

Grüne Bioraffinerie Phase III

Marktstudie zum Thema

Aminosäuren und deren Anwendungen

P. Novalin-Canoy

Berichte aus Energie- und Umweltforschung

2c/2011

Impressum:

Eigentümer, Herausgeber und Medieninhaber:
Bundesministerium für Verkehr, Innovation und Technologie
Radetzkystraße 2, 1030 Wien

Verantwortung und Koordination:
Abteilung für Energie- und Umwelttechnologien
Leiter: DI Michael Paula

Liste sowie Downloadmöglichkeit aller Berichte dieser Reihe unter
<http://www.nachhaltigwirtschaften.at>

Grüne Bioraffinerie Phase III

Marktstudie zum Thema

Aminosäuren und deren Anwendungen

Mag. Patricia Novalin-Canoy
Gradient process technology GmbH

JOANNEUM RESEARCH Forschungsgesellschaft mbH

Wien, Juni 2009

Ein Projektbericht im Rahmen der Programmlinie



Impulsprogramm Nachhaltig Wirtschaften

Im Auftrag des Bundesministeriums für Verkehr, Innovation und Technologie

Vorwort

Der vorliegende Bericht dokumentiert die Ergebnisse eines Projekts aus der Programmlinie FABRIK DER ZUKUNFT. Sie wurde im Jahr 2000 vom Bundesministerium für Verkehr, Innovation und Technologie im Rahmen des Impulsprogramms Nachhaltig Wirtschaften als mehrjährige Forschungs- und Technologieinitiative gestartet. Mit der Programmlinie FABRIK DER ZUKUNFT sollen durch Forschung und Technologieentwicklung innovative Technologiesprünge mit hohem Marktpotential initiiert und realisiert werden.

Dank des überdurchschnittlichen Engagements und der großen Kooperationsbereitschaft der beteiligten Forschungseinrichtungen und Betriebe konnten bereits richtungsweisende und auch international anerkannte Ergebnisse erzielt werden. Die Qualität der erarbeiteten Ergebnisse liegt über den hohen Erwartungen und ist eine gute Grundlage für erfolgreiche Umsetzungsstrategien. Anfragen bezüglich internationaler Kooperationen bestätigen die in FABRIK DER ZUKUNFT verfolgte Strategie.

Ein wichtiges Anliegen des Programms ist es, die Projektergebnisse – seien es Grundlagenarbeiten, Konzepte oder Technologieentwicklungen – erfolgreich umzusetzen und zu verbreiten. Dies soll nach Möglichkeit durch konkrete Demonstrationsprojekte unterstützt werden. Deshalb ist es auch ein spezielles Anliegen die aktuellen Ergebnisse der interessierten Fachöffentlichkeit zugänglich zu machen, was durch die Homepage www.FABRIKderZukunft.at und die Schriftenreihe gewährleistet wird.

Dipl. Ing. Michael Paula
Leiter der Abt. Energie- und Umwelttechnologien
Bundesministerium für Verkehr, Innovation und Technologie

0. Inhaltsverzeichnis:

1. Definition der weißen Biotechnologie:	6
1.1. Potential der weißen Biotechnologie:	6
2. Aminosäuren:	10
2.1. Allgemeines:	10
2.2. Wirtschaftliche Gesichtspunkte:	12
3. Anwendungen von Aminosäuren:	17
3.1. Aminosäuren als Futtermittel:	17
3.1.1. Fass-Theorie:	20
3.2. Aminosäuren als Lebensmittel:	22
3.2.1. Einzelaminosäuren:	22
3.2.2. Gemisch von Aminosäuren:	24
3.3. Spezielle Anwendungen von Aminosäuregemischen in der Lebensmittelindustrie:	25
3.3.1. Produkte im Bereich Sportlerernährung:	26
3.3.1.1. Verzweigt-kettige Aminosäuren - Branched Chain Amino Acids (BCAA):	27
3.3.1.2. Empfehlungen zur Einnahme:	27
3.3.1.2.a. Proteine:	27
3.3.1.2.b. Verzweigt-kettige Aminosäuren - Branched Chain Amino Acids (BCAA): ...	28
3.3.1.2.c. Essentielle Aminosäuren - Essential Amino Acids (EAA):	28
3.3.1.2.d. Glutamin:	29
3.3.2. Phenylketonurie:	30
3.3.3. Marketingaspekte:	30
3.4. Aminosäuren in der Kosmetikbranche:	31
3.4.1. Einzelaminosäuren:	31
3.4.2. Aminosäurengemische/Hydrolysate:	31
3.4.2.1. NMF (Natural Moisturizing Factor)-Produkte:	32
3.5. Aminosäuren in der Medizin und Pharmazie:	34
3.5.1. Einzelaminosäuren:	34
3.5.2. Aminosäurengemische/Hydrolysate:	34
3.6. Aminosäuren als Ausgangschemikalien in der chemischen Industrie:	36

4. Firmen am Markt:	37
4.1. Fa. Ajinomoto im Detail:	42
4.1.1. Stärken von Fa. Ajinomoto:	42
4.1.2. Wirtschaftliche Entwicklung von Fa. Ajinomoto:	44
4.1.3. Produkte von Fa. Ajinomoto:	47
4.1.3.1. Aminosäuren:	47
4.1.3.2. Pharmazeutische Zwischenprodukte:	48
4.1.3.3. Funktionelle Lebensmittel:	49
4.1.3.4. Süßungsmittel:	51
4.1.3.5. Spezialchemikalien:	51
4.1.3.6. Zusatzstoffe für die kosmetische Industrie:	52
4.1.3.7. Chemikalien für die Elektroindustrie:	53
4.1.3.8. Funktionelle Chemikalien, Aktivkohlefilter, Freisetzungspapier:	53
4.2. Fa. Amino GmbH im Detail:	53
4.3. Fa. Degussa-Hüls im Detail:	54
4.3.1. Strategische Orientierung von Fa. Degussa AG:	56
5. Herstellverfahren von Aminosäuren:	58
5.1. Produktionsstämme zur Herstellung von Aminosäuren:	64
6. Chemische und physikalische Eigenschaften von Aminosäuren:	67
6.1. Allgemeines:	67
6.1.1. Strukturelle Charakterisierung der Aminosäuren:	68
6.1.2. Säure- Base- Eigenschaften:	71
6.1.3. Löslichkeitsverhalten:	78
7. Downstream-Technologien zur Isolierung von reinen Aminosäuren in bereits etablierten Produktionsverfahren:	81
7.1. Etablierte Unit-Operations:	81
7.2. Etablierte Isolationsverfahren:	84
7.2.1. Monosodium-Glutamat:	84
7.2.2. L-Lysin/L-Threonin/L-Tryptophan:	86
7.3. Problematik im Fall des Silagesaftes:	87

8. Schlussfolgerung:	88
9. Produktliste:	89
10. Literaturverzeichnis:	93

1. Definition der weißen Biotechnologie:

Die **weiße Biotechnologie**, auch industrielle Biotechnologie genannt, ist nach der Definition der europäischen Industrievereinigung EuropaBio die Verwendung der Werkzeuge der Natur in der industriellen Produktion. In der weißen Biotechnologie werden Organismen oder deren Bestandteile als Grundlagen für die industrielle Produktion verwendet [1].

Die Fraunhofer-Gesellschaft definiert die weiße Biotechnologie als „die industrielle Produktion von organischen Grund- und Feinchemikalien sowie Wirkstoffen mithilfe optimierter Enzyme, Zellen oder Mikroorganismen“.

Die OECD unterscheidet hier zwei Schwerpunkte:

- **Ersatz endlicher fossiler Brennstoffe** durch nachwachsende Ausgangsstoffe, d.h. Biomasse
- **Ersatz konventioneller industrieller Prozesse** durch biologische Prozesse, die den Energiebedarf und den Rohstoffeinsatz senken sowie die Anzahl der Prozessstufen reduzieren und damit Kosten senken sowie gleichzeitig ökologische Vorteile schaffen

1.1. Potential der weißen Biotechnologie:

Die weiße (oder industrielle) Biotechnologie hat das Potential, einen substantiellen Beitrag zur Bewältigung grundlegender Herausforderungen unserer Zeit zu leisten:

- **Sicherung der Wettbewerbsfähigkeit der europäischen und deutschen Industrie**

Die europäische Industrie, auch die chemische Industrie, ist einem immer härter werdenden internationalen Wettbewerb ausgesetzt. Mit der fortschreitenden Globalisierung verschieben sich die Wachstumszentren von Produktnachfrage und Produktion: In den nächsten zehn Jahren werden die klassischen Märkte in Europa nur geringe Wachstumsraten aufweisen, dagegen wird sich die Nachfrage in den heutigen Schwellenländern, vor allem in Süd- und Ostasien, nahezu **verzehnfachen**. Entsprechend wird die Bedeutung eines gering wachsenden Heimatmarktes wie Deutschland abnehmen [2].

Die Folge ist, dass sich mit den Märkten auch die Herstellung vieler Produkte in diese Wachstumsregionen verlagert. Europa steht vor dem Verlust bzw. der Auslagerung von Produktionsstätten für „herkömmliche“, einfache Produkte. Nur durch Aufbau neuer Wertschöpfungsketten mit neuen, intelligenten Produkten, die in komplette Systemlösungen für den Kunden eingebettet sind, kann die Zukunft der chemischen Industrie und der von ihr belieferten Industrien in Europa bzw. Deutschland gesichert werden. Die weiße Biotechnologie kann hierbei einen erheblichen Beitrag liefern.

Neben dem Potential, bestehende Produkte durch ...

- geringeren Rohstoff- bzw. Materialverbrauch,
- geringere Investitionskosten,
- geringeren Energiebedarf und
- geringere Entsorgungskosten (weniger schädliche Emissionen – usw.)

kostengünstiger produzieren zu können, bietet die weiße Biotechnologie eine Basis für ganz neue Produkte und Systemlösungen.

So schätzen verschiedene Studien (Festel Capital 2004, McKinsey 2003, Frost und Sullivan 2003) den Anteil biotechnischer Verfahren in der Produktion verschiedener chemischer Produkte zurzeit auf etwa 5%; bis 2010 wird aber ein starker Anstieg auf bis zu 20% postuliert (Abbildung 1). Dabei wird der zusätzliche wirtschaftliche Wert der biotechnischen Produktion („added value“) in 2010 auf 11-22 Mrd. €pro Jahr weltweit allein für die chemische Industrie geschätzt. Der „added value“ kann einerseits auf neue biotechnologische Produkte, andererseits auf Effekte durch die Verbesserung existierender Herstellungsprozesse zurückgeführt werden [2].

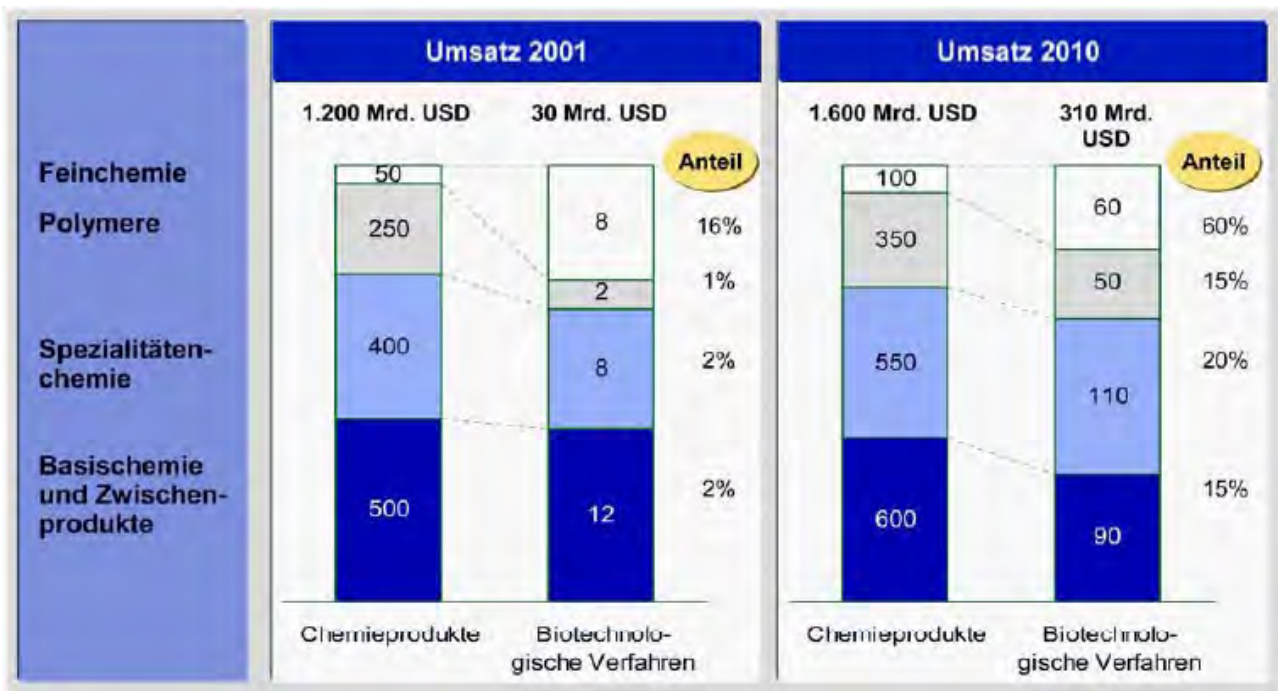


Abbildung 1: Entwicklung des Anteils biotechnischer Verfahren an dem Gesamtumsatz chemischer Produkte, aufgeteilt nach Produktgruppen (Festel Capital; aus: Festel et. al. 2004) [2]

Oft mit Kostenvorteilen und dem zusätzlichen Vorteil eines hohen Potentials für innovative Lösungen versehen, können biotechnische Produktionsverfahren für die Schaffung neuer, innovativer Produkte in neuen Wertschöpfungsketten eine zentrale Rolle spielen.

- **Forderung nach mehr Nachhaltigkeit in der industriellen Produktion**

Mit dem Abkommen von Rio und den nachfolgenden Vereinbarungen haben sich die Staaten der Welt zu nachhaltigem Wirtschaften verpflichtet. Dies bedeutet, Ausgewogenheit zwischen Ökonomie, Ökologie und sozialen Aspekten des wirtschaftlichen Handelns anzustreben. Dieses Ziel erhält auch in Öffentlichkeit und Politik eine immer stärkere Bedeutung.

Einige Studien der letzten Jahre (OECD 2001; EuropaBio 2003) zeigen anhand einer Vielzahl von Beispielen, dass industrielle biotechnische Verfahren durchaus die ökonomische und ökologische Dimension in Einklang bringen können. Durch Einsatz biotechnischer Verfahren konnten bei diesen Beispielen nicht nur Kosten, sondern auch die Umweltbelastung (vor allem bei der Emission umwelt- und gesundheitsgefährdender Substanzen) um bis zu 50% reduziert werden.

Einen guten Einblick in die Vorteile eines biotechnischen Produktionsverfahrens geben die Ergebnisse der Umstellung der Vitamin B₂- Produktion auf ein neues, rein fermentatives Verfahren

bei DSM Nutritional Products (bis 2003 Roche Vitamins) und dessen Optimierung. Dabei konnten erhebliche Verbesserungen erzielt werden.

Dazu gehörte u.a. die Reduzierung

- der Gesamtabfallmenge um 30%,
- der Menge gefährlicher Abfälle um 75%,
- der Luftemissionen insgesamt (z.B. VOC um ca. 36%, Treibhausgase um ca. 25%, Ozonbildungspotential um ca. 58 %),
- des Versauerungspotentials (SO₂-Äquivalente) um 50% und
- des Gesamtenergieverbrauches um 34%.

McKinsey schätzt das gesamte Reduktionspotential für CO₂-Emissionen durch den Einsatz biotechnischer Verfahren auf weltweit 65 bis 180 Mio. t * a⁻¹ (Riese 2004).

Ob und in welchem Ausmaß ein biotechnisches Verfahren umweltfreundlicher ist als ein entsprechendes chemisches Verfahren, hängt allerdings vom Einzelfall ab. Die weiße Biotechnologie dürfte aber in vielen Fällen die nachhaltigere Lösung bieten. Auch ist bisher wohl nur ein kleiner Teil der chemischen Verfahren überhaupt mit entsprechenden biotechnologischen Verfahren verglichen worden [2].

- **Langfristig notwendige Stärkung der nachwachsenden gegenüber den fossilen Rohstoffen**

Erdöl ist heute der wichtigste Energieträger und der am meisten verwendete Chemierohstoff. Sowohl der Grundstoffindustrie als auch die Polymerchemie ist derzeit weitgehend vom Erdöl abhängig. Die Endlichkeit der weltweiten Erdölvorräte ist jedoch absehbar. Weitgehende Übereinstimmung in allen bisher vorgelegten Studien besteht dahingehend, dass der Peak Oil, also der Zeitpunkt des Erreichens der maximalen Förderkapazität, in der ersten Hälfte dieses Jahrhunderts liegen wird. Die zum Teil instabile politische Lage in den erdölfördernden Ländern sowie die zunehmend schwierige Erschließung neuer Förderquellen haben weltweit Initiativen zur Verringerung der nationalen Abhängigkeit von Erdölimporten angestoßen [2].

Insgesamt erscheint eine langfristige Vorbereitung auf eine stärker auf nachwachsenden Rohstoffen basierende Technologie unerlässlich. Die Kombination mit biotechnischen Verfahren kann hier langfristig einen Lösungsweg bieten. McKinsey schätzt, dass die verfügbaren landwirtschaftlichen

(Neben-) Produkte und Abfälle ausreichen würden, um weltweit ca. 40% der Bulkchemikalien zu produzieren [2] [37].

2. Aminosäuren:

2.1. Allgemeines:

Seit man vor etwa 50 Jahren ihre wichtige Stoffwechselfunktion erkannte, werden Aminosäuren für medizinische Anwendungen, z.B. Infusionslösungen, hergestellt. Andere wie D,L-Methionin, L-Lysin und L-Threonin dienen als Futtermittelzusatz. Die Erkenntnis, dass L-Glutamat eine geschmacksverstärkende Wirkung und das Dipeptid Aspartam™ eine hohe Süßkraft besitzen, erweiterte die industrielle Produktion beträchtlich [38]. Dem Aspartam™ wird eine gesundheitsschädliche Wirkung attestiert, was durch zahlreiche Studien teilweise bestätigt bzw. widerlegt wurde [4].

Die 20 proteinogenen Aminosäuren sind die Bausteine der Proteine und Enzyme (siehe Tabelle 1.1). Die meisten höheren Organismen sind auf die Zufuhr einzelner Aminosäuren mit der Nahrung angewiesen (essentielle Aminosäuren). Beim Menschen und bei vielen Nutztieren sind dies L-Methionin, L-Lysin, die aromatischen Aminosäuren L-Phenylalanin, L-Thyrosin und L-Tryptophan sowie die hydrophoben Aminosäuren L-Valin, L-Leucin und L-Isoleucin. Nichtproteinogene Aminosäuren, beispielsweise mit D-Konfiguration am C_α-Atom, kommen in Naturstoffen vor. Sie dienen als chirale Synthone in der Synthesechemie, z.B. für die Herstellung halbsynthetischer Antibiotika [38].

Tabelle 1.1.: Proteinogene Aminosäuren; essentielle Aminosäuren sind *kursiv* dargestellt [41]

<i>L-Valin</i> <i>L-Leucin</i> <i>L-Isoleucin</i>	diese drei Aminosäuren werden unter der Bezeichnung „verzweigt-kettige Aminosäuren“ zusammengefasst (engl. branched chain → BCAA)
L-Alanin	dient als Energiequelle für die Leber
L-Arginin	wichtig für die Funktion der Blutgefäße und anderer Organe
L-Glutamin	wird für die Funktion des Gastrointestinaltraktes und der Muskeln benötigt
<i>L-Lysin</i>	mögliche Mangelversorgung bei überwiegender Brot- und Reisernte
L-Asparaginsäure	dient als schnell verfügbare Energiequelle
L-Glutamat	dient als schnell verfügbare Energiequelle, als Natriumsalz (Monosodiumglutamat MSG) Geschmacksverstärker
L- Prolin	dient als schnell verfügbare Energiequelle, wichtiger Bestandteil des Collagens
L- Cystein	bei Kleinkindern Gefahr der Mangelversorgung, durch die Ausbildung intra- und intermolekularer Disulfidbindungen von großer Bedeutung für die tertiäre und quaternäre Struktur der Proteine
<i>L- Threonin</i>	häufig bei der Bildung der aktiven Zentren von Enzymen beteiligt
<i>L- Methionin</i>	Vorläufersubstanz zahlreicher für die Körperfunktionen wichtiger Substanzen, schwefelhaltig
<i>L-Histidin</i>	Vorläufersubstanz des Histamins
<i>L-Phenylalanin</i>	Vorläufersubstanz verschiedener Amine, aromatische Aminosäure
L-Tyrosin	Vorläufersubstanz verschiedener Amine, z.B. des Schilddrüsenhormons Tyroxin, aromatische Aminosäure
<i>L-Tryptophan</i>	Vorläufersubstanz verschiedener Amine (z.B. Serotonin, Melatonin, Tryptamin), selten in pflanzlichen Proteinen, aromatische Aminosäure
L-Asparagin	gemeinsam mit Asparaginsäure stoffwechselphysiologisch mit dem Zitronensäurezyklus verbunden
L-Glycin	für die Synthese von Glutathion und Porphyrin wichtig
L-Serin	für die Synthese von Phospholipiden und Glycerinsäure benötigt

Von den nichtproteinogenen Aminosäuren, sind bislang über 250 bekannt, die in Organismen vorkommen und dort z.B. eine Schlüsselrolle in der Signaltransduktion spielen. Dazu gehört etwa das Tyroxin, ein Hormon der Schilddrüse, L-DOPA, GABA, Ornithin oder das in fast allen Arten von Cyanobakterien nachgewiesene Neurotoxin Beta-Methylamino-Alanin (BMAA) [1].

Allerdings gibt es auch proteinogene Aminosäuren z.B. L-Glutamat, die eine Schlüsselrolle in der Signaltransduktion im Gehirn einnehmen [3].

Als Beispiel sei die Strukturformel von Ornithin in Abbildung 2 dargestellt; diese nichtproteinogene

Aminosäure ist ein Intermediärprodukt bei der Biosynthese von Arginin und im Harnstoffzyklus [44]. Tabelle 1.2 fasst die Eigenschaften einiger wichtiger nichtproteinogener Aminosäuren zusammen.

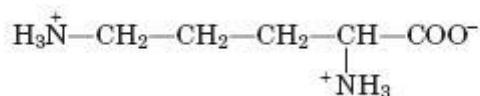


Abbildung 2: Strukturformel der nichtproteinogenen Aminosäure Ornithin [44]

Tabelle 1.2.: Nichtproteinogene Aminosäuren [41]

Citrullin	in der Leber benötigt zur Ammoniumdetoxifikation
GABA	γ -Aminobuttersäure, inhibitorischer Neurotransmitter, blockiert die Impulsübertragung zwischen den Nervenzellen, verhindert dadurch Überfeuerung der Zellen, dient zur Behandlung von Epilepsie, Hypertension und manischem Verhalten, verwendet als Tranquilizer ohne Suchtgefahr
Taurin	Bestandteil der Gallensäuren, die für die Fettemulsion zuständig sind, wichtig für Serumcholesterinspiegel, zusammen mit Zink für Augen und Sehsinn von Bedeutung
Ornithin	induziert die Ausschüttung von Wachstumshormon, was den Fettstoffwechsel beeinflusst, unterstützt die Funktion des Immunsystems und der Leber
Hydroxyprolin	wichtiger Bestandteil des Collagens, entsteht durch posttranslationale enzymatische Hydroxylierung des Procollagens
Beta-Alanin	kommt in Äpfeln vor (Kleemann 1999)
D-Alanin	an das Dipeptid kann das Antibiotikum Vancomycin binden
Carnitin	für den Energiestoffwechsel der Zellen und Muskeln wichtig

2.2. Wirtschaftliche Gesichtspunkte:

Der Produktion biotechnologischer Produkte ist eine negative Korrelation zwischen Konzentration im Ausgangsmaterial und Preis pro Mengeneinheit zugrunde gelegt, was durch Abbildung 3 zum Ausdruck gebracht wird [18].

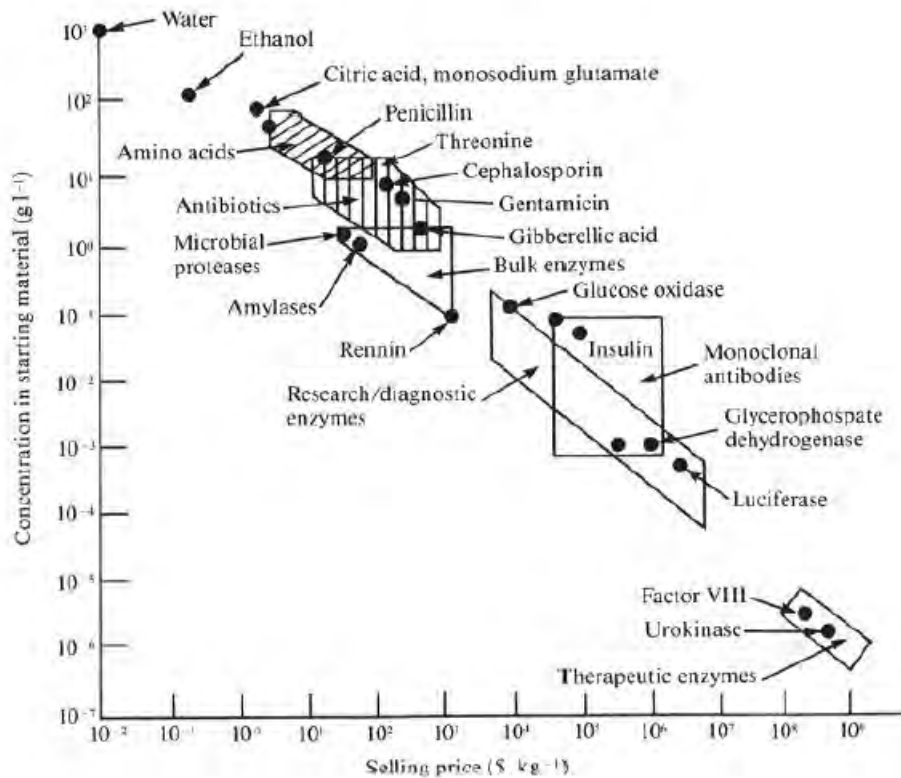


Abbildung 3: Zusammenhang Konzentration im Ausgangsmaterial und Preis pro Mengeneinheit [51]

Anzumerken ist, dass lt. Abbildung 3 bei Aminosäuren mit einer Konzentration im Ausgangsmaterial von ca. $10^1 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$ ein Verkaufspreis von ca. $10^1 \text{ \$} \cdot \text{kg}^{-1}$ zu erzielen ist. Abbildung 5 löst diesen Bereich höher auf und gruppiert die Aminosäuren nach dem zu erzielenden Marktpreis.

Abbildung 4 und die Tabellen 2.1., 2.2. und 2.3. zeigen die jährlichen Produktionsmengen der einzelnen Aminosäuren und geben einen Überblick über die Entwicklung der marktbeherrschenden Produktionsfirmen.

Die Entwicklung des Aminosäureweltmarktes in den Jahren 1982 – 1991 ist in Abbildung 4 dargestellt [56]:

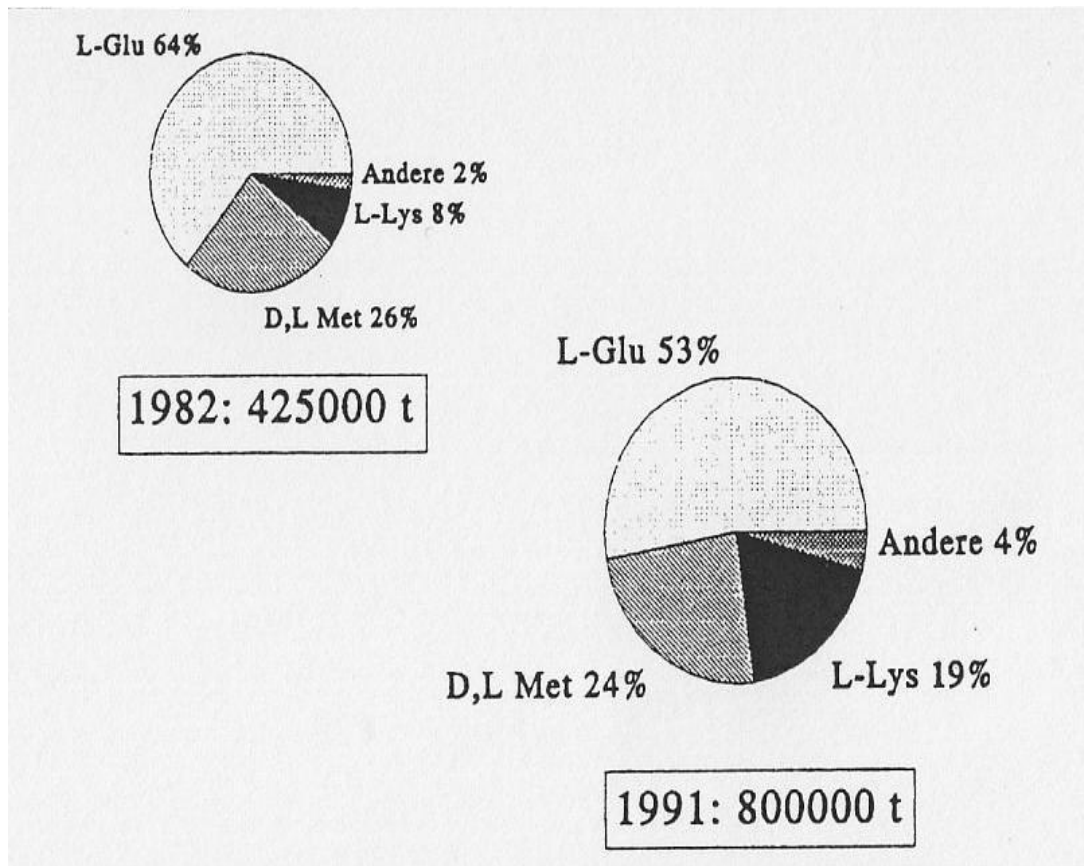


Abbildung 4: Entwicklung des Aminosäureweltmarktes in den Jahren 1982-1991 [56]

Wie Abbildung 4 zeigt, hat sich der Aminosäuremarkt im dargestellten Zeitraum fast verdoppelt. Insbesondere die Nachfrage nach essentiellen Aminosäuren weist beträchtliche Steigerungsraten auf [56].

Tabelle 2.1.: Der Aminosäuremarkt (Stand: 2000) [5]

Estimated annual markets and tonnage of some primary metabolites

Metabolite	World market (\$ millions)	Production (tons)
Amino acids	3000	1 000 000
Monosodium glutamate	915	800 000
L-Lysine-HCl	600	300 000
L-Phenylalanine	198	13 000
L-Aspartic acid	43	
L-Isoleucine		400

Die Jahresproduktion (Stand 2002) von Aminosäuren beträgt $> 1 \text{ Mio. t} \cdot \text{a}^{-1}$, ihr Marktwert > 2 Mrd. US-\$. Viele Herstellfirmen sind im asiatischen Raum beheimatet. Das wichtigste Produkt ist Natrium-L-Glutamat ($> 800\,000 \text{ t} \cdot \text{a}^{-1}$), gefolgt von L-Lysin und D,L-Methionin (je $200\,000 \text{ t} \cdot \text{a}^{-1}$).

¹⁾ L-Asparaginsäure und L-Phenylalanin, Ausgangsprodukte zur Herstellung von AspartamTM, werden in Mengen von je ca. 10.000 t * a⁻¹ produziert [38].

