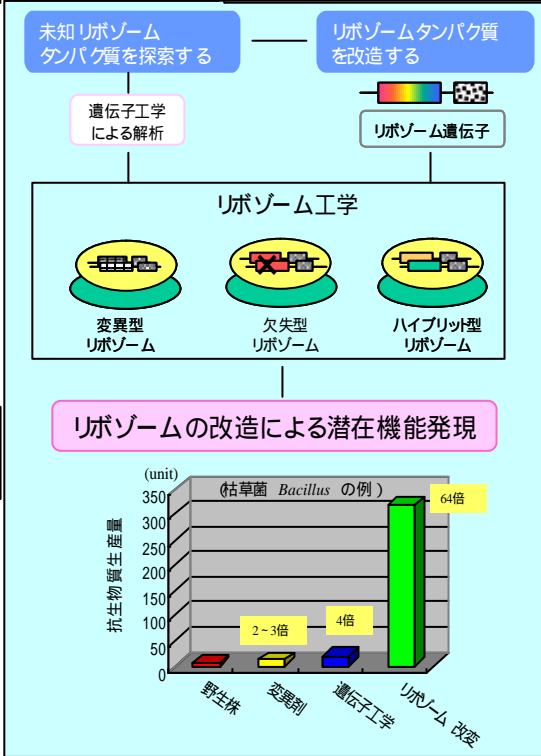
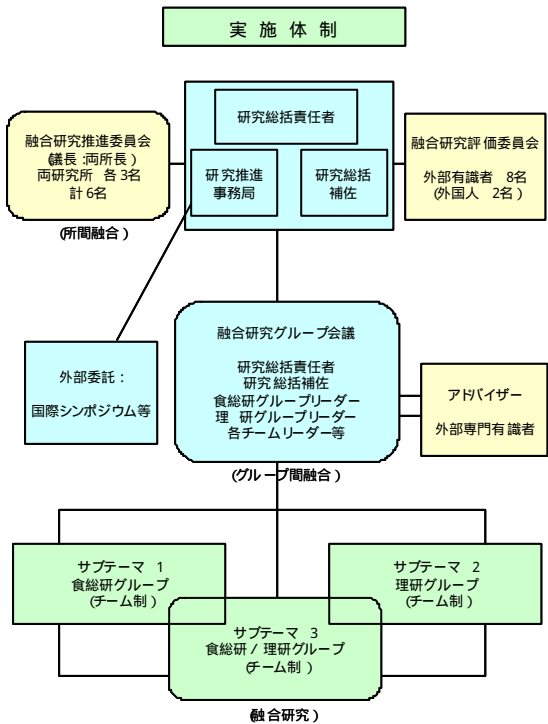


