JOACHIM JOSE, RUTH M. MAAS und GUNTER FESTEL

**Autodisplay Biotech GmbH – Entwicklung von
maßgeschneiderten Ganzzellbiokatalysatoren und
*small protein drugs***

Die Biotechnologie ist eine der Schlüsseltechnologien für die industrielle Entwicklung in der nahen Zukunft. Sie ist wesentlicher Bestandteil einer gerade beginnenden industriellen und technologischen Revolution, die in absehbarer Zeit zu entscheidenden Fortschritten bei der Medikamentenentwicklung, in der personalisierten Medizin und in der Diagnostik zu führen verspricht. Neben den medizinischen Anwendungsbereichen ergeben sich zunehmend Möglichkeiten, industrielle Produktionsprozesse, die traditionell nach chemischen Verfahren ablaufen, durch biotechnologische Prozesse zu ersetzen. Zu diesem Zweck wurde Anfang Mai 2008 in Düsseldorf die Autodisplay Biotech GmbH, die der industriellen oder weißen Biotechnologie zuzuordnen ist, gegründet. Autodisplay Biotech ist ein Spin-off der Heinrich-Heine-Universität mit Sitz im Life Science Center am Merowingerplatz. Das Management-Team besteht aus den drei Gründern Univ.-Prof. Dr. Joachim Jose, Leiter des Instituts für Pharmazeutische und Medizinische Chemie, als Chief Executive Officer (CEO), Dr. Ruth Maas, Gruppenleiterin am selben Institut, als Chief Scientific Officer (CSO) und Dr. Gunter Festel, Investor und Unternehmer aus dem Schweizer Kanton Zug, als Chief Financial Officer (CFO).

Autodisplay als Technologieplattform

Das Unternehmen beschäftigt sich mit der Autodisplay-Technologie zur einfachen, effizienten und stabilen Darstellung von Proteinen an der Zelloberfläche von *Escherichia coli*. Damit können kostengünstig Enzyme durch das Standardlaborbakterium *E. coli* an der Oberfläche produziert und die gesamte Zelle als effizienter Biokatalysator verwendet werden. Der Vorteil ist die direkte Zugänglichkeit der Enzyme an der Zelloberfläche. Dieser Vorteil kommt auch im Falle von Wirkstoffbibliotheken zum Tragen, die mit Autodisplay an der Oberfläche von *E. coli* exprimiert und dann mit einfachen Mitteln auf „Hits“ hin durchsucht werden können. Damit ist es beispielsweise gelungen, neue Wirkstoffe gegen chronisch entzündliche Erkrankungen und neue Biokatalysatoren zur Herstellung von Wirk- und Wertstoffen zu entwickeln.

Die Strategie des *Surface Display*

Die Expression eines Proteins oder eines Peptides an der Oberfläche einer lebenden Zelle, das so genannte *Surface Display*, bietet eine Reihe von Vorteilen gegenüber der intrazel-

lulären Expression. Das Molekül ist an der Zelloberfläche direkt zugänglich für Bindungs- oder Aktivitätsstudien. Eine Membranbarriere muss dazu nicht überwunden werden und es ist auch kein Zellaufschluss notwendig. Des Weiteren hat sich gezeigt, dass immobilisierte Proteine oder Peptide wesentlich stabiler in biotechnischen Anwendungen sind als freie gereinigte Moleküle. Im Falle des *Surface Display* liegt das Molekül durch Verknüpfung mit der Zellhülle quasi biologisch immobilisiert vor. Ein dritter wesentlicher Vorteil ergibt sich, wenn man Zellen mit oberflächenexprimierten Proteinen oder Peptiden zur Herstellung von Molekülbibliotheken einsetzt. Sortiert man eine Zelle, die das Molekül mit der gewünschten Eigenschaft an der Oberfläche trägt, mittels eines geeigneten Selektionsverfahrens aus, sortiert man gleichzeitig das interne Label für das oberflächenexprimierte Molekül, die dafür kodierende DNA-Sequenz, mit aus. Damit kann dann einfach und schnell die Primärstruktur des oberflächenexprimierten Moleküls mit der gewünschten Eigenschaft ermittelt werden. Es genügt in diesem Fall, eine einzige Zelle über das oberflächenexprimierte Molekül auszusortieren. Diese vermehrt sich selbständig zu präparativen Mengen, alle weiteren Schritte ergeben sich daraus und beruhen auf Standard-Labormethoden. Dies ist auch ein entscheidender Vorteil des *Surface Display* gegenüber dem für ähnliche Anwendungen eingesetzten und etablierten *Phage Display*. Einzelne aussortierte Phagen können sich nicht selbständig vermehren, sondern müssen in mehreren Zyklen bestehend aus Vermehrung und Sortierung angereichert werden. Wegen der genannten Vorteile ist seit Beginn der 1990er Jahre eine Reihe von verschiedenen zellulären *Surface Display*-Systemen entwickelt worden.

