

Diplomarbeit

Die Bedeutung der verschiedenen Kollagentypen für das menschliche Auge

eingereicht von

Markus Keldorfer

Mat.Nr. 0114226

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

Ausgeführt an der

Universitäts-Augenklinik Graz

Unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Mag. Dr.phil. Otto Schmut

und

Priv.Dozin. Drin. Jutta Horwath-Winter

Graz, Jänner 2012

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meiner Familie, insbesondere meinen Eltern und meiner Schwester, für die Möglichkeit dieses Studium zu absolvieren sowie die jahrelange Unterstützung danken.

Danken möchte ich natürlich auch meinen Betreuern Frau Priv.Dozin. Drin. Jutta Horwath-Winter und Herrn Univ.-Prof. Mag. Dr. Otto Schmut, die sehr viel Geduld bei meiner Arbeit beweisen mussten.

Zu guter Letzt möchte ich noch meinen ganzen Freunden einen großen Dank aussprechen. Besonders möchte ich mich dabei bei der Irmi, dem Floki und meiner Freundin Martina bedanken. Auch Jakob möchte ich für seine Unterstützung am Anfang meines Studiums danken. Leider kann er den Abschluss nicht mehr miterleben und mit mir feiern.

Zusammenfassung

Das Kollagen ist eines der wichtigsten, wenn nicht sogar das wichtigste Protein im menschlichen Körper. Bis heute wurden 29 verschiedene Kollagentypen identifiziert. Von diesen 29 Typen lassen sich 23 Typen im Augengewebe nachweisen. Ein Drittel der Proteine des menschlichen Körpers besteht aus Kollagen. Es kommt fast in allen Geweben des Körpers vor. Es besitzt Funktionen, die bis zum heutigen Zeitpunkt noch nicht alle vollkommen aufgeklärt sind. Es sorgt für die Stabilität des Augapfels, dient in der embryonalen Entwicklung als Matrize, verbindet bzw. verankert verschiedene Gewebe miteinander, dient als Signalprotein, hält Strukturen aufrecht und ist durch seine präzise Anordnung und einheitlich kleinen Fibrillendurchmesser für die Transparenz der Kornea verantwortlich. Diese Arbeit zeigt in ihren Kapiteln das Vorkommen und die jeweilige Aufgabe der verschiedenen Kollagentypen im Augengewebe.

Schlüsselwörter: Kollagen, Auge, Kollagentypen

Abstract

Collagen is one of the most, if not even the most important kind of proteins in the human body. Today, 29 different types of collagen are known, of which 23 can be found in eye tissue. One third of all proteins consist of collagen, which is part of nearly every tissue. Although multiple functions of collagen remain unknown to science at the moment, it is known that it stabilizes the eyeball, serves as a template during embryonic development and as a signal-peptide. Additionally, it serves as a connector between different tissues, maintains structures and is responsible for the transparency of the cornea due to its precise arrangement and its consistently small fibril diameter. This thesis discusses the occurrences and specific purposes of the various types of collagen within the human eye.

Keywords: collagen, eye, collagen types

Inhaltsverzeichnis

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	I
DANKSAGUNG.....	II
ZUSAMMENFASSUNG	III
ABSTRACT	III
INHALTSVERZEICHNIS.....	IV
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	VII
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	VIII
EINLEITUNG	1
KOLLAGENSYNTHESE	2
INTRAZELLULÄRE KOLLAGENSYNTHESE	2
EXTRAZELLULÄRE KOLLAGENSYNTHESE	3
KOLLAGENARTEN.....	4
A) FIBRILLÄRE KOLLAGENE	5
B) NICHTFIBRILLÄRE KOLLAGENE.....	5
1.) FACIT-KOLLAGENE	6
2.) BASALMEMBRANKOLLAGEN	6
3.) PERLSCHNURARTIGE FIBRILLEN	6
4.) TRANSMEMBRANE KOLLAGENTYPEN	7
HETEROTYPISCHE FIBRILLEN	7
DER AUGAPFEL (BULBUS OCULI).....	8
TUNICA FIBROSA BULBI.....	8
<i>Sklera</i>	9
<i>Hornhaut (Kornea)</i>	10
TUNICA VASCULOSA BULBI.....	13
a) <i>Chorioidea</i>	13
b) <i>Ziliarkörper (Corpus ciliare)</i>	14
c) <i>Iris</i>	15
TUNICA INTERNA BULBI	15
<i>Retina</i>	15
DIOPTRISCHER APPARAT.....	17
<i>Linse</i>	18
<i>Der Glaskörper</i>	18
KOLLAGENTYPEN	20
KOLLAGEN TYP I	20
<i>Vorkommen</i>	20
<i>Aufgaben und Funktionen von Kollagen Typ I</i>	21
KOLLAGEN TYP II	22
<i>Aufbau und Eigenschaften</i>	22
<i>Vorkommen</i>	22
<i>Biochemische Funktion</i>	23
KOLLAGEN TYP III.....	24
<i>Allgemeines und Aufbau</i>	24
<i>Vorkommen</i>	24
<i>Biochemische Funktionen</i>	25
KOLLAGEN TYP IV.....	25
<i>Eigenschaften und Aufbau</i>	25
<i>Vorkommen</i>	27
<i>Biochemische Funktionen</i>	27

KOLLAGEN TYP V UND TYP XI	28
<i>Aufbau und Eigenschaften</i>	28
<i>Vorkommen</i>	28
<i>Biochemische Funktionen</i>	29
KOLLAGEN TYP VI	30
<i>Aufbau und Eigenschaften</i>	30
<i>Vorkommen</i>	31
<i>Biochemische Funktion</i>	32
KOLLAGEN TYP VII	33
<i>Aufbau und Eigenschaften</i>	33
<i>Vorkommen von Kollagen VII im menschlichen Auge</i>	34
<i>Aufgaben von Kollagen Typ VII</i>	34
KOLLAGEN VIII	36
<i>Aufbau und Eigenschaften</i>	36
<i>Vorkommen</i>	36
<i>Biochemische Funktionen</i>	36
KOLLAGEN TYP IX	37
<i>Eigenschaften und Aufbau</i>	37
<i>Vorkommen</i>	38
<i>Biochemische Funktionen</i>	38
KOLLAGEN TYP X	39
KOLLAGEN TYP XI	39
KOLLAGEN TYP XII	39
<i>Aufbau und Eigenschaften</i>	39
<i>Vorkommen</i>	40
<i>Biochemische Funktionen</i>	40
KOLLAGEN TYP XIII	41
<i>Aufbau und Eigenschaften</i>	41
<i>Vorkommen</i>	41
<i>Biochemische Funktionen</i>	42
KOLLAGEN TYP XIV	42
<i>Aufbau und Eigenschaften</i>	42
<i>Vorkommen</i>	43
<i>Biochemische Funktion</i>	43
KOLLAGEN TYP XV	43
<i>Aufbau und Eigenschaften</i>	43
<i>Vorkommen</i>	44
<i>Biologische Aufgabe</i>	44
KOLLAGEN TYP XVI	45
<i>Aufgaben und Funktionen</i>	45
<i>Vorkommen</i>	45
KOLLAGEN TYP XVII	46
<i>Aufbau und Eigenschaften</i>	46
<i>Vorkommen</i>	47
<i>Biochemische Funktionen</i>	47
KOLLAGEN XVIII	47
<i>Aufbau und Eigenschaften</i>	47
<i>Vorkommen von Kollagen Typ XVIII im menschlichen Auge:</i>	48
<i>Physiologische Eigenschaften von Kollagen Typ XVIII</i>	49
KOLLAGEN TYP XIX	50
<i>Aufbau und Eigenschaften</i>	50
<i>Vorkommen</i>	50
<i>Biologische Aufgabe</i>	50
KOLLAGEN TYP XX	51
<i>Aufbau und Eigenschaften</i>	51
<i>Vorkommen</i>	51
<i>Biologische Eigenschaften</i>	51
KOLLAGEN TYP XXI	51
<i>Aufbau und Eigenschaften</i>	51
<i>Vorkommen</i>	52
<i>Biochemische Funktion</i>	52
KOLLAGEN TYP XXII	52

KOLLAGEN TYP XXIII	53
<i>Aufbau und Eigenschaften</i>	53
<i>Vorkommen</i>	53
<i>Biochemische Funktion</i>	53
KOLLAGEN TYP XXIV	54
<i>Aufbau und Eigenschaften</i>	54
<i>Vorkommen</i>	54
<i>Biochemische Funktionen</i>	54
KOLLAGEN TYP XXV	54
KOLLAGEN TYP XXVI.....	55
KOLLAGEN TYP XXVII.....	55
<i>Aufbau und Eigenschaften</i>	55
<i>Vorkommen</i>	55
<i>Biochemische Funktion</i>	55
KOLLAGEN TYP XXVIII UND XXIX	56
ZUSAMMENFASSUNG.....	56
KOLLAGENTYPEN – TABELLARISCHE ZUSAMMENFASSUNG.....	59
QUELLENVERZEICHNIS	62

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: vom Tropokollagen zur Kollagenfaser

Quelle: Campbell N.A., 1995. Biologie. Editions du nouveau pédagogique Inc., Saint Laurent, Quebec

Abbildung 2: Der Augapfel

Quelle: mit Dank zur Verfügung gestellt von der UNIVERSITÄTS-AUGENKLINIK der Medizinischen Universität Graz

Abbildung 3: Kollagen Typ IV Netzwerk

Quelle: Nathalie Ortega and Zena Werb: New functional roles for non-collagenous domains of basement membrane collagens. Journal of Cell Science 115, 4201-4214, 2002

Abbildung 4: Kollagen VI Fibrillenbildung

Quelle: http://www.medscape.org/viewarticle/744393_4

Nat Rev Neurol. 2011;7(7):1-12. © 2011 Nature Publishing Group

Lampe, A. K. & Bushby, K. M. Collagen VI related muscle disorders. J. Med. Genet. 42, 673-685 (2005)

Furthmayr, H., Wiedemann, H., Timpl, R., Odermatt, E. & Engel, J. Electron-microscopical approach to a structural model of intima collagen. Biochem. J. 211, 303-311 (1983).

Abbildung 5: Ankerfibrillenbildung

Quelle: http://www.nature.com/mt/journal/v17/n1/fig_tab/mt2008262f1.html

Abbildung 6: Ankerkomplex

Quelle: <http://www.ebnurse.org/index.php?id=3>

Abbildung 7: Kornea

Quell: <http://duncaneye.com/resources/cornea.php>

Abbildung 8: Verankerungskomplex

Quelle: <http://www.ebnurse.org/index.php?id=3>

Abkürzungsverzeichnis

BM	Basalmembran
BPAG1	Bullous Pemphigoid Antigen
COL	kollagene Domäne
ER	endoplasmatisches Retikulum
FACIT	Fibril Associated Collagens with Interrupted Triple helices
Gly	Glycin
IGF	Insulin-like Growth Factor
ILM	innere limitierende Membran
kDa	Kilodalton
M.	Musculus
mm	Millimeter
mRNA	messenger RNA
NC	nicht kollagene Domäne
NG-2	Nidogen-2
nm	Nanometer
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
RER	raues endoplasmatisches Retikulum
RPE	retinales Pigmentepithel
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
vFGF	viral Fibroblast Growth Factor
µm	Mikrometer

Einleitung

Die große Kollagenfamilie gehört zu den am besten erforschten und am häufigsten vorkommenden Strukturproteinen im menschlichen Körper. Kollagen macht ungefähr 1/3 der Gesamtmasse der Proteine aus. Es kommt in allen Geweben vor, welche ein Gerüst oder eine Unterstützung brauchen, um ihre strukturelle Stabilität und ihre Form aufrecht zu erhalten. Seine Funktion kann es nur ausüben, wenn es mit anderen Gewebestrukturen verbunden ist. Die kollagenen Netzwerke beinhalten nicht nur Kollagene, sondern auch andere Arten von Molekülen der extrazellulären Matrix. Sie kontrollieren die Zusammensetzung von Geweben sowie deren Zell-Matrix Interaktion und können auch die zellulären Aktivitäten wie Differenzierung, Genexpression, Metabolismus und deren Lebensdauer kontrollieren. Die molekulare Vielfalt der kollagenen Polypeptidketten wird durch alternatives Spleißen der Exons auf dem Weg zur mRNA erweitert. Kollagenmoleküle können auch nach ihrer Translation verändert werden, z. B. durch einen proteolytischen Prozess. So verändern sich ihre molekulare Architektur und ihre Oberflächeneigenschaft. Kollagenmoleküle bilden einzelne Fibrillen, Bündel oder ganze Netzwerke aus. Die endgültige Struktur, die sie annehmen, ist für die Spezifität der einzelnen Gewebe verantwortlich. Das Kollagen befindet sich in der extrazellulären Matrix und verleiht dieser ihre Stabilität und Struktur. Von sich aus ist Kollagen kaum dehnbar und kann dadurch starken Zugkräften standhalten. Ausschlaggebend für die Funktion des Kollagens ist dessen Anordnung in den jeweiligen Geweben. Hierbei unterscheidet man zwischen parallel angeordneten Kollagenfasern, welche einer hohen Zugfestigkeit dienen und die in einem Scherengitter angeordneten Kollagenfasern, die der Dehnbarkeit des jeweiligen Gewebes dienen (1, 2).

Das Kennzeichen des Kollagenmoleküls ist seine Tripelhelix, welche aus drei Polypeptidketten besteht. Die kollagene Tripelhelix ist durch ihre Doppelwendel-Struktur charakterisiert. Die Polypeptidketten werden auch α -Ketten genannt, und eine solche α -Kette ist ein sich linksdrehendes Polypeptid. Drei α -Ketten verwinden sich ineinander zu einer sich rechtsdrehenden Tripelhelix. Die helikale Struktur nennt man Tropokollagen, und durch ihre Aneinanderreihung entstehen die Kollagenmoleküle (3).

Das Tropokollagen besteht aus sich wiederholenden Glycin X Y Aminosäuren-Triplets. X und Y können für jede beliebige Aminosäure stehen, außer für Glycin. X steht zu ca. einem Drittel für Prolin und Y steht ca. in der gleichen Menge für Hydroxyprolin (4).

Die Anzahl der Wiederholungen variiert von Kollagen zu Kollagen. Kollagenmoleküle können Homotrimer sein, was bedeutet, dass sie aus drei identischen α -Ketten aufgebaut sind. Sie können aber auch heterotrimer sein und bestehen aus bis zu drei in ihrer Aminosäuresequenz unterschiedlichen α -Ketten. Kollagen Typ I ist ein Heterotrimer. Dieser Typ hat zwei $\alpha 1$ -Ketten und eine $\alpha 2$ -Kette. Typ II ist im Gegensatz dazu ein Homotrimer und besteht aus drei identischen $\alpha 1$ -Ketten. Typ XI dagegen ist wieder ein Heterotrimer und besteht aus einer $\alpha 1$ -Kette, einer $\alpha 2$ -Kette und einer $\alpha 3$ -Kette (1, 5).

Bis heute ist das Vorkommen von 29 verschiedenen Kollagentypen im menschlichen Körper bekannt. Die Nummerierung der einzelnen Typen erfolgt in der Reihenfolge ihrer Entdeckung (4).

Kollagensynthese

Bei der Kollagensynthese unterscheidet man zwischen der intrazellulären Kollagensynthese, welche der erste Syntheseschritt ist und der darauf folgenden extrazellulären Kollagensynthese (1).

Intrazelluläre Kollagensynthese

Der Ort der intrazellulären Kollagensynthese ist das raue endoplasmatische Retikulum und das Produkt nennt sich Prokollagen. Wie fast alle Proteine wird auch das Kollagen in einer Vorläuferform synthetisiert. In den Ribosomen wird das sogenannte Prä-Prokollagen gebildet. Dieses Prä-Prokollagen hat eine Signalsequenz, welche das Polypeptid in das Lumen des endoplasmatischen Retikulums führt. Wenn es das Lumen erreicht, wird diese Sequenz abgespalten. Im Lumen des rauhen endoplasmatischen Retikulums werden die Proline und die Lysine hydroxyliert. Für diesen Schritt werden die Enzyme Prolyl-Hydroxylase und Lysyl-Hydroxylase benötigt. Diese Enzyme benötigen als Co-Faktor Vitamin C. Die Hydroxylierung ist ein wichtiger Schritt in der Kollagensynthese, sehr bedeutend für die Stabilität innerhalb des Kollagenmoleküls, so wie auch zwischen verschiedenen Kollagenmolekülen. Durch die Hydroxylierung wird auch der Schmelzpunkt des Kollagens über 40°C gehoben. Der nächste Schritt der Synthese ist die Glykosylierung von Hydroxylysin-Resten. Nach der Glykosylierung ist die Polypeptidkette, auch pro α -Kette genannt, fertig. Drei dieser pro α -Ketten

können sich jetzt zu einem Prokollagen zusammenschließen. Das Prokollagen besitzt an seinem N-terminalen und an seinem C-terminalen Ende jeweils ein sogenanntes N-Propeptid bzw. C-Propeptid. Diese kommen aber in reifen Kollagenen - bis auf ein paar Ausnahmen - nicht mehr vor. Die C- und N-Propeptide bilden intramolekulare Disulfidbrücken aus, und die Bildung dieser Disulfidbrücken ist für die anschließende Bildung einer Tripelhelix notwendig. Diese Zusammenschließung beginnt beim C-terminalen Ende und schließt sich zum N-terminalen Ende. Dieser Vorgang kann mit dem Schließen eines Reißverschlusses verglichen werden. Nach der Fertigstellung der Tripelhelix kann Prolin und Lysin nicht mehr hydroxyliert werden. Nun wird das entstandene Prokollagen im Golgiapparat in ein Vesikel verpackt. Durch Exozytose gelangt das Prokollagen in den extrazellulären Raum (1, 3).

Extrazelluläre Kollagensynthese

Bei der extrazellulären Biosynthese werden durch die Enzyme Aminopropeptidase und Carboxypropeptidase die C- und N-terminalen Propeptide abgespalten, und es entsteht das Tropokollagen. Dieser Vorgang passiert in Krypten oder Einbuchtungen der Zellmembranen. Bis zu diesem Syntheseschritt war das Prokollagenmolekül löslich. Durch die Abspaltung der Peptide erreicht das Tropokollagen seine Unlöslichkeit. Nach diesem Vorgang können sich nun die tripelhelikalen Tropokollagene über Mikrofibrillen zu Fibrillen und anschließend zu Kollagenfasern verbinden (1). Drei Arten von Verbindungen stabilisieren die Kollagenfibrillen. Am bedeutendsten für die Stabilität sind die Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Hydroxyprolinen. Disulfidbrücken zwischen Cystinen stabilisieren auch das Kollagenmolekül sowie kovalente Quervernetzungen, auch Crosslinks genannt, welche für die Zugfestigkeit von Bedeutung sind. Die einzelnen Moleküle sind nicht einfach nacheinander angeordnet, sondern lagern sich parallel gestaffelt aneinander an. Im Elektronenmikroskop zeigt dies eine typische Querbänderung. Diese Bänderung wird D-Periodizität genannt und hat einen regelmäßigen Abstand von 64 - 67 nm (1, 5).