Tabelle 2.2.: Mit biotechnologischen Verfahren herstellbare Aminosäuren (Stand: November 2004) [2]

Name der Aminosäure	Weltjahresproduktion in Tonnen	Weltmarktpreis [€* kg ⁻¹]
L-Glutaminsäure	1.500.000	1,20
L-Lysin	700.000	2,00
L-Threonin	30.000	6,00
L-Asparaginsäure	13.000	
L-Phenylalanin	10.000	10
L-Tryptophan	1.200	20
L-Arginin	1.000	20
L-Cystein	500	20
L-Methionin	400	20
L-Dopa	300	-
L-Alanin	500	-
D- und L-Valin	50	-
L-tert Leucin	10	500
L-Carnitin	200	-

Tabelle 2.3.: Durch fermentative Prozesse gewonnene Aminosäuren [2]

Produkt/Verfahren	Jahresproduktion [t * a ⁻¹]	Preis [€ * kg ⁻¹]	Marktwert [Mio. €]	Hauptanwendung	Hersteller
L-Glutaminsäure	1.500.000	1.20	1.800	Geschmacksverstärker	Ajinomoto
L-Lysin	700.000	2	1.400	Futtermittelzusatz	Degussa, Ajinomoto, BASF
L-Threonin	30.000	6	180	Futtermittelzusatz	Degussa, ADM
L-Phenylalanin	10.000	10	100	Aspartam TM , Medizin	DSM
L-Tryptophan	1.200	20	24	Futtermittel, Ernährung	Ajinomoto
L-Arginin	1.000	20	20	Medizin, Kosmetik	Kyowa Hakko
L-Cystein	500	20	30 (inkl. Extraktion)	Lebensmittel, Pharma	Wacker
andere Aminosäuren und -derivate	3.000			Pharmazeutika, Kosmetik, Ernährung	Degussa, Ajinomoto, Kyowa Hakko

Etwa 65% der industriell hergestellten Aminosäuren gelangen in Nahrungsmittel, 30% werden Tierfutter zugesetzt. So kann etwa durch Zusatz einer einzigen „limitierenden Aminosäure“ zu

einem Futtermittel der Nährwert der enthaltenen Proteine wesentlich gesteigert werden. Als Beispiel sei hier die Methioninzugabe zu Sojabohnenproteinen erwähnt [38].

Weniger als 5 % dienen in hoher Reinheit und Pyrogen - frei zur medizinischen Therapie, vor allem in Infusionslösungen, oder als Zusatz zu kosmetischen Präparaten eingesetzt [38].

Industrielle Anwendungsmöglichkeiten bieten sich für Natrium-acyl-glutamat als schwach saure Seife oder als Poly- γ -glutamat als Kunststofffolienbeschichtung. Kosmetika beinhalten Aminosäuren als puffernde oder feuchtigkeitsspeichernde Komponenten [56].

Abbildung 5 zeigt die Gruppe der Aminosäuren mit einer höheren Auflösung der Verkaufspreisachse, wobei anzumerken ist, dass Linearität im doppelt logarithmierten Diagramm erzeugt wird [47].

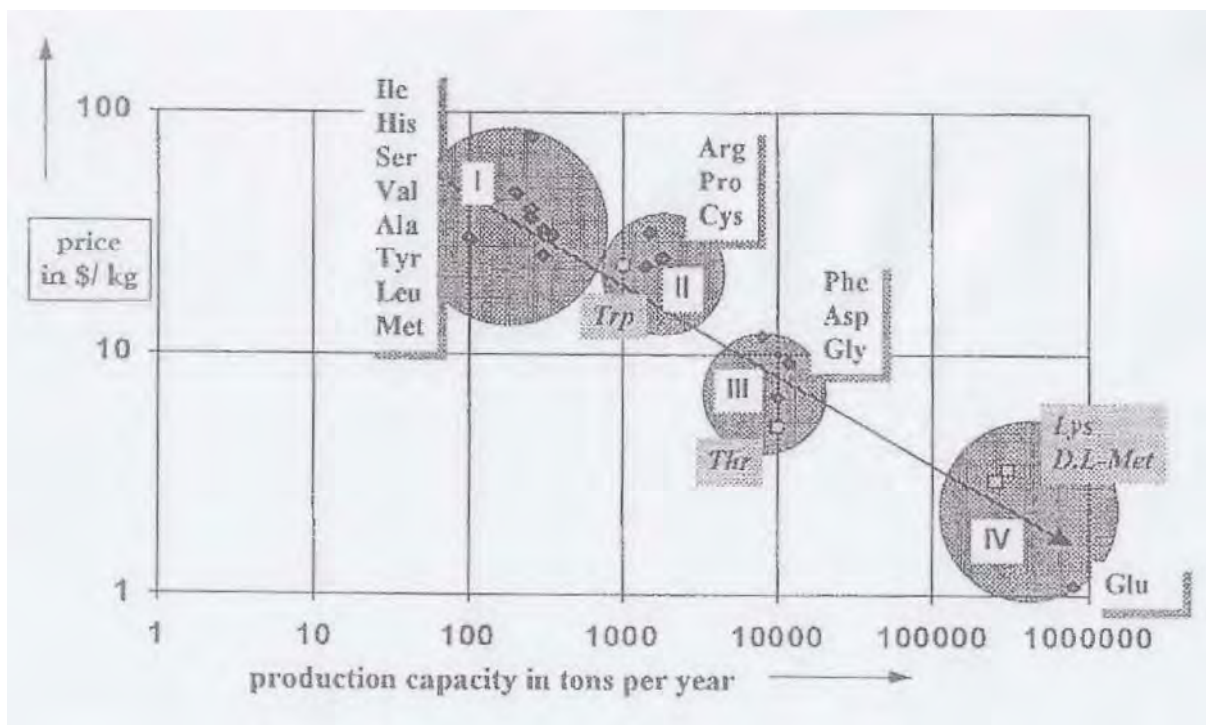


Abbildung 5: Darstellung des Zusammenhangs zwischen Preis pro Mengeneinheit und Produktionskapazität [47]

In den vergangenen Jahren ist es am Aminosäurenmarkt zu Preisabsprachen gekommen, weswegen der europäische Gerichtshof Strafmaßnahmen für die einzelnen involvierten Firmen verhängt hat [6].

3. Anwendungen von Aminosäuren:

3.1. Aminosäuren als Futtermittel:

Abbildung 6 zeigt die Produktionsanlagen des Weltmarktführers Fa. Ajinomoto zur Herstellung von feed-grade Aminosäuren:

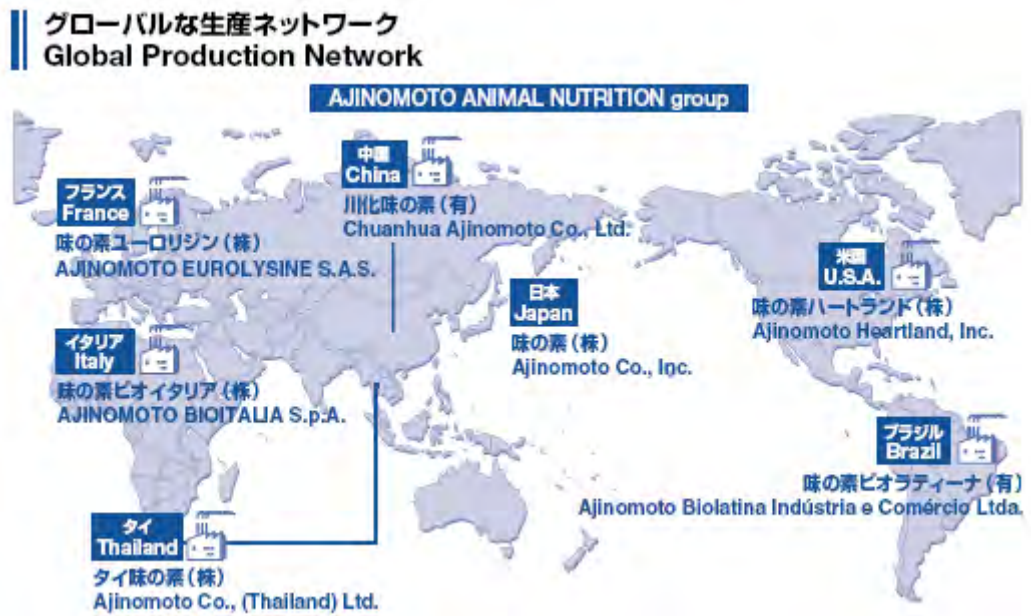


Abbildung 6: Produktionsanlagen zur Herstellung von feed-grade Aminosäuren der Fa. Ajinomoto [8]

Eine der Stärken von Fa. Ajinomoto am feed-grade Aminosäurenmarkt ist das weltweite Produktions- und Versorgungssystem. Gegenwärtig besitzt Fa. Ajinomoto sechs Produktionsstätten zur Herstellung von feed-grade Aminosäuren auf der ganzen Welt – zwei jeweils in Europa, Amerika und Asien, die zusammen die „Ajinomoto Animal Nutrition-Group“ bilden [8].

Aminosäuren werden als Futtermittelzusatz verwendet, da typische Futtermittelproteinquellen meist ein Defizit an einer oder mehreren Aminosäuren aufweisen.

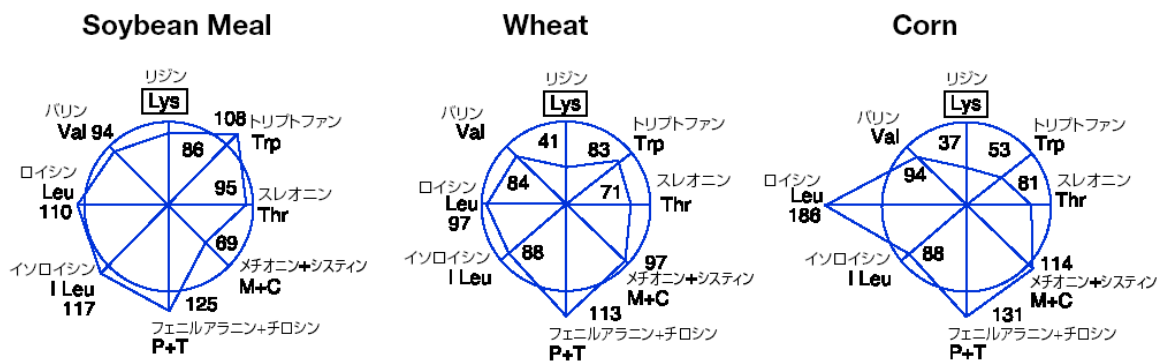


Abbildung 7: Versorgung mit essentiellen Aminosäuren bei Fütterung von Schweinen (15 bis 50 kg) mit verschiedenen Grundfuttersorten (Soja, Weizen, Mais) [8]

Abhängig vom verwendeten Grundfutter ergibt sich meist ein L-Lysin und L-Threonin (Weizen, Mais) oder D,L-Methionin-Defizit [8].

Die geschätzte Marktgröße (in t) und Marktpreis (\$ * kg⁻¹) der verfügbaren Aminosäuren für Futteradditive ist in Tabelle 3.1 und 3.2. dargestellt.

Tabelle 3.1.: Geschätzte Produktion von feed-grade Aminosäuren für das Jahr 2000 [8]

	Marktgröße [t * a ⁻¹]
D,L-Methionin	500.000 – 600.000
L-Lysin-HCl	500.000 – 600.000
L-Threonin	30.000
L-Tryptophan	1.000

Tabelle 3.2.: Aminosäuren als Futtermitteladditive (Stand: 2002) [8]

	Marktgröße [t * a ⁻¹]	Wachstum [%]	Preis [\$ * kg ⁻¹]
L-Lysin	650.000	10%	1,3 - 2,0
L-Threonin	40.000	30%	2,4 - 3,7
L-Tryptophan	1.200	20%	22 - 28
D,L-Methionin	500.000	-	~ 1,5

L-Lysin, L-Threonin und L-Tryptophan werden ausschließlich fermentativ hergestellt. Als C-Quelle

dienen je nach Region Melasse oder Stärke. D,L-Methionin wird synthetisch hergestellt. Die führenden Firmen im Futtermittelaminosäurenmarkt sind Ajinomoto (JP) für Lysin (35% Marktanteil), L-Threonin (60%) und L-Tryptophan (70%) und Degussa für D,L-Methionin (keine Angaben über die Größe des Marktanteiles).

Die Preise für feed-grade Aminosäuren schwanken jährlich je nach den Ernteergebnissen der verschiedenen Futterpflanzen. In Abbildung 8 ist die Korrelation zwischen Lysinpreis und Spreizung (Preis von Soja zu Mais) dargestellt [8]. Hervorzuheben ist, dass zwischen Soja- zu Mais-Preisspreizung und Lysinpreis eindeutig eine positive Korrelation zu beobachten ist.



Abbildung 8: Schwankung des Lysinpreises in Zusammenhang mit der Spreizung der Marktpreise von Soja und Mais [8]

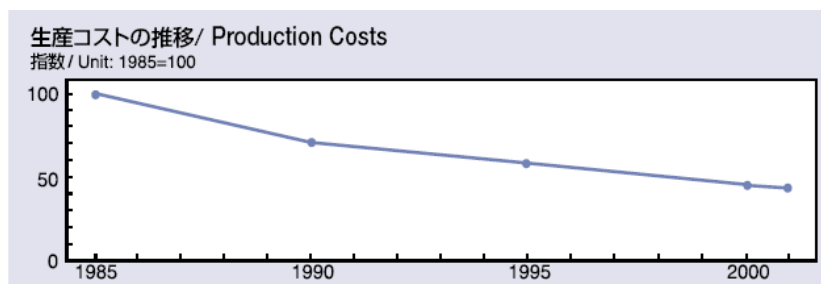


Abbildung 9: Entwicklung der Produktionskosten zur Herstellung von feed-grade Lysin in den letzten Jahrzehnten; Fa. Ajinomoto [8]

Neben Einzelaminosäuren spielen am Futtermittelmarkt noch Proteinkonzentrate eine wesentliche Rolle. Diese werden hauptsächlich zur Aufbesserung von Futter bzw. als Mischbestandteil für Spezialfutter eingesetzt. Der Wert der Proteinkonzentrate hängt vom Aminosäurenprofil, dem Rohproteinanteil, der Löslichkeit und der Rohstoffquelle ab.

Nach der BSE-Krise gelten Proteinkonzentrate bzw. Hydrolysate mit ungewisser Herkunft als schwer einsetzbar. Das Aminosäurenprofil hängt in erster Linie vom Rohstoff ab. Beste Profile bekommt man durch Mischung verschiedener Konzentrate unterschiedlicher Quellen. Typische

Rohstoffquellen sind:

- Soja (Sojaschrot, Sojaflocken, Sojakonzentrat, Sojaisolat, teilhydrolysiertes Sojaisolat)
- Weizen (Gluten)
- Kartoffelprotein
- Fischmehl

Der Preis für ein hochwertiges Proteinkonzentrat aus einwandfreier Quelle ist mit dem aktuellen Lysinpreis ($\sim 2 \$ * \text{kg}^{-1}$) vergleichbar (Biomim 2003) [8].

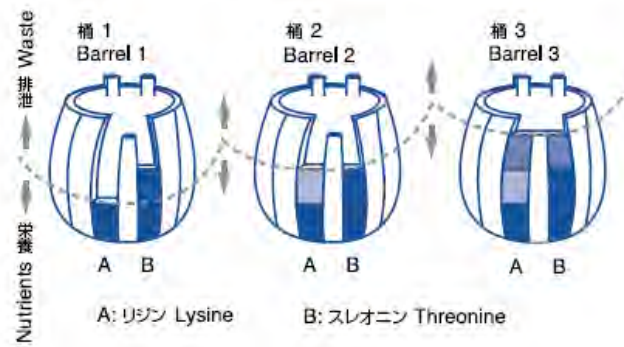
3.1.1. Fass-Theorie:

Die Fässer stellen den Proteinwert der einzelnen Futtermittel dar, wobei jedes einzelne Fassbrett eine Aminosäure quantitativ darstellt. Die strichlierte Linie begrenzt den maximalen Futterwert des Futtermittels aufgrund der im Minimum vorhandenen Aminosäure [8].

Das Fass kann nun nur soweit aufgefüllt werden, bis Flüssigkeit bei der im Minimum vorhandenen Aminosäure übertritt. Mit anderen Worten: die Proteinsynthese ist quantitativ durch die jeweils limitierende Aminosäure begrenzt.

Fass Nummer eins zeigt Molke, wobei hier die Aminosäure L-Lysin die Proteinbiosynthese quantitativ limitiert. Fass Nummer zwei zeigt Molke, wobei L-Lysin bis zum Erreichen des quantitativen Wertes von L-Threonin, die nächstlimitierende Aminosäure, zugesetzt wurde. Das Zusetzen einer im Minimum vorhandenen Aminosäure steigert den Gesamtproteinwert eines Futtermittels erheblich.

Fass Nummer drei zeigt L-Lysin und L-Threonin, die bei Molke zugesetzt wurden um zu zeigen, wie der Zusatz einzelner Aminosäuren den Gesamtproteinwert eines Futtermittels steigert. Durch Zusatz von L-Lysin und L-Threonin wird der Proteinwert von Molke um insgesamt 25 bis 50% gesteigert. Abbildung 10 fasst die Fass-Theorie zusammen:



桶 2: リジンをスレオニンのレベルまで添加した場合
 桶 3: リジン・スレオニンをトリプトファンのレベルまで添加した場合

Barrel 2: Adding Lysine to the level of Threonine
 Barrel 3: Adding Lysine and Threonine to the level of Tryptophan

Abbildung 10: Illustration der Fass-Theorie [8]

Mit Hilfe von Futtermitteln, deren die Proteinbiosynthese limitierende Aminosäure durch Präparate zugesetzt wurde, ist es möglich z.B. die Schlachtleistungen von Nutztieren zu steigern [8].

Der Aminosäurenmarkt wird in Zukunft weiter wachsen. Mit Hilfe von technologischer Innovation beabsichtigt Fa. Ajinomoto eine stabile Einnahmenstruktur aufzubauen um große Profite erzielen zu können und um die Marktführerposition weiter ausbauen zu können [8] [10].

競合他社生産能力 Production Capacity of Main Competitors		千トン/Thousand MT 2001
飼料用リジン Feed-grade Lysine	ADM (米国/United States)	150
	CSI (インドネシア/Indonesia)	100
	BASF (韓国/Korea)	90
	協和発酵グループ Kyowa Hakko Group (日本/Japan)	70
	その他 Others	40
飼料用スレオニン Feed-grade Threonine	協和発酵グループ Kyowa Hakko Group	10
	デグッサ Degussa (ドイツ/Germany)	10
	ADM	5
	CSI	3
飼料用トリプトファン Feed-grade Tryptophan	協和発酵グループ Kyowa Hakko Group	0.3~0.5

Abbildung 11: Produktionskapazitäten der Hauptwettbewerber am feed-grade Aminosäurenmarkt [8]

3.2. Aminosäuren als Lebensmittel:

3.2.1. Einzelaminosäuren:

Im Lebensmittelbereich wird Monosodiumglutamat (MSG, Suppengeschmack) seit 1909 in Japan eingesetzt. MSG wird im großen Maßstab ($>1.500.000 \text{ t} \cdot \text{a}^{-1}$) fermentativ hergestellt und hat einen Marktwert von rund $1 \text{ \$} \cdot \text{kg}^{-1}$. Marktführer ist Fa. Ajinomoto (JP) mit 30 % Marktanteil. MSG wird vom Marktführer zum Großteil nicht als Bulkchemikalie verkauft sondern indirekt als Geschmacksstoff in Lebensmitteln abgesetzt [8].

Der Geschmack des „Umami“ wird als „fleischig und herzhaft“ bezeichnet. In Europa wird MSG wegen dem hohen Natriumgehalt (Soda) als „schädlich“ kritisiert, Gerüchte wonach das MSG für das China Restaurant Syndrom verantwortlich sei wurden aber widerlegt [8].

■ MSG推定需要 / Estimated Demand for MSG					
2001年度 / Fiscal 2001			単位: 千トン / Unit: Thousand tons		
	家庭用 Household	構成比 % of Total	業務用 Commercial	構成比 % of Total	合計 Total
中国 China	570	85%	100	15%	670
その他 Other	430	52%	400	48%	830
合計 Total	1,000	67%	500	33%	1,500

Abbildung 12: Geschätzte Nachfrage nach MSG [8]

Im Jahr 2001 wird der weltweite Bedarf an Na-Glutamat ca. 1,0 Mio. t betragen, wobei Fa. Ajinomoto mit 30% Marktanteil Weltmarktführer ist. Seit den letzten drei Jahren ist der Markt pro Jahr etwa um 5% gewachsen, wobei eine weitere jährliche Wachstumsrate von ca. 4% angenommen wird [8].

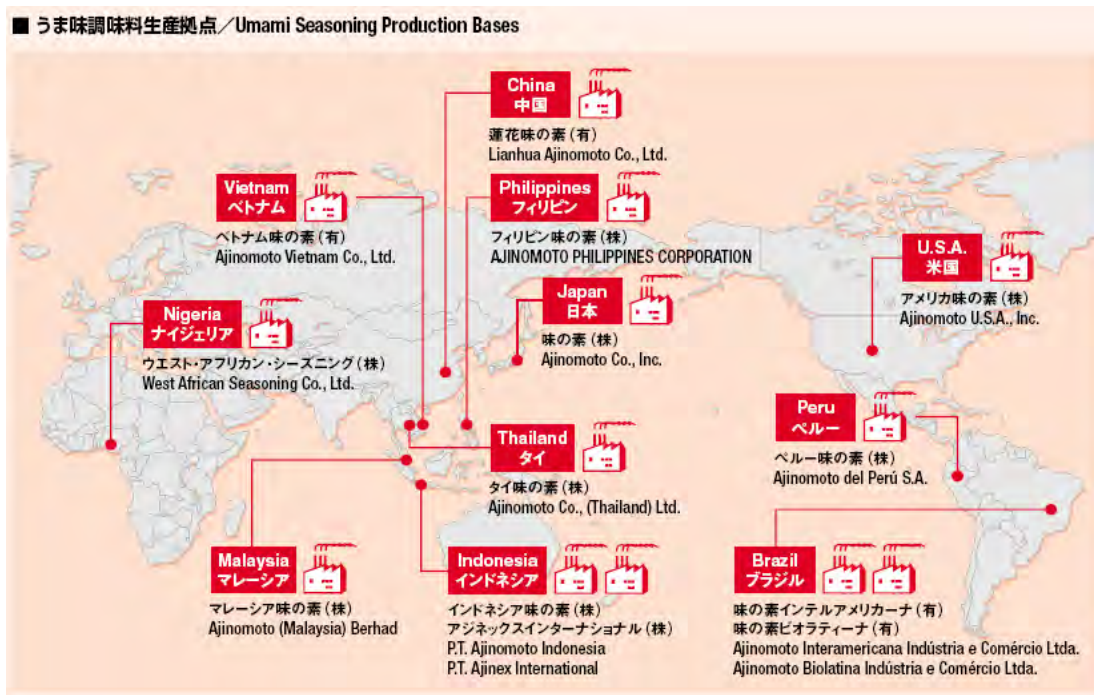


Abbildung 13: Produktionsanlagen zur Herstellung von MSG weltweit; Fa. Ajinomoto [8]

Die Bedeutung einzelner Aminosäuren im Food-Markt liegt im Gegensatz zum Feed-Markt nicht in der effektiveren Nutzung der Nahrungsmittel durch Addition fehlender essentieller Aminosäuren sondern ist durch zusätzliche Effekte, wie gesteigerte Konzentrationsfähigkeit, Muskelaufbau oder Stärkung des Immunsystems, begründet.

Ein bekanntes Beispiel ist die Aminosäure Taurin im Lifestylegetränk „Red Bull[®]“. Dem Zusatz Taurin (nichtproteinogene Aminosäure) wird eine Erhöhung der Konzentrationsfähigkeit zugeschrieben [9].

Einzelne Aminosäuren werden besondere Eigenschaften zugeschrieben, wobei die wissenschaftliche Bestätigung noch als nicht erbracht gilt:

Tabelle 4: Mögliche Eigenschaften von Aminosäuren [9]

Aminosäure	Eigenschaften
L-Tryptophan	beruhigend/Schlafmittel
GABA	beruhigend
L-Tyrosin	Stärkung des Immunsystems

Klassische Produkte, die in der Lebensmittelindustrie in Asien zum Einsatz kommen [8]:

- Umami seasonings (Fleisch, MSG)
- Flavored seasonings (Würze, Protein Hydrolysate)
- Glycin als Zusatz in Butter und zusammen mit MSG in Soßen wie z.B. Fischsoßen
- Cystin in Backwaren
- Aspartam™ als Süßstoff (Asparaginsäure und Phenylalanin)

3.2.2. Gemisch von Aminosäuren:

Aminosäuren- und Proteinprodukte werden als Gemisch unter folgenden Abkürzungen in der Lebensmittelindustrie vertrieben:

Tabelle 5: Proteinhydrolysate in der Lebensmittelindustrie [8]

HVP	Hydrolyzed Vegetable Protein (HVP) (manchmal auch Hydrolyzed Plant Protein) wird in der Lebensmittelindustrie als Geschmacksverbesserer eingesetzt. Proteine verschiedener Quellen (Mais, Weizen, Sojabohne, Baumwollsamensamen) werden einer Säurehydrolyse unterzogen. Es gibt zahlreiche Variationen, wobei jedoch zwei Hauptarten verwendet werden: „light“, das bei Geflügel, Schwein und Gemüseprodukten eingesetzt wird, und „dark“ für Brühen und Saucen. Viele verarbeitete Lebensmittel enthalten HVP, wie z.B. Bouillon, Suppen, Saucenmischungen, Crackers, Chips, Instantsuppen und Frankfurter (wholehealthmd 2000).
HAP	Hydrolyzed Animal Protein (HAP) ist das Produkt einer Hydrolyse von tierischem Protein; als Rohstoff dienen zumeist Federn, Felle, Haare, Lederabfälle, Collagen
Proteinisolate	Isolierte Proteinfraktion verschiedener Rohstoffe; als Verfahren verwendet man Ionenaustauschchromatographie und Mikrofiltration, wobei letztere höhere Abtrennung von Fetten und Laktose erreicht und die Proteine nicht denaturiert werden
WPC	Whey protein concentrate; enthält neben Fetten und Laktose 35 bis maximal 70-85% Protein
WPI	Whey protein isolate; hat im Vergleich zu WPC höhere Reinheit und biologische Wertigkeit, 90-98% Proteingehalt

Vereinigte Staaten:

Im Jahr 2000 lag die Produktion von WPC bei 164.000 t, der Export lag bei 15.710 t. Die Verwendung von 80% WPC in den Vereinigten Staaten wurde immer wichtiger in den letzten Jahren, vor allem als Sportlernahrung. Der Sportlernahrungsmarkt wächst mit einer Rate von ca. 10 % pro Jahr, wobei im Jahr 2000 ein Marktvolumen von 1,6 Billionen \$ erreicht wurde. Die Nachfrage nach 80% WPC und WPI steigt und der jährliche Verbrauch wird heutzutage zwischen

26.500 – 31.500 t pro Jahr geschätzt. Der Durchschnittspreis für 80% WPC und WPI in den Vereinigten Staaten lag bei ca. 2,20 US \$ * Pfund⁻¹ im Jahr 2000 [12].

Europäische Union:

Dänemark, Deutschland, die Niederlande und Frankreich sind wichtige Produzenten von WPC und WPI. Die geschätzte Produktion von 35% WPC im Jahr 2002 beträgt in der EU 135.000 t. Der europäische Markt für 80% WPC wird heutzutage auf 10.500 t (z.B. Novartis für Sportlerernährung) geschätzt. Das Wachstum in diesem Marktsektor wird als kontinuierlich in den kommenden Jahren angenommen [12].

Japan:

Die Nachfrage nach 80% WPC und WPI wird auf ca. 6.000 t pro Jahr geschätzt. 60% von diesem Bedarf betrifft die Herstellung von Babymilchpulver jedoch steigen die Anwendungen im Molkereibereich. In Japan existiert eine WPC-Produktion praktisch nicht, Japan importiert große Mengen von Neu Seeland und den Vereinigten Staaten aber auch von Dänemark und Deutschland. Japans WPC-Quote ist mit 4.500 t pro Jahr limitiert, die potentielle WPC-Nachfrage wird mit 22-30.000 t beziffert [12].

3.3. Spezielle Anwendungen von Aminosäuregemischen in der Lebensmittelindustrie:

WPC 35:

Die Verwendung von WPC 35 (die Zahl nach dem Akronym gibt den Proteingehalt in Prozent (w/w) an) als Nahrungsmittelbestandteil wird in den kommenden Jahren zunehmen. WPC 35 wird verstärkt eingesetzt werden, vor allem aufgrund von seinen gelartigen Eigenschaften im Bereich der Feinkost [12]:

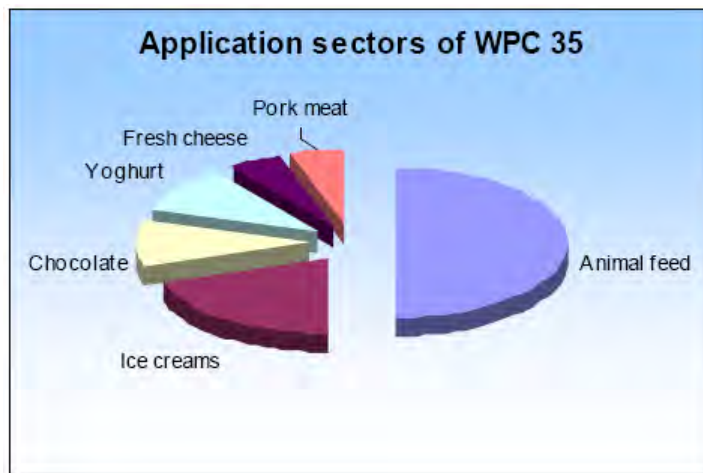


Abbildung 15: Anwendungsbereiche von WPC 35 [12]

Das Gesamtwachstum in diesem Bereich der Lebensmittelindustrie wird ziemlich schwach ausfallen und der Trend wird sich hin zu Wertprodukten (größere Produktvielfalt und höherer Proteingehalt) entwickeln. In Europa wird der Milcheissektor für den größten Wachstumsanteil verantwortlich sein.

WPC 90-WPI:

Der Markt für 90% WPC und WPI existiert hauptsächlich in den USA. In Europa ist der Markt immer noch sehr klein, hat aber Wachstumspotential. Die Nachfrage nach 80% WPC und WPI repräsentiert nur einen sehr kleinen Prozentanteil der Gesamtnachfrage [12].

Es bleibt festzuhalten, dass die Anwendung verschiedener Proteinkonzentrate mit unterschiedlichen Vor- und Nachteilen für die eigene Gesundheit verbunden ist. Bei Anwendung von Proteinkonzentraten muss unbedingt die Meinung des Fachpersonals eingeholt werden [13].

3.3.1. Produkte im Bereich Sportlerernährung:

Hier werden z.B. Proteinkonzentrate eingesetzt, die meist enzymatisch teilhydrolysiert werden und sich durch hohen Rohproteinanteil auszeichnen. Die Qualität der Proteinhydrolysate hängt vom Aminosäurespektrum, Löslichkeit und vom Hydrolysegrad ab.

