

Die Bedeutung der Pilze für die chemisch-pharmazeutische Industrie

Von Dr. rer. nat. Werner Zoberst, Hefeforschungsinstitut, Karlsruhe.

Jahrhundertlang hat der Mensch unbewußt die Lebenstätigkeit der Mikroben zur Sicherung seines Daseins auf dieser Erde benutzt; ebenso lang haben aber auch zahlreiche Vertreter dieser „Welt des Kleinen“ Krankheit, Siechtum und Tod über ihn gebracht. So blieb es den bahnbrechenden Arbeiten von Louis Pasteur und Robert Koch in der 2. Hälfte des 19. Jahrhunderts vorbehalten, die Grundlagen für die wissenschaftliche Erforschung dieser „doppelgesichtigen“ Organismen zu legen. Während die Bakteriologie bereits am Ende des vorigen Jahrhunderts über einen beachtlichen Schatz an experimentellem Tatsachenmaterial verfügte, war das für die Mykologie nicht der Fall. Wenn auch so bedeutende Forscher wie Persoon und Elias Fries den Versuch gewagt hatten, die verwirrende Fülle der in der Natur vorkommenden Pilze nach bestimmten Gesichtspunkten zu ordnen, so war es doch noch ein weiter Weg, bis es Brefeld nach unendlichen Mühen gelang, eine Reihe von Pilzen aus ihrer natürlichen Umgebung herauszulösen und sie auf einem künstlichen Nährboden zu züchten. Das war die Geburtsstunde der Pilzphysiologie, und seit jener Zeit haben Tausende von Forschern in allen Teilen der Welt daran gearbeitet, die Rätsel des Pilzstoffwechsels einer Lösung näher zu bringen.¹⁾

Dem deutschen Pflanzenphysiologen C. Wehmer²⁾ gebührt das Verdienst, in klassischen Arbeiten zu Ende des vergangenen Jahrhunderts nachgewiesen zu haben, daß verschiedene Schimmelpilze auf zuckerhaltigen Lösungen größere Mengen organischer Säuren wie Zitronensäure und Oxalsäure zu bilden vermögen. Diese Untersuchungen bildeten den Ausgangspunkt für die chemische Bearbeitung des Pilzstoffwechsels, wobei sich im Laufe der Jahrzehnte mehr und mehr herausgestellt hat, welch große Übereinstimmung zwischen den grundlegenden Lebenserscheinungen bei Mensch, Tier, höheren Pflanzen und der Welt der Mikroorganismen herrscht. Aus dieser Tatsache hat dann auch jeder Forschungszweig Nutzen gezogen, und ihr verdanken wir es mit, wenn wir heute in einem noch vor wenigen Jahrzehnten für unmöglich gehaltenen Ausmaß in der Lage sind, die synthetischen Fähigkeiten zahlreicher Pilze vernünftig und zum Wohle des Menschen auszunutzen.

Es ist allgemein bekannt, welch große Erfolge die organische Chemie in den letzten 80 Jahren durch die Synthese wertvoller Heilmittel, leuchtender Farbstoffe und vieler anderer lebenswichtiger Produkte errungen hat.³⁾ Dies darf aber nicht darüber hinwegtäuschen, daß der bewunderungswürdigen Kunst der Chemiker hinsichtlich der Synthesemöglichkeiten Grenzen gesetzt sind, abgesehen davon, daß die hierzu benötigten Rohstoffe wie Kohle, Naturgas, Mineralöl usw. einmal — wenn auch erst in ferner Zeit — erschöpft sein werden. Hinzu kommt, daß die Erdbevölkerung in einer stetigen Zunahme begriffen ist, während die in früheren Zeiten so gefürchteten Seuchen — von den Kriegen abgesehen — nicht mehr als „bevölkerungspolitisches Ventil“ auftreten. Allein diese Tatsachen würden genügen, um die große Bedeutung aufzuzeigen, die die moderne Biotechnik besitzt. Doch dafür spricht noch ein anderes. Pilze haben die Fähigkeit, billige organische Rohmaterialien, Mineralsalze und Stickstoffverbindungen in kompliziert gebaute organische Verbindungen überzuführen. Hierbei zeigt sich die Mannigfaltigkeit des Pilzstoffwechsels in der Bildung antibiotisch wirksamer Stoffe, lebenswichtiger Vitamine sowie von Fett- und Eiweißsubstanzen. Und kein Geringerer als Kluyver, Professor der Mikrobiologie in Delft, der Stadt, in der Leeuwenhoek 1672 die Welt der Mikroben

1) Siehe: J. W. Foster, *Chemical Activities of Fungi*, New York, 1949.

2) Siehe Literaturangaben in Tabelle 2.

3) P. Walden, *Geschichte der organischen Chemie seit 1880*. II. Bd., Julius Springer, Berlin, 1941.

4) A. J. Kluyver, *Microbial Metabolism and its Industrial Implications*, Chemistry and Industry 1952
136—145.

entdeckte, hat sich vor kurzem über die Zukunft der industriellen Mikrobiologie dahingehend geäußert, daß ihr einmal die Aufgabe zufalle, die Weltgetreideernten in nützliche Chemikalien zu verwandeln.⁴⁾ Viele Probleme werden noch zu lösen sein, deren Bewältigung die Zusammenarbeit von Chemikern, Mikrobiologen und Ingenieuren erfordert.