Autodisplay nutzt den natürlichen Autotransporter-Sekretionsweg

In unserer Arbeitsgruppe am Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf wurde ein *Surface Display*-System für *E. coli* entwickelt, das unter dem Namen Autodisplay bekannt geworden ist. Das Autodisplay-System beruht auf dem natürlichen Sekretionsmechanismus der Autotransporterproteine, einer Proteinfamilie, die 1995 von Jose und Kollegen am Max-Planck-Institut für Biologie Tübingen erstmals beschrieben wurde.¹ Dabei wird ein Passagierprotein oder -peptid an die Zelloberfläche eines gramnegativen Bakteriums transportiert, wenn es auf korrekte Art und Weise in ein Vorläufermolekül eingebaut worden ist (Abb. 1). Es genügt hierbei, die kodierende Sequenz für den Passagier korrekt mit Hilfe von gentechnischen Standardmethoden in das Gen für den Vorläufer einzusetzen, um den Transport an die Oberfläche zu gewährleisten. An der Oberfläche erfolgt die Verankerung des Moleküls über eine für den Transport benötigte porinähnliche Struktur, die Teil des Vorläufers ist und aufgrund ihrer Struktur die Bezeichnung β -Barrel trägt.

Von der IgA1-Protease aus *Neisseria* zum *E. coli*-Autotransporter

Zu Beginn der Arbeiten von Jose war der Prototyp der Autotransporterproteine, die IgA1-Protease aus pathogenen *Neisserien*, *Diplococcen*, die für Erkrankungen wie Gonorrhö oder Meningitis verantwortlich sind, bereits bekannt, wenn auch noch nicht mit dem Etikett „Autotransporter“ versehen. Thomas Meyer, Roman Halter und John Pohlner hatten

¹ Vgl. Jose *et al.* (1995).

Abb. 1: Sekretionsmechanismus der Autotransporterproteine (B), die im Cytoplasma als Vorläufer synthetisiert werden (A), und die man sich im Autodisplay zunutze macht. (nach Jose und Meyer 2007)

als Erste die Primärstruktur der IgA1-Protease aufgeklärt und gleichzeitig einen Sekretionsmechanismus vorgeschlagen (Abb. 1), der im Wesentlichen heute noch als Arbeitshypothese gültig ist.² Man erkannte sehr schnell, dass ein fremdes Protein, ein so genanntes rekombinantes Protein, über diesen Mechanismus transportiert werden könnte, wenn man die kodierende Region für den natürlichen Passagier, die IgA1-Protease, durch das Gen für das fremde Protein ersetzt. Der *Proof of Principle* gelang am Beispiel der β -Untereinheit des Cholera-Toxins, mit dessen Hilfe eine Reihe von strukturellen und mechanistischen Studien zum Sekretionsmechanismus in *E. coli* und *Salmonella* durchgeführt wurde. Eine biotechnologische Anwendung, insbesondere unter Einsatz der Standard-Laborstämme von *E. coli*, war jedoch nicht möglich. Die größte Hürde dabei war, dass sich *E. coli*-Zellen mit dem IgA1-Proteasetransporter nicht in Flüssigkultur halten ließen. Da dies regelmäßig zum Platzen der Zellen führte, mussten alle Experimente mit auf Agarplatten kultivierten Bakterien durchgeführt werden – eine für biotechnologische Anwendungen inakzeptable Einschränkung. Heute wissen wir, dass dies mit der geringen phylogenetischen Verwandtschaft von *Neisseria*, dem ursprünglichen Wirt der IgA1-Protease, und *E. coli* zusammenhängt. Der IgA1-Proteasetransporter lagert sich zu übergeordneten Konglomeraten aus neun bis elf β -Barrels zusammen, die zu regelrechten Löchern in der Hülle von *E. coli*-Zellen führen.³ Heute wissen wir auch, dass die Autotransporter mit großer Wahrscheinlichkeit unter Inanspruchnahme derselben Maschinerie transportiert werden,

² Vgl. Pohlner *et al.* (1987).

