AAGAAGCGAAAAGTGACGGTACCTGCAGAAGAAGCGCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGTAGGGCCG GAGCGTGTCCGGAATTATTGGGCGTAAAGAGCTCGTAGGGCGCTTGTACGTCGGTGTGAAAGCCCGGGGCTTAAC CCCGGTCTGCAGTCGATACGGGCGAGCTAGAGTTCGGTAGGGGAGATCGGAATTCCTGGTGTAGCGGTGAAATGCGC AGATATCAGSAGGAACACCGGTGGCGAAGCGGATCTCTGGGCCGATACTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGGAGC GAACAGGATTAGATACCCCTGGTAGTCCACGCCGTAACCGGTGGGCACTAGGTGTGGGCGACATTCACAGCTCGTCCGTG CCGCAGCTAACGCATTAAGTGCCCGCCTGGGGAGTACGGCCGCAAGGCTAAAACCTCAAAGGAATTGACGGGGGCCCG CACAAGCGGGGAGCATGTGGCTTAATTCGACGCAACCGGAAGAACCTTACCAAGGCTTGACATACCCGAAAAACCC TGGAGACAGGGTCCCCCTTGTGGTTCGGTGTACAGGTGGTGCATGGCTGTCGTCAGCTCGTGTGAGATGTGGGTT AAGTCCCGCAACGAGCGCAACCCCTTGTCCCGTGTGCCAGCAGGCCCTTGTGGTGTGGGGACTCACGGGAGACCGCC GGGGTCAACTCGGAGGAAGGTGGGGACGACGTCAAGTCAATGCCCCCTATGTCTGGGCTGACACAGCTGATAAAT GGGCGGTACAATGAGCTGCGATACCGCAAGGTGGAGCGAATCTCAAAAAGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTTCGCA ACTCGACCCCATGAAGTCGGAGTCGCTAGTAATCCGAGATCAGCATTTGCTGCGGTGAATACGTTCCCGGGCCTTGTAC ACACCGCCCGTACGTCACGAAAGTCGGTAACACCCGAAGCCGGTGGCCCAACCCCTGGGGAGGGAGCGTCAAGGG3'
```

(B)

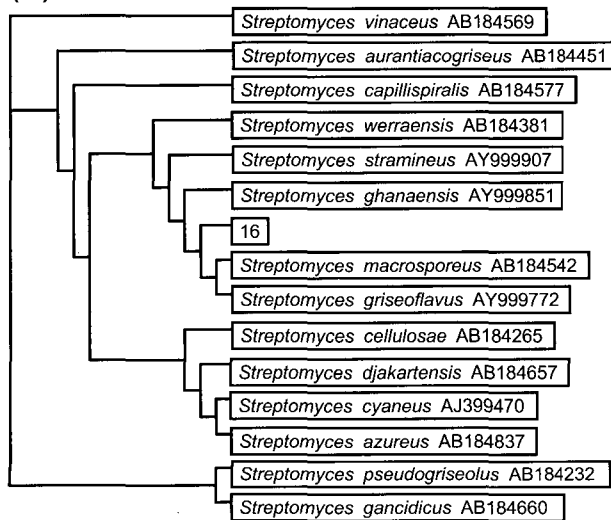


Fig. 1. 16S rDNA sequence (A) and phylogenetic tree (B) of *Streptomyces macrosporus* 16. The strain 16 was isolated from the brown seaweed *Sargassum thunbergii* rhizosphere at Chungsapo, Busan.

Table 4. Anti-inflammatory activity of strains 16 and 291-11 isolated from seaweed rhizosphere

Strains	Cultivation	Edema value	Erythema value
16	Culture fluid	0.49±0.12	0.30±0.08
	Cell	0.58±0.11	0.15±0.07*
291-11	Culture fluid	0.25±0.11*	0.18±0.04
	Cell	0.63±0.08	0.19±0.07

Reference with PMA showed edema value of 0.81±0.04 and erythema value of 0.27±0.01. Mean±S.E. (n=7); \*P<0.01.

오랜지색, 분홍색 등의 수용성 색소를 생산하였다.

