

점액세균 *Myxococcus stipitatus* KYC4013에 의한 생리활성물질 생산

안동주¹, 박수현¹, 이종석², 조경연^{1*}

¹호서대학교 생명공학과

²경기과학기술진흥원 경기바이오센터

Received: March 10, 2014 / Revised: July 15, 2014 / Accepted: September 25, 2014

Production of Bioactive Substances by a Myxobacterium *Myxococcus stipitatus* KYC4013

Dongju An¹, Soohyun Park¹, Jong Suk Lee², and Kyungyun Cho^{1*}

¹Department of Biotechnology, Hoseo University, Asan 336-795, Republic of Korea

²Gyeonggi Bio Center, Gyeonggi Institute of Science & Technology Promotion, Suwon 443-270, Republic of Korea

Myxococcus stipitatus KYC4013 extract exhibited the most potent antifungal activity among the extracts of 207 *Myxococcus* strains isolated in Korea. High-resolution LC-MS analysis revealed that *M. stipitatus* KYC4013 produces five antifungal substances and three other secondary metabolites that were predicted to be melithiazol and phenalamide derivatives, respectively. The putative melithiazol derivatives were best produced in CYS medium and the putative phenalamide derivatives were best produced in VY3 medium.

Keywords: *Myxococcus stipitatus*, myxobacteria, melithiazol, phenalamide, stipiamide

서론

점액세균(myxobacteria)은 δ -Proteobacteria 문(phylum)의 Myxococcales 목(order)으로 분류되는 그람음성 세균으로 토양 및 썩은 나무껍질이나 식물, 초식동물들의 배설물 등에서 집단으로 서식하며 다른 유기물 등을 분해하거나 주변의 미생물을 죽이고 분해하여 영양분을 얻는다[9, 11, 20]. 7과(family) 22속(genus)이 알려져 있는데[3, 9], 이 중 *Coralloccoccus*, *Myxococcus*, *Nannocystis*, *Sorangium* 속에 속하는 균주들이 다른 속 균주들에 비해 많은 수 분리되었다[4]. 주변의 다른 미생물들을 죽이고 분해하여 영양분을 얻는다는 특성에서 알 수 있듯이 점액세균은 다양한 이차대사 생리활성물질을 생산하여 현재까지 약 100종류의 기본 구조를 갖는 500여개의 물질이 분리되었다[7, 17]. *Sorangium* 속은 대표적인 생리활성물질 생산 점액세균 종류로 점액세균

에서 분리된 생리활성물질의 약 48%가 이 속에 속하는 균주들에서 분리되었다[4]. 그 다음으로 많은 생리활성물질이 분리된 점액세균 종류는 *Myxococcus*로 점액세균에서 분리된 생리활성물질의 약 21%가 *Myxococcus* 속 균주들에서 분리되었다[4]. *Myxococcus* 속은 *M. virescens*, *M. fulvus*, *M. macrosporus*, *M. stipitatus*, *M. xanthus*의 5개 종로 구성되어 있다[9].

Myxococcus 속 균주들이 생산하는 생리활성물질로는 althiomycin, cittilin, DKxanthene, melithiazol, myxalamid, myxochelin, myxochromid, myxopyronin, myxothiazol, myxotyroside, myxovalargin, myxovirescin, phenalamide (stipiamide), rhizopodin, saframycin Mx1 등이 있다[10, 18]. Althiomycin, myxochelin, myxopyronin, myxovalargin, myxovirescin, saframycin은 항세균 물질이다. Althiomycin과 myxovirescin은 세균의 세포벽 합성을 저해하며, myxopyronin은 RNA 중합효소를 저해하고, myxovalargin은 단백질 합성을 억제하며 세포막을 파괴한다. Melithiazol, myxalamid, myxothiazol, myxotyroside, rhizopodin은 항진균 물질로 melithiazol, myxalamid, myxothiazol은 미토

*Corresponding author

Tel: +82-41-540-5627, Fax: +82-41-548-6231

E-mail: kycho@hoseo.edu

© 2014, The Korean Society for Microbiology and Biotechnology

콘드리아의 전자전달계를 저해하며, rhizopodin은 액틴의 중합을 억제한다. Cittilin은 elastase 저해제이며, phenalamide는 항암 및 항바이러스 물질이고, DKxanthene은 포자형성에 관여하는 물질로 알려져 있다.

비록 *Myxococcus* 속 균주들로부터 여러 생리활성물질이 분리되었지만 유전체 분석 결과 *Myxococcus* 속 균주들이 현재 발견된 생리활성물질들 보다도 더 많은 생리활성물질을 생산할 수 있는 능력이 있는 것으로 나타났다[5, 8, 19].

