

# Schlüsselreagenzien für die Proteomforschung im Hochdurchsatz

Dr. Thomas Schirrmann, Dr. Michael Hust, Prof. Dr. Stefan Dübel, Technische Universität Braunschweig, Institut für Biochemie und Biotechnologie  
 Dr. Zoltán Konthur, Max-Planck-Institut für molekulare Genetik, Berlin  
 Dr. Ronald Frank, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig  
 Dr. Lars Toleikis, Deutsches Ressourcenzentrum für Genomforschung, Heidelberg

Die Entwicklung der DNA-Sequenzierungstechnologien wurde durch die Aufgabe, das gesamte menschliche Genom zu entschlüsseln, vorangetrieben. Fünf Jahre nach Ende des Humangenomprojektes ist das Verständnis der Funktion der durch die rund 23.000 Gene kodierten Proteine des menschlichen Genoms jedoch immer noch rudimentär. Einer der limitierenden Faktoren dabei ist das Fehlen einer Hochdurchsatzmethode zur Herstellung von Antikörpern für die zellbiologische und biochemische Charakterisierung der vielen unbekannt Genprodukte und ihrer Interaktionspartner. In dem innerhalb des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN) geförderten Projektes „Antibody Factory“ werden deshalb Methoden entwickelt, um Antikörper *in vitro* in großer Zahl herstellen zu können. Die *in vitro*-Herstellung mittels Phagendisplay bietet die Vorteile einer einfachen Automatisierung und der preiswerten Produktion in *E. coli*, kommt vollständig ohne Versuchstiere aus, ist weitgehend miniaturisierbar und benötigt nur sehr geringe Mengen der meist begrenzt verfügbaren Antigene. Begleitend werden verschiedene neuartige Methoden zur Antigenherstellung und für die Validierung der Antikörper in höherem Durchsatz untersucht.

**Key Words:** Antibody Factory, Phagendisplay, rekombinante Antikörper, Proteome Binders

Die systematische Erforschung des menschlichen Genoms, also die zunächst nicht hypothesengetriebene Untersuchung von Ort, Stärke und Zeit der Expression einer

größeren Zahl von Genen mit DNA-Microarrays hat der biomedizinischen Forschung bereits wertvolle neue Erkenntnisse gebracht. Schnell wurden aber auch die

