



Review

점액세균의 이차대사산물

현혜숙  · 조경연 *

호서대학교 생명공학과

Secondary metabolites of myxobacteria

Hyesook Hyun  and Kyungyun Cho *

Department of Biotechnology, Hoseo University, Asan 31499, Republic of Korea

(Received July 2, 2018; Revised August 25, 2018; Accepted August 26, 2018)

Myxobacteria produce diverse secondary metabolites for predation, self-defense, intercellular signaling, and other unknown functions. Many secondary metabolites isolated from myxobacteria show pharmaceutically useful bioactivity such as anticancer, antibacterial, and antifungal activities with a unique mechanism of action. Therefore, a large number of myxobacterial strains have been isolated globally and many bioactive compounds have been purified from them. However, 16S rRNA database analysis indicates that there are far more types of myxobacterial species in the wild than have ever been isolated, and genome sequence analysis suggests that each myxobacterium is capable of producing much more metabolites than already known. In this article, the current status of studies on the secondary metabolites from myxobacteria, their biosynthetic genes, biological functions, and transcriptional regulatory factors governing gene expression were reviewed.

Keywords: myxobacteria, secondary metabolic gene, secondary metabolite

세균은 여러 목적을 위해 이차대사산물(secondary metabolite)을 생산한다(Tyc *et al.*, 2017). 하지만 세균 종류 중 다양한 종류의 이차대사 생리활성물질을 생산하는 종류는 많지 않다. 가장 많은 수의 이차대사 생리활성물질이 발견된 세균 종류는 방선균(acinomycetes)이며, *Bacillus*, *Pseudomonas*, 남세균

(cyanobacteria)에서도 많은 물질이 분리되었다(Bérdy, 2005, 2012). 점액세균(myxobacteria)도 다양한 이차대사 생리활성 물질을 생산하는 세균 종류로 1977년에 ambruticin (Ringel *et al.*, 1977)의 분리가 처음 보고된 이후 많은 수의 신규 이차대사 생리활성물질들이 분리되었다. 점액세균에서 분리된 이차대사산물 중에는 작용기작이 특이하며 유용한 생리활성을 보이는 경우가 많다. 본 논문에서는 점액세균의 일반적 특성과 함께 점액세균 유래 이차대사산물들과 이들의 생합성 유전자, 점액세균에서의 기능, 생합성 유전자의 발현 조절 등에 대한 최근까지의 연구현황을 살펴보고자 하였다.

본 론

점액세균

점액세균은 δ -Proteobacteria 문(phylum)의 *Myxococcales* 목(order)으로 분류되는 그람음성 세균 그룹이다. 간균 형태(Fig. 1)로 활주운동에 의해 이동하며 대부분의 종류들이 다세포 자실체를 형성하는 독특한 특성을 보인다(Reichenbach, 2005). 통성혐기성인 *Anaeromyxobacter* 속 균주들을 제외하고는 모두 절대호기성이다(Reichenbach, 2005). 점액세균은 다양한 이차대사 생리활성물질을 생산하는 것으로 잘 알려져 있다(Weissman and Müller, 2010; Herrmann *et al.*, 2017).

대부분의 점액세균은 용균능력을 가지고 있어 주변의 살아 있는 다른 미생물을 사멸시키고 분해함으로써 영양분을 얻는

*For correspondence. E-mail: kycho@hoseo.edu;
Tel.: +82-41-540-5627; Fax: +82-41-548-9538

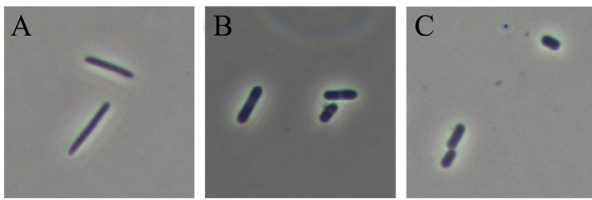


Fig. 1. Vegetative cells of myxobacteria. (A) *Myxococcus stipitatus* DSM 14675; (B) *Sorangium cellulosum* DSM 14627; (C) *Nannocystis exedens* DSM 14639. Bar, 5 μ m.

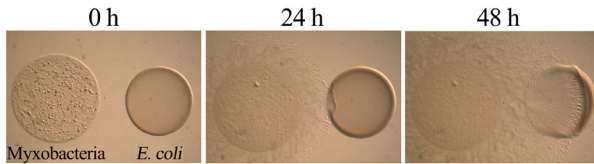


Fig. 2. Predation behavior of myxobacteria. Cells of *Myxococcus stipitatus* DSM 14675 and *E. coli* DH5a were placed as two spots 1 mm apart on WC medium and incubated at 30°C for 72 h. Bar, 2 mm.

포식성 세균(predatory bacteria)이다(Fig. 2). 예외적인 경우로 *Sorangium*, *Labilithrix*, *Vulgatibacter*, *Anaeromyxobacter* 속 점액세균들은 용균성이 없는 것으로 알려져 있다(Sanford *et al.*, 2002; Reichenbach *et al.*, 2006; Yamamoto *et al.*, 2014). *Sorangium* 속 점액세균은 셀룰로오스 또는 다른 탄수화물을 이용하여 성장할 수 있으며(Reichenbach *et al.*, 2006), *Labilithrix*와 *Vulgatibacter* 속 점액세균들은 단백질 분해물과 같은 다른 유기물을 이용하여 성장한다(Yamamoto *et al.*, 2014). *Anaeromyxobacter* 속 점액세균들은 초산염, 수소, 숙신산염, 피루브산염, 포름산염, 젖산염을 전자공여체로 하고 2-클로로페놀, 2,6-디클로로페놀, 2,5-디클로로페놀, 2-브로모페놀, 질산염, 푸마르산염, 산소를 전자수용체로 사용하여 성장한다(Sanford *et al.*, 2002). *Anaeromyxobacter* 속을 제외한 대부분의 점액세균들은 용균성 또는 셀룰로오스 분해성과 상관없이 멸균시킨 효모 또는 casitone과 같은 단백질 분해물을 함유한 배지에서 배양 가능하다(Shimkets *et al.*, 2006).

점액세균의 영양세포는 두께 0.6~1.2 μ m, 길이 3~15 μ m의 간균 형태이다. *Cystobacterineae* 아목(suborder)에 속하는 점액세균은 일반적으로 끝이 뾰족한 가늘고 긴 간균이며, *Sorangiiineae* 아목 점액세균들은 대부분 끝이 둥근 원통형 간균이다. *Nannocystineae* 아목 점액세균들은 길이가 짧고 끝이 뾰족한 경우가 많다(Fig. 1) (Reichenbach, 2005). 점액세균의 영양세포는 독립적으로도 생존 가능하지만 자연 상태에서 개별적으로 존재하지 않고 항상 무리를 이루어 세균 집단으로 생활한다.

점액세균은 활주운동(gliding motility)에 의해 이동한다.

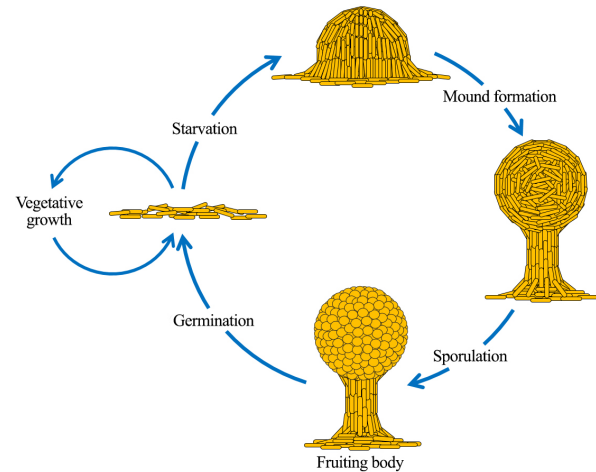


Fig. 3. Life cycle of myxobacteria.

활주운동은 편모의 작용 없이 고체의 표면을 미끄러지듯이 이동하는 세균의 운동이다. *Myxococcus xanthus*의 경우 A-운동성과 S-운동성의 두 가지 활주운동성을 가지고 있다(Mauriello *et al.*, 2010). A-운동성은 개별 세균이 다른 세균으로부터 떨어져 독립적으로 있는 상태에서 이루어지는 운동이며 S-운동성은 집단으로 존재할 때 집단 내에서 세균들이 서로 접촉하면서 미끄러지듯이 움직이는 운동이다. 점액세균은 앞뒤의 구별이 없다. *Myxococcus xanthus*의 경우 한천 표면에서 약 1.5~6.0 μ m/min의 속도로 이동하며 7~8분 간격으로 앞뒤 진행방향을 전환하는데, 유인물질 또는 기피물질이 존재하는 경우 진행방향의 전환빈도가 달라져 유인물질이 있는 방향으로 진행하거나 기피물질을 피하는 방향으로 진행하게 된다(Mauriello *et al.*, 2010).