본 연구에서는 국내에서 분리한 *Myxococcus* 속 균주들을 대상으로 배양추출물을 제조하여 향미생물 활성물질 생산 균주들을 선별하였으며, 이 중 강력한 향진균 물질을 생산하는 *M. stipitatus* KYC4013을 대상으로 이 균주가 생산하는 생리활성물질을 분석하고 생산 특성을 조사하였다.

실험재료 및 방법

사용 균주

점액세균 균주는 모두 본 연구팀이 국내에서 순수 분리한 균주들을 사용하였다[14]. *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 10145, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Candida albicans* ATCC 18804는 생명공학연구원 생물자원센터에서 구입하였다.

배지 및 배양조건

점액세균 균주의 일반적인 배양을 위해서는 VY3 배지[14]를 사용하였으며, 배양추출물의 제조를 위해서는 CYG 배지를 사용하였다. CYG 배지는 0.5% casitone, 0.1% 효모추출물, 0.3% 포도당, 0.1% $MgSO_4 \cdot 7H_2O$, 0.05% $CaCl_2$, 50 mM 4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid (HEPES) (pH 7.6), 0.1% 미량원소용액, 0.5 $\mu g/ml$ cyanocobalamin을 함유하고 있었으며, 미량원소용액은 1리터당 100 mg $MnCl_2 \cdot 4H_2O$, 20 mg $CoCl_2$, 10 mg $CuSO_4$, 10 mg $Na_2MoO_4 \cdot 2H_2O$, 20 mg $ZnCl_2$, 5 mg $LiCl$, 5 mg $SnCl_2 \cdot 2H_2O$, 10 mg H_3BO_3 , 20 mg KBr , 20 mg KI , 8 g EDTA $Na-Fe^{3+}$ salt (trihydrate)를 함유하고 있었다. 물질생산을 위한 다른 배지로는 CY [11], CYE [13], CF [13], CYC, CYS 배지[14]를 사용하였다. CYC 배지는 CYG 배지에서 탄소원으로 포도당 대신 키토산을 넣어준 배지이고, CYS 배지는 포도당 대신 가용성 전분을 넣어준 배지이다. *P. aeruginosa*, *S. aureus*의 배양에는 NA [14], *C. albicans*는 YM [14]를 사용하였다. 모든 균주들은 32°C에서 배양하였다.

배양추출물의 제조

점액세균 균주들을 2% Amberlite® XAD-16 레진(Sigma, USA)을 넣은 50 ml 배지에서 7일 동안 진탕배양한 뒤 레진

을 회수하였다. 레진을 50% 아세톤으로 2회, 100% 아세톤으로 2회 추출하고, 회전증발기를 사용하여 아세톤만을 제거한 다음, 남은 수용액을 에틸아세테이트로 추출한 후 건조시키고 80% 메탄올에 용해하였다.

향미생물 활성 측정

*C. albicans*가 각각 도말된 평판배지 위에 배양추출물을 흡수시킨 6 mm 종이디스크를 올려놓았다. 2일간 배양한 후, 성장저지환의 지름을 측정하여 향미생물 활성을 조사하였다.

High Performance Liquid Chromatography (HPLC) 분석

Zorbax SB-C18 칼럼(4.6 × 150 mm, 5 μm)을 장착한 Agilent 1260 VL Infinity Series HPLC 시스템을 사용하였다(Agilent Technologies, USA). 이동상 A는 0.1% 포름산을 함유한 증류수, 이동상 B는 0.1% 포름산을 함유한 아세토니트릴을 사용하였으며 유속은 0.5 ml/min이었다. 일반적인 점액세균 균주들의 배양추출물 분석을 위해서는 20분간 5-100% B 용매 기울기, 20-25분간 100% B 용매, 25-30분간 5% B 용매로 용리하였다(용리조건1). *M. stipitatus* KYC4013 균주가 생산하는 향진균 물질들의 분석을 위해서는 10분간 5-60% B 용매 기울기, 10-40분간 60% B 용매, 40-60분간 60-100% B 용매 기울기, 그리고 60-70분에는 100% B 용매로 용리하였다(용리조건2). 용리액은 photo diode array (PAD) 검출기를 사용하여 검출하였다.

추출물의 고분해능 질량분석

질량분석기를 이용한 배양추출물 분석은 Waters BEH C18 칼럼(2.1 × 150 mm, 1.7 μm)을 장착한 Accela UHPLC (Thermo Scientific, USA)와 LTQ-Orbitrap XL 고분해능 질량분석기(Thermo Scientific, USA)를 사용하였다. 이동상 A는 0.1% 포름산을 함유한 증류수, 이동상 B는 0.1% 포름산을 함유한 아세토니트릴을 사용하였으며 20분간 5-70% B 용매 기울기, 20-24분간 70-100% B 용매, 24-27분간 100% B 용매로 유속은 0.4 ml/min 조건으로 용리하였다. 질량분석 스펙트럼은 HESI 이온화 소스를 사용하여 m/z 100-1,500 분자량 범위의 스펙트럼을 검색하였다.