³ Vgl. Veiga *et al.* (2002).

wie sie für Porine in jeder gramnegativen Zelle vorhanden ist, und dass diese Maschinerie speziesspezifische Sequenzansprüche an den Autotransporter stellt.⁴

Eine der ersten Aufgaben, die Jose dann als Post-doc am Max-Planck-Institut in Tübingen gestellt bekam, war herauszufinden, ob es neben der IgA1-Protease weitere Proteine gibt, die über denselben Mechanismus transportiert werden. Hintergedanke war, dass eventuell auch ein Protein in *E. coli* dabei sein und dies zu einer Lösung der Probleme bei der biotechnologischen Anwendung des Sekretionsmechanismus führen könnte. Es wurden dann zunächst strukturelle und funktionelle Kriterien für solche Proteine definiert und dann nach Proteinen in gramnegativen Bakterien gesucht, die diese Kriterien erfüllen. Auf Anhieb wurden zehn Proteine gefunden, die auf dem Weg der IgA1-Protease an die Zelloberfläche gelangen, darunter waren auch zwei Proteine aus *E. coli*. Dies führte zur Publikation und Beschreibung einer neuen Proteinfamilie, die den Namen „Autotransporter“ erhielt.⁵ Heute sind über 70 Mitglieder der Autotransporterfamilie bekannt und es werden beständig mehr. Das heißt, was einmal als Ausnahme oder als Spezialfall der Proteinsekretion angesehen wurde, gilt heute als weit verbreitetes Phänomen, das in die Lehrbücher Einzug gehalten hat. Mit dem *E. coli*-Transporter war eine viel stärkere Expression rekombinanter Proteine in *E. coli* möglich. Selbst bei starker Überexpression mit Hilfe eines induzierbaren Promotors wurden keine nachweisbaren Zelllysen festgestellt, und die Hürden der biotechnologischen Anwendung konnten genommen werden. Die ersten Experimente wurden ebenfalls mit der β -Untereinheit des Cholera-Toxins gemacht und für das System *E. coli*-Autotransporter im *E. coli*-Wirtsstamm der Begriff „Autodisplay“ eingeführt.⁶ Heute gilt, dass Anwendungen, bei denen ein rekombinantes Protein mit einem beliebigen Autotransporter an die Zelloberfläche eines gramnegativen Bakteriums gebracht wird, unter den Begriff „Autodisplay“ fallen können.⁷

Die Verwendung des *E. coli*-Autotransporters im Autodisplay hat sich inzwischen anhand einer Vielzahl von Beispielproteinen bewährt. Es konnte eine Reihe ganz unterschiedlicher Enzyme, darunter Hydrolasen, Dehydrogenasen, Esterasen und elektronenübertragende Proteine, in aktiver Form an der Oberfläche von *E. coli* präsentiert werden. Aber auch Antikörperfragmente, Inhibitoren, Rezeptoren und Peptidbibliotheken lassen sich funktionell auf diesem Wege einfach und effizient darstellen.⁸

Aktiva der Autodisplay-Technologie

Außer durch die einfache Handhabung hebt sich das Autodisplay-System in drei weiteren Punkten von allen anderen *Surface Display*-Systemen ab. Zum Ersten liegt die Anzahl der an der Oberfläche präsentierten Moleküle in der Größenordnung von 100.000 und darüber. Trotz dieser immensen Expression kommt es nicht zu spontanen Zelllysen oder Viabilitätsverlusten wie bei anderen Systemen. Die Zellen bleiben stabil und überstehen ohne Weiteres Ganzzellscreeningverfahren wie FACS, wobei sortierte Einzelzellen zu klonalen Populationen heranwachsen und analytischen und präparativen Zwecken zugeführt

⁴ Vgl. Tommassen (2007).