항 염증 효과

분리된 전체 363 균주로부터의 메탄올 추출물을 사용하여 항 염증 (항 부종 및 항 충혈) 효과를 실험한 결과는, 부종값이 0.4 이하 (상대적 부종 억제율 50% 이상) 및 충혈값이 0.1 이하 (상대적 충혈 억제율 60% 이상)로 보인 것은 13균주이었다. 이중 저질에서 분리된 것은 6균주, 해조류에서 분리된 것은 7균주이었다. 이들은 저질에서 분리된 총 200균주에 비하면 3%, 해조류에서 분리된 총 163균주에 비하면 4% 정도가 항

염증효과를 나타내었다. 또한 해양환경에서의 생육 및 항 염증 효과를 확인하기 위하여 이들 13개 균주를 해수 및 증류수로 만든 M1 액체배지에 각각 배양하여 비교한 바는 해수 M1액체배지에서 균생육, 항부종, 항충혈이 더 높은 균주는 6개였다. 이 6균주들을 대상으로 M1 액체배양에서의 배양여액 및 균체, 추출물의 농도 별로 비교 실험한 결과는 부산 청사포의 갈조류 지충이 (*Sargassum thunbergii*) 가근 부착부위 및 강릉의 갈조류 미역 (*Undaria pinnatifida*) 가근 부착부위에서 각각 분리한 균주 16번 및 291-11번이 전반적으로 가장 우수하였다 (표 3 및 표 4). 균주 16번은 최적생육에 해수를 필요로 하며 균체에서 항 충혈효과가 더 강하였으며, 균주 291-11번은 해수가 없는 조건에서도 잘 생육하며 배양여액에서 항 부종효과가 더 강하였다.

16S rDNA에 의한 균 동정

항 염증작용을 가지는 분리 균주 16번 및 291-11번을 동정하기 위하여 각각 16S rDNA 염기서열을 조사한 바는 Fig. 1 및 Fig. 2와 같다. 이들 염기서열들을 BLASTN 프로그램을

(A)

5' TCGAACGATGAAGCCCTTCGGGGTGGATTAGTGGCGAACGGGTGAGTAACACGTGGGCAATCTGCCCTTCACTCTGGACAAGCCCTGGAACCGGGTCTAATACCGGATAACACTCTGTCCCGCATGGGACGGGGTAAAAGCTCCGGCCGGTG AAGGATGAGCCCGCGGCTATCAGCTTGTGGTGGGGTAATGGCCCTACCAAGGCAGCAGCGGTAGCCGGCTGAGAG GCGACCCGCCACACTGGGACTGAGACACGGCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAAATATTGCACAATGGGC GAAAGCCTGATGCAGCAGCCCGGTGAGGGATGACGGCCTTCGGGTGTAAACCTCTTTCAGCAGGGAAGAAGCGAA AGTGACGGTACCTGCAGAGAAGAGCGCCGGCTAACTACGTGCCAGCAGCCCGGTAATACGTAGGGCGCAAGCGTTGTC CGGAATTATTGGGCGTAAAGAGCTCGTAGGCGGCTTGTACGTCGGATGTGAAAGCCCGGGGCTTAACCCGGGCTGTG CATTGATACGGGCTAGCTAGAGTGTGGTAGGGAGATCGGAATTCCTGGTGTAGCGGTGAAATGCGCAGATATCAGG AGGAACACCCGTGGCGAAGGCGGATCTCTGGGCCATTACTGACGCTGAGGAGCGAAAGCGTGGGGAGCGAACAGGATT AGATACCCCTGGTAGTCCACCGCTAAACGTTGGGAAGTGGTGTGGCGACATCCACGTCGTCGGTGCAGCTAA CGCATTAAGTTCGCCCTGGGGAGTACGGCCGCAAGGCTAAAACCTCAAAGGAATGACGGGGGCGCCGACAAAGCAGC GGAGCATGTGGCTTAATTCGACGCAACGCGAAGAACCTTACCAAGGCTTGACATATACCGGAAAGCATCAGAGATGGT