점액세균은 수십만 마리의 독립된 세균들이 서로 협력하여 다세포 자실체를 형성하는 독특한 생활사를 영위한다(Shimkets, 1990; Kroos, 2017). 영양분이 풍부한 환경에서 점액세균들은 다른 생물을 포식하거나 주변의 유기물을 분해함으로써 영양분을 얻어 성장한다. 그러나 영양분이 고갈되면 수십만 마리의 세균들이 한 지점으로 모여 공중으로 솟아 오른 자실체 구조물을 형성하고, 개별 세포들은 자실체 구조물 안에서 구형 또는 타원형의 포자로 변형됨으로써 성숙한 자실체(fruiting body)를 형성한다(Fig. 3). 포자는 열, 건조, 독성물질 등과 같은 여러 환경인자에 저항성이 있다. 자실체의 형태는 반구형, 구형, 구에 자루가 달린 형태, 산등성이 형태, 포도송이 모양, 나무모양 등 점액세균의 종류에 따라 다르다(Reichenbach, 2005). 이용 가능한 영양분이 다시 풍부해지는 환경이 되면 자실체에서 집단으로 존재하던 포자들은 동시에 발아하여 곧바로 수십만 마리의 점액세균 무리를 형성하게 된다. 다세포 자실체의

Table 1. Hierarchical classification of myxobacteria

Suborder	Family	Genus	Species	
Cystobacterineae	<i>Anaeromyxobacteraceae</i>	<i>Anaeromyxobacter</i>	<i>A. dehalogenans</i> ^G	
	<i>Cystobacteraceae</i> (= <i>Archangiaceae</i>)	<i>Archangium</i>	<i>A. disciforme</i> (= <i>Angiococcus disciformis</i>), <i>A. gephyra</i> ^G , <i>A. minus</i> (= <i>Cystobacter minus</i>), <i>A. violaceum</i> (= <i>Cystobacter violaceus</i>)	
		<i>Cystobacter</i>	<i>C. armeniaca</i> , <i>C. badius</i> , <i>C. ferrugineus</i> , <i>C. fuscus</i> ^G , <i>C. gracilis</i> , <i>C. miniatus</i> , <i>C. velatus</i>	
		<i>Hyalangium</i>	<i>H. minutum</i>	
		<i>Melittangium</i>	<i>M. alboraceum</i> , <i>M. boletus</i> ^G , <i>M. lichenicola</i>	
		<i>Stigmatella</i>	<i>S. aurantiaca</i> ^G , <i>S. erecta</i> , <i>S. hybrida</i>	
		<i>Vitosangium</i>	<i>V. cumulatum</i> , <i>V. subalbum</i>	
	<i>Myxococcaceae</i>	<i>Aggregicoccus</i>	<i>A. edonensis</i>	
		<i>Corallococcus</i>	<i>C. coralloides</i> ^G , <i>C. exiguus</i>	
		<i>Myxococcus</i>	<i>M. fulvus</i> ^G , <i>M. hansupus</i> ^G , <i>M. macrosporus</i> ^G (= <i>Corallococcus macrosporus</i>), <i>M. stipitatus</i> ^G , <i>M. virescens</i> , <i>M. xanthus</i> ^G	
<i>Pyxidicoccus</i>		<i>P. fallax</i>		
	<i>Vulgatibacteraceae</i>	<i>Vulgatibacter</i>	<i>V. incomptus</i> ^G	
Nannocystineae	<i>Haliangiaceae</i>	<i>Haliangium</i>	<i>H. ochraceum</i> ^G , <i>H. tepidum</i>	
	<i>Kofleriaceae</i>	<i>Kofleria</i>	<i>K. flava</i>	
		<i>Enhygromyxa</i>	<i>E. thalina</i>	
	<i>Nannocystaceae</i>	<i>Nannocystis</i>	<i>N. exedens</i> , <i>N. pusilla</i>	
		<i>Plesiocystis</i>	<i>P. pacifica</i>	
		<i>Pseudenhygromyxa</i>	<i>P. salsuginis</i>	
	<i>Phaselicystidaceae</i>	<i>Phaselicystis</i>	<i>P. flava</i>	
		<i>Byssovorax</i>	<i>B. cruenta</i>	
		<i>Chondromyces</i>		<i>C. apiculatus</i> , <i>C. catenulatus</i> , <i>C. crocatus</i> ^G , <i>C. lanuginosus</i> , <i>C. pediculatus</i> , <i>C. robustus</i>
			<i>Jahnella</i>	<i>J. thaxteri</i>
<i>Polyangiaceae</i>		<i>Polyangium</i>	<i>P. aureum</i> , <i>P. fumosum</i> , <i>P. luteum</i> , <i>P. minor</i> , <i>P. parasiticum</i> , <i>P. rugiseptum</i> , <i>P. sorediatum</i> , <i>P. spumosum</i> , <i>P. vitellinum</i>	
	<i>Sorangium</i>	<i>S. cellulosum</i> ^G		
	<i>Labilitrichaceae</i>	<i>Labilitrix</i>	<i>L. luteola</i> ^G	
	<i>Sandaracinaceae</i>	<i>Sandaracinus</i>	<i>S. amylolyticus</i> ^G	
	unassigned	<i>Minicystis</i>	<i>M. rosea</i> ^G	
3	11	28	62	

The classification of myxobacteria followed the classification system of the List of Prokaryotic Names with Standing in Nomenclature (www.bacterio.net). G, species whose genome sequences have been completely analyzed.

형성이 점액세균을 대표하는 특성이지만, *Anaeromyxobacter*, *Vulgatibacter*, *Labilitrix* 속 점액세균들은 일반적인 점액세균들과는 달리 자실체를 형성하지 않는 것으로 알려져 있다 (Sanford *et al.*, 2002; Yamamoto *et al.*, 2014).

점액세균은 전 세계적으로 소수의 연구팀에 의해서 대부분이 분리되었다. 독일 Helmholtz Centre for Infection Research (구 German Research Center for Biotechnology)의 Höfle과 Reichenbach 연구그룹은 7,500균주 이상의 점액세균을 분리하였고 (Weissman and Müller, 2009), 국내에서는 호서대학교

점액세균은행이 약 2,600균주의 야생 점액세균을 분리하여 보존하고 있다 (Shin *et al.*, 2013).

List of Prokaryotic Names with Standing in Nomenclature (LPSN) (Euzéby, 1997)에 따르면 점액세균은 현재 3아목(suborder), 11과(family), 28속(genus) 62종(species)이 알려져 있다 (Table 1). 하지만 환경시료로부터 얻은 16S rRNA 서열 정보도 담고 있는 EzBioCloud (Yoon *et al.*, 2017)의 16S rRNA 데이터베이스의 분석에 따르면 현재까지 순수 분리된 점액세균 외에도 16과, 103속, 736종에 해당하는 계통형(phylo-type)

들이 아직까지 분리되지 않은 상태로 환경에 존재하는 것으로 나타났다. 따라서 현재까지 순수 분리된 점액세균 종은 자연계에 존재하는 점액세균 종의 8% 미만일 것으로 추정되며, 이러한 측면에서 점액세균은 아직까지 많이 발굴되지 않은 미생물 종류인 것으로 사료된다. 미생물로부터 유용한 신규 물질을 탐색하기 위해서는 새로운 종류의 균주 확보가 매우 중요하다. 점액세균은 방선균과 마찬가지로 다양한 이차대사 생리활성물질을 생산하는 세균 종류이므로(Bérdy, 2005, 2012), 환경 속에 존재하는 새로운 점액세균 종은 순수 분리된다면 신규 물질 탐색에 좋은 재료로 사용될 수 있을 것으로 보인다.

점액세균 유래 이차대사산물

1977년에 ambruticin이 처음 분리된 이후(Ringel *et al.*, 1977) 많은 수의 이차대사 생리활성물질들이 점액세균으로부터 탐색되었다. 현재까지 118종류의 물질들이 분리되었으며 유도체들을 포함하여 600개 이상의 신규 물질이 분리되었다(Gerth *et al.*, 2003; Schaberle *et al.*, 2014). 초기의 물질 탐색은 대부분 활성조사에 기초한 방식으로 이루어졌다. 최근에는 화학물질의 미량 분석기술과 함께 유전체 분석기술이 발달하면서 배양추출물 자체의 프로파일을 LC-MS로 분석하거나, 유전체 정보로부터 생산되는 물질을 예측하고 분석하는 방식이 사용되고 있다. 이에 더해, 새로운 종류의 점액세균 균주들을 분리하여 물질탐색 재료로 사용하면서 2010년 이후에 점액세균으로부터 분리된 물질이 그 이전에 10년 동안 분리된 물질의 수보다 더 많이 발견되었다(Fig. 4). 국내에서는 *Sorangium cellulosum* 균주들로부터 soraphinol (Li *et al.*, 2007), sorangiadenosine (Ahn *et al.*, 2008), spirodienal (Ahn, 2009)이 신규 분리되었으며, *Corallocooccus coralloides*로부터 coralmycin이 신규 분리되었다(Kim *et al.*, 2016) (Fig. 5).

점액세균에서 분리된 118종류의 물질을 작용기작별로 분류해 보면, 항세균 활성을 가진 것으로 보고된 물질은 42종류(35.6%)이고, 항진균 물질은 44종류(37.3%)이며, 항바이러스 활성을 가진 것으로 보고된 물질은 9종류(7.6%)이다. 세포독성을 보이는 것으로 보고된 물질은 44종류(37.3%)이다. 이외에도 3종류가 항말라리아 활성을 가진 것으로 보고되었다 (Table 2).

전자전달 저해제: 점액세균에서 분리된 생리활성물질들은 다양한 작용기작을 보인다(Table 2). 작용기작에 따라 물질들을 분류할 때 미토콘드리아 전자전달계의 복합체 I 또는 복합체 III을 억제함으로써 호흡을 저해하는 물질의 수가 가장 많다(Table 2). 이들은 대부분 항진균 활성을 보이지만 thuggacin

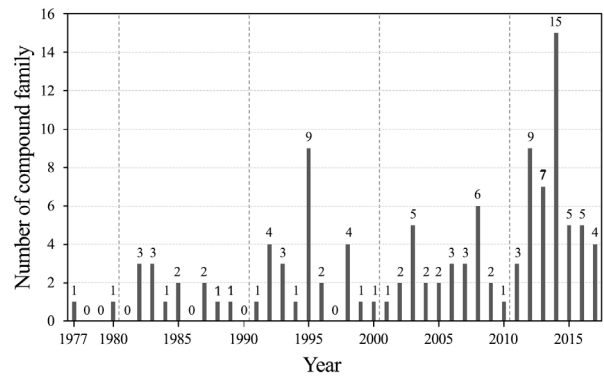


Fig. 4. Number of compound families isolated from myxobacteria.

