

## Mikrobe des Jahres 2026

*Penicillium* im Rampenlicht – Biotechnologie für eine nachhaltige ZukunftBIRGIT HOFF<sup>1</sup>, ULRICH KÜCK<sup>2</sup><sup>1</sup> WHITE BIOTECHNOLOGY RESEARCH, BASF SE, LUDWIGSHAFEN<sup>2</sup> ALLGEMEINE UND MOLEKULARE BOTANIK, RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM

***Penicillium* species are at the forefront of modern industrial biotechnology due to their metabolic diversity. These fungi are not only the original source of penicillin, but they also produce a wide range of bioactive compounds. Advances in strain development and fermentation technology have enabled efficient and sustainable large-scale production. But *Penicillium*'s talents don't stop there: They are also behind enzyme production and give beloved cheeses their unique flavors and textures.**

DOI: 10.1007/s12268-026-2635-9

© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany, a part of Springer Nature 2026

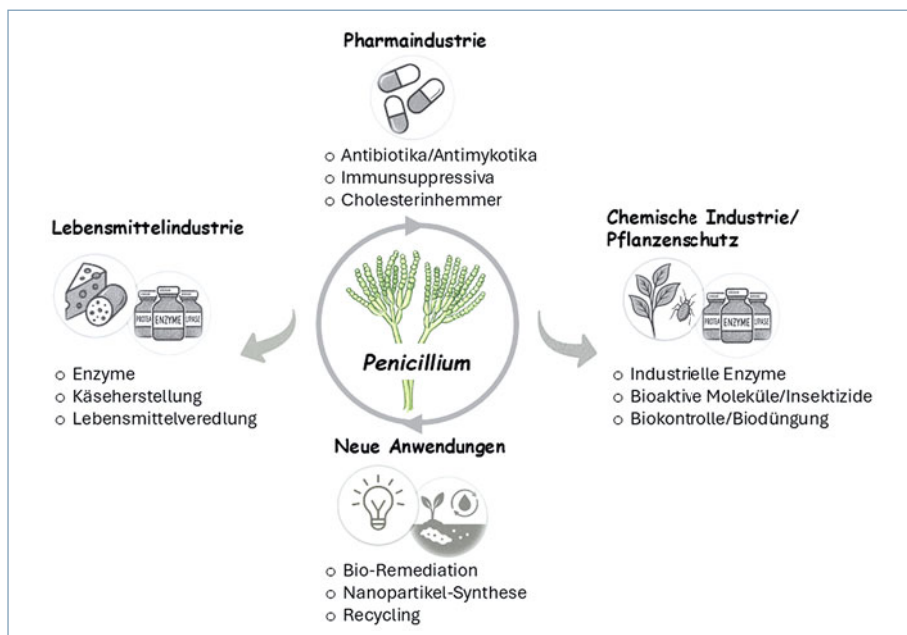
Die Gattung *Penicillium* ist weit mehr als nur der bekannte grüne Schimmelpilz auf verdorbenen Lebensmitteln. Ihr fällt aufgrund ihrer vielfältigen Sekundärmetabolite und ihres enzymatischen Potentials eine Schlüsselrolle in der industriellen Biotechnologie zu (Abb. 1).

**Wirkstoffe, Innovationen und industrielle Superstämme**

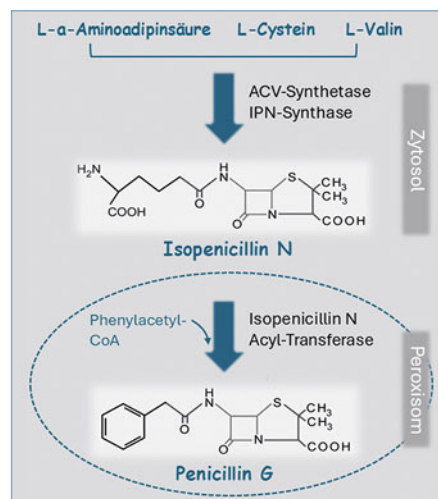
Der wahrscheinlich bekannteste Vertreter der Gattung ist *Penicillium chrysogenum*, der durch Flemings Entdeckung des Penicillins weltweit die Medizin revolutionierte. Der Pilz produziert Penicillin in drei enzymati-