Um einen ersten Überblick über die Verschiedenartigkeit der von Pilzen und Bakterien gebildeten Stoffwechselprodukte zu geben, sind diese in Tabelle 1 und 2 zusammengestellt worden.

In folgendem sollen nun die mikrobiologischen, biochemischen und technologischen Grundlagen der Biosynthese betrachtet werden.

Tabelle 1
Durch Biosynthese gewonnene Stoffwechselprodukte von
Pilzen und Bakterien

| | |
|-----------------------|-------------------------|
| 1. Antibiotika: | 3. Vitamine: |
| Penicillin | Vitamin B ₂ |
| Streptomycin | Vitamin B ₁₂ |
| Terramycin | 4. Lösungsmittel: |
| Aureomycin u. a. m. | Aceton |
| 2. Organische Säuren: | Butylalkohol |
| Essigsäure | 2,3-Butylen-Glykol |
| Zitronensäure | Äthylalkohol |
| Glukonsäure | Glyzerin |
| Itakonsäure | 5. Fette, Eiweiße und |
| Milchsäure | Enzyme |

Tabelle 2
Stoffwechselprodukte verschiedener Pilze^{1), 2)}

| Stoffwechselprodukt | Gebildet von | Literatur |
|---------------------|---|--|
| Zitronensäure *) | <i>Asp. niger</i> *), <i>A. clavatus</i> , <i>M. piriformis</i> , <i>P. chrysogenum</i> , <i>P. citrinum</i> , <i>Ustilina vulg.</i> | 1. Wehmer, C., Bull. soc. chim. 9 , 728 (1893), C. r. Acad. sc. 117 , 332 (1893), Chem. Ztg. 21 , 1022 (1897); 2. Currie, J. N., J. biol. Chem. 31 , 15 (1917); 3. Bernhauer, K., Handb. d. Enzymol. II. Bd. 1093 (1940). |
| Fumarsäure *) | <i>Asp. fumaricus</i> , <i>P. griseo-fulv.</i> , <i>Rhizopus japonic.</i> *), <i>R. nigricans</i> , <i>R. oryzae</i> , <i>R. tritici</i> | 1. Ehrlich, F., Ber. 44 , 3737 (1911); 52 , 63 (1919); 2. Foster, J. W., and S. A. Waksman, J. Am. Chem. Soc. 61 , 127 (1939); J. Bact. 37 , 599 (1939); 3. Bernhauer, K., Handb. d. Enzymol. II. Bd. 1087 (1940). |
| Glukonsäure *) | <i>Asp. niger</i> *) <i>P. chrysogenum</i> | 1. Boutroux, L., C. r. Acad. sc. 91 , 236 (1880); 104 , 369 (1887); 2. Molliard, M., C. r. Acad. sc. 174 , 881 (1922); 3. Bernhauer, K., Biochem. Z. 153 , 517 (1924); 4. Williams, A. E., Mfg. Chemist 16 , 239 (1945). |
| Äpfelsäure | Verschiedene <i>Aspergillus</i> - und <i>Penicillium</i> -Arten | 1. Falck, R. und Beyma thoe Kingma, Ber. 57 , 915 (1924). |

1) Biosynthetisch gewonnene Verbindungen sowie die sie bildenden Mikroorganismen sind mit *) gekennzeichnet.

2) Die Literaturangaben sind geordnet nach: Entdeckung des Stoffwechselproduktes, wesentliche Arbeiten der Grundlagenforschung, Arbeiten zur großtechnischen Darstellung des Stoffwechselproduktes.

| Stoffwechselprodukt | Gebildet von | Literatur |
|---|---|--|
| Itakonsäure *) | <i>A. itaconicus</i> , <i>A. terreus</i> *) | 1. Kinoshita, K., J. Chem. Soc. Japan 50 , 583 (1929); Acta Phytochim. (Ja- pan) 5 , 271 (1931); 2. Calam, C. T., A. E. Oxford and H. Raistrick, Biochem. J. 33 , 1488 (1939); 3. Moyer, A. J., and R. D. Coghill, Arch. Biochem. 7 , 167 (1945). |
| Milchsäure | <i>Rhizopus</i> - und <i>Mucor</i> -Arten | 1. Eijkmann, C., Zbl. Bakt. I. Abt. 16 , 97 (1894); 2. Ward, G. E. und Mitarb., Ind. Engng. Chem. 30 , 1233 (1938). |
| Bernsteinsäure | Arten der Gattungen <i>Rhizopus</i> , <i>Mucor</i> , <i>Fusarium</i> , verschied. Basidiomyceten | 1. Ehrlich, F., Ber. 44 , 3737 (1911). |
| Oxalsäure | verschied. Asco- und Basidiomyceten | 1. de Bary, A., Bot. Ztg. 1886 , S. 400, 2. Wehmer, C., Ber. dtsh. bot. Ges. 9 ; 218 (1891). |
| Vitamin B ₂ *) (Riboflavin, Lakto- flavin) | <i>Eremothecium</i> <i>ashbyii</i> *), <i>Candida</i> -, <i>Torula</i> - und <i>Saccharomyces</i> -Arten | 1. Guilliermond, A., M. Fontaine et A. Raffy, C. r. Acad. sc. 201 , 1077 (1935); 2. Mirinamoff, A., et A. Raffy, C. r. Acad. sc. 206 , 1507 (1938); 3. Burkholder, E. R., Arch. Biochem. 3 , 121 (1943). |
| Vitamin B ₁₂ *) | <i>Streptomyces griseus</i> *), <i>Streptomyces oliva-</i> <i>ceus</i> *) (Bakterien) *) | 1. Rickes, E. L., Science 108 , 634 1948; 2. Hester, A. S., and G. E. Ward, Ind. Engng. Chem. 46 , 238 (1954). |