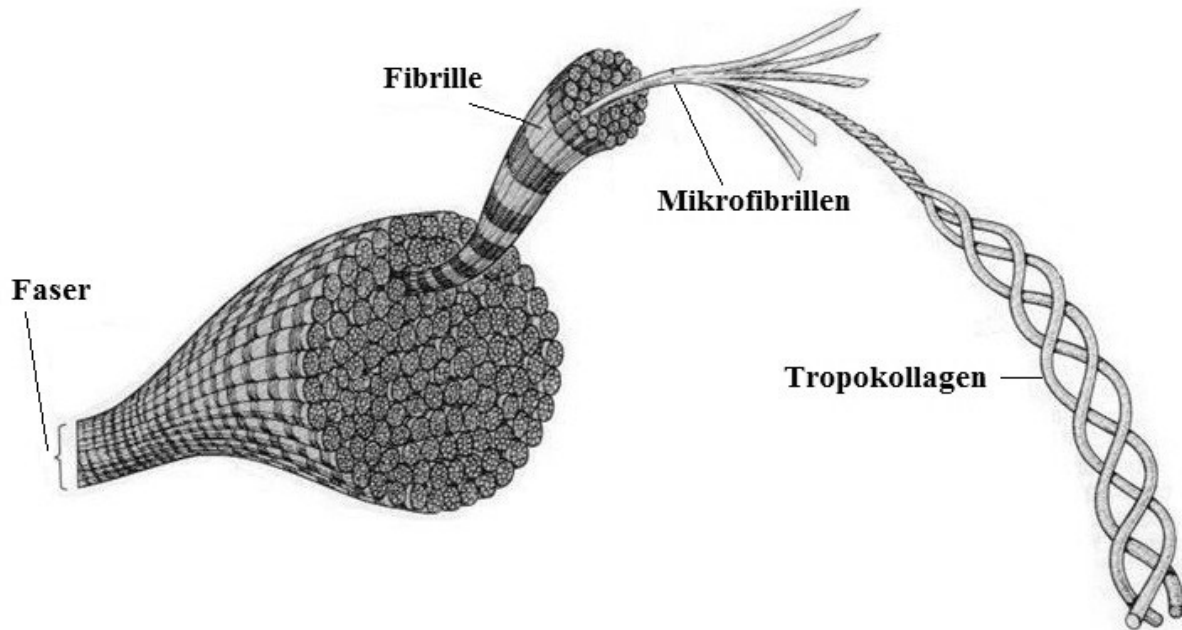


Abbildung 1: vom Tropokollagen zur Kollagenfaser

Kollagenarten

Die Kollagene können aufgrund ihrer strukturellen und funktionellen Charakteristik in zwei Gruppen eingeteilt werden. Nämlich in die Gruppe der fibrillären Kollagene und in die Gruppe der nicht fibrillären Kollagene. Kollagene der Gruppe der nicht fibrillären Kollagene werden weiter in netzwerkbildende Kollagene, Multiplexine, fibrillenassoziierte Kollagene, transmembrane Kollagene, perlschnurartige Kollagene und Verankerungsfibrillen unterteilt.

- A) **Fibrilläre Kollagene:** I, II, III, V, XI, XXIV und XXVII
- B) **Netzwerkbildende Kollagene:** IV, VIII und X
 - 1) **Fibrillenassoziierte Kollagene (FACIT – fibril associated collagens with interrupted triple helices):** IX, XII, XIV, XVI, XIX, XX, XXI, XXII und XXIII
 - 2) **Multiplexine, Basalmembran-assoziierte Kollagene:** XV, XVIII
 - 3) **Perlschnurartige Kollagene:** VI
 - 4) **Transmembrane Kollagene:** XIII, XVII und XXV
 - 5) **Verankerungsfibrillen:** VII

A) Fibrilläre Kollagene

Fibrilläre Kollagene sind die Schlüsselkomponenten von Skelett und Bindegewebe des menschlichen Körpers. Diese Kollagenart bildet Fibrillen in unterschiedlicher Länge und Dicke aus. Das charakteristische an fibrillären Kollagenen ist ihre lange zentrale Tripelhelix in jeder Kette, welche aus einer bestimmten Anzahl von Gly-X-Y Wiederholungen besteht. Bei den fibrillären Kollagenen bewegen sich die Wiederholungen bei ca. 340, abhängig von dem jeweiligen Kollagentyp (1). An der zentralen Tripelhelix sitzen die sogenannten Telopeptide. Diese sind nicht helikale Anteile und befinden sich am N- und C-terminalen Ende. Die fibrillären Kollagene bilden die Gruppe der klassischen gestreiften Kollagene. Sie bilden in ihrem molekularen und supramolekularen Aufbau ähnliche Fibrillen. Bei diesem Kollagentyp entspricht der tripelhelikale Teil des Moleküls ca. 95% des Kollagenmoleküls. Zu den fibrillären Kollagenen werden die Typen I, II, III, V, X, XI, XXIV und XXVI gezählt. Man kann diese Gruppe noch in die große Fibrillen bildende Gruppe und in die kleine Fibrillen bildende Gruppe unterteilen. Die Kollagene, welche große Fibrillen bilden, sind die Kollagene Typ I, II und III. Die Kollagene Typ V und XI bilden kleine fibrilläre Kollagene aus. Diese kleinen fibrillären Kollagene werden in die Fibrillen der großen fibrillären Kollagene eingebaut. Sie greifen regulierend in die Fibrillenbildung ein und bestimmen so Größe und Form der wachsenden Fibrille (1, 4).

B) Nichtfibrilläre Kollagene

Die nicht fibrillären Kollagene sind, wie ihr Name schon sagt, nicht in der Lage, Fibrillen zu bilden. Sie unterscheiden sich von den fibrillären Kollagenen dadurch, dass sie nicht kollagene Domänen besitzen, welche die tripelhelikale Struktur des Kollagenmoleküls unterbrechen oder mit der Tripelhelix verbunden sind (6). Sie zeigen außerdem eine beachtliche Vielfalt in ihrer Struktur, ihrer Organisation, der Gewebeverteilung und Funktion. Ein gemeinsames Detail besitzen sie aber, nämlich mindestens eine Unterbrechung in ihrer Tripelhelix. Das erhöht die Beweglichkeit dieser Kollagene. In den folgenden Abschnitten werden die einzelnen Gruppen der nicht fibrillären Kollagene behandelt (1, 4).

1.) FACIT-Kollagene

Die Gruppe der FACIT-Kollagene besteht derzeit aus 8 Kollagenen. FACIT steht für “fibril associated collagens with interrupted triple helices”. Zu den FACIT-Kollagenen zählen die Typen IX, XII, XIV, XVI, XIX, XX, XXI und XXII. Kollagen Typ IX war der erste dieser Gruppe, der entdeckt wurde. Strukturell sind diese Kollagene sehr unterschiedlich. FACIT-Kollagene interagieren mit anderen Fibrillen und Matrixkomponenten (4).

Diese Kollagenart ist durch kurze tripelhelikale (COL) Domänen charakterisiert, welche durch kurze nicht kollagene (NC) Regionen unterbrochen werden. Die N-terminale NC Domäne kann extensiv sein. FACIT-Kollagene bilden eigenständig keine Fibrillen aus, sondern werden an der Oberfläche von schon bestehenden Fibrillen gefunden, wo sie mit anderen Komponenten der extrazellulären Matrix interagieren (5).

2.) Basalmembrankollagen

Zu diesem Typ gehören Kollagen Typ IV und dessen Isoformen. Diese Typen sind die Hauptbestandteile der Basalmembranen. Eine Basalmembran ist ein verflochtenes supramolekulares Netzwerk. Sie dienen als Unterlage für Epithelien und Endothelien, als Filter sowie als Abgrenzung zwischen verschiedenen Geweben. Die wichtigsten Komponenten von Basalmembranen sind Kollagen Typ IV, Laminin, Nidogen und Perlekan. Kollagen Typ IV bildet dabei das Grundgerüst, in welches die anderen Komponenten der Basalmembranen eingebaut werden (4).

3.) Perlschnurartige Fibrillen

Typ VI Kollagen bildet die Gruppe der perlschnurartigen Kollagene. Diese Kollagenart bildet perlschnurartige Fibrillen aus. Die Struktur ist hantelförmig, bestehend aus einer zentralen kollagenen Domäne und zwei nicht helikalen Domänen an den beiden Termini. Zuerst bilden diese Kollagene Dimere aus und dann Tetramere. Diese Tetramere lagern sie End an End aneinander und die daraus entstandenen Strukturen verbinden sich parallel zueinander. Dadurch erhalten die entstandenen Fibrillen im Elektronenmikroskop eine Querstreifung (7).

4.) Transmembrane Kollagentypen

Kollagene transmembraner Proteine haben zwei Funktionen. Sie dienen einerseits als Zelloberflächenrezeptoren und andererseits als Matrixkomponenten. Wenn sie als extrazelluläre Domäne fungieren, können sie proteolytisch abgespalten werden und geben als lösliches Protein ihre Funktion weiter. Ihre weiteren Aufgaben bestehen in der Zelladhäsion, in der epithelialen-mesenchymalen Interaktion während der Gewebeentwicklung, sie geben neuromuskuläre Signale weiter und dienen auch bei der mikrobiellen Abwehr. Benannt werden die kollagenen, transmembranen Proteine nach ihrer Struktur, Funktion oder nach der Krankheit, die sie verursachen, wenn ihre Gene mutiert sind. Zu den kollagenen transmembranen Proteinen gehören die Typen XIII, XVII, XXIII und XXV. Sie bestehen aus tripelhelikalen Regionen, welche von nicht helikalen Regionen flankiert und unterbrochen werden. Alle kollagenen transmembranen Proteine haben eine N-terminale intrazelluläre Domäne, einen transmembranen Teil und eine große extrazelluläre C-terminale Domäne. Die Länge der α -Ketten ist zwischen 135 Aminosäuren und 1497 Aminosäuren. Der intrazelluläre Anteil macht ca. ein Drittel des gesamten Moleküls aus. Der extrazelluläre Teil ist eine starre stabförmige Struktur mit einigen tripelhelikalen Regionen. Wenn diese Regionen von nicht tripelhelikalen Segmenten unterbrochen werden, ist diese Domäne flexibel (7, 8).

Heterotypische Fibrillen

Das sind Fibrillen, die aus verschiedenen Kollagentypen aufgebaut sind. Ursprünglich ging man lange davon aus, dass Kollagenfibrillen nur aus einem Typ Kollagenmolekül zusammengesetzt sind und dass Unterschiede nur unter den verschiedenen Kollagentypen existieren. Einer der ersten Beweise durch Linsenmayer et al. 1993, dass solche Kollagenfibrillen existieren, wurde in der Kornea gefunden. Sie kamen zu der Überlegung, dass der hohe Gehalt an Typ V Kollagen in der Kornea einen bestimmten Grund haben muss. Sie stellten die Theorie auf, dass der hohe Gehalt an Typ V Kollagen wahrscheinlich für die einheitlichen Fibrillendurchmesser verantwortlich ist (9). Eine Studie von Birk et al. 1990 zeigte, dass je mehr Typ V Kollagen im Vergleich zu Typ I Kollagen vorhanden ist, desto dünner sind die Fibrillen. Diese Art von Kollagenfibrillen kommt fast in allen Geweben vor. In der Kornea kommt eine Kombination von Kollagen I und V vor. Diese Kombination führt zu einem einheitlichen Durchmesser der Fibrillen im kornealen Stroma (10).

Der Augapfel (Bulbus oculi)

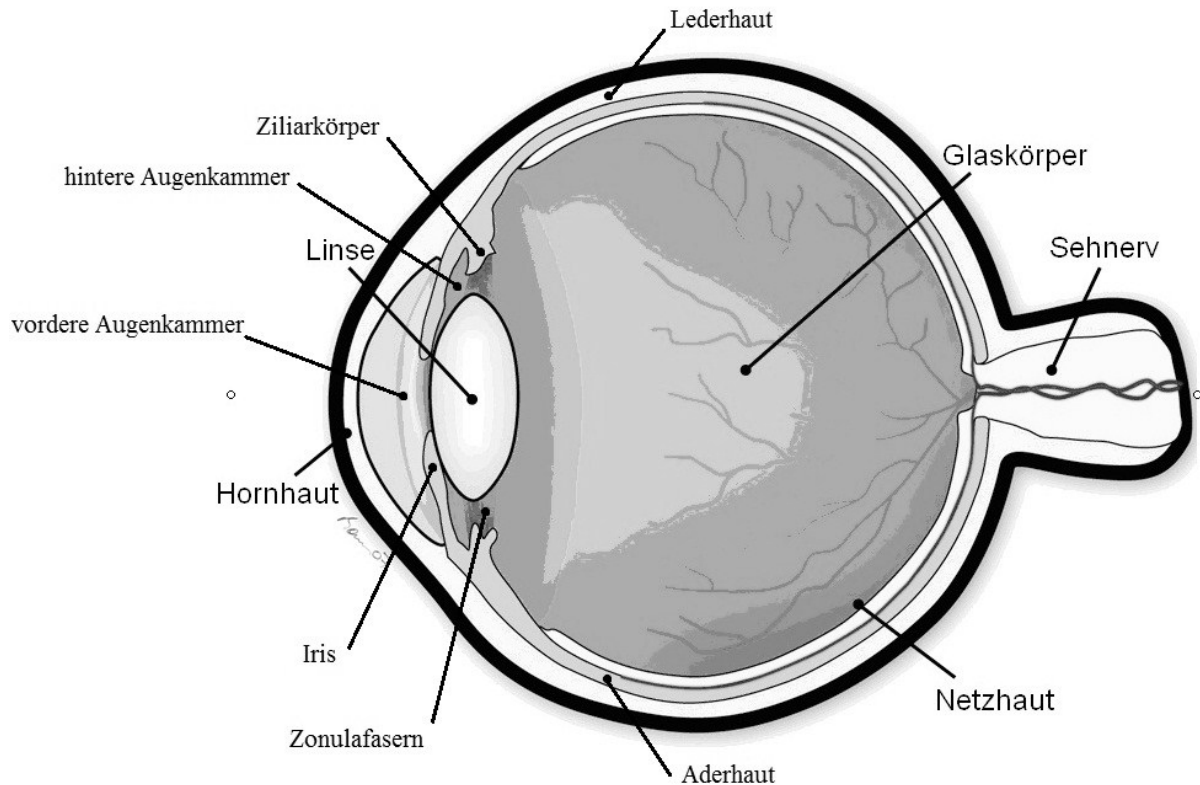


Abbildung 2: Der Augapfel

Das Auge, welches in der sie schützenden Orbita liegt, hat einen sehr speziellen Aufbau. Grob kann man das Auge in drei Teile unterteilen:

- Tunica fibrosa bulbi (äußere Augenhaut)
- Tunica vasculosa bulbi (mittlere Augenhaut)
- Tunica interna bulbi (innere Augenhaut)

(11).

Tunica fibrosa bulbi

Die Kornea und die Sklera bilden die fibröse Außenhülle des Augapfels, schützen das Auge vor Kräften, denen es ausgesetzt ist und ist dabei für die Aufrechterhaltung der Augenform

verantwortlich. Kornea und Sklera bestehen zum Großteil aus Kollagenfibrillen, haben aber sonst unterschiedliche optische Eigenschaften. 80% der Augenwand werden von der weißlichen lichtundurchlässigen Sklera gebildet. Am Augenvordergrund geht die Sklera im gleichen Schichtniveau in die transparente Kornea über (11, 12).

Sklera

Die Sklera, auch Lederhaut genannt, besteht aus 3 Schichten:

- gefäßführende Episklera
- Stroma
- Lamina fusca

Umgeben wird die äußerste Schicht von der Tenon-Kapsel, die als Hülle zwischen Sklera und dem orbitalen Fettgewebe wirkt. Die Lamina fusca liegt der Aderhaut und dem Ziliarkörper an (11). Die Tenon-Kapsel besteht aus einer sehr dichten Schicht von Kollagenfibrillen. Ihre Oberfläche macht ca. 5/6 der Oberfläche des Augapfels aus. Der Durchmesser der Sklera beträgt ungefähr 24 mm (13).

Im vorderen Bereich des Auges geht die Sklera, im sogenannten Limbus, in die Kornea über. Das Epithel der Konjunktiva geht nun das Epithel der Kornea über, und auch die Kollagenfasern der Sklera laufen in der Substantia propria der Kornea weiter (11). In der Sklera kommen die Kollagen Typen I, III, V und VI vor, wobei die Kollagen Typen I und III, welche von den Fibroblasten der Tenon-Kapsel synthetisiert werden, die dominanten Typen in der Sklera sind (13). Die Kollagenfibrillen in der Sklera zeigen eine uneinheitliche Größe und ihre Durchmesser variieren von 25-230 nm. Diese Fibrillen formen lamelläre Bündel mit einer Größe von ca. 0,5-6,0 μm (14), welche parallel zur Oberfläche der Sklera verlaufen und miteinander verflochten sind. In diesem Geflecht befinden sich auch noch elastische Fasern und Fibroblasten (13). Die äußere Region der Sklera besteht aus dünneren Bündeln als die, die in der inneren Region sind und haben eine Stärke von ca. 80 nm. Diese Bündel verlaufen in verschiedenen Winkeln zueinander, wobei unter dieser Schicht die Bündel eher zirkulär angeordnet sind. Eine Schicht tiefer noch, zeigen die Bündel stark unterschiedliche Weiten und Dicken der Fibrillen. Diese variieren in der Weite von 1-50 μm und in der Dicke von 0,5-6 μm (14).

Hornhaut (Kornea)

Die Kornea ist der vordere transparente Teil der Augenkapsel. Ihr sehr spezialisiertes Gewebe hat für das Sehen, durch ihre Avaskularität und exakte Gewebeorganisation, eine sehr große Bedeutung. Durch ihre Wölbung, hat die Kornea eine Brechkraft von über 40 Dioptrien und ist damit die stärkste Linse des menschlichen Auges. Die Kornea wird in fünf Schichten unterteilt. Diese fünf Schichten sind:

- Hornhautepithel
- Bowman-Schichte
- korneales Stroma
- Descemet-Membran
- Hornhautendothel

(12).

Hornhautepithel (Epithelium corneae)

Das vordere Hornhautepithel besteht aus 5-6 Zellschichten, die in ihrer Basis eine sehr hohe Mitoserate aufweisen. Durch diese hohe Mitoserate ist dieses Epithel sehr regenerationsfähig. Auf ihrer Oberfläche ist das Epithel platt und unverhornt und besitzt Mikrovilli, die sich mit Tränenflüssigkeit benetzen und so als Schutz wirken (11, 12).