schritten ausgehend von den Aminosäuren L- $\alpha$ -Aminoadipinsäure, L-Cystein und L-Valin. Dabei entsteht das Zwischenprodukt Isopenicillin N mit dem charakteristischen  $\beta$ -Lactam-Ring, der für die antibakterielle Wirkung verantwortlich ist. Im finalen Schritt wird die spezifische Seitenkette des Isopenicillin N gegen eine Acylgruppe ausgetauscht, die das Wirkungsspektrum des entstehenden Penicillins bestimmt. Durch gezielte Zugabe bestimmter Acyl-Donoren, wie Phenyl- oder Phenoxyacetat, entstehen die verschiedenen halbsynthetischen Penicilline wie Penicillin G oder V (Abb. 2).

Bis heute sind Penicillin und seine synthetischen Derivate die am häufigsten eingesetzten Antibiotika gegen bakterielle Infektionen. Die jährliche Weltproduktion liegt bei etwa 50.000 Tonnen, wobei China und Indien die führenden Produzenten sind. Im Juli 2020 gab Sandoz gemeinsam mit der österreichischen Bundesregierung bekannt, mehr als 100 Millionen Euro in die nachhaltige Antibiotika-Produktion am Tiroler Stand-



▲ **Abb. 1:** Industrielle Nutzung von *Penicillium*-Spezies in nachhaltigen und innovativen Prozessen der Lebensmittel-, Pharma- und chemischen Industrie. Gezeigt sind ausgewählte Anwendungsbeispiele.



▲ **Abb. 2:** Schematische Darstellung der Penicillin-Biosynthese, die drei enzymatische Schritte umfasst. Das Zwischenprodukt Isopenicillin N wird im Zytosol durch die Enzyme ACV-Synthetase und IPN-Synthetase gebildet. Der abschließende Schritt findet im Peroxisom statt und wird von der Isopenicillin-N-Acyl-Transferase katalysiert.

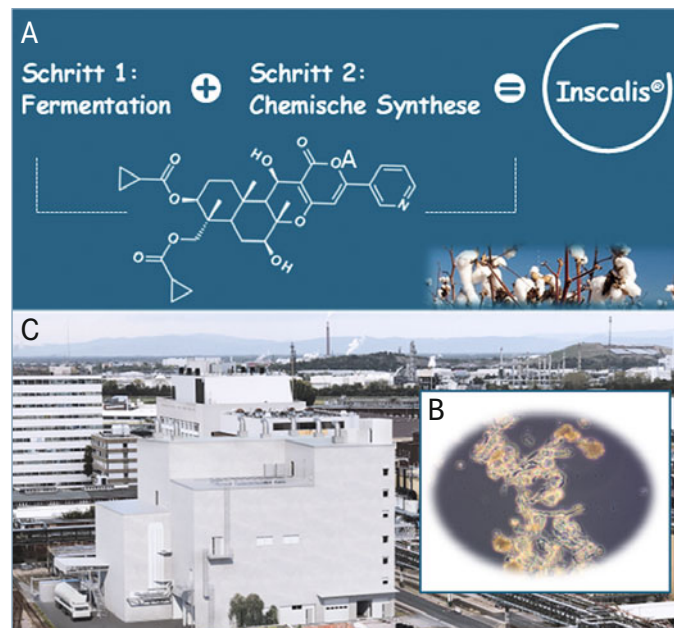
ort Kundl investieren zu wollen und diesen damit als einziges europäisches Zentrum für die Produktion oraler Antibiotika zu sichern.

Aufgrund der hohen industriellen Relevanz ist *P. chrysogenum* ein großartiges Beispiel fermentativer Prozessentwicklung. Der Pilz wird in großen Fermentern kultiviert, in denen optimierte Nährmedien, pH-Wert und Belüftung die Biomasse und Produktausbeute maximieren. Neben der intensiven Weiterentwicklung der Fermentation ist die Optimierung der Produktionsstämme ein zentrales Schlüsselement für industrielle Anwendungen.