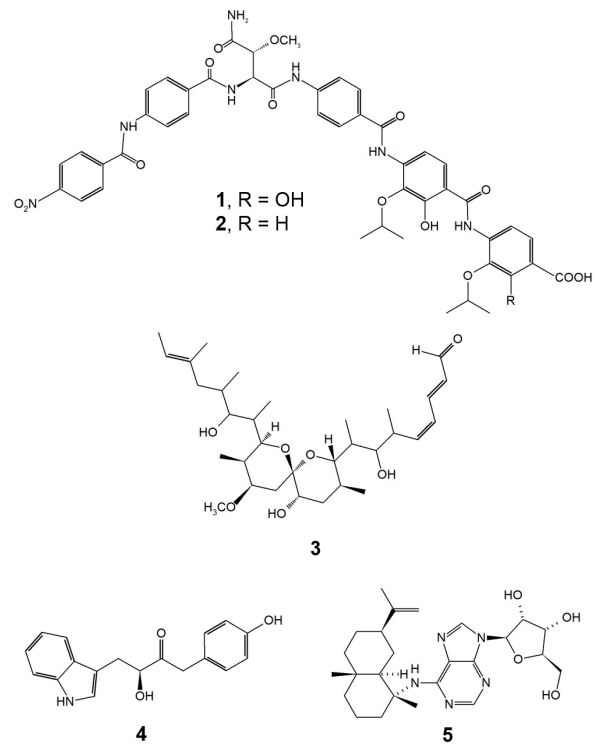


Fig. 5. Secondary metabolites isolated from myxobacteria in Korea. 1, 2, coralmycin A and B (Kim *et al.*, 2016); 3, spirodienal (Ahn, 2009); 4, soraphinol A (Li *et al.*, 2007); 5, sorangiadenosine (Ahn *et al.*, 2008).

은 일부 그람양성 세균의 전자전달을 저해하는 물질이다 (Irschik *et al.*, 2007).

세포골격 작용 저해제: 점액세균 유래 생리활성물질 중에는 진핵세포 세포골격의 작용을 저해하는 물질이 다수 존재한다(Table 2). Chondramide는 액틴(actin)의 중합을 촉진한다(Table 2). Chondramide는 액틴(actin)의 중합을 촉진하는 반면(Sasse *et al.*, 1998), rhizopodin과 chivosazol은 액틴 중합체의 분해를 촉진한다(Gronewold *et al.*, 1999; Diestel *et al.*, 2009). Epothilone은 튜불린(tubulin)의 중합을 촉진시키지만

Table 2. Mode of action of the secondary metabolites isolated from myxobacteria

Mode of action	Compound
Inhibits respiration	Aurachin (B,F), Crocacin (F), Cyrenin (F), Cystothiazole (F), Eliamid (C,F), Haliangicin (C,F), Icumazol (F), Melithiazol (C,F), Miuraenamid (F), Myxalamid (F), Myxothiazol (C,F), Phenoxan (F), Pyrrolnitrin (B,F), Stigmatellin (F), Thiangazole (C,V), Thuggacin (B)
Interferes or disrupts eukaryotic cytoskeleton	Apicularen (B,C), Chivosazol (C), Chondramide (C,F,V), Disorazol (C,F), Epothilone (C,F), Rhizopodin (C,F), Tubulysin (C)
Inhibits protein synthesis	Althiomycin (B), Angiolam (B), Argyrin (B,C,F), Gephyronic acid (F), Leupyrrin (F), Myxovalargin (B,C,M), Nannocystin (C,F)
Inhibits bacterial RNA polymerase	Corallopyronin (B), Etnangien (B,V), Myxopyronin (B), Ripostatin (B,F), Sorangicin (B)
Alters or damages membrane	Jerangolid (F), Myxovalargin (B,C,M), Pedein (C,F), Sorangiolid (B), Tartrolon (B,C)
Inhibits ATPase	Apicularen (B,C), Archazolid (C), Cruentaren (C,F)
Siderophore	Hyalachelin (C), Myxochelin (B), Nannocheilin (B,F)
Pheromone-like role in fruiting body development	Dkxanthene (F), Stigmolone
Inhibits proteasome	Argyirin (B,C,F), Macyranone (C)
Inhibits topoisomerase	Coralmycin (B), Cystobactamid (B), Pyxidicycline (B,C)
Inhibits carbon storage regulator-RNA interaction	Crocagin, Crocadepsin
Interferes osmoregulation	Ambruticin (F)
Inhibits methionine aminopeptidase	Bengamide (B,C)
Inhibits biofilm formation	Carolactone (B)
Inhibits platelet aggregation	Indothiazinone (B,C,F)
Inhibits NFkB and apoptosis induction	Microsclerodermin (F)
Inhibits cell wall synthesis	Myxovirescin (B)
Inhibits potassium channel	Noricumazol (C,V)
Inhibits formation of nuclear export complex	Ratjadon (C,F,V)
Binds DNA	Saframycin Mx1 (C,F)
Inhibits acetyl-CoA carboxylase	Soraphen (F,V)
Radical scavenger	Soraphinol
Unknown	Aetheramide (C,V), Ajudazol (B,C), Angiolactone, Antalid, Aurafuron (B,F), Chivotriene, Chlorotonil (M), Chondrochloren (B,F), Coralloazine, Cytochromone, Cystodienoic acid (C), Cystomanamide, Dawenol, 9 α ,11 α -Dihydroxyergosta-4,6,8(14),22-tetraen-3-one(C), Disciformycin (B), Enhygrolide (B), Enhygromic acid (B,C), Gulmirecin (B), Haliamide (C), Haprolid (C), Hyafurone (C), Hyaladione (B,C,F), Hyapyrroline, Hyapyrone (B,F), <i>p</i> -Hydroxyacephenone amide (A), 1-Hydroxyphenazin-6-yl- α -Darabinofuranoside (B,F), Indiacen (B,F), Kulkenon, Labindole (F,V), Maltepolid (C), Maracin/maracen (B), Methyl indole 3-carboxylate, Myxochromide (C), Myxocoumarin (F), Myxoprincomide, Myxotyroside (C,M), Nannozone (B,C,F), Pellasoren (C), Phenalamide (V), Phenylannolone, Phoxalone (C), Pyronazol (F), Pyxipyrrolone (C), Roimatacene (B), Salimabromid (B), Salimyxin (B), Sorangadenosine (B), Sorazinnone, Sorazonol, Spirangien (C,F,V), Spirodienal (C), Sulfangolid (B,V), Tuscolid, Tuscoron, Vioprolide

References to the compounds listed in two reviews published by Rolf Müller and colleagues (Weissman and Müller, 2010; Herrmann *et al.*, 2017) are not shown because of space constraints. References to the compounds not listed in the two reviews are as follows: chivotriene (Brodmann *et al.*, 2010), coralmycin (Kim *et al.*, 2016), crocagin (Viehrig *et al.*, 2017), crocadepsin (Surup *et al.*, 2018), enhygromic acid (Tomura *et al.*, 2017), haprolid (Steinmetz *et al.*, 2016), labindole (Mulwa *et al.*, 2018), pyxidicycline (Panter *et al.*, 2018), and pyxipyrrolone (Kjaerulff *et al.*, 2017). The information on the compounds was derived from the reviews and original papers. A, antimicrobial; B, antibacterial; C, cytotoxic; F, antifungal; M, antimalarial; V, antiviral.

(Gerth *et al.*, 1996) disorazol과 tubulysin은 반대로 튜블린 중합체의 분해를 촉진한다(Elnakady *et al.*, 2004; Steinmetz *et al.*, 2004). Apicularen은 튜블린 양을 낮춤으로써 미세소관의 구조를 와해시키는 물질이다(Kim *et al.*, 2007). 세포골격에

작용하는 이러한 물질들은 세포증식을 억제하는 효과를 보이므로 항암제로의 개발 가능성이 높다. 세포골격의 작용을 저해하는 물질 중 가장 잘 알려진 물질은 epothilone이다(Gerth *et al.*, 1996). Epothilone은 다제약성 내성을 나타내는 암세포

에 대하여 뛰어난 효과를 나타내어 반합성 유도체인 익사베필론(ixabepilone)이 2007년 항암치료제로 미국 FDA 승인을 받아 익셈프라(Ixempra)라는 제품명으로 판매되고 있다(Stein, 2010). Tubulysin도 강한 항암활성으로 인해 많은 연구가 이루어졌다(Murray *et al.*, 2015).

단백질 합성 저해제: 단백질 합성을 저해하는 물질도 여러 종류가 분리되었다(Table 2). Althiomycin, angiolum, myxovalargin은 세균의 단백질 합성을 저해한다(Weissman and Müller, 2010). Althiomycin은 펩티드 전달(peptidyl transfer) 단계를 저해하며(Fujimoto *et al.*, 1970), myxovalargin은 aminoacyl-tRNA가 리보솜의 A 부위에 부착하는 것을 저해한다(Irschik and Reichenbach, 1985). Gephyronic acid, leupyrrin, nannocystin은 진균의 단백질 합성을 저해한다(Weissman and Müller, 2010; Herrmann *et al.*, 2017). Leupyrrin은 진균의 DNA 복제와 전사도 저해한다(Bode *et al.*, 2003). Argyrin은 세균과 미토콘드리아에서 elongation factor G의 작용을 저해한다(Nyfelner *et al.*, 2012).

주요 항세균 물질: Myxopyronin, coralopyronin, ripostatin 등은 세균의 RNA 중합효소 저해제로 독특한 작용기작을 보여 항생제 내성균에 대한 새로운 항생제로의 개발이 기대되고 있다(Belogurov *et al.*, 2009). Coralmycin와 cystobactamid은 gyrase (type II topoisomerase) 저해제로 뛰어난 활성을 보여 새로운 항생제로의 개발 가능성이 높다(Baumann *et al.*, 2014; Kim *et al.*, 2016). 세포벽 합성을 저해하는 항세균 물질인 myxovirescin은 강한 접착성을 가지고 있어 치아 관련 질병 치료제로서의 가능성이 연구되기도 하였다(Manor *et al.*, 1989). Carolactone은 주요 충치균인 *Streptococcus mutans*에 의한 생물막 형성을 억제하므로 충치예방제로의 개발이 기대되고 있다(Kunze *et al.*, 2010).

