

## Pressemitteilung

Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie - Hans-Knöll-Institut (Leibniz-HKI)

Friederike Gawlik

23.05.2024

<http://idw-online.de/de/news834086>

Forschungsergebnisse, Wissenschaftliche Publikationen  
Biologie, Chemie, Tier / Land / Forst, Umwelt / Ökologie, Wirtschaft  
überregional



## Ein Pilz verwandelt Zellulose direkt in neuartige Plattformchemikalie

**Ein neues Verfahren zur Massenproduktion von erythro- Isozitronensäure aus Abfällen könnte die Substanz zukünftig für die Industrie interessant machen**

Der Pilz *Talaromyces verruculosus* kann die vom Markt bisher wenig beachtete Chemikalie erythro-Isozitronensäure direkt aus billigen Pflanzenabfällen produzieren und somit für eine industrielle Nutzung interessant machen. Unter Verwendung der natürlichen Fähigkeiten des gentechnisch nicht veränderten Pilzes hat ein Forschungsteam aus Jena damit eine Methode zur effizienten Umwandlung von Zellulose in eine Form der Isozitronensäure entdeckt. Die neue Herstellungsmethode könnte das bisher komplexe und mehrstufige Verfahren zur Gewinnung von Plattformchemikalien aus Zellulose deutlich vereinfachen, indem nur noch ein einziger Bioprozess notwendig wäre. Das bisher kaum verwendete Schwestermolekül der intensiv genutzten Zitronensäure kann dank der neuen kostengünstigen Methode einer nachhaltigen Kreislaufwirtschaft zugutekommen – vorausgesetzt, es gäbe einen Markt dafür. Die Studie wurde von einem Forschungsteam des Leibniz-Instituts für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie – Hans-Knöll-Institut (Leibniz-HKI) in der Fachzeitschrift *ACS Sustainable Chemistry & Engineering* veröffentlicht.

Als natürliche Stoffwechselprodukte der meisten Lebewesen gehören Zitronensäure und Isozitronensäure zu den am weitesten verbreiteten Säuren in der Natur. Zitronensäure wird industriell in großen Mengen mit dem Schimmelpilz *Aspergillus niger* hergestellt. Mit etwa 2,8 Mio. Tonnen Jahresproduktion weltweit ist sie eines der volumenstärksten biotechnologischen Produkte überhaupt. Ihr Anwendungsspektrum ist enorm: Ob als Entkalkungsmittel, Konservierungsstoff, Pflegeprodukt oder Geschmacksverstärker – die vielseitige natürliche Chemikalie ist ein wichtiger und zudem billiger Zusatzstoff in der Industrie, da die biotechnologische Gewinnung äußerst effizient und unkompliziert verläuft. Auch die Herstellung von Biokunststoffen und Biokraftstoffen aus Zitronensäure ist technisch möglich. Da Zitronensäure jedoch aus Zucker hergestellt wird und damit in direkter Konkurrenz zur Nahrungsmittelproduktion steht, sind diese Anwendungsfelder bisher weder wirtschaftlich noch nachhaltig. Tatsächlich verbraucht die Produktion von Zitronensäure momentan mehr als 1 % der globalen Zuckerproduktion.

Isozitronensäure ist der Zitronensäure sehr ähnlich, lediglich eine Hydroxylgruppe ist an einem anderen Kohlenstoffatom positioniert. Damit wird das Molekül asymmetrisch und es existieren zwei unterschiedliche Varianten, sogenannte Diastereomere, die als threo- und erythro-Isozitronensäure bezeichnet werden. Jedes Diastereomer hat nochmal zwei spiegelbildliche Varianten, die D- und L-Form. Zitronen- und Isozitronensäure haben beinahe identische Eigenschaften und es ist zu vermuten, dass die Iso-Form ebenso breit einsetzbar wäre. Das dem nicht so ist, liegt daran, dass es bislang noch kein effizientes Herstellungsverfahren für reine Isozitronensäure gab, sie ist daher momentan nur als Forschungschemikalie verfügbar. So kostet ein Kilogramm der Substanz aktuell ca. 18.000 Euro. Durch das neue Produktionsverfahren wird jedoch eine nachhaltige und preisgünstige Produktion aus pflanzlichen Abfall- und Reststoffen wie Stroh, Altpapier oder Holzresten ermöglicht, die es in Zukunft erlauben könnte, Isozitronensäure sogar günstiger als Zitronensäure herzustellen. Für die Nutzung solcher erneuerbaren Ausgangsmaterialien war bislang ein komplexes, dreistufiges Verfahren erforderlich. Hierbei benötigte man teure Enzyme, um die Zellulose zunächst enzymatisch in Zucker aufzuspalten, damit sie schließlich von den Mikroorganismen verwertet werden konnte.