결과 및 고찰

M. stipitatus KYC4013 배양추출물의 HPLC 분석

본 연구팀은 앞선 논문에서 국내에서 분리한 *Myxococcus* 속 점액세균의 약 52%가 *C. albicans*의 성장을 억제하는 향진균 물질을 생산함을 보고하였다[14]. 이 활성조사에서 *M. stipitatus*에 속한 균주들이 다른 *Myxococcus* 종 균주들에 비

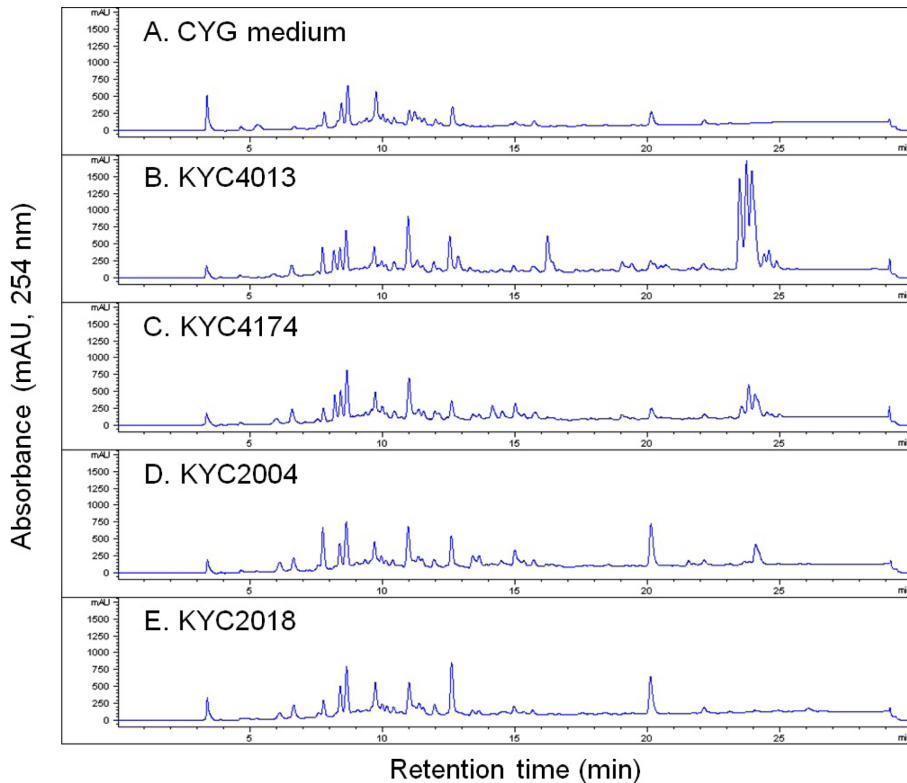


Fig. 1. HPLC chromatograms of isolated *M. stipitatus* extracts. (A) CYG medium control extract. (B-E) *M. stipitatus* KYC4013, KYC4174, KYC2004, and KYC2018 extracts, respectively. Extracts were separated by HPLC using separation condition 1 described in the Materials and Methods section.

해 강한 활성을 보이는 것으로 나타났다. 따라서 본 연구에서는 *M. stipitatus* 균주들의 배양추출물을 대상으로 HPLC 분석을 실시하여 항진균 활성을 보이는 물질피크를 찾고자 하였다. 46균주들의 배양추출물을 용리조건1로 분석하였을 때 가장 강한 항진균 활성을 보인 KYC4013 균주의 배양추출물은 23-25분 부근에서 6개의 피크를 보였다(Table 1, Fig. 1B). 하지만 활성이 없는 KYC2018 균주의 크로마토그램에서는 이러한 피크가 보이지 않았으며(Table 1, Fig. 1F), KYC2004 균주의 크로마토그램에서는 일부 피크만 검출되었다(Table 1, Fig. 1D). 그리고 KYC4174 균주와 같이 항진균 활성이 약한 균주들의 배양추출물에서는 6개 피크가 모두 검출되었지만 피크들이 상대적으로 낮게 나타났다(Table 1, Fig. 1C).

용리조건1을 사용한 HPLC 분석에서 6개의 피크가 서로 가깝게 존재하므로 KYC4013 균주의 배양추출물을 용리조건2로 분석하여 보았다. 그 결과 6개의 피크들이 43.66분(S1), 44.25분(S2), 44.58분(S3), 45.01분(S4), 45.54분(S5), 45.7분(S6), 46.21분(S7), 46.71분(S8), 47.65분(S9)에 각각 검출되는 9개 피크로 분리되었다(Fig. 2A). 각 피크분획을 받아 *C. albicans*에 대한 성장저해활성을 측정하였는데, S1,

S2, S7, S8, S9 피크분획들은 모두 항진균 활성을 보였지만 S3, S4, S5, S6 피크분획들은 활성을 보이지 않았다(Table 2). 9개 피크 이외의 다른 피크분획들도 항진균 활성을 보이지 않았다. 따라서 KYC4013 균주의 배양추출물이 *C. albicans*에의 성장을 저해하는 강한 항진균 활성을 보이는 이유는 S1, S2, S7, S8, S9 피크물질들 때문인 것으로 사료되었다.