「リボゾーム工学」の構築と生物の潜在能力開発

研究の概要・目標	諸外国の現状等	研究進展・成果がもたらす利点
<p>1.何を目標している</p> <p>(1)細胞内小器官であるリボゾームのタンパク質合成機能と未知機能の解明。</p> <p>(2)リボゾームの生命工学的改造により細胞のもつ有用な機能を飛躍的に促進・改善する手法を確立。</p> <p>(3)改造リボゾームを用いた無細胞系高性能タンパク質生産システムの確立。</p> <p>3年後の目標 リボゾームタンパク質変異と潜在機能発現との関係解明</p> <p>5年後の目標 微生物の有用物質生産性向上発現 無細胞系高性能タンパク質生産システムの開発</p> <p>2.何を研究している</p> <p>(1)微生物リボゾームに内在する未知機能を探索し、リボゾームによる遺伝子発現の制御機構を解明。</p> <p>(2)リボゾームおよび関連因子の構造解析に基づく機能解明。</p> <p>(3)タンパク質や生理活性物質等の生産能力を向上させるリボゾームの改造技術の開発。</p> <p>3.何が新しいのか</p> <p>従来、リボゾームは遺伝子の情報をタンパク質に単純変換する細胞内マシンであるというのが通説であった。本研究はこれに対し、リボゾームが遺伝子発現をダイナミックに制御しているという最新知見を実証することのみならず、生命工学的に有用物質生産に応用を試みる点が新しい。</p>	<p>1.現状</p> <p>欧米におけるリボゾームの基礎生物学的研究(タンパク質合成分野)の水準は極めて高い。特にドイツは、リボゾームRNAについて、米国はリボゾームの遺伝学的研究で世界をリード</p> <p>2.我が国の水準</p> <p>(1)基礎生物学的なリボゾーム研究という点では、諸外国の現状と比較して遅れている。</p> <p>(2)しかし、最近、本プロジェクトでリボゾームが遺伝子の発現をダイナミックに制御している事象を発見するなど、一部の応用分野では諸外国をリードしつつある。</p>	<p>1.世界の水準との関係</p> <p>(1)従来の知見を覆す新しい生命工学的知見を世界で初めて解明</p> <p>- 様々な生物で、リボゾームが遺伝子発現を誘導・制御していることを実証し、機構を解明。</p> <p>(2)新しい生命工学的技術の世界で初めて開発</p> <p>- 様々な生物でリボゾームを操作・改変させることにより遺伝子発現を誘導・制御する技術「リボゾーム工学」を構築。</p> <p>2.波及効果</p> <p>(1)新しい生命工学的学問分野が創出され、国際的リーダーシップの獲得が可能となるほか、優秀な研究者の結集が可能となる。</p> <p>(2)国際特許の取得により次世代バイオテクノロジー分野の国際的イニシアチブを獲得できる。</p> <p>(3)「リボゾーム工学」を応用した新産業創出が期待できる。</p> <p>- 微生物による酵素、抗生物質、生理活性物質など有用物質生産システムの開発、新機能性微生物の創出、高性能タンパク質生産システムの開発など</p>



「リボゾーム工学」の構築と生物の潜在能力開発

融合研究の形態およびメリットについて

	食品総合研究所	理化学研究所	融合の形態
サブテーマ 1 微生物のリ ボゾーム機 能の解明	<p><u>研究内容</u> 多様な微生物を用いて、リボゾームのもつ潜在機能を解明する。</p> <p><u>融合のメリット</u> リボゾームの機能解析に理研で得られる構造情報を活用できる。</p>	<p><u>研究内容</u></p> <p><u>融合のメリット</u> 微生物等で得られたリボゾームおよびリボゾーム関連因子を材料として構造解析に活用できる。</p>	<p>理研の研究者が食総研に外勤し、食総研のチームに合流して、微生物のリボゾーム機能を解析する。</p> <p>所内講習生（1） 理研 → 食総研（14）</p>
サブテーマ 2 リボゾーム の構造と機 能の解析	<p><u>研究内容</u></p> <p><u>融合のメリット</u> 微生物におけるリボゾーム変異の研究方向に、タンパク質生産メカニズムの知見を活用できる。</p>	<p><u>研究内容</u> リボゾーム蛋白質の構造とタンパク質生産能力との関係を明らかにする。</p> <p><u>融合のメリット</u> リボゾームの構造解析の新たな展開のために、微生物におけるリボゾーム変異と潜在機能発現の関係に関する知見を活用できる。</p>	<p>食総研の研究者が理研に外勤し、理研のチームに合流して、リボゾームおよびリボゾーム関連因子の構造を解析する。</p> <p>共同研究員（3） 食総研 → 理研（15）</p>
サブテーマ 3 リボゾーム 工学の構築 と潜在能力 の開発	<p><u>研究内容</u> 改造型リボゾーム機能とその能力を有用物質生産に応用する。</p> <p><u>融合のメリット</u> 微生物から高等生物までのリボゾームおよびリボゾーム関連因子を改変・活用するリボゾーム工学により、高性能タンパク質および有用物質生産システムを構築できる。</p>	<p><u>研究内容</u> リボゾームの構造と機能に基づいて無細胞系における高性能タンパク質生産システムを構築する。</p>	<p>食総研、理研の研究者が相互に交流し、融合研究を行う。それぞれのもつリボゾームおよびリボゾーム関連因子を集積し、総合的システム構築を行う。</p> <p>所内講習生（5） 理研(10) ↔ 食総研(14) 共同研究員（2）</p>