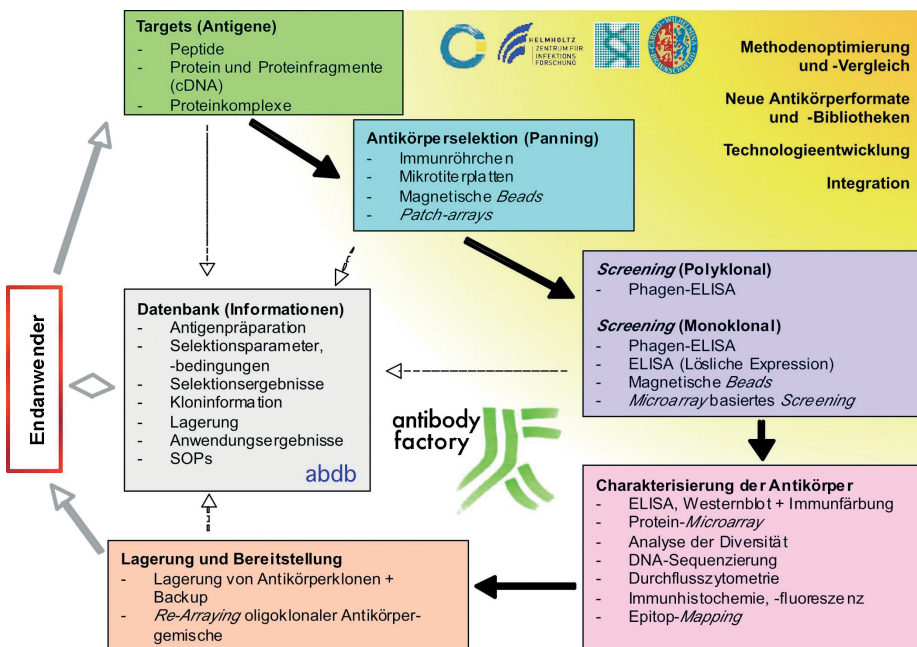


Abb. 1: Struktur und Forschungsaufgaben der Antibody Factory

Grenzen dieser Methodik deutlich: die große Zahl von Splicevarianten und die vielfältigen posttranslationalen Modifikationen machten bald klar, dass die Analyse des Transkriptoms allein nicht ausreicht, um ein systembiologisches Verständnis der Proteine und ihrer Wechselwirkungen zu erlangen. Um aber die volle funktionelle Komplexität des menschlichen Proteoms in gleicher Weise erforschen zu können wie das entsprechende Transkriptom, wird eine umfassende, standardisierte Kollektion von Antikörpern gegen die Genprodukte und ihre Modifikationen und funktionellen Varianten benötigt.

## Verfügbarkeit und Kosten für Forschungsantikörper

Zwar sind viele Tausende Antikörper kommerziell erhältlich, jedoch sind die meisten davon gegen wenige, oft gleiche Antigene gerichtet (zum Beispiel mehr als verschiedene 900 Antikörper gegen den Tumorsuppressor p53). Dagegen gibt es für die überwältigende Mehrheit der Produkte der identifizierten offenen Leserahmen (ORFs, open reading frames) im Humangenom keine Binder. Zudem sind die verfügbaren Antikörper von sehr unterschiedlicher Qualität, Affinität und Reinheit, was einen standardisierten und parallelen Einsatz in modernen Technologien, wie etwa auf Microarrays, stark kompliziert.

Polyklonale Antiseren stellen nur eine limitierte Ressource dar, sind nicht monospezifisch und deshalb für viele Anwendungen nicht geeignet. Die Herstellung von monoklonalen Antikörpern erfordert den Einsatz der Zellkulturtechnik und ist damit etwa zehnfach teurer. Die momentanen Marktpreise von etlichen Tausend Euro für die Generierung monospezifischer Antikörper liegen deshalb in einem Bereich, der eine Entwicklung von Antikörpern gegen 23.000 oder mehr Proteine zu Forschungszwecken nicht erlaubt.

Die tierbasierten Antikörpergenerierungsmethoden sind seit vielen Jahren technologisch ausgereizt – hier gibt es deshalb keine Möglichkeit einer Kostenminimierung in der substantiellen Größenordnung, die für ein Projekt dieser Größe notwendig wäre. Anders bei den *in-vitro*-Selektionsmethoden: hier wurde die Technologie-Entwicklung im vergangenen Jahrzehnt vor allem von der neuartigen Möglichkeit zur Herstellung beliebiger menschlicher Antikörper als Therapeutika getrieben – die Kosten für Antigenbereitstellung, Antikörperselektion und -validierung spielten dabei kaum eine Rolle. In Tabelle 1 sind die Anforderungen an eine Antikörperselektionsmethode für die

Wirkstoffentwicklung den Erfordernissen für die Proteomforschung gegenübergestellt. Es wird klar, dass fast alle Parameter – angefangen von der Verfügbarkeit der Antigene bis zur Parallelisierung der Validierungsassays – völlig andere Optimierungsstrategien erfordern<sup>1</sup>.

Für die funktionelle Genomforschung im akademischen Umfeld ist daher eine neue Technologie gefordert, die es ermöglicht, in einer integrierten, automatisierten Pipeline eine große Anzahl unbekannter Antigene ausgehend von der Gen-Accession-Nummer zu bearbeiten, und am Ende die entsprechenden Antikörper in biochemisch identischem Format, gleicher Reinheit und Qualität zu erhalten. Ein zentraler Befund der in Tabelle 1 dargestellten Analyse ist, dass im Moment keine entsprechende Pipeline kommerziell oder im akademischen Bereich zur Verfügung steht, und deshalb substantielle Entwicklungs- und Forschungsarbeit geleistet werden muss, um dem Ziel einer systematischen Analyse des Proteoms mit Antikörpern näherkommen. Die „Antibody Factory“ hat innerhalb des Nationalen Genomforschungsnetz (NGFN) den Auftrag erhalten, diese Entwicklung durchzuführen.

