

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	6
1. EINLEITUNG	8
1.1. Amyloide	8
1.1.1. Bedeutung und Charakterisierung von Amyloiden.....	8
1.1.2. Mechanismus der Amyloid-Bildung	10
1.1.3. Ausweitung des Amyloid-Begriffes	12
1.2. β-Faltblattstrukturen	13
1.2.1. Aufbau und Bildung von β -Faltblattstrukturen	13
1.2.2. Konformationelle $\alpha \rightarrow \beta$ Übergänge	17
1.2.3. β -Faltblattstrukturierte Modellpeptide.....	17
1.3. Alzheimer-Krankheit	19
1.3.1. Molekulare Grundlagen	19
1.3.2. Konformationelles Verhalten des Alzheimer-Peptides A β	21
1.4. Zielstellung.....	23
2. ERGEBNISSE UND DISKUSSION.....	24
2.1. Modellpeptide zum Studium von β-Faltblattstrukturen	24
2.1.1. Design und Synthese wasserlöslicher, β -faltblattstrukturierter Peptide	24
2.1.2. Konformation	25
2.1.2.1. Circular dichroismus- und Fourier Transformierte Infrarot-Spektroskopie	25
2.1.2.2. Einfluß der Länge der VT-Domäne	28
2.1.2.3. Stabilität der gebildeten β -Faltblattstrukturen.....	30
2.1.2.4. Einfluß strukturinduzierender Lösungsmittel	30
2.1.2.5. Lokalisierung der β -Strukturdomäne.....	33
2.1.2.6. Einfluß von D-Aminosäure-Substitutionen auf stabile β -Faltblattstrukturen.....	37
2.1.3. Assoziationsverhalten	39

2.1.3.1. Größenausschlußchromatographie	40
2.1.3.2. Dynamische Lichtstreuung und Analytische Ultrazentrifugation	42
2.1.4. Bildung amyloider Strukturen	45
2.1.4.1. Kongo Rot Anfärbung	45
2.1.4.2. Elektronenmikroskopie	47
2.1.5. Bewertung der Peptidmodelle.....	48
2.2. Konformation und Assoziation des Alzheimer-Peptides Aβ(1-42)	50
2.2.1. Synthese und Reinigung eines A β (1-42) D-Aminosäure-Substitutionssets	50
2.2.2. α -Helikale Domänen im A β (1-42).....	52
2.2.3. α → β Übergang	57
2.2.4. Assoziationsverhalten	60
2.2.5. Schlußfolgerungen.....	64
3. ZUSAMMENFASSUNG.....	65
4. EXPERIMENTELLER TEIL	68
4.1. Chemikalien	68
4.2. Methoden	68
4.2.1. Automatische Peptidsynthese	68
4.2.2. Manuelle Peptidsynthese.....	69
4.2.3. Reinigung der Peptide.....	71
4.2.4. Analytische Charakterisierung der Peptide	71
4.2.5. CD-Spektroskopie	74
4.2.6. FTIR-Spektroskopie	75
4.2.7. NMR-Spektroskopie.....	75
4.2.8. Strukturberechnungen.....	76
4.2.9. HPLC-Untersuchungen.....	77
4.2.10. Größenausschlußchromatographie.....	77
4.2.11. Analytische Ultrazentrifugation.....	78
4.2.11. Dynamische Lichtstreuung.....	78
4.2.12. Kongo Rot Anfärbung	79
4.2.13. Thioflavin T Assay	80
4.2.14. Elektronenmikroskopie.....	80

5. LITERATURVERZEICHNIS	81
6. ANHANG	96
Kurzzusammenfassung	96
Summary.....	97
Publikationen	98