所要経費

(単位:百万円)

研究項目	担当機関等	研究担当者	H10 年度	H11 年度	H12 年度	H13 年度	H14 年度	所用 経費
1.微生物のリボソーム機能の解明	食品総合研究所	越智 幸三						
(1)リボソーム蛋白質の機能解明			138	97	69	66	35	405
(2)リボソーム関連機能の解明			122	80	70	53	33	358
2.動物細胞の翻訳制御とガン細胞の細胞死回避のメカニズム	理化学研究所	佐藤 孝明						
(1)動物細胞におけるリボソーム蛋白質の機能解明			44	31	29			104
(2)ガン細胞の細胞死回避のメカニズムと蛋白修飾			50	38	29			117
(3)リボソーム変異とガン関連遺伝子の発現制御			45	35	46			126
2.リボソームの構造と機能の解明		横山 茂之						
(1)リボソーム及びリボソーム関連因子の構造解析						31	26	57
(2)構造解析に基づくリボソーム機能の改変						30	23	53
3.リボソーム工学の構築と潜在能力の開発	食品総合研究所 理化学研究所							
(1)改造型リボソームの構築		越智 幸三 佐藤 孝明	40	70	110			220
(2)改造型リボソームの機能解析			20	20	20			60
(1)改造型リボソーム活用システムの構築		越智 幸三 横山 茂之				119	130	249
(2)リボソーム工学によるタンパク質生産システムの構築					50	50	100	
合計			459	371	373	349	297	1,849

注:平成12年11月科学技術会議政策委員会研究評価小委員会による中間評価の指摘を踏まえ、前期(平成10年~平成12年度)と後期(平成13年~平成14年度)でサブテーマを大幅に組み直したため、便宜上、前期に当たる部分を()とした。

研究成果の概要

総括

食品総合研究所の越智リーダーは、微生物の生産する二次代謝産物は、リボゾーム成分の変異により生成量が顕著に増強されるという潜在機能をはじめに見出し、この改変技術を開発し積極的に物質生産制御に応用する「リボゾーム工学」を提案し、本プロジェクト（開放的融合研究）に取り組んだ。

このプロジェクトを遂行するためには、リボゾームを細胞レベルと分子レベルからアプローチする融合研究が必須であり、リボゾームの潜在機能を細胞生理学的に解析する食品総合研究所（越智リーダー）とリボゾームの潜在機能を分子生物学的、構造生物学的に解析する理化学研究所（佐藤、横山リーダー）の融合研究として、両機関の融合研究推進委員会の支援のもとに推進した。なお、前期（平成10年～平成12年度）は、サブテーマ2において動物リボゾームの未知機能の解析研究を実施したが、平成12年11月の科学技術会議政策委員会研究評価小委員会による中間評価における指摘を踏まえ、後期2年間でリボゾーム工学の確立を達成するために、動物リボゾームの解析研究を無細胞系リボゾームの構造と機能の研究に切り替え、融合研究に取り組んだ。

5ヶ年の研究で、二次代謝産物の生産の誘発・増強に關与する潜在機能（リボゾーム蛋白質 S12 および RNA ポリメラーゼ）の解明と改変による潜在機能発現に成功し、世界をリードする独創的かつユニークな数多くの成果をあげ、*Nature* 2 報、*Journal of Biological Chemistry* 6 報など英文専門誌に 71 報、特許 9 件を申請する成果をあげることができ、本プロジェクトが目指した融合研究による「リボゾーム工学の構築」の目標を達成することができた。