3.3.1.1. Verzweigt-kettige Aminosäuren - Branched Chain Amino Acids (BCAA):

Diese bestehen aus den drei essentiellen Aminosäuren L-Valin, L-Leucin und L-Isoleucin. Muskelproteine haben einen hohen Anteil dieser Aminosäuren und deshalb wird mit mehr oder weniger wissenschaftlicher Begründung angenommen, dass BCAA eine gute Nahrungsergänzung für Sportler mit intensivem Trainingsprogramm darstellen. Auf dem Markt sind Drinks mit BCAA-Zusatz erhältlich, wobei der Anteil oft sehr gering ist. Es besteht der Verdacht, dass diese Aminosäuregruppe bei der chromatographischen Trennung von Melasse als angereicherte Fraktion anfällt und das zusammen mit der Marketingchance (essentielle Aminosäure mit gemeinsamer Eigenschaft) der Hauptgrund für diese Produktschiene ist. In Erfahrungsberichten von Bodybuildern kann man lesen: „Teurer als allgemeine Proteinkonzentrate aber kein besserer Effekt spürbar.“ Die Größe dieses Marktes wird mit 150 Mio. \$ beziffert.

BCAA werden auch als Nahrungsergänzung für ältere Menschen beworben. Es gibt viele Präparate zwischen Nahrungsmittel und Medikament, die aufgrund ihres Gehaltes an einzelnen Aminosäuren beworben werden und positive Effekte auf Immunsystem, Muskeln oder Leber haben sollen [8].

3.3.1.2. Empfehlungen zur Einnahme:

3.3.1.2.a. Proteine:

Hier gab es beachtliche Debatten bezüglich des Proteinbedarfs von Athleten. Zu Beginn wurde empfohlen, dass Athleten nicht mehr als $0,8 \text{ bis } 1,0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (Kinder, Jugendliche und Erwachsene) verzehren sollen. Jedoch zeigte die Forschung im letzten Jahrzehnt, dass Athleten im intensiven Training etwa 1,5 bis 2 mal soviel wie ursprünglich angegeben verzehren sollen, um die Proteinbilanz halten zu können. Wenn eine falsche Menge an Protein für die Versorgung von Athleten berechnet wird, wird ein Athlet eine negative Stickstoffbilanz vorweisen, die den Proteinabbau forciert. Mittelfristig könnte dies zu einem Muskelabbau und zur Trainingsunfähigkeit führen [17].

Für Leute, die an einem normalen Fitnessprogramm teilnehmen, kann der Proteinbedarf generell durch Aufnahme von $0,8 \text{ bis } 1,0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ Protein gedeckt werden. Es wird generell empfohlen, dass Athleten, die in moderatem Training involviert sind, $1 \text{ bis } 1,5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ Protein konsumieren sollen, während Athleten, die in einem intensiven Training involviert sind, $1,5 \text{ bis } 2,0$

$\text{g} * \text{kg}^{-1} * \text{d}^{-1}$ Protein konsumieren sollen. Besonderes Augenmerk sollte darauf gelegt werden, dass Athleten eine ausreichende Menge an qualitativ hochwertigem Protein konsumieren, um die Stickstoffbilanz halten zu können [16].

3.3.1.2.b. Verzweigt-kettige Aminosäuren - Branched Chain Amino Acids (BCAA):

Die Ergänzung von Nahrungsmitteln mit BCAA bewirkte eine Abnahme des trainingsbedingten Abbaus und/oder der Muskelenzymfreisetzung (Indikator für Muskelschaden) möglicherweise über das Aufbauen eines anti-katabolischen Hormonprofils. Theoretisch hilft die BCAA-Ergänzung während intensivem Training den Proteinabbau zu minimieren und deshalb den Aufbau von fettfreier Masse zu maximieren.

Es gibt Hinweise, die diese Hypothese untermauern: z.B. Schena und Kollegen berichten, dass die BCAA-Ergänzung ($\sim 10 \text{ g} * \text{d}^{-1}$) während 21 tägiger Wanderung die fettfreie Masse um 1,5% erhöhen, während Probanden, die ein Placebo eingenommen hatten, keine Änderung der Muskelmasse verzeichneten.

Obwohl mehr Forschung notwendig ist, lassen diese Hinweise vermuten, dass die BCAA-Ergänzung von Nahrungsmitteln Einfluss auf die Körperzusammensetzung haben [16].

3.3.1.2.c. Essentielle Aminosäuren - Essential Amino Acids (EAA):

Jüngste Studien zeigen, dass der Verzehr von 3 bis 6 g EAA vor und nach dem Training die Proteinbiosynthese stimuliert.

Um diese Hypothese zu untermauern wurde von Esmarck und Kollegen eine weitere Studie durchgeführt. Es wurde festgestellt, dass der Verzehr von EAA mit Kohlehydraten unmittelbar nach dem Training einen größeren Trainingserfolg erreichen lässt, als bei Warten von 2 Stunden ab Trainingseende auf den Konsum erzielbar ist [16].

3.3.1.2.d. Glutamin:

Glutamin ist die am häufigsten vorkommende Aminosäure im Körper und spielt eine große Rolle bei einer Vielzahl von wichtigen physiologischen Prozessen. Glutamin vergrößert das Zellvolumen und stimuliert die Protein- und Glykogensynthese. Theoretisch führt die Glutaminergänzung vor und/oder nach dem Training zu einer optimalen Zellhydratation und Proteinbiosynthese und schlussendlich zu einem größeren Zuwachs an Muskelmasse und -kraft.

Um diese Hypothese zu untermauern wurde eine Studie von Colker und Associates durchgeführt. Dabei wurde festgestellt, dass Probanden, die eine Molkeproteindiät ergänzt mit Glutamin (5 g) und BCAA (3 g) eingenommen hatten, einen größeren Zuwachs an Muskelmasse verzeichneten verglichen zur Gruppe, die Molkeprotein allein eingenommen hatten [16].

Es bleibt festzuhalten, dass ein eindeutiger wissenschaftlicher Beweis über die Wirkung der verschiedenen Aminosäuregruppen noch ausständig ist.

Tabelle 6: Empfehlungen zur Einnahme von Aminosäuren für Sportler [14] (wissenschaftlich nicht untermauert)

Form	Funktion/Wert	Vorteile	Nachteile	Empfohlene Anwendung
Freie Form	benötigt keine Verdauung; kleine Mengen werden schnell in den Blutkreislauf absorbiert	Nährstoffe werden in Blutkreislauf absorbiert, zugänglich für Muskel und anderes Gewebe, beugt dem Muskelabbau vor	relativ teuer	z.B. Glutamin: 3-5 g, 1-5 mal pro Tag vor bzw. zwischen dem Essen
Hydrolysierte Form	Vorverdauung beschleunigt den Stoffwechsel hin zur Verdauung, enthält allerdings längere Ketten, die abgebaut werden müssen; Molke und Lactalbumin sind Beispiele	Vorverdauung beschleunigt die Absorption	Enthält längere Ketten, die abgebaut werden müssen bevor sie in den Blutkreislauf adsorbiert werden können	bei Maximalkrafttraining oder während einer Stressperiode oder bei gastrointestinalen Problemen: 20-30 g, 1-3 mal pro Tag; für optimale Gesunderhaltung 20 g 1 mal pro Tag
Verzweigt-kettige	hilft bei der Bildung von Alanin aus Glucose während physischer Belastung; hilft aber auch bei der Bildung von Glutamin aus Glucose und Alphaketoglutarat.	kann in Energie umgewandelt werden um Muskelabbau zu verhindern	relativ teure Form der Energieversorgung für Muskelarbeit	während hartem Training: 4-5 g, 2-5 mal pro Tag, speziell vor und nach dem Training. Optimale Rate bei normaler Einnahme (Leucin:Isoleucin:Valin) = 2:1:1
Di- und Tripeptide	werden schnell verdaut, abhängig von den Bedingungen findet eine signifikante Rückhaltung von Stickstoff statt.	kurze Kette für moderate Verdauungsgeschwindigkeit und Absorption	Kosten, Verfügbarkeit, Geschmack, Osmolarität	normalerweise in hydrolysiertem Protein hoher Qualität vorkommend

3.3.2. Phenylketonurie:

In den Tagen nach der Geburt werden Neugeborene auf eine ganze Reihe von Stoffwechselkrankheiten hin untersucht. Die hierbei am häufigsten auftretende (1:10.000) erbliche Stoffwechselkrankheit ist Phenylketonurie. Ein Totalentzug von L-Phenylalanin ist nicht möglich, da L-Phenylalanin zur Gruppe der essentiellen Aminosäuren gehört.

Nur eine Spezialdiät, die eingehalten werden muss bis sich das Gehirn fertig entwickelt hat, schafft Abhilfe. Diese Diät besteht aus phenylalaninärmer und tyrosinreicher Kost. Die Kinder dürfen nur sehr wenig normales Eiweiß zu sich nehmen. Nahrungsmittel wie Milch und Milchprodukte sowie Fleisch usw. sind verboten. Als Aminosäurequelle dienen künstlich hergestellte Aminosäuregemische, die eine ganz bestimmte Menge an L-Phenylalanin enthalten. Die Hauptkohlenhydratquelle ist Maisstärke. Nachdem das Gehirn ausgereift ist, kann es nicht mehr durch Phenylbrenztraubensäure geschädigt werden. Nun reicht eine eiweißarme Diät mit natürlichen Nährstoffen aus. Schwangere Phenylketonurie-krankte Frauen müssen wieder eine phenylalaninarme und tyrosinreiche Diät halten, da die Phenylbrenztraubensäure die Plazenta durchdringt und so dem Ungeborenen schadet [11].

3.3.3. Marketingaspekte:

Die Aufklärung und das Wissen über Aminosäuren unter den Konsumenten sind sehr gering, weshalb die Produzenten von Aminosäuren Aufklärungsarbeit zu leisten haben. „Wenn man Konsumenten über Aminosäuren fragt, wissen sie wirklich nicht soviel als sie sollten. Das Bewusstsein ist viel zu klein und ich glaube, dass hier besseres Marketing und Ausbildung für den Massenmarkt im Namen der Vertreiber und der Produzenten umgesetzt werden muss“, sagt Mr. Wilson von Selzer Chemicals.

„Wir sind direkt mit der Universität von Südkalifornien, School of Pharmacy verbunden und helfen ein Ausbildungssystem für die Schule aufzubauen“ bietet Mr. Wilson an. „Wir versuchen ein großes Augenmerk auf die Ausbildung der Pharmazieschule im Bereich Aminosäuren zu geben, da aktuelle Studien meist auf die pflanzliche Seite dieses Geschäftszweiges ausgelegt sind.“

Mr. Schaefer von der Pacific Nutritional's stimmte überein: „Das Bewusstsein ist ziemlich klein, aber es wächst. Sie sind noch einwenig verwirrt da draußen, weil es nicht viele Unterlagen zur

Ausbildung der Konsumenten auf diesem Gebiet gibt“, sagte er. Auf der Sicherheitsseite legte er starke Bedenken nahe. „Wenn Konsumenten einer gesundheitsschädigenden Radikaldiät nachgehen ist die Chance für eine einzige Aminosäure Schaden anzurichten größer als wenn einer gesunden Diät nachgegangen wird. Die Leute sollten keine Aminosäuren einnehmen für eine längere Zeitspanne und sie sollten wissen, dass Aminosäuren am besten auf leerem Magen absorbiert werden. Zuletzt erwähnte er: „Wenn man eine zu große Menge von dem einen einnimmt, dann wird sich eine andere dezimieren.“ Konsumenten sollten vorsichtiger sein als bei der Einnahme von Vitaminen [15].

3.4. Aminosäuren in der Kosmetikbranche:

Aminosäuren sind Bestandteil des NMF (Natural Moisturizing Factor; siehe Punkt 3.4.2.1.) – eine Hautkomponente, die für die Feuchtigkeitsregulierung und anderer Funktionen der Haut verantwortlich ist. Weiters stabilisieren freie Aminosäuren den „Acidic Layer“ der Haut. Aus diesen Gründen werden Aminosäuren, Peptide (Hydrolysate) und Proteine in der Haut- und Haarkosmetik eingesetzt (Kleemann 1999). Im Zuge der Recherche wurden Hautcremen mit einzelnen Aminosäuren (ohne Mengenangabe) gefunden. Größere Bedeutung scheint derzeit der Einsatz von enzymatischen Hydrolysaten (siehe unten) zu haben (Hütter 2002) [8].

3.4.1. Einzelaminosäuren:

L-Cystein und diverse Derivate werden aufgrund der Fähigkeit zur Ausbildung von Disulfidbrücken in der Haarpflege, vor allem für Dauerwellen eingesetzt. In der Haarkosmetik findet man weiters L-Glycin, L-Valin, L-Prolin und L-Arginin. In der Hautpflege werden Aminosäuren in Kombination mit anderen Feuchtigkeitsmitteln wie Hyaluronsäure als „Natural Moisturizing Factors“ angeboten, wobei hier vor allem Hydroxyprolin von Bedeutung ist [8].

3.4.2. Aminosäurengemische/Hydrolysate:

Die Firma Cognis vertreibt ein Produkt namens Gluadin. Dies ist eine Flüssigkeit auf der Basis von HVP für die Haar- und Hautpflege.

Einer der Möglichkeiten die Haut gesund zu halten ist sicherzustellen, dass die Struktur der Epidermis intakt bleibt. Diese Struktur ist definiert und wird durch die Interaktion mit der

interzellulären Matrix gebildet. Die interzelluläre Matrix ist der „Klebstoff“ innerhalb der Haut, welcher die Hautzellen zusammenhält und den Feuchtigkeitsverlust einzelner Zellen verhindert. Die Komponenten, die für diese Eigenschaften verantwortlich sind, werden Natural Moisturizing Factors (NMFs) genannt. Fette und Fettkomponenten der Haut verhindern übermäßigen Feuchtigkeitsverlust und sind für die Schmierung der Haut verantwortlich [19].

Anhand zweier Beispiele kann man typische Produktlinien erkennen:

- Die italienische Naturkosmetikfirma Bemacosmetic kombiniert Pflanzenextrakte und Aminosäuren während Vichy Thermalwasser mit L-Serin kombiniert: „Thermal S ist die exklusive Verbindung von 2 Wirkstoffen: Thermalwasser von Vichy und Serin, für intensiv rehydratisierende Wirkung“.
- Bei Feuchtigkeitscremen von Nivea wird nicht speziell auf Aminosäuren hingewiesen. Es finden sich aber in 2 Produkten der Feuchtigkeitscremen Aminosäuren (Glycin, Alanin, Serin) und überproportional viel in den teureren Spezialserien (z.B.: Creme Optimal 3). Über den Gehalt von Aminosäuren in Kosmetikprodukten ist keine Information verfügbar [19].

3.4.2.1. NMF (Natural Moisturizing Factor)-Produkte:

- Der Plantocomplex (body line) [19] ist eine neue Generation von natürlich aktiven Prinzipien basierend auf einem ursprünglich wissenschaftlichen Prinzip: Kombination von Pflanzenextrakten mit ausgewählten Aminosäuren. Bema Cosmetics Research Laboratories verwenden dieses Prinzip nach vielen Jahren des Versuchs eine perfekte Balance zwischen Aminosäuren und anderen aktiven Inhaltsstoffen pflanzlichen Ursprunges zu finden.

Die Eigenschaften des Plantocomplexes zeichnen sich durch

- Verwenden von verschiedenen Wirkungsprinzipien
- Stärkung der natürlichen Abwehr der Haut
- exzellente Hautkompatibilität

aus.

➤ Thermal-Feuchtigkeitspflege mit Langzeitwirkung:

Wirkt durch die Verbindung von Thermalwasser von VICHY und N.M.S (mit Serin angereicherte NMF - natürliche wasserbindende Substanzen der Epidermis): Die Feuchtigkeit wird somit innerhalb und zwischen den Zellen der Hornschicht verteilt und lang anhaltend gebunden. Thermalwasser von VICHY regt die Enzymaktivität an: Die Haut ist besser in der Lage, selbst Feuchtigkeit zu binden. Thermalwasser von VICHY beruhigt die Haut und stärkt deren Widerstandskraft; künftigen Reizungen wird besser vorgebeugt. Die reichhaltige Creme mildert Spannungs- und Reizgefühle sofort. Die Haut erhält mehr Geschmeidigkeit und Ausstrahlung. Schützt vor vorzeitiger Hautalterung: enthält Lichtschutzfilter gegen UVA- und UVB-Strahlen des Tageslichts und einen Anti-Radikal-Komplex (Polyvitamin E und Arginin PCA), auch für empfindliche Haut geeignet [18].

➤ **Aqua Beauty (Nivea, Beiersdorfer)**

Leichte, zart duftende Tagespflege für den Frischekick und 24 Stunden Feuchtigkeit. Für jeden Hauttyp. Nivea Visage Aqua Beauty ist eine leichte Tagespflege, die ihre Haut sofort spürbar erfrischt und ihr zusätzlich den ganzen Tag lang extra viel Feuchtigkeit schenkt. Wirkung: Unmittelbar nach dem Auftragen taucht die leichte, zart duftende Creme ihre Haut in ein Meer von Frische und Feuchtigkeit. Sie ist spürbar belebt und fit für den Tag. 24 Stunden Feuchtigkeit: Angereichert mit tiefenwirksamen Aquasphären und essentiellen Mineralien füllt die angenehm softe Tagescreme die hauteigenen Feuchtigkeitsdepots auf. So ist die Haut den ganzen Tag lang optimal mit Feuchtigkeit versorgt. Sie behält ihr natürliches Gleichgewicht und fühlt sich von morgens bis abends herrlich zart und entspannt an. Schutz: Das spezielle Nivea Visage UVA/UVB-Schutzsystem mit Vitamin E hilft, vorzeitigen lichtbedingten Alterungserscheinungen der Gesichtshaut entgegenzuwirken.

Dank ihrer außergewöhnlich leichten Textur zieht die Creme sofort ein und sorgt augenblicklich für ein wunderbar zartes Hautgefühl. Zusätzlich verleiht sie der Haut durch die extra feuchtigkeitsspendende Rezeptur strahlend frisches Aussehen den ganzen Tag. Perfekt mit Feuchtigkeit verwöhnt, fühlt sich Ihre Haut rundum wohl und einmalig entspannt an. Inhaltsstoffe: Aqua, Biosaccharide Gum-1, Glycerin, Octyldodecyl Myristate, Stearic Acid, Cyclomethicone, Cetearyl Isononanoate, Octyldodecanol, Ethylhexyl Methoxycinnamate, Stearyl Alcohol, Cetyl Alcohol, Glyceryl Stearate, Tocopheryl Acetate,

Ostrea, Maris Limus, **Alanine**, Lecithin, **Glycine**, **Serine**, Magnesium Sulfate, Calcium Pantothenate, Potassium Phosphate, Disodium Phosphate, Titanium Dioxide, Alumina, Silica, Sodium Carbomer, Sodium Polyacrylate, Propylene Glycol, Alcohol Denat., Trisodium EDTA, Phenoxyethanol, DMDM Hydantoin, Parfum, CI 42090.

3.5. Aminosäuren in der Medizin und Pharmazie:

3.5.1. Einzelaminosäuren:

Im Pharmabereich werden ausschließlich einzelne Aminosäuren in Pharmaqualität gehandelt. Diese werden in der parenteralen Ernährung, für Infusionen, für Injektionen und für Spezialernährung bei Stoffwechselerkrankungen, für ältere Personen und bei „lifestyle“ - bezogenen Krankheitsbildern benötigt. Weiters kommen reine Aminosäuren in der pharmazeutischen Industrie für die Synthese spezieller Medikamente zum Einsatz.

3.5.2. Aminosäurengemische/Hydrolysate:

In diesem Bereich geht es um Präparate für Spezialdiäten zur Ernährung Stoffwechselkranker, die z.B. an Phenylketonurie leiden. Aufgrund eines genetischen Defektes fehlt diesen Patienten das Enzym, welches Phenylalanin abbaut. Unbehandelte Kinder zeigen schwere geistige Defekte, epileptische Anfälle, Hypertonie der Muskeln, Hirnkleinwuchs, Pigmentstörungen auf der Haut, ekzemähnliche Hautveränderungen, allgemeine Übererregbarkeit und einen unangenehmen Geruch nach Aceton. Die Therapie erfolgt durch eine phenylalaninarme Ernährung, wofür nahezu phenylalaninfreie Lebensmittel nötig sind (Maid-Kohnert 2002).

Ebenso ist Cystinurie eine angeborene Stoffwechselkrankheit, bei der der Transport der Aminosäuren Cystin, Lysin, Arginin und Ornithin gestört ist. Dies führt zur erhöhten Ausscheidung der Aminosäuren über die Nieren und den Darm. Die Folge ist eine Ausfällung von Cystin in der Niere, was zur Steinbildung führen kann und eine eingeschränkte Nierenfunktion (chronische Niereninsuffizienz) zur Folge hat. Die Behandlung von Cystinurie umfasst unter anderem hohe Flüssigkeitszufuhr sowie cystinarme Diät.

Fa. Ajinomoto [8] gibt den Umsatz seiner Sparte Pharmazeutika mit rund 656 Mio. \$ bei einem Nettogewinn von 120 Mio. \$ an. Die Hauptprodukte sind:

Infusionen:

PNTWIN -1,-2,-3 Glucose, Elektrolyt und Aminosäureinfusion für totale parenterale Ernährung
 ELEMENMIC Injektionsspurenelementmischung zur parenteralen Ernährung

Pharmazeutika für Ernährungszwecke:

LIVACT Granulat aus verzweigt-kettigen Aminosäuren zur Anwendung gegen Leberzirrhose
 ELENTAL für Diätanwendungen
 ELENTAL-P maßgeschneiderte Diät für Neugeborene und Frühgeborene
 HEPAN ED maßgeschneiderte Diät zur Anwendung bei Leberproblemen

„Globale Medikamente“ und eine „starke Nische“ zu entwickeln bzw. aufzubauen sind die zwei Strategien von Fa. Ajinomoto. Bei der Entdeckung neuer „globaler Medikamente“ ist Fa. Ajinomoto aufgrund seiner dreipolaren Organisation (Japan, USA und Europa) federführend.


「リーバクト」顆粒 LIVACT Granules	肝疾患用分岐鎖アミノ酸製剤 Amino acid for treatment of liver cirrhosis	非代償性肝硬変患者の低アルブミン血症を改善する分岐鎖アミノ酸製剤。イソロイシン・ロイシン・バリンを配合した顆粒剤で自覚症状の改善に有効。 <i>LIVACT is a branched-chain amino acid formula that improves low albumin in liver cirrhosis patients. A granule medication incorporating isoleucine, leucine and valine, it effectively relieves both subjective and objective symptoms.</i>	
--	---	--	---

Abbildung 16: LIVACT, zur Behandlung von Leberzirrhose [8]


「エレントール」 ELENTAL	経腸成分栄養剤 Elemental diet	日本初の成分栄養剤。タンパク質(アミノ酸)、炭水化物、脂肪、ビタミン、ミネラルの5大栄養素がほとんど消化を必要としない形で配合された経腸栄養剤。クローン病の第一選択薬として認められている。 <i>Japan's first elemental diet product. ELENTAL is an elemental diet combining five major nutrients (amino acids, carbohydrates, fats, vitamins and minerals) which requires almost no digestion. It is recognized as a first-line treatment for Crohn's Disease.</i>	
----------------------------	----------------------------------	--	---

Abbildung 17: ELENTAL, eine maßgeschneiderte Diät [8]


「ピーエヌツイン」 PNTWIN	高カロリー輸液用糖・電解質・アミノ酸液 Glucose, electrolyte and amino acid infusion for total parenteral nutrition	高カロリー輸液用で糖・電解質とアミノ酸が隔壁で仕切られたプラスチック製容器に別々に封入され、用時混合(使用するときに混合する)する利便性の高いキット製品。 <i>In this highly convenient kit, glucose, electrolyte and amino acid are enclosed in separate compartments of a plastic package, allowing them to be mixed when they are used.</i>	
----------------------------	---	--	---

Abbildung 18: PNTWIN, zur parenteralen Ernährung [8]

Mittelfristig wird Fa. Ajinomoto [8] seine Anstrengungen im Aminosäuretechnologiebereich weiter forcieren um entsprechende Medikamente entwickeln zu können, wobei der Fokus auf der postgenomischen Forschung zur Analyse der Funktionen von Proteinen liegt, um neue Medikamente entwickeln zu können. Im Pharmaziegeschäft werden spezifische Entwicklungsbereiche festgelegt, wobei diese in ihrer Tiefe erschlossen werden müssen als stattdessen ein möglichst breites Produktspektrum abzudecken. Fa. Ajinomoto legt im Rahmen seiner Forschungs- und Entwicklungstätigkeiten den Fokus auf klinische Ernährung, gastrointestinale Erkrankungen und lifestyle-bezogene Krankheiten mit dem Hintergrund Aminosäuren zur Erzeugung neuer Medikamente zu verwenden.

3.6. Aminosäuren als Ausgangschemikalien in der chemischen Industrie:

Industrielle Anwendungsmöglichkeiten bieten sich als Natrium-acyl-glutamat für den Einsatz als schwach saure Seife oder für Poly- γ -glutamat als Kunststofffolienbeschichtung [56]. Aminosäuren werden zur Anwendung in der chemischen Industrie häufig derivatisiert, wobei die eingesetzten Aminosäuren meist als chirale Synthone verwendet werden [38].

Aminosäuren für Syntheseanwendungen machen mittlerweile einen beachtlichen Anteil bei der Herstellung von Peptidhormonen, einigen „chemischen“ Medikamenten und einigen Süßungsmitteln aus. Heutzutage haben sich neue Anwendungsmöglichkeiten ergeben: chirale Technologie, kombinatorische Chemie, Immunologie und Enzymreaktionsmechanismen [20].

Die Herstellung von Novel-Aminoacids stellt einen eigenständigen hochpreisigen Geschäftszweig der Produktion von Aminosäurederivaten dar [63]. Zahlreiche Patent – geschützte Synthesetechnologien sind bereits in diesem Geschäftsfeld etabliert; die Entwicklung von neuen Synthesetechnologien zur Erzeugung von Nischenprodukten wird als äußerst schwierig eingestuft [64]. Bezüglich des prognostizierten Wachstums dieses Geschäftsfeldes ist keine Information verfügbar [63].

In der Elektrochemie werden Aminosäuren zur Erzeugung von Isolationsschichten verwendet [20]. Aminosäurederivate finden vor allem in der Baustoffchemie [58] bzw. in der Pharmaindustrie als Vorstufen von Schilddrüsenhormonen Anwendung [59].

4. Firmen am Markt:

Das Schema der Produktkategorien und möglicher Einsatzgebiete ist in Tabelle 7 dargestellt [7].

Tabelle 7: Einteilungsschema der Aminosäuren-Produkte [7]

	Protein-hydrolysate	Aminosäure-Mischungen	einzelne Aminosäuren
Futtermittel			
Lebensmittel			
Kosmetik/Feinchemie			
Pharma			

Das Erlöspotential nimmt in der Regel nach unten (Richtung Pharma) und nach rechts (Richtung einzelner Aminosäuren) zu.

Der Weltmarkt der Aminosäuren wird mengenmäßig von Monosodiumglutamat (MSG, Food) und den Futtermittelaminosäuren geprägt (Lys, Thr, Met, Trp, siehe Punkt 1.2.). Betrachtet man die Geschäftsdaten der Marktführer (Ajinomoto 2003) genauer so ist klar, dass der Spezialmarkt für einzelne Aminosäuren umsatzmäßig gleichwertig ist.

In der Literatur wird zu den Weltmarktmengen der einzelnen Aminosäuren meist Tabelle 7 zitiert. Genauere Informationen sind selten vorhanden, ausgenommen die Marktberichte der Fa. Ajinomoto (Ajinomoto 2003) [8]. Hieraus ist auch ein enormes Wachstum des Futtermittelaminosäurenmarktes und Aminosäurenmarktes allgemein zu erkennen. Ähnliches gilt für den Futtermittelzweig der Degussa-Gruppe (Degussa 2003).

Folgende Tabelle fasst die Umsätze der wichtigsten Firmen zusammen [8]:

Tabelle 8: Umsätze der wichtigsten Aminosäurehersteller [7]

	Umsatz ¹	Netto-gewinn ¹	Anteil AS am Umsatz	Bemerkung
Ajinomoto, (JP)	8.200 [\$] (2003)	277 [\$]	rund 60 %	großer Anteil des Umsatzes stammt von MSG-Food, Gewinn hauptsächlich von Aminosäurenproduktion
Evonik (Degussa), (D)	14.800 [€] (2007)	_2	_2	D,L-Methionin-Weltmarktführer
Amino GmbH, (D)	66 [\$] (2003)	_2	rund 50 %	massenmäßig dürfte Flüssigzucker das Hauptprodukt sein: 60.000 t Melasse * a ⁻¹

AS... Aminosäuren; ¹: Zahlenangaben in Mio.; ²: keine Information verfügbar.

Ajinomoto [8]:

Im Jahre 1917 gegründet, ist Ajinomoto eine Lebensmittel- und Pharmafirma, die weltweit die größte Menge an Aminosäuren herstellt. Am Beginn der Firmengeschichte stand die Produktion von Glutaminsäure als Natriumglutamat (MSG), das 1908 als Geschmacksverstärker, der für den Geschmack der traditionellen asiatischen Küche verantwortlich ist, identifiziert wurde. Heute produziert das Unternehmen ein Drittel des ca. 1,5 Mio. t schweren Weltmarktes. Rund 70 % der Einnahmen bringt der Lebensmittelsektor, der als stabile Finanzquelle Investitionen in anderen Bereichen ermöglicht. Ajinomoto produziert Aminosäuren für den Feed-, Food-, Pharma- und Kosmetikbereich. Die Firma produziert im Futtermittelsektor 35% des Weltmarktes an Lysin, 60% jenes von Threonin, 70% von Tryptophan und strebt einen weiteren Ausbau seiner Kapazität an. Im Pharmabereich konzentriert man sich auf die Herstellung von Infusionen zur Heilung gastrointestinaler Krankheiten. Tenside und Feuchtigkeitsfaktoren werden für den Kosmetikbereich hergestellt. Im Lebensmittelbereich bietet Ajinomoto Aminosäureprodukte als Nahrungsergänzungsmittel bzw. „functional food“ an und produziert den Süßstoff Aspartam™.

Der Jahresumsatz des Unternehmens beträgt 8,2 Mrd. US \$, wobei 1,1 Mrd. US \$ mit Aminosäuren erwirtschaftet werden. Ajinomoto beschäftigt rund 25.000 Mitarbeiter (Ajinomoto 2003).

Kyowa Hakko [8]:

Seit einem halben Jahrhundert zählt Kyowa Hakko zu den weltweit Führenden in der Entwicklung, Herstellung und Vermarktung von Pharmazeutika, Bioprodukten, Chemikalien, Lebensmitteln, Agrochemikalien und Tiermedikamenten. 1949 gegründet, leistete das Unternehmen durch seine Produktion von Antibiotika einen großen Beitrag bei der Ausrottung der Tuberkulose in Japan.

Traditionell investiert Kyowa Hakko stark in Forschung und Entwicklung und forscht vor allem in den Gebieten Allergien, Krebs und Antikörpertechnologie. Als Pionier in der Entwicklung und Anwendung der Fermentationstechnologie ist diese Firma der größte Produzent von durch Fermentation gewonnenen Aminosäuren und ist in mehr als 80 Ländern tätig.

Der Jahresumsatz beträgt rund 3 Mrd. US \$, wobei ca. 80% in Japan generiert wird.