Ursprünglich wurden leistungsfähige Stämme durch klassische Mutagenese erzeugt. Mit dem Einzug moderner Omics-Technologien und dem systematischen Vergleich verschiedener Stammlinien wurden drei molekulare Mechanismen identifiziert, die maßgeblich zur Produktivitätssteigerung beigetragen haben: (i) umfangreiche chromosomale Umlagerungen, (ii) Amplifikationen des Biosynthese-Genclusters sowie (iii) gezielte Punktmutationen, die konkurrierende Stoffwechselwege ausschalten und so den spezifischen Kohlenstofffluss in Richtung Produkt erhöhen [1]. Heutzutage ermöglichen moderne genetische Werkzeuge eine noch präzisere Optimierung von Produktionsstämmen. Ein Fokus liegt dabei auf der Identifizierung und Modifikation regulatorischer Faktoren. So konnte etwa mit dem Velvet-Komplex ein globaler Regulator des Sekundärmetabolismus identifiziert werden, der einen maßgeblichen Einfluss auf die Penicillin-Produktion ausübt [2, 3].

Aber die Gattung *Penicillium* ist mit über 354 Arten sehr viel mehr als nur *P. chrysogenum*. Und so ist es nicht verwunderlich, dass schon vor der Entdeckung des Penicillins biotechnologisch relevante Spezies identifiziert wurden.

Bereits 1893 beschrieb der Italiener Bartolomeo Gosio die Mycophenolsäure (MPA) aus *Penicillium brevicompactum* und isolierte sie erstes antibiotisch wirksames Produkt der Menschheitsgeschichte. MPA wird heute als Immunsuppressivum bei Transplantationen und Autoimmunerkrankungen eingesetzt, da sie gezielt die Vermehrung von Lymphozyten hemmt. Im Jahr 2023 belief sich das weltweite Marktvolumen auf etwa 1,5 Milliarden US-Dollar, mit einer prognostizierten jährlichen Wachstumsrate von rund 5 % bis 2030. Die industrielle MPA-Produktion erfolgt durch



◀ **Abb. 3:** Beispiel für die industriellen Nutzung von *Penicillium*. **A, B,** Gezeigt wird der zweistufige Herstellungsprozess des Insektizids Inscalis® mithilfe des Pilzes *P. coprobium* (mikroskopische Aufnahme in B). Dieses wird beispielsweise zum Schutz von Nutzpflanzen wie Baumwolle verwendet. **C,** 3D-Modell der Fermentationsanlage für Biotechnologie-basierte Pflanzenschutzprodukte am BASF-Standort Ludwigshafen (Fotos: BASF SE).

Fermentation von *P. brevicompactum*, wobei erst 2019 der vollständige Biosyntheseweg aufgeklärt wurde. Besonders bemerkenswert ist dabei die Aufteilung der Biosynthese vom Zytosol bis in die Peroxisomen. Diese Arbeitsteilung innerhalb verschiedener Bereiche (Kompartimente) der Zelle ermöglicht eine effiziente Substrat-Umwandlung und eröffnet neue Ansätze zur Optimierung industrieller Produktionsstämme [4]. Ein weiteres faszinierendes Detail ist zudem der Selbstschutzmechanismus: Im Biosynthese-Gencluster ist eine zweite Isoform des Enzyms Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase codiert, die nicht durch MPA gehemmt werden kann [5]. So schützt sich der Pilz vor der eigenen MPA und gewährleistet eine stabile Produktion. Ein schönes Beispiel, wie komplex und vielfältig die Anpassung der Pilze sein kann.

### Grüne Chemie: Metabolite für den Pflanzenschutz

Aber auch für die chemische Industrie sind *Penicillium*-Spezies wertvolle Produktionsorganismen. Ein Beispiel ist *Penicillium coprobium* als Produzent des Meroterpenoids Pyripyropen A, das eine starke insektizide Wirkung besitzt. Genomische Analysen zeigten, dass neun Enzyme, codiert auf einem etwa 27 kb großen Biosynthese-Gencluster, an der Bildung dieses Wirkstoffs beteiligt sind. Ausgehend von den Vorläufermolekülen Mevalonat und Nikotinsäure entsteht Pyripyropen A durch die Aktivität einer Polyketid-Synthase sowie weiterer modifizierender Enzyme [6].

Basierend auf diesen Erkenntnissen entwickelte BASF das Insektizid Inscalis®. Es wird über einen hybriden Prozess hergestellt, der die pilzliche Fermentation von Pyripyropen A mit einer anschließenden chemischen Synthese kombiniert (**Abb. 3**). Inscalis® wirkt spezifisch gegen Schadinsekten wie Blattläuse und Weiße Fliegen. Durch die kontinuierliche Optimierung der Produktionsstämme und der Fermentationsbedingungen wurde die Ausbeute auch hier signifikant gesteigert.