サブテーマ毎、個別課題毎の概要

サブテーマ 1. 微生物のリボゾーム機能の解明：本プロジェクトのシーズとなる2つの潜在機能を明らかにした。1つは特定のリボゾーム蛋白質 S12 の關与する二次代謝産物の生産増強であり、もう1つは RNA ポリメラーゼの關与する二次代謝産物の生産の誘発である。前者のリボゾーム蛋白質 S12 変異により二次代謝産物の生産が活性化されるメカニズムとして、S12 変異を含む 70S リボゾーム粒子は構造的に安定となり、生育終了後も活発に二次代謝制御蛋白質の合成を行うという特異な能力を獲得したことに起因することを明らかにした。さらに、S12 遺伝子 (*rpsL*) の改変により、潜在機能の活性化にも成功した。また後者では、緊縮制御因子 ppGpp の作用点が、転写酵素である RNA ポリメラーゼであることを見出し、RNA ポリメラーゼの機能修飾が普遍的に二次代謝誘発の引き金であることを明らかにした。さらに、RNA ポリメラーゼの遺伝子 (*rpoB*) の改変により潜在機能の活性化に成功し、ppGpp 非依存的に二次代謝が誘発されることを明らかにした。

一方、想定外の成果として、植物の葉緑体に、微生物の ppGpp 合成酵素相同遺伝子が存在することを、世界で初めて発見し単離することに成功した。

サブテーマ 2. (前期) 動物細胞の翻訳制御とガン細胞の細胞死回避のメカニズム：ヒトリボゾームの 26 種の蛋白質の抗体を得ることに世界で初めて成功すると共に、これらの抗体を用いて、ヒトガン細胞におけるリボゾーム蛋白質は、細胞間で発現量に大きな変動が見られるという興味ある成果を見出した。

サブテーマ 2. (後期) リボゾームの構造と機能の解明：リボゾームの未知機能解析を目的に、リボゾームと結合する可能性のある蛋白質 10 数個を同定すると共に、リボゾーム 30S サブユニットの結晶化に成功し、70S についても予備的な結晶を得た。さらに、無細胞蛋白質合成系は、X線結晶解析法のための SeMet 導入タンパク質の生産には極めて有効な手段

であることを明らかにした。また、二次代謝産物の誘発に関与する因子の1つ RNA ポリメラーゼを結晶化（因子の結合したホロ酵素）し、世界で最初に構造解析に成功した。さらに、微生物における二次代謝産物の生成誘発因子 ppGpp の結合した RNA ポリメラーゼの結晶化にも成功し、ppGpp の作用点を構造生物学的に特定化することができ、30年にわたる緊縮制御研究にひとつの結論を与えることができた（融合研究）。

サブテーマ 3. リボゾーム工学の構築と潜在能力の開発：リボゾームに対する薬剤耐性の逐次的付加（リボゾーム蛋白質 S12 改変と RNA ポリメラーゼ改変）が、有用微生物の育種に極めて有効であることを、野生株のみならず、サリノマイシン工業生産株を用いて実証した。更にこれらのリボゾーム改造法が、抗生物質生産株のみならず、酵素生産株、環境改善微生物の創出にも有効であることを明らかにし、微生物リボゾーム工学の一般性を実証することが出来た。

さらに、ストレプトマイシン耐性株のスクリーニングによって得られた S12 変異株から、野生株よりも高い合成活性を示す株を用いて、効率的な無細胞蛋白質合成系を構築（S12 改変リボゾーム系の構築）し、蛋白質生成能が顕著に増強されるという学術的にも応用的にも画期的な成果を挙げることに成功した（融合研究）。

波及効果、発展方向、改善点等

微生物リボゾーム工学の今後の応用展開、産業化の可能性

「リボゾーム工学」は全ての生物が有するリボゾームを対象としており、我々が開発した技術は 70S リボゾーム粒子を持つバクテリア全般に適用しうることから、普遍性という意味で技術的価値は極めて高いと判断される。事実、すでに欧米のいくつかの企業から物質生産（抗生物質、酵素）および細胞機能向上（環境有害物質分解菌の育種）について産業化の打診があり、サリノマイシンでは産業化にすでに成功している。