## Ein Pilz – ein Prozess

Ein vielversprechender Ansatz ist die so genannte konsolidierte Bioprozesstechnik (engl. consolidated bioprocessing [CBP]), bei der verschiedene Verfahrensschritte unter Verwendung geeigneter Mikroorganismen zu einem einzigen Prozess zusammengefasst werden. Star des neuen biotechnologischen Verfahrens ist der Schimmelpilz *Talaromyces verruculosus*.

Bei Screening-Tests entdeckte Erstautor Ivan Schlembach, dass der aus der Natur isolierte Wildtyp von *T. verruculosus* Lignozellulose direkt in erythro-Isozitronensäure umwandeln kann, und zwar en masse und sehr effizient in einem einzigen Prozess, bei dem der Pilz alle benötigten Enzyme hierfür selbst bildet.

In Experimenten haben die Forschenden die idealen Bedingungen für den Zelluloseabbau und die Produktion von Isozitronensäure ermittelt, einschließlich Faktoren wie Stickstoffgehalt, pH-Wert, Temperatur und Nährstoffkonzentration. Daneben entwickelten sie neue Methoden, um die Aktivität des Enzyms Cellulase, das für den Abbau von Zellulose entscheidend ist, während des Fermentationsprozesses genau messen zu können. Dies ermöglicht eine optimale Steuerung des Herstellungsprozesses. Miriam Rosenbaum leitet das Biotechnikum am Leibniz-HKI und ist Professorin für Synthetische Biotechnologie an der Friedrich-Schiller-Universität Jena. Sie erklärt: „*T. verruculosus* besitzt die einzigartige Fähigkeit, Lignozellulose mit einer bemerkenswerten Effizienz direkt in erythro-Isozitronensäure umzuwandeln. Die Umwandlungsraten des Pilzes sind dabei vergleichbar mit denen von Glukose, die im Labor als Ausgangsmaterial für den Fermentationsprozess genutzt wird. Mit dem Pilz haben wir einen einfacheren und günstigeren Prozess entwickelt.“

## Produkt sucht Markt

Isozitronensäure lässt sich chemisch leicht in Itakonsäure umwandeln, für die bereits ein großer Bedarf zur Produktion nachhaltiger Kunststoffe und Beschichtungen besteht. Fehlende Abnehmer sollte es bei einer günstigen Verfügbarkeit von erythro-Isozitronensäure also nicht geben. Allerdings besteht die gleiche Hürde wie für jede neue Substanz: Da erythro-Isozitronensäure bislang nicht in großen Mengen verfügbar war, muss der Markt hierfür erst aufgebaut werden. Das jetzt entwickelte, deutlich günstigere Verfahren eröffnet erst neue Möglichkeiten und Anwendungen.

Besonders ist zudem die Tatsache, dass in dem Verfahren ausschließlich erythro-Isozitronensäure und nicht ein Gemisch verschiedener Diastereomere gebildet wird. Das macht das Molekül vor allem für Spezialanwendungen, beispielsweise in der Pharmaindustrie, interessant. Bei Arzneistoffen ist häufig nur ein Diastereomer wirksam, es muss daher aus dem Gemisch beider Varianten aufwändig isoliert werden. Erythro-Isozitronensäure kann als wertvoller chiraler Baustein für chemische Synthesen dienen.

Die spezifischen biologischen Eigenschaften von erythro-Isozitronensäure sind bislang noch wenig erforscht. Jedoch konnten für das Schwestermolekül threo-Isozitronensäure viele nützliche Eigenschaften demonstriert werden. So kann letztere insbesondere in der Medizin, der Pharma-, Kosmetik- oder Lebensmittelbranche eine wertvolle Ergänzung zur Zitronensäure darstellen, zum Beispiel als Chelatbildner, als Gerinnungshemmer bei Blutproben, als funktioneller Nahrungsergänzungstoff, als Bestandteil von Kosmetika, als Konservierungsmittel oder als Anti-Aging-Verbindung in Lifestyle-Produkten.

Die Erkenntnisse unterstreichen, dass Organismen wie *T. verruculosus* die nachhaltige Verwertung von Bioabfällen ermöglichen und die Produktion wertvoller Chemikalien aus erneuerbarer Biomasse wirtschaftlich rentabel machen können. „Die Natur birgt ein enormes Potenzial, globale Herausforderungen in Sachen Nachhaltigkeit anzugehen. Mit dem Pilz *T. verruculosus* ist der Grundstein für eine günstige grüne Technik gelegt, vielfältige industrielle Verwendungsmöglichkeiten von Isozitronensäure gibt es obendrein. Das einzige, was im Moment noch fehlt, ist die Offenheit des Marktes für das neue Verfahren“, betont Ivan Schlembach.