Angesichts dieses Potenzials zählt *P. coprobium* zu den Mikroorganismen, die künftig in einer neuen Fermentationsanlage der BASF am Standort Ludwigshafen eingesetzt werden sollen (**Abb. 3**). Für den Bau investierte BASF einen hohen zweistelligen Millionen-Euro-Betrag. Die Produktion von Inscalis® zeigt eindrucksvoll, wie Biotechnologie und chemische Expertise sich ergänzen, um innovative Lösungen für den Pflanzenschutz zu schaffen.

### Ein Pilz mit Geschmack

Neben der Produktion von Sekundärmetaboliten sind *Penicillium*-Arten auch aufgrund ihrer Fähigkeit zur Enzymproduktion von großem industriellem Interesse. Besonders wertvoll ist, dass sie Enzyme während der Fermentation direkt in das Kulturmedium abgeben. So wird beispielsweise *Penicillium citrinum* industriell zur Herstellung von Pektinasen und Cellulasen eingesetzt, die in der Lebensmittelindustrie zur Klärung von Fruchtsäften und in der Textilindustrie zur Vorbehandlung von Geweben verwendet werden.



▲ **Abb. 4:** Typischer Camembert- und Roquefort-Käse. Erst durch den Einsatz von *Penicillium camemberti* und *P. roqueforti* im Reifungsprozess erhalten sie ihr typisches Aussehen, Geschmack und Textur.

Die wohl bekannteste Anwendung von *Penicillium* in der Lebensmittelindustrie ist jedoch die Herstellung von Weich- und Blauschimmelkäse wie Camembert oder Roquefort (**Abb. 4**). Bereits im Mittelalter begannen Käser in einigen Regionen Frankreichs zu bemerken, dass Käse, der in bestimmten Höhlen reifte, einen besonderen Geschmack und Aussehen entwickelte. Diese Höhlen boten ideale Bedingungen für das Wachstum von *Penicillium*-Arten. Heute werden *Penicillium camemberti* und *Penicillium roqueforti* gezielt für die Produktion dieser Käsesorten eingesetzt. Die Sporen dieser Pilze werden im industriellen Maßstab hergestellt und dem Käse während der Reifung zugesetzt, wo sie auskeimen und wachsen.

Doch warum gerade diese Arten? Beide Pilze zeichnen sich durch besonders günstige Eigenschaften aus: *P. roqueforti* gehört zu den wenigen Pilzarten, die auch bei hohen CO<sub>2</sub>-Konzentrationen und Sauerstoffmangel wachsen können, also unter Bedingungen, wie sie bei der Käsureifung vorherrschen. Zudem keimen und wachsen beide Pilze selbst bei niedrigen Temperaturen bis zu 5 °C sehr gut. *P. roqueforti* produziert darüber hinaus Enzyme wie Proteasen und Lipasen, die Milchkeisein spalten und zur Bildung flüchtiger Verbindungen wie Methylketonen oder sekundären Alkoholen führen. Diese Stoffe verleihen dem Käse seinen charakteristischen Geschmack, das typische Aroma, die besondere Textur und schützen ihn vor unerwünschten Kontaminationen [7].

Zur Käseherstellung werden ausschließlich nicht genetisch modifizierte Stämme

eingesetzt, die von den zuständigen Behörden für die Verwendung in Lebensmitteln zugelassen sind. Diese Stämme wurden klassisch hinsichtlich einer erhöhten Sporenbildung und einer gleichmäßigen Pigmentierung selektiert. Obwohl *Penicillium*-Arten giftige Sekundärmetabolite wie Roquefortin C, Patulin oder PR-Toxin bilden können, belegen Studien, dass die Konzentration dieser Toxine während der Käseherstellung auf ein Minimum reduziert wird. Dadurch besteht keine Gefahr für die Lebensmittelsicherheit durch gesundheitsschädliche Mykotoxine.