Mikrobiologische, biochemische und technologische Grundlagen der Biosynthese.

Soll die Fähigkeit eines Pilzes zur Synthese eines oder gar mehrerer wertvoller Stoffwechselprodukte in größerem Maßstabe ausgenutzt werden, so bedarf es in jedem einzelnen Falle der Lösung zahlreicher grundlegender Probleme, deren mehr oder minder erfolgreiche Bewältigung über die Wirtschaftlichkeit eines Verfahrens entscheidet.

Unter bewußtem Verzicht auf Einzelheiten ergibt sich folgendes Bild:

Bei jeder Biosynthese haben wir es mit 2 Problemkreisen zu tun, die in mannigfacher Weise miteinander verflochten sind:

1. mit der Auffindung, Auswahl und Züchtung eines die fragliche Verbindung bildenden Mikroorganismus und
2. mit einer Fülle von Faktoren, die die Bildung des Stoffwechselproduktes in förderlicher oder hemmender Weise beeinflussen. Dem zur Züchtung geeigneten Nährmedium kommt hierbei eine wesentliche Bedeutung zu.

Die für großtechnische Verfahren verwendbaren Mikroorganismen müssen folgende Bedingungen erfüllen:

- a) schnelles und reichliches Wachstum auf einem wirtschaftlich tragbaren Nährboden,
- b) gleichmäßige und gute Ausbeuten unter genau überprüfbareren Bedingungen,
- c) Widerstandsfähigkeit gegen größere Mengen des gewünschten Stoffwechselproduktes (z. B. Hefe gegen Äthylalkohol, Antibiotikabildner gegen das gebildete Antibiotikum, usw.).

Besondere Sorgfalt muß auf die Behandlung der Stammkulturen verwendet werden, da deren physiologischer Zustand die Eigenschaften des zum Impfen benutzten Materials stark beeinflußt. Nicht nur das Alter der Impfkulturen und die Impfmengen sind bei den einzelnen Verfahren verschieden, auch etwaige gesetzmäßige Beziehungen zwischen Organismenzahl, zeitlichem Ablauf der Synthese und der Endausbeute müssen in jedem Fall neu gesucht werden.

Darüber hinaus kann die Synthesefähigkeit noch durch Behandlung der Mikrobenkulturen mit physikalischen (ultraviolette und Röntgenstrahlen) und chemischen Mitteln (Lost usw.) gesteigert werden (Mutantenbildung). Untersucht man eine große Zahl von deren Nachkommen — meist mehrere tausend — so besteht die Möglichkeit, Kulturen aufzufinden, die die bestrahlte Ausgangskultur hinsichtlich der synthetischen Eigenschaften weit übertreffen.

Unter Punkt 2) ist schon darauf hingewiesen worden, daß dem Züchtungsmedium eine große Bedeutung zukommt. Es soll nicht nur gutes Wachstum, sondern auch große Ausbeuten ermöglichen. Erschwerend kommt hinzu, daß oftmals ein für das Wachstum geeignetes Medium nur eine begrenzte Bildung des fraglichen Stoffes zuläßt. Ebenso muß — bei gleichzeitiger Synthese mehrerer wichtiger Verbindungen — an die Beeinflussung der gegenseitigen Mengenverhältnisse dieser Produkte durch das Nährmedium gedacht werden.

Die Zusammensetzung der Nährmedien wird letztlich durch die spezifischen Eigenschaften des verwendeten Stammes bestimmt, während sich die Wahl der Energiequelle nach dem im Laufe des Prozesses anfallenden Hauptprodukt richtet. Dies tritt besonders deutlich in Erscheinung bei den Verfahren, bei denen dieses über verschiedene Zwischenstufen durch direkte Dissimilation der Kohlenhydrate gebildet wird.

Nach dem Vorherrschen einer bestimmten oder mehrerer chemisch verwandter Verbindungen können die für Biosynthesen brauchbaren Rohmaterialien in 2 Hauptgruppen eingeteilt werden:

- I. Diese Gruppe umfaßt hauptsächlich aus Kohlenhydraten bestehende Rohmaterialien. Hierher gehören: Melasse, Mais, Roggen, Weizen, Kartoffeln, Sulfitablauge, Holzzuckerwürzen.