약한 항진균 활성을 보인 KYC4174 균주의 배양추출물에서도 S1-S9의 9개 피크가 모두 검출되었다. 하지만 활성을 보이지 않은 KYC2004 균주의 배양추출물에서는 항진균 활성을 보이는 S1, S2, S7, S8, S9 피크물질들은 검출되지 않았고 항진균 활성이 없는 S3-S6의 4개 피크만 검출되었다.

피크 물질의 UV 스펙트럼 분석

S1, S2, S7, S8, S9 피크물질들이 모두 동일한 항진균 활성을 보이므로 PDA 검출기로 얻은 각 피크의 UV 스펙트럼을 비교 분석하여 유도체일 가능성을 조사하여 보았다. 그 결과 S1, S2, S7, S8, S9 피크 분획 모두가 240 nm와 310 nm 부근에서 최대 흡광을 보여 스펙트럼이 서로 유사

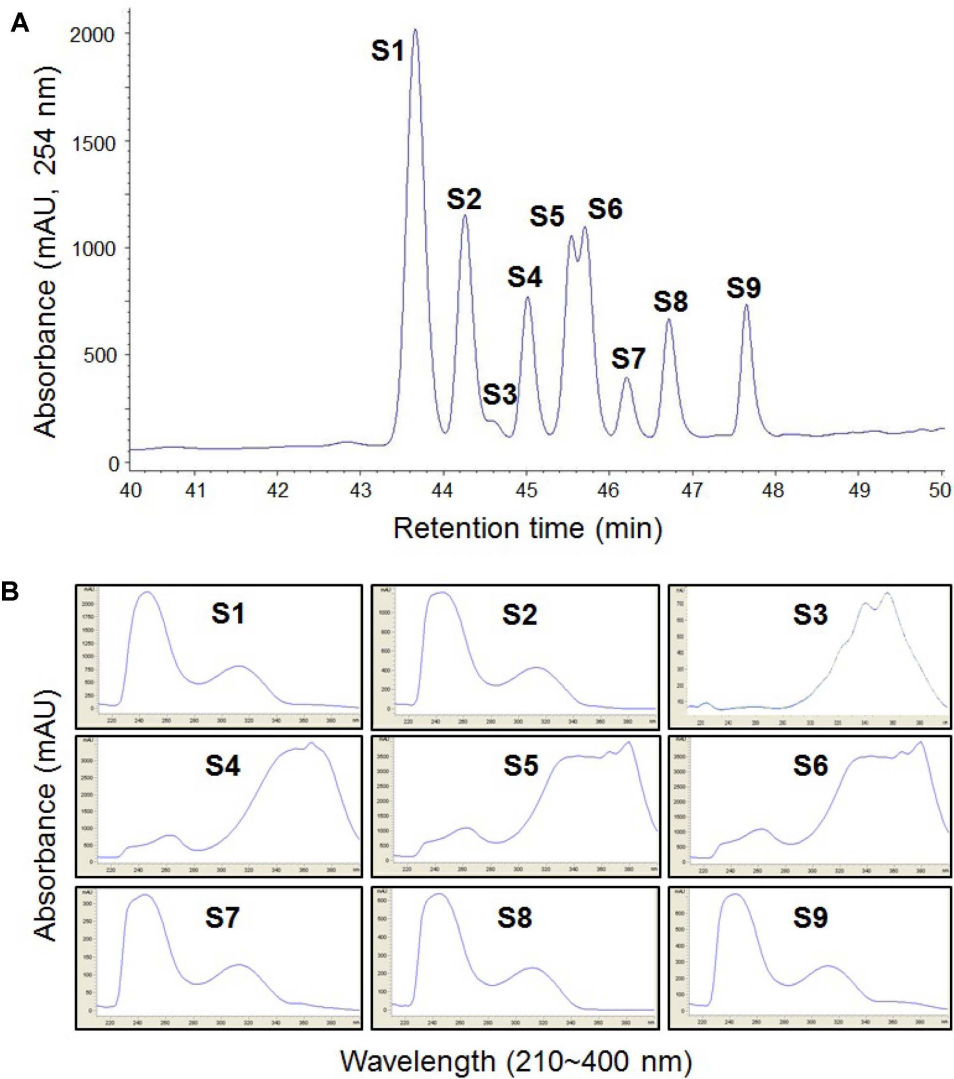


Fig. 2. HPLC chromatogram of the *M. stipitatus* KYC4013 culture extract and UV spectra of the peaks. (A) HPLC chromatogram of the culture extract between 40 and 50 min. (B) UV spectra of the peaks detected with photo diode array detector. HPLC was conducted with separation condition 2 described in the Materials and Methods section.