Das Forschungsteam ist nun dabei, den Prozess weiter zu optimieren und die biochemischen Reaktionen zur Bildung von Isozitroneisäure aufzuklären. Durch die Verfeinerung biochemischer Parameter möchten die Forschenden aus Jena zum Übergang zu einer nachhaltigen und ressourceneffizienten Bioökonomie beitragen. In Zukunft wollen sie gemeinsam mit interessierten Industriepartnern ausloten, ob das inzwischen patentierte Verfahren sich auch am Markt behaupten kann.

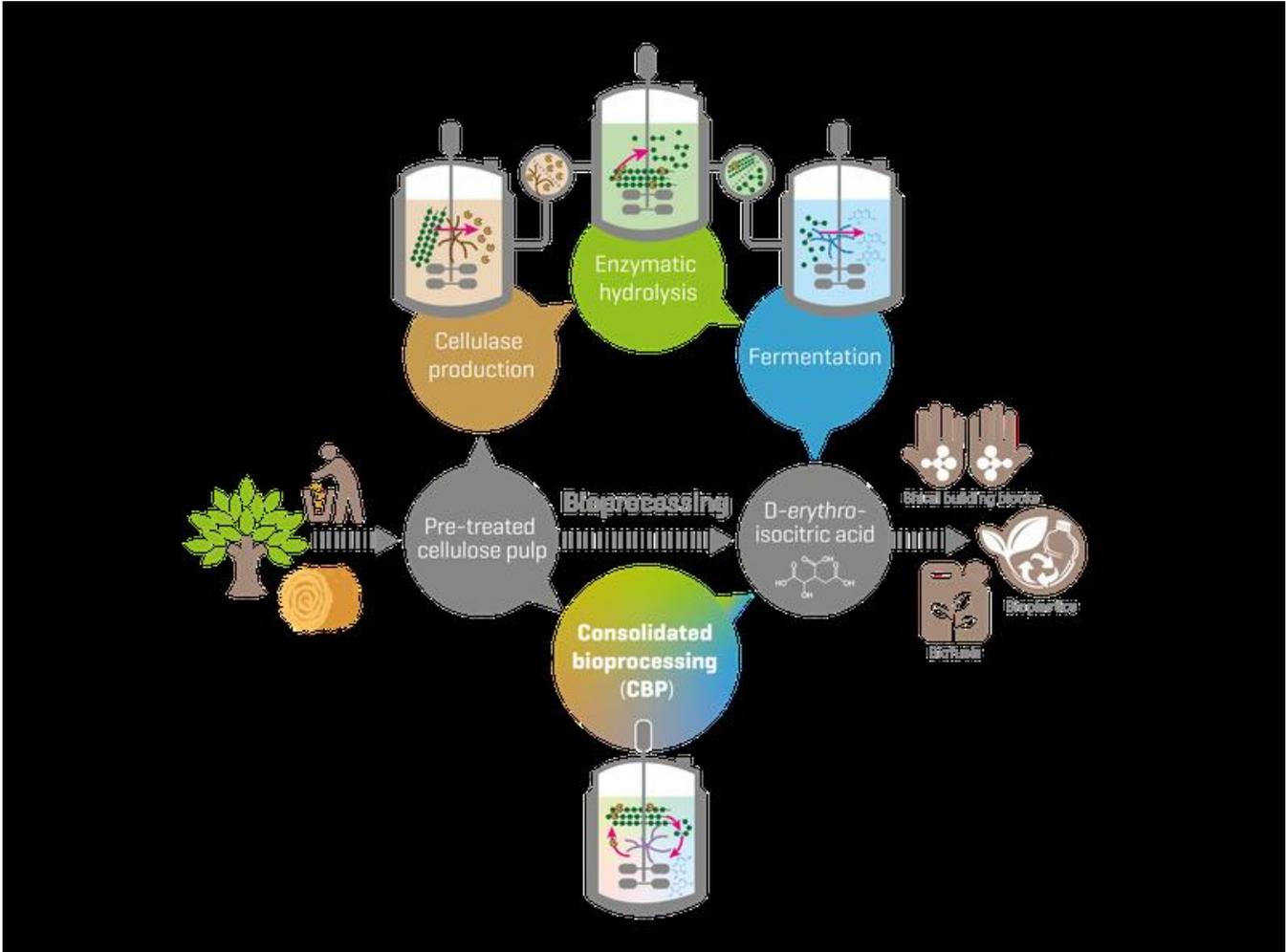
wissenschaftliche Ansprechpartner:

Prof. Dr. Miriam Agler-Rosenbaum  
Biotechnikum, Leibniz-HKI · Abteilungsleiterin  
+49 3641 532-1120  
miriam.rosenbaum@leibniz-hki.de