⁵ Vgl. Jose *et al.* (1995).

⁶ Vgl. Maurer *et al.* (1997).

⁷ Vgl. Jose und Meyer (2007).

⁸ Vgl. Jose (2006).

werden können. Zum Zweiten können sich zwei oder mehrere als Monomere exprimierte Untereinheiten, die Affinität zueinander haben, an der Zelloberfläche spontan zu funktionellen Dimeren oder Multimeren zusammenlagern. Diese so genannte passagiergetriebene Dimerisierung ist bisher für kein anderes System beschrieben worden und hängt mit der freien Beweglichkeit der als Membrananker dienenden β -Barrel-Struktur in der äußeren Membran von *E. coli* zusammen. Dadurch ergibt sich die Möglichkeit, wichtige eukaryontische Proteine, die aus mehreren Untereinheiten aufgebaut sind, wie zum Beispiel Antikörper oder Rezeptoren, der funktionellen Oberflächenexpression in *E. coli* zugänglich zu machen. Außerdem hat man die Option, Kombinatorik an der Zelloberfläche von *E. coli* zu betreiben, beispielsweise beim Einsatz des Autodisplay-Systems in der gerichteten Evolution. Schließlich können anorganische prosthetische Gruppen in Apoproteine, die an der Zelloberfläche exprimiert sind, nachträglich eingebaut werden, ohne dass die Zellen geschädigt werden. Dies erlaubt, das Spektrum der dem zellulären *Surface Display* zugänglichen Proteine auf solche mit FAD- oder Häm-Gruppen zu erweitern (Abb. 2).

Abb. 2: Autodisplayvermittelter Ganzzellbiokatalysator zur Synthese von Steroiden (nach Jose und Meyer 2007)

Darüber hinaus ist es uns gelungen, mit Hilfe von Autodisplay an der Zelloberfläche exprimierte Peptidbibliotheken über die spezifische Wechselwirkung zwischen Inhibitor und Targetenzym auszusortieren. Dabei wurde die Affinität eines Inhibitors zu seinem Target, dem Biomolekül, zur Selektion eingesetzt. Das Biomolekül war mit einem Fluoreszenzfarbstoff gekoppelt und die Zellen, die Peptide mit einer Affinität zu dem markierten Biomolekül an der Oberfläche trugen, konnten anschließend über die so vermittelte Fluoreszenz in der Durchflusszytometrie aussortiert werden (Abb. 3). Zur Klarstellung sei noch einmal betont, dass in den mittels Autodisplay entwickelten Zufallsbibliotheken jede Zelle nur eine Variante, diese aber in einer hohen Anzahl von mehr als 100.000 trägt. Man hat es also im Grunde genommen mit einer Bibliothek von *E. coli*-Zellen zu tun, von denen jede Zelle eine bestimmte Variante trägt, über deren Eigenschaften dann die

Selektion erfolgt. Ein entscheidender Vorteil der Autodisplay-Technologie gegenüber dem für ähnliche Anwendungen eingesetzten und etablierten *Phage Display*-System liegt in der Größe des exprimierten rekombinanten Proteins. Bei Bakteriophagen, an deren Hülle die Proteine beim *Phage Display* gekoppelt werden, ist diese limitierend; das heißt, es können nur Polypeptide oder kleinere Proteine gekoppelt werden. Dagegen ist es ohne Weiteres möglich, Proteine von 50 kDa oder mehr mit Autodisplay an der Oberfläche von *E. coli* darzustellen.