Table 1. *Myxococcus stipitatus* strains used in this study and their corresponding antimicrobial activity against *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*, and *Pseudomonas aeruginosa*.

Strains	Geographical origin	Diameter of growth inhibition zone (mm)		
		<i>C. albicans</i>	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>
KYC2004	Jinan, Jeonbuk	-	-	-
KYC2018	Namhae, Gyeongnam	-	-	-
KYC4013	Jeju, Jeju	20	-	-
KYC4174	Chungju, Chungbuk	12	-	-

하였다(Fig. 2B). 따라서 이들 다섯 개 피크 물질들은 동일 계열 항진균 물질일 가능성이 높은 것으로 나타났다. 한편

S4, S5, S6 피크분획의 UV 스펙트럼도 서로 유사하여(Fig. 2B) S1, S2, S7, S8, S9 피크물질들과 구별되는 또 다른 계

Table 2. Antifungal activity of peak-denoting fractions collected from the HPLC separation of the *M. stipitatus* KYC4013 extract.

Peak number	Retention time (min)	Growth inhibitory activity against <i>C. albicans</i>
S1	43.66	+
S2	44.25	+
S3	44.58	-
S4	45.01	-
S5	45.54	-
S6	45.70	-
S7	42.21	+
S8	46.71	+
S9	47.65	+

The *M. stipitatus* KYC4013 extract was separated by HPLC using separation condition 2 described in the Materials and Methods section.

열의 물질일 가능성을 보였다.

피크 물질의 질량분석

항진균 활성을 보인 S1, S2 피크, 그리고 활성을 나타내지는 않았지만 상대적으로 높은 피크를 보인 S4 피크를 분획으로 분리한 후, 고해상도 질량분석기로 분석하였다. S1 피크물질은 m/z ($[M+H]^+$) 값이 471.1418로 $C_{24}H_{26}O_4N_2S_2$ 의 화학식을 가진 물질일 것으로 분석되었으며, S2 피크물질은 m/z ($[M+H]^+$) 값이 423.1415으로, $C_{20}H_{26}O_4N_2S_2$ 의 화학식을 가진 물질일 것으로 분석되었다(Fig. 3). S4 피크물질은 m/z ($[M+H]^+$) 값이 508.3415로 $C_{32}H_{45}O_4N$ 일 것으로 분석되었다(Fig. 3). 얻어진 화학식을 기초로 물질 데이터베이스를 분석한 결과, S1 피크물질은 melithiazol F, S2 피크물질은 melithiazol A 또는 E일 것으로 나타났으며, S4 피크물질은 phenalamide C일 것으로 분석되었다. S5와 S6 피크의 혼합분획은 m/z ($[M+H]^+$) 값이 492.3465로 $C_{32}H_{45}O_3N$ 일 것으로 분석되어 phenalamide A1, A2 또는 A3이 섞여 있을 것으로 추정되었다.

Melithiazol은 점액세균 *Melittangium lichenicola* Me 126과 Me 146, *Archangium gephyra* Ar 7747, *M. stipitatus* Mx s64 균주에서 발견된 항진균 물질로 미토콘드리아 전자전달계의 복합체 III을 저해하는 것으로 알려져 있다[12, 16]. 13개의 유도체가 알려져 있는데, 국내에서는 Ahn 등이 *Myxococcus* sp. JW154로부터 melithiazol F를 분리하여 식물병원균에 대한 *in vivo* 활성을 조사하였다[1]. 질량분석 결과 외에도 KYC4013 배양추출물의 HPLC 분석에서 검출된 S1, S2, S7, S8, S9 피크 분획의 UV 스펙트럼이 melithiazol

의 UV 스펙트럼과 유사하며 항진균 활성을 갖는 것으로 보아 이들 다섯 피크 물질들은 모두 melithiazol의 유도체인 것으로 사료된다.

Phenalamide는 *M. stipitatus* AJ-12587 균주에서 처음 발견된 물질로 stipiamide라는 이름으로 처음 보고되었다[6]. 이 물질은 항세균 또는 항진균 활성을 보이지 않지만 P-glycoprotein으로 인한 암세포의 다제내성을 되돌리며 HIV-1에 대한 항바이러스 활성을 보이는 것으로 알려져 있다[15]. Phenalamide A1, A2, A3, B, C의 다섯 유도체가 알려져 있는데, 국내에서는 Ahn 등이 *M. stipitatus* JW117 균주로부터 phenalamide A1, A2, A3를 분리하여 다약제 내성 암세포에 대한 활성을 조사하였다[2]. 질량분석 결과 외에도 KYC4013 배양추출물의 HPLC 분석에서 검출된 S4, S5, S6 피크 분획의 UV 스펙트럼이 phenalamide의 UV 스펙트럼과 유사하므로 이들 피크 물질들은 모두 phenalamide의 유도체인 것으로 사료된다.