Acetyl-CoA carboxylase 저해제: 강력한 항진균 활성을 가진 soraphen은 지방산 대사의 핵심 효소인 acetyl-CoA carboxylase (ACC)를 특이적으로 저해한다(Vahlensieck *et al.*, 1994). 항진균제로 개발이 시도되었던 적도 있으나 쥐의 간효소를 저해하는 부작용이 발견됨에 따라 개발이 중지되었다. 하지만 강력한 ACC 저해제라는 특성을 이용하여 항암제로의 개발이 시도되었으며(Stoiber *et al.*, 2018), 인간 면역 결핍 바이러스(HIV) 감염에 대한 항바이러스 활성과 함께 T 세포의 ACC를 저해하는 면역조절 특성에 대한 연구도 이루어졌다(Castro *et al.*, 2015; Fleta-Soriano *et al.*, 2017).

세포막 손상 및 혈소판 응집 저해제: Myxovalargin, pedein, sorangiolid, tartrolon은 세포막을 손상시키며, jerangolid는 세포막의 투과성을 변형시키는 물질이다(Weissman and Müller, 2010). Indothiazinone은 혈소판 응집 과정의 중요 단계인 혈소판과 피브리노겐의 결합을 억제함으로써 혈관질환 치료제로의 개발 가능성이 있다(Yang *et al.*, 2017). 이외에도 점액세균에서 분리된 생리활성물질들은 다른 생물에서는 잘 발견되지 않은 독특한 작용기작을 보이는 물질이 많다.

카로티노이드 및 휘발성 물질: 점액세균은 Table 2에 보인 물질 이외에도 카로티노이드(carotenoid) 색소를 생산하며 지오스민(geosmin)을 비롯하여 다양한 휘발성 물질도 생산한다. 점액세균에 의한 지오스민의 생산은 *Nannocystis exedens*에서 최초 확인되었다(Trowitzsch *et al.*, 1981). 다양한 점액세균 배양으로부터 휘발성 물질을 포획하여 GC-MS로 분석한 결과, 지오스민을 포함하여 alcohol, ketone, ester, lactone, terpene 등 다양한 계열에 속하는 많은 휘발성 물질의 생산이 확인되었다(Dickschat *et al.*, 2004, 2005a; Schulz *et al.*, 2004). 특히 *Chondromyces crocatus*로부터는 50종 이상의 휘발성 물질 생산이 확인되었다. *Chondromyces crocatus*는 다른 점액세균과 다르게 인삼향과 유사한 독특한 냄새를 풍기는데, 분석 결과 27종의 pyrazine이 검출되었다. 이 중에는 천연물로는 최초로 발견된 pyrazine도 존재한다(Dickschat *et al.*, 2005b). *Sorangium cellulosum*은 지오스민, (+)-eremophilene과 함께 다양한 sesquiterpene을 생산한다(Schiffrin *et al.*, 2015, 2016).

점액세균의 이차대사 생합성 유전자

유전체 정보가 많아지면서 유전체 정보를 이용하여 이차대사산물을 탐색하려는 여러 방법이 사용되었다(Ziemert *et al.*, 2016). 그 중의 한 방법이 컴퓨터 프로그램을 사용하여 유전체 서열을 대상으로 이차대사 생합성 유전자군을 분석하고 이를 바탕으로 물질을 탐색하는 것이다. antiSMASH (antibiotics & Secondary Metabolite Analysis SHell) 프로그램은 은닉 마르코프 모델(hidden Markov model) 프로파일에 기초하여 생물의 유전체 정보로부터 다양한 종류의 이차대사산물 생합성 유전자군을 밝혀내며, 유전자 각각에 대한 상세 분석도 제공하는 프로그램이다(Medema *et al.*, 2011). 분석이 완료되어 유전체 전체 서열이 공개된 18종의 점액세균에 대해 antiSMASH 3.0 프로그램(Weber *et al.*, 2015)을 이용하여 이차대사 생합성 유전자를 분석한 결과, 총 487개 유전자군(gene cluster)이 검출되었으며 크기로는 전체 유전체의 11.0%를 차지하는 것으로 분석되었다(Table 3). 이는 종당 평균적으로 27.1개의 이차대

Table 3. Class of putative secondary metabolites predicted by the analysis of myxobacterial genomes

Myxobacteria	Number of secondary metabolic gene clusters																		Total	Ratio (%)
	Ad	Ag	Cf	Mb	Sau	Cco	Mf	Mh	Mm	Ms	Mx	Vi	Ho	Ccr	Sc	Ll	Sam	Mr		
Genome size (Mb)	5.0	12.5	12.3	9.9	10.3	10.1	11.0	9.5	9.0	10.4	9.1	4.4	9.4	11.4	14.8	12.2	10.3	16.0		
PK/NRP	2	3	4	4	6	3	4	4	2	3	4	2	2	5	7	2	3	5	65	13.3
NRP	-	4	4	5	5	4	6	1	2	4	3	-	3	3	4	1	3	3	55	11.3
PK-NRP hybrid	-	7	8	5	7	9	5	8	7	9	8	-	3	9	5	1	-	1	92	18.9
Bacteriocin & others	1	9	8	6	4	4	3	4	4	4	3	1	5	3	8	2	3	10	82	16.8
Lanthipeptide	-	3	5	3	3	5	2	5	3	-	1	-	1	2	-	-	-	3	36	7.4
RiPP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	0.2
Lasso peptide	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	7	1.4
Microviridin	-	1	3	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	7	1.4
Thiopeptide	-	-	-	-	1	2	1	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1	7	1.4
Aryl polyene	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1	-	-	-	1	1	1	3	2	10	2.1
Butyrolactone	-	-	1	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	0.6
Ectoine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	0.2
Indole	-	1	-	1	1	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1	-	2	3	10	2.1
Ladderance	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	2	0.4
Small molecule	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.2
Oligosaccharide	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1	1	1	-	1	6	1.2
Phenazine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	2	0.4
Phosphonate	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	2	0.4
Resocinol	-	-	-	-	1	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	0.6
Siderophore	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1	3	0.6
Terpene	-	7	10	6	3	4	5	2	2	3	2	-	3	5	3	2	4	9	70	14.4
Others	1	2	1	2	2	2	2	1	1	1	1	1	4	2	2	2	-	4	31	6.4
Total	4	38	44	33	35	35	30	29	21	26	23	4	23	32	34	14	19	43	487	100.0
Predictable metabolite	1	4	4	6	10	4	4	6	6	8	8	1	3	6	3	0	1	2	77	15.8

Genome sequences of myxobacteria were analyzed using the antibiotics & Secondary Metabolite Analysis SHell (antiSMASH) program. Ad, *Anaeromyxobacter dehalogenans* 2CP-1 (GenBank accession number: CP001359.1); Ag, *Archangium gephyra* DSM 2261 (CP011509.1); Cco, *Corallocooccus coralloides* DSM 2259 (CP003389.1); Ccr, *Chondromyces crocatus* Cm c5 (CP012159.1); Cf, *Cystobacter fuscus* DSM 52655 (CP022098.1); Ho, *Haliangium ochraceum* DSM 14365 (CP001804.1); Ll, *Labilithrix luteola* DSM 27648 (CP012333.1); Mb, *Melittangium boletus* DSM 14713 (CP022163.1); Mf, *Myxococcus fulvus* 124B02 (CP006003.1); Mh, *Myxococcus hansupus* mixupus (CP012109.1); Mm, *Myxococcus macrosporus* DSM 14697 (CP022203.1); Mr, *Minicystis rosea* DSM 24000 (CP016211.1); Ms, *Myxococcus stipitatus* DSM 14675 (CP004025.1); Mx, *Myxococcus xanthus* DK 1622 (CP000113.1); Sam, *Sandaracinus amylolyticus* DSM 53668 (CP011125.1); Sau, *Stigmatella aurantiaca* DW4/3-1 (CP002271.1); Sc, *Sorangium cellulosum* So0157-2 (CP003969.1); Vi, *Vulgatibacter incomptus* DSM 27710 (CP012332.1). RiPP, ribosomally synthesised and post-translationally modified peptide. *Anaeromyxobacter dehalogenans* 2CP-C, *Anaeromyxobacter* sp. Fw109-5, *Anaeromyxobacter* sp. K, *Myxococcus fulvus* HW-1 and *Sorangium cellulosum* So ce56 are omitted because other strains belonging to the same species are listed.

사 생합성 유전자군을 가지고 있는 셈이다. 하지만 종에 따라 큰 차이를 보여 *Anaeromyxobacter* 속 균주들과 *Vulgatibacter incomptus* DSM 27710 같이 유전체가 작으면서 용균능력과 자실체 형성 능력이 없는 점액세균들은 각각 4개의 생합성 유전자군만을 가지고 있는 것으로 나타났다. *Labilithrix luteola* DSM 27648은 포식성과 자실체 형성 능력이 없는 점액세균인데(Yamamoto *et al.*, 2014), 유전체 크기가 커도 생합성 유전자군이 14개로 다른 종에 비해 매우 적었다. 녹말과 같은 탄수화물을 이용하여 성장할 수 있는 *Sandaracinus amylolyticus* DSM 53668도 적은 수의 이차대사 생합성 유전자군을 가진 것으로 분석되었으며, *Myxococcus macrosporus* DSM 14697

도 상대적으로 적은 수의 이차대사 유전자군을 가진 것으로 분석되었다. 흥미롭게도 가장 많은 수의 이차대사 유전자군을 가진 점액세균은 유전체 크기가 가장 큰 *Minicystis rosea* DSM 24000 (16.0 Mb, 43개)이 아니라 *Cystobacter fuscus* DSM 52655 (12.3 Mb, 44개)인 것으로 분석되었다.