Bowman-Schichte

Die Bowman-Schichte liegt unter dem vorderen Hornhautepithel, zwischen der Basalmembran und dem Stroma. Sie besteht aus Kollagenfibrillen mit einem Durchmesser von ca. 20-25 nm. Marklose Nervenfasern durchziehen diese Schicht und enden am kornealen Epithel. Im Elektronenmikroskop hat die Bowman-Schichte eine honigwabenartige Struktur. Diese Struktur gibt die Umrisse des Epithels und die Anhaftungspunkte der Hemidesmosomen wieder. Wie bei einer Honigwabe, treten auch hier kleine Öffnungen auf, welche wahrscheinlich den Durchtritt der Nervenfasern zum kornealen Epithel ermöglichen (15). Die Fibrillen in der Bowman-Schichte bilden keine Bündel aus. Sie verlaufen in verschiedenen Richtungen und formen eine ungefähr 8-12 µm dicke Schicht. Diese Schicht ist absolut zellfrei und setzt sich nur aus Kollagenfasern und Grundsubstanz zusammen. Von funktioneller Wichtigkeit ist die

Bowman-Schichte, weil der korneale Adhäsionskomplex in ihr eingebettet ist. Das korneale Epithel muss bestimmten Kräften standhalten. Um sich nicht zu lösen, muss es gut mit der darunterliegenden Bowman-Schichte verbunden sein. Dazu dient der Adhäsionskomplex. Dieser Komplex entspringt an der basalen Seite der Epithelzellen. Der Bestandteil des Komplexes an der basalen Seite sind Hemidesmosomen. Diese Strukturen verbinden transmembrane Kollagenfibrillen des Typs XVII mit der darunterliegenden Basalmembran des kornealen Epithels, die aus Kollagen Typ IV gebildet wird. Von dieser Basalmembran gehen Kollagenfibrillen des Typs VII (auch Verankerungsfibrillen genannt) zur darunterliegenden Bowman-Schichte und verbinden sich dort mit sogenannten Verankerungsplättchen, welche aus Kollagen Typ IV aufgebaut sind. Dieser Komplex ermöglicht nun eine starke Anhaftung des Epithels an die Bowman-Schichte (16).

Hornhautstroma (Substantia propria)

Der Bowman-Schichte folgt die Substantia propria corneae, das Stroma der Kornea. Ihr Übergang kann nicht genau abgegrenzt werden, weil die Kollagenfibrillen aus der Bowman-Schichte direkt in das Stroma übergehen. Das Stroma besteht aus Kollagenfaserbündeln, kornealen Fibroblasten, Keratinozyten und Grundsubstanz. Die Kollagenfibrillen des kornealen Stromas sind von heterotypischer Art. Die heterotypischen Fibrillen setzen sich aus den Kollagen Typen I und V zusammen. Die Kollagenfibrillen des Stromas haben einen Durchmesser von ca. 25-35 nm, laufen orthogonal in einem bestimmten Abstand zueinander und bilden schmale lamelläre Bündel. Des Weiteren nehmen sie von vorne nach hinten hin an Weite und Dicke zu. Zwischen 300 und 500 Lamellen bilden das korneale Stroma. Die Lamellen laufen ohne Unterbrechung von Limbus zu Limbus und haben eine Breite von ca. 0,2 mm sowie eine Dicke von ca. 1-2 μm (15, 17). Die Organisation des Stromas ist von unbeschreiblicher Qualität. Diese Anordnung erlaubt die Transparenz der Kornea und gewährt aber auch Stärke sowie Zähigkeit zum Schutz der Kornea und der darunterliegenden okulären Strukturen (16, 18).

Im Zwischenraum der Fibrillen befinden sich FACIT Kollagene, Proteoglykane und andere Glykoproteine, welche für die genaue Einhaltung der Struktur verantwortlich sind (19). Es wurde nachgewiesen, dass auch Kollagen Typ VI in einer größeren Menge als angenommen in der Kornea vorkommt (20). Ebenso ist Kollagen Typ III enthalten (21).

Descemet-Membran (Lamina limitans posterior)

Dem Stroma der Kornea folgt die Descemet-Membran, mit einer Dicke von ca. 10-12 μm (12). Die Descemet-Membran ist eine sehr spezialisierte Membran, welche das korneale Endothel vom Stroma trennt. Sie ist die Basalmembran des Hornhautendothels und besteht aus feinen Kollagenfibrillen, welche eine hexagonale Struktur bilden (15, 16). Im Gegensatz zu anderen Basalmembranen ist die Descemet-Membran der Kornea eine dicke azelluläre Schicht, die in ihrem Aufbau im Vergleich zu anderen Basalmembranen einzigartig ist. Die Membran ist nicht, wie jede andere Basalmembran nur aus Kollagen Typ IV aufgebaut, sondern enthält auch Kollagen Typ VIII, eine Mischung, welche für das hexagonale Muster unter dem Elektronenmikroskop und bestimmte mechanische Eigenschaften verantwortlich ist (19). Es wurden aber auch kleine Anteile von Kollagen Typ III in der Descemet-Membran in erwachsenen Augen gefunden. Dieser Typ kann schon bei der Entwicklung des Auges nachgewiesen werden. Er wird wahrscheinlich von den Endothelzellen produziert und in oder um die Descemet-Membran eingebaut (22). Die Descemet-Membran ist durch ihre Kollagenstruktur eine sehr steife und widerstandsfähige Membran. Diese Eigenschaften könnten eine Rolle bei der Aufrechterhaltung des kornealen Radius spielen. Auf das Auge wirkt permanent der intraokulare Druck, und es kann auch ein unnatürlicher Druck von Außen wirken. Dem Druck entgegen zu wirken, könnte eine Aufgabe der Descemet-Membran sein. Es gibt auch Überlegungen, in denen diese Membran auch als Fluss- und Filtrationsbarriere wirkt (19). Die letzte Schicht der Hornhaut ist das Hornhautendothel. Dieses ist ein einschichtiges Plattenepithel (11).

Vergleich Sklera und Kornea

Die Kollagenzusammensetzung der Kornea und der Sklera ist dieselbe. Der Unterschied besteht in den Durchmessern der einzelnen Fibrillen. In der Sklera variieren die Durchmesser der Fibrillen, währenddessen sie in der Kornea einheitlich sind. Eine reguläre Anordnung der Fibrillen ist für die Transparenz der Hornhaut von Bedeutung. Im Kapitel Kollagen Typ V wird auf dieses Phänomen näher eingegangen (12).

Tunica vasculosa bulbi

Die mittlere Augenhaut wird von folgenden drei Strukturen gebildet:

- a) der Chorioidea
- b) dem Corpus ciliare
- c) der Iris

(12).

a) Chorioidea

Die Chorioidea, auch Aderhaut genannt, ist reich an Blutgefäßen und befindet sich zwischen der Sklera, dem Pigmentepithel und der Netzhaut. Sie wird in drei Schichten eingeteilt (von außen nach innen):

- Lamina vasculosa
- Lamina choriocapillaris
- Bruch-Membran

(12).

Die Lamina vasculosa führt im Vergleich zur Lamina choriocapillaris größere Blutgefäße. Die Bruch-Membran ist die Basalmembran der Lamina choriocapillaris und des retinalen Pigmentepithels. Sie ist reich an elastischen und kollagenen Fasern. Eine große Anzahl von Melanozyten verleiht der Aderhaut ihre schwarze Farbe (11, 12).

Bruch-Membran

Die Bruch-Membran ist eine sehr dünne Bindegewebsschicht, welche zwischen dem retinalen Pigmentepithel und den Kapillaren der Aderhaut liegt. Ihre extrazelluläre Matrix ist sehr kollagenreich. Die Bruch-Membran hat semipermeable Eigenschaften. Man glaubt, dass diese Gewebeschicht für den Abtransport von metabolischen Produkten der Photorezeptoren zu den

Kapillaren der Aderhaut verantwortlich ist. Außerdem reguliert sie den Austausch von Sauerstoff, Nährstoffen sowie Flüssigkeiten zwischen Retina und dem Blutkreislauf (23, 24).

Die Bruchmembran kann in 5 Schichten unterteilt werden (von innen nach außen):

- **Basalmembran des RPE**

Diese Schicht enthält, wie jede Basalmembran, Kollagen Typ IV (24).

- **Innere kollagene Schicht**

Sie enthält 60 nm dicke Fibrillen vom Typ I, III und V und besitzt eine gitterartige Struktur. Ihr Durchmesser beträgt ca. 1,4 μm (23).

- **Elastische Schicht**

Die elastischen Fasern bilden ein perforiertes Blatt, das vom Austrittspunkt des Nervus opticus bis zur Pars plana des Ziliarkörpers reicht. Diese Schicht enthält auch Kollagenfasern des Typs VI. Kollagenfibrillen der inneren und äußeren Kollagenschicht durchdringen die elastische Schicht (23).

- **Äußere Kollagenschicht**

Sie ist vom Aufbau her ident mit der inneren Schicht. Mit einem Durchmesser von ca. 0,7 μm jedoch die dünnere Schicht (23).

- **Basalmembran der Aderhautkapillaren**

Sie enthält Kollagen IV, V und VI. Typ IV ist in diesem Fall wahrscheinlich für die Hemmung der Zellmigration in die Basalmembran verantwortlich (23).

b) Ziliarkörper (Corpus ciliare)

Der Ziliarkörper setzt sich aus den Ziliarfortsätzen und dem Ziliarmuskel zusammen. Er ist ringförmig und befindet sich zwischen der Iriswurzel und der Ora serrata. Bedeckt ist der Ziliarkörper von einem zweischichtigen Plattenepithel, welches pigmentierte und nicht pigmentierte Anteile hat. Die Kammerwasserproduktion erfolgt im nicht pigmentierten Epithel. Die Zonulafasern des Ziliarkörpers dienen als Aufhängeapparat für die Linse und sind zusammen mit dem Ziliarmuskel für die Akkommodation sehr wichtig. Das Stroma des Ziliarkörpers

enthält Pigmentzellen, Gefäße, Kollagenfasern, elastische Fasern und den M. ciliaris. Nach vorne geht der Corpus ciliare in die Iris über (11, 12). Das Epithel des Ziliarkörpers hat pigmentierte und nicht pigmentierte Anteile. Die Basalmembranen beider Anteile enthalten die Kollagen Typen I, IV und in geringen Mengen Kollagen Typ III. Das Stroma enthält die Typen I und III. In der glatten Muskulatur des Ziliarkörpers konnten die Typen I, III und IV nachgewiesen werden und in den Blutgefäßen die Typen I und IV (25).

c) Iris

Die Iris hat auf ihrer Oberfläche, die zur vorderen Augenkammer zeigt, kein Epithel, sondern wird von Fibroblasten und Pigmentzellen gebildet. Auf ihrer Hinterseite befindet sich ein zweischichtiges Epithel, welches auch stark pigmentiert ist. Zwischen den beiden Oberflächen liegt das Irisstroma. Es besteht aus Kollagenfasern, Fibroblasten, zahlreichen Blutgefäßen, glatten Muskelzellen und Melanozyten. Die Iris besteht hauptsächlich aus gestreiften Kollagenen, weil diese für die mechanische Beanspruchung am besten geeignet sind (14). Die Iris liegt vor der Linse, die sie zum Großteil bedeckt. In der Mitte weist die Iris eine Öffnung auf, die Pupille. Da die Öffnungsweite der Pupille regulierbar ist, wirkt sie wie eine Blende. Mit ihren zwei Muskeln, dem M. dilatator pupillae und dem M. sphincter pupillae reguliert sie den Lichteinfall in das Auge, indem sie den Durchmesser der Pupille zwischen 1,5 mm und 8 mm variieren kann (11, 12).

Tunica interna bulbi

Retina

Die innere Augenhaut besteht aus einem vorderen lichtunempfindlichen Teil (Pars iridica retinae und Pars ciliaris retinae). Die Pars optica retinae ist der hintere lichtempfindliche Teil und besteht aus:

- Stratum pigmentosum
- Stratum nervosum.

(11).

Stratum pigmentosum (retinales Pigmentepithel)

Das Stratum pigmentosum liegt zwischen der Bruch-Membran und den Fortsätzen der Sehepithelzellen. Es trennt die neuronale Retina von der Aderhaut und spielt eine wichtige Rolle in der Aufrechterhaltung der Funktionsfähigkeit der Photorezeptoren (26). Die Aufgaben des Epithels sind die Ernährung der Sinneszellen, der Austausch von metabolischen Produkten, und es hat eine große Bedeutung beim Sehvorgang, in dem es Lichtreflexion verhindert (11, 12). Das RPE produziert die Kollagen Typen: I, II, III und IV (26).

In der Innenschicht der Retina ist ein Netzwerk aus nicht fenestrierten Kapillaren (12). Wie alle anderen Kapillaren im menschlichen Körper bestehen auch die Kapillaren der Netzhaut aus einem Endothel, einer Basalmembran, Perizyten und extrazellulärer Matrix (11). So findet man in den Kapillaren Kollagen Typ I und IV. In den größeren retinalen Gefäßen findet man Kollagen Typ I, III, IV und V (27).

Stratum nervosum

Das Stratum nervosum besteht insgesamt aus 9 Schichten. Es sind 3 Zellschichten und 6 Faserschichten. Die Schichten von außen nach innen sind:

1. Stratum neuroepitheliale

In dieser Schicht befinden sich die für das Schwarzweiß- und Farbsehen notwendigen Stäbchen- und Zapfenzellen (11, 12).

2. Stratum limitans externum (äußere limitierende Membran)

Ist eine sehr schmale Schicht der Fortsätze der Stäbchen- und Zapfenzellen (11, 12).

3. Stratum nucleare externum (äußere Körnerschicht)

Wird von den Zellkernen der Stäbchen- und Zapfenzellen gebildet (11, 12).

4. Stratum plexiforme externum (äußere plexiforme Schicht)

In dieser Schicht bilden die Dendriten und Axone der Nervenzellen des Stratum nucleare internum Synapsen mit den Fortsätzen der Stäbchen- und Zapfenzellen (11, 12).

5. Stratum nucleare internum (innere Körnerschicht)

Diese Schicht wird durch Nervenzellen (bipolare, horizontal-, amakrine- und Müllerzellen) gebildet (11, 12).

Müllerzellen produzieren in vitro die Kollagen Typen I-VII, IX und XI. Diese Kollagene kommen im Glaskörper und der ILM vor. Da diese Strukturen in der direkten Umgebung der Müllerzellen liegen, wird angenommen, dass die Müllerzellen diese Kollagene synthetisieren (28).

6. Stratum plexiforme internum (innere plexiforme Schicht)

Ist eine Schicht aus Synapsen der Zellen des Stratum nucleare internum und den Zellen des Stratum ganglionare (12).

7. Stratum ganglionare (Ganglienzellschicht)

Es wird aus multipolaren Ganglienzellen und deren Nervenfasern gebildet (11, 12).

8. Stratum neurofibrarum (Nervenfaserschicht)

Die marklosen Nervenfasern des Stratum ganglionare bilden diese Schicht.

9. Stratum limitans internum (innere limitierende Membran)

Die ILM ist eine Basalmembran, welche die Retina vom Glaskörper abgrenzt. Gebildet wird diese Membran von den Fußfortsätzen der Müllerzellen. Sie beinhaltet die Kollagene IV und XVIII. Kollagen Typ IV bildet wie bei allen anderen Basalmembranen das Grundgerüst, welches für die Form und die Stabilität der Basalmembran verantwortlich ist. Kollagen Typ XVIII durchzieht auch dieses Maschenwerk (29).

Dioptrischer Apparat

Bevor die Lichtstrahlen auf die Retina treffen, durchdringen sie:

- die mit Tränenflüssigkeit benetzte Kornea,
- das sich in der vorderen und hinteren Augenkammer befindende Kammerwasser,
- die Linse und
- den Glaskörper

Die Kornea ist mit dem Tränenfilm benetzt. Dieser dient als Schutzfilm, gleicht Unebenheiten auf der Oberfläche der Kornea aus und vermindert somit die Lichtstreuung (11).

Das Kammerwasser befindet sich in der vorderen und hinteren Augenkammer. Die vordere Augenkammer wird begrenzt von der Hinterseite der Kornea, der Vorderseite der Iris und der Linse. Die hintere Augenkammer wird von der Hinterseite der Iris, dem Glaskörper, der Linse und dem Corpus ciliare mit seinen Ziliarfortsätzen begrenzt (11, 12).

Linse

Die Linse hat eine bikonvexe Form. Sie verfügt über kein Gefäßsystem und ihre Brechkraft ist durch ihre Verformbarkeit variabel. Ernährt wird die Augenlinse über das Kammerwasser. Aufgebaut ist die Linse aus:

- Linsenkapsel
- Linsenepithel
- Linsenfasern

(11, 12).

Die Linse wird von einer Kapsel umhüllt, die zum Großteil (ca. 69%) aus Kollagenfaserlamellen und Glykoproteinen besteht (30). Das Hauptkollagen der Linsenkapsel ist Kollagen Typ IV neben den Kollagenen I und III (14). Diese Kollagentypen werden von den Epithelzellen der Linsenkapsel gebildet (31). Die mechanischen Aufgaben der Linsenkapsel liegen in der Aufhängung der Linse und in der Akkommodation (19). Das Linsenepithel, welches sich unter der Linsenkapsel befindet, ist auf der Linsenvorderseite einschichtig isoprismatisch. Auf der Linsenrückseite befindet sich kein Epithel. In der Entwicklungsphase bilden sich aus dem hinteren Augenepithel die Linsenfasern (11).

Der Glaskörper

Der Glaskörper ist eine transparente extrazelluläre Matrix, die zwischen der Linse und der Retina liegt. Er ist die größte Struktur des menschlichen Auges und besteht aus ca. 98% Wasser und nur ungefähr 0,1% Makromolekülen. Er ist ein azelluläres Gel, mit Ausnahme des Vorkommens von ein paar wenigen Hyalozyten, welche sich im Kortex und den basalen Regionen des Glaskörpers befinden. Die bedeutendsten Makromoleküle sind die Kollagene,

welche aus heterotypischen Kollagenfibrillen, die einen einheitlichen Durchmesser besitzen, ein Netzwerk formen. Die gelartige Eigenschaft des Glaskörpers resultiert aus dem „wässrigen“ Netzwerk von Kollagenfibrillen. Typ II, VI, IX und V/XI sind diese Kollagene, welche in einer zufälligen Anordnung dieses Maschenwerk bilden. Die Kollagenfibrillen stehen in engem Kontakt mit anderen Proteinen. Hyaluronsäure ist der Hauptbestandteil des menschlichen Glaskörpers. Die Hyaluronsäure ist ein Glykosaminoglykan, welches die Zwischenräume zwischen den Kollagenfibrillen ausfüllt (29, 32).

Im Elektronenmikroskop geben die Kollagenfibrillen ein Bild wieder, in dem sie eine zylinderförmige unverzweigte Struktur zeigen, mit einem Durchmesser von ca. 20 nm (33).

Der Glaskörperkortex liegt der inneren limitierenden Membran der Retina an, welche auf der einen Seite mit den Fußfortsätzen der Müllerzellen in Verbindung steht und auf der anderen Seite mit dem Kortex des Glaskörpers. Der Raum zwischen Glaskörper und Retina wird vitreoretinaler Zwischenraum genannt (32).

Starke Verbindungen zwischen dem Glaskörper und der Retina befinden sich an der Basis des Glaskörpers, am Äquator, über den retinalen Blutgefäßen, am Papillenbereich und an der Makula. An der basalen Region des Glaskörpers, an der die Anhaftung an die Retina sehr stark ist, gehen die Kollagenfibrillen des Glaskörpers direkt zu den Müllerzellen der Retina und verbinden sich mit diesen. Die Funktion des Glaskörpers besteht in der Aufrechterhaltung der Stabilität des Augapfels (14, 32).

Kollagentypen

Kollagen Typ I

Kollagen Typ I gehört in die Gruppe der fibrillären Kollagene. Das Kollagenmolekül ist ein Heterotrimer, welches aus zwei $\alpha 1$ -Ketten und einer $\alpha 2$ -Kette besteht. Die Tripelhelix hat eine Länge von ca. 300 nm und einen Durchmesser von ca. 1,5 nm. Es ist ein sehr widerstandsfähiger Kollagentyp und kommt in Geweben vor, wo Dehnbarkeit keine große Rolle spielt und die jeweiligen Gewebe mehr oder weniger starken Zugkräften standhalten müssen. Typ I Kollagen ist das am meisten untersuchte Kollagen, und die meisten Informationen über Kollagene gewann man mit der Erforschung von Typ I (31).