Degussa [8]:

Degussa ist ein multinationales Unternehmen mit den Haupttätigkeitsbereichen Bauchemie, Fein- & Industriechemie, Performance Materials, Coatings & Füllstoffsysteme und Spezialpolymere. An weltweit über 300 Standorten tätig, erwirtschaftet das Unternehmen mit ca. 48.000 Mitarbeitern einen Jahresumsatz von 12 Mrd. € Zu den Produktparten zählen auch Futter- und Lebensmittelinhaltsstoffe. Als einziger Produzent der Welt bietet das Unternehmen alle drei für die Tierernährung wichtigen Aminosäuren, D,L-Methionin, Biolys® (L-Lysin) und L-Threonin, aus eigener Herstellung an. Bei D,L-Methionin ist Degussa weltweit Marktführer. Mepron®, ein patenteschütztes D,L-Methionin und Nicotinamid (Vitamin B₃) ergänzen die Produktpalette. Im Lebensmittelbereich werden L-Glutaminsäure und Collagenhydrolysat hergestellt. Das gesamte Spektrum der Aminosäuren wird von der Tochterfirma Rexime produziert.

Es kommen alle Produktionsverfahren, von der Gewinnung aus Proteinhydrolysaten, über Fermentation bis zur chemischen und enzymatischen Herstellung zur Anwendung (Degussa 2002, 2003).

Amino [8]:

Die Firma wurde 1958 mit dem Ziel gegründet, nachwachsende Rohstoffe zur Gewinnung von Aminosäuren und anderen Substanzen, wie Betain und Nukleosiden, zu nutzen. Als Hauptrohstoff dient Zuckerrübenmelasse. Als einer der wichtigsten Aminosäurenproduzenten hat das Unternehmen auch die Gewinnung durch Fermentation etabliert. Es werden Aminosäuren für Produkte in den Bereichen Sporternährung, Nahrungsergänzungsmittel, parenterale Ernährung und Spezialernährung für Kranke, Kleinkinder und ältere Personen hergestellt. Als einzelne Aminosäuren bietet Fa. Amino L-Leucin, L-Isoleucin, L-Valin, L-Tryptophan, L-Tyrosin und D,L-Serin an. Weiters werden Aminosäurenextrakte und Betainpräparate angeboten. Im Folgenden werden weitere Firmen aufgelistet, die ebenfalls Aminosäuren in ihrem Produktspektrum aufweisen.

Firmenliste:

Tabelle 9: Liste der wichtigsten Aminosäureproduzenten [7] [21]

Firmenname:	URL:	Land:	Anmerkung:
Ajinomoto	http://www.ajinomoto.com/	JP	Marktführer in Feed-AS, AS-Firma Nr. 1 in der Welt
BCF - Bretagne Chimie Fine	http://www.bcf-diana.com/	F	produziert Aminosäuren
A&Z Food Additives	http://www.cnfoodtech.com/	China	Lebensmittel- und Biotechfirma
Abbott Laboratories	http://abbott.com/	USA	im Gesundheitsbereich tätig
Aceto	http://www.aceto.com	USA	Handelsfirma
Adisseo	http://www.adisseo.com/	F	Nahrungsergänzungs-mittel
Amino	http://www.aminoactives.com/	D/ Südafrika	AS und AS-Gemische aus Melasse + fermentierte Einzel-AS
Atlantic Chemicals Trading Germany	http://www.atchem.com	D	Vitamine, Süßungsmittel, Säuren, essentielle Öle, Aminosäuren, Würze
Amino-Vital	http://www.amino-vital.com	JP	Tochterfirma von Ajinomoto, vertreibt ein Sportlergetränk mit BCAAs
Archer-Daniels-Midland Company	http://www.admworld.com/	USA	
Asahi Chemical Industry Company	http://www.asahi-kasei.co.jp/asahi/en/index.html	JP	
Aventis	http://www.aventis.com/main/page.asp	USA	
BASF	http://www.basf.de/	D	
Barentz	http://www.nutraingredients.com/ingredients/NIL	NL	Vitamine, Mineralien, verkapselte Zutaten, Antioxidantien, Lecithine, Prebiotika, Pflanzenextrakte, Isoflavone, Oligosaccharide, Stärke, Aminosäuren, ...
Baxter International	http://www.baxter.com/	USA	Pharmafirma
BCF - Bretagne Chimie Fine	http://www.bcf-diana.com/	F	L-Cystin, L-Cystein, L-Tyrosin, ...
Bio-Dar	http://www.lycored.com/web/content/	Israel	Microverkapselte Vitamine, Mineralien, Carnithin, Pflanzenextrakte
Blue California	http://www.bluecalifornia.com/	USA	L-Glutamin, L-Carnitin, L-Betaine HCL, Glucosamin, Chondroitin, ...
Buckton Scott Health Products	http://www.buckton.co.uk/	UK	Aminosäuren, Antioxidantien, Pflanzenextrakte, Vitamine, ..
Cargill Incorporated	http://www.cargill.com/	USA	Landwirtschaft, Lebensmittel
C.F.M	http://www.nutraingredients.com/	Italy	Antioxidantien, Milchsäure, Oligosaccharide, ...
Cheil Jedang	http://www.cheiljedang.co.kr/	Korea	
Cognis	http://www.cognis.com	D	Ehemalige Tochterfirma von Henkel, stark im Bereich Carechemistry und Extrakte
Daesang Corporation	http://www.daesangeurope.com/	Korea	MSG, Nukleotide, Nahrungsergänzungsmittel

Firmenname:	URL:	Land:	Anmerkung:
Degussa	http://www.degussa.com/	D	
Dolder	http://www.dolder.com	D	
DSM	http://www.dsm.com/en_US/html/home/dsm_home.pl	USA	LM- und Pharma, u. a. Proteinhydrolysate für den Food-Bereich
Eurolysine		EU	europäischer Ausleger von Ajinomoto
Great Lakes Chemical (NSC Technologies)	http://www.e1.greatlakes.com/corp/	USA	
Haco	http://www.haco.ch	CH	Produkte aus Proteinhydrolysaten
Kyowa Hakko Kogyo Company	http://www.kyowa.co.jp/eng/index.htm	JP	life science and technology, 1956 erste Aminosäurefermentation
Lonza	http://www.Lonza.com	CH	L-Carnitine für Food und Pharma, Biotechfirma
Nanjing MMM	http://www.ebiz.co.jp/	JP	produziert Kräuterextrakte, Nutraceuticals, Aminosäuren und Vitamine
Novus International	http://www.novusint.com/Public/	USA	
Pharmacia Corporation	http://www.pfizer.com	USA	
Protchem	http://www.protchem.com	Indien	stellt Proteinhydrolysate aus Soja her
Rexime	http://www.rexim.fr/	F	Tochter von Degussa, bietet gesamtes Spektrum der Einzel-AS
RFI Ingredients	http://www.rfiingredients.com/	USA	alle Zutaten für die Lebensmittelproduktion
Sinochem Jiangsu	http://www.sinochemjiangsu.com/	China	
Stauber	http://www.stauberusa.com/	USA	handelt mit Chemikalien für Lebensmittel, Pharmazie und Kosmetik
Sumitomo Chemical Company	http://www.sumitomo-chem.co.jp/english/index.html	JP	
Takeda Chemical Industries	http://www.takeda.co.jp/index-e.html	JP	
Tanabe Seiyaku Company	http://www.tanabe.co.jp/english/	JP	
Tate & Lyle	http://www.tateandlyle.com/	UK	Weltmarktführer in der Verarbeitung von Oligosacchariden, ...
Vitafor	http://www.vitafor.com/	Belgien	Fütterungszusätze

AS... Aminosäuren.

Im Folgenden Abschnitt wird der Weltmarktführer Fa. Ajinomoto umfassend betrachtet. Die stabilen Absatznetzwerkstrukturen des Weltmarktführers Fa. Ajinomoto leisten einen erheblichen Beitrag zur Erschließung eines vorhandenen Marktpotentials. Oftmals fällt es Konkurrenten aber besonders schwer eigene Absatznetzwerkstrukturen neben den bereits vom Marktführer vorhandenen aufzubauen.

4.1. Fa. Ajinomoto im Detail:

4.1.1. Stärken von Fa. Ajinomoto:

Produktionstechnologie und Wettbewerbsfähigkeit

Ajinomoto übertrifft bei der Optimierungstechnologie für ein breites Feld an Aminosäuren - basierenden Produkten die Konkurrenz, was für das Unternehmen eine stabile Produktionsstruktur bei niedrigen Kosten bildet [8].

Das Unternehmen legt den Fokus auf die Entwicklung von Aminosäure - basierenden Produkten schon seit seiner gesamten Geschichte. Forschung im Bereich neue Methoden zur Produktion von MSG wurde um 1950 gestartet, was Ajinomoto eine potente Technologie im Bereich der Extraktion, Fermentation und Synthese verleiht. Das Unternehmen startete mit der fermentationsbasierenden Produktion im Jahr 1960 und entwickelte fortwährend Produkte für jedes Marktsegment für Amino- und Nukleinsäuren. Ajinomoto ist heutzutage Weltmarktführer im Bereich der Produktion von Aminosäuren.

Ajinomoto baute Produktionsanlagen für pharma-grade Aminosäuren auf der ganzen Welt auf, wobei Anlagen in Japan, den Vereinigten Staaten, Europa, China zur Versorgungssicherheit beitragen. Anlagen zur Produktion von Aspartam™ in Japan und Europa unterstützen die Versorgungssicherheit mit diesem Produkt. Als Resultat besitzt Ajinomoto 60 % Marktanteil bei pharma-grade Aminosäuren und 35% Marktanteil bei feed-grade Lysin [8].

Technologie zur Verwendung von Aminosäuren

Nachdem Glutaminsäure im Jahre 1908 als Umami - Geschmacksträger identifiziert wurde, fand Ajinomoto heraus, dass die Zugabe von Nukleinsäuren einen synergistischen Effekt erzeugt und kommerzialisierte die Mischung. Fa. Ajinomoto erkannte das gesamte Potential von Aminosäuren und baute einzelne Geschäftsfelder auf. Dies gab Ajinomoto die überlegene Technologie und das Know-how als Basis für den Erfolg des Unternehmens. Außerdem rief Ajinomoto die AminoScience Laboratories ins Leben um Hochtechnologie bei der Verwendung von Aminosäuren zu etablieren.

Stärken der Abteilungen

Die Kernkompetenzen der Firma im Bereich Lebensmitteltechnologie ist der Geschmacksverstärker AJI-NO-MOTO, welche eine der stärksten Marken in Japan ist. AJI-NO-MOTO hält 90% Marktanteil im Einzelhandel bei MSG in Japan und 60 % Marktanteil in Südostasien und Südamerika. Diese Märkte werden an Bedeutung gewinnen, da sie großen Wachstumsraten unterliegen.

Im Feinchemikaliengeschäft ermöglicht Ajinomotos Technologie die Produktion und die Verwendung von Aminosäuren um die Konsumenten stabil versorgen zu können.

Im Bereich feed-grade Aminosäuren stieg die Nachfrage in den Vereinigten Staaten und Europa nach Futtermitteln, denen Aminosäuren zugesetzt sind um die Ausscheidungen der Tierbestände steuern zu können. In Asien, speziell China, hat steigender Fleischkonsum die Nachfrage nach Futtermittel ebenfalls steigen lassen, dieser Markt wächst mit einer zweistelligen Zahl [8].

Market price of feed-use amino acid (estimation)

		FY2001	1H of FY2002	FY2002	1Q of FY2003	FY2003(projected)
Spread(US\$/ST)		88	92	88	103	84
Market Price (US\$/kg CIF main port basis)	Lysine	1.6	1.5	1.6	1.8	1.6-1.9
	Threonine	3.7	2.5	2.5	2.5	2.5-2.7
	Tryptophan	22.0	27.0	27.0	27.0	27.0-28.0

Abbildung 19: Marktpreis für feed-grade Aminosäuren [8]

(1) Market price and estimated market size of feed-use amino acids

		FY1999	FY2000	FY2001	FY2002	Apr.2003	FY2003(proj)
Spread (US\$/ST)*		64	95	88	88	97	84
Market Price (US\$/kg, CIF main port basis)	Lysine	1.3	1.6	1.6	1.6	1.8-2.0	1.6-1.9
	Threonine	3.0	3.4	3.7	2.5	2.4-2.7	2.5-2.7
	Tryptophan	-	-	22.0	27.0	25.0-28.0	27.0-28.0
Market size(MT)	Lysine	470,000	550,000	600,000	650,000		700,000
	Ajinomoto's%	35%	35%	35%	35%		35%
	Threonine	22,000	30,000	33,000	40,000		50,000-55,000
	Ajinomoto's%	50%	60%	60%	60%		60%-70%
	Tryptophan	600	700	1,000	1,200		1,500-1,600
	Ajinomoto's%	20%	40%	60%	70%		70%-80%

*The price difference between soybean meal and corn on the Chicago grain trading floor (CBOT)

(2) Estimated market size of amino acid-based sweetener, Aspartame

	FY2001		FY2002	
	Market	Ajinomoto's%	Market	Ajinomoto's%
Aspartame (thousand MT)	13-14	35-40%	13.5-14.5	35-40%

Abbildung 20: Marktpreis und Marktgröße für feed-grade Aminosäuren und für Aspartam™ [8]

4.1.2. Wirtschaftliche Entwicklung von Fa. Ajinomoto:

Folgende Grafiken verschaffen einen Überblick über die wirtschaftliche Entwicklung des Weltmarktführers Ajinomoto [8]:

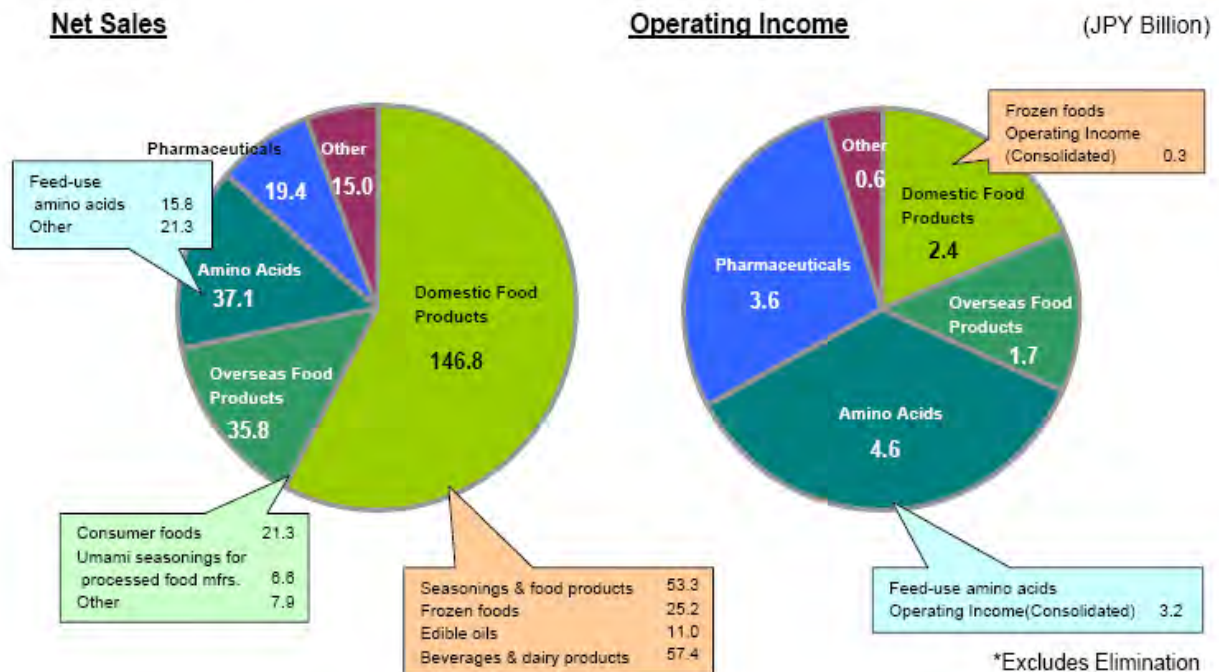


Abbildung 21: Aufschlüsselung der Verkaufszahlen und des operativen Einkommens (Stand: Jahr 2002) [8]

Abbildung 22 zeigt die Zusammensetzung der Verkaufszahlen aus dem Jahr 2002. Im Bereich feed-use amino acids und food products gab es einen Zuwachs der Verkaufszahlen von jeweils ca. 5% zum Vergleichszeitraum des Vorjahres. Im Bereich Beverages & dairy products konnte der größte Zuwachs von ca. 15% zum Vergleichszeitraum des Vorjahres generiert werden. Insgesamt wird das Marktwachstum im Bereich feed-use amino acids mit ca. 4% über die kommenden Jahre als konstant angenommen [8].

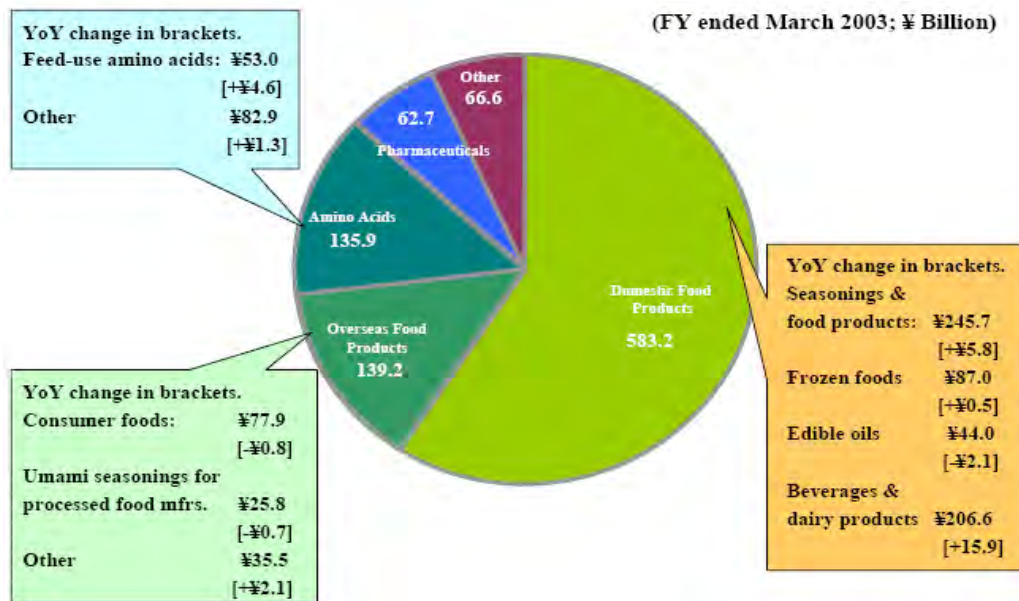


Abbildung 22: Zusammensetzung der Verkaufszahlen Fa. Ajinomoto (Stand: Jahr 2002) [8]

(¥ Billion)

	Japan	Asia	N. America	Europe	Total
Domestic Food	578.8 (20.5)	2.2 (0.2)	1.3 (-0.7)	1.0 (0.1)	583.2 (20.1)
	558.3	2.0	1.9	0.9	563.1
Overseas Food	14.9 (1.6)	74.1 (1.4)	18.0 (-2.2)	32.2 (-0.1)	139.2 (0.6)
	13.3	72.6	20.2	32.4	138.6
Amino Acids	38.4 (2.2)	9.2 (-1.0)	32.9 (-1.5)	55.4 (6.2)	135.9 (5.9)
	36.3	10.2	34.4	49.1	123.0
Pharmaceuticals	62.7 (9.2)				62.6 (9.1)
	53.5				53.5
Other	63.5 (8.1)	3.1 (0.2)			66.6 (8.2)
	55.4	3.0			58.3
Total	758.3 (41.6)	88.6 (0.8)	52.2 (-4.4)	88.6 (6.2)	987.7 (44.2)
	716.8	87.8	56.6	82.3	943.5

Abbildung 23: Nettoverkaufserlöse aufgeschlüsselt nach Geschäftsfeld und Region; obere Zahlen: aktuelle Resultate, finanzieller Ertrag mit Ende März 2003; untere Zahlen: aktuelle Resultate, finanzieller Ertrag mit Ende März 2002; Marktwachstum [%] in Klammer angeführt [8].

Fa. Ajinomoto stellt fest: für den Absatz von Aminosäuren ist der europäische, stark wachsende Markt der wichtigste (siehe Abbildung 23 und Abbildung 24). In Asien und Nordamerika sind die Verkaufszahlen für Aminosäuren rückläufig, am japanischen Markt kann allerdings noch ein moderates Wachstum von 2,2 % erzielt werden.

Die am stärksten wachsenden Märkte sind der japanische domestic food - Markt (20,5%) gefolgt vom japanischen pharmaceuticals - Markt (9,2%). Insbesondere der stark wachsende japanische Markt bietet hinsichtlich der Erschließung von vorhandenem Marktpotential Chancen für alle Konkurrenten am Markt.

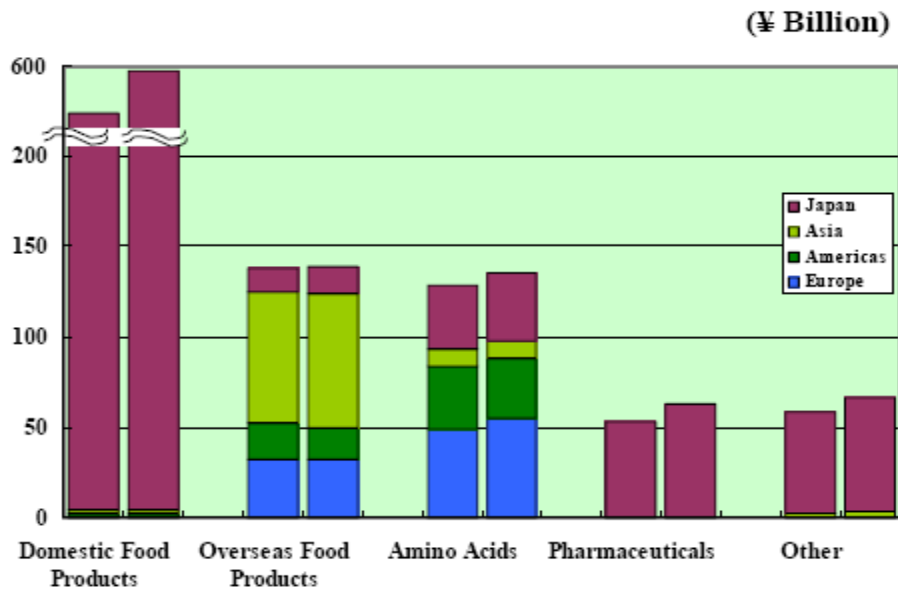


Abbildung 24: Illustration der Nettoverkaufserlöse nach Region: Akutelle Resultate, finanzieller Ertrag mit Ende März 2002; rechts: aktuelle Resultate, finanzieller Ertrag mit Ende März 2003 [8].

Vergleicht man die Nettoverkaufserlöse für Aminosäuren aus den Jahren 2002, 2003 und 2004 (siehe Abbildung 25) so ist ein eindeutiger Aufwärtstrend erkennbar. Daraus geht hervor, dass vorhandenes Marktpotential durch Fa. Ajinomoto erschlossen wird, wobei die stabilen Absatznetzwerkstrukturen hier einen wesentlichen Beitrag leisten.

Lower figures: YoY % change

(¥ Billion)

	FY ended March 2002		FY ended March 2003		FY ending March 2004	
	Net Sales	Operating Income	Net Sales	Operating Income	Net Sales	Operating Income
Domestic Food Products	563.1	25.1	583.2 104%	26.8 107%	603.0 103%	31.8 119%
Overseas Food Products	138.6	7.0	139.2 100%	9.3 132%	150.0 108%	10.2 110%
Amino Acids	130.0	14.2	135.9 105%	13.6 96%	146.0 107%	15.8 117%
Pharmaceuticals	53.5	6.5	62.7 117%	8.9 136%	85.0 136%	11.0 124%
Other	58.3	4.3	66.6 114%	3.8 89%	66.0 99%	3.6 94%
Corporate, etc.		-8.2		-8.3		-7.4
Total	943.5 104%	49.0 130%	987.7 105%	54.1 110%	1,050.0 106%	65.0 120%
2002-2004 Three-Year Plan			990.0	54.0	1,010.0	65.0

Abbildung 25: Vorhersage aufgeschlüsselt nach den Geschäftsfeldern; Fa. Ajinomoto [8].

4.1.3. Produkte von Fa. Ajinomoto:

4.1.3.1. Aminosäuren:

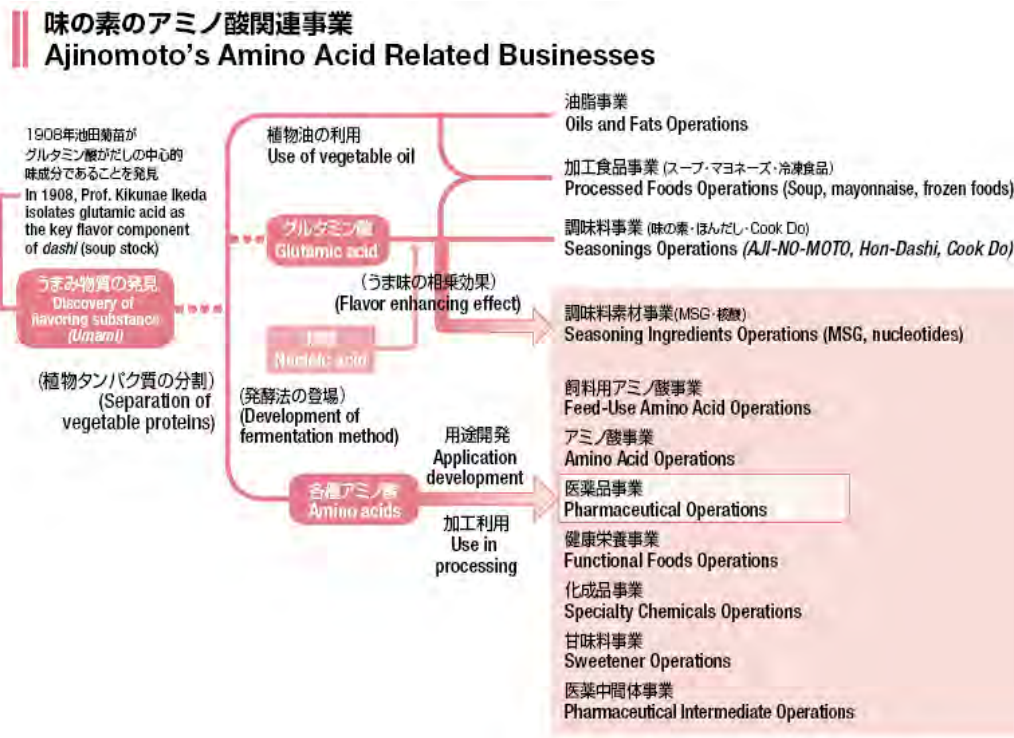


Abbildung 26: Entwicklung des Geschäftsfeldes der Aminosäureproduktion bei Fa. Ajinomoto [8]

Überblick über das Geschäftsfeld:

- **Marktgröße:** 15.000 t * a⁻¹ (Ajinomotos Schätzung)
- **Marktwachstumsrate:** 3% * a⁻¹ (Ajinomoto: 3% * a⁻¹)
- **Marktanteil Fa. Ajinomoto:** 60%
- **Geplante Geschäftsentwicklung:**

Forschungsdurchbrüche wie die Aufklärung des Genoms sind Ausgangspunkt für neue Herausforderungen in der pharmazeutischen und biotechnologischen Industrie. Wachstum ist deshalb in Bereichen absehbar, die die pharmakologischen bzw. Nahrungsmiteleigenschaften von Aminosäuren als Forschungsgegenstand sehen. Nahrungsmittelanwendungen sind ein anderer Bereich mit exzellentem Wachstumspotential, unterstützt durch die zunehmende Wahrnehmung von Gesundheit und der Vorteile von Aminosäuren als Nahrungsmittel [8].

4.1.3.2. Pharmazeutische Zwischenprodukte:

Überblick über das Geschäftsfeld:

Im Geschäftsfeld der pharmazeutischen Zwischenprodukte wendet Fa. Ajinomoto Fermentations- und Synthesetechnologien an, um verschiedenste pharmazeutische Zwischenprodukte zu erzeugen.

Im Jahre 1989 akquirierte Ajinomoto S.A. OmniChem N.V. in Belgien und seitdem wurden unzählige Gemeinschaftsprojekte durchgeführt, um die Industrialisierungsanstrengungen von S.A. OmniChem N.V. und die Prozessentwicklungsfähigkeiten von Ajinomoto zu kombinieren. Mit der Tatsache, dass das humane Genom analysiert wurde eröffnet sich für Ajinomoto eine Reihe von innovativen Anwendungsmöglichkeiten für Aminosäuren als neue Intermediate [8].

- **Marktgröße:** 1.300 Billionen Yen * a⁻¹
- **Marktwachstumsrate:** 8% * a⁻¹
- **Stärken:** Zusammenarbeit mit OmniChem, chirale Technologie

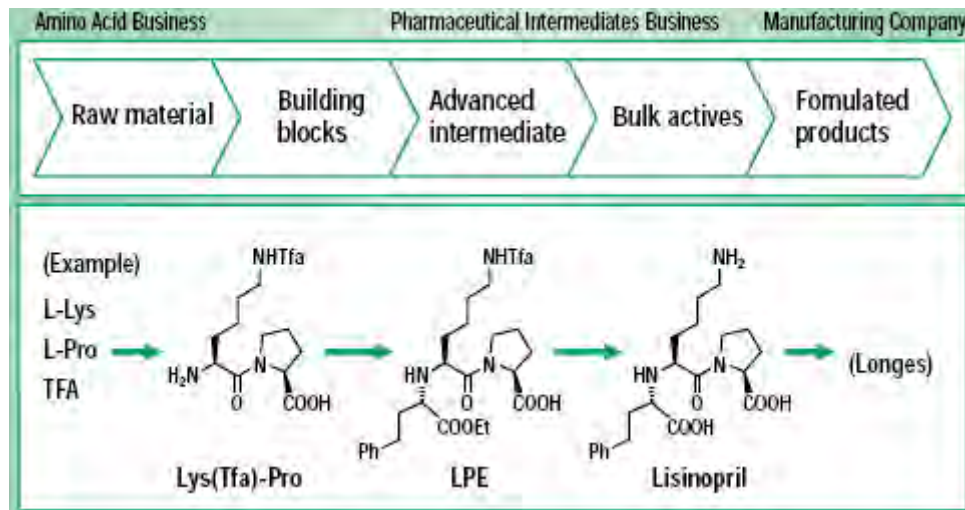


Abbildung 27: Beispiel für die Synthese von pharmazeutischen Zwischenprodukten: Lisinopril [8]

4.1.3.3. Funktionelle Lebensmittel:

Überblick über das Geschäftsfeld:

Im Jahre 1995 entwickelte Ajinomoto ein Sportlerernährungsprodukt, das die Funktionalität von Aminosäuren ausnützt und vermarktete es unter dem Namen Amino Vital. Es fand bei professionellen Athleten und bei Sportbegeisterten besonders hohen Anklang.

- **Marktgröße:** 18 Billionen Yen * a⁻¹ (Einzelhandelspreisbasis)
- **Marktwachstumsrate:** 50% * a⁻¹ (Ajinomoto: 100%)
- **Marktanteil:** 55%

Stärken: Fähigkeit Produkte zu entwickeln, die unter Anwendung der Aminosäure- und Anwendungstechnologie von Ajinomoto und den Ergebnissen der Forschungsorganisationen zustande kommen [8].

Forschungserrungenschaften: Bekanntgemachte Forschungsergebnisse im Bereich Sportlerernährung im Juni 2001 beim American College of Sports Medicine (ACSM): Amino Vital wurde als offizielles Nahrungsergänzungsmittel für Sportler anerkannt.

Amino Vital enthält 2.400 mg Aminosäuren und eine Auswahl von 10 Vitaminen. Amino Vital ist eine Quelle für Energie und essentielle Nährstoffe während dem Betreiben von Sport und auch im

alltäglichen Leben. Es eignet sich zur Anwendung sowohl bei professionellen Athleten als auch für Jedermann, der Sport als Hobby betreibt [22].