탐색된 이차대사 생합성 유전자군 중에서 가장 많이 발견된 유전자군의 종류는 폴리케타이드 생합성효소(polyketide synthase, PKS) 유전자군과 비리보솜 펩티드 생합성효소(non-ribosomal peptide synthetase, NRPS) 유전자군으로 검출된 전체 유전자군의 43.5% (212개)를 차지하였다. 이러한 결과를 반영하듯 지금까지 점액세균에서 분리된 이차대사 생

리활성물질의 대부분은 PKS, NRPS, 또는 PKS-NRPS에 의해 합성된 물질들이다(Wenzel and Müller, 2009). 폴리케타이드와 비리보솜 펩티드는 여러 개의 모듈(module)로 구성된 합성 효소에 의한 반복적 중합반응에서 유래되며, 여러 다른 효소들에 의해 변형이 일어나 다양한 구조의 생리활성물질로 완성된다. 일반적으로 많이 알려져 있는 폴리케타이드계 물질의 생합성 방식은 방선균과 *Bacillus*에서의 생합성 기작을 기반으로 설명되고 있는데, 점액세균에 의한 폴리케타이드 생합성은 이러한 전형적인 생합성 방식을 따르지 않는 경우가 많다(Wenzel and Müller, 2007; Weissman and Müller, 2009). 따라서 점액세균이 생산하는 폴리케타이드 산물 중에는 방선균, *Bacillus* 등과 같은 다른 미생물에서 발견된 물질들과는 매우 다른 구조와 작용기작을 가진 물질들이 많이 존재한다(Weissman and Müller, 2010; Herrmann *et al.*, 2017).

PKS와 NRPS 유전자군 다음으로 많이 존재하는 이차대사 생합성 유전자군은 리보솜에서 합성된 후 변형되는 펩티드(ribosomally synthesised and post-translationally modified peptide, RiPP) 생합성 유전자군으로서 검출된 유전자군의 27.3% (133개)를 차지하였다. 이 그룹에 속하는 유전자들이 생산하는 물질 종류로는 lanthipeptide, lasso peptide, microviridin, thiopeptide, 그리고 박테리오신(bacteriocin)과 분류되지 않은 펩티드들이다(Arnison *et al.*, 2013). 하지만 점액세균에서 분리된 것으로 보고된 예는 극소수이다. 점액세균에서 알려진 박테리오신은 *Myxococcus xanthus* fb1 균주로부터 분리된 xanthacin (McCurdy and MacRae, 1974)과 *Myxococcus fulvus* Mx fl6으로부터 분리된 fulvocin C (Hirsch, 1977; Tsai and Hirsch, 1981)가 있다. Xanthacin은 지름 27~100 nm 크기의 구형 입자로 점액세균 *Cystobacter fuscus*와 *Melittangium lichenicolum*에 대해 특이적 항균 활성을 가진 것으로 보고되었다. 하지만 구형 입자의 정체에 대해서는 아직까지 밝혀져 있지 않다. Fulvocin C는 45개 아미노산으로 구성된 펩티드로 구조가 밝혀져 있는 유일한 점액세균 유래 박테리오신이다. Fulvocin C는 다른 *Myxococcus fulvus* 균주를 사멸시킨다. *Corallocooccus coralloides*이 생산하는 박테리오신에 대해서는 활성만 보고되었고 물질이 분리 및 동정되지 않았다(Muñoz *et al.*, 1984). Crocagin은 fulvocin C를 제외하고 점액세균에서 최초로 분리된 RiPP이다(Viehrig *et al.*, 2017). RiPP는 유전자 수에 비해 분리된 경우가 극소수이므로 앞으로 점액세균으로부터 많이 탐색되어야 할 대상으로 사료된다.

테르펜(terpene) 생합성 유전자군은 전체 이차대사 생합성 유전자군의 14.4%인 70개가 존재하는 것으로 분석되었다. 테르펜 생합성 유전자군 중 가장 자주 탐색되는 유전자군은 카

로티노이드와 지오스민 생합성 유전자군이다. 카로티노이드와 지오스민 생합성 유전자군은 *Anaeromyxobacter*, *Labilithrix*, *Vulgatibacter* 속을 제외하고 모든 점액세균들이 가지고 있는 것으로 분석되었다. *Sandaracinus amylolyticus* DSM 53668 균주의 유전체에서는 카로티노이드 생합성 유전자는 있으나 지오스민 생합성 유전자가 없는 것으로 나타났다. 이외에도 점액세균은 aryl polyene, indole, phenazine 등 다양한 계열의 물질을 생합성할 가능성이 있는 것으로 분석되었다.

18종의 점액세균에서 검출된 총 487개 유전자군 중 15.8%에 해당하는 77개에 대해서는 최종 산물을 알고 있거나 추정 가능하지만 나머지 410개 유전자군(84.2%)에 대해서는 산물을 알지 못한다(Table 3). 한 예로, 점액세균 *Sorangium cellulosum* So0157-2는 35개의 이차대사 생합성 유전자군을 가지고 있는 것으로 분석되었지만 생산하는 물질로 지오스민, (+)-eremophilene, 카로티노이드의 세 물질만 추정 가능하고, 나머지 32개 유전자군이 생산하는 물질이 무엇인지 알지 못한다. 이러한 상황은 다른 점액세균 중에서도 마찬가지이다.

이차대사 생합성 유전자에 따라서는 여러 속 또는 종에서 공통적으로 발견되는 종류도 있고 특정 종 또는 균주에서만 발견되는 종류가 있다. 한 예로, 지오스민과 카로티노이드 생합성 유전자군은 *Cystobacteraceae*, *Myxococcaceae*, *Polyangiaceae* 과에 속하는 모든 점액세균들이 가지고 있는 것으로 분석되었다. 반면에 ajudazol, chondramide, crocacin 생합성 유전자군은 *Chondromyces crocatus* Cm c5에서만 발견되고 다른 점액세균에서는 발견되지 않았다. Chivosazol과 etnangien 생합성 유전자군은 *Sorangium cellulosum* So ce56에서는 발견되지 않지만 동일한 종인 *Sorangium cellulosum* So0157-2에는 존재하지 않았다. 이것은 동일한 종에 속하더라도 균주에 따라 전혀 다른 물질을 생산하기도 함을 보여준다. 실제로 98균주의 *Myxococcus xanthus* 대사체를 분석하였을 때 균주들 간에 생산하는 물질이 매우 다양한 것으로 나타났다(Krug *et al.*, 2008). 이러한 사실들은 모두 점액세균이 신규 이차대사 생리활성물질 탐색을 위한 매우 우수한 재료임을 보여준다.

점액세균의 이차대사 생합성 유전자 발현 조절

점액세균의 이차대사 생합성 유전자 발현 조절 기작에 대한 연구는 일부 생합성 유전자들의 전사조절인자 및 발현에 영향을 미치는 유전자 몇 개를 탐색한 것 이외에 다른 연구는 전혀 이루어지지 않았다. 예외적으로 카로티노이드 생합성 유전자의 조절기작에 대해서는 잘 연구되어 있다. 대부분의 점액세균은 카로티노이드 생합성 효소를 가지고 있는데, 파란색 빛에 노출될 경우 자신을 보호하기 위하여 정체기에 카로티노

이드를 생산한다(Burchard and Dworkin, 1966). 점액세균의 카로티노이드 생합성 조절 연구는 대부분 *Mycococcus xanthus*를 대상으로 이루어졌다. 카로티노이드 생합성 유전자의 발현 조절은 ECF sigma factor인 CarQ에 의해 조절되는데, CarQ는 어두운 환경에서 antisigma factor인 CarR에 의해 활성이 저해된다. 파란색 빛이 비치는 경우 CarQ가 CarR에서 분리되어 활성화되고, 다음의 몇 단계를 통해 생합성 유전자가 발현됨으로써 카로티노이드가 생합성된다(Browning *et al.*, 2003).

ChiR은 *Sorangium cellulosum* So ce56이 생산하는 세포골격 저해물질 chivosazol의 생합성에 있어서 양성 전사조절인자로 작용하며, NtcA는 음성 전사조절인자로 작용한다(Rachid *et al.*, 2007, 2009). ChiR을 과발현시키는 변이주는 진탕배양시 chivosazol의 생산이 5배 증가되었다(Rachid *et al.*, 2007). *ntcA* 유전자를 불활성화시킬 경우 chivosazol의 생산이 4배 증가하였으며, 또 다른 생리활성물질인 etnangien의 생산도 3.5배 증가하였다(Rachid *et al.*, 2009). 하지만 유전자 발견 이후 최근까지 후속연구가 이루어지지 않았다.

StiR은 *Cystobacter fuscus* Cb f17.1이 생산하는 전자전달 저해물질인 stigmatellin의 생합성에서 양성 조절인자로 작용하여 *stiR* 유전자가 불활성화될 경우 stigmatellin의 생산이 매우 감소한다(Rachid *et al.*, 2006). 하지만 StiR은 유사한 단백질이 없어 다른 특성이 전혀 알려져 있지 않으며, DNA binding domain도 없으므로 stigmatellin 생합성 유전자의 직접적인 전사조절인자는 아닌 것으로 보인다(Rachid *et al.*, 2006). 이 경우에도 역시 후속연구가 이루어지지 않았다.

HsfA과 MXAN4899는 *Mycococcus xanthus*에서 DKxanthene, myxochromide, myxovirescin 등과 같은 이차대사 생합성 유전자의 직접적인 전사조절인자인 것으로 보고되었다(Volz *et al.*, 2012). HsfA과 MXAN4899는 자실체 형성에 관여하기도 하는 전사조절인자이기도 하며 활주운동성 유전자와도 연관되어 있다. 따라서 이차대사산물에 따라서는 생합성 유전자의 발현이 자실체 형성 및 활주운동성과도 밀접하게 연관되어 있는 것으로 보인다.

이차대사산물의 점액세균에서의 기능

점액세균이 생산하는 이차대사산물은 포식활동, 자기방어, 유해환경으로부터의 보호, 세포 간 신호전달, 철 이온의 흡수 등의 기능을 하는 것으로 보인다. 점액세균 내에서 이차대사산물의 본래 기능을 규명하는 것은 학문적으로 가치가 있을 뿐 아니라 응용적인 측면에서도 신규 물질의 탐색에 있어 중요한 정보를 제공할 수 있으므로 역시 중요하다. 지금까지 알려진 이차대사산물의 점액세균에서의 기능은 다음과 같다.