一方、分子育種への産業化利用は短期決戦が可能であり、ここ 2～3 年のうちにも国内外から成功例が報告されてくると見込まれ、高い経済効果が期待できる。

さらに、元来、我が国はアミノ酸醗酵、核酸醗酵、抗生物質生産、酵素生産など応用微生物学分野での技術は明らかに世界のトップを走ってきた。このような過去 50 年来の技術蓄積を踏まえて、我々の「リボゾーム工学」を施行・利用することは、我が国の利点をさらに強化することにつながる。これは、我が国が、米国、ドイツにおける“基礎リボゾーム学”に大きく遅れを取った点を補って余りあるとあって過言ではない。とりわけ、プロジェクト期間中に「植物におけるリボゾーム工学の可能性」をも発見できたことは、この分野での今後の国際競争力を益々向上しうるものと確信している。

無細胞系タンパク質合成系の今後の応用展開、産業化の可能性

本プロジェクトで開発した技術は、従来の生細胞を用いた発現系と比較して、高いスループットが期待されることから、国内外の構造生物学研究者、なかでも、構造ゲノム科学プロジェクトに関わる研究者から大変注目されている。世界中の構造ゲノム科学プロジェクトが持つ特徴的な技術や設備を相互利用することにより、研究を加速的に推進していくことが、International Structural Genomics Community において国際的に合意されているが、この中で、我々の無細胞タンパク質合成技術は、理研が世界に提供すべき特徴的技術として選定されている。この国際的な合意に基づいた技術移転プログラムの一環として、既に、Cell-Free Workshop という名前で、各国の構造ゲノム科学プロジェクト研究者に対する一週間にわたる技術指導講習会を隔週で開催しており、我々の技術が学術研究へ大きく貢献することが期待される。

さらに、国内外の生物医薬系の企業からも、技術移転の要請が多数寄せられており、我々の技術への注目度の高さがうかがわれるとともに、学術研究のみならず広範囲な分野での利用・貢献が期待されている。

研究成果公表等の状況

(1) 研究発表件数

	原著論文による発表	左記以外の誌上発表	口頭発表	合 計
国 内	0 件	9 件	132 件	141 件
国 際	71 件	0 件	49 件	120 件
合 計	71 件	9 件	181 件	261 件

(2) 特許等出願件数

合計 8 件 (うち国内 8 件)

(3) 受賞等

3 件 (うち国内 3 件)

1. 日本放線菌学会 浜田賞 (平成 13 年 6 月) 岡本 晋
2. 日本放線菌学会 浜田賞 (平成 14 年 5 月) 岡本 (細谷) 仁子
3. 日本放線菌学会 学会賞 (平成 15 年 6 月) 越智 幸三

(4) 主な原著論文による発表の内訳

1. Ochi, K., and Hosoya, Y. Genetic mapping and characterization of novel mutations which suppress the effect of a relC mutation on antibiotic production in *Streptomyces coelicolor* A3(2). *J. Antibiotics* 51:592-595 (1998)
2. Hosoya, Y., Okamoto, S., Muramatsu, H. and Ochi, K. Acquisition of certain *Streptomycin Resistant(str)* mutations enhances antibiotic production in bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42:2041-2047 (1998)
3. Tamehiro, N., Okamoto-Hosoya, Y., Okamoto, S., Ubukata, M., Hamada, M., Naganawa, H., and Ochi, K.: Bacilysocin, a novel phospholipid antibiotic produced by *Bacillus subtilis* 168, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 46(2), 315-320, 2002
4. Inaoka, T., Kasai, K., and Ochi, K.: Construction of an in vivo nonsense readthrough assay system and functional analysis of ribosomal proteins S12, S4 and S5 in *Bacillus subtilis*. *J. Bacteriol.* 183:4958-4963 (2001)
5. Lai, C., Tozawa, Y., Xu, J., Okamoto-Hosoya, Y., Yao, X., and Ochi, K.: Genetic and physiological characterization of *rpoB* mutations that activate antibiotic production in *Streptomyces lividans*, *Microbiology* 148:3365-3373 (2002)
6. Okamoto, S., Lezhava, A., Hosaka, T., Okamoto-Hosoya, Y., and Ochi, K.: Enhanced expression of S-Adenosylmethionine synthetase causes overproduction of actinorhodin in *Streptomyces coelicolor* A3(2). *J. Bacteriol.* 185:601-609 (2003)
7. Okamoto, S., and Ochi, K. An essential GTP-binding protein functions as a regulator for differentiation in *Streptomyces coelicolor*. *Mol. Microbiol.* 30:107-119 (1998)
8. Haifeng Hu and Kozo Ochi: Novel Approach for Improving the Productivity of Antibiotic-Producing Strains by Inducing Combined Resistant Mutations, *Applied and Environment Microbiology*, 67, 1885-1892, 2001
9. Kawamoto, S., Watanabe, M., Saito, N., Hesketh, A., Vachalova, K., Matsubara, K., and Ochi, K.: Molecular and functional analyses of the gene (*eshA*) encoding the 52-kilodalton protein of *Streptomyces coelicolor* A3(2) required for antibiotic production. *J. Bacteriol.* 183:6009-6016 (2001)
10. Xu, Jun., Tozawa, Y., Lai, C., Hayashi, H., and Ochi, K.: Rifampicin resistant mutation in the *rpoB* gene confers ppGpp-independent antibiotic productivity to *Streptomyces coelicolor* and *Streptomyces griseus*, *Mol. Gen. Genet.* 268:179-189 (2002)