따라서 *M. stipitatus* KYC4013과 KYC4174 균주는 생산량이 있어서는 차이가 있지만 melithiazol과 phenalamide 유도체들을 동시에 생산할 수 있는 균주로 보인다. 반면에 KYC2004 균주는 소량의 phenalamide 유도체들만을 생산하며, KYC2018 균주는 두 종류의 물질 모두 생산하지 않는 것으로 보인다.

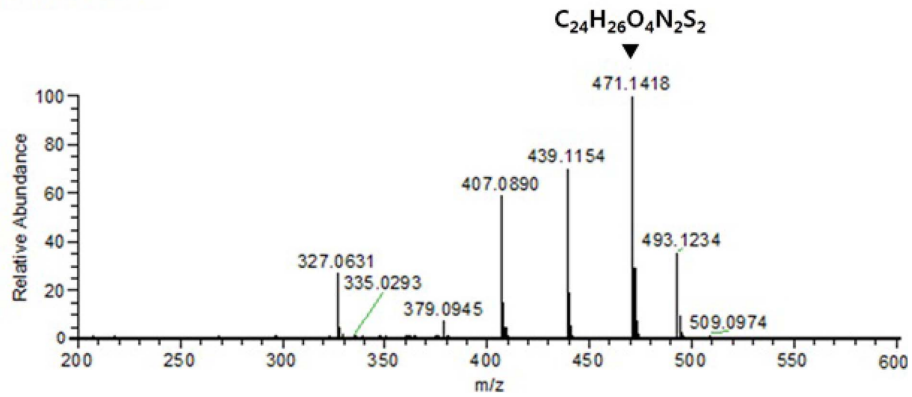
배지에 따른 *M. stipitatus* KYC4013의 물질생산 특성

배지에 따른 물질생산 특성을 조사하기 위하여 *M. stipitatus* KYC4013 균주를 VY3, CY, CYE, CF, CYS, CYC, CYG 배지에서 7일 동안 배양한 뒤, 추출물을 제조하여 생리활성물질 생산 양상을 분석하였다. S1, S2, S7, S8, S9 피크물질은 CYS 배지에서 가장 많이 생산된 반면 S4, S5, S6 피크물질은 VY3 배지에서 높은 생산을 보였다(Fig. 4). 따라서 melithiazol은 CYS 배지에서 가장 잘 생산되며, phenalamide는 VY3 배지에서 가장 잘 생산되는 것으로 나타났다. CYE, CF, CYC 배지에서는 모든 피크 물질들이 CY 배지에 비해 훨씬 적은 양 생산되었다(Fig. 4).

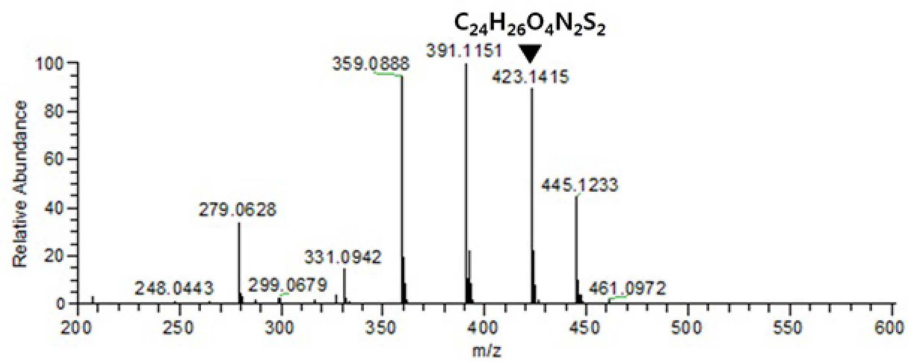
CYE 배지는 1%의 casitone과 0.5%의 효모추출물을 함유하는 등 영양분 함량이 높아 일부 점액세균들은 이 배지에서 매우 잘 성장하지만 균주에 따라서는 성장하지 않는다. 점액세균 균주들은 영양분이 고갈되지 않으므로 이 배지에서 자실체를 형성하지는 않는다. CY 배지는 야생 점액세균 균주의 배양에 많이 사용되는 배지로 0.3%의 casitone과 0.1%의 효모추출물을 함유하여 CYE 배지에 비해 영양분 함량이 낮다. 점액세균 균주들은 대부분 이 배지에서 잘 자라며 일정기간이 지나면 균주에 따라 영양분 고갈 시 유도되는 자실체를 형성하기도 한다.