Sie finden Verwendung bei der großtechnischen Synthese von Alkoholen, organischen Säuren (z. B. Zitronensäure) und bei der Herstellung von Backhefe (Melasse).

- II. Rohmaterialien, die sich überwiegend aus pflanzlichen und tierischen Eiweißen zusammensetzen wie Corn-steep liquor (Maisquellwasser), Casein, Pepton, Fleischextrakt, Fisch- und Sojabohnenmehl.

Diese Rohmaterialien sind von besonderer Bedeutung für die Produktion von Antibiotika und Vitaminen.

Rein synthetische Nährlösungen werden bis jetzt großtechnisch nicht verwendet, da die Ausbeuten zu niedrig sind. Es kann als sicher gelten, daß die Erweiterung unserer Kenntnisse hinsichtlich der Nähr- und Wirkstoffansprüche technisch wichtiger Mikroorganismen in dieser Richtung noch manche Verbesserung bringen wird, was besonders im Hinblick auf die heute noch großen Schwierigkeiten und Kosten bei der Rückgewinnung von Stoffwechselprodukten aus komplexen Nährmedien als wesentlicher Fortschritt gewertet werden dürfte.

Hinzu kommt, daß die meisten der in Gruppe I und II genannten Rohmaterialien nicht ohne weiteres als Nährstoffe für die Biosynthese verwendet werden können. Eine große Zahl der verschiedensten Verfahren wird dazu verwendet, schädliche Stoffe aus den komplexen Materialien zu entfernen. Dies muß aber mit großer Vorsicht geschehen, damit nicht auch wachstumsfördernde Substanzen dem Reinigungsprozeß zum Opfer fallen. Dies könnte schwerwiegende Folgen haben, da man heute weiß, daß Wachstums- und Synthesefähigkeit zahlreicher Pilze durch Vorhandensein oder Fehlen schon sehr geringer Mengen verschiedener Elemente (Spurenelemente) entscheidend beeinflusst werden. So kommt den Elementen Eisen, Kupfer, Zink, Mangan, Kobalt, Molybdän — um nur die wichtigsten zu nennen — für zahlreiche Biosynthesen eine große Bedeutung zu. In größeren Konzentrationen dagegen hemmen Eisen und Kupfer besonders die Zitronensäure- und Vitamin B₂-Bildung.

Auf der Suche nach Möglichkeiten, die Ausbeuten der einzelnen Biosynthesen zu erhöhen und optimal zu gestalten, hat man in den letzten Jahren insbesondere auf dem Gebiet der Antibiotikaproduktion die Entdeckung gemacht, daß sich die Zugabe bestimmter Teile des fertigen Moleküls (in der anglo-amerikanischen Literatur „precursors“ genannt) auf den Umfang der Synthese fördernd auswirkt.

Nachdem bisher hauptsächlich die mikrobiologischen und biochemischen Grundlagen der Biosynthese betrachtet wurden, soll nunmehr noch kurz die technologische Seite berührt werden. Die großen — meist aus nichtrostendem Stahl gefertigten — Gärbehälter (Fermenter) haben ein Fassungsvermögen von 20 — 80000 Liter; die Sterilisation der Nährlösungen geschieht durch Wärme, die der Zusatzgeräte mittels Dampf. Die großen Luftmengen, die stündlich möglichst homogen in den Nährlösungen verteilt werden müssen — bei der Penicillin-Produktion sind es etwa 600 — 800000 Liter — werden durch Filtration durch Watte, Glaswolle und Aktivkohle oder durch Behandeln mit Desinfektionsmitteln keimfrei gemacht. Besondere Apparaturen und Anlagen für die kontinuierliche Messung der Wasserstoffionenkonzentration sowie der Temperatur und deren Konstanthaltung mußten entwickelt und gebaut werden.

Unter Berücksichtigung all der bisher genannten Faktoren ist es heute möglich, die Verfahren so zu leiten, daß die Ausbeuten verschiedener Chargen höchstens 10—15% voneinander abweichen. Dies hängt damit zusammen, daß die Gründe für die als „biologische Variation“ bezeichneten Erscheinungen uns nur unzureichend bekannt sind. Die Verluste durch Verunreinigung werden durchschnittlich mit etwa 2% angegeben. Im Rahmen dieser Arbeit kann allerdings auf die dem Ausbeuteproblem zugrundeliegenden interessanten theoretischen und experimentellen Einzel Tatsachen nicht näher eingegangen werden.

Die Biosynthese wichtiger Verbindungen.

A) Antibiotika:

Die Tatsache, daß verschiedene Pilze Stoffe zu bilden vermögen, die die Erreger gefährlicher Krankheiten hemmen oder gar abtöten, bildete die Grundlage zur Entwicklung eines der wichtigsten und interessantesten Zweige der chemisch-pharmazeutischen Industrie, der Produktion von Antibiotika. In den letzten Jahren ist gerade über dieses Gebiet so vieles geschrieben worden, sodaß hier nur einige Grundtatsachen und Entwicklungslinien angedeutet werden sollen. Bereits 1877 hat Pasteur die gegenseitige Beeinflussung von Bakterien beobachtet und Vuillemin hat 1889 das Wort „antibiotisch“ für solche Verhältnisse geprägt. 7 Jahre später wurde von Gosio 1896 das erste Antibiotikum aus einem Schimmelpilz isoliert. Spätere Untersuchungen haben ergeben, daß es sich um die sog. Mykophenolsäure gehandelt hat⁵⁾.