점액세균들이 다른 미생물들을 죽이고 분해하여 영양분을 섭취하는 포식성 세균이라는 특성으로부터 점액세균이 생산하는 항세균 물질들이 포식활동에 사용되리라는 것을 쉽게 예상할 수 있다. 하지만 현재로서는 항세균 물질인 myxovirescin과 coralopyronin만이 점액세균의 포식활동에 직접 관여한다는 것이 실험적으로 입증된 상태이다(Xiao *et al.*, 2011). Myxovirescin을 생산하지 못하는 *Mycococcus xanthus* 변이주들은 먹이 미생물인 대장균을 사멸시키는데 심각한 장애가 있었다. Myxovirescin에 저항성이 있는 대장균 변이주들은 점액세균의 포식활동에 저항성을 보였다. 하지만 myxovirescin을 생산하지 못하는 *Mycococcus xanthus* 변이주는 여전히 그람양성 세균인 *Micrococcus luteus*에 대한 정상적인 포식활성을 보였으며, 시간이 지나면 결국 모든 대장균을 사멸시켰다. 따라서 *Mycococcus xanthus*의 포식활동에 있어서 myxovirescin이 대장균을 사멸시키는 주된 물질이기는 하지만 myxovirescin 이외에도 세균의 사멸에 관여하는 다른 항세균 물질 또는 가수분해효소들이 존재함을 보여준다(Xiao *et al.*, 2011).

점액세균의 포식활동은 먹이 미생물 내부로 침투하거나 먹이 미생물을 에워싸는 방식이 아니며 다량의 항생물질을 분비하지도 않는다. 점액세균은 항상 집단으로 존재하며 먹이 미생물과 접촉할 수 있는 정도의 아주 근접한 상태에서 집단으로 항생물질과 가수분해효소를 배출하여 먹이 미생물을 사멸시킨다(Pérez *et al.*, 2016). *Mycococcus xanthus*의 외막소포(outer membrane vesicle, OMV)에는 항세균 물질인 myxovirescin, 항진균 물질인 myxalamide를 비롯하여 다른 이차대사산물과 함께 단백질 분해효소를 비롯한 다양한 가수분해효소들이 담겨 있는 것으로 분석되었다(Kahnt *et al.*, 2010; Berleman *et al.*, 2014). 따라서 점액세균은 항생물질과 가수분해효소들을 개별적으로 배출하기 보다는 외막소포에 담아가 가까이 있는 먹이 미생물에 전달함으로써 그 미생물을 사멸시키고 분해하여 영양분으로 이용하는 포식활동을 수행할 것이라고 추측되고 있다(Fig. 6) (Kahnt *et al.*, 2010; Keane and Berleman, 2016).

점액세균은 수십만 마리의 세포들이 서로 협력하여 일정한 형태를 갖춘 다세포 자실체를 형성하므로 이차대사산물이 세포들 간의 신호전달에 사용될 가능성이 높다. 실제 여러 이차대사산물이 자실체 형성 및 포자형성에 필수적임이 보고되었다. Stigmolone은 *Stigmatella aurantiaca*에서 분리된 휘발성 물질로 자실체 형성에서 페로몬(pheromone)과 같은 세포 간 신호물질로 작용한다(Plaga *et al.*, 1998). DKxanthene은 *Mycococcus xanthus*의 정상적인 열 저항성 포자(spore)의 생성에 필수적이어서 DKxanthene을 생산하지 못하는 변이주들은 포자를 형성하기는 하지만 열 저항성이 상실된 포자를 생

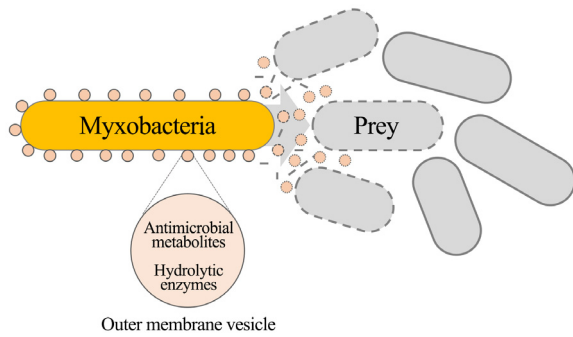


Fig. 6. Model for the prey-cell lysis by myxobacteria. Myxobacteria release outer membrane vesicles containing various antimicrobial metabolites and hydrolytic enzymes upon contact with prey cells. Prey cells are then killed by the antimicrobial metabolites, lysed by the hydrolytic enzymes, and utilized by myxobacteria as nutrients (Keane and Berleman, 2016).

성한다(Meiser *et al.*, 2006). 하지만 *Myxococcus stipitatus*가 생산하는 DKxanthene은 포자 생성에 영향이 없으며 항진균 활성을 가져 진균으로부터 보호기능을 수행하는 것으로 추정된다(Hyun *et al.*, 2018).

카노티노이드는 광여기물질(photo-excited molecule)로부터 세포를 보호한다. 대부분의 점액세균은 빛이 있는 상태에서 배양할 경우 정체기에 오렌지색의 카로티노이드를 생산한다. 빛이 없는 경우에는 카로티노이드를 생산하지 않는데, 정체기의 세포가 갑자기 빛에 노출될 경우 사멸된다. *Myxococcus xanthus*의 경우에 protoporphyrin IX이 빛에 의해 활성화되면서 세포에 손상을 입히는 것으로 알려져 있는데, 카로티노이드는 protoporphyrin IX에 의한 세포의 손상으로부터 점액세균을 보호한다(Burchard and Dworkin, 1966; Browning *et al.*, 2003).

Myxochelin은 시테로포어로 철이온의 흡수에 관여한다. Myxochelin 생합성 유전자가 불활성화된 *Stigmatella aurantiaca* 변이주는 철이온이 제한된 배지에서 성장하지 못하였지만 배지에 Fe^{3+} 또는 myxochelin을 첨가해주면 성장이 회복되었다(Silakowski *et al.*, 2000). Hyalachelin과 nannochelin도 점액세균에서 분리된 시테로포어이다(Kunze *et al.*, 1992; Nadmid *et al.*, 2014).

결론

현재까지 점액세균으로부터 분리된 이차대사 생리활성물질은 대략 120종류에 약 600개 물질이다. 점액세균 유래 물질들은 세균, 진균, 바이러스, 암세포 등 다양한 대상에 대해 생리활성을 보이며, 작용기작도 다양하다. 유전체 서열 분석에 의

하면 이차대사 생합성 유전자는 점액세균 유전체의 약 11%를 차지하며 각 균주는 평균적으로 약 27개의 이차대사 생합성 유전자군을 가지는 것으로 분석되었다. 하지만 분석된 이차대사 생합성 유전자군 중 약 16%에 대해서만 산물이 알려져 있고 나머지 84%가 생산하는 산물에 대해서는 알려져 있지 않다. 현재까지 분리된 점액세균의 종은 자연계에 존재하는 점액세균 종의 8% 미만인 것으로 추정되며 나머지는 아직까지 분리되지 않은 것으로 추정된다. 한편, 점액세균은 동일한 종에 속한다고 하더라도 균주에 따라 다른 종류의 물질을 생산하기도 한다. 따라서 점액세균은 신규 이차대사 생리활성물질 탐색을 위한 매우 뛰어난 미생물 소재이다. 향후 신종 점액세균의 분리, 고성능 분석기기를 통한 대사체 분석, 유전체 기반 물질탐색, 유전자 및 배양환경 조작을 통한 물질 생산 유도 등의 다양한 방법을 통해 점액세균으로부터 많은 유용한 생리활성물질이 탐색될 것으로 기대된다.

적요

점액세균은 포식활동, 자기방어, 세포 간 신호전달 및 아직까지 알려지지 않은 다른 기능을 위해 다양한 이차대사산물을 생산한다. 점액세균에서 분리된 많은 이차대사산물들은 독특한 작용기작을 가지며 항암, 항세균, 항진균 등과 같은 약학적으로 유용한 생리활성을 보인다. 따라서 전 세계적으로 많은 점액세균 균주들이 분리되었고 이들로부터 다양한 생리활성 물질들이 탐색되었다. 하지만 16S rRNA 데이터베이스 분석에 의하면 야생에는 지금까지 분리된 종류 이외에도 다양한 점액세균 종류들이 존재할 것으로 추정되며, 유전체 서열 분석에 의하면 각 점액세균들은 기존에 알려진 물질보다 더 많은 물질을 생산할 수 있는 능력이 있는 것으로 나타났다. 본 총설에서는 점액세균 유래 이차대사산물들과 이들의 유전자, 점액세균에서의 기능, 생합성 유전자의 발현을 조절하는 전사조절인자 등에 대한 최근까지의 연구 현황을 살펴보았다.

References

- Ahn JW. 2009. Spirodienal, a new spiroketal from *Sorangium cellulosum*. *Bull. Korean Chem. Soc.* **30**, 742-744.
- Ahn JW, Jang KH, Chung SC, Oh KB, and Shin J. 2008. Sorangiodenosine, a new sesquiterpene adenoside from the myxobacterium *Sorangium cellulosum*. *Org. Lett.* **10**, 1167-1169.
- Amison PG, Bibb MJ, Bierbaum G, Bowers AA, Bugni TS, Bulaj G, Camarero JA, Campopiano DJ, Challis GL, Clardy J, *et al.* 2013.