CYG 배지는 0.5% casitone, 0.1% 효모추출물, 0.3% 포도

A S1 fraction



B S2 fraction



C S4 fraction

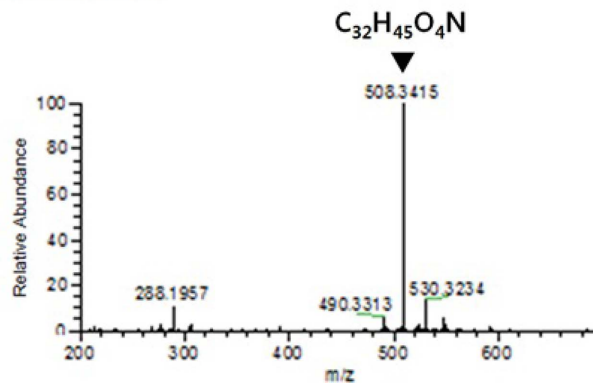


Fig. 3. High-resolution MS analysis of the active fractions from *M. stipitatus* KYC4013.

당, 미량원소용액, cyanocobalamine으로 구성되어 있으며 대부분의 *Myxococcus* 균주들이 잘 자라며 일정기간이 지나면 자실체를 형성하였다. CYC 배지는 CYG 배지에서 탄소원으로 포도당 대신 키토산을 넣어준 배지이고, CYS 배지는 포도당 대신 가용성 전분을 넣어준 배지이다. *Myxococcus* 속 균주들은 가용성 전분에서 보다는 키토산 또는 포도당이 존재할 때 훨씬 빨리 자랐다. VY3는 효모 세포를 먹이로 하는

배지로 대부분의 점액세균 균주들이 느린 속도로 자라다가 일정기간이 지나면 영양분이 고갈되어 자실체 형성이 유도된다. CF 배지에는 극미량의 영양분만을 함유하고 있어 점액세균 세포들을 올려놓을 경우 영양분 부족으로 곧바로 자실체 형성이 유도된다. 따라서 *M. stipitatus* KYC4013은 CYE와 같이 영양분 함량이 높은 배지나 CF와 같이 영양분이 거의 없는 배지에서는 생리활성물질을 잘 생성하지 못하

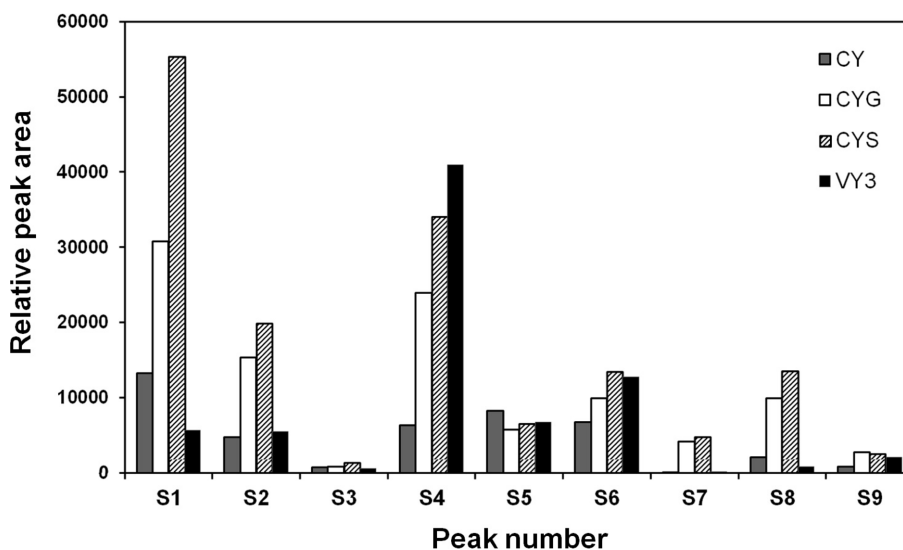


Fig. 4. Effects of different media on the production of bioactive substances by *M. stipitatus* KYC4013.

며, CYS, CYG, VY3와 같이 초기에 영양성장을 하다가 후기에 영양분이 고갈되는 배지에서 물질을 잘 생성하는 것으로 보인다.

요약

국내 분리 *Myxococcus* 속 점액세균 207 균주들 중 가장 높은 항진균 활성을 보인 *M. stipitatus* KYC4013 균주의 배양 추출물을 고분해능 LC-MS로 비교 분석한 결과 melithiazol 유도체로 추정되는 5개 항진균 물질과 phenalamide 유도체로 추정되는 3개 이차대사산물을 생산하고 있는 것으로 나타났다. Melithiazol 유도체 추정 물질들은 CYS 배지에서 가장 잘 생산되었으며, phenalamide 유도체 추정 물질들은 VY3 배지에서 가장 잘 생산되었다.

Acknowledgments

This research was supported by the Academic Research Fund of Hoseo University in 2013 (2013-0318).