### Ausgangsmaterial Antigen

Ein großer Teil des Aufwandes für die Herstellung eines Antikörpers gegen ein

unbekanntes Protein entsteht zunächst durch die Antigenherstellung. Zwar ist die größte Zahl an proteinkodierenden Sequenzen mittlerweile in Form sehr großer Gensammlungen als cDNAs und ORFs verfügbar. Kleinere, gut lösliche Proteine lassen sich in *E. coli* produzieren und über entsprechende Tags aufreinigen. Eine große Zahl an Proteinen, insbesondere aus höheren Organismen, kann jedoch in *E. coli* nur schlecht oder gar nicht produziert werden, und eine erfolgreiche Translation bedeutet nicht, dass die Proteine korrekt gefaltet sind. Deshalb konnten allgemein einsetzbare Protokolle für die Proteinproduktion und -aufreinigung bisher nicht erarbeitet werden, und eine individuelle Optimierung der Antigenproduktion und -reinigung ist im Hochdurchsatz unmöglich.

Ein möglicher Ausweg besteht darin, die Menge des benötigten Antigens für Antikörperselektion, -screening und -validierung dramatisch zu reduzieren. Auf diese Weise könnten schon *in vitro*-Translationen und Aufreinigungen im Kleinstmaßstab genügen, um eine ausreichende Menge an Antigenmaterial zu liefern. Eine weitere Alternative ist die Verwendung von synthetischen Peptiden, deren Aminosäureabfolge aus der Sequenzinformation der Targetproteine oder -gene abgeleitet werden kann. Automatisierbare Verfahren zur chemischen Peptidsynthese mittels der

parallelisierten „SPOT-Synthese-Methode“ sind etabliert<sup>2</sup>. Daraus ergeben sich jedoch zwei wichtige Einschränkungen. Zum einen hat sich gezeigt, dass nur wenige Peptide eines Proteins geeignet sind, um gegen diese Antikörper zu selektieren. Antikörper, die gegen Peptide erfolgreich selektiert wurden, erkennen nicht immer das native Antigen und sind deshalb in ihrer Anwendung nicht für jeden Assay geeignet sind. Ein Ausweg ist hier die Verwendung einer größeren Zahl verschiedener Peptide für jedes einzelne Proteinantigen. Daher werden entsprechende hochparallelisierte Verfahren im Rahmen der „Antibody-Factory“ entwickelt. In der Antibody Factory werden auch Erfahrungen gesammelt, um bioinformatische Verfahren so zu optimieren, dass damit in Zukunft eine bessere Vorhersage der Eignung verschiedener Peptidstücke aus einem Protein zur Selektion möglich wird und so die pro Antigen auszutestende Peptidzahl wieder verringert werden kann.

### In-vitro-Antikörperselektion durch Phagendisplay

Konventionellen Antikörpertechnologien, wie die Erzeugung polyklonaler Antisera durch Immunisierung von Tieren oder die Generierung monoklonaler Antikörper durch die Hybridomtechnik sind von einer *in-vivo*-Immunantwort abhängig. Damit

Tab. 1: Unterschiedliche Anforderungen bei der Entwicklung von Antikörpern für therapeutische Anwendung gegenüber der Proteomforschung