Vorkommen

Dieser Kollagentyp ist der am häufigsten vorkommende im menschlichen Körper. Im Auge findet man diesen Typ in folgenden Geweben:

- Kornea
- Sklera
- Iris
- Ziliarkörper
- Retina

In der Kornea kann dieser Typ im Stroma und der Bowman-Schichte nachgewiesen werden (14). In der Kornea bildet Kollagen Typ I mit dem Kollagen Typ V heterotypische Kollagenfibrillen. Das Kollagen wird von den Fibroblasten im Stroma produziert (34).

Typ I ist das Hauptkollagen in der Iris. Es ist wesentlicher Bestandteil der heterotypischen Kollagenfibrillen und kann auch in der Basalmembran der Iris nachgewiesen werden. Innerhalb des Gefäßsystems der Iris kommt es in der extrazellulären Matrix um die Perizyten und Myozyten vor. Für die Synthese des Kollagens Typ I sind in diesem Fall die Peri- und Myozyten verantwortlich, nicht wie sonst die Endothelzellen (14).

Im Ziliarkörper kommt dieses Kollagen im Stroma, in der epithelialen Basalmembran und in der vaskulären Basalmembran vor.

Kollagen Typ I kommt in den retinalen Kapillaren vor. Dies war eine überraschende Entdeckung, weil dieser Typ normalerweise nicht in den Kapillaren des menschlichen Körpers gefunden wird. Außerdem wird es noch in der Basalmembran der größeren retinalen Gefäße gefunden, was auch wiederum einzigartig ist, weil Kollagen Typ I normalerweise in der Media von Blutgefäßen vorkommt und nicht in der Basalmembran (27).

Der Kollagen Typ I kommt im pigmentierten und nicht pigmentierten Epithel, dem Stroma, der glatten Muskulatur und den Gefäßen des Ziliarkörpers vor (25).

Es ist auch das Hauptkollagen in der Sklera, wo es von den Fibroblasten der Tenonkapsel produziert wird. Zusammen mit den Typen III und V bildet es dort die heterotypischen Fibrillen. Der Kollagen Typ VI verbindet diese heterotypischen Fibrillen untereinander (13).

Aufgaben und Funktionen von Kollagen Typ I

Für die Kornea ist Stabilität und Transparenz sehr wichtig. Das kollagene Netzwerk in der Kornea, welches zum Großteil aus Kollagen Typ I Fibrillen aufgebaut ist, gibt dem Stroma die Stabilität, um den mechanischen Anforderungen genüge zu tun. Diese Anforderungen ergeben sich aus den natürlich entstehenden Kräften, die auf dieses Gewebe wirken und aus unvorhersehbaren Kräften, wie zum Beispiel Traumata. Kollagen Typ I bietet so ein starkes Netzwerk, sodass die Kornea ihren natürlichen Radius aufrechterhalten kann, obwohl ständig irgendwelche Kräfte auf sie wirken. Diese Eigenschaft ist sehr wichtig, weil sich bei einer Veränderung des Radius der Kornea die gesamte Brechkraft des optischen Apparates verändern würde (35).

Für die Transparenz ist die Bildung der heterotypischen Kollagenfibrillen mit Kollagen Typ V ein wesentlicher Bestandteil. Durch diese Kombination zweier Kollagene wird der Durchmesser der Fibrillen konstant klein gehalten und somit die Transparenz dieses Gewebes gewährleistet (17).

Näheres darüber findet man im Kapitel: Kollagen Typ V.

Kollagen Typ II

Aufbau und Eigenschaften

Kollagen Typ II ist ein Homotrimer, bestehend aus drei identen $\alpha 1(\text{II})$ -Ketten. Diese sind über kovalente Bindungen miteinander verbunden. Es gehört in die Gruppe der fibrillären Kollagene und zeigt im Elektronenmikroskop, gleich wie andere fibrilläre Kollagene, eine D-periodische Bänderung (36).

Kollagen Typ II verbindet sich häufig mit Kollagen Typ V/XI und Typ IX und bildet mit diesen heterotypische Kollagenfibrillen. Die Kombination verschiedener Kollagene kann der Fibrille biochemische Vorteile in ihrer eigenen Beschaffenheit und in der Interaktion mit der extrazellulären Matrix bringen (37).

Vorkommen

Im Auge findet man diesen Typ in folgenden Geweben:

- Glaskörper
- Kornea
- Vitreoretinaler Zwischenraum
- Sklera
- Linse
- Ziliarkörper

Im Glaskörper ist das Hauptkollagen Kollagen Typ II. Es macht ca. 75% des Gesamtkollagens des Glaskörpers aus (16). In der frühen Embryonalzeit wird dieses Kollagen von der neuronalen Retina exprimiert. Später im Verlauf der Entwicklung kann man davon ausgehen, dass die Hyalozyten die Produzenten dieses Kollagens für den Glaskörper sind (38).

Kollagen Typ II kommt auch im vitreoretinalen Zwischenraum vor. Das ist der Raum zwischen dem Glaskörper und der Retina. Die Anwesenheit von mRNA Col2A1 in der menschlichen Retina lässt die Überlegung zu, dass die Retina ein Ort der Produktion von Typ II Kollagen für den Glaskörper und die Retina ist (32, 38).

Die Zellen, die Typ II in der Retina produzieren, sind noch nicht völlig identifiziert. Aber man geht davon aus, dass es die Müller Zellen sind, die diesen Kollagentyp produzieren. Zu dieser Annahme kommt man, weil die Müller Zellen mit den retinalen Gefäßen und der ILM der Retina in Verbindung stehen (32).

In der Kornea kann man Kollagen Typ II während der embryonalen Entwicklung im primären kornealen Stroma nachweisen (16).

Bei der Maus wurde Kollagen Typ II mRNA in der Retina, der Sklera, der Linse und dem Ziliarkörper gefunden. Im Elektronenmikroskop kann man mit Hilfe der Immunhistochemie diesen Typ im Glaskörper sowie in der Retina, der Kornea und der Sklera nachweisen (29).

Beim Huhn kann man mit ziemlicher Sicherheit nachweisen, dass das im Glaskörper vorkommende Typ II Kollagen aus dem Ziliarkörper entstammt, wobei man bei der Maus nicht genau weiß, ob es auch im Ziliarkörper produziert wird, weil auch andere Strukturen diesen Kollagentyp exprimieren. Bishop et al. 2002 glauben aber durch ihre Beobachtungen, dass der Kollagen Typ II im Glaskörper vom nicht pigmentierten Epithel des Ziliarkörpers produziert wird (29).

Biochemische Funktion

Im Glaskörper bildet Kollagen Typ II zusammen mit den Typen V/IX und XI das kollagene Netzwerk aus. Es wurde gezeigt, dass das N-terminale Ende des Typ II Kollagens über die Oberfläche der heterotypischen Kollagenfibrille im Glaskörper herausragt. Dies lässt die Vermutung aufkommen, dass diese Struktur ihren Beitrag zur gelartigen Konsistenz des Glaskörpers beisteuert (39).

Notbohm et al. 1999 zeigten in einer Studie, dass je mehr glykosyliertes Hydroxylysin in einer Kollagen Typ II Fibrille vorkommt, desto dünner ist der Durchmesser der Fibrille (40).

Andere Studien zeigen auch, dass dieser Typ im menschlichen Glaskörper eine höhere Glykosylierungsrate aufweist als in anderen Geweben (37).

Man kann vielleicht davon ausgehen, dass nicht nur ein Faktor für die einheitlichen Durchmesser der Kollagenfibrillen im Glaskörper verantwortlich ist, sondern sich mehrere Faktoren ergänzen. In diesem Fall überlagern sich der Glykosylierungsgrad mit den hemmenden Eigenschaften auf das Durchmesserwachstum von Kollagen Typ V/XI (37).

Bei der Entwicklung der Kornea ist Kollagen Typ II sehr wichtig. Man weiß noch nicht genau, welche Funktion es hat, aber bei Erkrankungen, welche eine Mutation in dem Gen für Kollagen Typ II aufweisen, treten schwere Schäden am Auge auf. Die Erkrankungen am Au-

ge, bei einer solchen Mutation, können Kurzsichtigkeit, eine Netzhautablösung, ein Glaukom, Katarakt und eine vitreoretinale Degeneration sein (41).

Kollagen Typ III

Allgemeines und Aufbau

Kollagen Typ III gehört in die Gruppe der fibrillären Kollagene und ist ein Homotrimer. Es besteht aus drei genetisch gleichen $\alpha 1(\text{III})$ -Ketten, die über Disulfidbrücken miteinander verbunden sind. Typisch bildet es retikuläre Kollagenfibrillen und wird in Geweben oft mit Kollagen Typ I gefunden, wo sie zusammen heterotypische Kollagenfibrillen bilden (31). Dieser Kollagentyp ist der zweithäufigste Kollagentyp im menschlichen Körper. Nur Kollagen Typ I kommt mengenmäßig noch häufiger vor (42).

Vorkommen

Im Auge findet man diesen Kollagentyp in folgenden Geweben:

- Ziliarkörper
- Basalmembran der Linsenkapsel
- Kornea
- Sklera
- Retina

Im Ziliarkörper findet man diesen Kollagentyp in der Basalmembran des pigmentierten und nicht pigmentierten Epithels, dem Stroma und in der glatten Muskulatur (17).

Kollagen Typ III wurde durch verschiedene Labortechniken in der Kornea nachgewiesen. Die genaue Menge und Funktion ist aber noch nicht bekannt (17, 21). Cintron et al. 1988 zeigten in ihrer Studie, dass diese Kollagenfibrillen sich in der Descemet Membran oder in ihrer unmittelbaren Nähe befinden (22).

Es ist außerdem ein Hauptkollagen in der Sklera (13). Dort wird es von der Tenon Kapsel gebildet. Die Sklera enthält in ihren äußeren Segmenten diesen Kollagentyp. Er bildet heterotypische Fibrillen mit Kollagen Typ I. An der Oberfläche dieser Fibrillen findet man Kollagen Typ V (13).

Biochemische Funktionen

Kollagen Typ III verleiht einem Gewebe Widerstandsfähigkeit, aber gleichzeitig auch eine gewisse Elastizität. Meist wird dieser Typ in Geweben gefunden, die eine elastische Eigenschaft aufweisen, aber auch größeren Kräften standhalten müssen. Marshall et al. 1992 fanden diesen Typ in den Basalmembranen des Ziliarkörpers. Zuvor wurde Kollagen Typ III in keiner Basalmembran einer anderen Struktur des Auges gefunden, außer in der Basalmembran der Linsenkapsel. Die Linsenkapsel muss flexibel sein und gewissen Kräften standhalten, das erklärt das Vorkommen von Kollagen Typ III. Das Auftreten von Kollagen Typ III in der Basalmembran des nicht pigmentierten Epithels des Ziliarkörpers kann man damit erklären, dass die Zonulafasern immer unterschiedliche Zugkräfte auf die Basalmembran wirken lassen und so die Eigenschaften von Kollagen Typ III in dieser Struktur benötigt wird (25).

Eine große Rolle spielt Kollagen Typ III auch bei der Wundheilung. Die Zellen des RPE sind in der Retina für die Wundheilung und Narbenbildung verantwortlich. Es wurde gezeigt, dass nach Verletzungen eine größere Menge von Kollagen Typ III vom RPE exprimiert wird (26). Auch in der Kornea wird in Narben eine größere Menge nachgewiesen als im normalen Gewebe (22).

Kollagen Typ IV

Eigenschaften und Aufbau

Kollagen Typ IV gehört in die Gruppe der nicht fibrillären Kollagene. Sechs verschiedene Gene kodieren für sechs verschiedene α -Ketten dieses Typs. Jedes Typ IV Kollagenmolekül besteht aus drei verschiedenen α -Ketten, dadurch ist dieser Kollagentyp ein Heterotrimer (24). Die Moleküle dieses Kollagentyps bestehen aus einem etwa 400 nm langen tripelhelikalen Segment. An seinem C-Terminus befindet sich eine lange globuläre Domäne (NC1) und an

seinem N-Terminus eine sogenannte 7S-Domäne (6). Der tripelhelikale Abschnitt der 6 α -Ketten ist von 20-26 nicht tripelhelikalen Segmenten unterschiedlicher Länge unterbrochen. Sie verleihen der sonst starren Tripelhelix eine Flexibilität, die zum Aufbau des Netzwerks essenziell ist (7). Die NC1 Domäne reguliert die Zusammensetzung des heterotrimeren Kollagenmoleküls. Diese Domäne gewährleistet, dass sich nur bestimmte α -Ketten miteinander verbinden können (6).

Typ IV Kollagen ist eine allgegenwärtige Komponente der Basalmembranen des menschlichen Körpers. Es reguliert die Adhäsion und Migration von Zellen (24). Kollagen Typ IV bildet ein dreidimensionales, netzwerkartiges Gerüst, das den Basalmembranen eine elastische, feste und gleichmäßige Struktur verleiht. In dieses Kollagengerüst werden andere Basalmembrankomponenten, wie z. B. Laminin, Nidogen und Perlekan eingebaut. Die Bildung des makromolekularen Netzwerks erfolgt durch die Zusammenschließung der Moleküle über ihre Enden. Vier Moleküle verbinden sich über ihre 7S-Domänen und zwei Moleküle über ihre NC1 Domäne. Diese Zusammenlagerung, welche durch Disulfidbrückenbindungen stabilisiert wird, zeigt eine hexagonale Struktur (7).

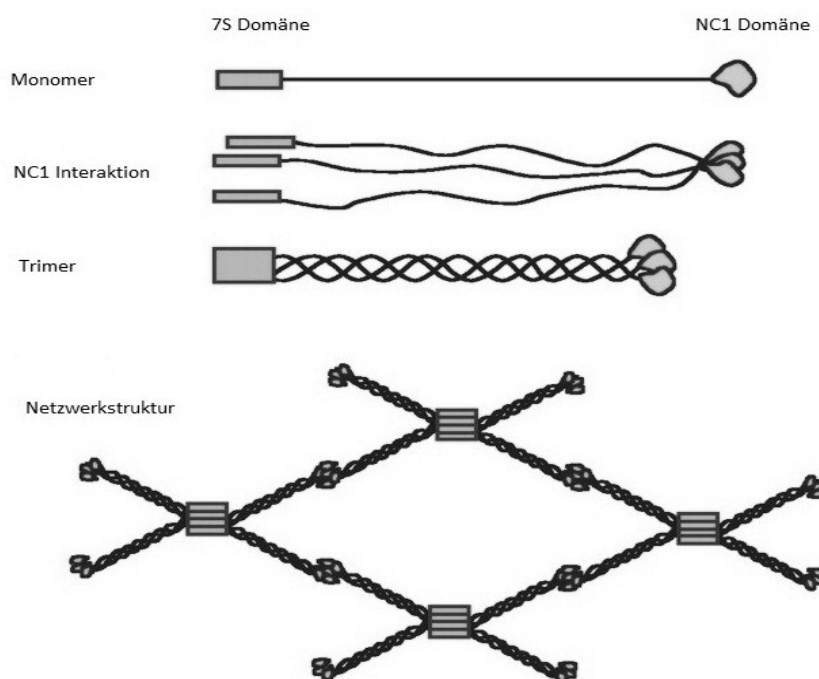


Abbildung 3: Kollagen Typ IV Netzwerk

Vorkommen

Mittels Immunfluoreszenz Histochemie wurde Kollagen Typ IV in den Basalmembranen der Blutgefäße, der Ziliarmuskeln, der Linse und dem kornealen Epithel nachgewiesen. In diesen Geweben ist das Färbemuster bei der Untersuchung geradlinig (43).

In der Iris findet man Kollagen Typ IV in den Basalmembranen der Muskelzellen, der Gefäße und der Nerven (44).

Die Basalmembran der Retina, die innere limitierende Membran, die retinalen Gefäße und die Linsenkapsel sind positiv auf Kollagen Typ IV getestet worden (14).

Im Ziliarkörper findet man mit Hilfe der Immunhistochemie Kollagen Typ IV in den Basalmembranen der einzelnen Muskelzellen, den Endothelzellen der Gefäße, dem Epithel des Ziliarkörpers und in den Nerven (44).

Fitch et al. 1990 zeigten in ihrer Studie, dass die Kollagen Typ IV Färbemuster im Bereich der Descemet Membran nicht geradlinig sondern punktförmig sind. Da sie in der Descemet-Membran selbst Kollagen Typ IV nicht nachweisen konnten, kamen sie zur Überlegung, dass die Epitope für den Nachweis dieses Typs womöglich maskiert waren. Kollagen Typ IV konnten sie hingegen in einem schmalen Gewebeabschnitt zwischen der Membran und dem kornealen Stroma nachweisen (43).

Biochemische Funktionen

Fitch et al. 1990 wissen nicht, welche Aufgabe Kollagen Typ IV in dem schmalen Bereich zwischen Descemet Membran und dem kornealen Stroma hat, weil es nicht wie in anderen Basalmembranen ein durchgehendes Netzwerk bildet. Sie konnten auch in ihrer Studie nicht nachweisen, ob Kollagen Typ IV die Descemet Membran durchdringt und mit dem Endothel kommuniziert. Kollagen Typ IV wird wahrscheinlich in der Verbindung zwischen Stroma, Descemet Membran und Endothel eine wichtige Rolle spielen, aber welche und wie diese Verbindung genau aufgebaut ist, ist nicht bekannt (43).

In der Linsenkapsel ist Kollagen Typ IV der Hauptbestandteil, dieser Typ verleiht der Linse ihre so wichtige Stabilität und Flexibilität (14).

Kollagen IV dient aber nicht nur als Grundgerüst der Basalmembranen. Eine Studie von Roberts JM et al. 1990 bewies, dass Veränderungen in der extrazellulären Matrix Auswirkungen auf das Verhalten von Endothelzellen haben. Typ IV wirkt hemmend auf die Zellproliferation und Migration. Im Gegensatz wirkt Typ I Kollagen stimulierend. In den retinalen Gefä-

ßen sind die Perizyten die Produzenten von Kollagen Typ IV. Die Anzahl der Perizyten ist bei Patienten mit Diabetes mellitus sehr gering, und dadurch sinkt auch der Gehalt an Kollagen Typ IV in den retinalen Gefäßen. Man kann davon ausgehen, dass dieser Faktor auch zur diabetischen Retinopathie beiträgt (45).

Kollagen Typ V und Typ XI

Wegen ihrer starken strukturellen und funktionellen Ähnlichkeit, werden diese zwei Kollagentypen in dem selben Kapitel behandelt (46).

Aufbau und Eigenschaften

Kollagen Typ V gehört in die Gruppe der fibrillären Kollagene und kommt nur in sehr geringen Mengen im menschlichen Körper vor. Exprimiert wird dieser Kollagentyp in zwei verschiedenen Isoformen. Die häufigere Form ist die Zusammensetzung $\alpha 1(V)_2 \alpha 2(V)$. Die in einer geringeren Menge nachweisbare Form ist ein $\alpha 1(V)_3$ Homotrimer (5). An ihrem N-Terminus besitzen beide Formen eine große pepsinsensitive nicht kollagene Domäne (9).