All the Amino Power Your Body Needs



Abbildung 28: Amino Vital - Produkte für Sportler [22]

Nachfolgende grafische Darstellung gibt einen Überblick über die Geschäftsentwicklung für das Produkt Amino Vital:

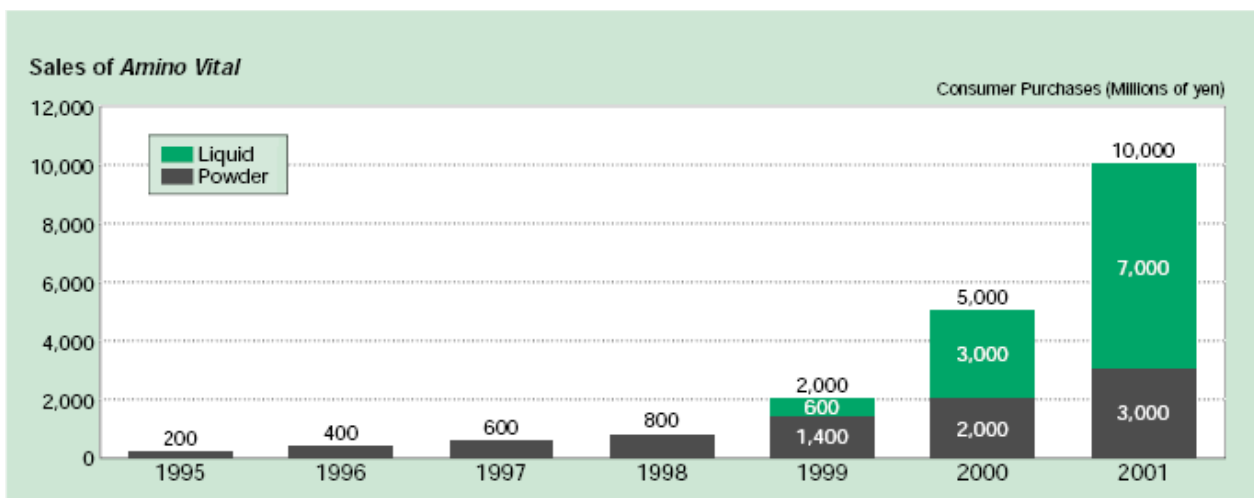


Abbildung 29: Verkaufszahlenvorhersage für das neuartige Lebensmittel Amino Vital [8]

4.1.3.4. Süßungsmittel:

Überblick über das Geschäftsfeld:

Unterstützt durch das Wachstum der Nachfrage nach niedrigkalorie - Süßstoffen wird der auf Aminosäuren basierende Süßstoff Aspartam™ in Getränken, Milchprodukten, Konditorwaren und in Medikamenten in über 120 Ländern weltweit eingesetzt.

Bei Massensüßstoffen baut Ajinomoto auf die Vorteile aufgrund seines global organisierten Verkaufnetzwerkes und auf zwei Produktionsbasen in Japan und Europa um das Geschäftsfeld auszuweiten.

Im Einzelhandel kommt Ajinomoto mit den Marken *Pal Sweet* und *Slim-Up Sugar* auf den Markt und ist bestrebt sein Geschäftsfeld auf den Überseemarkt auszuweiten [8].

Massensüßstoffe:

- Marktgröße: 13.000-14.000 t * a⁻¹
- Marktwachstumsrate: 2% * a⁻¹ (Ajinomoto: 4% * a⁻¹)
- Ajinomotos Marktanteil: 35% - 40%
- Stärken: Wettbewerbsfähigkeit, Versorgungsbasen in Japan und Europa

Überblick über das Geschäftsfeld:

- Marktgröße: 7 Billionen Yen * a⁻¹
- Marktwachstumsrate: 3% * a⁻¹ (Ajinomoto: 7% * a⁻¹)
- Ajinomotos Marktanteil: 65%
- Stärken: Marken, Fähigkeit zur Produktentwicklung

4.1.3.5. Spezialchemikalien:

Profil von Ajinomoto:

Das Geschäft mit Spezialchemikalien von Ajinomoto entwickelte sich aus der Anwendung von Forschung an Glutaminsäure und seinen Nebenprodukten. Heutzutage wird die Entwicklungstechnologie für neue Zusatzstoffe in zweierlei Bereichen angewandt:

- die kosmetische Industrie bestehend aus Stoffen für die kosmetische Industrie und deren Formulierung und
- Spezialchemikalien wie funktionelle Chemikalien und Materialien für die Elektroindustrie

Zusätzlich leistet die Zusammenarbeit mit Firmengruppen einen unverzichtbaren Input für das Geschäftsfeld der Spezialchemikalien. Ajinomoto Takara Corporation, Inc. vertreibt Zusatzstoffe für die kosmetische Industrie; Ajinomoto Fine-Techno Co., Inc. führt die Entwicklung, Produktion und Verkauf von funktionellen Chemikalien (z.B. Elektrochemikalien) durch [8].

4.1.3.6. Zusatzstoffe für die kosmetische Industrie:

Überblick über das Geschäftsfeld:

Das Geschäftsfeld der Zusatzstoffe für die kosmetische Industrie beschäftigt sich mit Zutaten, die in Kosmetika, Toilettartikeln usw. eingesetzt werden und hebt hervor, dass die eingesetzten Zutaten sanft zur Haut und zur Umwelt sind. Seitdem Fa. Amisoft, die Pioniere im Bereich milde Tenside unter der Verwendung von Glutaminsäure sind, übernommen wurde, entwickelte Ajinomoto einen Einzelhandelsmarkt und arbeitet zurzeit daran den Überseemarkt auszudehnen.

Viele neue Zutaten wurden verwendet um einen guten Marktanklang zu erzeugen: Amilite als mildes Tensid (Glycinbasis; als Beispiel sei hier Amilite GCK-12 angeführt [23]); funktionelle Puder Amihope (Lysinbasis); ...

Ajinomoto hat sein Geschäftsfeld im Bereich der Formulierung von Kosmetika durch Verwendung von Marken von Partnern ausgeweitet. Als Beispiel sei hier das Produkt Minon genannt. Im Jahre 1997 ging Ajinomoto mit der Marke Jino-Kosmetika auf den Markt und bildete eine solide Verkaufsbasis für Konsumenten durch online – Vermarktung [8].

- **Marktgröße:** $12.000 \text{ t} \cdot \text{a}^{-1}$ (Ajinomotos Schätzung)
- **Marktwachstumsrate:** $3\% \cdot \text{a}^{-1}$ (Ajinomoto: $10\% \cdot \text{a}^{-1}$)
- **Ajinomotos Marktanteil:** 30%
- **Stärken:** hochsichere Materialien, Fähigkeit zur Produktentwicklung und -evaluierung

4.1.3.7. Chemikalien für die Elektroindustrie:

Überblick über das Geschäftsfeld:

Ajinomoto entwickelt Elektrochemikalien mit Hilfe einer Allianz mit Ajinomoto Fine-Techno Co., Inc. Hauptprodukte wie Isolierungsfilme, die bei MPU-Boards und in integrierten Schaltkreisen verwendet werden, zeigen reißenden Absatz. Zusätzlich sind eine Vielzahl von Anwendungen als Isolationsmaterial absehbar [8].

- **Marktgröße:** 20 - 30 Billionen Yen * a⁻¹ (Ajinomotos Schätzung)
- **Ajinomotos Marktanteil:** 20%
- **Stärken:** Materialentwicklung, Evaluierungstechnologie

4.1.3.8. Funktionelle Chemikalien, Aktivkohlefilter, Freisetzungspapier:

Hauptprodukte

Flammschutzmittel: *Empara, Reofos*

Aktivkohlefilter: *BA*

Harzregenerierungsmittel: *Amicure*

Freisetzungspapier: *DN-TP* [8]

4.2. Fa. Amino GmbH. im Detail:

Allgemein kann man die L-Aminosäuren aufgrund ihres Geschmackes in folgende Gruppen einteilen:



Abbildung 30: Einteilung der Aminosäuren nach ihrem Geschmack [8]

Fa. Amino ist es gelungen, mit Hilfe eines kombinierten Verfahrens aus Kristallisation/Chromatographie bestimmte Gruppen von Aminosäuren aus Melasse abzutrennen und speziell schmeckende Gewürzmischungen für die Lebensmittelindustrie herzustellen. Im Speziellen werden verschiedene Aminosäuregruppen fraktioniert auskristallisiert, bis das sich eine eindeutig definierte Gewürzmischung ergibt [24].

Außerdem befasst sich Fa. Amino GmbH. mit der Gewinnung von Betainen aus Melasse, was völlig neue Marktchancen generiert. Neben der Gewinnung von Wertstoffen aus Melasse ist auch der Bereich der fermentativen Produktion von Aminosäuren bei Fa. Amino GmbH. etabliert.

Die Amino GmbH, welche 170 Beschäftigte im Jahr 2006 [62] verzeichnete, erweitert die Produktionskapazität am Standort Frellstedt. Die Expansion der Produktionstechnik und die damit verbundene Verdopplung der Jahresleistung bei den Aminosäuren aus der Fermentation stehen im Fokus der Anlagenerweiterung.

Kernstück der Investition mit einem Volumen von ca. 3 Mio. € ist der Bau einer neuen Produktionslinie aufbauend auf einer zweistufigen Verdampfungsanlage bis hin zur modernen Pharma-Endproduktion in Ergänzung des GMP - zertifizierten Werkskonzepts.

„Nach dem vollzogenen Management Buy-Out und mit dem Rückenwind der erfolgreichen GMP-Zertifizierung für Wirkstoffhersteller hat sich Amino entschlossen, nun in Erweiterung und Modernisierung der Anlagen zu investieren“, freut sich Dr. Lutz Thomas. Zugleich werden die Maßnahmen neue Arbeitsplätze schaffen und das Profil der Amino GmbH. sowohl regional, als auch in der internationalen pharmazeutischen Industrie nachhaltig stärken [61].

4.3. Fa. Degussa-Hüls im Detail:

Fa. Degussa erzielte im Kalenderjahr 1999 13.0 Billionen € Umsatz und ist die weltgrößte Spezialchemikalienfirma mit vielen Marktführungspositionen in bestimmten Segmenten. Ca. 75% der Chemikalienverkäufe kommen von Produkten, die unter den top-drei des Weltmarktes rangieren. Degussa ist auf Chemikaliengeschäftsbereiche fokussiert, die hohem Wachstum unterliegen [25].

in EUR million	1 st six months 2000	1 st six months 1999
Sales	7,682	5,967
Sales excluding precious metals trading	6,074	4,942
Income after taxes	355	193
Operating result*	350	270
Investment in property, plant and equipment	378	372
Employees (as of September 30)	44,173	44,980

Abbildung 31: Verkaufszahlenchronologie von Fa. Degussa [25]

Die erste Hälfte des Jahres 2000 war sehr erfolgreich für die Degussa-Hüls-Gruppe mit zweistelligen Steigerungen der Verkaufszahlen und der Einnahmen. Die Verkaufszahlen stiegen um 29% auf 7.682 Mio. € was auf höheres Verkaufsvolumen und höhere Preise zurückzuführen ist. Das Geschäftsergebnis stieg um 32 % auf 355 Mio. € wobei Spezialprodukte, Polymere und Intermediate einen wesentlichen Anteil an dieser Entwicklung einnehmen [25].

Tabelle 10: Strategische Marktposition von Fa. Degussa-Hüls [25]

Division	Product	Application	World market position
Health and Nutrition	Methionine	Animal nutrition	1
	Lecithin	Health-promoting components, Emulsifiers for food products	2
	Pectin, carrageenane, -locust bean gum, galactomannans, blends	Thickeners and jellification agents for, among others, milk products, sweets, ice creams, meat products and dressings	2 - 3
Construction Chemicals	Chemical products for use in construction	Systems for new constructions, repair and modernization (for example: concrete, tile adhesives, heat insulation, industrial and sport floors)	1
Fine and Industrial Chemicals	Selected fine chemicals intermediates: (e.g. alcoholates, malonic esters, NCN chemistry)	Agrochemicals and pharmaceuticals	1 - 2
	HCN derivatives (cyanuric chloride, sodium cyanide)	Herbicides, optical brighteners, leaching of gold	1 - 2
	Hydrogen peroxide	Bleaching of paper and textiles	2
Performance Chemicals	Reactive silicones	Radiation-hardened separation coatings	1
	Fat chemistry, quaternary derivatives	laundry softeners	1
	Amphoteric surfactants	Mild shampoos, shower gels	1
	Superabsorbers	Hygienic articles, nappies	1

Division	Product	Application	World market position
	Organically modified silicones	PU foaming agents, additives for paints and inks, cosmetics	1 - 2
Coatings and Advanced Fillers	Colorants (pigment dispersions)	Industrial and decorative coatings	1
	Polyester resins	Can and coil coating	1
	Fumed silicas	White, fine-particle reinforcing fillers	1
	Precipitated silicas	Reinforcing fillers for rubber, consumer products	1
	Organo silanes	Fibre optics, rubber	1 - 2
	Matting agents	Additives for the coatings and colorants industry	2
	Industrial carbon black	Tyres, rubber goods, pigments	2
	Polyurethane crosslinking agents	Light-stable polyurethane coatings	2
Specialty Polymers	Methacrylate chemicals	Transparent plastics (Plexiglas)	2
	Polyamide 12	High-quality special polymer applications (e.g. automobile industry, medicine, sports)	2
	Special monomers	Coatings, plastics and adhesives industry	2
	Pharmaceutical polymers	Coatings for drugs, biocatalysis	2

4.3.1. Strategische Orientierung von Fa. Degussa AG:

Die Degussa Gruppe konzentriert sich auf die Produktion von Spezialchemikalien als Kerngeschäft:

- Gesundheit und Ernährung
- Chemikalien für die Bauwirtschaft
- Fein- und Industriechemikalien
- Leistungskemikalien (Oberflächenchemie; Superabsorber)
- Coatings und Advanced Fillers
- Spezial Polymere (z.B. Methyl-Methacrylate: Plexiglas)

Der wichtigste Markt für Spezialchemikalien ist der Medizinsektor, die Elektroindustrie, die Luftfahrt-, Automobil-, und Bauindustrie [25].

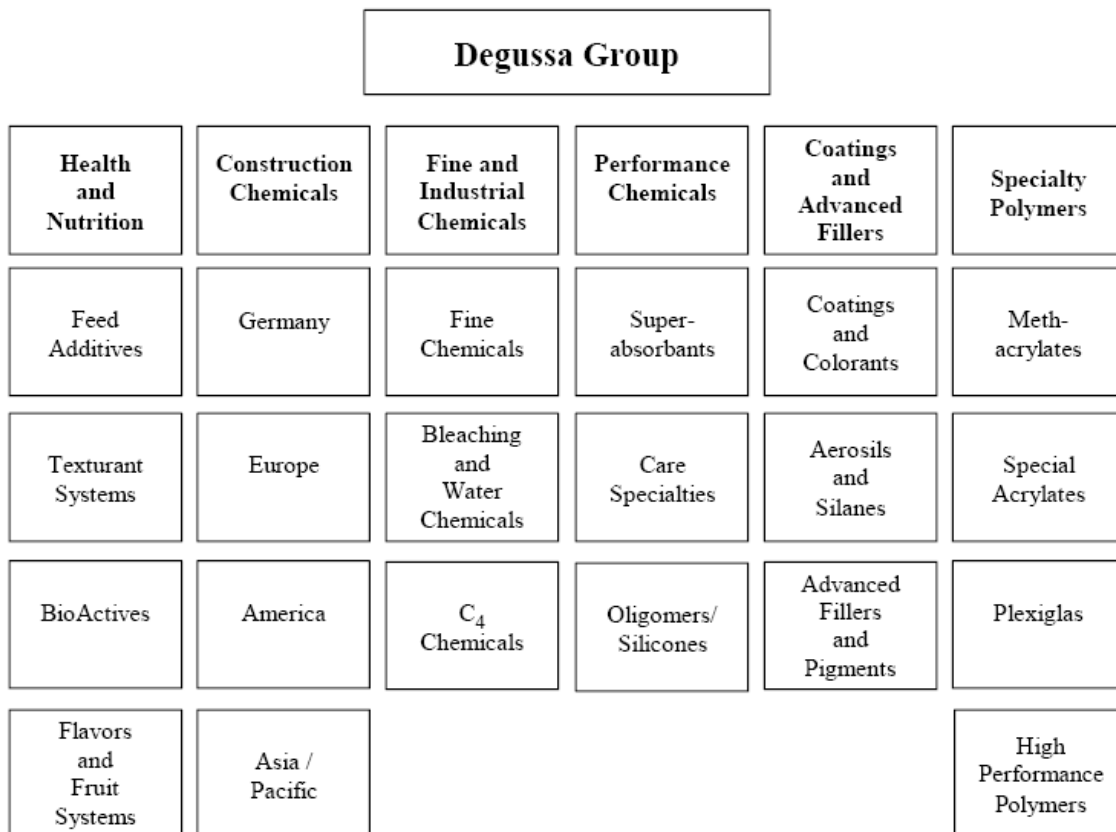


Abbildung 29: Strategie-Organigramm der Degussa-Gruppe [25]

Das Gesundheits- und Ernährungssegment umfasst in erster Linie Futtermittelzusätze (L-Methionin, L-Lysin und L-Threonin), wobei bis 2000 ein Trend in Richtung steigende Nachfrage zu verzeichnen ist. Der ersten Phase der Vorhersage wird ein Wachstum von 5-7% pro Jahr für L-Methionin und 7-10% Wachstum pro Jahr für L-Lysin angenommen [25].

Health and Nutrition	1997/98 Mio. EUR	1999 Mio. EUR	Forecast 2000 Mio. EUR	Forecast 2001 Mio. EUR	Forecast 2002 Mio. EUR	Forecast 2003 Mio. EUR	Projection 2004 et.seq. Mio. EUR
Sales	1,337.9	1,340.9	1,640.7	1,863.9	2,032.4	2,193.1	
Production costs	-845.9	-872.1	-1,145.0	-1,280.7	-1,394.2	-1,483.9	
Other Operating expenses/ earnings	-358.3	-359.7	-381.8	-387.4	-421.2	-257.1	
EBIT	133.7	109.1	114.0	195.8	217.0	269.0	230.3

Abbildung 30: Einkünfte aus dem Bereich Health and Nutrition; Degussa-Gruppe [25]

Die Degussa AG Düsseldorf wurde im Jahr 2000 gegründet, als SKW Trostberg und Degussa-Hüls sich im Anschluss an die Fusion der jeweiligen Muttergesellschaften VIAG und VEBA zu EON zusammenschlossen. Die Degussa-Hüls entstand im Jahr 1998 durch die Fusion von zwei leitenden deutschen Chemieunternehmen, Degussa AG Frankfurt/Main und Hüls AG (Marl) [25]. Seit dem 12.09.2007 ist Degussa das Geschäftsfeld Chemie der neuen Evonik Industries. Evonik Industries ist ein Industriekonzern aus Deutschland mit Aktivitäten in der ganzen Welt. In den Geschäftsfeldern Chemie, Energie und Immobilien erwirtschaften rund 43.000 Mitarbeiter einen Umsatz von 14,8 Milliarden €[25].

5. Herstellverfahren von Aminosäuren:

Bei der Herstellung von Aminosäuren konkurrieren vier Verfahren [38] [7]:

- 1. Extraktion aus Proteinhydrolysaten**
- 2. chemische Synthese**
- 3. Umwandlung chemischer Vorstufen im Enzymreaktor oder Zellreaktor**
- 4. mikrobiologische Herstellung mittels Fermentation**

Die **Extraktion aus Proteinhydrolysaten** (dem chiralen Pool) ist vor allem für L-Cystein, L-Cystin, L-Leucin, L-Asparagin, L-Arginin und L-Tyrosin wirtschaftlich attraktiv. Als Ausgangsmaterial dienen meist Pflanzenproteine oder Schlachtier-Abfälle. Nach saurer Hydrolyse werden zuerst die hydrophoben Aminosäuren L-Phenylalanin, L-Leucin und L-Isoleucin durch Fällung und Alkohol-Extraktion abgetrennt. Danach erfolgt durch Ionenaustausch-Chromatographie die Auftrennung der wasserlöslichen Aminosäuren in eine basische, saure und neutrale Fraktion und deren weitergehende Reinigung durch Kristallisation bzw. chromatographische Verfahren. Die chemische Synthese führt in aller Regel zum Racemat. Sie kommt in Betracht, wenn dieses direkt eingesetzt werden kann, wie z.B. beim D,L-Alanin (zur Geschmacksabrundung von Fruchtsäften), vor allem aber beim D,L-Methionin als Futtermittelzusatz [7].

Beinahe alle L-Aminosäuren lassen sich durch Extraktion aus Proteinhydrolysaten gewinnen. Rohstoffe hierfür sind z.B. Keratin, Federn oder Blutmehl. Rückstände bei der industriellen Herstellung von Ölen aus Raps, Hanf und Soja bestehen zu ca. 30 % aus Proteinen. Die Hydrolyse erfolgt durch Kochen mit Salz- (Maggi-Prozess) oder Schwefelsäure, durch Einwirkung proteinspaltender Enzyme (Pepsin, Trypsin) oder durch Kochen mit Alkalien. Die Melasse aus der

Zuckerrübenverarbeitung enthält ebenfalls Aminosäuren, die bei der Firma Amino GmbH, Frelstedt durch Ionenausschlusschromatographie gewonnen werden. Der Aufschluss proteinogener Rohstoffe tierischen oder pflanzlichen Ursprungs geschieht durch saure Hydrolyse in emaillierten Autoklaven in 5,8 molarer Salzsäure, je nach Rohstoff über 6 - 10 h bei 130 °C, wobei pro mol Peptidbindung ca.1,2 mol aktive Protonen benötigt werden. Nach der Hydrolyse werden unlösliche Bestandteile (Faserstoffe, Huminstoffe etc.) durch Filtration abgetrennt und der Filterkuchen nachextrahiert. Der Rückstand kann, neutralisiert und gewaschen, als Bodenverbesserer verwendet werden. Das flüssige Hydrolysat wird über Aktivkohle entfärbt und neutralisiert. Dies erfolgt entweder mit Natronlauge oder durch einen schwachbasischen Anionenaustauscher, der allerdings größere Alkalienmengen (NH₃ und NaOH) zur Regeneration erfordert.

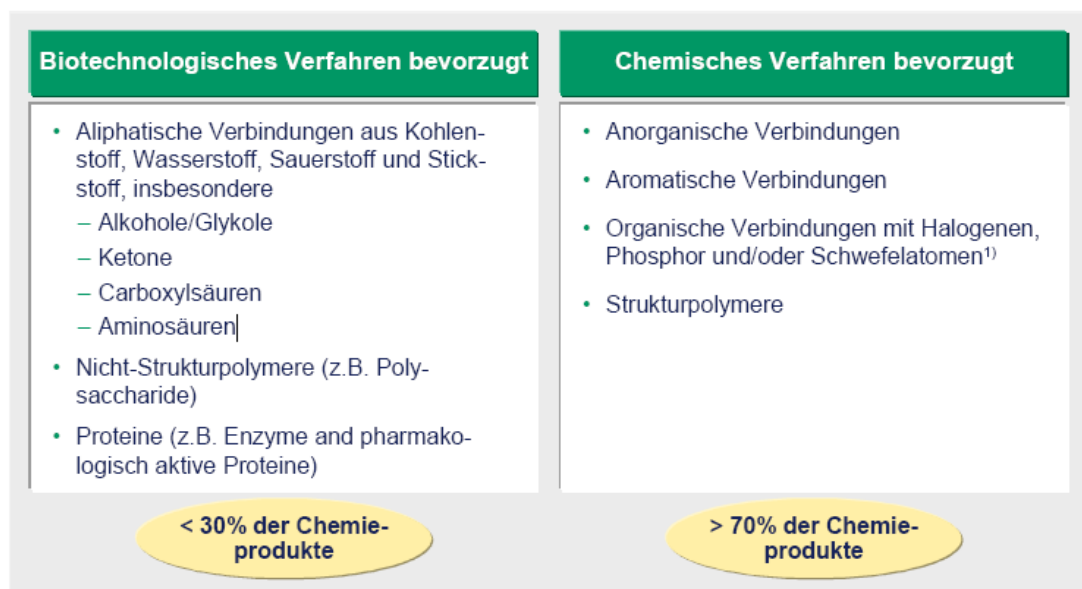
Bei Erreichen des isoelektrischen Punktes der Glutaminsäure (pH = 3,2) lässt sich diese durch Fällungskristallisation zu 60 - 80 % abtrennen. Eine quantitative Abtrennung der sauren Aminosäuren Asparaginsäure und Glutaminsäure erfolgt dann bei pH 4,7 durch Bindung auf einem schwachbasischen Anionenaustauscherharz in Chloridform, die neutralen und basischen Aminosäuren finden sich hingegen im Durchlauf. Die basischen Aminosäuren Arginin und Lysin binden entsprechend bei pH 7 und Histidin bei pH 4,7 auf einem schwachsauren Kationenaustauscher in H⁺-Form. Die aromatischen Aminosäuren werden schließlich durch Adsorption an spezifische Adsorberharze von den anderen neutralen Aminosäuren getrennt. Eine Trennung der verbleibenden aliphatischen Aminosäuren Leucin, Isoleucin, Valin, Alanin, Glycin sowie Threonin, Serin, Prolin kann durch chromatographische Trennverfahren sowie Extraktion und fraktionierte Fällungen erreicht werden. Entsprechende Verfahren sind zumeist spezifisches Firmen Know-how und in der Literatur kaum adäquat beschrieben.

Die Säureamide Glutamin und Asparagin sowie Cystein und Tryptophan werden größtenteils bei den oben beschriebenen Hydrolysebedingungen zerstört und sind deshalb nicht zugänglich. Somit müssen für einige Aminosäuren entweder sehr schonende Hydrolysen unter Schutzgasatmosphäre und Zusatz von Antioxidantien gewählt oder alternative synthetische Verfahren (chemisch oder biotechnologisch) zu deren Herstellung verwendet werden.

Chemische Synthese:

Im Prinzip lassen sich alle Aminosäuren auch auf chemisch synthetischem Weg gewinnen. Die Strecker Synthese und ihre Varianten führen, ausgehend von einfachen Ausgangssubstanzen, zu racemischen Gemischen der α -Aminosäuren bzw. zum achiralen Glycin. Die durch Addition von

Blausäure an Aldehyde zugänglichen Cyanhydrine gehen mit Ammoniak in Aminonitrile über, aus denen bei der Hydrolyse mit konzentrierten Mineralsäuren α -D,L-Aminosäuren entstehen [54]. Die anschließende Stereoisomerentrennung lässt sich mittels Kristallisationsverfahren oder unter Einsatz von Enzymen erreichen. Zur Nutzung des D-Enantiomers muss dieses racemisiert und erneut getrennt werden. Diese beiden zusätzlichen Verfahrensschritte sind der große Nachteil für die chemische Synthese im Vergleich zur fermentativen Darstellung der L-Aminosäuren. Wirtschaftlich interessante racemische, ernährungsphysiologisch verwertbare Aminosäuren sind Methionin und Alanin. In Einzelfällen lässt sich die L-Aminosäure direkt durch chirale Synthese aus einer prochiralen Vorstufe darstellen. Die N-Acetyl-Derivate von D,L-Valin, D,L-Phenylalanin und D,L-Tryptophan sind Zwischenprodukte bei der Produktion von L-Aminosäuren mittels der enzymatischen Racematspaltung (Schwabe, 2000).



1) Penicillin G und V sind Ausnahmen

Abbildung 31: Gegenüberstellung biotechnologische und chemische Herstellverfahren [57]

Fermentation:

Durch den Einsatz von Mikroorganismen in Fermentationsprozessen lassen sich optisch reine Aminosäuren produzieren. Als C-Quelle werden hier Saccharose (aus Melasse) oder Glucose (aus Stärkehydrolysat) verwendet. Als Stickstoffquelle dient entweder Harnstoff oder Ammoniumsulfat. Wildstämme führen zu den Aminosäuren Glutaminsäure, Alanin und Valin. Durch Mutanten zugänglich sind: Lysin, Threonin, Arginin, Citrullin, Ornithin, Homoserin, Tryptophan, Phenylalanin und Histidin.

Durch Zusatz von Precursoren zur Fermentation erhält man Threonin, Isoleucin und Tryptophan.

Die Entwicklung der Fermentation stellte eine Revolution auf dem Gebiet der Aminosäurenproduktion dar. 1957 isolierten japanische Wissenschaftler der Firma Kyowa Hakko einen Stamm eines *Corynebakteriums*, der in Kultur große Mengen an Glutaminsäure produzierte. Rasch etablierte sich die großtechnische Fermentation von Glutaminsäure und reduzierte deren Weltmarktpreis auf mehr als ein Viertel unter 2 US \$ * kg⁻¹.

Durch intensive Forschung an verschiedenen Bakterienarten wurden durch Mutationsmethoden und Screening Stämme isoliert, durch die auch andere Aminosäuren zugänglich wurden. Durch die technischen Möglichkeiten der modernen Molekularbiologie sind spezifische Manipulationen der Mikroorganismen und deren Stoffwechselverhalten möglich. Dies bedeutet für die Zukunft ein enormes Potential im Bereich der Fermentation. Die Wirtschaftlichkeit dieses Verfahrens ist von den Kosten der C-Quelle, der Produktausbeute und der Aufreinigung abhängig. Für einige Aminosäuren sind derzeit noch keine leistungsfähigen Produktionsstämme vorhanden, weshalb deren Fermentation wegen der geringen Ausbeute teuer ist. Während für Glutamat, Lysin und Threonin die Fermentation das Standardverfahren zur billigen Massenproduktion darstellt, gibt es bei Tryptophan offenbar hartnäckige Probleme, die von den großen Firmen trotz jahrelanger Bemühungen nicht in den Griff zu bekommen sind. Dies zeigt sich im zehnfach höheren Preis für Tryptophan im Vergleich zu den obengenannten Aminosäuren. Ebenso gelingt es bei der Fermentation von Isoleucin nicht Valin als Nebenprodukt zu unterdrücken (Schärtges, 1993). Da die Trennung dieser zwei Aminosäuren aufgrund ihrer ähnlichen Eigenschaften äußerst aufwendig ist, konnte der Preis dieser Aminosäure durch die Fermentation nicht gesenkt werden.

Die wichtigsten Kriterien bei der Auswahl der Produktionsstämme sind: Nichtpathogenität, weites Spektrum assimilierbarer C-Quellen, billige C- und N-Quellen, schnelles Wachstum, Bacteriophagenresistenz, wenig Nebenprodukte.

Beim Downstream - Processing werden im Wesentlichen zwei Verfahren angewandt. Nach der Abtrennung der Zellen durch Zentrifugation oder Ultrafiltration erfolgt entweder eine Ionenaustauschchromatographie mit anschließender Kristallisation oder Sprühtrocknung, oder es wird lediglich konzentriert und kristallisiert. Die erste Methode erreicht höhere Reinheit, ist aber aufwändiger und produziert mehr Abwasser. Das zweite Verfahren ist einfacher, man erreicht damit jedoch weniger reine Produkte, die als Futtermittel geeignet sind. Eine Möglichkeit die Mutterlaugen zu verwerten ist die Beimengung zu Düngern (Ikeda, 2002).

