

Mikrobe des Jahres 2025

Corynebacterium glutamicum: vom Umami-Geschmack zur Bioökonomie

MICHAEL BOTT¹, VOLKER F. WENDISCH²

¹ IBG-1: BIOTECHNOLOGIE, INSTITUT FÜR BIO- UND GEOWISSENSCHAFTEN, FORSCHUNGSZENTRUM JÜLICH

² LEHRSTUHL FÜR GENETIK DER PROKARYONTEN UND CEBITEC, UNIVERSITÄT BIELEFELD

***Corynebacterium glutamicum* was isolated in 1956 in Japan because of its remarkable property to secrete large quantities of L-glutamate under specific conditions. This was the start of industrial fermentative amino acid production and of intensive research on this actinobacterium, by which it became a model organism in microbial biotechnology. Nowadays, the spectrum of products that are synthesized with *Corynebacterium glutamicum* from renewable carbon sources goes far beyond amino acids and includes, e. g., organic acids, amines, isoprenoids, or proteins.**

DOI: 10.1007/s12268-025-2366-3

© The Author(s) 2025

■ Ein herzhafter Geschmack, „umami“ genannt, war der Auslöser für die Isolierung der Mikrobe des Jahres 2025: 1956 suchten zwei japanische Forscher gezielt Bakterien,

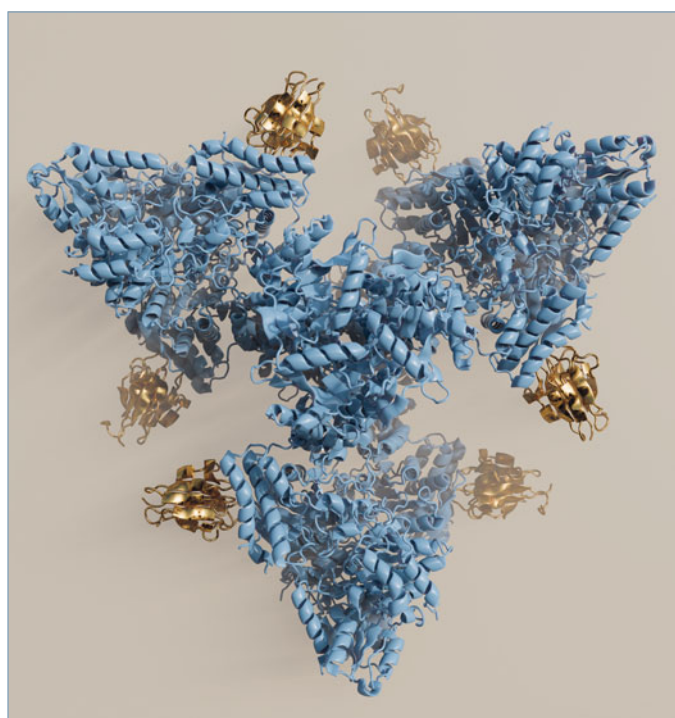
die einen derartigen Geschmack produzieren. Schon 1908 hatte Kikunae Ikeda entdeckt, dass Natriumglutamat diesen herzhaften Geschmack auslöst. Ähnlich wie bei den

Geschmacksrichtungen süß, sauer, salzig und bitter gibt es für umami spezifische Rezeptoren auf Sinneszellen der Zunge. Er ist natürlicherweise in reifen Tomaten, Parmesan und Schinken enthalten. Seit seiner Entdeckung in der Braunalge Kombu wird Natriumglutamat als Würzmittel eingesetzt – vor allem in der asiatischen Küche und in Fertigprodukten. Shigezo Udaka und Shukuo Kinoshita von der Firma Kyowa Hakko Kyogo isolierten im Rahmen eines Screening-Programms nach Glutamat-ausscheidenden Bakterien *Corynebacterium glutamicum* [1]. Damit begann die industrielle Produktion von Natriumglutamat durch Mikroorganismen, die heute bei über 3,5 Millionen Tonnen pro Jahr liegt. Das entspricht einem Güterzug mit etwa 50.000 Waggons und einer Länge von rund 850 km – durchgängig von München bis Kiel.