Ansatz	Hypothesen-getrieben	Systematisch
Hauptfeld	Therapeutische Anwendung	Proteom-Forschung
Target-Proteine (Antigen)	Einzelne Proteine Bekannt und i. d. R. gut charakterisiert Verfügbar	Sehr große Zahl an Proteinen i. d. R. unbekannt und nicht charakterisiert Häufig nicht verfügbar, d. h. Antigenproduktion muss in den Gesamtprozess integriert sein
Selektionsprozess	Anzahl an Schritten nicht limitiert Selektionskosten unkritisch Optimierung für minimale Fehlerrate Umklonierung nach Selektion notwendig Individuelle Anpassung an Antigen	Minimale Anzahl von Schritten Optimierung auf geringst mögliche Selektionskosten Einige Prozent Fehlerrate akzeptabel Umklonierung nach Selektion zu aufwendig Optimiert auf Robustheit und Durchsatz, d. h. individuelle Anpassung an Antigen unmöglich
Antikörper	Individuelle Optimierung auf bestimmte Anwendung (Affinität, Stabilität usw.) Eigenschaften optimiert auf geringe Immunogenität, Pharmakokinetik Große Mengen an wenigen Bindern	Individuelle Optimierungen zu aufwendig Optimiert auf Kompatibilität zu bestehenden Standardassays Geringe Mengen an sehr vielen Bindern
Validierung	Umfangreiche, individuell ausgewählte Assays mit größeren Antigenmengen	Miniaturisierbare, automatisierbare, parallelisierbare Assays mit geringen Antigenmengen
Quellen	Viele Firmen	Kein kommerzieller Service für die benötigte Anzahl/Kosten-Relation verfügbar
Kosten	Wenig limitierend (Hauptkosten für Kunden sind spätere Lizenzgebühren)	Optimiert für minimale Kosten pro Antigen

ist es schwierig bis unmöglich, spezifische Antikörper gegen hochkonservierte und damit nichtimmunogene, toxische oder instabile Proteine zu generieren. Im Gegensatz dazu erfordern *in vitro*-Antikörperselektionstechniken, wie das Phagendisplay, keine *in vivo*-Immunantwort. So konnten mithilfe des Phagendisplay Antikörper gegen hochinteressante aktive Proteinkonformationen, zum Beispiel nach Kofaktor-Bindung, gewonnen werden<sup>3</sup> – im Tiersystem ist dies unmöglich. Außerdem lassen sich tierbasierte Antikörpertechnologien schwierig parallelisieren und nicht miniaturisieren – zur Immunisierung sind signifikant größere Antigenmengen nötig als für eine Phagenselektion. Phagendisplay kann komplett ohne Formatwechsel in Mikrotiterplatten durchgeführt werden, und die Antikörperfragmente müssen nicht in teurer Säugerzellkultur produziert werden, sondern werden von *E. coli* sekretiert.

### Vorteile der *in vitro*-Gewinnung von Forschungsantikörpern

Ein signifikanter Vorteil der *in vitro*-Antikörpergewinnung ist, dass im Augenblick der Selektion am Antigen neben dem Bindereagens selbst auch das dafür kodierende Gen gewonnen wird. Dies ermöglicht, falls das Antigen in einer systematischen Studie als interessant auffällt, eine einfache Umklonierung zur Veränderung der Eigenschaften des Antikörpers und dadurch eine Anpassung an eine große Vielfalt funktioneller Assays (Abb. 2). Das in der „Antibody Factory“ vorhandene Spektrum an Vektoren erlaubt bereits verschiedenste Anwendungen, wie zum Beispiel die Umwandlung in viele IgG-Typen aus Maus und Mensch, den knock-down von Oberflächenrezeptoren in Säugerzellen durch Intrabodies und sogar die direkte Weiterentwicklung in ein Therapeutikum – denn die Antikörpersequenzen der Phagenbibliotheken der „Antibody Factory“ sind von vornherein menschlichen Ursprungs.