Enzymatisch:

Zur enzymatischen Katalyse werden entweder ganze Zellen oder aktive Zellkomponenten, welche die entsprechenden Enzyme enthalten, selten die isolierten Enzyme eingesetzt. Diese Unterscheidung zu den Fermentationen ist eigentlich nicht schlüssig. Da sich der Begriff Fermentation außerdem von Ferment, einem älteren Wort für Enzym ableitet, ist die gesamte Nomenklatur unglücklich gewählt und für Außenstehende mehr verwirrend als hilfreich. In diesem Zusammenhang sind mit enzymatischen Katalysen Umsetzungen von unmittelbaren Vorläufersubstanzen zu Produkten gemeint, auch wenn diese durch lebende Zellen erfolgen, während bei den Fermentationen die Endsubstanzen komplett synthetisiert werden. Bei kontinuierlicher Durchführung ist eine Immobilisierung der Biokatalysatoren notwendig. Zugänglich sind durch diese Verfahren unter anderem Lysin, Asparaginsäure, Alanin, D-p-Hydroxyphenylglycin und Tryptophan.

So wird z.B. Asparaginsäure in einer *E.coli*- Kultur durch Aspartase aus Fumarsäure synthetisiert, welche wiederum durch Fumarase aus Äpfelsäure entsteht. Asparaginsäure kann mit dem Enzym Aspartat-4-decarboxylase von *Pseudomonas dacunhae* in Alanin umgewandelt werden (Calton, 1992). Ein weiteres Beispiel stellen die Transaminasen dar, welche Aminogruppen eines L-Aminosäuredonors stereospezifisch auf 2-Ketosäureakzeptoren übertragen. Diese Precursoren sind für einen Großteil der Aminosäuren chemisch synthetisierbar. Mit diesem Verfahren kann man gewünschte seltene Aminosäuren durch andere vorhandene herstellen wie z.B. Phenylalanin, Tyrosin, Tryptophan, Methionin und Serin (Crump, Rozzel, 1992).

Tabelle 11: Industriell bedeutende Aminosäuren [38]

Aminosäure	Jahresproduktion [t * a ⁻¹]	Wert [US-\$ * kg ⁻¹]	Herstellmethode	Hauptanwendung
<i>Protein-bildende Aminosäuren</i>				
L-Glutamat	> 800 000	1	Fermentation	Geschmacks- verstärker
L-Lysin	200 000	2	Fermentation, Enzymreaktor	Futtermittelzusatz
D,L-Methionin	200 000	2	Chemische Synthese	Futtermittelzusatz
L-Threonin	10 000	5	Fermentation	Futtermittelzusatz
L-Asparaginsäure	10 000	10	Chiraler Pool, Zellreaktor	Aspartam TM
Glycin	10 000	10	Chemische Synthese	Süßstoff
L-Phenylalanin	10 000	10	Fermentation, Enzymreaktor	Aspartam TM , Medizin
L-Arginin	1 000	20	Fermentation, chiraler Pool	Medizin, Kosmetik
L-Tryptophan	1 000	20	Fermentation, Enzymreaktor	Futtermittelzusatz
Andere	3 000		Chiraler Pool, Fermentation, Enzym- und Zellreaktoren	Medizin und andere Anwendungen
<i>Andere Aminosäuren (Beispiele)</i>				
D-Phenylglycin, D-4- Hydroxyphenyl- glycin			Chemische Synthese	Vorstufen für Ampicillin und Amoxicillin
(S)-5-Hydroxy- tryptophan			Chemische Synthese	Oxitriptan ^(TM) , ein Antidepressivum

Mit Enzym- oder Zellreaktoren wird am C_α-Atom racemischer Aminosäure-Derivate durch Biotransformation ein chirales Zentrum eingeführt. Als Biokatalysator setzt man dabei entweder isolierte Enzyme oder diese enthaltende ganze Zellen ein. Aus wirtschaftlichen Gründen verwendet man meist immobilisierte Biokatalysatoren, die eine kontinuierliche Reaktionsführung bei hoher Lebensdauer des Katalysators ermöglichen. Der wirtschaftliche Erfolg beruht meist auf einer kostengünstigen chemischen Synthese der Vorstufe. Zur Herstellung nahezu aller proteinogenen Aminosäuren wurden Fermentationsverfahren mit Hochleistungsstämmen entwickelt, die in vielen

Fällen auch die wirtschaftlich beste Alternative bieten. Gentechnisch optimierte Produktionsstämme spielen dabei bereits eine wichtige Rolle. Die Genom - Sequenzierung von *Corynebacterium glutamicum* wurde mittlerweile abgeschlossen und dürfte der Leistungssteigerung von Produktionsstämmen weiteren Auftrieb geben. Da in vielen Fällen bereits komplette Operons der Aminosäure - Biosynthese kloniert vorliegen, wird versucht, mit Methoden des *metabolic engineering* den Stofffluss in die gewünschte Richtung umzulenken.

5.1. Produktionsstämme zur Herstellung von Aminosäuren:

Ein breit angelegtes Screening auf aminosäureausscheidende Mikroorganismen für die direkte Fermentation ergab neben den Glutaminsäure-Produzenten nur einige Stämme, die zur Ausscheidung von D,L-Alanin und L-Valin fähig waren. Die übrigen Aminosäuren, deren biosynthetische Ableitung in Abbildung 32 dargestellt ist, werden von Wildstämmen kaum akkumuliert, da die Regulation des Zellstoffwechsels eine Überproduktion verhindert [40].

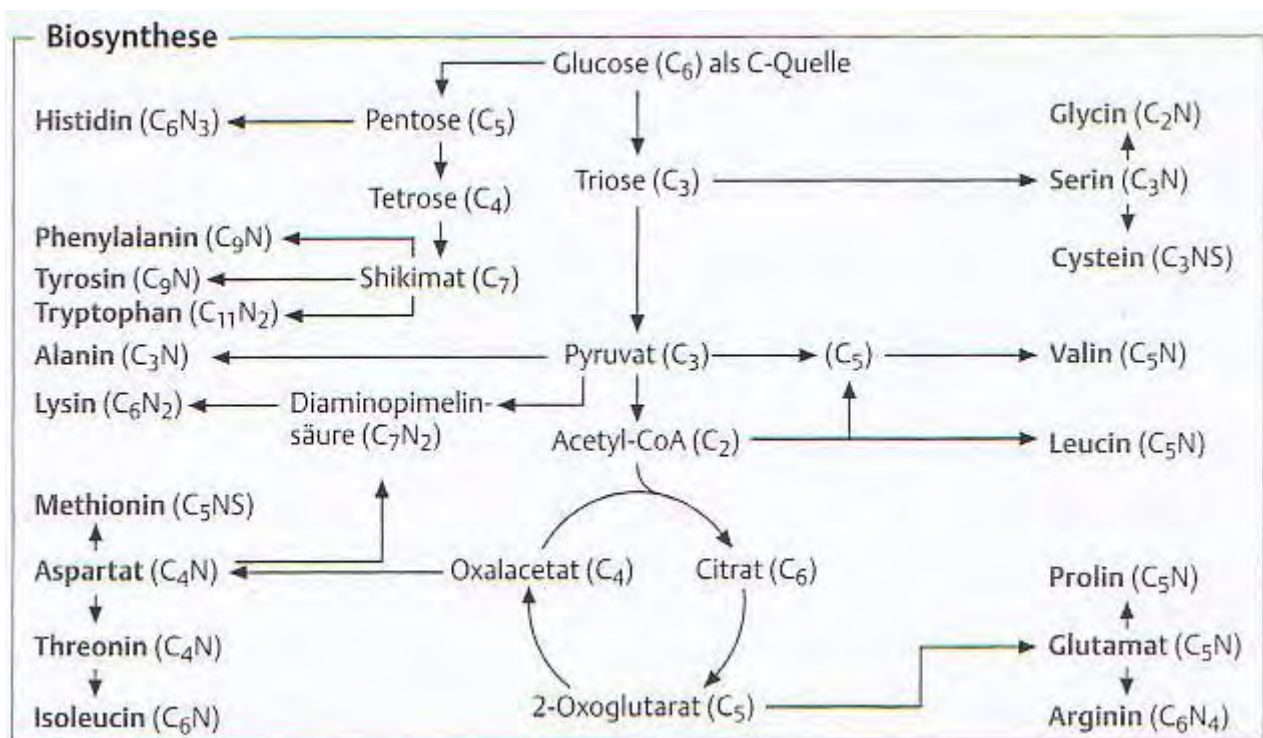


Abbildung 32: Biosynthese der Aminosäuren mit Glucose als C-Quelle [38]

Zur Ausschaltung der Regulation werden in der Stammentwicklung verschiedene Methoden eingesetzt:

a. Auxotrophe Mutanten, die den regulatorischen Effektor oder Corepressor – meist das Endprodukt

– nicht mehr bilden können, scheiden das Intermediärprodukt des betreffenden Biosynthesewegs vor dem Block im Überschuss aus [40] [5].

b. Soll dagegen das Endprodukt eines unverzweigten Biosynthesewegs im Überschuss produziert werden, screent man auf Regulationsmutanten mit einem Feedback-unempfindlichen Schlüsselenzym unter antimetabolitresistenten Stämmen oder unter Revertanten von Auxotrophen [40] [5].

c. Durch Rekombination können Auxotrophie- oder Regulationsmutationen aus unterschiedlichen Stammlinien in einem Hybridstamm kombiniert werden. Bei *Serratia marcescens* wurde dies durch Transduktion mit dem Phagen PS20 realisiert, bei *Corynebacterium glutamicum*, *Brevibacterium lactofermentum* und *B. flavum* durch Protoplastenfusion (Aida et. al., 1986) [5].

d. Bei der Aminosäure-Biosynthese ist das Ziel der rDNA - Technologie die Amplifizierung geschwindigkeitsbestimmender Enzyme; dies führt zu Ausbeutesteigerungen unter der Voraussetzung, dass die Enzymsynthese mit der Kopienzahl parallel geht. Zunächst wurde *E. coli* als Wirt mit pBR322 als Vektor für die Klonierung von Produktionsgenen eingesetzt, u.a. für L-Glutaminsäure, L-Histidin, L-Lysin, L-Phenylalanin, L-Prolin, L-Threonin und L-Valin. Die Ausbeuten im *E. coli* - System lagen jedoch in den meisten Fällen deutlich unter den Werten bisheriger Produktionsstämme. Mittlerweile stehen auch für diese coryneformen Bakterien Klonierungssysteme zur Verfügung (Martin et. al. 1987). Bei Kyowa Hakko wurden mittels rDNA - Methoden Hybridstämme von *C. glutamicum* zur Produktion von L-Cystein, L-Histidin, L-Isoleucin, L-Phenylalanin, L-Serin und L-Threonin entwickelt, bei Ajinomoto Co. von *B. lactofermentum* für L-Histidin, L-Phenylalanin, L-Prolin, L-Threonin und L-Tyrosin, bei Tanabe Co. von *Serratia marescens* für L-Histidin, L-Prolin und L-Threonin. Durch Kombination der genannten Methoden können Stämme mit hoher Aminosäure - Akkumulation konstruiert werden.

Die zur mikrobiellen Herstellung von Aminosäuren zur Verfügung stehenden Stämme, ihre genetische Charakteristik und die erzielten Ausbeuten sind in Tabelle 12 aufgeführt. Für verschiedene Produktionsstämme wurden Verfahren auf unterschiedlichen C-Quellen entwickelt; der Übersichtlichkeit halber sind in Tabelle 12 nur die Prozesse mit den höchsten publizierten Ausbeuten angegeben. Es ist anzunehmen, dass die tatsächlichen Ausbeuten der industriell eingesetzten Produktionsverfahren **wesentlich höher** liegen [40] [5].

Tabelle 12: Fermentative Herstellung von Aminosäuren [40] [5]

Aminosäure	Produktionsstamm	Genetische Charakteristik	Ausbeute [g * l ⁻¹]	C-Quelle
D,L-Alanin	<i>Microbacterium ammoniaphilum</i>	ArgHx ^r	60	Glucose
L-Alanin	<i>Pseudomonas</i> Nr. 483	Wildstamm	17,5	Glucose
L-Arginin	<i>Serratia marescens</i> AT 428(<i>aru argR argA2</i>)	Transduction Canavanin ^r	50 65	Glucose
L-Asparaginsäure	<i>Escherichia coli</i> Ki-1023*		56	Fumarsäure
L-Glutaminsäure	<i>Corynebacterium glutamicum</i> <i>Brevibacterium flavum</i> <i>Arthrobacter paraffineus</i>	Wildstamm	100 98 82	Glucose Essigsäure n-Paraffin
L-Glutamin	<i>Corynebacterium glutamicum</i>	Wildstamm des Glutaminsäure-Produzenten	58	Glucose, hoher Biotin- u. NH ₄ Cl-Gehalt
L-Histidin	<i>Serratia marescens</i> L 120 (<i>pSH 368</i>)	rDNA-Stamm	40	Saccharose
L-Isoleucin	<i>Brevibacterium flavum</i>	Eth ^r	30 40	Essigsäure
L-Leucin	<i>Brevibacterium lactofermentum</i>	Ile ⁻ Met ⁻ TA ^r	28 34	Glucose
L-Lysin	<i>B. lactofermentum</i> AJ 11204 <i>B. flavum</i>	AEC ^r Ala ⁻ CCL ^r ML ^r FP ^S Hom ^{leaky} Thr ⁻	70 75 170	Glucose Essigsäure
L-Methionin	<i>C. glutamicum</i> KY 9276	Thr ⁻ Eth ^r MetHx ^r	2	Glucose
L-Ornithin	<i>C. glutamicum</i>	Arg ⁻	26	Glucose
L-Phenylalanin	<i>B. lactofermentum</i>	5MT ^r PFP ^r Dec ^r Tyr ^r Met ⁻	25 28	Glucose
L-Prolin	<i>C. acetoacidophilum</i>	Mutante, nicht charakterisiert	108	Glucose + Glutaminsäure
L-Serin	<i>B. lactofermentum</i>	SG ^r	4,5	Glucose

Aminosäure	Produktionsstamm	Genetische Charakteristik	Ausbeute [g * l ⁻¹]	C-Quelle
L-Threonin	<i>E. coli</i> VL 344 (pYN7)	rDNA-Stamm	55 <i>100</i>	Saccharose
L-Tryptophan	<i>E. coli</i> JP 4114	rDNA-Stamm	23,5 58	Glucose
L-Tyrosin	<i>C. glutamicum</i> Pr-20	Phe ⁻ PFP ^f PAP ^f PAT ^r TyrHx ^r	18 26	Glucose
L-Valin	<i>B. lactofermentum</i> Nr. 487	TA ^r	31	Glucose

* von 1960-1973 zur Herstellung von L-Asparaginsäure benutztes Verfahren

AEC -(BETA-Aminoethyl)-L-cystein; ArgHx Argininhydroxamat, CCL α -Chlorcaprolactam; DEC Decoyinin, Eth Ethionin, FP β -Fluorpyruvat; Methx Methioninhydroxamat; ML γ -Methyl-L-lysin; 5MT 5-Methyltryptophan; PAP p-Aminophenylalanin; PAT p-Aminotyrosin; PFP p-Fluorphenylalanin; SG Sulfaguanidin; TA 2-Thiazolalanin; TyrHx Tyrosinhydroxamat.

Auxotrophien: Ala Alanin; Arg Arginin; Hom Homoserin; Ile Isoleucin; Met Methionin; Phe Phenylalanin; Thr Threonin; Tyr Tyrosin.

aru: Block im Arginin-Abbau; *argR*: Die Biosyntheseenzyme sind dereprimiert; *argA*: N-Acetylglutamat Synthase ist unempfindlich gegenüber Feedback-Hemmung durch Arginin.

kursive Ausbeuteangaben [5].

6. Chemische und physikalische Eigenschaften von Aminosäuren:

6.1. Allgemeines:

Aminosäuren sind die Bausteine der Proteine. Eine α -Aminosäure besteht aus einem zentralen C-Atom, dem α -Kohlenstoff, an den eine Aminogruppe, eine Carboxylgruppe, ein Wasserstoffatom und ein charakteristischer „Rest“ R gebunden sind. Diese R-Gruppe wird häufig als Seitenkette bezeichnet. Da an das zentrale Kohlenstoffatom vier verschiedene Gruppen binden, sind die somit tetraedrisch gebauten Aminosäuren chiral; die beiden spiegelbildlich gebauten Formen bezeichnet man als D- und L-Isomere [41].

Nur L-Aminosäuren sind Bestandteile von Proteinen. Bei fast allen Aminosäuren nimmt das L-Isomer die S-Konfiguration (und nicht die R-Konfiguration) ein. Trotz beträchtlichen Aufwands konnte man die Frage, warum die Aminosäuren in Proteinen nur die eine der beiden möglichen absoluten Konfigurationen aufweisen, bisher nicht befriedigend klären. Es scheint plausibel, dass

die Bevorzugung der L-Form gegenüber der D-Form ein Zufall war, der, einmal geschehen, sehr früh in der Evolution festgelegt wurde [41].

6.1.1. Strukturelle Charakterisierung der Aminosäuren:

Der einfachste Vertreter der Aminosäuren, Glycin, besitzt als Seitenkette lediglich ein Wasserstoffatom. Mit zwei Wasserstoffatomen am zentralen α -Kohlenstoffatom bildet Glycin die achirale Ausnahme unter den Aminosäuren. Alanin, die zweiteinfachste Aminosäure trägt eine Methylgruppe ($-\text{CH}_3$) als Seitenkette.

Größere Kohlenwasserstoffseitenketten findet man bei Valin, Leucin und Isoleucin (siehe Abbildung 33). Methionin enthält eine weitgehend aliphatische Seitenkette, mit einer Thioether-Gruppe ($-\text{S}-$). Die Seitenkette des Isoleucins weist ein zusätzliches Chiralitätszentrum auf; nur das in Abbildung 33 dargestellte Isomer ist in Proteinen zu finden. Die längeren aliphatischen Seitenketten sind hydrophob – das heißt, sie haben den Hang, sich eher untereinander zusammenzufinden, als mit Wasser in Kontakt zu treten. Durch diese Tendenz, die man auch als hydrophoben Effekt bezeichnet, wird die dreidimensionale Struktur wasserlöslicher Proteine stabilisiert. Die unterschiedlichen Größen und Formen dieser Kohlenwasserstoffseitenketten versetzen diese in die Lage, sich zu kompakten Strukturen mit nur wenigen Zwischenräumen zusammenzulagern. Auch Prolin besitzt eine aliphatische Seitenkette, unterscheidet sich jedoch von den anderen 19 Aminosäuren dadurch, dass seine Seitenkette sowohl mit dem α -Kohlenstoffatom als auch mit dem Stickstoffatom verbunden ist (Iminosäure). Prolin beeinflusst die Architektur eines Proteins in hohem Maße, da es durch seine Ringstruktur in seiner Konformation stärker eingeschränkt wird als die anderen Aminosäuren [41].

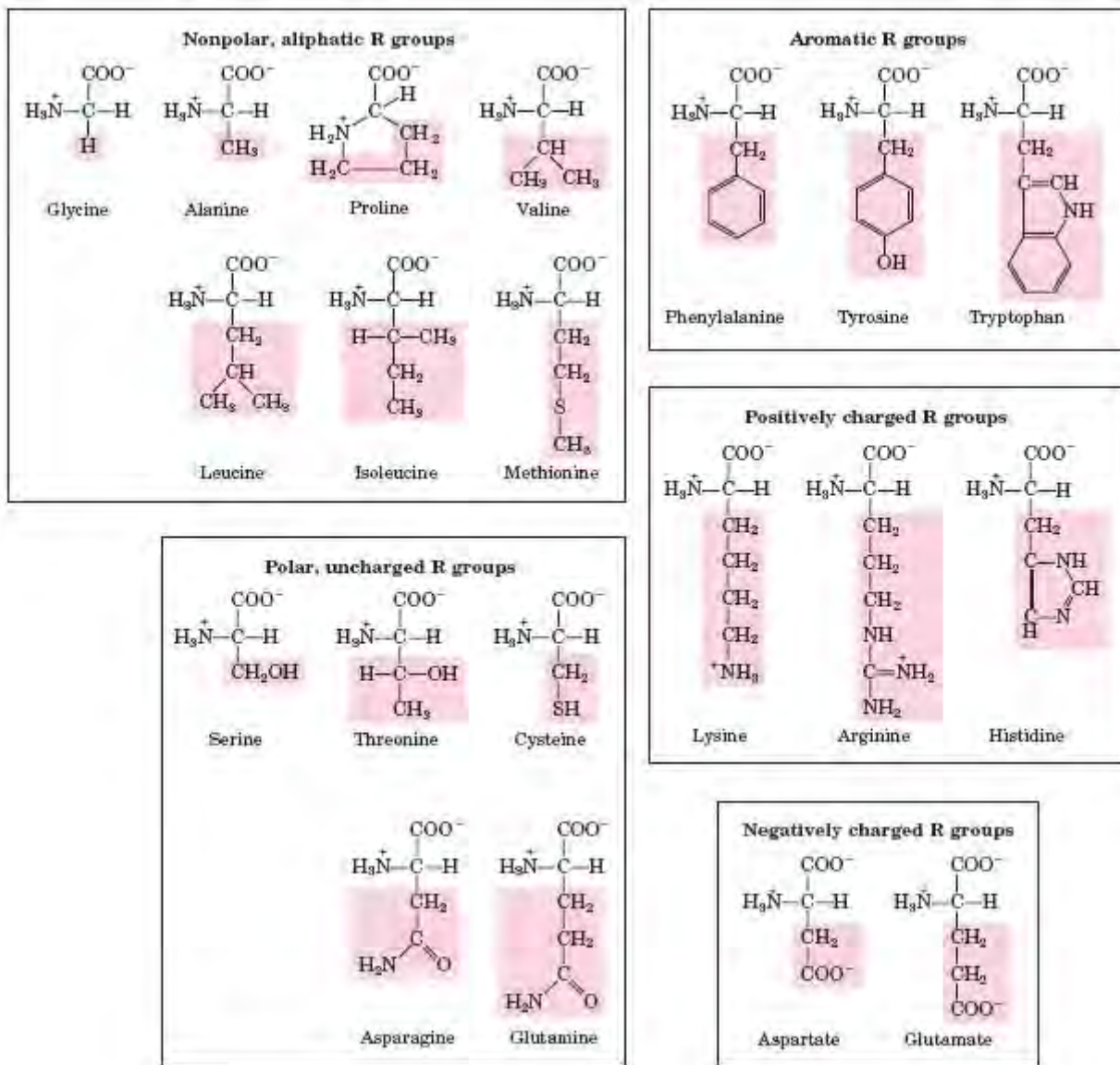


Abbildung 33: Die 20 proteinogenen Aminosäuren nach Gruppen angeordnet [44]

Drei Aminosäuren mit relativ einfachen aromatischen Seitenketten sind ebenfalls Teil des Grundrepertoires. Phenylalanin besitzt, wie der Name schon sagt, einen Phenylring anstelle des Wasserstoffes im Alanin. Der aromatische Ring von Tyrosin enthält eine Hydroxylgruppe, die im Gegensatz zu den recht inaktiven Seitenketten der bisher besprochenen Aminosäuren relativ reaktionsfreudig ist. Tryptophan hat einen über eine Methylgruppe (-CH₂-) verbundenen Indolring; dieser ist aus zwei Ringen und einer NH-Gruppe aufgebaut. Phenylalanin ist leicht hydrophob, Tyrosin und Tryptophan wegen ihrer Hydroxyl- beziehungsweise NH-Gruppen weniger. Der aromatische Ring von Tryptophan und Tyrosin besitzt delokalisierte π -Elektronen, die sehr stark ultraviolettes Licht absorbieren.

Zwei Aminosäuren, Serin und Threonin, enthalten aliphatische Hydroxylgruppen. Serin lässt sich

als hydroxylierte Version von Alanin verstehen, Threonin entspricht einem Valin, bei dem eine der Methylgruppen durch eine Hydroxylgruppe ersetzt wurde. Die Hydroxylgruppen machen Serin und Threonin sehr viel hydrophiler und reaktiver als Alanin und Valin. Threonin enthält genau wie Isoleucin ein zusätzliches Asymmetriezentrum und wiederum ist nur eines der Isomere in Proteinen zu finden. Cystein ähnelt seiner Struktur nach dem Serin, enthält jedoch eine Sulfhydryl- oder Thiolgruppe (-SH-) anstelle der Hydroxylgruppe (-OH) (siehe Abbildung 33), wobei die Sulfhydrylgruppe sehr viel reaktionsfreudiger ist. Je zwei dieser Gruppen können sich zu einer Disulfidbrücke vereinigen, die eine besonders wichtige Rolle bei der Stabilisierung von Proteinen spielen (siehe Abbildung 34).

Lysin und Arginin sind Aminosäuren mit sehr polarem Charakter; sie besitzen vergleichsweise lange Seitenketten, deren Endgruppen bei neutralem pH-Wert positiv geladen sind. Lysin wird von einer primären Aminogruppe, Arginin von einer Guanidiniumgruppe abgeschlossen. Histidin enthält eine Imidazolgruppe, einen aromatischen Ring, der ebenfalls positiv geladen sein kann. Histidin findet sich in der Tat sehr häufig im aktiven Zentrum eines Proteins, wo der Imidazolring im Verlauf enzymatischer Reaktionen Protonen je nach Bedarf binden oder freisetzen kann.

Die Reihe der Aminosäuren enthält auch zwei Vertreter mit sauren Seitenketten, nämlich Asparaginsäure und Glutaminsäure. Diese beiden Aminosäuren nennt man häufig auch Aspartat und Glutamat, um zu betonen, dass ihre Seitenketten bei physiologischem pH-Wert gewöhnlich negativ geladen sind. Dennoch akzeptieren diese Seitenketten bei manchen Proteinen Protonen, wobei diese Fähigkeit häufig von funktioneller Bedeutung ist. Ergänzt wird das Repertoire durch ungeladene Derivate von Aspartat und Glutamat – Asparagin und Glutamin-, bei denen ist jeweils die endständige Carboxylgruppe durch ein Carboxamid ersetzt.

Sieben der 20 Aminosäuren verfügen über leicht ionisierbare Seitenketten. Diese Aminosäuren sind in der Lage, Protonen abzugeben oder aufzunehmen, um Reaktionen zu ermöglichen oder Ionenbindungen einzugehen. Tabelle 13 zeigt die Gleichgewichte und typischen pKs-Werte für die Ionisierung der Seitenketten von Tyrosin, Cystein, Arginin, Lysin, Histidin, Asparagin- und Glutaminsäure in Proteinen. Noch zwei weitere Gruppen können in einem Proteinmolekül ionisiert werden: die endständige α -Aminogruppe und die endständige α -Carboxylgruppe.

Ein Polypeptid besteht aus sich regelmäßig wiederholenden Einheiten, welche die Hauptkette oder das Rückgrat bilden, und einem variablen Anteil, den einzelnen Seitenketten. Das

Polypeptidrückgrad verfügt über ein hohes Potential zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken. Jeder Rest enthält eine Carbonylgruppe, die ein ausgezeichneter Protonenakzeptor ist, sowie – mit Ausnahme von Prolin – eine NH-Gruppe, die einen guten Protonendonator darstellt. Diese Gruppen interagieren sowohl miteinander als auch mit den funktionellen Gruppen der Seitenketten und vermögen so spezielle Strukturen zu stabilisieren [41] [44].

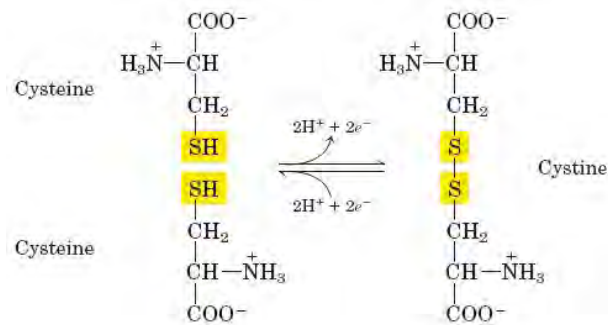


Abbildung 34: Oxidation von zwei Cysteinen zu Cystin [44]

Der Seitenrest von Cystein wirkt zwar noch als schwach Säure, Cystein wird aber nicht zu den sauren Aminosäuren gezählt, da sie unter physiologischen Bedingungen als Base (d.h. protoniert) vorliegt. Analoges gilt für Tyrosin [1].

6.1.2. Säure- Base- Eigenschaften:

Aminosäuren in Lösung liegen bei neutralem pH-Wert vorwiegend als dipolare Ionen (oder Zwitterionen) vor. Im dipolaren Zustand ist die Aminogruppe protoniert ($-\text{NH}_3^+$) und die Carboxylgruppe dissoziiert ($-\text{COO}^-$); die Nettoladung ist gleich Null ($+1 -1 = 0$; isoelektrischer Punkt). Der Dissoziationsgrad einer Aminosäure ändert sich mit dem pH-Wert:

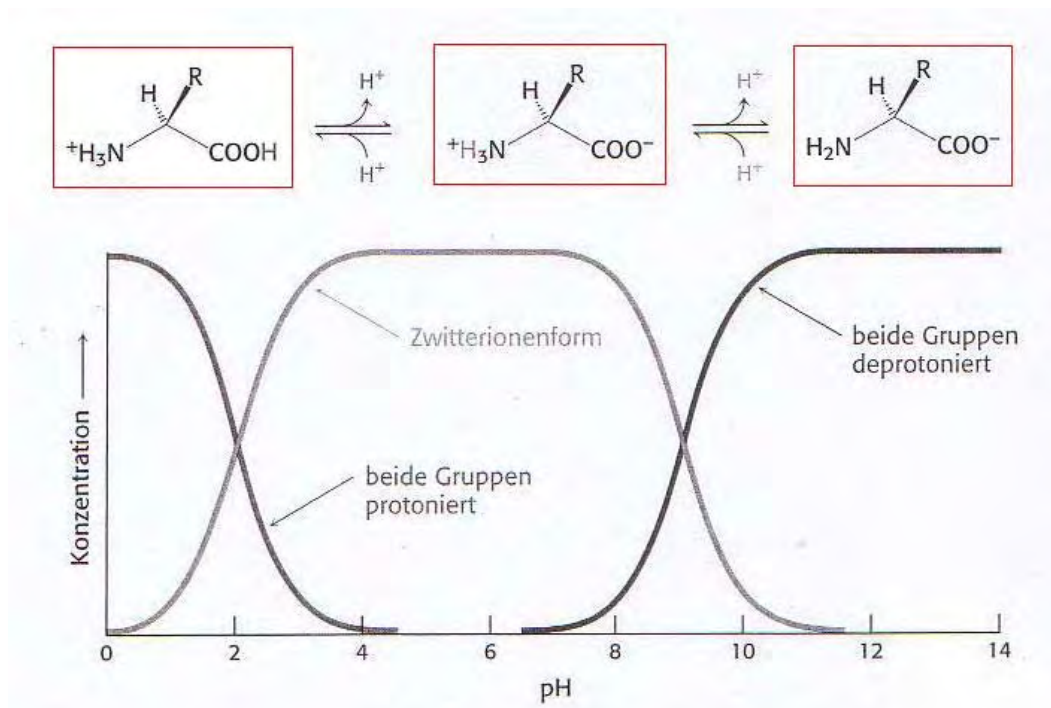


Abbildung 35: Zusammenhang Anteil Zwitterionenform einer Aminosäure in Abhängigkeit vom pH-Wert [41]

In saurer Lösung ist die Aminogruppe protoniert ($-\text{NH}_3^+$) und die Carboxylgruppe nicht dissoziiert ($-\text{COOH}$). Wird der pH erhöht, ist die Carboxylgruppe die erste, die ein Proton abgibt, liegt doch ihr pK_s -Wert bei 2. Dieser Dipolzustand bleibt erhalten, bis sich der pH dem Wert 9 nähert, wo auch die protonierte Aminogruppe ein Proton verliert.