Abb. 3: Evolutionäre Wirkstoffentwicklung mit Autodisplay. [1] Funktionelle Oberflächenexpression eines *Biologicals* oder *small protein drugs*. [2] Zufallsvariation und Erstellung einer Bibliothek von *E. coli*-Zellen, die alle eine unterschiedliche Variante tragen. [3] Screening über Bindung des markierten Targets. [4] Identifizierung der Struktur über die koselektionierte dazugehörige DNA. (nach Jose und Meyer 2007)

Will man es – zugegebenermaßen stark vereinfachend, aber anschaulich – zusammenfassen, so kann man mit dem Autodisplay-System sphärische Partikel oder „Beads“ herstellen, die in hoher Dichte mit einem Protein der Wahl belegt sind. Diese Partikel (die *E. coli*-Zellen) produzieren das Protein „auf Knopfdruck“ selbst und sorgen automatisch für die Belegung der Oberfläche. Die „Beads“ können mit einfachen und kostengünstigen Mitteln in großer Zahl hergestellt und für vielseitige Anwendungen zur Verfügung gestellt werden.

Autodisplay-Anwendungen: Biokatalyse – Drug Discovery – Diagnostik

Im Bereich der industriellen Biotechnologie besitzt die Biokatalyse zur Herstellung von Feinchemikalien, die vor allem zur Synthese von pharmazeutischen Wirkstoffen eingesetzt werden, eine besondere Bedeutung. Bis zum Jahr 2015 wird etwa die Hälfte der Feinchemikalien mit einem Marktwert von 50 Milliarden € biotechnologisch mit Hilfe von Biokatalysatoren hergestellt werden.⁹ Biokatalysatoren werden in der Regel in der organischen Synthese deshalb verwendet, weil man damit unter milden Reaktionsbedingungen Produkte mit hoher Reinheit herstellen kann. Oft werden Enzyme dazu an ein Trägermaterial gebunden; ein derartiger Biokatalysator wird als immobilisiertes Enzym bezeichnet. Die Vorteile dieser Technik sind, dass der Biokatalysator länger stabil bleibt und leichter aus dem Reaktionsgemisch wieder entfernt werden kann.

Mit dem Autodisplay-System lassen sich äußerst effizient Enzyme auf der Zelloberfläche präsentieren. Dies ermöglicht eine ganz neue Form von Ganzzellbiokatalysatoren. Ein großes Plus liegt dabei in der extrem einfachen Entfernung des Katalysators aus dem Reaktionsgemisch und damit auch vom Produkt, da die *E. coli*-Zellen hier einfach durch einen Zentrifugationsschritt abgetrennt werden können. Aufgrund der hohen Regioselektivität ist bei dieser Anwendung des Autodisplay-Systems die biokatalytische Herstellung von Steroiden und seltenen Zuckern besonders interessant.

Ein weiteres wichtiges Einsatzgebiet für die Autodisplay-Technologie ist *Drug Discovery*. In der Pharmaindustrie haben externe Dienstleistungen im Bereich Forschung und Entwicklung (FuE) sowie Produktion ein Umsatzvolumen von circa 50 Milliarden US\$, wobei Dienstleistungen bei der Wirkstoffentwicklung ein Volumen von etwa 4 Milliarden US\$ und Wachstumsraten von sechs Prozent pro Jahr aufweisen.¹⁰

Bei der Identifizierung neuer Wirkstoffe spielt die direkte Zugänglichkeit der Proteine beziehungsweise Peptide oder Enzyme an der Zelloberfläche im Autodisplay eine entscheidende Rolle. Das Prinzip besteht darin, dass beliebige Proteine an der Oberfläche der *E. coli*-Zellen exprimiert werden können und dabei jede einzelne *E. coli*-Zelle ein anderes Protein oder eine andere Proteinvariante an der Oberfläche trägt. Diese Bibliotheken, die mit Autodisplay an der Oberfläche von *E. coli* exprimiert werden, können schnell und mit einfachen Mitteln wie zum Beispiel *Fluorescence Activated Cell Sorting* (FACS) auf „Hits“ durchsucht werden.¹¹ Eine ähnliche Strategie wurde erfolgreich bei der evolutiven Entwicklung von Antikörperfragmenten angewandt. Dabei konnten auch kombinatorische Bibliotheken entwickelt und gescreent werden. Prinzipiell steht damit eine Technologie zur systematischen Entwicklung von *Biologicals* oder so genannten *small protein drugs* zur Verfügung. Dabei kann es sich um Rezeptoragonisten oder Rezeptorantagonisten, antikörperabgeleitete Bindeproteine oder strukturell davon vollkommen unabhängige Bindeproteine handeln.