5) Siehe: H. Raistrick, A Region of Biosynthesis (Bakerian Lecture), Proc. Royal Soc. Series B **136**, 481 — 508 (1950).

Es ist höchst selten, daß sich die erste klinisch erprobte Substanz einer neuen Verbindungsklasse so hervorragend bewährt, wie dies bei dem von *Pen. notatum* od. *chrysogenum* gebildeten Penicillin der Fall war. Als wesentliche Bereicherung der therapeutischen Möglichkeiten muß auch das 1944 von Waksman und Mitarb. aus *Streptomyces griseus* isolierte Streptomycin betrachtet werden, da es auf den Erreger der menschlichen Tuberkulose hemmend einwirkt. Neben diese beiden allgemein bekannten Antibiotika sind in den letzten Jahren eine große Zahl anderer getreten, von denen die wichtigsten in Tabelle 3 aufgeführt sind.

Tabelle 3
Therapeutisch wichtige Antibiotika
(außer Penicillin und Streptomycin)

| Antibiotikum | Gebildet von | Entdecker |
|---|----------------------------------|--|
| Aureomycin (Chlortetracyclin) | <i>Streptomyces aureofaciens</i> | Duggar, B. M. et al, Ann. N. Y. Acad. Sci. 51 , 177 (1948); |
| Terramycin (Oxytetracyclin) | <i>Streptomyces rimosus</i> | Finlay, A. C. et al, Science 111 , 85 (1950); |
| Chloramphenicol*) (Chloromycetin)**) | <i>Streptomyces venezuelae</i> | Ehrlich, J. et al, Science 106 , 417 (1947); |
| Erythromycin | <i>Streptomyces erythreus</i> | McGuire et al, Antibiotics and Chemotherapy 2 , 281 (1952); |
| Actinomycine ***) | <i>Streptomyces spp.</i> | Brockmann, H., Angew. Chem. 66 , 1 (1954). |

In Tabelle 4 sind Zahlenangaben über die Größe der Antibiotikaproduktion in den USA zusammengestellt. Sie zeigen deutlich, welche Bedeutung diesem jüngsten Zweig der pharmazeutischen Industrie heute zukommt.

Tabelle 4
Antibiotikaproduktion in USA

| 1951 | |
|--|-----------------|
| Gesamtproduktion für therapeutische Zwecke | 1 286 000 Pfund |
| Davon entfallen auf: | |
| a) Penicillin | 625 000 „ |
| b) Streptomycin | 354 000 „ |
| c) alle anderen Antibiotika | 307 000 „ |
| Für tierische Ernährung (Futterzwecke) | 236 000 „ |
| 1952 | |
| Aureomycin } | 550 000 „ |
| Terramycin } | |
| Chloromycetin } | |

*) wird jetzt fast ausschließlich synthetisch hergestellt.

***) Handelsname der Parke, Davis und Co., USA.

****) Substanzen möglicherweise von Wert für die Chemotherapie der Geschwulstkrankheiten.

Interessant erscheint, in diesem Zusammenhang auf seit dem Jahre 1946 gemachte Beobachtungen hinzuweisen, die zeigen, daß bestimmte, der tierischen Nahrung zuge-setzte Antibiotikamengen das Wachstum förderlich beeinflussen⁶⁾. Wenn auch die end-gültige Entscheidung über die Bedeutung der Antibiotika für die Tierernährung noch aussteht, so hat sich der Streit der Meinungen letztlich doch nur um 2 große Problem-kreise gruppiert. So ist noch ungeklärt, ob die Wirkung der Antibiotika in einem erhöhten Futtermittelverzehr oder in einer besseren Futterausnutzung zu suchen ist. Wesentlich ist, daß die bei der sich immer mehr ausweitenden Antibiotikaproduktion anfallenden antibiotikahaltigen Rückstände (Pilzmycelien, Nährlösungen) eine wirtschaftlich erfreuliche Verwendung finden.

Wer sich mit der Antibiotikabildung durch Pilze befaßt, ist erstaunt über die Tatsache, daß bis zur Stunde keines der bisher aus Basidiomyceten gewonnenen Antibiotika klinische Verwendung gefunden hat.

Da es sich bei der Antibiotikabildung durch Basidiomyceten um ein Gebiet handelt, das in der Zukunft erheblich an Bedeutung gewinnen dürfte, seien in folgendem aus der weit verstreuten Literatur diejenigen Antibiotika zusammengestellt, die bis jetzt in kristal-liner oder möglichst reiner Form erhalten wurden (siehe Tabelle 5). Bezüglich der Besonderheiten der Antibiotikabildung durch Basidiomyceten sei auf die jüngste Arbeit von S. R. Bose (Arch. Mikrobiol. 18, 349 — 55 (1953) verwiesen.