In Abbildung 36 ergibt sich in Abhängigkeit von der vorliegenden Aminosäure folgender Zusammenhang zwischen Anteil an Zwitterionenform und pH-Wert [42]:

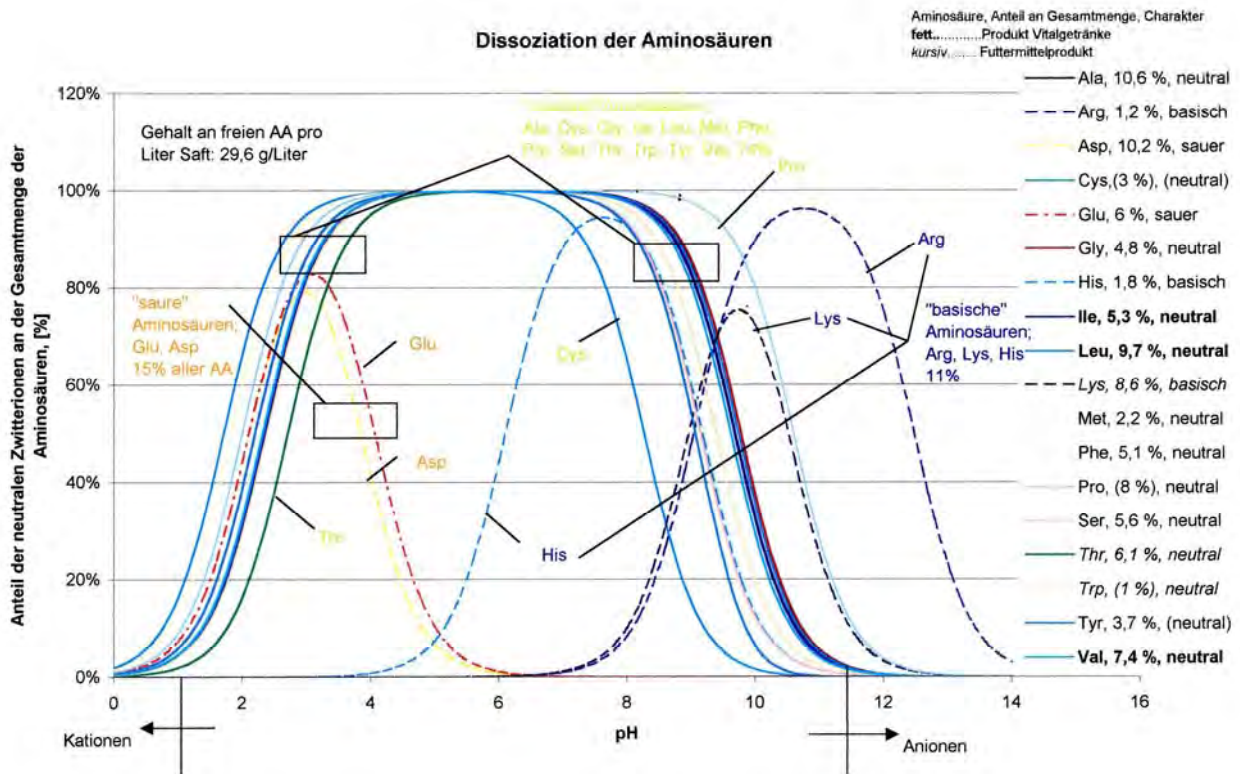


Abbildung 36: Zusammenhang zwischen Anteil an Zwitterionenform und pH-Wert [42]

Abhängig von der betrachteten Aminosäure liegt bei einem fest vorgegebenen pH-Wert ein variabler Anteil an Zwitterionenform vor. Bei Aminosäuren, die Seitenketten tragen, die nicht protoniert werden können, lassen sich folgende Trenneigenschaften ableiten [39]:

a.

positiv geladene Aminosäuren (pH-Wert liegt unterhalb des isoelektrischen Punktes; Carboxyl- und Aminogruppe ist protoniert, weshalb sich insgesamt eine positive Ladung von +1 ergibt) können mit einem Kationentauscher getrennt werden bzw.

b.

negativ geladene Aminosäuren (pH-Wert liegt oberhalb des isoelektrischen Punktes; Carboxyl- und Aminogruppe sind deprotoniert, weshalb sich insgesamt eine negative Ladung von -1 ergibt) können mit einem Anionentauscher getrennt werden.

Bei Aminosäuren deren Seitenketten protoniert werden können ergibt sich ein komplexerer Zusammenhang (siehe Abbildung 39).

Insgesamt können die besprochenen Trenneigenschaften in Abbildung 37 wie folgt

zusammengefasst werden:

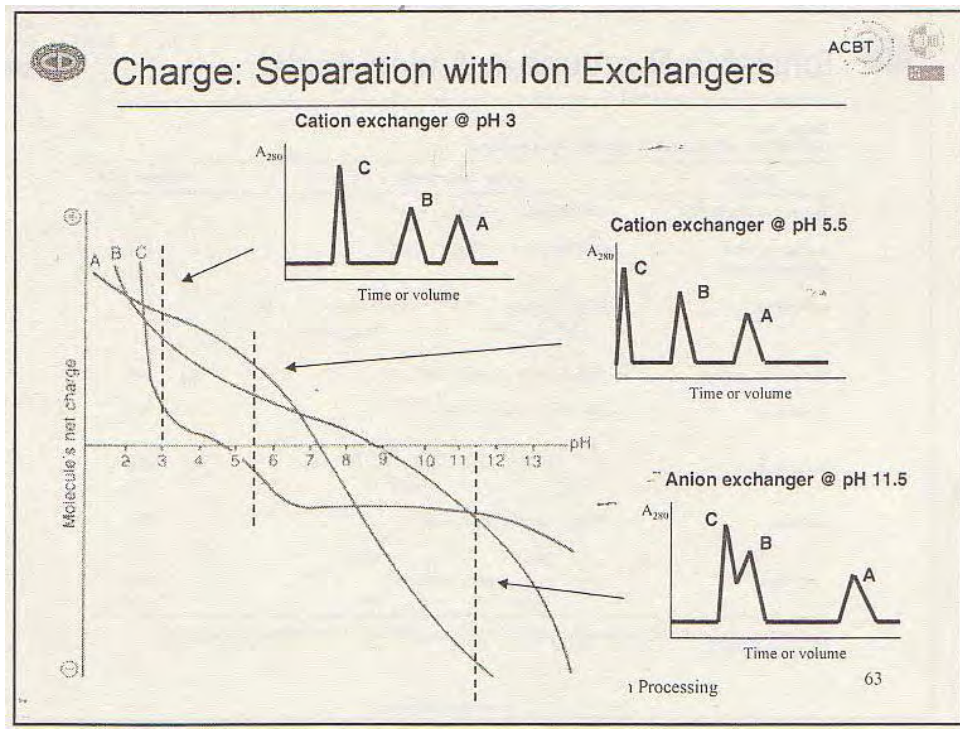


Abbildung 37: Trenneigenschaften von Aminosäuren in Abhängigkeit vom pH-Wert [39]

Titriert man eine Aminosäure, z.B. Glycin, dann zeigt die Titrationskurve einen typischen Verlauf, wie in Abbildung 38 dargestellt ist. Aus der erhaltenen Titrationskurve können nun unterschiedliche Parameter abgelesen werden, wie z.B. die pKs-Werte der einzelnen ionisierbaren Gruppen, das Pufferplateau oder auch jener pH-Wert, in dem sich eine Nettoladung der Aminosäure von Null ergibt (isoelektrischer Punkt). Außerdem ist es möglich mit Hilfe der Titrationskurve das Äquivalentgewicht der titrierten Aminosäure zu bestimmen [45] [52].

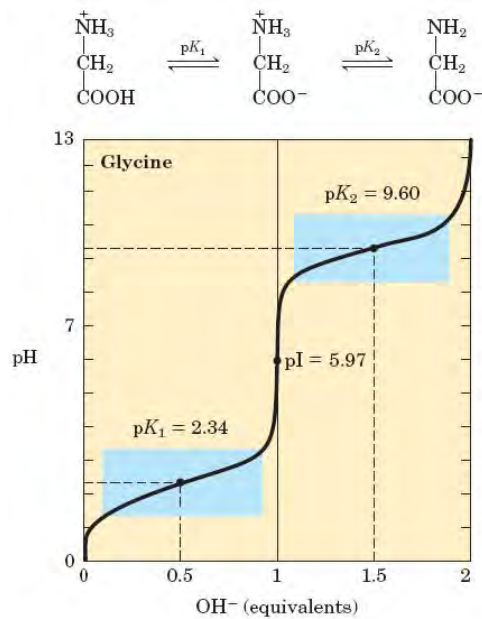


Abbildung 38: Titrationskurve der Aminosäure Glycin [44]

Aus dem typischen Verlauf der Titrationskurve ist der isoelektrische Punkt, jener Punkt in dem die Nettoladung gleich Null ist, berechenbar, indem das arithmetische Mittel der pK_s -Werte der beiden protonierbaren Gruppen berechnet wird:

$$pI = 0,5 * (pK_{s_1} + pK_{s_2}) \quad (\text{Gl. 1})$$

Mit Hilfe der Henderson-Hasselbalch-Gleichung ist es möglich, eine Abschätzung des Verhältnisses der vorhandenen Ionenspezies in Abhängigkeit vom pH-Wert zu geben. Die Henderson-Hasselbalch-Gleichung leitet sich wie folgt ab, wobei anzumerken ist, dass sie der pH-Berechnung einer Pufferlösung, die aus einer Säure HA und ihrer konjugierten Base A^- hergestellt wird, zugrunde liegt [44]:

Ausgehend von Gleichung



wird das Massenwirkungsgesetz angeschrieben;

$$K_s = \frac{c(H^+) * c(A^-)}{c(HA)} \quad (\text{Gl. 3})$$

nach einer einfachen Äquivalenzumformung wird $c(H^+)$ explizit gesetzt;

$$c(H^+) = K_s * \frac{c(HA)}{c(A^-)} \quad (\text{Gl. 4})$$

abschließend wird der Ausdruck logarithmiert, was die Henderson-Haselbalch-Gleichung ergibt [12]:

$$pH = pK_s - \log \frac{c(HA)}{c(A^-)} \quad (\text{Gl. 5})$$

Gleichung 5 zeigt, dass bei gleichem Verhältnis der Ionenspecies der gemessene pH-Wert gleich dem entsprechenden pK_s -Wert der betrachteten protonierbaren Gruppe ist.

Die pK_s -Werte der einzelnen ionisierbaren Gruppen der 20 proteinogenen Aminosäuren sind in Tabelle 13 zusammengefasst. Abhängig von den vorgegebenen pK_s -Werten lässt sich nun folgende Voraussage treffen [41]:

Bei Betrachtung der Aminosäure L-Glutaminsäure, die über eine titrierbare Seitenkette verfügt, sind die pK_s -Werte der einzelnen Gruppen mit pK_{s1} (-COOH) = 2,19; pK_{s2} (-NH₃⁺) = 9,67 und pK_{sR} (-COOH) = 4,25 [44] festgelegt. Liegt nun die Aminosäure L-Glutaminsäure bei einem pH-Wert von ca. 1,0 vor, so sind alle titrierbaren Gruppen protoniert; Nettoladung +1 aufgrund der protonierten Aminogruppe. Werden die vorhandenen Protonen durch Zugabe von z.B. NaOH abgefangen und von den einzelnen protonierbaren Gruppen abgezogen, so ergibt sich aufgrund der vorgegebenen pK_s -Werte folgende Reihenfolge:

Ausgehend von pH = 1,0 werden zuerst die Protonen von der pK_{s1} (-COOH) Gruppe abgezogen; liegt diese Gruppe nun vollständig deprotoniert vor, werden die Protonen von der Gruppe mit dem nächsthöheren pK_s -Wert, d.h. der pK_{sR} (-COOH)-Gruppe abgezogen. Wird die Titration mit NaOH fortgesetzt, so werden nun die Protonen von der pK_{s2} (-NH₃⁺)-Gruppe abgezogen, bis dass sich eine Nettoladung von -2 (-1 + -1 = -2) ergibt.

Dieser geschilderte Zusammenhang wird durch Abbildung 39 verdeutlicht:

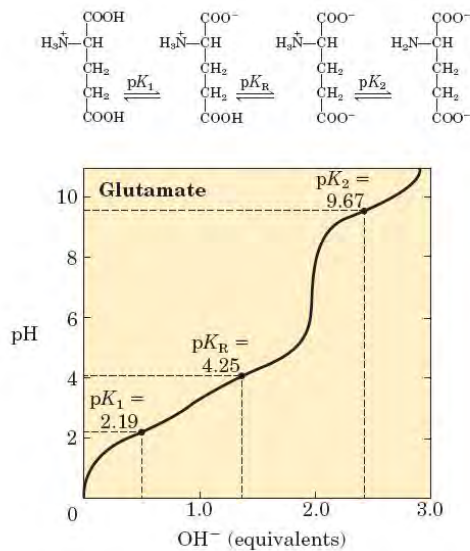


Abbildung 39: Titrationskurve der Aminosäure Glutaminsäure; titrierbare Seitenkette [44]

Tabelle 13: Physikalische Eigenschaften der proteinogenen Aminosäuren [44]

TABLE 3-1 Properties and Conventions Associated with the Common Amino Acids Found in Proteins

Amino acid	Abbreviation/ symbol	M_r	pK_a values			pI	Hydropathy index*	Occurrence in proteins (%) [†]
			pK_1 (—COOH)	pK_2 (—NH ₃ ⁺)	pK_R (R group)			
Nonpolar, aliphatic R groups								
Glycine	Gly G	75	2.34	9.60		5.97	-0.4	7.2
Alanine	Ala A	89	2.34	9.69		6.01	1.8	7.8
Proline	Pro P	115	1.99	10.96		6.48	1.6	5.2
Valine	Val V	117	2.32	9.62		5.97	4.2	6.6
Leucine	Leu L	131	2.36	9.60		5.98	3.8	9.1
Isoleucine	Ile I	131	2.36	9.68		6.02	4.5	5.3
Methionine	Met M	149	2.28	9.21		5.74	1.9	2.3
Aromatic R groups								
Phenylalanine	Phe F	165	1.83	9.13		5.48	2.8	3.9
Tyrosine	Tyr Y	181	2.20	9.11	10.07	5.66	-1.3	3.2
Tryptophan	Trp W	204	2.38	9.39		5.89	-0.9	1.4
Polar, uncharged R groups								
R groups								
Serine	Ser S	105	2.21	9.15		5.68	-0.8	6.8
Threonine	Thr T	119	2.11	9.62		5.87	-0.7	5.9
Cysteine	Cys C	121	1.96	10.28	8.18	5.07	2.5	1.9
Asparagine	Asn N	132	2.02	8.80		5.41	-3.5	4.3
Glutamine	Gln Q	146	2.17	9.13		5.65	-3.5	4.2
Positively charged R groups								
R groups								
Lysine	Lys K	146	2.18	8.95	10.53	9.74	-3.9	5.9
Histidine	His H	155	1.82	9.17	6.00	7.59	-3.2	2.3
Arginine	Arg R	174	2.17	9.04	12.48	10.76	-4.5	5.1
Negatively charged R groups								
R groups								
Aspartate	Asp D	133	1.88	9.60	3.65	2.77	-3.5	5.3
Glutamate	Glu E	147	2.19	9.67	4.25	3.22	-3.5	6.3

*A scale combining hydrophobicity and hydrophilicity of R groups; it can be used to measure the tendency of an amino acid to seek an aqueous environment (- values) or a hydrophobic environment (+ values). See Chapter 11. From Kyte, J. & Doolittle, R.F. (1982) A simple method for displaying the hydropathic character of a protein. *J. Mol. Biol.* 157, 105-132.

[†]Average occurrence in more than 1,150 proteins. From Doolittle, R.F. (1989) Redundancies in protein sequences. In *Prediction of Protein Structure and the Principles of Protein Conformation* (Rossmann, G.D., ed.), pp. 599-623, Plenum Press, New York.

6.1.3. Löslichkeitsverhalten:

Eng verknüpft mit dem Säure- Base- Verhalten der Aminosäuren sind deren Löslichkeitseigenschaften [1].

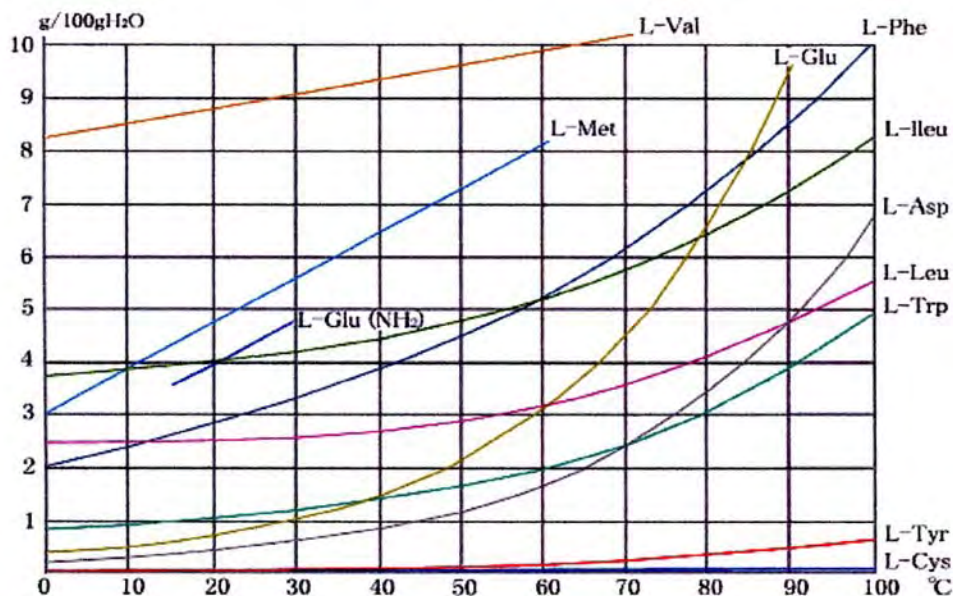
Nach dem 1803 von William Henry entdeckten Gesetz ist die Löslichkeit eines Gases bei gegebener Temperatur direkt proportional zum Partialdruck des Gases über der Lösung. Dieses Henry-Dalton-Gesetz wird nur von verdünnten Lösungen bei relativ niedrigen Drücken gut erfüllt. Gase mit sehr großen Löslichkeiten reagieren mit dem Lösungsmittel; für sie gilt das Henry-Dalton-Gesetz nicht [45].

Das Henry-Dalton-Gesetz lässt sich wie folgt anschreiben [46]:

$$c = K(T) * p \quad (\text{Gl. 6})$$

c ... Konzentration des gelösten Stoffes in der Lösung; $K(T)$... temperaturabhängige Henry-Konstante; p ... Partialdruck (Raoult'sches Gesetz).

Für die einzelnen Aminosäuren ergibt sich in Abhängigkeit von der Temperatur bei konstantem pH-Wert folgendes Löslichkeitsverhalten; die einzelnen Löslichkeitskurven wurden empirisch erfasst.



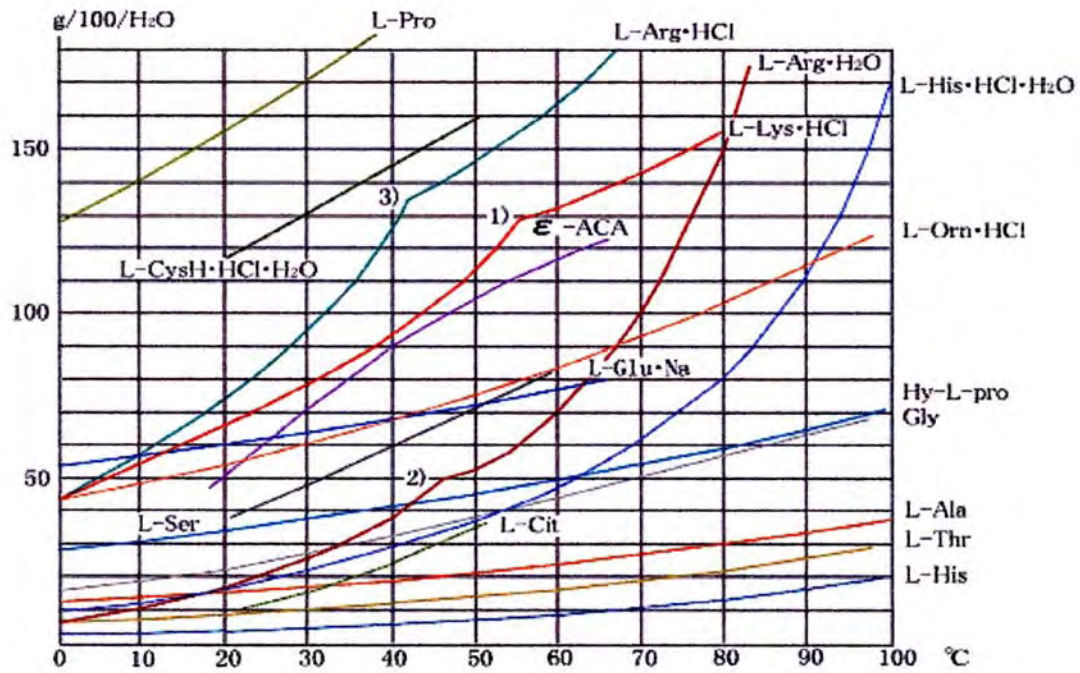


Abbildung 40 a. und 40 b.: Löslichkeit einzelner Aminosäuren in Abhängigkeit von der Temperatur bei konstantem pH-Wert [42]

Die titrierbaren Seitenketten beeinflussen zum Beispiel das Löslichkeitsverhalten der entsprechenden Aminosäure. In polaren Lösungsmitteln z.B. Wasser gilt: geladene Seitenketten machen die Aminosäure löslicher, ungeladene Seitenketten machen die Aminosäuren unlöslicher [1].

Nachdem der pH-Wert in Abbildung 40 a. und 40 b. konstant gehalten wurde, ist die Löslichkeit der einzelnen Aminosäuren nur von der Temperatur abhängig. Zu beachten ist außerdem, dass auf der y-Achse die Löslichkeit der Aminosäuren in der Dimension von $[g \cdot 100 \text{ ml H}_2\text{O}^{-1}]$ erfasst wurde, weshalb die Kurven der einzelnen Aminosäuren untereinander nur bedingt vergleichbar sind. Um eine bessere Vergleichbarkeit sicherstellen zu können, müsste auf der y-Achse die Stoffmenge der gelösten Aminosäure pro Volumseinheit des Lösungsmittels in der Dimension $[\text{mol} \cdot 100 \text{ ml H}_2\text{O}^{-1}]$ aufgetragen werden.

In Abbildung 40 a. bzw. 40 b. ist auffällig, dass die Löslichkeit von L-Cystein und L-Tyrosin (Abbildung 40 a.) am geringsten von allen Aminosäuren ist. Der leicht acide Charakter der Sulfhydryl- bzw. Hydroxylgruppe scheint am Löslichkeitsverhalten nicht maßgeblich beteiligt zu sein; wieder erwarten lösen sich hydrophobe Aminosäuren wie L-Leucin oder L-Isoleucin erheblich besser als L-Cystein bzw. L-Tyrosin.

In der Regel ist die Löslichkeit am isoelektrischen Punkt minimal (siehe Abbildung 41 a.), das ist

jener pH-Wert, bei dem das Molekül eine Nettoladung von Null besitzt und es deshalb zu einer insgesamt minimalen Interaktion zwischen gelöstem Molekül und polarem Lösungsmittel (z.B. H₂O) kommt [43].

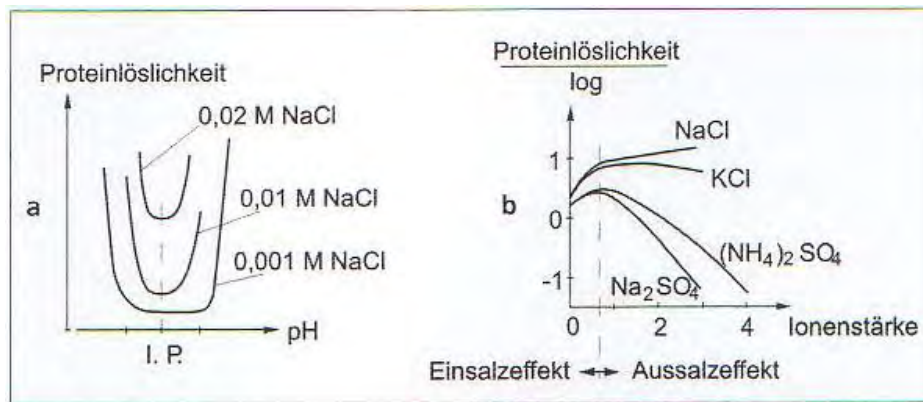


Abbildung 41 a. (links) und 41 b. (rechts): Zusammenhang Proteinlöslichkeit in Abhängigkeit vom Isoelektrischen Punkt (a) und von der Ionenstärke (b) [43].

Die Löslichkeit einzelner Aminosäuren ist weiters von der Ionenstärke abhängig. Sie ist definiert als:

$$I = 0,5 * \sum c_i * z_i^2 \quad (\text{Gl. 6})$$

c_i ... Konzentration des Ions i ; z_i ... Ladung des Ions i .

Bei niedrigen Ionenstärken beobachtet man häufig, wie auch in Abbildung 41 b. gezeigt, einen so genannten Einsalzeffekt (*salting in*), bei hoher Ionenstärke einen Aussalzeffekt (*salting out*). Als Fällungsmittel für Proteine wird bevorzugt Ammoniumsulfat (NH₄)₂SO₄ eingesetzt, da es billig ist und mit hoher Reinheit als Nebenprodukt organischer Synthesen anfällt.

Abbildung 41 b. zeigt aber auch, dass in manchen Fällen Salze (hier NaCl) selbst bei hoher Ionenstärke keinen Aussalzeffekt bewirken.

Für die Löslichkeit eines Proteins gilt, wie die Abbildung 41 b. zeigt, für höhere Ionenstärken in erster Näherung folgende empirische Beziehung [43]:

$$\log S = \beta - K * I \quad (\text{Gl. 7})$$

S ... Löslichkeit des Proteins; β ... Konstante (abhängig von Temperatur und pH-Wert; Logarithmus der hypothetischen Löslichkeit bei einer Ionenstärke von $I = 0$); $K :=$

Aussalzkonstante; I := Ionenstärke.

7. Downstream-Technologien zur Isolierung von reinen Aminosäuren in bereits etablierten Produktionsverfahren:

7.1. Etablierte Unit-Operations:

Im Wesentlichen lassen sich die Verfahren in folgende Gruppen einteilen [26] [27] [28]:

- 1. Ionenausschlusschromatographie mit Ionentauscherharzen ohne Ionenaustausch**
- 2. Ionenaustauschchromatographie**
- 3. Verdrängungschromatographie [56] [53]**
- 4. Chromatographie mit „analytik-grade“ Harzen [48] [49] [50]**
- 5. Elektrodialyse**
- 6. Membranverfahren ohne externe elektrische Felder (Nanofiltration, Ionenselektive Membranen)**
- 7. Fraktionierte Kristallisation**
- 8. Kristallisation mit organischen Polymeren: ATPS (Aqueous Two-Phase System)**
- 9. Chromatographie mit Cu^{2+} -konditionierten Chromatographiesäulen**

Einzelne Aminosäuren werden meist durch Fermentation gewonnen. Hier fällt nach der Abtrennung von Biomasse eine Fermentationsbrühe mit hohem Gehalt an einer Aminosäure an. Neben der gewünschten Aminosäure sind meist geringe Spuren von zusätzlichen Aminosäuren und vor allem Salze in der Fermentationsbrühe zu finden.

Die führende Firma auf dem Gebiet der Aminosäure - Produktion (Ajinomoto, Japan) beschreibt in einem US-Patent aus dem Jahre 1985 (4.714.767) die typische Anwendung von **Ionenaustauschchromatographie** (IEC) zur Reinigung von Lysin aus der Fermentationsbrühe. Die Lösung wird angesäuert sodass die Aminosäuren als Kationen vorliegen. An großen „starken“ Kationentauschersäulen werden die Aminosäuren adsorbiert und anschließend mit Ammoniumwasser eluiert. Die Nachteile des Prozesses sind der massive Chemikalieneinsatz, der Wasserverbrauch und die damit verbundene energieaufwendige Verdampfung/Kondensation des überschüssigen Wassers im Eluat [29].

Im Gegensatz zur Ionenaustauschchromatographie kommt es bei der

Ionenausschlusschromatographie (IXC) zu keiner Adsorption durch Ionentausch. Bei der IEC an Kationentauschersäulen werden Kationen durch die schon vorhandene Beladung (Kationen mit einer starken Selektivität zu funktionellen Gruppe des Harzes) abgestoßen und können nicht in das poröse Harz eindringen und eluieren als erstes [30]. Zusätzlich zu diesem Ionenausschlusseffekt (Donnan-Effekt) kommt es bedingt durch unterschiedliche Diffusion ins Harz und gesteigert durch die Länge der Säule zu einer Trennung der neutralen Substanzen.

Das Hauptanwendungsgebiet dieser Technologie ist die Gewinnung von Zucker bzw. Invertzucker aus Melasse. Die Firma Amino GmbH. wendet diesen Verfahrensschritt als ersten Schritt zur Gewinnung von Flüssigzucker und Aminosäuren aus Melasse an.

Eine spezielle Form der Ionentauscherchromatographie ist die **Verdrängungschromatographie**. Hier wird zuerst die Ionentauschersäule (z.B. einen Kationentauschersäule in der H-Form) mit ionisierten Aminosäuren beladen und dann mit einer Verdrängungseluatlösung (z.B. Ammoniumwasser) eluiert. Die Eluation-Ionen verdrängen die Aminosäuren und wandern als Front die Säule herunter. Die verdrängten Aminosäuren verdrängen wiederum adsorbierte Aminosäuren mit geringer Selektivität zur funktionellen Gruppe des Harzes. Es bilden sich Aminosäurefronten in der Form von sich an den Flanken überschneidende Trapezblöcke („Replacement-Train“). Die Aminosäurekonzentrationen in den reinen Fraktionen können eine höhere Konzentration als die Ausgangslösung erreichen. Für eine funktionierende Verdrängungschromatographie ist ein Harz mit genau definiertem Korndurchmesser notwendig. Beste Trennergebnisse sind bei einer Korngröße von 30 Mikrometern zu erwarten. Neue Untersuchungen zeigen aber auch einen Replacementtrain bei 600 Mikrometern [56].

Diese Technologie hat den Vorteil des geringen Chemikalieneinsatz (als Verdränger kann auch CO₂ bzw. H₂CO₃ eingesetzt werden) und der vergleichsweise geringen Verdünnung durch den Chromatographieschritt. Die Verdrängungschromatographie ist als Trenntechnologie zur Gewinnung mehrerer einzelner Aminosäuren aus einem Gemisch von Aminosäuren zu favorisieren.

Durch die besondere Ionisierungskonfiguration der Aminosäuren lassen sich Aminosäuren durch Verändern des pH-Wertes in Kationen (unter pH 1,5 sind über 95 % der Aminosäuren positiv geladen), neutrale Zwitterionen und Anionen transformieren. Durch **Elektrodialyse (ED)** bei verschiedenen pH-Werten kann man Aminosäuren von neutralen Stoffen oder geladenen Stoffen abtrennen. In Vorversuchen mit Grassilagesaft bei a) pH 1,3 und b) pH 6,6 konnte eine

Auftrennung in zwei Fraktionen durchgeführt werden [31] [32] [33]:

1. die als Kationen vorliegenden Aminosäuren wurden zusammen mit allen Ionen (Salzen) abgetrennt; Zucker und organische Säuren mit einem $pK > 2$ (Milchsäure, Essigsäure) verbleiben in der Ausgangslösung.
2. Die Aminosäuren liegen zu einem großen Teil als neutrale Zwitterionen vor. Diese neutralen Aminosäuren und Zucker verbleiben in der Ausgangslösung. Organische Säuren (sind vollständig dissoziiert), saure (Asp, Glu) und basische (Lys, Arg, His) Aminosäuren sowie alle Ionen werden abgetrennt.