Seit Mitte der 1980er-Jahre wandten sich auch viele akademische Arbeitsgruppen und Firmen in Deutschland der Erforschung von *Corynebacterium glutamicum* zu. Heute ist es einer der bestuntersuchten Modellorganismen der industriellen Biotechnologie, der sich aufgrund seiner Robustheit, genetischen Zugänglichkeit und Ungefährlichkeit für vielfältige Anwendungen bewährt und zu vielen spannenden Entdeckungen geführt hat.

Glutamat für unser Essen, Lysin für die Tierernährung

Bereits der Wildtyp von *Corynebacterium glutamicum* scheidet unter bestimmten Bedingungen wie Biotin-Mangel oder Zugabe von Detergenzien Glutamat aus. Die genaue Ursache ist noch nicht vollständig geklärt, jedoch wurden relevante Proteine identifiziert. Eines davon ist der Glutamatexporter MscCG, ein mechanosensitiver Kanal mit einer großen C-terminalen Region, der vermutlich unter induzierenden Bedingungen öffnet und Glutamat aus der Zelle freisetzt [2]. Ein weiteres wichtiges Protein, OdhI, hemmt die Aktivität der 2-Oxoglutarat-Dehydrogenase (ODH) durch Bindung an die OdhA-Untereinheit (Abb. 1), wodurch die Bildung von Gluta-



◀ **Abb. 1:** Struktur des OdhA-OdhI-Komplexes aus *Corynebacterium glutamicum*, gelöst durch Einzelpartikel-Kryo-Elektronenmikroskopie mit einer Auflösung von 2,3 Å [14]. Die Bindung der OdhI-Proteine (gold) hemmt die Aktivität der 2-Oxoglutarat-Dehydrogenase (blau), was zu einer erhöhten Glutamat-Bildung aus 2-Oxoglutarat führt. Design der Abbildung durch Luminous Lab.

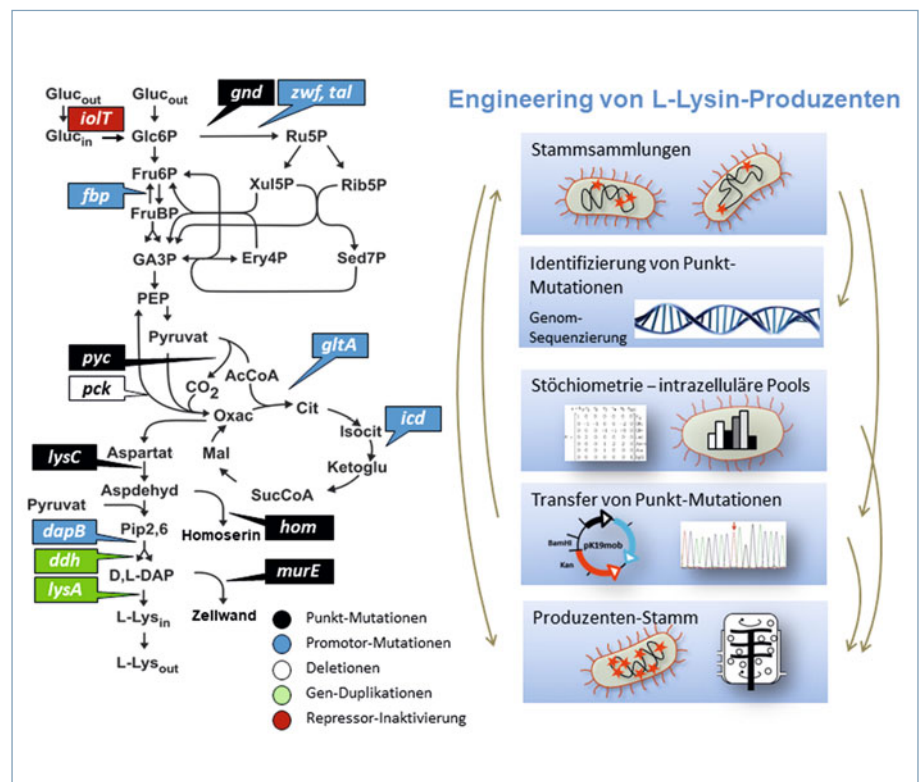
mat aus 2-Oxoglutarat verstärkt wird [3]. Fehlt OdhI, ist die Glutamat-Überproduktion drastisch reduziert. Neben der ungewöhnlichen Aktivitätskontrolle weist die ODH noch weitere Besonderheiten auf: Sie bildet einen hybriden Komplex mit der Pyruvat-Dehydrogenase, der an den Zellpolen lokalisiert ist, möglicherweise aufgrund von Nukleoid-Exklusion [4].