Das fibrilläre Typ XI Kollagen ist ein Heterotrimer und setzt sich aus $\alpha 1(XI)$ $\alpha 2(XI)$ und $\alpha 3(XI)$ zusammen (46).

Kollagen Typ V bildet in verschiedenen Geweben heterotypische Kollagenfibrillen mit den Kollagentypen I und XI (16). Der Kollagen Typ V hat eine stäbchenähnliche Struktur und ist wegen einer Unterbrechung in der tripelhelikalen Region ein sehr flexibles Kollagenmolekül (10).

Die strukturellen und biologischen Eigenschaften von Kollagen Typ V und XI sind die selben, aber sie unterscheiden sich deutlich in ihrer Gewebeaffinität (46).

Vorkommen

Ca. 10 – 20% des Gesamtkollagens im menschlichen Auge sind Kollagen Typ V (47). In der Kornea bildet dieser Typ, zusammen mit Kollagen Typ I, ein für die Transparenz sehr wichtiges heterotypisches Kollagen (48). Im Glaskörper bilden Kollagen Typ V und XI den Kollagen Typ V/XI, welcher zusammen mit dem Kollagen Typ II ein heterotypisches Kollagen

bildet (16). Das heterotypische V/XI Kollagen im Glaskörper besteht aus $\alpha 1$ (XI) $\alpha 2$ (V) und $\alpha 3$ (XI) Ketten und macht 10% des Gesamtkollagens des Glaskörpers aus (46). Auch in der Wand der retinalen Gefäße wurde mittels Immunhistochemie der Typ V/XI nachgewiesen (49).

Biochemische Funktionen

Transparenz und Kontrolle der Fibrillendurchmesser

Es wird angenommen, dass die Transparenz der Kornea durch die einheitlichen kleinen Durchmesser der Fibrillen und durch ihre regelmäßige Anordnung zustande kommt (50). Der Durchmesser dieser Fibrillen ist kleiner als die Wellenlänge des sichtbaren Lichtes, wodurch die Lichtstreuung minimiert wird und dies zur Transparenz führt (5). Der Kollagen Typ V ist durch seine lange tripelhelikale Region und seine globuläre Domäne für die einheitlich kleinen Durchmesser verantwortlich. Ein unkontrolliertes Wachstum von Typ I Kollagen auf der Oberfläche dieser heterotypischen Fibrillen wird durch die Anwesenheit von Kollagen Typ V unterbunden (14). Laborstudien haben bewiesen, dass bei der künstlichen Herstellung von Kollagenfibrillen des Typs I/V der Durchmesser der Fibrillen vom Verhältnis Typ I zu Typ V abhängig ist. Der Durchmesser der Fibrillen ist umso geringer, je mehr Kollagen Typ V im Verhältnis zu Kollagen Typ I anwesend ist. Zusammen mit dem Verhältnis von Kollagen Typ I zu Kollagen Typ V, welches den Durchmesser der Fibrillen reguliert, ist wahrscheinlich die Abstand regulierende Eigenschaft von Kollagen Typ VI für die Transparenz der Kornea verantwortlich (20).

Biochemisch ist der N-Terminus des Kollagens Typ V für den einheitlichen Durchmesser in dieser Fibrille verantwortlich. Linsenmayer et al. 1993 zeigen in ihrem Modell, dass bei dem heterotypischen Kollagen Typ I/V die Kollagenfibrillen des Typs I die Kollagenfibrillen des Typs V umschließen. Der N-Terminus von Kollagen Typ V ragt über die Fibrilloberfläche hinaus und verhindert wahrscheinlich die Anlagerung von weiteren Kollagenfibrillen an der Oberfläche und sorgt so für einen einheitlich kleinen Durchmesser dieser Kollagenfibrillen. (9).

Im Glaskörper besitzen die V/XI Kollagenfibrillen einen einheitlichen Durchmesser. Wegen des heterotypischen Fibrillenaufbaus wird, wie in der Kornea, die Anlagerung weiterer Kollagenmoleküle an die Fibrille verhindert und so das laterale Wachstum der Fibrille unterbunden. (37).

Kollagen Typ VI

Aufbau und Eigenschaften

Kollagen Typ VI ist ein Kollagentyp, der in vielen verschiedenen Bindegeweben gefunden wird. Dieses nicht fibrilläre Kollagen bildet die Gruppe der perlschnurartigen Kollagene (51). Der Kollagen Typ VI bildet ein filamentöses Netzwerk, welches Zellen mit Zellen oder Zellen mit anderen Makromolekülen der extrazellulären Matrix verbindet und ist dadurch ein sehr wichtiges Kollagen in der Aufrechterhaltung von Gewebestrukturen (52).

Es ist ein Heterotrimer, welches aus drei verschiedenen α -Ketten [$\alpha 1(VI)$, $\alpha 2(VI)$, $\alpha 3(VI)$] zusammengesetzt ist. Jede einzelne dieser α -Ketten besteht aus einem kurzen tripelhelikalen Segment von ca. 105 nm und großen globulären Domänen an seinem N-terminalen und C-terminalen Ende. Diese großen globulären Domänen bestehen zu einem Großteil aus von Wilbrand Faktor A Domänen und machen ca. 70% des Gesamtgewichts dieses Kollagenmoleküls aus. Im Unterschied zu den anderen Kollagentypen beginnt die Zusammensetzung der Kollagenmoleküle bei diesem Typ intrazellulär. Beim ersten Schritt bilden zwei Kollagen Typ VI Moleküle ein Dimer. Diese werden von zwei Molekülen gebildet, die sich antiparallel mit einer axialen Verschiebung von 30 nm zusammenfügen, wobei ihre tripelhelikalen Regionen ineinander verwunden sind. Beim zweiten Schritt lagern sich die Dimere seitlich aneinander an und bilden Tetramere, welche dann von der Zelle abgegeben werden. In der extrazellulären Matrix verbinden sich die Tetramere zu Kollagenfibrillen, wobei sich das C-terminale Ende eines Tetramers mit dem N-terminalen Ende eines anderen Tetramers verbindet. Diese Zusammenlagerung zeigt im Elektronenmikroskop eine perlenkettenähnliche Struktur und eine Bänderung mit einer Periodizität von 105 nm. Die Fibrillen sind sehr flexibel und bilden große Netzwerke aus (51-53).

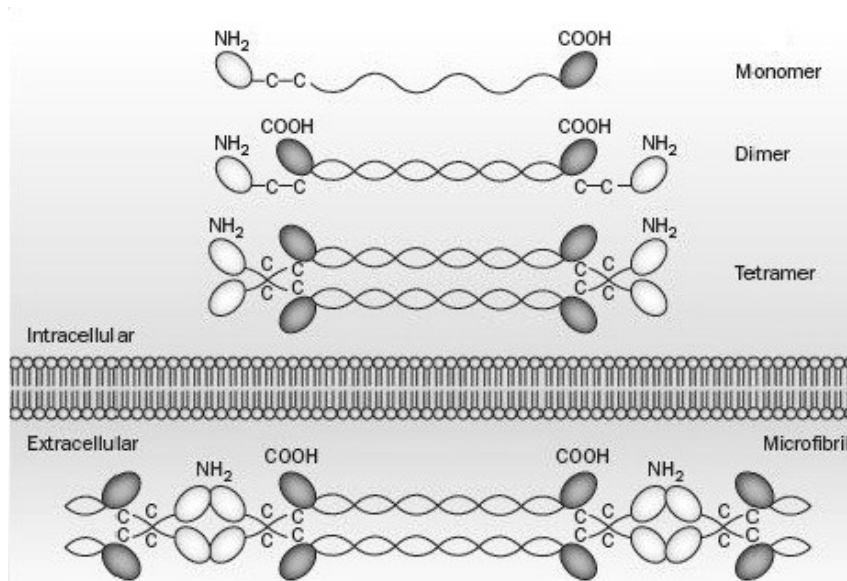


Abbildung 4: Kollagen VI Fibrillenbildung

Kollagen Typ VI kann mit verschiedenen Makromolekülen der extrazellulären Matrix Verbindungen eingehen. Diese wären z. B.: Hyaluronat, Dekorin, NG-2, von Willebrand Faktor, Keratansulfat, Dermatansulfat und auch einige andere Kollagentypen. Man kann davon ausgehen, dass Kollagen Typ VI mit der Verbindung zu diesen Makromolekülen einen Beitrag zur strukturellen Stabilität in verschiedenen Geweben leistet. Kuo et al. 1995 nehmen aber an, dass Kollagen VI keiner mechanischen Beanspruchung standhält, weil die Fibrillen keine kovalenten Bindungen enthalten (51).

Vorkommen

Im menschlichen Auge findet man den Kollagen Typ VI in folgenden Strukturen:

- Kornea
- Sklera
- Iris
- Ziliarkörper
- Glaskörper
- Retina
- Aderhaut

Kollagen VI ist eines der wichtigsten Kollagene der Kornea. Im kornealen Stroma befindet es sich in der extrazellulären Matrix, die die fibrillären Kollagene (Typ I und V) umgibt (17).

Rittig et al. 1990 zeigten in ihrer Studie das Vorkommen von Kollagen Typ VI in der menschlichen Iris. Sie fanden mittels Immunhistochemie dieses Kollagen in dem Gewebe, welches den Dilator-Muskel und den Sphinkter-Muskel umgibt. Dadurch kann man davon ausgehen, dass dieses Kollagen den Muskel mit dem Irisstroma verbindet. Sie zeigten auch, dass es den Dilator-Muskel mit Teilen des Ziliarmuskels verbindet und im Stroma der Iris die Gefäße umgibt (44).

Im Ziliarkörper kommt Kollagen Typ VI in den nicht fenestrierten Kapillaren und in der Basalmembran der glatten Muskulatur vor (44). In den Gefäßen der Retina wie auch in der Aderhaut, der Sklera und dem Glaskörper wurde dieser Typ ebenso gefunden (32).

Biochemische Funktion

Die Hauptaufgabe dieses Kollagentyps ist es, Zellen mit anderen Komponenten der extrazellulären Matrix zu verbinden (32).

In der Aderhaut, speziell in der Basalmembran der Aderhaut, bildet es so ein Netzwerk aus, welches der Verankerung der Basalmembran an die Endothelzellen dient. Man weiß auch, dass es mit dem Kollagen Typ I interagiert, welches reichlich in der Basalmembran der äußeren kollagenen Schicht der Bruch-Membran und in der Aderhautmatrix vorkommt. Es interagiert außerdem noch in der Sklera und der Kornea mit den Typen I, III, und V und in der Bowman-Schicht mit dem Typ IV (23). Aufgrund der Studien von Ponsioen et al. nimmt man an, dass Typ VI, welcher die komplette ILM durchzieht und auch in der Rinde des Glaskörpers vorhanden ist, für deren Verbindung miteinander verantwortlich ist (32). In der Kornea bildet dieser Typ ein Netzwerk aus feinen Fäden (54), welcher im Stroma mit Proteoglykanen interagiert und stabilisiert dabei die genaue Anordnung der fibrillären Kollagene (17). Die genaue Anordnung und die regelmäßigen Abstände der heterotypischen Kollagenfibrillen, welche von Kollagen Typ I und V gebildet werden, sind wie schon vorhin erwähnt, mitverantwortlich für die Transparenz der Kornea (20).

Kielty et al. 1992 fanden in ihrer Studie heraus, dass Kollagen Typ VI eine starke Verbindung mit Hyaluronat eingeht (55). Diese Tatsache ist interessant, wenn man bedenkt, dass der Glaskörper zu einem Großteil aus Hyaluronat besteht (32). Es konnte auch gezeigt werden, dass sich dieser Typ mit Kollagen Typ II verbinden kann. Diese Eigenschaft, die Affinität zu Hyaluronat und zu Kollagen Typ II, kann zur strukturellen Stabilität des Glaskörpers beitra-

gen, indem es die heterotypischen Kollagenfibrillen des Glaskörpers untereinander oder mit Hyaluronat verbindet (39). Da dieser Typ Gewebekomponenten miteinander verbindet, ist es auch möglich, dass Kollagen Typ VI eine wichtige Rolle in der Verbindung zwischen Glaskörper und Retina spielt (32).

Im Ziliarkörper verankert Kollagen Typ VI die Kapillaren der Ziliarkörperfortsätze, ohne den Wasserlauf und den Transport der gelösten Nährstoffe durch die fenestrierten Kapillaren zu behindern und verbindet die glatte Muskulatur mit dem umliegenden Gewebe (14, 44, 56).

In der Sklera verbindet Kollagen Typ VI die heterotypischen Kollagenfibrillen, bestehend aus den Typen I, III und V, miteinander (13).

Kollagen Typ VII

Aufbau und Eigenschaften

Der Kollagen Typ VII gehört in die Gruppe der nicht fibrillären Kollagene. Es ist ein Homotrimer bestehend aus einer 426 nm langen tripelhelikalen Domäne, welche an ihrem N-Terminus eine kleine nicht helikale Domäne (NC2) und an ihrem C-terminalen Ende eine große nicht kollagene Domäne (NC1) besitzt. Lunsum et al. 1986 zeigten in einer Studie, dass das C-terminale Ende von Kollagen Typ VII sehr komplex aufgebaut ist. Dieses besteht aus drei Armen, welche von einer zentralen Domäne entspringen (57). Kollagen VII Moleküle sind Dimere. Monomere dieses Typs lagern sich antiparallel zu Kollagen VII Dimeren zusammen. Ihre N-terminalen Enden überlappen sich mit einer Länge von 60 nm und stabilisieren sich dabei durch Disulfidbrückenbindungen. Das Kollagen VII Dimer hat eine Länge von 785 nm, ist zentrumsymmetrisch, und die großen NC-1 Domänen befinden sich an den beiden Enden (58-60). Es ist ein sehr flexibles Kollagenmolekül. Diese Flexibilität besteht ungefähr in der Mitte der tripelhelikalen Region, wo das Molekül eine pepsinsensitive scharnierartige Unterbrechung aufweist, welche für die Flexibilität verantwortlich ist. Mehrere Kollagen Typ VII Moleküle bilden zusammen die sogenannten Ankerfibrillen des Adhäsionskomplexes (58, 59).

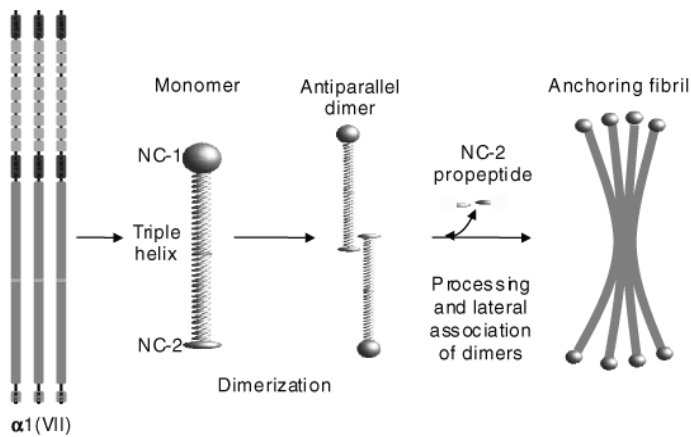


Abbildung 5: Ankerfibrillenbildung

Vorkommen von Kollagen VII im menschlichen Auge

Retina, Glaskörper

Dieser Kollagentyp ist in allen Schichten der Retina vorhanden und zeigt ein punktförmiges und teilweise globuläres Färbemuster. Da es auch vermehrt im vitreoretinalen Zwischenraum nachgewiesen wurde (zusammen mit Kollagen Typ VI, VII und XVIII), könnte Kollagen Typ VII auch eine wichtige Komponente bei der Verbindung von Glaskörper und Retina sein (32).

Kornea

Der Zusammenhalt des kornealen Epithels wird durch sehr spezielle Strukturen bedingt. Der Basalmembran-Komplex verbindet das Epithel mit der Bowman-Schichte. Marshall et al. 1993 zeigen in ihrer Studie, dass Kollagen Typ VII die Hauptkomponente in diesen Verbindungsplatten ist (14).

In der Studie von Sakai et al. 1986 wurde es in der Basalmembran des Endothels der Kornea nachgewiesen aber nicht in der Descemet-Membran (61).

Aufgaben von Kollagen Typ VII

Kollagen Typ VII bildet die Ankerfibrillen des Adhäsionskomplexes (62). Diese haben eine Länge von ca. 800 nm, stabilisieren die Verbindungen von Basalmembranen mit der sich un-

ter ihr befindenden extrazellulären Matrix und bilden ein Netzwerk aus, welches viele Matrixkomponenten in sich einschließt (57).

Keene et al. 1987 zeigten in ihrer Studie, dass sich das C-terminale Ende der Kollagen Typ VII Fibrillen sowohl in der Basalmembran als auch in der gegenüberliegenden Ankerplatte befindet. Sie kamen als erste zum Schluss, dass die Ankerfibrillen die Ankerplatten mit der Lamina densa verbinden. Diese Ankerplatten bestehen aus Kollagen IV und den C-terminalen Enden von Kollagen Typ VII (62).

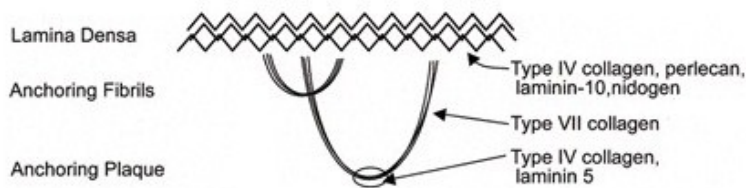


Abbildung 6: Ankerkomplex

Jetzt weiß man, dass sich die NC1 Domäne der einen Molekülseite in der Lamina densa verankert, die tripelhelikale Region des Moleküls ragt senkrecht in die Matrix und die zweite NC1 Domäne inseriert in die Ankerplatte auf der gegenüberliegenden Seite. Aber die Ankerfibrillen können auch in den Ankerplatten entspringen und in einer anderen Ankerplatte enden oder auch in der Lamina densa entspringen und auch wieder in der Lamina densa enden (58, 59). Die NC1 Domäne bindet in der Basalmembran an Kollagen Typ IV. Burgeson et al. 1990 fanden heraus, dass sich diese zwei Kollagentypen mit ihren nicht helikalen NC1 Domänen miteinander verbinden (59).

Durch das Vorkommen in der Retina und dem Glaskörper ist es wahrscheinlich, dass dieser Typ zusammen mit den Typen VI und XVIII eine wichtige Rolle in der Verbindung dieser zwei Strukturen spielt (32).

Kollagen VIII

Aufbau und Eigenschaften

Der Kollagen Typ VIII ist ein nicht fibrilläres Kollagen und gehört in die Gruppe der netzwerkbildenden Kollagene. Dieses Kollagen wird als Heterotrimer und Homotrimer exprimiert. Das Heterotrimer setzt sich aus $\alpha 1(\text{VIII})_2 \alpha 2(\text{VIII})$ zusammen (63). Die $\alpha 1$ und die $\alpha 2$ Kette von Kollagen Typ VIII sind sehr ähnlich der $\alpha 1$ Kette von Kollagen Typ X (64). Das Molekül hat eine Länge von ca. 132 nm und besitzt eine kurze nicht kollagene Domäne an seinem N-Terminus (NC2) und eine längere nicht kollagene Domäne an seinem C-Terminus (NC1) (65). Die einzelnen Kollagenmoleküle dieses Typs bilden Trimere, welche durch nicht kovalente Bindungen zwischen ihren NC1 Domänen verbunden sind (65).