Tabelle 5

Von Basidiomyceten gebildete Antibiotika, die kristallin oder
in reiner Form erhalten wurden.¹⁾

| Name des Antibiotikums | Gebildet von | Name des Antibiotikums | Gebildet von |
|---------------------------|---|--------------------------------------|---|
| Clitocybin | <i>Clitocybe candida</i> (<i>gigantea</i>) | Thermophilin | <i>Lenzites thermophilus</i> |
| Polyporin | <i>Polystictus sanguineus</i> | Grifolin | <i>Grifola confluens</i> |
| Biformin Biforminsäure | <i>Polyporus biformis</i> | Agrocybin | <i>Agrocybe dura</i> |
| Hirsutinsäure | <i>Stereum hirsutum</i> | Nemotin Nemotinsäure Nemotin A | <i>Poria tenuis</i> <i>Poria corticola</i> |
| Pleurotin | <i>Pleurotus griseus</i> | Quadrifidin | <i>Coprinus quadrifidus</i> |
| Inolomin | <i>Inoloma traganum</i> | Ustilagsäure | <i>Ustilago zeae</i> |
| Illudin-M Illudin-S | <i>Clitocybe illudens</i> | Polyporensäure C Ungulinsäure | <i>Polyporus benzoimus</i> |

B) Vitamine:

Neben der Antibiotikaproduktion kommt auch der Biosynthese zweier Vitamine (Vita-mine B₂ und B₁₂) eine wirtschaftliche Bedeutung zu (siehe Tabelle 2). Wie wir heute wissen, sind die Vitamine für die Gesunderhaltung des menschlichen und tierischen Kör-pers mit ausschlaggebend. Schon seit über 10 Jahren beschäftigt man sich mit der tech-nischen Synthese von Vitamin B₂ mittels *Eremothecium ashbyii*, während die Biosynthese von Vitamin B₁₂ wesentlich jüngeren Datums ist. Vitamin B₂ wird heute in Mengen von

6) Siehe: Annu. Rev. Biochem. 22, 481—82 (1953).

1) Die Zusammenstellung erhebt keinerlei Anspruch auf Vollständigkeit.

1,0 — 1,5 mg/ccm Kulturlösung erhalten, für Vitamin B₁₂ schwanken die in der Literatur angegebenen Mengen (bis zu 3 mg/Liter) wegen der komplexen Natur dieses Faktors und der verschiedenartigen Herstellungsverfahren. Allgemein bekannt dürfte sein, wie groß die Erfolge bei der Bekämpfung der bösartigen Blutarmut (perniciöse Anämie) durch Vitamin B₁₂ sind. Überraschenderweise wurde das 1948 von 2 Arbeitsgruppen in England und Amerika unabhängig voneinander aus Leber isolierte Vitamin B₁₂ später in der Kulturlöslichkeit des Streptomycinbildners *Streptomyces griseus* gefunden. Nachdem sich noch im gleichen Jahre die Verwandtschaft dieses Vitamins mit dem lange gesuchten „animal protein“-Faktor erwiesen hatte, nahm dessen Bedeutung für die Tierernährung von Jahr zu Jahr zu. Im Augenblick sind Versuche im Gange, die die Auffindung eines Mikroorganismus zum Ziele haben, der gleichzeitig Vitamin B₁₂ und ein für die tierische Ernährung besonders zuträgliches Antibiotikum bildet. Produktionszahlen der beiden Vitamine sind in Tabelle 6 angegeben.

Tabelle 6

Vitamin-Produktion in USA

| 1. Vitamin B ₂ (synthetisch und biotechnisch) (Riboflavin, Laktoflavin) | | 2. Vitamin B ₁₂ * | |
|---|---------------|------------------------------|----------|
| | | 1951 | 84 Pfund |
| | | 1952 | 94 „ |
| 1949 | 160 000 Pfund | | |
| 1950 | 199 000 „ | | |
| 1951 | 245 000 „ | | |

C) Organische Säuren: (siehe Tabellen 2 und 7)

Die biotechnische Herstellung organischer Säuren gründet sich auf die Eigenschaft vieler Pilze, kohlenhydrathaltige Substrate in spezifischer Weise oxydativ zu verändern („oxydative Gärungen“) und die dabei auftretenden Säuren in großer Menge entweder in der Nährlösung oder im Mycel anzuhäufen⁷⁾. In der Einleitung ist schon darauf hingewiesen worden, daß Wehmer als Erster die Säurebildung durch Pilze entdeckt und grundlegend erforscht hat. Obwohl gerade auf diesem Gebiete außerordentlich intensiv gearbeitet wurde, sind noch viele Fragen — besonders hinsichtlich der Bildungswege — dieser interessanten und wirtschaftlich wichtigen Verbindungen ungeklärt. Während die Zitronensäure hauptsächlich in der Pharmazie, der Lebensmitteltechnologie sowie verschiedener anderer Industriezweige eine ausgedehnte Verwendung findet, werden in steigendem Maße Polymerisate aus durch Biosynthese gewonnener Itakonsäure verwendet, da sie ausgezeichnete mechanische, elektrische und chemische Eigenschaften haben.