11. Kasai, K., Usami, S., Yamada, T., Endo, Y., Ochi, K., and Tozawa, Y.: A RelA-SpoT homolog (Cr-RSH) identified in *Chlamydomonas reinhardtii* generates stringent factor in vivo and localizes to chloroplasts in vitro. *Nucleic Acid Res.* 30:4985-4992 (2002)
12. Inaoka, T., and Ochi, K.: RelA protein is involved in the induction of genetic competence in *Bacillus subtilis* by moderating the level of intracellular GTP. *J. Bacteriol.* 184:3923-3930 (2002)
13. Inaoka, T., Takahashi, K., Ohnishi-Kameyama, M., Yoshida, M., and Ochi, K.: Guanine nucleotides, ppGpp and GTP, co-operatively regulate the production of an antibiotic bacilysin in *Bacillus subtilis*, *J. Biol. Chem.* 278:2169-2176 (2003)
14. Saito, N., Matsubara, K., Watanabe, M., Kato, F., and Ochi, K.: Genetic and biochemical characterization of EshA, a protein which forms large multimers and affects morphological and physiological differentiation in *Streptomyces griseus*. *J. Biol. Chem.* 278:5902-5911(2003)
15. Hanaoka, T., Nakayama, J., Haniuda, M., and Sato, T.: Immunohistochemical demonstration of apoptosis-regulated proteins, Bcl-2 and Bax, in resected non-small-cell lung cancers. *Int. J. Clin. Oncol.* 7, 152-158, (2002)
16. Nishida, J., Shiratsuchi, A., Nadano, D., Sato, T., and Nakanishi, Y.: Structural change of ribosomes during apoptosis: degradation and externalization of ribosomal proteins in doxorubicin-treated Jurkat cells. *J. Biochem.* 131, 485-493, (2002)
17. Suzuki, N., Zara, J., Sato, T., Ong, E., Bakhiet, N., Oshima, R. G., Watson, K. L., and Fukuda, M. N.: A cytoplasmic protein, bystin, interacts with trophinin, tastin, and cytokeratin and may be involved in trophinin-mediated cell adhesion between trophoblast and endometrial epithelial cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 95, 5027-5032, 1998.
18. Nadano, D. and Sato, T.: Caspase-3-dependent and -independent degradation of 28S ribosomal RNA is potentially involved in the inhibition of protein synthesis during apoptosis initiated by death receptor engagement. *J. Biol. Chem.* 275, 13967-13973, 2000.
19. Han, W-D., S. Kawamoto, Y. Hosoya, M. Fujita, Y. Sadaie, K. Suzuki, Y. Ohashi, and F. Kawamura, and K. Ochi. A novel sporulation-control gene (spo0M) of *Bacillus subtilis* with a H-regulated promoter. *GENE* 217:31-40 (1998)
20. Hu H., and Ochi k.: Novel approach for improving the productivity of antibiotic-producing strains by inducing combined resistant mutations, *Applied and Environment Microbiology*, 67, 1885-1892, 2001
21. Hu, H., Q. Zhang, and Ochi, K.: Activation of antibiotic biosynthesis by specified mutations in *rpoB* gene of *Streptomyces lividans* 66, *J. Bacteriol.* 184:3984-3991 (2002)
22. Hosokawa K., N-H. Park, Inaoka, T., Itoh, Y., and Ochi, K.: Streptomycin-resistant (*rpsL*) or rifampicin-resistant (*rpoB*) mutation in *Pseudomonas putida* KH146-2 confers enhanced tolerance to organic chemicals. *Environ. Microbiol.* 4:703-712 (2002)
23. T. Kigawa, E. Yamaguchi-Nunokawa, K. Kodama, T. Matsuda, T. Yabuki, N. Matsuda, R. Ishitani, O. Nureki and S. Yokoyama, Selenomethionine incorporation into a protein by cell-free synthesis: *Journal Structural and Functional Genomics*, 2:27-33(2001)
24. D. G. Vassylyev, S. Sekine, O. Laptenko, J. Lee, M. N. Vassylyeva, S. Borukhov and S. Yokoyama, Crystal structure of a bacterial RNA Polymerase holoenzyme at 2.6Å resolution: *Nature*, 417:712-719(2002)
25. T. H. Tahirov, D. Temiakov, M. Anikin, V. Patlan, W. T. McAllister, D. G. Vassylyev and S. Yokoyama, Structure of a T7 RNA polymerase elongation complex at 2.9Å resolution: *Nature*, 420:43-50(2002)
26. D. Temiakov, T. H. Tahirov, M. Anikin, W. T. McAllister, D. G. Vassylyev and S. Yokoyama : Crystallization and preliminary crystallographic analysis of T7 RNA polymerase elongation complex: *Acta Crystallographica Section D* 59,185-187(2003)
27. T. Wada, M. Shirouzu, T. Terada, T. Kigawa, S. Kuramitsu, S. Y. Park, J. Tame, and S. Yokoyama, Crystal structure of a conserved CoA-binding protein synthesized by a cell-free system: *Acta Crystallographica Section D* (2002)