### Antikörperselektion

Das Prinzip des Antikörper-Phagendisplay beruht auf der genetischen Fusion der antigenbindenden Bereiche von Antikörpern (zum Beispiel single chain Fv (scFv) oder Fab-Fragment), mit dem Protein pIII filamentöser Bakteriophagen<sup>4</sup>. Dadurch werden die Antikörperfragmente auf der Phagenoberfläche präsentiert (Antikörperphage) und gleichzeitig deren genetische Information in dem jeweiligen Phagenpartikel verpackt, so dass eine Kopplung von Genotyp und Phänotyp erreicht wird. Die Selektion erfolgt dann durch die antigenspezifische Bindung von Antikörperphagen an das immobilisierte Antigen. In Anlehnung an die Goldwäscher wird

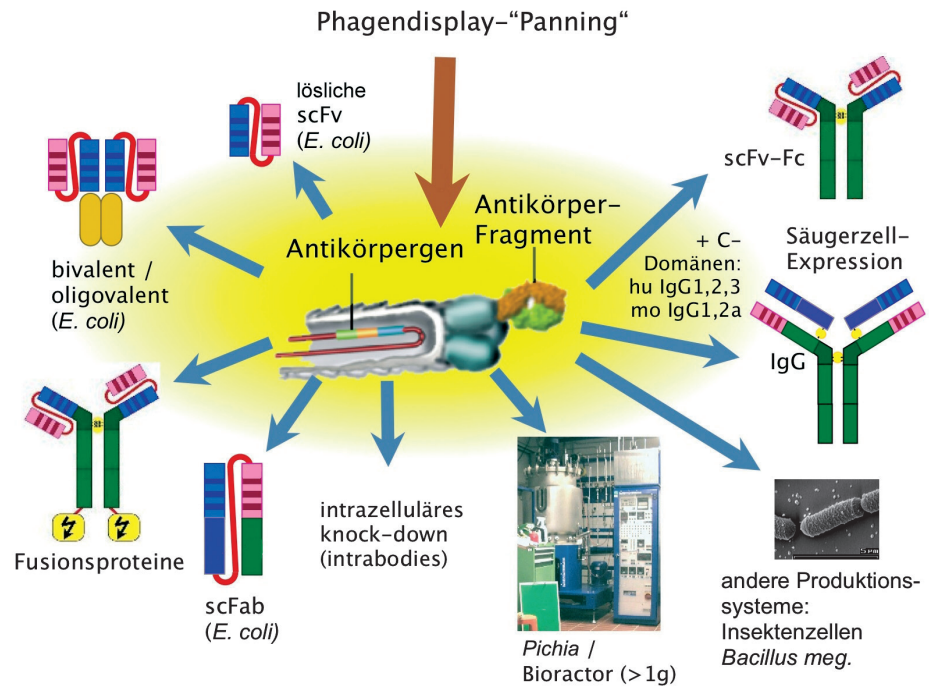


Abb. 2: Die rekombinante Natur von Antikörpern aus dem Phagendisplay ermöglicht einfache Änderungen des Formats und Anpassung an verschiedene Testsysteme. Gezeigt sind bereits in der „Antibody Factory“ verfügbare Systeme. Eine große Vielfalt weiterer Formate ist möglich.

dieses Verfahren auch als „Panning“ bezeichnet. Die Immobilisierung des Antigens kann beispielsweise an die Oberfläche von Mikrotiterplatten oder an magnetische Mikrosphären erfolgen. Nach intensiven Waschschritten zur Entfernung unspezifischer Antikörperphagen werden die spezifischen Binder abgelöst und zur Infektion von *E. coli*-Zellen eingesetzt. Durch Wiederholung des gesamten Zyklus – meistens zwei bis drei Mal – werden die antigenspezifischen Antikörperphagen soweit angereichert, dass durch ein Screening Einzelklone identifiziert und isoliert werden können. Ein wichtiger Vorteil des Phagendisplay ist, dass das biochemische Milieu, zum Beispiel pH, Salzkonzentration, Temperatur, der Einsatz von Kompetitoren oder Kofaktoren etc., für die Selektion *in vitro* exakt eingestellt werden kann, wobei die Robustheit der Phagenpartikel eine große Bandbreite an Selektionsbedingungen erlaubt<sup>5,6</sup>.