GCCCCCTTGTGGTGGTATACAGTGGTGCATGGCTGTGTCAGCTCGTGTGATGATGTTGGGTTAAGTCCCGCA ACGAGCGCAACCCCTTGTCTGTGTGGCAGCATGCCCTTCGGGGTGTGGGGACTCACAGGAGACTGCCGGGGTCAAC TCGGAGGAAGTGGGGACGACGTCAGTCAAGTCAATGCCCCCTATGCTTGGGCTGCACACGTCCTACAATGGCCGGTAC AATGAGCTGCGATGCCCGGAGGCGGAGCGAATCTCAAAAAGCCGGTCTCAGTTCGGATTGGGGTCTGCACTCGACCC CATGAAGTCGGAGTTGCTAGTAATCGCAGATCAGCATTTGCTGCGGTGAATACGTTCCCGGGCCTTGTACACACCCGCC GTCACGTCACGAAAGTCCGTTAACACCCGAGCCGGTGGCCCAACCCCTGTGGAGGAGCTCAAGTACGACGAG3'

(B)

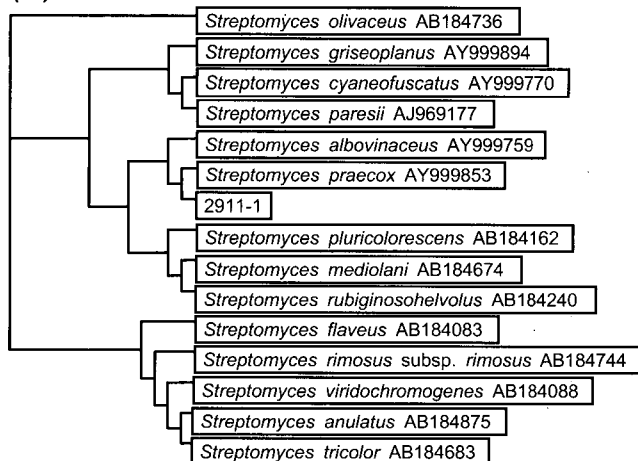


Fig. 2. 16S rDNA sequence (A) and phylogenetic tree (B) of *Streptomyces praecox* 291-11. The strain 291-11 was isolated from the brown seaweed *Undaria pinnatifida* rhizosphere at Kangnung.

이용하여 GenBank의 ribosomal DNA 염기서열과 상동성을 비교하여 본 결과 방선균 중 *Streptomyces macrosporeus* 및 *St. praecox*와 각각 99%의 유사성을 나타내었다. 따라서 분리된 균주들을 *St. macrosporeus* 16 및 *St. praecox* 291-11로 명명하고자 한다.

일반적으로 방선균들은 포자를 형성할 수 있으므로 이들이 해양으로 유입되었을 경우에도 포자 상태로서 잔존할 수 있을 것으로 생각할 수 있으나 대다수의 해양 유래 방선균들은 생리적으로 해양환경에 적응되어져 육상 방선균들과는 다른 대사산물들을 많이 생산한다 (Moran et al., 1995; Mincer et al., 2002). 또한 방선균들은 항생물질, 항암물질, 색소생산, 유기물질의 분해 등 다양한 물질생산 및 자연계에서의 생태학적 역할을 수행하는 것으로 알려져 있다 (Lechevalier and Lechevalier, 1981). 따라서, 본 연구에서 분리된 균주들은 상대적으로 검색이 적게 이루어진 해양 방선균 중 특히 해조류 가근의 근권 방선균들로서 새로운 생리활성물질의 생산원으로서 기대되며 현재 이들 균주들로부터 항염증물질의 정제 실험이 진행중에 있다.

## 사 사

이 논문은 2005년도 정부재원 (교육인적자원부 학술연구조성 사업비)으로 한국학술진흥재단의 지원으로 연구되었음 (KRF-2005-050-F00002).

## 참 고 문 헌

- Bull, A.T., A.C. Ward and M. Goodfellow. 2000. Search and discovery strategic for biotechnology: the paradigm shift. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 64, 573-606.
- Charan, R.D., G. Schlingmann, J. Janso, V. Bernan, X. Feng and G.T. Carter. 2004. Diazepinomicin, a new antimicrobial alkaloid from a marine *Micromonospora* sp. *J. Nat. Prod.*, 67, 1431-1433.