Die vorgestellten Beispiele zeigen eindrucksvoll, dass *Penicillium* ein echtes Multitalent unter den Schimmelpilzen ist. Bis heute wurden in der Gattung mehr als 1.300 potenzielle Biosynthese-Cluster identifiziert, was das enorme Potenzial für die Entdeckung neuer Moleküle unterstreicht [8]. Damit bleibt *Penicillium* auch in Zukunft ein unverzichtbarer Bestandteil der industriellen Biotechnologie. Darüber hinaus zeigen aktuelle Forschungsergebnisse, dass *Penicillium*-Arten auch in der Bioremediation einsetzbar sind. Sie können beispielsweise Schwermetalle wie Cadmium, Zink oder Blei aus belasteten Böden binden. Außerdem gibt es Hinweise darauf, dass sie den Abbau von Xenobiotika effizient unterstützen. Kürzlich veröffentlichte Studien zeigen beispielsweise, dass *Penicillium citrinum* Wirkstoffe aus Blutdruckmedikamenten (Amlodipin und Lisinopril) wirksam abbaut und damit einen bedeutenden Beitrag zur Abwasserreinigung

leisten kann [9]. So bleibt die Erforschung der vielseitigen Gattung *Penicillium* weiterhin spannend und wird dazu beitragen, unsere Zukunft nachhaltig zu gestalten. ■

## Literatur

- [1] Fierro F, Vaca I, Castillo NI et al. (2022) *Penicillium chrysogenum*, a vintage model with a cutting-edge profile in biotechnology. *Microorganisms* 10: 573
- [2] Hoff B, Kamerewerd J, Sigl C et al. (2010) Two components of a velvet-like complex control hyphal morphogenesis, conidiophore development and penicillin biosynthesis in *Penicillium chrysogenum*. *Eukaryot Cell* 9: 1236–1250
- [3] Kopke K, Hoff B, Bloemendal S et al. (2013) Members of the *Penicillium chrysogenum* velvet complex play functionally opposing roles in the regulation of penicillin biosynthesis and conidiation. *Eukaryot Cell* 12: 299–310
- [4] Zhang W, Du L, Qu Z, Zhang X et al. (2019) Compartmentalized biosynthesis of mycophenolic acid. *Proc Natl Acad. Sci USA* 116: 13305–13310
- [5] Hansen BG, Genee HJ, Kaas CS et al. (2011) A new class of IMP dehydrogenase with a role in self-resistance of mycophenolic acid producing fungi. *BMC Microbiol* 11: 202–206
- [6] Itoh T, Tokunaga K, Matsuda Y et al. (2010) Reconstitution of a fungal meroterpenoid biosynthesis reveals the involvement of a novel family of terpene cyclases. *Nat Chem* 2: 858–864
- [7] Coton E, Coton M, Hymery N et al (2020) *Penicillium roqueforti*: an overview of its genetics, physiology, metabolism and biotechnological applications. *Fungal Biol Rev* 34: 59–73
- [8] Nielsen JC, Grijseels S, Prigent S et al. (2017) Global analysis of biosynthetic gene clusters reveals vast potential of secondary metabolite production in *Penicillium* species. *Nat Microbiol* 2: 17044
- [9] Augustine J, Abraham J (2025) Fungal biodegradation of amlodipine and lisinopril by *Penicillium citrinum*: Towards a sustainable approach to pharmaceutical wastewater treatment. *Curr Microbiol* 82: 348

## Korrespondenzadresse:

Dr. Birgit Hoff  
White Biotechnology Research  
BASF SE  
Carl-Bosch-Straße 38  
D-67056 Ludwigshafen  
birgit.hoff@basf.com

## AUTORINNEN UND AUTOREN



### Birgit Hoff

Biologiestudium an der Ruhr-Universität Bochum. 2004 Promotion am Lehrstuhl für Allgemeine und Molekulare Botanik der Ruhr-Universität Bochum, anschließend PostDoc und Projektleiterin im Christian-Doppler-Labor Fungal Biotechnology. 2010 Wechsel in die Forschung der Weißen Biotechnologie der BASF SE, Ludwigshafen, dort Senior Principal Scientist. 2021 VAAM-Innovationspreis.



### Ulrich Kück

1982–1983 PostDoc an der Harvard University, Cambridge, MA, USA. 1990–1991 Professor für Botanik an der Universität Frankfurt a. M. 1992 Professor für Allgemeine und Molekulare Botanik an der Ruhr-Universität Bochum und seit 2018 dort Seniorprofessor.