Das zweite Hauptprodukt, das mit *Corynebacterium glutamicum* im Millionentonnen-Maßstab hergestellt wird, ist L-Lysin, eine essenzielle Aminosäure für Tiere und Menschen. Lysin wird hauptsächlich als Futtermittelzusatz verwendet und verbessert die Effizienz der Futtermittelverwertung, was wirtschaftliche und ökologische Vorteile bietet. Die Entwicklung effizienter Lysin-Produktionsstämme von *Corynebacterium glutamicum*, die Titer von über 200 g/l erreichen, ist ein Paradebeispiel für Fortschritte in der mikrobiellen Stammoptimierung (Abb. 2). Da *Corynebacterium glutamicum* frei von Endotoxinen ist, kann die gesamte Fermentationsbrühe mit den Bakterien getrocknet und als Granulat verfüttert werden [5].

Optimierte Stämme und Gene

Die *Corynebacterium glutamicum*-Forschung hat neue Technologien rasch aufgenommen und vorangetrieben. Die frühzeitige Verwendung von Isotopenmarkierungen mit Kernspinresonanzspektroskopie (NMR) und später Massenspektrometrie erlaubte eine detaillierte Quantifizierung der Kohlenstoffflüsse. Die Genomsequenzierung ermöglichte 2003 zusammen mit bereits etablierten gentechnischen Methoden eine neue Ära der funktionellen Genomforschung durch die Analyse von Transkriptom, Proteom und Metabolom. Damit konnte das Verständnis der Stoffwechsel- und Regulationsnetzwerke wesentlich erweitert werden.

Reduktion des Wildtyp-Genoms um 13,4 % schuf einen C1*-Chassis-Stamm, der genauso schnell auf Minimalmedien mit Glukose wächst wie der Wildtyp und für neue Produktwege geeignet ist [6]. CRISPRi ermöglichte die Analyse essenzieller, nicht deletierbarer Gene. Eine genomumfassende CRISPRi-Bibliothek wurde für die Entwicklung eines Prolin-Produzenten eingesetzt [9]. Genetisch codierte Biosensoren – wie der Transkriptionsfaktor LysG für Lysin und Arginin – können intrazelluläre Metabolit-Konzentrationen in ein Fluoreszenzsignal konvertieren. Sie ermöglichen FACS-basiertes Hochdurchsatz-



▲ **Abb. 2:** Schritte in der Entwicklung von Lysin-Produktionsstämmen von *Corynebacterium glutamicum*. Links ist der Zentralstoffwechsel ausgehend von Glukose sowie der Biosyntheseweg zu Lysin vereinfacht dargestellt. Um aus dem Wildtyp, der kein Lysin überproduziert, einen effizienten Produktionsstamm zu machen, wird eine Vielzahl von Genen gezielt verändert (siehe Farbcode). Die Konsequenzen dieser genetischen Modifikationen sind auf der rechten Seite gelistet. Verändert aus [16].

Screening von Einzelzellen und die Identifizierung neuer produktionssteigernder Mutationen selbst in essenziellen Genen [7]. Synthetische mikrobielle Konsortien mit *Corynebacterium glutamicum*, wie solche mit *Escherichia coli* oder *Pseudomonas putida* (Abb. 3), ermöglichen neue Produktionswege, z. B. für γ -glutamylierte Amine

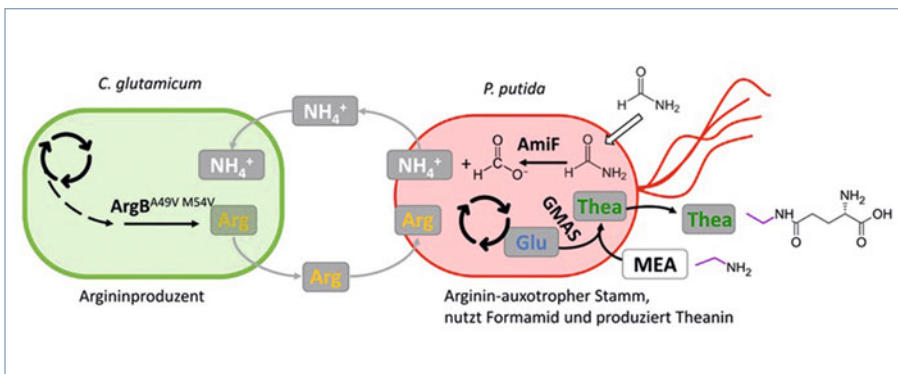
wie das Theanin, einer Komponente des grünen Tees.