Für einen proteomweiten Ansatz sind „universelle“ Antikörperphagenbibliotheken erforderlich, die auf dem naiven Repertoire von Antikörpergenen oder auf synthetisch randomisierten Antigenbindungsdomänen beruhen. Diese Bibliotheken müssen möglichst von sehr hoher Diversität ( $> 5 \times 10^8$ ) sein, um gegen jedes Target einen passenden Binder zu enthalten. Neben der Diversität einer Antikörpergenbibliothek spielt auch die optimale Präsentation der Antikörperfragmente auf den Phagen eine sehr wichtige Rolle für das Phagendisplay. Antikörper und deren rekombinante Derivate enthalten Disulfidbrücken, deren Ausbildung erst im Periplasma von *E. coli* erfolgen kann. Außerdem kann es zu Problemen bei ihrer Faltung

in *E. coli* kommen, weshalb optimierte Phagendisplay-Vektoren für die Herstellung entwickelt worden sind<sup>7,8</sup>. Basierend auf diesen Ergebnissen wurden zwei „naive“ humane Antikörpergenbibliotheken (HAL4,7) mit sehr hoher Diversität ( $>5 \times 10^9$ ) konstruiert<sup>8</sup>. Darüber hinaus ermöglicht der Einsatz von Hyperphage, einem speziellen Helferphagen mit deletiertem gIII-Gen, ein polyvalentes Display, da keinerlei Wildtyp-pIII-Protein gebildet werden kann<sup>9,10</sup>. Das polyvalente Display erhöht in der ersten und kritischen Selektionsrunde die Chance, einen antigenspezifischen Binder aus der Ausgangsbibliothek anzureichern. In den folgenden Runden wird dann durch Wechsel auf einen herkömmlichen M13-Helferphagen auf ein monovalentes Display umgeschaltet, um die höheraffinen Binder zu selektieren.

### Automatisierung und Parallelisierung

Die Automatisierung und Parallelisierung der Antikörperselektionen ist ein weiterer wichtiger Schritt, um einen Durchsatz bei der Antikörpergenerierung zu erreichen, der den Anforderungen der systematischen Proteomanalyse genügt. Die Verwendung von Mikrotiterplatten oder von magnetischen Mikrosphären zur Immobilisierung der Antigene ermöglicht schon jetzt eine größere Parallelisierung vieler Antikörperselektionen und lässt sich durch Robotisierung weitestgehend automatisieren<sup>11</sup>. Neue Technologien, wie die Verwendung sogenannter Patch-arrays, auf denen Peptide hochparallel direkt chemisch synthetisiert

werden, werden untersucht, um gleichzeitig die nötige Menge an eingesetzter Antikörperphagenbibliothek erheblich zu reduzieren.

### Screening und Produktion

Die Analyse der selektierten Binder ist ein weiterer limitierender Schritt in einem auf Durchsatz optimierten Antikörperselektionsprozess. Polyklonale Phagen-ELISA mit Antikörperphagenmischungen aus den einzelnen „Panning“-Runden geben meistens unzureichende Information über den Erfolg einer Selektion. Auch monoklonale Phagen-ELISA einzelner Antikörperphagenklone können falsch-positive Ergebnisse liefern, da nicht selten Antikörperfragmente nur in Fusion mit dem Phagenprotein pIII ihr Antigen erkennen und durch das Panning angereichert werden. Deshalb wird das Primär-Screening in der Antibody Factory ausschließlich mit löslich in *E. coli* produzierten Antikörperfragmenten mittels Antigen-ELISA durchgeführt. Durch ein spezielles Vektordesign können die Antikörperfragmente als pIII-Fusionsprotein auf der Phagenhülle präsentiert oder auch als lösliches Antikörperfragment direkt produziert werden. Dadurch entfällt der kosten- und zeintensive Schritt der Umklonierung in einen *E. coli*-Expressionsvektor. Antikörperselektion und -screening können mittlerweile in ein- und demselben Bakterienstamm stattfinden. Damit hat die Antibody Factory bereits einen wichtigen Meilenstein in einer kostengünstigen Hochdurchsatzmethode erreicht.