6) 主要雑誌への研究成果発表

Journal	Impact Factor	サブテ-マ1	サブテ-マ2	サブテ-マ3	合計
J. Antibiotics	1.264	2		1	3.792
Int. J. Syst. Bacteriol.	3.558	1			3.558
Antimicrob. Agents Chemother.	4.562	2			9.124
J. Bacteriol.	3.984	5		1	23.904
Microbiology	2.730	2			5.460
Mol. Microbiol.	6.398	1			6.398
Appl. Environ. Microbiol.	3.688			1	7.376
J. Mol. Biol.	5.826			1	5.826
Mol. Gen. Genet.	2.472	1			2.472
Biosci. Biotech. Biochem.	0.968	1		3	3.872
Nucleic Acid Res.	6.373	2			12.746
J. Biol. Chem.	7.258	2	4		43.548
Jpn. J. Cancer Res.	2.005		2		4.010
Int. J. Cancer	4.233		3		12.699
Laryngoscope	1.375		1		1.375
DNA Seq.	0.594		1		0.594
Cell Signal.	3.398		1		3.398
Biochemistry	4.114		1		4.114
Int. J. Clin. Oncol.	8.530		1		8.530
J. Biochem.	1.990		1		1.990
Biochim. Biophys. Acta	2.500		1		2.500
J. Histochem. Cytochem.	2.718		1		2.718
Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.	10.896		1		10.896
FEBS Lett.	3.644		1		3.644
Histochemical J	1.169		1		1.169
J. Neurosci.	8.178		1		8.178
Eur. J. Biochem.	2.849		1		2.849
Int. J. Oncol.	2.330		1		2.330
Acta Crystallogr D	2.124		2	3	10.620
FEMS immunology and Medical Microbiol	1.561			1	1.561
GENE	3.041			1	3.041
Arch. Microbiol.	2.156			1	2.156
Environ. Microbiol.	3.276			3	9.828
Nature	27.955			2	55.910