Ursprünglich wurde es endotheliales Kollagen genannt, weil es 1980 das erste Mal in Endothelzellen der Kornea von Hasen nachgewiesen wurde (66).

Vorkommen

In mehreren Studien wurde mittels Immunhistochemie das Vorkommen von Kollagen Typ VIII im menschlichen Auge gezeigt. Kollagen Typ VIII konnte in der Descemet-Membran, der Sklera, dem Übergang von Sklera und Kornea, der Bruch-Membran der Aderhaut, dem Aderhautstroma und in der Intima der retinalen Zentralarterie nachgewiesen werden (67, 68).

In der retinalen Zentralarterie glich die Anfärbung mit dem Antikörper gegen Kollagen Typ VIII der Anfärbung mit dem Antikörper gegen Kollagen Typ IV. In ihrer Studie verglichen Tamura et al. 1991 auch das Vorkommen von Kollagen Typ VIII in der Embryonalzeit mit dem Vorkommen im erwachsenen Auge, konnten aber keine großen Unterschiede feststellen (68).

Biochemische Funktionen

Schon früh wurde Kollagen Typ VIII in mehreren Studien in verschiedenen Gewebestrukturen des menschlichen Auges nachgewiesen. Rückschlüsse über die Aufgaben, die dieser Kollagentyp im Auge hat, konnten aber nicht gezogen werden (67, 68).

In einer Kultur formt sich der Kollagen Typ VIII zu einer hexagonalen Struktur, welche man in vivo in der Kornea findet. Das von den Endothelzellen der Kornea synthetisierte Kollagen Typ VIII bildet in der Descemet-Membran ein hexagonales Gitter. Das Muster bilden Knoten, die von stäbchenähnlichen Strukturen miteinander verbunden werden und so die typische Struktur der Descemet-Membran im Elektronenmikroskop zeigen (66, 69).

Die Funktion dieses Kollagenmoleküls ist noch immer nicht ganz geklärt. Durch seine spezielle Anordnung in der Descemet-Membran geht man davon aus, dass es vor allem Druckbelastungen standhalten muss, wobei die offene poröse Struktur nicht beeinträchtigt werden darf, und das Netzwerk welches es bildet, erfüllt genau diese Ansprüche (65, 69).

Die Überlegung ist auch, dass dieser Typ Funktionen wie die FACIT Kollagene erfüllt, indem er andere Kollagene und Matrixkomponenten miteinander verbindet. Unklar ist aber noch, wie Kollagen Typ VIII mit z. B. Kollagen Typ IV und anderen Komponenten der Basalmembran interagiert (65).

Das Vorkommen von Kollagen Typ VIII in den Gefäßen des Auges wurde nachgewiesen, nur deren Funktion konnte in diesen Studien nicht beschrieben werden (68). In einer allgemeinen Studie über Blutgefäße schrieben Plenz et al. 2003, dass dieser Kollagentyp wichtig in der Aufrechterhaltung der Struktur der Gefäßwände ist (65). Ich vermute, man kann davon ausgehen, dass der Kollagen Typ VIII in den Gefäßen des Auges die gleiche Funktion hat.

Kollagen Typ IX

Eigenschaften und Aufbau

Der Kollagen Typ IX ist ein Mitglied der FACIT-Kollagene. Er ist ein Heterotrimer, bestehend aus drei genetisch verschiedenen α -Ketten, die über Disulfidbrückenbildungen miteinander verbunden sind. Jede dieser α -Ketten besitzt drei kollagene Domänen (COL1-3) und vier nicht kollagene Domänen (NC1-4). Der Kollagen Typ IX weist in seiner tripelhelikalen Struktur zwei Unterbrechungen auf, welche wie ein Scharnier fungieren (70, 71). Das Scharnier, die NC3 Domäne des Moleküls, ermöglicht der COL3 und der NC4 Domäne der α 2-Kette sich in den perifibrillären Raum zu strecken, in welchem es sich mit anderen Matrixkomponenten verbinden kann (37).

Vorkommen

Kollagen Typ IX kann in folgenden Geweben des Auges nachgewiesen werden:

- Glaskörper
- Kornea
- Ziliarkörper

Im Auge kommt er bei der Entwicklung im primären kornealen Stroma und beim Erwachsenen im Glaskörper vor (16). Kollagen Typ IX findet man an der Oberfläche von Fibrillen, die aus Kollagen Typ II bestehen. In dieser Art und Weise kommt er auch im Glaskörper vor (32).

Ab dem 13. Tag der Augenentwicklung beim Huhn kann man die Expression von Kollagen Typ IX mRNA im Ziliarkörper nachweisen. Bei adulten Mäusen wird Kollagen Typ IX im nichtpigmentierten Epithel des Ziliarkörpers exprimiert. Bishop et al. 2002, meinen, dass der Kollagen Typ IX im Glaskörper des menschlichen Auges vom Epithel des Ziliarkörpers produziert wird (29).

Biochemische Funktionen

Im primären kornealen Stroma kommt das Molekül in zwei Isoformen vor. Diese unterscheiden sich in ihren Längen und bilden eine Art Brücke, die Fibrillen und Matrixkomponenten miteinander verbindet. Die NC3 Domäne beinhaltet auch eine Chondroitinsulfat Seitenkette, welche die Interaktion mit Matrixkomponenten ermöglicht (16).

Elektronenmikroskopische Bilder vom Glaskörper zeigen, dass die Chondroitinsulfat Seitenketten von der Oberfläche der Kollagenfibrillen abstehen und diese wie einen Mantel umgeben. Dadurch werden Interaktionen anderer Matrixkomponenten mit den inneren Strukturen der Fibrille verhindert, und es ist auch möglich, dass dieser Mantel die Anlagerung von weiteren Kollagenmolekülen hindert und so das Wachstum der Kollagenfibrille beschränkt (72).

Kollagen Typ X

Der Kollagen Typ X gehört zur Familie der netzwerkbildenden Kollagene. Er ist ein Homotrimer mit einer kurzen zentralen tripelhelikalen Domäne. (70).

Kollagen Typ X Moleküle bilden wie die Moleküle von Kollagen Typ VIII ein hexagonales Netzwerk aus (63). Über ein Vorkommen im menschlichen Auge liegt keine Literatur vor.

Kollagen Typ XI

Typ XI Kollagen ist ein Heterotrimer, welches von 3 verschiedenen α -Ketten, $\alpha 1(XI) - \alpha 2(XI) - \alpha 3(XI)$, gebildet wird. Dieser Typ bildet mit dem Kollagen Typ V einen eigenen Typ, den Kollagen Typ V/XI. Im menschlichen Auge wird dieser Typ im Glaskörper gefunden (5).

Dieser Kollagentyp, wird im Kapitel *Kollagen Typ V* mitbesprochen.

Kollagen Typ XII

Aufbau und Eigenschaften

Kollagen Typ XII ist in die Gruppe der FACIT-Kollagene einzuordnen. Er bildet ein Homotrimer, $\alpha 1(XII)_3$, welches aus zwei kollagenen und drei nicht kollagenen Domänen besteht. An seinem N-Terminus hat dieses Kollagen eine große nicht kollagene Domäne (NC3), welche mehrere kleine Domänen besitzt, die an fibrilläre Kollagene, Heparin und Dermatansulfat binden können (73).

Dieses Kollagen wird in zwei verschiedenen Isoformen exprimiert, welche sich in ihrer Länge voneinander unterscheiden. Bei der längeren Form ist die NC3-Domäne wesentlich größer als bei der kürzeren und dadurch kommt der Längenunterschied zustande (74). Durch mehrere Studienergebnisse ist davon auszugehen, dass die längere Form eine wichtige Aufgabe in der Embryonalentwicklung hat. In der adulten menschlichen Kornea kommt zum Großteil die lange Form dieses Kollagens vor (75) und geht im Stroma eine Verbindung mit den heterotypischen Kollagenfibrillen ein (76).

Vorkommen

- Kornea
- Limbus (Übergang von Kornea zu Sklera)

Die Kornea besitzt durch ihren strukturellen Aufbau mehrere morphologische Übergangszonen.

- Basalmembran – Bowman-Schichte
- Bowman-Schichte – korneales Stroma
- korneales Stroma – Descemet-Membran

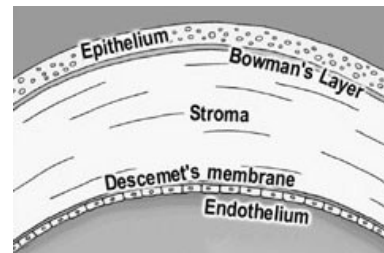


Abbildung 7: Kornea

In all diesen Übergangszonen kann man Kollagen Typ XII (77), welches von den kornealen Epithelzellen produziert wird, nachweisen (73). Auch der Limbus weist einen sehr hohen Anteil an Kollagen Typ XII auf (78).

Biochemische Funktionen

Die Aufgaben von Kollagen Typ XII in der Kornea sind nicht genau geklärt. Im Elektronenmikroskop wurde gezeigt, dass der N-Terminus dieses Kollagens eine Verbindung mit den Epithelzellen eingeht. Dadurch wird vermutet, dass Kollagen Typ XII das korneale Oberflächenepithel mit der darunterliegenden Matrix verbindet und dabei das Epithel stabilisiert. Da Kollagen Typ XII Bindungsstellen für fibrilläre Kollagene besitzt, glaubt man, dass es im kornealen Stroma an die heterotypischen Kollagenfibrillen bindet und bei deren genauer Anordnung beteiligt ist (73). Zu dieser Überlegung kommt man, weil Kollagen Typ XII in seiner Struktur dem Kollagen Typ IX sehr ähnlich ist. Kollagen Typ IX verbindet Kollagen Typ II im Knorpel mit der sich umgebenden Matrix und deshalb wird angenommen, dass der Typ XII im kornealen Stroma auch diese Funktion hat (78).

In der Übergangszone zwischen der Kornea und der Sklera, dem sogenannten Limbus, hat Kollagen Typ XII strukturunterstützende Eigenschaften. Denn die Kornea und die Sklera weisen jeweils eine unterschiedliche Krümmung auf. Es ist wahrscheinlich, dass Kollagen Typ XII die fibrillären Kollagene, welche direkt von der Kornea in die Sklera übergehen, stabili-

sieren, damit die zwei unterschiedlichen Krümmungen dieser Strukturen aufrecht erhalten werden können (78).

Wie schon weiter oben angesprochen, hat Kollagen Typ XII eine wichtige Bedeutung bei der embryonalen Entwicklung. Es wurde gezeigt, dass es eine wichtige Rolle in der Verdichtung der Gewebe bei der Entwicklung dieser spielt (76).

Kollagen Typ XIII

Aufbau und Eigenschaften

Kollagen XIII ist ein nicht fibrilläres Kollagen und gehört zu der Gruppe der transmembranen Kollagene. Vom Aufbau her ist es ein Homotrimer. Die $\alpha 1$ -Kette von Kollagen Typ XIII wird von kurzen N- und C-terminalen nicht kollagenen Domänen flankiert. Diese werden NC1 und NC4 genannt. Die drei tripelhelikalen Domänen (COL1-3) werden von den nicht kollagenen Domänen NC2 und NC3 unterbrochen. Dieses Kollagen hat ein kurzes intrazelluläres Segment, einen transmembranen Abschnitt und eine extrazelluläre Domäne, an der sich drei tripelhelikale Domänen befinden. Die kurze zytosolische Domäne und die transmembrane Domäne machen ca. die Hälfte der NC1 Domäne aus und der Rest dieses Kollagenmoleküls ist ihre extrazelluläre Domäne. Diese Domäne ist ein flexibles tripelhelikales Stäbchen und besitzt die NC2 und NC3 Domänen (79, 80).

Vorkommen

- Retina
- Kornea

Kollagen XIII findet man im Auge in der Ganglienzellschicht der Retina und in den Epithelzellen der Kornea (81).

Biochemische Funktionen

Welche Funktion Kollagen XIII im Auge erfüllt, ist nicht bekannt. Studien lassen vermuten, dass Kollagen XIII für Zell-Zell Kontakte und Zell-Matrix Kontakte verantwortlich ist. Es ist auch wahrscheinlich, dass es in Prozesse wie Zelladhäsion, Proliferation und Migration eingreift. In vitro Studien haben gezeigt, dass die Ektodomäne von Kollagen XIII mit verschiedenen Komponenten der extrazellulären Matrix und mit Komponenten von Basalmembranen interagiert. Diese Komponenten sind Vitronektin, Fibronektin, Nidogen-2, Heparin, Perlekan und Typ VI Kollagen (81). Eine immunhistochemische Studie zeigt Kollagen XIII im kornealen Epithel und in den Keratozyten. Daraus schließen die Autoren, dass Kollagen XIII wahrscheinlich bei der Verankerung der kornealen Epithelzellen mit der darunterliegenden Basalmembran eine Rolle spielt (81).

Mittels Immunfluoreszenz wurde Kollagen Typ XIII in der Retina nachgewiesen. Stark angefärbt waren das RPE, die Ganglienzellschicht, die äußere limitierende Membran, die Photorezeptorenschicht und die äußere plexiforme Schicht. Diese Schichten haben alle gemeinsam, dass in ihnen sehr viele Zell-Zell Kontakte bestehen. Durch diese Charakteristik gehen Sandberg-Lall M. et al. 2000 in ihrer Studie davon aus, dass Kollagen Typ XIII sehr wichtig für Zell-Zell Kontakte ist (80).

Kollagen Typ XIV

Aufbau und Eigenschaften

Kollagen Typ XIV ist ein Homotrimer und gehört zur Gruppe der FACIT Kollagene. Strukturell steht es in enger Verwandtschaft mit dem Kollagen Typ XII. Es ist aus zwei kleinen kollagenen Domänen (COL1 und COL2) und drei nicht kollagenen Domänen (NC1, NC2 und NC3) aufgebaut. Die NC3 Domäne ist wie bei dem Kollagen Typ XII eine relativ große globuläre Domäne (82). Kollagen Typ XIV kommt in verschiedenen Isoformen vor, welche sich in der Struktur ihrer NC1 und NC3 Domänen unterscheiden (83). Dieser Typ wird meistens in Geweben nachgewiesen, die mechanischen Beanspruchungen standhalten müssen (84).

Vorkommen

Kornea

Wie Kollagen Typ XII kommt auch dieses Kollagen in der menschlichen Kornea vor. Die sich an ihrem C-terminalen Ende befindenden Domänen (NC1 und COL1) verbinden sich in der sich entwickelnden Kornea mit der Oberfläche des Kollagen Typs I. Die große globuläre NC3 Domäne an ihrem N-terminalen Ende bindet an andere Matrixkomponenten (83).

Biochemische Funktion

Diesem Typ wird eine wichtige Funktion bei der Regulation des Fibrillenwachstums während der Embryonalzeit im kornealen Stroma zugeschrieben (84). Während dieser Zeit besitzt das korneale Stroma einen hohen Gehalt an Kollagen Typ XIV, welcher in der erwachsenen Kornea nicht mehr nachweisbar ist. Im Kindesalter nimmt die Expression von Kollagen Typ XIV im kornealen Stroma ab. Man geht davon aus, dass dieses Kollagen das lineare Wachstum der Kollagenfibrillen reguliert, denn es wurde bei Studien an Sehnen nachgewiesen, dass, wenn kein Kollagen Typ XIV vorhanden ist, ein laterales Wachstum der Fibrillen auftritt und kein lineares (83). Bei der Entwicklung der Kornea ist es auch für die Verdichtung des kornealen Stromas verantwortlich (84).

Da Kollagen Typ XIV strukturell eng verwandt mit Kollagen Typ XII ist, kommt man zur Überlegung, dass der Kollagen Typ XII den Kollagen Typen XIV im adulten Gewebe ersetzt (84).

Kollagen Typ XV

Aufbau und Eigenschaften

Er ist ein nicht fibrilläres Kollagen und bildet mit dem Kollagen Typ XVIII die Gruppe der Multiplexine. Diese sind Kollagene, welche eine tripelhelikale Domäne besitzen, die von mehreren nicht kollagenen Domänen unterbrochen wird (85).

Kollagen Typ XV besteht aus drei identen α -Ketten, welche über Disulfidbrückenbindungen miteinander verbunden sind und ist somit ein Homotrimer (86). An seinen beiden Enden besitzt es jeweils große nicht kollagene Domänen. Strukturell hat es eine sehr starke Ähnlichkeit mit Kollagen Typ XVIII ist aber etwas kürzer als sein naher Verwandter. Eine weitere gemeinsame Eigenschaft mit diesem Typ ist ihre C-terminale Domäne (87), welche dem Endostatin des Kollagen Typs XVIII sehr ähnlich ist. Diese Domäne besitzt die selben biologischen Eigenschaften wie Endostatin (85) und wird Restin genannt (87, 88). Dieses Restin hat wie Endostatin eine hemmende Wirkung auf die Angiogenese (88). Durch seine Unterbrechungen in der Tripelhelix ist Kollagen XV ein sehr flexibles Molekül (89).

Vorkommen

Es ist ein Kollagentyp der sehr selten im menschlichen Körper vorkommt und das Wissen über ihn ist sehr gering (89).

Kollagen Typ XV kann man in der glatten Muskulatur von kleinen Venen, Venolen und in der Basalmembranzone von Kapillaren nachweisen (88). Die Basalmembranzone ist jener Bereich, der die Basalmembran umgibt. In diesem Bereich befinden sich auch die Matrixkomponenten, die für die Verankerung der Basalmembran verantwortlich sind (86).

Im Auge der Maus kann man diesen Typ während der embryonalen Entwicklung im vorderen Teil der Kornea nachweisen. Im erwachsenen Auge kann man diesen Typ in der gesamten Kornea nachweisen, aber in einem geringeren Anteil als in der sich entwickelnden Kornea (90).

Biologische Aufgabe

Die hemmende Wirkung der Restin-Domäne auf die Angiogenese spielt wahrscheinlich bei der Avaskularität der Kornea eine Rolle. Das Restin verhindert in der Embryonalzeit das Entstehen von Blutgefäßen in der Kornea.

Aber nicht nur in der Embryonalzeit kann man einen höheren Gehalt an Kollagen Typ XV nachweisen. Zum Beispiel nach Verletzungen oder Operationen findet man während der Wundheilung höhere Konzentrationen von Kollagen Typ XV. Dabei geht man davon aus, dass dieser Typ die Neovaskularisierung im Wundgewebe verhindert (90).

Dieser Kollagentyp hat auch eine Bedeutung bei der Verbindung und Stabilisierung von Strukturen. In der Basalmembran verbindet er verschiedene Fibrillen anderer Kollagentypen miteinander. Die Brücken, die sich dabei zwischen den Fibrillen bilden, haben unterschiedliche Spannweiten. Aufgrund der unterschiedlichen Spannweiten und der starken Flexibilität dieses Moleküls glaubt man, dass es die Belastbarkeit der Basalmembranen gegen Zug- und Druckkräfte verbessern kann (89). Amenta et al. 2005 zeigten in ihrer Studie, dass dieses Kollagen ein wichtiger Bestandteil des kollagenen Netzwerkes ist, das sich in der Umgebung von Basalmembranen befindet (91).