Weitere Anwendungsfelder der Autodisplay-Technologie liegen in der Diagnostik zum Beispiel bei der Etablierung von ELISAs oder der Entwicklung von Biochips.¹² Der Vor-

⁹ Vgl. Festel *et al.* (2004a).

¹⁰ Vgl. Festel *et al.* (2004b).

¹¹ Vgl. Gratz und Jose (2008) sowie Schultheiss *et al.* (2008).

¹² Vgl. Jose *et al.* (2008).

teil liegt dabei in der einfachen und kostengünstigen Bereitstellung des für den diagnostischen Ansatz benötigten Proteins. Die Zellhülle von *E. coli* enthält nur eine limitierte Anzahl von natürlichen Proteinen. Das bedeutet, dass die Überexpression eines Proteins von Interesse mittels Autodisplay zu dessen spezifischer Anreicherung an der Zelloberfläche führt. Bei Bedarf können die anderen Proteine abgetrennt werden. Oft genügt jedoch bereits die erreichte Anreicherung, und die Zellen können direkt für die genannten diagnostischen Zwecke eingesetzt werden.

Autodisplay Biotech GmbH: Der Weg zur Gründung

Die drei Gründungsgesellschafter der Autodisplay Biotech GmbH waren bereits erfolgreich an Ausgründungen beteiligt. Joachim Jose und Ruth Maas haben zusammen mit Christel Batzl-Hartmann und Rolf Hartmann im Jahr 2000 in Saarbrücken die Pharmacelsus GmbH gegründet, die sich mit Auftragsforschung für große Pharmaunternehmen auf dem Gebiet der Wirkstoffoptimierung beschäftigt und derzeit 30 fest angestellte Mitarbeiter hat. Gunter Festel ist unter anderem Mitbegründer der Butalco GmbH in Hünenberg (Schweiz).

Die Gründung der Autodisplay Biotech war lange geplant und gut vorbereitet. Ruth Maas hatte Mitte 2005 ihre leitende Tätigkeit bei der Pharmacelsus GmbH aufgegeben und war an die Heinrich-Heine-Universität gewechselt, um sich in die Autodisplay-Technologie einzuarbeiten. Nachdem die wissenschaftlich-technischen Ziele erreicht waren, wurde ein Partner für den kommerziellen Bereich gesucht und Anfang 2008 mit Gunter Festel gefunden. Nach intensivem Kennenlernen und Ausloten der gegenseitigen Expertisen und Perspektiven einigte man sich im Februar 2008 auf die Zusammenarbeit, und im Mai wurde schließlich die GmbH mit den Gründungsgesellschaftern Joachim Jose, Ruth Maas und Gunter Festel gegründet. Die Arbeitsteilung ist dabei klar geregelt: Während Joachim Jose die Technologie und Ruth Maas den Pharmabereich abdecken, übernimmt Gunter Festel in der Anfangsphase alle kommerziellen Aufgaben. So ist er für die strategische und operative Ausrichtung des Geschäftes, die Suche nach Investoren, die Realisierung einer optimierten Unternehmensstruktur sowie den Aufbau einer operativ effizienten Unternehmensorganisation verantwortlich.

Die Gründung der Autodisplay Biotech wäre allerdings ohne die Biotechnologienetzwerke und -cluster in Düsseldorf in dieser Form nicht möglich gewesen. Dabei seien insbesondere das Life Science Center mit seinem Geschäftsführer Dr. Thomas Heck, das Life Science Net, BioRiver und vor allem der Cluster Industrielle Biotechnologie 2021 (CLIB²⁰²¹) besonders hervorgehoben. CLIB²⁰²¹ ist als einer der Sieger aus dem Wettbewerb „BioIndustrie 2021“ des Bundesministeriums für Bildung und Forschung hervorgegangen und fördert mit einem Volumen von 50 Millionen € Forschungs- und Entwicklungsvorhaben in der industriellen Biotechnologie. Dabei liegt ein Hauptaugenmerk auf der Vernetzung von chemischer Industrie und deren Abnehmerindustrien, jungen biotechnologischen Unternehmen (Kleine und mittlere Unternehmen – KMU), wissenschaftlichen Instituten und Investoren.