Tabelle 7

Produktion organischer Säuren in USA

| 1. Essigsäure (für Essig) | | 3. Zitronensäure | |
|---------------------------|------------------|------------------|-----------------------|
| 1949, 1950, 1951 je | 20 000 000 Pfund | 1952 | über 50 000 000 Pfund |
| 1952 | 23 500 000 „ | | |
| 2. Milchsäure | | 4. Glukonsäure | |
| 1948, 1949, 1950 . | 5 000 000 Pfund | 1952 | 3 000 000 Pfund |
| 1951 | 5 290 000 „ | | |

*) Im Hinblick auf die große physiologische Wirkung selbst geringster Vitaminmengen stellen diese Zahlen bereits eine beachtliche Produktionskapazität dar.

7) K. Bernhauer, Die oxydativen Gärungen. Julius Springer, Berlin 1932.

D) Biologische Eiweiß- und Fettsynthese.

Am Schluß dieses kurzen Streifzuges durch die Vielfalt der wirtschaftlich genutzten Synthesefähigkeiten von Pilzen soll noch auf Möglichkeiten hingewiesen werden, deren zu hohe Kosten im Augenblick noch eine großtechnische Auswertung verbieten: die biologische Eiweiß- und Fettsynthese. Wenn man bedenkt, daß die Weltbevölkerung (siehe Tabelle 8) in unverhältnismäßig raschem Anstieg begriffen ist, die Rohstoffmengen aber begrenzt sind und der moderne Krieg wichtige Nährstoffe in erschreckendem Ausmaß und in kürzester Zeit knapp werden läßt, so erscheint es lohnenswert, sich mit etwaigen Ausweichmöglichkeiten zu beschäftigen. Hinzu kommt, daß Pilze die Fähigkeit haben, landwirtschaftliche Produkte der verschiedensten Art in ungefähr 10 Mal soviel Eiweiß umzuwandeln wie Tiere. Trotz dieser äußerst günstigen Tatsachen darf aber nicht vergessen werden, daß Markt- und Verteilungsprobleme, Höhe der Industrialisierung des betreffenden Landes sowie mannigfache psychologische Gründe schwerwiegende Einschränkungen darstellen. So waren auch schon während des ersten Weltkrieges von deutschen Forschern Hefen und hefeähnliche Pilze zur biologischen Eiweiß- und Fettsynthese im technischen Maßstabe verwendet worden; später kam die Produktion dann wegen Unrentabilität bald zum Erliegen.

Tabelle 8

Entwicklung der Weltbevölkerung*)

| | | | Europa | Asien | Afrika |
|----------------------|-------------|--------------|--------|-------|--------|
| 8000 v. Chr. | 20—30 Mill. | | | | |
| 400 v. Chr. | 200—300 „ | | | | |
| 1650 | 540 „ | 1650 | 100 | 330 | 100 |
| 1750 | 730 „ | 1750 | 140 | 479 | 95 |
| 1850 | 1160 „ | 1850 | 266 | 749 | 95 |
| 1900 | 2350 „ | 1900 | 401 | 937 | 120 |
| 1950 | | 1950 | 580 | 1280 | 182 |

Der Anfall größerer Mengen an Holzzuckerwürzen, Sulfitablaugen sowie noch vieler anderer komplexer organischer, zur Züchtung von Mikroorganismen geeigneter Nährsubstrate hat besonders in Deutschland kurz vor dem 2. Weltkrieg zu einer erneuten Beschäftigung mit diesem Problem geführt (siehe Fink und Mitarbeiter, 1937; Literaturangabe in Tabelle 10).

Aus der Fülle der Arbeiten, die sich mit der biochemisch so interessanten Frage der Eiweiß- und Fettsynthese durch Mikroorganismen beschäftigen, sollen kurz einige allgemeine Gesichtspunkte hervorgehoben werden.⁸⁾ Gerade hier läßt sich zeigen, welche große Bedeutung dem Nährmedium hinsichtlich der Endprodukte der Biosynthese zukommt. So entscheidet z. B. das Verhältnis der Kohlenstoff- und Stickstoffmengen darüber, ob der betreffende Organismus bevorzugt Eiweiß oder Fett bildet. Sind Kohlenhydrate in großer Menge vorhanden, Stickstoff- und Schwefelverbindungen dagegen im Minimum, so wird hauptsächlich Fett in den Zellen angereichert, im umgekehrten Falle aber Eiweißsubstanzen. Nach all dem bisher Gesagten versteht es sich wohl von selbst, daß auch die Zusammensetzung der gebildeten Eiweiße und Fette vom Nährsubstrat her in weiten Grenzen beeinflußt werden kann. Dies ist praktisch wichtig im Hinblick auf die Frage der gesundheitlichen Unbedenklichkeit der Verwendung dieser von Mikroorganismen gebildeten Nährstoffe. Sicherlich wird es in naher Zukunft gelingen, die hier auftretenden ernährungsphysiologischen Probleme zufriedenstellend zu lösen.