Alternative Kohlenstoffquellen und neue Produkte

Glukose, Fruktose und Saccharose sind übliche Kohlenstoffquellen für die industrielle Aminosäureproduktion, aber auch wichtige

Hier steht
eine Anzeige.

 Springer



▲ **Abb. 3:** Mutualistisches Konsortium zwischen einem Arginin-überproduzierendem *Corynebacterium glutamicum*-Stamm und einem Arginin-uxotrophen *Pseudomonas putida*-Stamm. Letzterer stellt mithilfe des Enzyms Formamidase (AmiF) Ammoniak aus Formamid her und damit die Stickstoffquelle für beide Stämme. Mithilfe der γ -Glutamyl-Methylamid synthetase (GMAS) produziert der Stamm aus Glutamat und Monoethylamin (MEA), das dem Medium zugesetzt wird, die nicht proteinogene Aminosäure Theanin (Thea), eine Komponente von grünem Tee (verändert nach [17]).

Lebensmittel. Um diese Konkurrenz zu vermeiden, haben Arbeitsgruppen aus Deutschland und der ganzen Welt *Corynebacterium glutamicum* genetisch so verändert, dass es alternative Kohlenstoffquellen wie Glycerin aus der Biodieselproduktion, Xylose und Arabinose aus pflanzlichen Zellwänden oder N-Acetylglucosamin aus Chitin verwerten kann. Ein Beispiel ist die Nutzung von Orangenschalen-Hydrolysat, wobei genetische

Anpassungen notwendig waren, um wachstumshemmende Stoffe in diesem komplexen Substrat zu umgehen [8]. Im Fall von „grünem“ Methanol führten der Transfer von Stoffwechselwegen zusammen mit adaptiver Laborevolution zu einer verbesserten Methanol-Toleranz von *Corynebacterium glutamicum*, jedoch sind für die effiziente Methanol-Nutzung weitere Fortschritte erforderlich [9].

Synthetische Biologie und Metabolic Engineering ermöglichten die Entwicklung von *Corynebacterium glutamicum*-Stämmen zur Herstellung einer breiten Palette von Produkten; neben Chemikalien auch Wirkstoffe für Lebensmittel, Futtermittel und menschliche Gesundheit [10]. So hat sich *Corynebacterium glutamicum* als effizient bei der Produktion organischer Säuren wie Pyruvat, Lactat oder Succinat erwiesen [11]. Astaxanthin ist ein antioxidatives Karotinoid, das als Futtermittelzusatz verwendet wird. Die Produktion mit *Corynebacterium glutamicum* (**Abb. 4**) wurde auch ausgehend von Pentosen aus Lignozellulose-Hydrolysaten sowie von Abfällen aus Aquakulturen einer norwegischen Lachszucht etabliert [12].

Fortschritte in der Produktion von Coenzym Q10 (CoQ10) mit *Corynebacterium glutamicum* unterstreichen seine Beiträge zur Grundlagenforschung. CoQ10 ist ein Elektronenüberträger in unserer Atmungskette, und ein Mangel kann drastische Folgen mit einer Vielzahl von klinischen Erscheinungsformen haben. Durch die Expression der CoQ10-Biosynthesegene aus *E. coli* und Hefe diente *Corynebacterium glutamicum*, das selbst kein CoQ10 synthetisiert, sondern stattdessen

Menachinone, als Modell zur Untersuchung der CoQ10-Biosynthese beim Menschen. So konnte die bis dahin unbekannte Funktion des COQ4-Enzyms aufgeklärt werden, das Polyprenyl-4-hydroxybenzoat sowohl hydroxyliert als auch decarboxyliert [13].

