

Zusammenfassung

Kollagen VI ist ein heterotrimeres extrazelluläres Matrixprotein im Bindegewebe. Es gehört zu den perlenschnurartigen Kollagenen und verantwortet die strukturelle Integrität der Skelettmuskulatur. Die Assemblierung von Kollagen VI ist ein komplexer mehrstufiger Prozess, dessen Empfindlichkeit und Anfälligkeit sich in Muskelkrankheiten äußert. Die Assemblierung beginnt mit der Trimerisierung der α -Ketten mit anschließender Dimerisierung und Bildung von Tetrameren, welche schließlich in der Matrix zu Mikrofibrillen verknüpft werden. Die kollagenen Bereiche der α -Ketten werden von N- und C-terminalen von-Willebrand-Faktor A (VWA)-Domänen flankiert. Bei VWA-Domänen handelt es sich um Protein-Protein-Interaktionsdomänen, die in mehreren Matrixproteinen vorkommen. Das N-terminale Ende der α 3-Kette von Kollagen VI besteht aus bis zu zehn VWA-Domänen und beherbergt flexible Linker-Regionen, die die korrekte Anordnung der Domänen ermöglichen. In dieser Arbeit wurde gezeigt, dass Flexibilität ein intrinsisches Merkmal der Linker-Region ist, aber benachbarte VWA-Domänen das Ausmaß beeinflussen können. Die Linker-Regionen zwischen den N5- und N4-Domänen, sowie zwischen den N4- und N3-Domänen enthalten kurze α -Helices, die als Abstandhalter fungieren können, um die räumliche Trennung der Domänen zu ermöglichen, oder als dehbare Elemente, die auf mechanische Kräfte im extrazellulären Bereich reagieren.

Mutationen in *COL6A1*, *COL6A2* und *COL6A3* führen zu Muskelkrankheiten wie der Bethlem Myopathie am milderen Ende des Krankheitsspektrums oder der schweren Form der kongenitalen Muskeldystrophie Typ Ullrich (*kurz, englisch: UCMD*). Im Gegensatz zu anderen UCMD-Patienten haben Patienten mit der dominanten Neumutation im Intron von *COL6A1* (c.930+189C>T) bei der Geburt keine oder nur geringe Symptome, die jedoch innerhalb von nur einem Jahrzehnt stark zunehmen. Die Mutation führt zur In-frame-Insertion eines Pseudoexons zwischen Exon 11 und Exon 12, das in 24 Aminosäurereste in der N-terminalen Region der Tripelhelix übersetzt wird und zur Unterbrechung des typischen G-X-Y-Motivs führt. In dieser Arbeit wurde gezeigt, dass die mutierte Kette translatiert und als einzelne α -Kette sekretiert wird, während die Kollagen-VI-Tetramere mit der Wildtyp- α 1-Kette assembliert werden. Die mutierte Kette kann selbst nicht in Kollagen-VI-Tetramere eingebaut werden, sondern bildet extrazellulär große Proteinaggregate. Die mutierte α 1 Kette interagiert in der Matrix mit Kollagen VI und möglicherweise auch mit anderen Molekülen. In Muskelschnitten von Patienten konnten fibrilläre Aggregate unbekannter Zusammensetzung detektiert werden. Diese Untersuchungen bieten neue Einblicke in den Krankheitsverlauf der UCMD-Patienten mit der *COL6A1* (c.930+189C>T) Mutation.