### Antikörperformate und Assaykompatibilität

Im Phagendisplay werden üblicherweise Antikörperfragmente generiert, die über zusätzliche Peptid-Tags aufgereinigt und mit entsprechenden Nachweisreagenzien in vielen Standardassays nachgewiesen werden können. Viele Anwendungen in der Forschung sind jedoch hinsichtlich ihrer Detektionsreagenzien auf IgGs adaptiert. Außerdem sind scFv- und Fab-Fragmente im Gegensatz zu IgGs monovalent. Eine Lösung stellt die Konvertierung in das IgG-Format oder in ein IgG-ähnliches oder bivalentes Antikörperformat dar (Abb. 2). Entsprechende Expressionsvektoren mit kompatiblen Restriktionsschnittstellen (Kassettsystem) wurden entwickelt, die beispielsweise die Fusion von scFv-Genfragmenten mit dem Fc-Teil von IgGs vereinfachen. Diese scFv-Fc-Fusionskonstrukte verfügen über IgG-ähnliche Eigenschaften wie den Aviditätseffekt durch Bivalenz und den Nachweis durch verfügbare Fc-spezifische Sekundärantikörperkonjugate. In der Antibody Factory wurden aber auch völlig neue Antikörperformate, wie das „scFab“-Format, entwickelt, die die Vorteile des Fab-Formates (konstante Domänen, bessere Stabilität) mit

denen der scFv-Fragmente (nur eine Polypeptidkette) kombinieren und eine verbesserte Kompatibilität zu Standardimmunassays aufweisen<sup>12</sup>.

### Validierung

Eine wichtige Arbeitsaufgabe für eine Antikörperplattform ist der Validierungsprozess der generierten Antikörper. Das Primär-Screening mittels Antigen-ELISA verbraucht deutlich mehr Antigen als der gesamte Antikörperselektionsprozess. Für ein Sekundär-Screening können weitere Negativkontrollen eingesetzt werden, beispielsweise um Kreuzreaktivitäten auszutesten. Durch Alternativen zum ELISA wie die aus den Arraytechnologien bekannte Multiple Spotting-Technik (MIST) kann die benötigte Menge an Antigen bei gleichbleibender Validierungsqualität ganz erheblich gesenkt werden<sup>13</sup>. Arraybasierte Proteinchips ermöglichen wiederum Tests auf Kreuzreaktionen gegenüber hunderten bis tausenden Proteinen. Für viele Antikörper können detaillierte Daten über die Spezifität und Kreuzreaktivität auch mittels peptidbasierter Epitopanalysen erreicht werden, sofern die Peptide nicht bereits für die Selektion eingesetzt werden. Diese Möglichkeit ist jedoch auf Antikörper beschränkt, die keine konformationale Epitope erkennen. Die weitere Validierung kann auch die Affinitätsbestimmung der generierten Binder, zum Beispiel mittels Oberflächenplasmonresonanz (Biacore®), einschließen. Für die unmittel-

bare Zukunft wird eine zentrale Frage sein, Qualitätskriterien zu etablieren, nach denen Nachweisreagenzien für die eine systematische Proteomanalyse definiert werden können.

### Fazit

Die Antibody Factory hat bewiesen, dass eine deutliche Weiterentwicklung der *in vitro*-Antikörperselektion mithilfe des Phagendisplay für die Bedürfnisse eines systematischen Forschungsansatzes möglich ist, und damit die Tür zur Herstellung von Bindemolekülen für die Proteomforschung in großer Zahl weit aufgestoßen. Erste wichtige Ziele auf dem Weg zu einer kostensparenden Pipeline zur Herstellung und Validierung einer großen Zahl von Antikörpern wurden erreicht. Dabei wurde die erfolgreiche Generierung von Antikörperfragmenten gegen eine Vielzahl von Antigenen demonstriert, darunter auch gegen problematische Targets, wie Rezeptoren mit sieben Transmembranendomen und andere Antigene großer biomedizinischer Relevanz. Die noch vor uns liegende Aufgabe ist trotzdem gigantisch: die eigentliche Produktionsphase von Nachweisreagenzien für jedes humane Protein für die Forschung wird von ihrem Umfang vergleichbar mit dem Humangenomprojekt sein. Sie sollte deshalb in internationalen Verbänden angegangen werden<sup>14</sup>.