- Ribosomally synthesized and post-translationally modified peptide natural products: overview and recommendations for a universal nomenclature. *Nat. Prod. Rep.* **30**, 108–160.
- Baumann S, Herrmann J, Raju R, Steinmetz H, Mohr KI, Hüttel S, Harmrolfs K, Stadler M, and Müller R.** 2014. Cystobactamids: myxobacterial topoisomerase inhibitors exhibiting potent antibacterial activity. *Angew. Chem. Int. Ed.* **53**, 14605–14609.
- Belogurov GA, Vassilyeva MN, Sevostyanova A, Appleman JR, Xiang AX, Lira R, Webber SE, Klyuyev S, Nudler E, Artsimovitch I, et al.** 2009. Transcription inactivation through local refolding of the RNA polymerase structure. *Nature* **457**, 332335.
- Bérty J.** 2005. Bioactive microbial metabolites. *J. Antibiot.* **58**, 1–26.
- Bérty J.** 2012. Thoughts and facts about antibiotics: where we are now and where we are heading. *J. Antibiot.* **65**, 385–395.
- Berleman JE, Allen S, Danielewicz MA, Remis JP, Gorur A, Cunha J, Hadi MZ, Zusman DR, Northen TR, Witkowska HE, et al.** 2014. The lethal cargo of *Myxococcus xanthus* outer membrane vesicles. *Front. Microbiol.* **5**, 474.
- Bode HB, Irschik H, Wenzel SC, Reichenbach H, Müller R, and Höfle G.** 2003. The leupyrrins: a structurally unique family of secondary metabolites from the myxobacterium *Sorangium cellulosum*. *J. Nat. Prod.* **66**, 1203–1206.
- Brodmann T, Janssen D, Sasse F, Irschik H, Jansen R, Müller R, and Kalesse M.** 2010. Isolation and synthesis of chivotriene, a chivosazole shunt product from *Sorangium cellulosum*. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5155–5159.
- Browning DF, Whitworth DE, and Hodgson DA.** 2003. Light-induced carotenogenesis in *Myxococcus xanthus*: functional characterization of the ECF sigma factor CarQ and antisigma factor CarR. *Mol. Microbiol.* **48**, 237–251.
- Burchard RP and Dworkin M.** 1966. Light-induced lysis and carotenogenesis in *Myxococcus xanthus*. *J. Bacteriol.* **91**, 535–545.
- Castro CN, Freitag J, Berod L, Lochner M, and Sparwasser T.** 2015. Microbe-associated immunomodulatory metabolites: Influence on T cell fate and function. *Mol. Immunol.* **68**, 575–584.
- Dickschat JS, Bode HB, Wenzel SC, Müller R, and Schulz S.** 2005a. Biosynthesis and identification of volatiles released by the myxobacterium *Stigmatella aurantiaca*. *Chembiochem* **6**, 2023–2033.
- Dickschat JS, Reichenbach H, Wagner-Döbler I, and Schulz S.** 2005b. Novel pyrazines from the myxobacterium *Chondromyces crocatus* and marine bacteria. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4141–4153.
- Dickschat JS, Wenzel SC, Bode HB, Müller R, and Schulz S.** 2004. Biosynthesis of volatiles by the myxobacterium *Myxococcus xanthus*. *Chembiochem* **5**, 778–787.
- Diestel R, Irschik H, Jansen R, Khalil MW, Reichenbach H, and Sasse F.** 2009. Chivosazoles A and F, cytostatic macrolides from myxobacteria, interfere with actin. *Chembiochem* **10**, 2900–2903.
- Elnakady YA, Sasse F, Lünsdorf H, and Reichenbach H.** 2004. Disorazol A1, a highly effective antimetabolic agent acting on tubulin polymerization and inducing apoptosis in mammalian cells. *Biochem. Pharmacol.* **67**, 927–935.
- Euzéby JP.** 1997. List of bacterial names with standing in nomenclature: a folder available on the Internet. *Int. J. Syst. Bacteriol.* **47**, 590–592.
- Fleta-Soriano E, Smutná K, Martínez JP, Lorca-Oró C, Sadiq SK, Mirambeau G, Lopez-Iglesias C, Bosch M, Pol A, Brönstrup M, et al.** 2017. The Myxobacterial metabolite soraphen A inhibits HIV-1 by reducing virus production and altering virion composition. *Antimicrob. Agents Chemother.* **61**, e00739-17.
- Fujimoto H, Kinoshita T, Suzuki H, and Umezawa H.** 1970. Studies on the mode of action of althiomycin. *J. Antibiot.* **23**, 271–275.
- Gerth K, Bedorf N, Höfle G, Irschik H, and Reichenbach H.** 1996. Epothilons A and B: antifungal and cytotoxic compounds from *Sorangium cellulosum* (Myxobacteria). Production, physicochemical and biological properties. *J. Antibiot.* **49**, 560–563.
- Gerth K, Pradella S, Perlova O, Beyer S, and 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.
- Gronewold TM, Sasse F, Lünsdorf H, and Reichenbach H.** 1999. Effects of rhizopodin and latrunculin B on the morphology and on the actin cytoskeleton of mammalian cells. *Cell Tissue Res.* **295**, 121–129.
- Herrmann J, Fayad AA, and Müller R.** 2017. Natural products from myxobacteria: novel metabolites and bioactivities. *Nat. Prod. Rep.* **34**, 135–160.
- Hirsch H.** 1977. Bacteriocins from *Myxococcus fulvus* (Myxobacteriales). *Arch. Microbiol.* **115**, 45–49.
- Hyun H, Lee S, Lee JS, and Cho K.** 2018. Genetic and functional analysis of the DKxanthene biosynthetic gene cluster from *Myxococcus stipitatus* DSM 14675. *J. Microbiol. Biotechnol.* **28**, 1068–1077.
- Irschik H and Reichenbach H.** 1985. The mechanism of action of myxovalargin A, a peptide antibiotic from *Myxococcus fulvus*. *J. Antibiot.* **38**, 1237–1245.
- Irschik H, Reichenbach H, Höfle G, and Jansen R.** 2007. The thuggacins, novel antibacterial macrolides from *Sorangium cellulosum* acting against selected Gram-positive bacteria. *J. Antibiot.* **60**, 733–738.
- Kahnt J, Aguiluz K, Koch J, Treuner-Lange A, Konvalova A, Huntley S, Hoppert M, Søgaard-Andersen L, and Hedderich R.** 2010. Profiling the outer membrane proteome during growth and development of the social bacterium *Myxococcus xanthus* by selective biotinylation and analyses of outer membrane vesicles. *J. Proteome Res.* **9**, 5197–5208.
- Keane R and Berleman J.** 2016. The predatory life cycle of *Myxococcus xanthus*. *Microbiology* **162**, 1–11.
- Kim YJ, Kim HJ, Kim GW, Cho K, Takahashi S, Koshino H, and Kim WG.** 2016. Isolation of coralmycins A and B, potent anti-Gram negative compounds from the myxobacteria *Coralloccoccus coralloides* M23. *J. Nat. Prod.* **79**, 2223–2228.

- Kim JS, Lee YC, Nam HT, Li G, Yun EJ, Song KS, Seo KS, Park JH, Ahn JW, Zee O, et al.** 2007. Apicularen A induces cell death through Fas ligand up-regulation and microtubule disruption by tubulin down-regulation in HM7 human colon cancer cells. *Clin. Cancer Res.* **13**, 6509–6517.
- Kjaerulff L, Raju R, Panter F, Scheid U, Garcia R, Hermann J, and Müller R.** 2017. Pyxipyrrolones: structure elucidation and biosynthesis of cytotoxic myxobacterial metabolites. *Angew. Chem. Int. Ed.* **56**, 9614–9618.
- Kroos L.** 2017. Highly signal-responsive gene regulatory network governing *Myxococcus* development. *Trends Genet.* **33**, 3–15.
- Krug D, Zurek G, Revermann O, Vos M, Velicer GJ, and Müller R.** 2008. Discovering the hidden secondary metabolome of *Myxococcus xanthus*: a study of intraspecific diversity. *Appl. Environ. Microbiol.* **74**, 3058–3068.
- Kunze B, Reck M, Dötsch A, Lemme A, Schummer D, Irschik H, Steinmetz H, and Wagner-Döbler L.** 2010. Damage of *Streptococcus mutans* biofilms by carolacton, a secondary metabolite from the myxobacterium *Sorangium cellulosum*. *BMC Microbiol.* **10**, 199.
- Kunze B, Trowitzsch-Kienast W, Höfle G, and Reichenbach H.** 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.
- Li X, Zee OP, Shin HJ, Seo Y, and Ahn AW.** 2007. Soraphinol A, a new indole alkaloid from *Sorangium cellulosum*. *Bull. Korean Chem. Soc.* **28**, 835–836.
- Manor A, Eli I, Varon M, Judes H, and Rosenberg E.** 1989. Effect of adhesive antibiotic TA on plaque and gingivitis in man. *J. Clin. Periodontol.* **16**, 621–624.
- Mauriello EM, Mignot T, Yang Z, and Zusman DR.** 2010. Gliding motility revisited: how do the myxobacteria move without flagella? *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **74**, 229–249.
- McCurdy HD and MacRae TH.** 1974. Xanthacin. A bacteriocin of *Myxococcus xanthus* fb. *Can. J. Microbiol.* **20**, 131–135.
- Medema MH, Blin K, Cimermancic P, de Jager V, Zakrzewski P, Fischbach MA, Weber T, Takano E, and Breitling R.** 2011. antiSMASH: rapid identification, annotation and analysis of secondary metabolite biosynthesis gene clusters. *Nucleic Acids Res.* **39**, W339–W346.
- Meiser P, Bode HB, and Müller R.** 2006. The unique DKxanthene secondary metabolite family from the myxobacterium *Myxococcus xanthus* is required for developmental sporulation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **103**, 19128–19133.
- Mulwa LS, Jansen R, Praditya DF, Mohr KI, Wink J, Steinmann E, and Stadler M.** 2018. Six heterocyclic metabolites from the myxobacterium *Labilithrix luteola*. *Molecules* **23**, 542.
- Muñoz J, Arias JM, and Montoya E.** 1984. Production and properties of a bacteriocin from *Myxococcus coralloides* D. *J. Appl. Bacteriol.* **57**, 69–74.
- Murray BC, Peterson MT, and Fecik RA.** 2015. Chemistry and biology of tubulysins: antimetabolic tetrapeptides with activity against drug resistant cancers. *Nat. Prod. Rep.* **32**, 654–662.
- Nadmid S, Plaza A, Lauro G, Garcia R, Bifulco G, and Müller R.** 2014. Hyalachelins A–C, unusual siderophores isolated from the terrestrial myxobacterium *Hyalangium minutum*. *Org. Lett.* **16**, 4130–4133.
- Nyfelner B, Hoepfner D, Palestrant D, Kirby CA, Whitehead L, Yu R, Deng G, Caughlan RE, Woods AL, Jones AK, et al.** 2012. Identification of elongation factor G as the conserved cellular target of argyrisin B. *PLoS One* **7**, e42657.
- Panter F, Krug D, Baumann S, and Müller R.** 2018. Self-resistance guided genome mining uncovers new topoisomerase inhibitors from myxobacteria. *Chem. Sci.* **9**, 4898–4908.
- Pérez J, Moraleda-Muñoz A, Marcos-Torres FJ, and Muñoz-Dorado J.** 2016. Bacterial predation: 75 years and counting! *Environ. Microbiol.* **18**, 766–779.
- Plaga W, Stamm I, and Schairer HU.** 1998. Intercellular signaling in *Stigmatella aurantiaca*: purification and characterization of stigmolone, a myxobacterial pheromone. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **95**, 11263–11267.
- Rachid S, Gerth K, Kochems I, and Müller R.** 2007. Deciphering regulatory mechanisms for secondary metabolite production in the myxobacterium *Sorangium cellulosum* So ce56. *Mol. Microbiol.* **63**, 1783–1796.
- Rachid S, Gerth K, and Müller R.** 2009. NtcA—a negative regulator of secondary metabolite biosynthesis in *Sorangium cellulosum*. *J. Biotechnol.* **140**, 135–142.
- Rachid S, Sasse F, Beyer S, and Müller R.** 2006. Identification of StiR, the first regulator of secondary metabolite formation in the myxobacterium *Cystobacter fuscus* Cb f17.1. *J. Biotechnol.* **121**, 429–441.
- Reichenbach H.** 2005. Myxococcales, pp. 1059–1144. In Brenner DJ, Krieg NR, Staley JT, and Garrity GM. (eds.), *Bergey's manual of systematic bacteriology*, 2nd ed. Bergey's Manual Trust, East Lansing, MI., USA.
- Reichenbach H, Lang E, Schumann P, and Sprör C.** 2006. *Byssovorax cruenta* gen. nov., sp. nov., nom. rev., a cellulose-degrading myxobacterium: rediscovery of '*Myxococcus cruentus*' Thaxter 1897. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* **56**, 2357–2363.
- Ringel SM, Greenough RC, Roemer S, Connor D, Gutt AL, Blair B, Kanter G, and von Strandtmann M.** 1977. Ambruticin (W7783), a new antifungal antibiotic. *J. Antibiot.* **30**, 371–375.
- Sanford RA, Cole JR, and Tiedje JM.** 2002. Characterization and description of *Anaeromyxobacter dehalogenans* gen. nov., sp. nov., an aryl-halo-respiring facultative anaerobic myxobacterium. *Appl. Environ. Microbiol.* **68**, 893–900.
- Sasse F, Kunze B, Gronewold TM, and Reichenbach H.** 1998. The chondramides: cytostatic agents from myxobacteria acting on the actin cytoskeleton. *J. Natl. Cancer Inst.* **90**, 1559–1563.
- Schaberle TF, Lohr F, Schmitz A, and König GM.** 2014. Antibiotics from myxobacteria. *Nat. Prod. Rep.* **31**, 953–972.
- Schiffrin A, Khatri Y, Kirsch P, Thiel V, Schulz S, and Bernhardt R.**