Kollagen Typ XVI

Kollagen Typ XVI ist ein Homotrimer und gehört in die Gruppe der FACIT Kollagene. Es besteht aus 10 kollagenen Domänen, welche von 11 nicht kollagenen Segmenten unterteilt sind. Im Elektronenmikroskop hat es eine stabförmige Struktur mit einer großen N-terminalen Domäne. Durch seine vielen Unterbrechungen kann man davon ausgehen, dass dieses Kollagenmolekül eine hohe Flexibilität besitzt (92).

Aufgaben und Funktionen

Dieser Typ besitzt für das Adhäsionsmolekül Integrin mehrere Bindungsstellen (93), und durch die Zugehörigkeit zu den FACIT Kollagenen ist die Aufgabe dieses Typs wahrscheinlich die Interaktion zwischen fibrillären Kollagenen und der sie umgebenden extrazellulären Matrixkomponenten (94).

Vorkommen

Wenn man diesen Typ in einem Gewebe nachweisen kann, dann nur in sehr geringen Mengen. Lai Ch. und Chu ML. 1996 zeigen in ihrer Studie mittels Immunfluoreszenz das Vorkommen von Kollagen XVI in den Muskelzellen des Ziliarmuskels (94). Es ist davon auszugehen, dass Kollagen Typ XVI in mehreren Zell-Gewebe Verbänden eine Rolle spielt (93). Aber bis zum jetzigen Zeitpunkt konnten noch keine näheren Angaben über das Vorkommen und die Funktion dieses Typs im Augengewebe gemacht werden.

Kollagen Typ XVII

Aufbau und Eigenschaften

Kollagen XVII ist das am besten erforschte kollagene transmembrane Protein. Es ist ein Homotrimer bestehend aus drei $\alpha 1(\text{XVII})$ -Ketten. Aufgebaut ist dieses transmembrane Kollagen aus einer intrazellulären Domäne (N-Terminus), einer transmembranen Domäne und einer stabähnlichen extrazellulären Domäne (C-Terminus). Die extrazelluläre Struktur dieses Moleküls besitzt 15 kollagene Sequenzen und 16 nicht kollagene Sequenzen. Durch diese vielen Unterbrechungen in der tripelhelikalen Struktur ist die extrazelluläre Domäne sehr flexibel (95).

Es ist das 180-kDa Bullöses Pemphigoid Antigen in der Haut. Die 180 stehen für das Molekulargewicht dieses Proteins. Als ein Teil der Hemidesmosomen ist es ein Bestandteil des Zell-Matrix Adhäsionskomplexes. Kollagen Typ XVII Moleküle verknüpfen Epithelzellen mit der darunterliegenden Basalmembran (96). Das N-terminale Ende dieses Moleküls befindet sich in der Hemidesmosomenplatte, und der extrazelluläre Teil dieses Moleküls liegt in der Region der Ankerfibrillen in der Basalmembranzone (8). Dieser Kollagentyp ist in der Lage, Zellen zu verankern sowie Zell-Matrix Verknüpfungen zwischen Epithelzellen und der sie umgebenden extrazellulären Matrixkomponenten herzustellen (97). Aufgrund seiner Struktur und der Lage in den Hemidesmosomen ist es die Hauptverankerungsfibrille, welche die intrazellulären und extrazellulären Hemidesmosomenproteine miteinander verbindet (95).

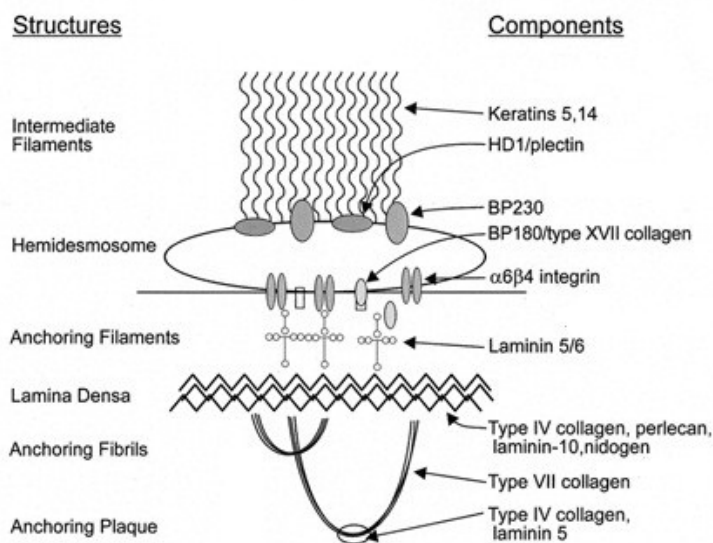


Abbildung 8: Verankerungskomplex

Vorkommen

Kollagen Typ XVII wurde mittels Immunhistochemie in der Retina nachgewiesen. Durch die Fundorte dieses Kollagens geht man davon aus, dass Müller Zellen und Photorezeptoren die Produzenten dieses Proteins sind, denn in der Retina findet man dieses Kollagen in den Photorezeptoren, der äußeren plexiformen Schicht, der inneren plexiformen Schicht, der Nervenfaserschicht und dem Stratum nucleare internum. Auch während der embryonalen Entwicklung kann Kollagen Typ XVII in der menschlichen Kornea nachgewiesen werden (97).

Biochemische Funktionen

Kollagen Typ XVII wurde zusammen mit BPAG1, einer anderen Komponente der Hemidesmosomen, in den terminalen Bereichen der Photorezeptoren nachgewiesen. Claudepierre et al. 2005 gehen in ihrer Studie davon aus, dass Kollagen XVII sich im Zytoplasma der Photorezeptoren mit BPAG1 verbindet und dadurch die Photorezeptoren mit dem Laminin in der extrazellulären Matrix verankert (98).

Kollagen XVII und BPAG1 befinden sich auch im äußeren Segment der Photorezeptoren, wo sie wahrscheinlich die Photorezeptoren mit dem retinalen Pigmentepithel verbinden (98).

Diesem Kollagenmolekül wird auch eine Bedeutung in der Wundheilung zugeschrieben. Es ist bei der epithelialen Migration wichtig, welche nach Verletzungen auftritt. Dieser Vorgang geschieht auch bei der normalen Reepithelisierung, sprich Zellerneuerung, der Kornea (97).

Kollagen XVIII

Aufbau und Eigenschaften

Dieser Typ gehört zu der Familie der nicht fibrillären Kollagene. Es ist ein Heparansulfat-Proteoglykan und besitzt 10 kollagene Domänen, welche durch 11 nicht kollagene (NC) Domänen unterbrochen werden (99). Kollagen Typ XVIII ist ein Bestandteil von fast allen endothelialen und epithelialen Basalmembranen (100).

Gemeinsam mit Kollagen Typ XV gehört Kollagen Typ XVIII in eine neue Kollagen-Untergruppe, den sogenannten Multiplexinen. Das Interesse der Forscher erweckte Kollagen

XVIII, als das 18kDa Anti-Angiogenese-Peptid mit tumorsupressor Aktivität, namentlich bekannt als Endostatin, als C-terminale Domäne von Kollagen XVIII beschrieben wurde (101).

Vorkommen von Kollagen Typ XVIII im menschlichen Auge:

Kornea

- Korneaepithel
- Descemet-Membran
- Oberfläche der Endothelzellen

Iris, Ziliarkörper und Linse

- vordere Grenzschicht der Iris
- hinteres Iris-Epithel
- M. dilatator und M. sphincter pupillae
- Iris-Stroma
- alle Basalmembranen der vaskulären Endothelzellen
- Basalmembran des pigmentierten und nicht pigmentierten Ziliarkörperepithels
- Basalmembran der Endothelzellen der Gefäße und die Muskelzellen des Ziliarkörpers
- Zonulalamellen an der Oberfläche der Linse

Retina, Aderhaut, Sklera

ILM der Retina

BM der Endothelzellen der retinalen Kapillaren

BM der RPE

Bruch-Membran

BM der vasculären Endothelzellen der Aderhaut und Sklera

(102).

Physiologische Eigenschaften von Kollagen Typ XVIII

Über die physiologischen Eigenschaften von Kollagen XVIII ist wenig bekannt. Die Endostatin-Domäne dieses Kollagens hemmt die Angiogenese, die Zellproliferation und Migration und stimuliert die Endothelzellapoptose. Man weiß, wenn das Humane COL18a1 Gen mutiert ist, leiden die Patienten an dem sogenannten Knobloch Syndrom. Dieses autosomal rezessiv vererbte Syndrom führt bei den Patienten zu einer starken Kurzsichtigkeit und einer vitreoretinalen Degeneration. Was zu diesen Symptomen führt, ist noch nicht ganz geklärt.

Maatta M. et al. 2006 stellten die Theorie auf, dass die Funktionen von Kollagen XVIII in der Bruchmembran dieselben sind wie in den anderen Basalmembranen des menschlichen Körpers (99). Die Ansprüche, um eine normale Funktion des RPE aufrecht zu erhalten, unterscheiden sich aber zu anderen Basalmembranen. In anderen Geweben können Zellen erneuert werden, nicht aber im RPE, dort finden nach ihrer Bildung keine Mitosen mehr statt. Möglichkeiten zur Regeneration wie in anderen Geweben bestehen dadurch im RPE nicht. Das RPE muss ein ganzes Leben lang eine hohe metabolische Leistung erbringen, ohne die Möglichkeit zu besitzen, sich zu erneuern, und dadurch ist das RPE sehr anfällig bei Veränderungen der sie umgebenden extrazellulären Matrix. Die Resultate dieser Studie zeigen, dass bei einer Abwesenheit von Kollagen XVIII schon kleine Änderungen der Funktion oder der Struktur der Bruch-Membran Veränderungen in der Funktion des RPE hervorrufen. Es werden Sub-RPE Einlagerungen gebildet, welche zu einer fortschreitenden retinalen Degeneration mit Verlust des Sehvermögens führen (103).

Eine andere Art, das Sehvermögen zu beeinträchtigen, ist die Neovaskularisierung im Auge, einer der Hauptgründe für die Erblindung des Menschen. In einem gesunden Auge tritt die Neovaskularisierung nicht auf, obwohl genügend Mediatoren exprimiert werden, die die Gefäßneubildung anregen. vFGF, IGF und VEGF wären solche Mediatoren. Endostatin stellt sich als starker Antagonist dieser Gefäßneubildung entgegen (100).

Die Hemmung der Angiogenese spielt auch in der Wundheilung eine wichtige Rolle. Es wurde nachgewiesen, dass die Expression von Kollagen XVIII in den Keratozyten nach einer Inzision oder bei einem Keratokonus sehr hoch ist. Die Anwesenheit von Endostatin in den Limbuskapillaren spielt höchstwahrscheinlich eine Rolle in der Avaskularität und Transparenz der Kornea (99, 102).

Kollagen Typ XIX

Aufbau und Eigenschaften

Kollagen Typ XIX gehört in die Gruppe der FACIT Kollagene. Es besteht aus fünf kollagenen Domänen (COL1 – COL 5) und sechs nicht kollagenen Domänen (NC1 – NC 6). Die Gencodierung liegt in derselben Chromosomenregion wie die von Kollagen Typ IX und Kollagen Typ XII, welche selber auch FACIT Kollagene sind (104).

Vorkommen

Dieser Typ wird als Kollagentyp beschrieben, der hauptsächlich in embryonalen Geweben nachgewiesen werden kann. Sumiyoshi et al. 1997 konnten diesen Typ im erwachsenen Auge nachweisen. Genaue Strukturen, wo sie diesen Typ fanden, gaben sie in ihrer Studie nicht an (104). Jeanne C. Myers et al. 1997 haben in ihrer Studie gezeigt, dass dieser Typ in allen Basalmembranzonen des menschlichen Körpers vorkommt, die sie untersucht haben. Das Auge wurde in ihrer Studie nicht besprochen (105). Aber der Nachweis von Sumiyoshi et al. 1997 im menschlichen Auge und die Resultate von Meyers et al. 1997 lässt sich vermuten, dass Kollagen Typ XIX im menschlichen Auge auch in den Basalmembranzonen vorkommt.

Biologische Aufgabe

Wie das Vorkommen in den verschiedenen Geweben sind auch die biologischen und biochemischen Eigenschaften dieses Kollagentyps noch nicht sehr gut erforscht. Da es im embryonalen Gewebe in einem größeren Anteil nachgewiesen werden kann als im erwachsenen Gewebe, geht man davon aus, dass es eine wichtige Aufgabe in der Entwicklung von speziellen Gewebestrukturen hat (104). Aufgrund seiner Struktur im Vergleich mit ähnlichen Kollagenen könnte es als Verbindungsglied zwischen Fibrillen untereinander oder zwischen Fibrillen und anderen Matrixmolekülen in der Basalmembranzone dienen (106).

Kollagen Typ XX

Aufbau und Eigenschaften

Dieser Kollagentyp gehört in die Gruppe der FACIT Kollagene und ist von seinen Eigenschaften und seiner Struktur her eng verwandt mit den Kollagenen XII und XIV (107).

Vorkommen

Kollagen Typ XX ist ein sehr seltenes und dadurch schwer nachweis- und darstellbares Kollagen. Im Auge wurde Kollagen Typ XX im kornealen Epithel gefunden (107).

Biologische Eigenschaften

Wie schon im Kapitel Kollagen Typ XIV erwähnt, spielt Kollagen Typ XIV eine wichtige Rolle in der Entwicklung des kornealen Stromas. Wegen der starken Ähnlichkeit dieser beiden Kollagentypen gehen Koch et. al 2001 am Anfang ihrer Studie davon aus, dass auch der Kollagen Typ XX bei der Entwicklung der Kornea eine wichtige Rolle spielt. Sie glauben, dass die Expression von Kollagen Typ XX der von Kollagen Typ XIV ähnelt. Aber bei ihrer Studie wurde gezeigt, dass die Expression eher der von Kollagen Typ XII gleich kommt. Kollagen Typ XII kommt im Zwischenraum zwischen der Bowman-Schichte und dem kornealen Stroma vor. Das lässt die Überlegung zu, dass auch Kollagen Typ XX in diesem Bereich vorkommt und eine wichtige Rolle in der Aufrechterhaltung der Stabilität dieses Zwischenraumes spielt (107).

Kollagen Typ XXI

Aufbau und Eigenschaften

Aufgrund seiner Aminosäurenstruktur gehört dieser Kollagentyp in die Gruppe der FACIT Kollagene. In dieser Gruppe ist Kollagen Typ XXI das kleinste Molekül, welches aus zwei

kollagenen Domänen besteht, die durch drei nicht kollagene Domänen unterbrochen werden. Die N-terminale Domäne enthält eine von Willebrand-Faktor Domäne und eine Thrombospondin Domäne (108). Von seiner Entwicklung her ist Kollagen Typ XXI eng verwandt mit den Typen XII, XIV und XX (107).

Vorkommen

Der Kollagen Typ XXI konnte bis jetzt in mehreren Geweben nachgewiesen werden. Über ein Vorkommen im Auge ist bisher nichts bekannt.

Gezeigt wurde, dass dieser Typ in der glatten Muskulatur von Blutgefäßen vorkommt. Min-Yuan Chou et. al 2002 fanden heraus, dass die Expression von Kollagen XXI vom Wachstumsfaktor PDGF reguliert wird (109).

Biochemische Funktion

Aufgrund der von Willebrand-Faktor Domäne und der Thrombospondin Domäne am N-Terminus dieses Kollagenmoleküls geht man davon aus, dass es wie andere FACIT Kollagene Verbindungen mit extrazellulären Matrixmolekülen eingeht (108).

Eine wichtige Funktion hat dieses Kollagen mit Sicherheit in der Embryologie. Es wurde gezeigt, dass es während der Entwicklung bestimmter Gewebe in einer größeren Menge nachgewiesen werden kann als in den gleichen Geweben beim Erwachsenen. Welche Aufgaben es dort hat, ist nicht bekannt. Vermutet wird, dass es bei der Entwicklung des Blutgefäßnetzwerkes eine wichtige Funktion erfüllt (109).

Kollagen Typ XXII

Dieses FACIT Kollagen ist nicht sehr gut erforscht. Im Auge wurde es bis jetzt noch nicht nachgewiesen. Muskeln, Herz, Knorpel und Haut sind die einzigen Gewebe, in denen ein Vorkommen dieses Typs dokumentiert wurde (110).

Kollagen Typ XXIII

Aufbau und Eigenschaften

Dieses transmembrane Kollagen besteht aus einer zytoplasmatischen Domäne an seinem N-terminalen Ende, einer hydrophoben transmembranen Domäne und drei extrazellulären kollagenen Domänen, welche von nicht kollagenen Domänen unterbrochen werden und das C-terminale Ende bilden (111). Typ XXIII ist verwandt mit den transmembranen Kollagenen Typ XIII und XXV (112).

Vorkommen

Kollagen Typ XXIII kommt in einer sehr geringen Menge im menschlichen Körper vor. Im Auge kann man diesen Kollagentyp in der Kornea nachweisen. Das korneale Epithel und Endothel ist im Vergleich zu anderen Geweben „reich“ an diesem Kollagen, wobei das korneale Stroma frei von diesem Typ ist. Dieses Kollagen kommt sowohl im embryonalen Gewebe wie auch im erwachsenen Gewebe der Kornea vor (112).

Banyard et al. 2003 erwähnen in ihrer Studie auch das Vorkommen dieses Typs in der Retina (111).

Biochemische Funktion

Über die Funktion von Kollagen XXIII ist noch nicht viel bekannt, und die Funktionen dieses Kollagens in der Kornea sind reine Vermutungen. Man glaubt, dass es in der Kornea keine Rolle bei der Transparenz spielt, sondern bei der Bildung der Descemet-Membran und Bowman-Schichte in der Embryonalzeit mitverantwortlich ist. Das Vorkommen von Kollagen Typ XXIII beim Erwachsenen in diesen Bereichen lässt die Vermutung zu, dass es einen wesentlichen Beitrag zur Stabilität in diesem Zwischenraum beisteuert (112). Diese Überlegung wird durch Studien bestärkt, wo gezeigt wurde, dass dieses Kollagen als Adhäsionsmolekül für Epithelzellen und Fibroblasten dient (113).

Kollagen Typ XXIV

Aufbau und Eigenschaften

Kollagen Typ XXIV ist ein fibrilläres Kollagen, dessen N-terminale Domäne ähnlich den N-terminalen Domänen von Kollagen V und XI ist. Es ist wahrscheinlich ein Homotrimer (114) und ist eng verwandt mit dem Kollagen Typ XXVII, mit dem es eine neue Untergruppe der fibrillären Kollagene bildet (115).

Vorkommen

Bis jetzt wurde dieser Typ nur im Knochen und der sich entwickelnden Kornea nachgewiesen (114).

Biochemische Funktionen

Der Knochen sowie auch die Kornea sind Gewebe, die reich an Kollagen Typ I sind. Koch et al. 2003 kamen zur Überlegung, dass dieser Kollagentyp XXIV für das beschränkte laterale Wachstum von Kollagen Typ I mitverantwortlich ist. Es besitzt die ähnliche Domäne auf seinem N-Terminus wie Kollagen Typ V und es ist ja bekannt, dass Kollagen Typ V für die einheitlichen Fibrillendurchmesser in der Kornea verantwortlich ist. Aber um genauere Funktionen dieses Moleküls beschreiben zu können, muss noch mehr Forschungsarbeit betrieben werden (114).