### Literatur

- [1] Hust, M. and Dübel, S. Trends in Biotechnology 22 (2004), 8–14.
- [2] Frank, R., Tetrahedron 48 (1992), 9217–9232.
- [3] Nizak, C., Monier, S., del Nery, E., Moutel, S., Goud, B., Perez, F. Science 300 (2003), 984–987
- [4] Breittling, F., Dübel, S., Seehaus, T., Klewinghaus, I., Little, M., Gene 104 (1991), 147–153
- [5] Hust, M., Dübel, S. and Schirrmann, T. Meth. Mol. Biol. 408 (2007).
- [6] Hust, M. and Dübel, S., Meth. Mol. Biol. 295 (2005), 71–95.
- [7] Kirsch, M., Zaman, M., Meier, D., Dübel, S., Hust, M., Journal of Immunological Methods 301 (2005), 173–185.
- [8] Hust, M., Toleikis, L. and Dübel, S., Handbook of therapeutic antibodies. Kapitel: Antibody phage display. Ed. Dübel, S., Wiley-VCH-Verlag (2007).
- [9] Rondot, S., Koch, J., Breittling, F., Dübel, S., Nature Biotechnology 19 (2001), 75–78A.
- [10] Soltes, G., Hust, M., Ng, K.K.Y., Bansal, A., Field, J., Stewart, D.I.H., Dübel, S., Cha, S., Wiersma, E., Journal Biotechnology 127 (2007), 626–237.
- [11] Konthur, Z., Hust, M., Dübel, S., Gene 364 (2005), 19–29.
- [12] Hust, M., Jostock, T., Menzel, C., Voedisch, B., Mohr, A., Brenneis, M., Kirsch, M.I., Meier, D., Dübel, S., BMC-Biotechnology 7:14 (2007).
- [13] Angenendt P, Wilde J, Kijanka G, Baars S, Cahill DJ, Kreuztberger J, Lehrach H, Konthur Z, Glokler J., Anal. Chem. 76 (2004), 2916–2921.
- [14] Taussig, M.J. et al. Nature Methods 4 (2007), 13–17.

### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Stefan Dübel  
 Technische Universität Braunschweig  
 Institut für Biochemie und Biotechnologie  
 Abteilung Biotechnologie  
 Spielmannstr. 7, 38106 Braunschweig  
 Tel.: +49-(0)531-391-5731  
 Fax: +49-(0)531-391-5763  
 eMail: s.duebel@tu-bs.de

## Laborwelt Hintergrund

Die Antikörperfabrik (Antibody Factory) hat die Aufgabe, Methoden der *in-vitro*-Antikörperherstellung zu entwickeln, die es ermöglichen, zu annehmbaren Kosten Antikörper gegen jedes Protein des Menschen herzustellen. Diese Aufgabe teilen sich mehrere Labors, die deutschlandweit zusammenarbeiten. An dem vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) im Rahmen des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN) geförderten Vorhaben sind neben dem Institut für Biochemie und Biotechnologie der Technischen Universität Braunschweig (Koordination) das Max-Planck-Institut für molekulare Genetik in Berlin, das Deutsche Ressourcenzentrum für Genomforschung (RZPD) in Heidelberg und Berlin sowie das Helmholtz-Institut für Infektionsforschung (vormals GBF) in Braunschweig beteiligt. Die „Antibody Factory“ ist Teil eines europaweiten Netzes („ProteomeBinders“), das sich dieser sehr umfangreichen biomedizinischen Forschungsaufgabe verschrieben hat. Weitere Informationen sind unter [www.antibody-factory.de](http://www.antibody-factory.de) zu finden.