2016. A single terpene synthase is responsible for a wide variety of sesquiterpenes in *Sorangium cellulosum* Soce56. *Org. Biomol. Chem.* **14**, 3385–3393.
- Schifrin A, Ly TT, Günnewich N, Zapp J, Thiel V, Schulz S, Hannemann F, Khatri Y, and Bernhardt R.** 2015. Characterization of the gene cluster CYP264B1-*geoA* from *Sorangium cellulosum* So ce56: biosynthesis of (+)-eremophilene and its hydroxylation. *Chembiochem* **16**, 337–344.
- Schulz S, Fuhlendorff J, and Reichenbach H.** 2004. Identification and synthesis of volatiles released by the myxobacterium *Chondromyces crocatus*. *Tetrahedron* **60**, 3863–3872.
- Shimkets LJ.** 1990. Social and developmental biology of the myxobacteria. *Microbiol. Rev.* **54**, 473–501.
- Shimkets LJ, Dworkin M, and Reichenbach H.** 2006. The myxobacteria, pp. 31–115. In Dworkin M, Falkow S, Rosenberg E, Schleifer KH, and Stackebrandt E. (eds.), *The Prokaryotes*, 3rd ed., vol. 7, Springer, New York, NY, USA.
- Shin H, Youn J, An D, and Cho K.** 2013. Production of antimicrobial substances by strains of myxobacteria *Coralloccoccus* and *Myxococcus*. *Korean J. Microbiol. Biotechnol.* **41**, 44–51.
- Silakowski B, Kunze B, Nordsiek G, Blöcker H, Höfle G, and Müller R.** 2000. The myxochelin iron transport regulon of the myxobacterium *Stigmatella aurantiaca* Sg a15. *Eur. J. Biochem.* **267**, 6476–6485.
- Stein A.** 2010. Ixabepilone. *Clin. J. Oncol. Nurs.* **14**, 65–71.
- Steinmetz H, Glaser N, Herdtweck E, Sasse F, Reichenbach H, and Höfle G.** 2004. Isolation, crystal and solution structure determination, and biosynthesis of tubulysins - powerful inhibitors of tubulin polymerization from myxobacteria. *Angew. Chem. Int. Ed.* **43**, 4888–4892.
- Steinmetz H, Li J, Fu C, Zaburanyi N, Kunze B, Hammrolfs K, Schmitt V, Hermann J, Reichenbach H, Höfle G, et al.** 2016. Isolation, structure elucidation, and (bio)synthesis of haprolid, a cell-type-specific myxobacterial cytotoxin. *Angew. Chem. Int. Ed.* **55**, 10113–10117.
- Stoiber K, Naglo O, Permpintner C, Zhang S, Koeberle A, Ulrich M, Weiz O, Müller R, Zahler S, Lohmüller T, et al.** 2018. Targeting *de novo* lipogenesis as a novel approach in anti-cancer therapy. *Br. J. Cancer* **118**, 43–51.
- Surup F, Viehrig K, Rachid S, Plaza A, Maurer CK, Hartmann RW, and Müller R.** 2018. Crocadespines-depsipeptides from the myxobacterium *Chondromyces crocatus* found by a genome mining approach. *ACS Chem. Biol.* **13**, 267–272.
- Tomura T, Nagashima S, Yamazaki S, Iizuka T, Fudou R, and Ojika M.** 2017. An unusual diterpene-enhygromic acid and deoxyenhygrolides from a marine myxobacterium, *Enhygromyxa* sp. *Mar. Drugs* **15**, E109.
- Trowitzsch W, Witte L, and Reichenbach H.** 1981. Geosmin from earthy smelling culture of *Nannocystis exedens* (Myxobacterales). *FEMS Microbiol. Lett.* **12**, 257–226.
- Tsai H and Hirsch H.** 1981. The primary structure of fulvocin C from *Myxococcus fulvus*. *Biochim. Biophys. Acta* **667**, 213–217.
- Tyc O, Song C, Dickschat JS, Vos M, and Garbeva P.** 2017. The ecological role of volatile and soluble secondary metabolites produced by soil bacteria. *Trends Microbiol.* **25**, 280–292.
- Vahlensieck HF, Pridzun L, Reichenbach H, and Hinnen A.** 1994. Identification of the yeast ACC1 gene product (acetyl-CoA carboxylase) as the target of the polyketide fungicide soraphen A. *Curr. Genet.* **25**, 95–100.
- Viehrig K, Surup F, Volz C, Herrmann J, Abou Fayad A, Adam S, Köhnke J, Trauner D, and Müller R.** 2017. Structure and biosynthesis of crocagins: polycyclic posttranslationally modified ribosomal peptides from *Chondromyces crocatus*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **56**, 7407–7410.
- Volz C, Kegler C, and Müller R.** 2012. Enhancer binding proteins act as hetero-oligomers and link secondary metabolite production to myxococcal development, motility, and predation. *Chem. Biol.* **19**, 1447–1459.
- Weber T, Blin K, Duddela S, Krug D, Kim HU, Bruccoleri R, Lee SY, Fischbach MA, Müller R, Wohlleben W, et al.** 2015. antiSMASH 3.0-a comprehensive resource for the genome mining of biosynthetic gene clusters. *Nucleic Acids Res.* **43**, W237–W243.
- Weissman KJ and Müller R.** 2009. A brief tour of myxobacterial secondary metabolism. *Bioorg. Med. Chem.* **17**, 2121–2136.
- Weissman KJ and Müller R.** 2010. Myxobacterial secondary metabolites: bioactivities and modes-of-action. *Nat. Prod. Rep.* **27**, 1276–1295.
- Wenzel SC and Müller R.** 2007. Myxobacterial natural product assembly lines: fascinating examples of curious biochemistry. *Nat. Prod. Rep.* **24**, 1211–1224.
- Wenzel SC and Müller R.** 2009. The impact of genomics on the exploitation of the myxobacterial secondary metabolome. *Nat. Prod. Rep.* **26**, 1385–1407.
- Xiao Y, Wei X, Ebright R, and Wall D.** 2011. Antibiotic production by myxobacteria plays a role in predation. *J. Bacteriol.* **193**, 4626–4633.
- Yamamoto E, Muramatsu H, and Nagai K.** 2014. *Vulgatibacter incomptus* gen. nov., sp. nov. and *Labilithrix luteola* gen. nov., sp. nov., two myxobacteria isolated from soil in Yakushima Island, and the description of *Vulgatibacteraceae* fam. nov., *Labilithrichaceae* fam. nov. and *Anaeromyxobacteraceae* fam. nov. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* **64**, 3360–3368.
- Yang C, Kwon S, Kim SJ, Jeong M, Park JY, Park D, Hong SJ, Jung JW, and Kim C.** 2017. Identification of indothiazinone as a natural antiplatelet agent. *Chem. Biol. Drug* **90**, 873–882.
- Yoon SH, Ha SM, Kwon S, Lim J, Kim Y, Seo H, and Chun J.** 2017. Introducing EzBioCloud: A taxonomically united database of 16S rRNA and whole genome assemblies. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* **67**, 1613–1617.
- Ziemert N, Alanjary M, and Weber T.** 2016. The evolution of genome mining in microbes - a review. *Nat. Prod. Rep.* **33**, 988–1005.