Corynebacterium glutamicum wird auch in der kommerziellen Proteinproduktion eingesetzt. Ein Vorteil ist, dass das Bakterium nur wenige Proteasen sekretiert, was den Abbau sekretierter heterologer Proteine minimiert. Die große Palette der sekretierten Proteine reicht von Enzymen wie Cutinasen bis hin zu Antikörpern [14]. Für die Optimierung des Sec-abhängigen Proteinexports wird mittlerweile auch ein Biosensor eingesetzt, der FACS-basiertes Hochdurchsatzscreening ermöglicht. Noch offen ist die Frage, wie sekretierte Proteine die äußere Membran aus Mycolsäuren von *Corynebacterium glutamicum* passieren.

Die Mikrobe des Jahres 2025 eröffnet neue Wege in der Bioökonomie

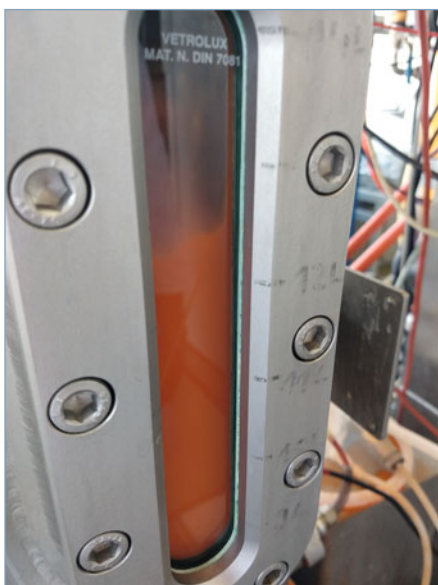
Corynebacterium glutamicum hat zu spannenden neuen Entdeckungen in der Grundlagenforschung geführt und seine Eignung für mikrobielle Produktionsprozesse im Millionen-Tonnen-Maßstab unter Beweis gestellt. Solche Prozesse sind essenziell, um unsere Abhängigkeit von fossilen Rohstoffen zu reduzieren und eine zirkuläre Bioökonomie zu etablieren, die auf nachwachsenden C-Quellen aufbaut. Aufgrund des breiten Spektrums an Produkten, die *Corynebacterium glutamicum* effizient herstellen kann, werden in Zukunft vermutlich weitere neue Bioprozesse mit diesem Organismus etabliert werden.

Danksagung

Wir danken allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern und allen Kolleginnen und Kollegen in Wissenschaft und Industrie für die gemeinsame Forschung an *Corynebacterium glutamicum*, die jederzeit stimulierend und bereichernd war. ■

Literatur

- [1] Kinoshita S, Uda S, Shimono M (1957) Studies on amino acid fermentation. Part I. Production of L-glutamic acid by various microorganisms. J Gen Appl Microbiol 3: 193-205
- [2] Kawasaki H, Martinac B (2020) Mechanosensitive channels of *Corynebacterium glutamicum* functioning as exporters of L-glutamate and other valuable metabolites. Curr Opin Chem Biol 59: 77-83
- [3] Niebisch A, Kabus A, Schultz C et al. (2006) Corynebacterial protein kinase G controls 2-oxoglutarate dehydrogenase activity via the phosphorylation status of the OdhI protein. J Biol Chem 281: 12300-12307
- [4] Sundermeyer L, Folkerts JG, Lückel B et al. (2023) Cellular localization of the hybrid pyruvate/2-oxoglutarate



▲ **Abb. 4:** Bioreaktorkultur eines durch Metabolic Engineering entwickelten *Corynebacterium glutamicum*-Stamms zur Produktion von Astaxanthin im Zulaufverfahren. Astaxanthin ist ein antioxidatives Karotinoid mit einer intensiv roten Farbe, das als Futtermittelzusatz verwendet wird. Foto von Florian Meyer, Bielefeld.

dehydrogenase complex in the actinobacterium *Corynebacterium glutamicum*. Microbiol Spectr 11: e0266823

[5] Hermann T (2003) Industrial production of amino acids by coryneform bacteria. J Biotechnol 104: 155–172

[6] Baumgart M, Unthan S, Kloss R et al. (2018) *Corynebacterium glutamicum* chassis C1*: Building and testing a novel platform host for synthetic biology and industrial biotechnology. ACS Synth Biol 7: 132–144

