

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Theoretische Grundlagen	3
2.1. Amyloide Fibrillen	3
2.1.1. Definition und Eigenschaften	5
2.1.2. Mechanismen der Fibrillenbildung	6
2.1.2.1. Template Assembly	6
2.1.2.2. Prusiner-Modell	6
2.1.2.3. Nukleierte Polymerisation	7
2.1.2.4. Nukleierte Konformationskonversion	8
2.2. Eigenschaften von Insulin	9
2.2.1. Struktur von Insulin	11
2.3. Massenspektrometrie	12
2.3.1. Flugzeitmassenspektrometrie	12
2.3.1.1. Auflösungsvermögen eines TOF-Spektrometers	13
2.3.2. Etablierte Ionisationstechniken	17
2.3.2.1. Elektrospray-Ionisation	18
2.3.2.2. Matrix-unterstützte Laserdesorption und Ioni- sation	19
2.3.3. Laser-induzierte Flüssigstrahldesorption	20
2.3.3.1. Mechanismus der Desorption	21
2.3.4. Zeitaufgelöste Massenspektrometrie	24

Inhaltsverzeichnis

2.3.5.	Zeitaufgelöste Flüssigstrahldesorptions-Massenspektrometrie	26
2.4.	Weitere eingesetzte Methoden	27
2.4.1.	Rasterkraftmikroskopie	27
2.4.2.	Röntgenmikroskopie	30
2.4.3.	Lichtstreuung	31
2.4.3.1.	Dynamische Lichtstreuung	32
3.	Experimentelles	37
3.1.	Flüssigstrahldesorptions-Massenspektrometrie	37
3.1.1.	Apparatur	37
3.1.1.1.	Erzeugung des Wasserstrahls und Einbringen der Proben	37
3.1.1.2.	Vakuumkammer	40
3.1.1.3.	Flugzeit-Massenspektrometer	41
3.1.1.4.	Lasersystem	41
3.1.2.	Datenaufnahme	42
3.1.3.	Datenverarbeitung	43
3.2.	Mikroskopie	44
3.2.1.	Röntgenmikroskopie	44
3.2.2.	Rasterkraftmikroskopie	45
3.3.	Dynamische Lichtstreuung	46
3.4.	Material	47
3.5.	Präparation der Insulinfibrillen	47
4.	Ergebnisse	49
4.1.	Einfluss des pH-Wertes auf die Insulinaggregation	49
4.1.1.	pH-Abhängigkeit bei 70 °C	50
4.1.2.	Einfluss des pH-Werts auf das Monomer-Dimer-Gewicht	51

4.1.3.	pH-Abhängigkeit bei 40 °C	54
4.1.4.	Rasterkraftmikroskopische Aufnahmen der Produkte . . .	57
4.1.5.	Molekulardynamische (MD)-Simulationen	59
4.1.6.	Vergleich zwischen menschlichem Insulin und Rinderinsulin	62
4.2.	Dynamische Lichtstreuung	63
4.3.	Röntgenmikroskopie	63
4.4.	Einfluss von Agitation auf die Aggregation	66
4.5.	Insulinaggregation in der Gegenwart von Nanopartikeln	67
4.5.1.	Kohlenstoffpartikel	68
4.5.2.	Polystyrolpartikel	68
4.5.3.	Silikapartikel	77
4.5.4.	Lysozymfibrillen	79
4.6.	Einfluss gelöster Salze	81
5.	Diskussion	83
5.1.	Einfluss des pH-Wertes auf die Insulinaggregation	83
5.2.	Dynamische Lichtstreuung	88
5.3.	Röntgenmikroskopie	88
5.4.	Insulinaggregation in der Gegenwart von Nanopartikeln	89
5.5.	Schlussfolgerungen für den Mechanismus der Fibrillenbildung . .	93
6.	Ausblick	97
A.	Details zum Messprogramm	99
A.1.	Verwendete Programmiersprachen und Funktionsbibliotheken . .	99
A.2.	Graphische Strukturierung des Programms	100
A.2.1.	Messfenster	100
A.2.2.	Einzelschussbetrachter	101
A.2.3.	Oszilloskop	101

Inhaltsverzeichnis

A.2.4. Stapelverarbeitung	102
A.3. Dateiformate	102