Der Vorstandsvorsitzende von CLIB²⁰²¹, Dr. Manfred Kircher, hatte den Kontakt zwischen Joachim Jose und Gunter Festel hergestellt und daher kann man, wenn auch die Plä-

ne zur Gründung schon vorhanden waren, Autodisplay Biotech mit Recht als erste Start-up-Gründung im Rahmen von CLIB²⁰²¹ bezeichnen.

Die ausgezeichnete Biotechnologie-Infrastruktur in Düsseldorf kann nicht hoch genug eingeschätzt werden, wenn es um die Entwicklung und den Erfolg eines so jungen Unternehmens wie der Autodisplay Biotech geht.

Damit sind die erfolgreichen Ausgründungen der Heinrich-Heine-Universität und die zahlreichen Unternehmen im Biotechnologie-, Chemie- und Pharmaumfeld gemeint, aber auch Personen mit den entsprechenden Expertisen und Erfahrungen, die die Gründung der Autodisplay Biotech von Beginn an offen und wohlwollend unterstützt haben. Dabei ist im Besonderen Univ.-Prof. em. Dr. Detlev Riesner zu nennen, der die Autodisplay Biotech GmbH von Anfang an, zunächst als Gründer-Coach und dann als *Business Angel*, begleitet. Daher kann optimistisch in die Zukunft geblickt werden und wir sind zuversichtlich, dass sich Autodisplay Biotech in diesem Umfeld gut und kräftig entwickeln und einen signifikanten Beitrag zum Erfolg des Biotechnologiestandortes Düsseldorf beitragen wird.

Literatur

- FESTEL, G., J. KNOLL, H. GÖTZ und H. ZINKE (2004a). „Bioways to drugs“, *European Chemical News* 19, 22.
- FESTEL, G., J. KNOLL, H. GÖTZ und H. ZINKE (2004b). „Der Einfluss der Biotechnologie auf Produktionsverfahren in der Chemieindustrie“, *Chemie Ingenieur Technik* 76, 307–312.
- GRATZ, A. und J. JOSE (2008). „Protein domain library generation by overlap extension (PDLGO): a tool for enzyme engineering“, *Analytical Biochemistry* 378, 171–176.
- JOSE, J. (2006). „Autodisplay: efficient bacterial surface display of recombinant proteins“, *Applied Microbiology and Biotechnology* 69, 607–614.
- JOSE, J., J. W. CHUNG, J. B. JEON, R. M. MAAS, C. H. NAM und J. C. PYUN (2008). „*E. coli* with autodisplayed Z-domain of protein A for signal amplification of SPR biosensor“, *Biosensors and Bioelectronics*. doi:10.1016/j.bios.2008.07.067.
- JOSE, J., F. JÄHNIG, T. F. MEYER (1995). „Common structural features of IgA1-protease-like outer membrane protein autotransporters“, *Molecular Microbiology* 18, 380–382.
- JOSE, J. und T. F. MEYER (2007). „The autodisplay story – from discovery to biotechnical and biomedical applications“, *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 71, 600–619.
- MAURER, J., J. JOSE und T. F. MEYER (1997). „Autodisplay: one-component system for efficient surface display and release of soluble recombinant proteins from *Escherichia coli*“, *Journal of Bacteriology* 179, 794–804.
- POHLNER, J., R. HALTER, K. BEYREUTHER und T. F. MEYER (1987). „Gene structure and extracellular secretion of *Neisseria gonorrhoeae* IgA protease“, *Nature* 325, 458–462.
- SCHULTHEISS, E., S. WEISS, E. WINTERER, R. M. MAAS, E. HEINZLE, J. JOSE (2008). „Esterase autodisplay: enzyme engineering and whole cell activity determination by microplates with integrated pH-sensors“, *Applied and Environmental Microbiology* 74, 4782–4791.
- TOMMASSEN, J. (2007). „Getting into and through the outer membrane“, *Science* 317, 903–904.
- VEIGA, E., E. SUGAWARA, H. NIKAIIDO, V. DE LORENZO und L. A. FERNANDEZ (2002). „Export of autotransported proteins proceeds through an oligomeric ring shaped by C-terminal domains“, *Embo Journal* 21, 2122–2131.