[7] Binder S, Schendzielorz G, Stähler N et al. (2012) A high-throughput approach to identify genomic variants of bacterial metabolite producers at the single-cell level. Genome Biol 13: R40

[8] Junker N, Sariyar Akbulut B, Wendisch VF (2024) Utilization of orange peel waste for sustainable amino acid production by *Corynebacterium glutamicum*. Front Bioeng Biotechnol 12: 1419444

[9] Wang Y, Fan L, Tuyishime P et al. (2020) Adaptive laboratory evolution enhances methanol tolerance and conversion in engineered *Corynebacterium glutamicum*. Commun Biol 3: 217

[10] Wolf S, Becker J, Tsuge Y et al. (2021) Advances in metabolic engineering of *Corynebacterium glutamicum* to produce high-value active ingredients for food, feed, human health, and well-being. Essays Biochem 65: 197–212

[11] Wieschalka S, Blombach B, Bott M et al. (2013) Bio-based production of organic acids with *Corynebacterium glutamicum*. Microb Biotechnol 6: 87–102

[12] Henke NA, Wiebe D, Pérez-García F et al. (2018) Coproduction of cell-bound and secreted value-added compounds: Simultaneous production of carotenoids and amino acids by *Corynebacterium glutamicum*. Bioresour Technol 247: 744–752

[13] Pelosi L, Morbiato L, Burgardt A et al. (2024) COQ4 is required for the oxidative decarboxylation of the C1 carbon of coenzyme Q in eukaryotic cells. Mol Cell 84: 981–989

[14] Freudl R (2017) Beyond amino acids: use of the *Corynebacterium glutamicum* cell factory for the secretion of heterologous proteins. J Biotechnol 258: 101–109

[15] Yang L, Wagner T, Mechaly A et al. (2023) High resolution cryo-EM and crystallographic snapshots of the actinobacterial two-in-one 2-oxoglutarate dehydrogenase. Nat Comm 14: 4851

[16] Eggeling L, Bott M (2015) A giant market and a powerful metabolism: L-lysine provided by *Corynebacterium glutamicum*. Appl Microbiol Biotechnol 99: 3387–3394

[17] Benninghaus L, Schwarzmann LS, Jilg T et al. (2024) Establishment of synthetic microbial consortia with *Corynebacterium glutamicum* and *Pseudomonas putida*: Design, construction, and application to production of γ -glutamylisopropylamide and L-theanine. Microb Biotechnol 17: e14400

Funding note: Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Open Access: Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden. Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen. Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Korrespondenzadressen:

Prof. Dr. Michael Bott
IBG-1: Biotechnologie
Institut für Bio- und Geowissenschaften
Forschungszentrum Jülich
D-52428 Jülich
m.bott@fz-juelich.de

Prof. Dr. Volker F. Wendisch
Genetik der Prokaryoten
Fakultät für Biologie & Centrum für Biotechnologie (CeBiTec),
Universität Bielefeld
Universitätsstraße 25
D-33615 Bielefeld
volker.wendisch@Uni-Bielefeld.DE

AUTOREN



Michael Bott

1979–1987 Biologiestudium und Promotion. 1989–1998 ETH Zürich, Schweiz. 1998 Habilitation in Mikrobiologie. 1998–2007 Professor für Biochemie an der Universität Düsseldorf und Leiter der Abteilung Biochemie am Institut für Biotechnologie 1 des Forschungszentrums Jülich. Seit 2007 Professor für Biotechnologie an der Universität Düsseldorf und Direktor des Instituts für Bio- und Geowissenschaften 1: Biotechnologie im Forschungszentrum Jülich.



Volker F. Wendisch

1986–1997 Biologiestudium und Promotion. 1997–1999 PostDoc, University of California, Berkeley, CA, USA. 1999–2005 Gruppenleiter, Forschungszentrum Jülich. 2006–2009 Professor, Universität Münster. Seit 2009 Professor, Universität Bielefeld. 2019–2024 stellvertretender und seit 2024 wissenschaftlicher Direktor des Centrums für Biotechnologie (CeBiTec). Seit 2011 Vorstandsmitglied, Cluster Industrielle Biotechnologie (CLIB), Düsseldorf.

Hier steht eine Anzeige.