Einige interessante Zahlenangaben über den Umfang der Eiweiß- und Fettsynthese durch Pilze sind in den Tabellen 9 und 10 zusammengefaßt.

*) aus: F. Le Gros Clark, *Chemistry and Industry* 1953, S. 98—101.

8) Siehe: F. S. Thatcher, *Foods and Feeds from Fungi*. *Annu. Rev. Microbiol.* 8, 449—472 (1954). Diese ausgezeichnete Zusammenfassung enthält die wichtigsten Arbeiten auf diesem Gebiete.

In diesem Zusammenhang sei noch darauf hingewiesen, daß in jüngster Zeit in den USA erfolgversprechende Versuche unternommen wurden, den Champignon (*Psalliota camp.*) in Submerskultur zu züchten. Dabei finden Sulfitablauge, Abfälle der Konservenindustrie, Erdnußmehl, Torf und andere komplexe Materialien als Nährsubstrate Verwendung.

Tabelle 9
Eiweißbildung von *Torulopsis utilis*
auf verschiedenen Rohmaterialien

| Rohmaterial | % Eiweiß | % Ausbeute | Belegstelle |
|---------------|-----------|------------|---|
| Rübenmelasse | 43,7—60,0 | 53,5—65,3* | Agarwal, P. N. et al., Arch. Biochem. 14 , 105 (1947) |
| Sulfitablauge | 51,0—52,7 | 29,6—39,2 | Harris, E. E. et al., Ind. Engng. Chem. 40 , 1220 (1948) |
| Holzzucker | 46,0—56,0 | 39,0—50,0* | — |

Tabelle 10
Fettbildung verschiedener Pilze in Abhängigkeit
vom Züchtungsmedium ^{1), 2)}

| Organismus | Medium | % Fett (bezogen auf Trockensubstanz) | Fettkoeffizient ³⁾ |
|-----------------------------|---|--|--|
| <i>Endomyces vernalis</i> | Melasse, Sulfit- ablauge, Holzzucker | 45 | 10—12 |
| <i>Rhodotorula gracilis</i> | Invertzucker, Zuckerrohrmelasse | 50—60 20,9—52,5 | 16—18 ⁴⁾ 16—18 ⁴⁾ |
| <i>Torulopsis lipofera</i> | Glukose | 50—63 | — |

Nach neueren Mitteilungen soll es möglich sein, in einem 12000 Gallonen*)-Fermenter jährlich 1 Million Pfund Pilzmyzel (bezogen auf 25% Trockensubstanz) zu erzeugen. Wenn man bedenkt, wieviele sonst dem Verderb anheimfallende Materialien durch die synthetischen Fähigkeiten dieses Pilzes in vollwertige Nährstoffe verwandelt werden, so ist unschwer einzusehen, welche Möglichkeiten auf diesem Gebiete noch für die Arbeit in der Zukunft liegen. Hinzu kommt, daß auch an der technischen Auswertbarkeit der Eiweiß- und Fettsynthese durch Grünalgen und Bakterien eifrig gearbeitet wird.⁹⁾

Zweck der vorliegenden Arbeit sollte es sein, die Ergebnisse und Probleme der modernen Biotechnik in großen Zügen darzustellen. Nehmen wir noch die Gesamtheit der groß-technischen Verfahren hinzu, bei denen bestimmte Bakterienarten verwendet werden, so ergibt sich ein eindrucksvolles Bild von der Vielfalt der mikrobiellen Lebensvorgänge und den Leistungen dieser kleinen, dem unbewaffneten Auge teils unsichtbaren Organismen. Wenn wir auch heute erst am Anfang eines immer mehr an Bedeutung gewinnenden Gebietes stehen, so kann das bisher Erreichte doch mit Berechtigung als stolze Bilanz eines halben Jahrhunderts mikrobiologischer und biochemischer Forschung angesehen werden. Darin liegt aber auch die Hoffnung auf die Bewältigung der Aufgaben der Zukunft.

*) Berechnet auf Gesamtzucker.

1) Fink, H., H.Haehn und W. Hoerburger, Chem. Ztg. **61**, 689, 723, 744 (1937);

2) Bernhauer, K., Ergeb. Enzymforsch. **9**, 297 (1943); Kleinzeller, A., Adv. in Enzymology **8**, 299 (1948); Hesse, A., Adv. in Enzymology **9**, 653 (1949);

3) Fettkoeffizient = die aus 100 g verarbeiteter Kohlenstoffquelle gebildete Fettmenge (A. Rippel, Arch. Mikrobiol. **11**, 271—284 (1940);

4) S. C. Prescott and C. G. Dunn, Industrial Microbiology, 2. Auflage, New York, 1949.

*) 1 Gallone (amerik.) = 3,78 Liter.

9) Ind. Engng. Chem. **45**, 1949—50 (1953); **46**, 1814—16 (1954).

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Zeitschrift für Pilzkunde](#)

Jahr/Year: 1955

Band/Volume: [21_18_1955](#)

Autor(en)/Author(s): Zoberst Werner

Artikel/Article: [Die Bedeutung der Pilze für die chemisch-pharmazeutische Industrie
6-15](#)