- Erba, E., D. Bergamaschi, S. Ronzoni, M. Faretta, S. Taverna, M. Bonfanti, C.V. Catapano, G. Faircloth, J. Jimeno and M. D'Incalci. 1999. Mode of action of thiocoraline, a natural marine compound with anti-tumour activity. *Br. J. Cancer*, 80, 971-980.
- Jacobson, P.B., L.A. Marshall, A. Sung and R.S. Jacobs. 1990. Inactivation of human synovial fluid phospholipase A<sub>2</sub> by the marine natural product, manoalide. *Biochem. Pharmacol.*, 39, 1557-1564.
- Jensen, P.R. and W. Fenical. 2000. Marine microorganisms and drug discovery: Current status and future potential. In: *Drugs from the Sea*, Fusetani, N., ed. Karger, Basel, Swiss, 6-29.
- Lechevalier, H.A. and M.P. Lechevalier. 1981. Isolation to the order Actinomycetales. In: *The Prokaryotes: A Handbook on Habitats, Isolation, and Identification of Bacteria*, Starr, M.P. et al., eds. Springer-Verlag, New York, 1915-1922.
- Manam, R.R., S. Teisan, D.J. White, B. Nicholson, J. Grodberg, S.T.C. Neuteboom, K.S. Lam, D.A. Mosca, G.K. Lloyd and B.C.M. Potts. 2005. Lajollamycin, a nitro-tetraene spiro-b-lactone-g-lactam antibiotic from the marine actinomycete *Streptomyces nodosus*. *J. Nat. Prod.*, 68, 240-243.
- Mayer, A.M.S., V.J. Paul, W. Fenical, J.N. Norris, M.S. de Carvalho and R.S. Jacobs. 1993. Phospholipase A<sub>2</sub> inhibitors from marine algae. *Hydrobiologia*, 260/261, 521-529.
- Miao, S., M.R. Anstee, K. LaMarco, J. Matthew, L.H.T. Huang and M.M. Brasseur. 1997. Inhibition of bacterial RNA polymerases. Peptide metabolites from the cultures of *Streptomyces* sp. *J. Nat. Prod.*, 60, 858-861.
- Mitchell, S.S., B. Nicholson, S. Teisan, K.S. Lam and B.C.M. Potts. 2004. Aureoverticillactam, a novel 22-atom macrocyclic lactam from the marine actinomycete *Streptomyces aureoverticillatus*. *J. Nat. Prod.*, 67, 1400-1402.
- Mincer, T.J., P.R. Jensen, C.A. Kauffman and W. Fenical. 2002. Widespread and persistent populations of a major new marine Actinomycete taxon in ocean sediments. *Appl. Environ. Microbiol.*, 68, 5005-5011.
- Moore, B.S., J.A. Trischman, D. Seng, D. Kho, P.R. Jensen and W. Fenical. 1999. Salinamides, anti-inflammatory depsipeptides from a marine streptomyce. *J. Org. Chem.*, 64, 1145-1150.
- Moran, M.A., L.T. Rutherford and R.E. Hosson. 1995. Evidence for indigenous *Streptomyces* populations in a marine environment determined with a 16S rRNA probe. *Appl. Environ. Microbiol.*, 61, 3695-3700.
- Serhan, C.N. 2005. Novel w-3-derived local mediators in anti-inflammation and resolution. *Pharmacol. Ther.*, 105, 7-21.
- Thompson, J.D., D.G. Higgins and T.J. Gibson. 1994. CLUSTAL W: Improving the sensitivity of progressive multiple sequence alignment through sequence weighting, position-specific gap penalties and weight matrix choice. *Nucl. Acids Res.*, 22, 4673-4680.
- Yoon, J.H., S.T. Lee and Y.H. Park. 1996. Inter- and intra-specific phylogenetic analysis of the genus *Nocardioides* and related taxa based on 16S rDNA sequences. *Int. J. Syst. Bacteriol.*, 48, 187-194.

2006년 6월 30일 접수

2006년 8월 28일 수리