Durch weitere ED-Schritte könnten die Fraktionen aus einem vorgelagerten Elektrodialyse-Schritt weiter aufgetrennt werden. Bezüglich der Aminosäuren entstehen drei separierbare Gruppen:

- Neutrale Aminosäuren
- Basische Aminosäuren (Arg, Lys, His)
- Saure Aminosäuren (Asp, Glu)

Die **druckgetriebenen Membranverfahren** haben den Vorteil, dass es zu keiner Verdünnung kommt und dass das Verfahren billig sein kann. Neben dem Trennprinzip nach der Größe der Moleküle kommt der Ladungseffekt hinzu. Membranen können geladen sein und damit verhindern, dass bestimmte Ionen, abhängig von der Ladung und Größe bzw. Hydrathülle, die Membran passieren [34].

Allen bisher beschriebenen Verfahren ist gemeinsam, dass das Endprodukt als wässrige Lösung anfällt. Daher ist der letzte Schritt zur Gewinnung reiner Aminosäuren immer eine **Kristallisation** durch Verdampfen des überschüssigen Wassers. Durch die unterschiedliche Löslichkeit der einzelnen Aminosäuren bzw. deren Salze kann man ähnlich wie bei der fraktionierten Destillation durch stufenweiser Entnahme des Kristallisationsguts und Rückführungen der Überstände reine Aminosäuren erhalten. Einzelne Aminosäuren haben aber sehr ähnliche Löslichkeiten, daher wird nach Alternativen gesucht.

ATPS (Aqueous Two Phase System): Durch Zugabe von bestimmten, genau definierten Polymeren, deren Wasserlöslichkeit durch eine Temperaturveränderung von ca. 20 K verschwindet, kann man ein Zwei-Phasensystem zur Trennung von einzelnen Aminosäuren erzeugen. Es entsteht eine

wässrige Phase mit den nicht selektierten Aminosäuren und eine organische Phase mit einer Aminosäure mit selektiven Eigenschaften zu den Polymeren [35] [36]. Außerdem ist es möglich Aminosäuren aufgrund ihrer **unterschiedlich stabilen Cu²⁺-Komplexe** aufzutrennen [60].

7.2. Etablierte Isolationsverfahren:

7.2.1. Monosodium-Glutamat:

Reine Aminosäuren werden z.B. durch direkte Kristallisation aus der Fermentationsbrühe mit Hilfe von Mutterlauge gewonnen. Die zu isolierende Aminosäure liegt aufgrund der Verwendung von Mikroorganismen, die einem *metabolic engineering* unterzogen wurden, in entsprechend hohen Konzentrationen vor. Abbildung 42 zeigt z.B. ein etabliertes Verfahren zur Isolierung von L-Glutamat [55]:

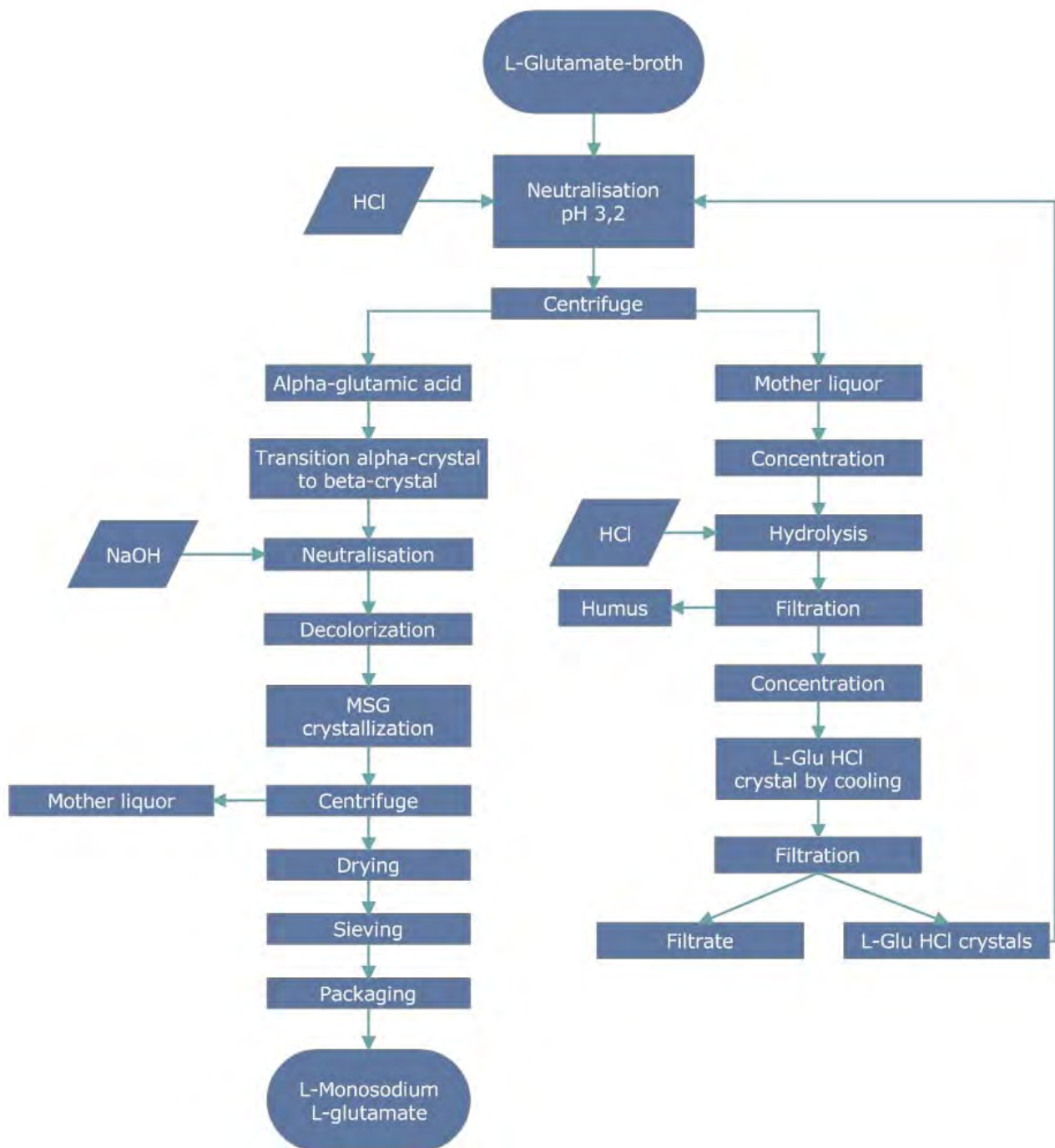


Abbildung 42: Verfahren zur Isolierung von L-Glutamat aus Fermentationsbrühen [55]

L-Glutamat wird z.B. enantioselektiv auskristallisiert; die α -Kristallform wird durch erneute Kristallisation in die β -Form überführt und bildet die Ausgangsbasis zur Formulierung des Endproduktes.

7.2.2. L-Lysin/L-Threonin/L-Tryptophan:

Bei L-Lysin kommt neben der Kristallisation die Verwendung von Ionenaustauscherharzen zur Isolierung von Aminosäuren zum Einsatz. Die Aminosäure wird an das Ionenaustauscherharz gebunden und im Anschluss z.B. mit Ammoniakwasser eluiert; im Anschluss erfolgt eine Aufkonzentrierung und Kristallisation von L-Lysin.

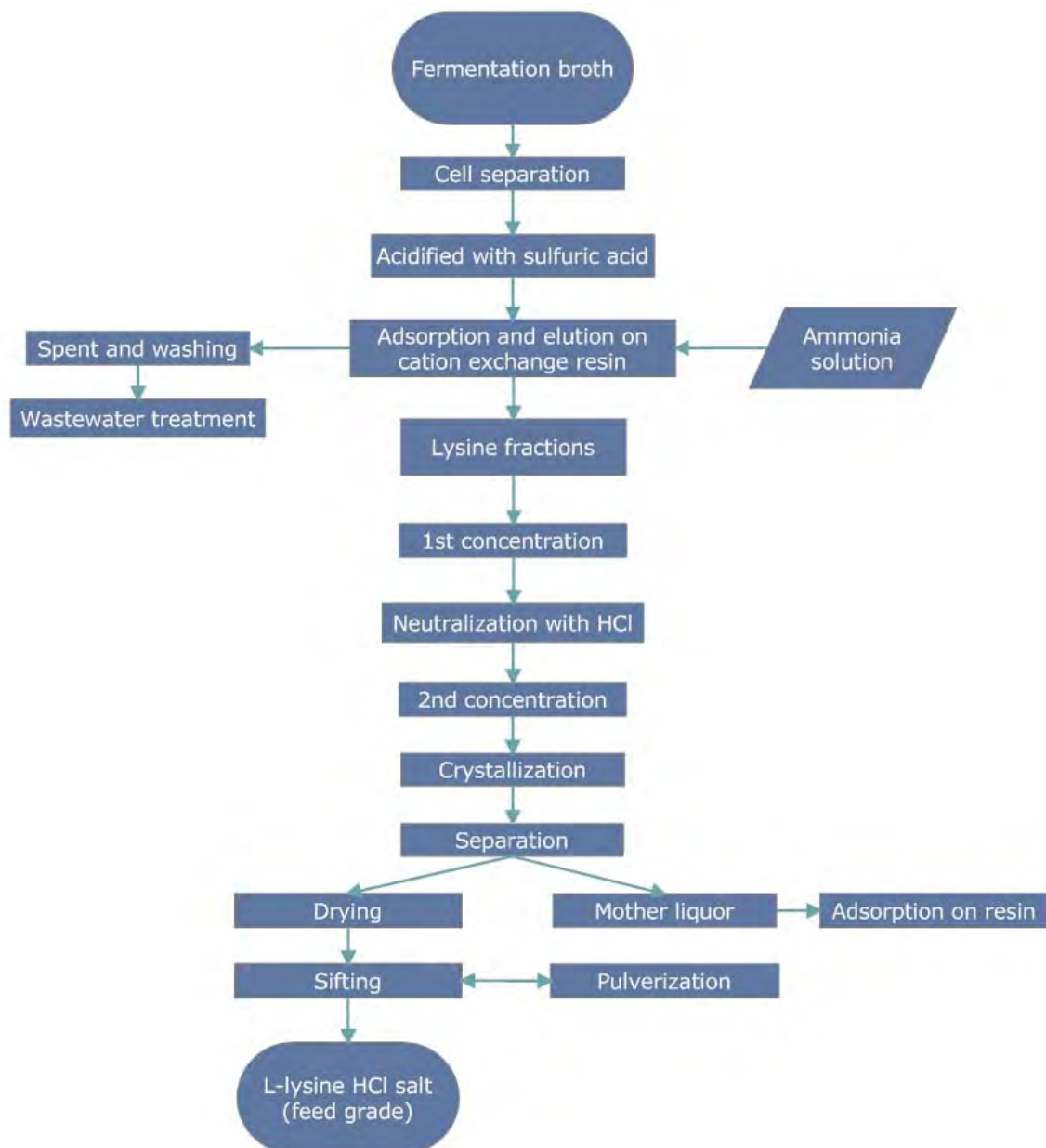


Abbildung 43: Verfahren zur Isolierung von L-Lysin aus Fermentationsbrühen [55]

Ähnlich verhält sich die Situation bei L-Threonin und L-Tryptophan, bei denen wiederum Verfahrenskombinationen aus Kristallisation/Chromatographie zwecks Isolierung der reinen

Aminosäure zum Einsatz kommen [55].

7.3. Problematik im Fall des Silagesaftes:

Im deionisierten Silagesaft liegen freie Aminosäuren (ca. 5 bis 10 g * l⁻¹ pro Aminosäurespecies) neben Zuckern und geringen Mengen von Salzen vor. Um mit der Isolierung von Aminosäuren beginnen zu können ist es notwendig z.B. durch eine chromatographische Methode die Zucker von dem Aminosäurengemisch abzutrennen. Zur Durchführung dieses Trennschrittes wurden verschiedene Chromatographieverfahren getestet. Am zweckmäßigsten ist die Verwendung eines Ca²⁺-konditionierten starken Kationentauschers (MDS 1368 CA), der eine signifikante Abtrennung der Monosaccharide von den restlichen Aminosäuren erlaubt.

Im Anschluss an diesen Trennschritt ist es notwendig, die zusammengefassten Aminosäurenfractionen mit Hilfe eines Revers-Osmose-Verfahrens aufzukonzentrieren, da es im Zuge des vorgelagerten Chromatographieschrittes zu einer Verdünnung der einzelnen Aminosäuren um den Faktor von ca. 1:10 bis 1:20 kommt.

Nach erfolgter Aufkonzentrierung der Aminosäurenfractionen wird in den folgenden Verfahrensschritten nun der Fokus auf die Isolierung einzelner Aminosäuren gelegt. Dabei kommen unterschiedliche Verfahren bzw. Verfahrenskombinationen wie z.B. Kristallisation/Chromatographie zum Einsatz. Die Aminosäuren L-Aspartat, L-Leucin und L-Isoleucin können mit Hilfe dieser Verfahren relativ leicht und in hoher Reinheit isoliert werden.

Alternativ könnte auch folgender Weg eingeschlagen werden: Erzeugung von Aminosäurengewürzmischungen durch Abtrennung der schlecht löslichen, neutralen und sich im Geschmack negativ auswirkenden Gruppe der Aminosäuren; durch Kristallisation bis zu einem bestimmten Grad sind genau definierte Gewürzmischungen herstellbar (siehe Abschnitt 3.2.).

8. Schlussfolgerung:

Die Isolierung von reinen Aminosäuren aus Fermentationsbrühen erfolgt im biotechnologischen Maßstab mit einfachen und effektiven Methoden, weshalb die anteiligen Kosten des Downstreamprocessings an den Gesamtkosten zur Herstellung einer bestimmten Aminosäure gering ausfallen.

Im Gegensatz dazu liegt der überwiegende Anteil der Kosten für die Herstellung von hochreinen Aminosäuren aus Silagesäften bei den teuren und aufwendigen Chromatographie- bzw. Konzentrationsverfahren zur Isolierung der Aminosäuren. Als besonders nachteilig wirkt sich die Verdünnung des Wertstoffes aufgrund der vorgelagerten Chromatographieschritte aus.

Insgesamt gestaltet sich der Aufwand zur Isolierung bestimmter Aminosäuren aus dem zu behandelnden Silagesaft relativ überschaubar. Bei der Isolierung von hochreinen Aminosäuren aus Silagesäften sollte auf jene, die am Markt einen entsprechend hohen Preis erzielen, der Fokus gelegt werden (Ile, His, Ser, Val, Ala, Tyr, Leu, Met; siehe Abbildung 5). Insbesondere bestehen im Bereich der **feed-grade Aminosäuren (z.B. L-Lysin; L-Methionin)**, im **Bereich der Sportlerernährung (BCAA, EAA)** oder im **Bereich der Functional Foods** gute Chancen im Rahmen der Abtrennung von Aminosäuren aus Silagesäften eine wirtschaftlich rentable Vermarktung aufzubauen.

Eine genaue Kostenkalkulation in der Planungsphase der Anlage zur Isolierung von Aminosäuren ist besonderes Augenmerk zu schenken.

9. Produktliste:

- Lysin-HCl von Eurolysine/Ajinomoto – Kategorie Feed/individuelle Aminosäuren
Besteht zu 98,5% aus Lysin-Monohydrochlorid-Anhydrid. Wird als Futtermittelzusatz für die Ernährung von Geflügel und Schweinen produziert.

- Betamine BS/K von Amino GmbH. – Kategorie Food/Aminosäure-Gemische (Amino GmbH. 2003)

Erscheinungsbild: gelbliches Pulver

Valin $12 \pm 5\%$

Isoleucin $12 \pm 5\%$

Leucin $12 \pm 5\%$

Total-B.C.A.A. 35%

Total-Aminosäuren 60%

pH-Wert (5% (m/V) in H₂O) 5,0 bis 7,0

Schwermetalle (als Pb) 10 ppm

Arsen (As) 3 ppm

Dichte ca. 250 g/l

Gewichtsverlust bei Trocknung: 4%

Rohasche: 10%

- Tyrosin von Amino – Kategorie Food/individuelle Aminosäuren (Amino GmbH. 2003)
Erscheinungsbild: weißes kristallines Pulver oder farblose Kristalle

- Aminovital von Fa. Ajinomoto

Nahrungsergänzungsmittel für Sportler, das die sportwissenschaftlich optimierte verhältnismäßige Zusammensetzung an Aminosäuren aufweist, die zu größerer Leistungsfähigkeit unter physischer Belastung führen soll.

- HVP-Klassisch von Fa. Kyowa Haco

HVP sind würzige Grundgeschmacksstoffe, welche Lebensmitteln einen bouillon- oder fleischartigen Aromahintergrund verleihen. Haco-Flavors sind auf HVP basierende Reaktionsaromen. Haco-Flavors zeichnen sich durch einen intensiven konzentrierten Fleischgeschmack aus.

- Gluadin von Cognis

Gelbe Flüssigkeit, auf Basis von hydrolysiertem Sojaprotein, als Kosmetikprodukt zur Haut- und Haarpflege

- Einzelaminosäurenpreisliste von Fa. Rexime:

Tabelle 1: Preisliste von Fa. Rexime (pharma-grade-Aminosäuren):

Produkt	Verpackung	Preis [€* kg ⁻¹]
L-Alanin	50 kg	29,65
Glycin	50 kg	12,35
L-Isoleucin	50 kg	71,00
L-Leucin	50 kg	28,00
L-Lysin HCl	50 kg	12,00
L-Prolin	50 kg	32,65
L-Valin	50 kg	36,00
L-Lysin Monohydrat	50 kg	55,00
L-Arginin L-Glutaminsäure	50 kg	37,10

- LACPRODAN® von ARLA FOOD INGREDIENTS (DK)

LACPRODAN® umfasst das gesamte Spektrum an WPCs und enthält ebenso verschiedene WPIs, Caseinate und Hydrolysate. Diese Produkte werden in zahlreichen Anwendungen in der Lebensmittelindustrie eingesetzt.

- Hiprotal® von BORCULO DOMO (DK)

Hiprotal® ist eine Auswahl WPCs hoher Qualität mit verschiedenen Proteingehalten von 45% bis 75% in der Trockensubstanz. Ein Beispiel ist Hiprotal 45 mit 45% Proteinanteil und einen Aschegehalt unter 3,5%.

- WE 80 BH von DMV INTERNATIONAL (NL)

WE 80 BH ist ein enzymatisch hergestelltes Molkenproteinhydrolysat, das für flüssige Produkte zur klinischen, parenteralen Ernährung, für die Säuglingsernährung und für Sportlergetränke entworfen ist. Es enthält hohe Anteile an Di-, Tri- und Oligopeptiden.

- Ultralac® 30 von BIOLAC GmbH (D)

Es handelt sich um ein durch Ultrafiltration mit anschließender Sprühtrocknung hergestelltes Molkenproteinhydrolysat mit einem Proteingehalt von 30%, Laktosegehalt von 51%, 4% Fett, 8% Asche und 5% Feuchtigkeit. Anwendung findet es in der Lebensmittelindustrie.

- SuperKid von MERRICK'S Inc.

SuperKid ist ein Milchaustauscherpräparat in der Tierernährung mit einem WPC als Hauptbestandteil.

- BiPro Whey Protein Isolate ist eine exzellente Quelle für essentielle Aminosäuren (20 - 23 g pro 100 g Protein)

- Roex ist ein Molkeproteinkonzentrat, was sich durch qualitativ hochwertiges Protein, geringem Fettgehalt und hohem Ca^{2+} -Gehalt auszeichnet.
- Atomic Fuel Plus ist ein Nahrungsergänzungsmittel, wobei ein ausgewogenes Aminosäuren-Verhältnis zur Anwendung kommt.
- Jag Nutrition stellt folgende Preisliste auf:

Tabelle 2: Auszug aus der Preisliste Fa. Jag-Nutrition

Produkt	Preis pro Pkg.
<u>AST VP2 WHEY 2 LB CHOCOLATE</u>	\$28.48
<u>AST VP2 WHEY 2LB VANILLA</u>	\$28.48
<u>CYTODYNE CYTO PRO WPI 2 LB CHOCOLATE</u>	\$27.21
<u>CYTODYNE CYTO PRO WPI 2 LB STRAWBERRY</u>	\$27.21
<u>CYTODYNE CYTO PRO WPI 2 LB VANILLA</u>	\$27.21
<u>CHAMPION LEAN GAINER 2.48 LB CHOCOLATE</u>	\$29.35
<u>CHAMPION LEAN GAINER 2.48 LB VANILLA</u>	\$29.35
<u>CHAMPION MET MAX 2.7LB CHOCOLATE</u>	\$36.13
<u>CHAMPION MET MAX 2.7LB VANILLA</u>	\$36.13
<u>CHAMPION PRO SCORE 100 2 LB CHOCOLATE</u>	\$28.66
<u>CHAMPION PRO SCORE 100 2 LB NATURAL</u>	\$28.66

- Auszug der Preisliste Amino-Tabletten Fa. BodyandFitness (USA):

Tabelle 3: Preisliste Fa. BodyandFitness (USA)

Produkt	Preis [$\$ * \text{Pkg}^{-1}$]
Amino 1500; 100 Tabletten	7,99
Amino 1500; 250 Tabletten	14,99
Amino 1500; 500 Tabletten	21,99
Amino 2500; 100 Tabletten	11,99
Amino 2500; 250 Tabletten	19,99
Amino 2500; 500 Tabletten	29,99

- Auszug aus der Preisliste Amino-Fuel-Tabletten by Twinlab®

Tabelle 4: Preisliste Fa. TwinLab

Produkt	Preis [$\text{€} * \text{Pkg}^{-1}$]
<u>AMINO FUEL (2000mg) by TwinLab®; 150 Tabletten</u>	28,25
<u>ACETABOLAN-III by MuscleTech®; 80 Kapseln</u>	42,00
<u>L-GLUTAMINE (1000mg) by TwinLab®; 50 Tabletten</u>	16,65

<u>L-ARGININE / L-ORTHININE (750mg) by TwinLab®; 100 Kapseln</u>	24,95
<u>MEGA L-CARNATINE (500mg) by TwinLab®; 90 Tabletten</u>	42,95

- Fa. Bodybuilding (USA): bietet eine „Metabolic Diet Creatine Advantage“ an; Preis: 42,79 \$ * Pkg⁻¹.
- Firma Amino GmbH. bietet auf ihrer Homepage <http://www.amino.de/deutsch/produkte/> eine Vielzahl von Produkten, darunter auch Betaine, zur medizinischen Anwendung an.

10. Literaturverzeichnis:

[1]

<http://de.wikipedia.org/wiki/Hauptseite>; [Stand: 14.11.2007]

[2]

Positionspapier der DECHEMA e.V, Weiße Biotechnologie – Chancen für Deutschland, Stand: November 2004, Michael Bott u.a.

[3]

American Society for Nutritional Sciences, 2000, 1007-1013.

[4]

<http://www.e-commerce-blog.de/2006/01/15/die-bittere-wahrheit-ueber-das-suesse-aspartam/>;
[Stand: 14.11.2007]

[5]

Biotechnology Advances 18 (2000) 499–514.

[6]

<http://curia.europa.eu/>; Pressemitteilungen Nr. 58/03, 9. Juli 2003, Urteile des Gerichts erster Instanz in den Rechtssachen T-220/00, T-223/00, T-224/00 und T-230/00; [Stand: 14.11.2007]

[7]

Marktbereich über Aminosäureprodukte; Werner Koschuh, 2005.

[8]

<http://www.ajinomoto.com/>; [Stand: 22.11.2007]

[9]

http://www.am.rlp.de/Internet/global/startpage.nsf/start/Home_Ernaehrung?OpenDocument&ext_location=http://www.ernaehrungsberatung.rlp.de/Internet/global/themen.nsf/2eca2af4a2290c7fc1256e8b005161c9/5365865bd8ad61e2c1257100003656c6?OpenDocument; [Stand: 14.11.2007]

[10]

<http://www.ajinomoto.com/amino/>; [Stand: 14.11.2007]

[11]

www.phenylketonurie.org; [Stand: 14.11.2007]

[12]

<http://www.ubic-consulting.com>; [Stand: 14.11.2007]

[13]

http://www.bodyandfitness.com/frame_for_mainr.htm; [Stand: 14.11.2007]

[14]

<http://www.lbnutrition.com/Catalog/nfoscomm/catalog/index.php>; [Stand: 14.11.2007]

- [15]
<http://www.nutraceuticalsworld.com/>; [Stand: 14.11.2007]
- [16]
Professionalization in Exercise Physiology Online, July 14, 2003.
- [17]
American Society for Nutritional Sciences, 2000, 2953-2961.
- [18]
<http://www.mycare.de>; [Stand: 14.11.2007]
[1.22.]
- [19]
Skin Research and Technology, 2000, 128–134.
- [20]
<http://www.buscom.com/order.html>; [Stand: 14.11.2007]
- [21]
<http://www.nutraingredients.com/news/science.asp>; [Stand: 14.11.2007]
- [22]
<http://www.amino-vital.com/products.asp>; [Stand 14.11.2007]
- [23]
<http://www.chemidex.com/products/supplier/Ajinomoto+U.S.A.,+Inc./industry/K%C3%B6rperpflege+mittel+&+Kosmetik/lid/2/iid/6004/rid/5001/cyid/1000030>; [Stand: 14.11.2007]
- [24]
Fa. Amino GmbH. Patent Offenlegungsschrift Nr. DE 37 41 469 A1
- [25]
<http://www.degussa.com/degussa/en/>; [Stand: 14.11.2007]
- [26]
<http://www.sciencedirect.com/>; [Stand: 14.11.2007]
- [27]
<http://pubs.acs.org/journals/query/subscriberSearch.jsp>; [Stand: 14.11.2007]
- [28]
<http://www.uspto.gov/patft/>; [Stand: 14.11.2007]
- [29]
Journal of Chromatography A 778 (1997) 383-388.
- [30]
Enzyme and Microbiology 30, 2002, 798-803
- [31]
Journal of Membrane Science 140,(1998) 243-250

- [32]
Journal of Membrane Science 100 (1995) 209-216,
- [33]
Desalination 120, 1998, 235-245
- [34]
US-Patent Nr. 6.334.944
- [35]
Biotechnology Progress 13 (1997) Partitioning of Amino Acids by Aqueous Two-Phase Systems Combined with Temperature-Induced Phase Formation.
- [36]
Industrial Engineering Chemical Research 41 (2002) Process Integration of Separation of Amino Acids by a Temperature-Induced Aqueous Two-Phase System.
- [37]
<http://www.fabrikderzukunft.at/highlights/bioraffinerie/index.html>; [Stand: 02.10.2007]
- [38]
Taschenatlas der Biotechnologie und Gentechnik, Rudolf D. Schmid, WILWEY-VCH Verlag GmbH. Weinheim (Federal Republic of Germany), 2002; ISBN 3-527-30865-2
- [39]
Prof. Jungbauer, VO-Unterlagen Bioprozesstechnik, Stand: SS 2004.
- [40]
Biotechnologie-Lehrbuch der angewandten Mikrobiologie, Wulf Crueger/Anneliese Crueger, 3. Auflage, R. Oldenbourg Verlag München Wien 1989; ISBN 3-486-28403-7
- [41]
Biochemie, 4. Auflage, Jeremy M. Berg, John L. Tymoczko, Lubert Stryer, Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg, Berlin; ISBN 3-86025-346-8
- [42]
Prof. Novalin, Besprechung Diplomarbeit, WS 2007.
- [43]
Bioprozesstechnik, Einführung in die Bioverfahrenstechnik, 2. Auflage, Horst Chmiel, Spektrum Akademischer Verlag; ISBN 3-8274-1607-8
- [44]
Lehninger Biochemie, David Nelson, Michael Cox, 3., Auflage, Springer Verlag; ISBN 3-540-41813-X
- [45]
Instrumentelle Analytische und Physikalische Chemie Übungen, ergänzende Arbeitsunterlagen, Auflage März 2004, A. Hofinger u.a., Seite 39ff.

- [45]
Chemie, Das Basiswissen der Chemie, Charles E. Moritmer, Ulrich Müller, 8. Auflage, Thieme Verlag; ISBN 3-13-484308-0
- [46]
Fundamentals in Chemical Physics, Franco Battaglia, Thomas F. George, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Boston, London; ISBN 0-7923-5214-9
- [47]
Prof. Mattanovitch, VO-Unterlagen Zellfabriken, Stand: SS 2007.
- [48]
VO Mechanische und thermische Verfahrenstechnik; Prof. Wendland, Prof. Novalin; Stand: SS 2006
- [49]
Chromatographische Trennmethoden, Theoretische Grundlagen, Techniken und analytische Anwendungen, Georg Schwendt, 3. Auflage, Thieme Verlag Stuttgart, 1994; ISBN 3-527-30867-9
- [50]
Pysicochem. Eng. Aspects 223 (2003) 55-61.
- [51]
Bioprocess Engineering Principles; Pauline M. Doran; Elsevier Academic Press; Amsterdam. ISBN 0-12-220856-0
- [52]
Instrumentelle Analytik; Grundlagen – Geräte – Anwendungen; D.A. Skoog J.J. Leary, Springer Verlag; ISBN 3-540-60450-2
- [53]
Taschenatlas der Analytik, Georg Schwedt, 3. Auflage, Wiley-Verlag; ISBN 978-3-527-31729-5
- [54]
Lehrbuch der organischen Chemie, Walter W., Institut für organische Chemie der Universität Hamburg, 23. Auflage, S. Hirzel Verlag Stuttgart, Leipzig 1998; ISBN 3-7776-0808-4
- [55]
Encyclopedia of Bioprocess Technology: Fermentation, Biocatalysis and Bioseparation; Volume 1; Michael C. Flickinger; University of Minnesota, St. Paul, Minnesota; Stephen W. Drew, Merck and Co., Inc. Rahway, New Jersey; John Wiley & Sons, Inc.; ISBN 0-471-16668-5 (Vol. 1); ISBN 0-471-13822-3 (5 Vol. set)
- [56]
Diss-Barwe; Ind. Eng. Chem. Res. 2000, 39, 2468-2479.
- [57]
<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/abstract/107628968/AB...>; [Stand: 14.11.2007]

[58]

<http://www.baustoffchemie.de/db/Aminos%E4urederivate.htm>; [Stand: 22.11.2007]

[59]

http://www.chemgapedia.de/vsengine/vlu/vsc/de/ch/8/bc/vlu/botenstoffe/hormone_einleitung.vlu/P age/vsc/de/ch/8/bc/botenstoffe/hormone/aminosaeurederivate.vscml.html; [Stand: 22.11.2007]

[60]

Fresenius' Journal of Analytical Chemistry 230 (1967) 461-462.

[61]

<http://www.amino.de/deutsch/news/>; [Stand: 29.11.2007]

[62]

<http://www.braunschweig.ihk.de/standortpolitik/basisinformationen/kompaktinformation/Kompakt information%202006.pdf>; [Stand: 29.11.2007]

[63]

<http://files.newenglandpeptide.com/pdf/NovelAminoAcidsCatalog.pdf>; [Stand: 06.12.2007]

[64]

<http://www.patentstorm.us/patents/4870183.html>; [Stand: 06.12.2007]