References

- Ahn J-W, Kim B-W. 2002. Isolation and in vivo activities of antifungal compounds from *Myxococcus* sp. JW154 (*Myxobacteria*). *Korean J. Microbiol. Biotechnol.* **30**: 162-166.
- Ahn J-W, Choi S-U, Kwon HJ. 2002. Isolation and properties of cytotoxic polyene antibiotics produced by *Myxococcus stipitatus* JW117. *Korean J. Microbiol. Biotechnol.* **30**: 157-161.
- Garcia R, Gerth K, Stadler M, Jr Dogma IJ, Müller R. 2010. Expanded phylogeny of myxobacteria and evidence for cultivation of the 'unculturable'. *Mol. Phylogenet. Evol.* **57**: 878-887.
- Gerth K, Pradella S, Perlova O, Beyer S, Müller R. 2003. Myxobacteria: proficient producers of novel natural products with various biological activities—past and future biotechnological aspects with the focus on the genus *Sorangium*. *J. Biotechnol.* **106**: 233-253.
- Huntley S, Kneip S, Treuner-Lange A, Søgaard-Andersen L. 2013. Complete genome sequence of *Myxococcus stipitatus* strain DSM 14675, a fruiting myxobacterium. *Genome Announc.* **1**: e0010013.
- Kim YJ, Furihata K, Yamanaka S, Fudo R, Seto H. 1991. Isolation and structural elucidation of stipiamide, a new antibiotic effective to multidrug-resistant cancer cells. *J. Antibiot.* **44**: 553-556.
- Kim YS, Bae WC, Back SJ. 2003. Bioactive substances from myxobacteria. *Korean J. Microbiol. Biotechnol.* **31**: 1-12.
- Li Z-F, Li X, Liu H, Liu X, Han K, Wu Z-H, et al. 2011. Genome sequence of the halotolerant marine bacterium *Myxococcus fulvus* HW-1. *J. Bacteriol.* **193**: 5015-5016.
- Reichenbach H. 2005. Myxococcales. pp. 1059-1144. In Brenner DJ, Krieg NR, Staley JT, Garrity GM (ed.), *Bergey's Manual of systematic Bacteriology*, 2nd ed. Bergey's Manual Trust, East Lansing, MI, USA.
- Reichenbach H, Hofle G. 1999. Myxobacteria as producers of secondary metabolites. pp. 149-179. In Grabley S, Thiericke R (ed.), *Drug Discovery from Nature*, Springer Verlag, Berlin.
- Reichenbach H, Dworkin M. 1992. The myxobacteria. pp. 3416-3487. In Balows A, Trüper HG, Dworkin M, Harder W, Schleifer K-H (ed.), *The Prokaryotes*, 2nd ed., vol. IV, Springer Verlag, New York.
- Sasse F, Böhlendorf B, Herrmann M, Kunze B, Forche E, Steinmetz H, et al. 1999. Melithiazols, new beta-methoxyacry-

- late inhibitors of the respiratory chain isolated from myxobacteria. Production, isolation, physico-chemical and biological properties. *J. Antibiot.* **52**: 721-729.
13. Shi W, Köhler T, Zusman DR. 1994. Motility and chemotaxis in *Myxococcus xanthus*. *Methods Mol. Genet.* **3**: 258-269.
 14. Shin H, Youn J, An D, Cho K. 2013. Production of antimicrobial substances by strains of myxobacteria *Coralloccocus* and *Myxococcus*. *Korean J. Microbiol. Biotechnol.* **41**: 44-51.
 15. Trowitzsch-Kienast W, Forche E, Wray V, Reichenbach H, Jurkiewicz E, Hunsmann G, et al. 1992. Antibiotika aus gleitenden bakterien, 45. Phenalamide, neue HIV-1-inhibitoren aus *Myxococcus stipitatus* Mx s40. *Liebigs Annalen der Chemie.* **1992**: 659-779.
 16. Weinig S, Hecht HJ, Mahmud T, Müller R. 2003. Melithiazol biosynthesis: further insights into myxobacterial PKS/NRPS systems and evidence for a new subclass of methyl transferases. *Chem. Biol.* **10**: 939-952.
 17. Weissman KJ, Müller R. 2009. A brief tour of myxobacterial secondary metabolism. *Bioorg. Med. Chem.* **17**: 2121-2136.
 18. Weissman KJ, Müller R. 2010. Myxobacterial secondary metabolites: bioactivities and modes-of-action. *Nat. Prod. Rep.* **27**: 1276-1295.
 19. Wenzel SC, Müller R. 2009. The impact of genomics on the exploitation of the myxobacterial secondary metabolome. *Nat. Prod. Rep.* **26**: 1385-1407.
 20. Zusman DR, Scott AE, Yang Z, Kirby JR. 2007. Chemosensory pathways, motility and development in *Myxococcus xanthus*. *Nat. Rev. Microbiol.* **5**: 862-872.