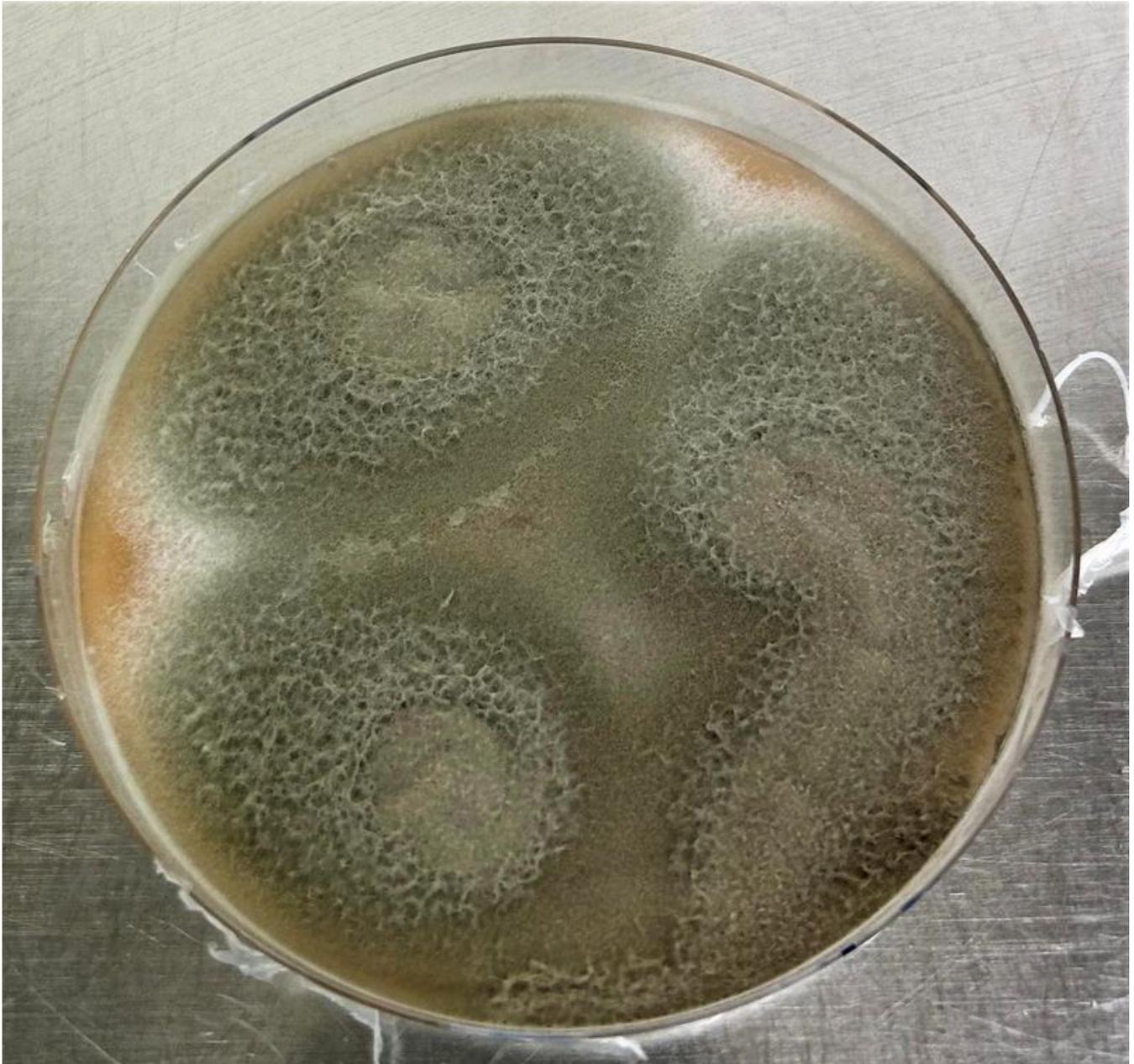
Originalpublikation:

Schlembach I, Bardl B, Regestein L, Agler-Rosenbaum M (2024) Nonengineered fungus provides a shortcut from cellulose to bulk erythro-isocitric Acid. ACS Sustainable Chemistry & Engineering 12(9) 3408–3418, <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.3c04664>.

Anhang Talaromyces verruculosus unter dem Mikroskop. <http://idw-online.de/de/attachment103011>



Konventionelle Bioprozesse nutzen drei separate Schritte, um Zellulose in Produkte wie Bioplastik und Biotreibstoffe umzuwandeln. Die konsolidierte Bioprozesstechnik (CBP) kombiniert alle Schritte in einem einzigen Reaktor.  
ACS Sustainable Chem. Eng. 2024, 12, 9, 3408-3418



Talaromyces verruculosus in einer Petrischale  
Ivan Schlembach  
Ivan Schlembach/Leibniz-HKI