Kollagen Typ XXV

Kollagen Typ XXV ist ein transmembranes Kollagen, das bisher nur mit der Alzheimer Krankheit in Verbindung gebracht wurde (116). Es wurde im Auge bereits nachgewiesen, aber in welchen Strukturen es vorkommt, bzw. welche Funktionen es erfüllt, ist bis heute nicht bekannt (117).

Kollagen Typ XXVI

Dieser Typ besteht aus zwei kollagenen Domänen und drei nicht kollagenen Domänen. Er ist noch zu keiner Untergruppe zugeordnet. Dieser Typ konnte bis jetzt nur in den Hoden, Ovarien und Nieren von Mäusen nachgewiesen werden (118).

Kollagen Typ XXVII

Aufbau und Eigenschaften

Dieses fibrilläre Kollagen bildet zusammen mit Kollagen Typ XXIV eine neue Untergruppe der fibrillären Kollagene (115). Im Gegensatz zu den klassischen fibrillären Kollagenen zeigt dieser Typ strukturelle Unterschiede (119). Kollagen Typ XXVII hat eine lange tripelhelikale Domäne, welche zwei Unterbrechungen hat. Die klassischen fibrillären Kollagene besitzen für gewöhnlich keine Unterbrechungen in ihrer Tripelhelix. Das C-terminale Ende dieses Moleküls hat keine besonderen Merkmale, aber an seinem N-terminalen Ende sitzt eine große globuläre Domäne (120).

Vorkommen

Im Auge der Maus kann dieser Typ in der Embryonalzeit im Linsenbläschen nachgewiesen werden (120).

Biochemische Funktion

Es ist davon auszugehen, dass dieser Kollagentyp seine Funktion bei der Entwicklung von Geweben hat. Außer in der Epiphysenfuge der Knochen und im Knorpelgewebe wurde dieser Kollagentyp nur in embryonalen Geweben nachgewiesen. Wegen dieses zeitlich beschränkten Auftretens glaubt man, dass dieser Typ nicht die gleiche Funktion hat wie die klassischen fibrillären Kollagene. Plumb et al. 2007 glauben, dass dieser Typ ein Signalgeber und Organisator bei der embryonalen Gewebeentwicklung ist (115).

Kollagen Typ XXVIII und XXIX

Diese beiden Kollagentypen wurden bis zum heutigen Zeitpunkt noch nicht im Auge nachgewiesen.

Zusammenfassung

Das Kollagen hat als das Strukturprotein im menschlichen Körper natürlich auch für das Auge eine große Bedeutung. In dieser Arbeit wird ein grober Überblick über die bis dato bekannten 29 Kollagentypen gegeben. Es werden der Aufbau, das Vorkommen im Auge, ihre physiologischen und biochemischen Aufgaben sowie die daraus resultierende Bedeutung für das menschliche Auge behandelt.

Da man in der Wissenschaft nicht immer die Möglichkeit hat mit menschlichem Versuchsmaterial zu arbeiten, wird oft auf Versuchsmaterial von Tieren zurückgegriffen und deshalb beziehen sich auch in dieser Arbeit nicht alle gefundenen Forschungsergebnisse auf das menschliche Auge. Wenn ich Forschungsergebnisse gefunden habe, die sich nicht auf das menschliche Auge beziehen, habe ich immer erwähnt von welchem Tier die Daten stammen.

Zusammenfassend möchte ich die einzelnen Erkenntnisse über die Bedeutung des Kollagens für das menschliche Auge noch einmal wiedergeben.

Als Strukturprotein formt das Kollagen das Grundgerüst des menschlichen Auges. Die Struktur der Grundgerüste, welche die Kollagenmoleküle bilden, variieren mit den Ansprüchen der jeweiligen Gewebe.

Das hexagonale Netzwerk von den Kollagenen Typ IV und Typ VIII ist bedeutend für mehrere Membranen im Auge. Diese spezielle Anordnung der Kollagenfibrillen in einem Sechseck erfüllt sehr wichtige Aufgaben und es bietet gleichzeitig Stabilität sowie Elastizität. Diese Elastizität in den Membranen ist von äußerster Wichtigkeit, wenn man bedenkt, dass diese z. B. in Gefäßen vorkommen und diese nicht immer den gleichen Durchmesser aufweisen. Diese spezielle Anordnung der Fibrillen macht es dann möglich, sich jeglichen Gegebenheiten anzupassen aber dabei nicht ihre speziellen Eigenschaften zu verlieren.

Die Kollagene bilden und stabilisieren nicht nur das Grundgerüst einzelner Strukturen, sondern stabilisieren auch die Verbindungen angrenzender Strukturen untereinander. Der Adhäsionskomplex ist so ein Verankerungs- oder Verbindungskomplex. Er verbindet z. B. Endo-

und Epithel mit der darunterliegenden Matrix und die Retina z. B. mit dem Glaskörper. Die Kollagene sind auch für Zell-Zell und Zell-Matrix-Kontakte verantwortlich.

Das Auge als rundes Organ macht die Übergänge von einer Struktur in die andere nicht immer einfach. Beim Übergang von Kornea und Sklera, dem sogenannten Limbus, laufen die Kollagenfibrillen von einer Struktur in die andere über. Kornea und Sklera weisen aber unterschiedliche Radien auf, wobei die Kornea stärker gekrümmt ist als die Sklera. Kollagen Typ XII bewerkstelligt im Limbus die Stabilität der fibrillären Kollagene, um die unterschiedlichen Radien in der Kornea und der Sklera aufrecht zu erhalten. Aber die Kollagenmoleküle dienen nicht nur als Grundgerüst und Stabilisator, sondern erfüllen noch viele andere Aufgaben.

Für das Auge als Sinnesorgan und für den Menschen als Fenster in die Welt ist es unerlässlich, dass die einzelnen Faktoren, die das Sehen ermöglichen, immer funktionieren. Das Kollagen spielt dabei eine große Rolle. Die Transparenz der Kornea, der Linse und des Glaskörpers wäre ohne den komplexen Aufbau der Kollagenfibrillen und deren genaue Anordnung unmöglich. Aber in diesen Strukturen ist dieses Molekül nicht nur für die Transparenz verantwortlich, sondern erfüllt noch andere Aufgaben, die sehr erstaunlich sind. Auf der einen Seite muss es dem Auge Stärke verleihen und auf der anderen Seite Elastizität. Das Auge muss sich verformen können, darf aber nicht in der verformten Form bleiben, sondern muss immer wieder in seine ursprüngliche Ausgangsform übergehen. Nur kleinste Abweichungen in der Form der Linse oder Kornea, würden die Brechkraft des Auges wesentlich beeinflussen.

Wenn die Kollagenfibrillen in der Kornea, Linse und dem Glaskörper nicht einheitlich kleine Durchmesser hätten, welche kleiner sind als die Wellenlänge des sichtbaren Lichts und nicht ihre genaue Anordnung hätten, wäre die Transparenz dieser Strukturen unmöglich. Kollagen V ist das Kollagen, welches die Größe der Fibrillendurchmesser reguliert. In der Kornea bildet es mit Kollagen Typ I und im Glaskörper mit Kollagen Typ XI heterotypische Kollagenfibrillen mit einem einheitlich kleinen Durchmesser. Würde dies nicht der Fall sein und der Fibrillendurchmesser größer als die Wellenlänge des Lichtes sein, würde es zu einer starken Streuung des Lichtes kommen und das Sehen fast unmöglich machen. Kollagen Typ VI ist in der Kornea für die genaue Ausrichtung der Fibrillen verantwortlich.

Die Avaskularität ist auch ein wichtiger Faktor für die Transparenz. Kornea, Linse und Glaskörper sind völlig frei von Blutgefäßen. Kollagen XVII hat an seiner NC1 Domäne ein Endostatin Fragment, welches ein starker Inhibitor der Angiogenese ist. Kollagen XV besitzt

einen Restin-Rest, welcher auch ein Inhibitor der Angiogenese ist. Diese Domänen spielen auch in der Wundheilung eine große Rolle, wenn man bedenkt, dass bei Wundheilungsvorgängen Mediatoren ausgeschüttet werden, die stimulierend auf die Angiogenese wirken. Das wird auch von Restin und Endostatin unterbunden.

Kollagene greifen auch in die Zellmigration und Proliferation ein. Kollagen Typ IV hemmt zum Beispiel die Zellproliferation. In der Retina des Diabetikers ist ein verminderter Gehalt an Kollagen Typ IV für die proliferative Retinopathie wahrscheinlich mitverantwortlich.

Andere Kollagentypen findet man zu einem Großteil nur bei der embryonalen Entwicklung, wie z. B. Kollagen Typ XIV, welcher bei der Entwicklung der Kornea eine große Rolle spielt. In der Kornea des Erwachsenen kann man diesen Typ nur in sehr geringen Mengen nachweisen. Kollagen XIX ist auch ein Typ, den man eher in der Embryologie eine Bedeutung zuschreibt.

Wie man in dieser Arbeit sieht, hat das Kollagen in seinen vielen Varianten eine sehr große Bedeutung für das menschliche Auge.

Kollagentypen – tabellarische Zusammenfassung

Typ	Kettenzusammensetzung	Kollagenart	Vorkommen im Auge	Bedeutung für das Auge
I	Heterotrimer	fibrillär	Kornea, Sklera, Iris, Ziliarkörper und Retina	<ul style="list-style-type: none"> • strukturelle Stabilität der Kornea • Transparenz
II	Homotrimer	fibrillär	Glaskörper, Kornea, vitreoretinaler Zwischenraum, Sklera, Linse und Ziliarkörper	<ul style="list-style-type: none"> • reguliert Fibrillendurchmesser im Glaskörper • Augenentwicklung
III	Homotrimer	fibrillär	Ziliarkörper, BM der Linsenkapsel, Kornea, Sklera und Retina	<ul style="list-style-type: none"> • Stabilität und Flexibilität der Linsenkapsel
IV	Heterotrimer	Basalmembrankollagen	Ziliarkörper, Kornea, Linse, Iris, Retina und Aderhaut	<ul style="list-style-type: none"> • Hauptkollagen der Basalmembranen • wirkt hemmend auf Zellmigration und Proliferation
V	Heterotrimer/Homotrimer	fibrillär	Kornea, Glaskörper, Retina	<ul style="list-style-type: none"> • unerlässlich für die Transparenz der Kornea durch Regulation des einheitlich kleinen Fibrillendurchmessers der heterotypischen Kollagen I/V Fibrille
VI	Heterotrimer	perlschnurartig	Aderhaut, Glaskörper, Iris, Sklera, Kornea, Ziliarkörper und Retina	<ul style="list-style-type: none"> • genaue Anordnung der Kollagenfibrillen in der Kornea, welche für die Transparenz sehr wichtig ist
VII	Homotrimer	Verankerungsfibrillen	Retina, Glaskörper und Kornea	<ul style="list-style-type: none"> • ist die Ankerfibrille des Adhäsionskomplexes

VIII	Heterotrimer/Homotrimer	netzwerkbildend	Kornea, Sklera, Aderhaut und Retina	<ul style="list-style-type: none"> • Aufrechterhaltung der Struktur und Stabilität der Descemet-Membran
IX	Heterotrimer	FACIT	Glaskörper, Kornea und Ziliarkörper	<ul style="list-style-type: none"> • verbindet im primären kornealen Stroma Fibrillen mit Matrixkomponenten • wahrscheinlich reguliert es im Glaskörper die einheitlichen Fibrillendurchmesser
X	Homotrimer	netzwerkbildend	-----	-----
XI	Heterotrimer	fibrillär	Glaskörper	<ul style="list-style-type: none"> • ist ein Teil der heterotypischen Fibrille im Glaskörper
XII	Homotrimer	FACIT	Kornea und Limbus	<ul style="list-style-type: none"> • Verbindung des kornealen Epithels mit der darunterliegenden Matrix • Strukturunterstützung im Limbus
XIII	Homotrimer	transmembran	Retina und Kornea	<ul style="list-style-type: none"> • Zell-Zell und Zell-Matrix Kontakte
XIV	Homotrimer	FACIT	Kornea	<ul style="list-style-type: none"> • kontrolliert das lineare Wachstum der Kollagenfibrillen im primären kornealen Stroma
XV	Homotrimer	Multiplexin	Kornea	<ul style="list-style-type: none"> • Wundheilung • Avaskularität der Kornea
XVI	Homotrimer	FACIT	Ziliarkörper	<ul style="list-style-type: none"> • Interaktion zwischen fibrillären Kollagenen und der umliegenden Matrix
XVII	Homotrimer	transmembran	Retina und Kornea	<ul style="list-style-type: none"> • Verankerung der Photorezeptoren • Wundheilung
XVIII	Homotrimer	Multiplexin	Kornea, Iris, Ziliarkörper, Linse, Retina, Aderhaut und Sklera	<ul style="list-style-type: none"> • hemmt Neovaskularisierung • Wundheilung
XIX	Homotrimer	FACIT	im Auge nachgewiesen, aber die Struktur ist unbekannt	<ul style="list-style-type: none"> • dient wahrscheinlich in der Embryologie als Verbindungsglied zwischen einzelnen Fibrillen
XX	Homotrimer	FACIT	Kornea	<ul style="list-style-type: none"> • Entwicklung des kornealen Stromas
XXI	Homotrimer	FACIT	-----	-----

XXII	Homotrimer	FACIT	-----	-----
XXIII	Homotrimer	transmembran	Kornea und Retina	<ul style="list-style-type: none"> • wahrscheinlich Adhäsionsmolekül in der Bowman-Schichte und Descemet-Membran
XXIV	Homotrimer	fibrillär	Kornea	<ul style="list-style-type: none"> • hemmende Eigenschaft auf das laterale Wachstum von Kollagen Typ I
XXV	Homotrimer	transmembran	im Auge nachgewiesen, aber die Struktur ist unbekannt	-----
XXVI	-----	keiner Gruppe zugeordnet	-----	-----
XXVII	Homotrimer	fibrillär	Linsenbläschen	<ul style="list-style-type: none"> • Signalgeber und Organisator bei der embryonalen Gewebeentwicklung
XXVIII	-----	keiner Gruppe zugeordnet	-----	-----
XXIX	-----	keiner Gruppe zugeordnet	-----	-----

Quellenverzeichnis

1. Löffler G, Petrides PE, Heinrich PC. Biochemie & Pathobiochemie Springer Verlag 2007.
2. Horn F, Lindenmeier G, Moc I, Grillhösl C, Berghold S, Schneider N, et al. Biochemie des Menschen: Thieme Verlag 2003.
3. Robert K. Murray DKG, Peter A. Mayes, Victor W. Rodwell. Harper's Illustrated Biochemistry: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2003.
4. Fratzl P. Collagen Structure and Mechanics: Springer Verlag 2008.
5. Brinckmann J. Collagen, Primer in Structure, Processing and Assembly: Springer 2005.
6. LeBleu VS, Macdonald B, Kalluri R. Structure and function of basement membranes. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2007;232(9):1121-9. Epub 2007/09/27.
7. Von Detlev Ganten KR. Molekularmedizinische Grundlagen von rheumatischen Erkrankungen. Springer Verlag; 2003.
8. Franzke CW, Bruckner P, Bruckner-Tuderman L. Collagenous transmembrane proteins: recent insights into biology and pathology. *J Biol Chem*. 2005;280(6):4005-8. Epub 2004/11/25.
9. Linsenmayer TF, Gibney E, Igoe F, Gordon MK, Fitch JM, Fessler LI, et al. Type V collagen: molecular structure and fibrillar organization of the chicken alpha 1(V) NH2-terminal domain, a putative regulator of corneal fibrillogenesis. *J Cell Biol*. 1993;121(5):1181-9. Epub 1993/06/01.
10. Birk DE, Fitch JM, Babiarczyk JP, Doane KJ, Linsenmayer TF. Collagen fibrillogenesis in vitro: interaction of types I and V collagen regulates fibril diameter. *J Cell Sci*. 1990;95 (Pt 4):649-57. Epub 1990/04/01.
11. Junqueira LC, Carneiro J. Histologie Springer Verlag; 1996.
12. Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R. Waldeyer Anatomie des Menschen: de Gruyter; 2003
13. Watson PG, Young RD. Scleral structure, organisation and disease. A review. *Exp Eye Res*. 2004;78(3):609-23. Epub 2004/04/27.
14. Marshall GE, Konstas AG, Lee WR. Collagens in ocular tissues. *Br J Ophthalmol*. 1993;77(8):515-24. Epub 1993/08/01.
15. Komai Y, Ushiki T. The three-dimensional organization of collagen fibrils in the human cornea and sclera. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1991;32(8):2244-58. Epub 1991/07/01.
16. Linsenmayer TF, Fitch JM, Gordon MK, Cai CX, Igoe F, Marchant JK, et al. Development and roles of collagenous matrices in the embryonic avian cornea. *Prog Retin Eye Res*. 1998;17(2):231-65. Epub 1998/08/08.
17. Meek KM, Boote C. The organization of collagen in the corneal stroma. *Exp Eye Res*. 2004;78(3):503-12. Epub 2004/04/27.
18. Hassell JR, Birk DE. The molecular basis of corneal transparency. *Exp Eye Res*. 2010;91(3):326-35. Epub 2010/07/06.
19. Danielsen CC. Tensile mechanical and creep properties of Descemet's membrane and lens capsule. *Exp Eye Res*. 2004;79(3):343-50. Epub 2004/09/01.
20. Kern P, Menasche M, Robert L. Relative rates of biosynthesis of collagen type I, type V and type VI in calf cornea. *Biochem J*. 1991;274 (Pt 2):615-7. Epub 1991/03/01.
21. Schmut O. The identification of type III collagen in calf and bovine cornea and sclera. *Exp Eye Res*. 1977;25(5):505-9. Epub 1977/11/01.

22. Cintron C, Hong BS, Covington HI, Macarak EJ. Heterogeneity of collagens in rabbit cornea: type III collagen. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1988;29(5):767-75. Epub 1988/05/01.
23. Booij JC, Baas DC, Beisekeeva J, Gorgels TG, Bergen AA. The dynamic nature of Bruch's membrane. *Prog Retin Eye Res.* 2010;29(1):1-18. Epub 2009/09/15.
24. Chen L, Miyamura N, Ninomiya Y, Handa JT. Distribution of the collagen IV isoforms in human Bruch's membrane. *Br J Ophthalmol.* 2003;87(2):212-5. Epub 2003/01/25.
25. Marshall GE, Konstas AG, Abraham S, Lee WR. Extracellular matrix in aged human ciliary body: an immunoelectron microscope study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992;33(8):2546-60. Epub 1992/07/01.
26. Campochiaro PA, Jerdon JA, Glaser BM. The extracellular matrix of human retinal pigment epithelial cells in vivo and its synthesis in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1986;27(11):1615-21. Epub 1986/11/01.
27. Jerdan JA, Glaser BM. Retinal microvessel extracellular matrix: an immunofluorescent study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1986;27(2):194-203. Epub 1986/02/01.
28. Ponsioen TL, van Luyn MJ, van der Worp RJ, Pas HH, Hooymans JM, Los LI. Human retinal Muller cells synthesize collagens of the vitreous and vitreoretinal interface in vitro. *Mol Vis.* 2008;14:652-60. Epub 2008/04/04.
29. Bishop PN, Takanosu M, Le Goff M, Mayne R. The role of the posterior ciliary body in the biosynthesis of vitreous humour. *Eye (Lond).* 2002;16(4):454-60. Epub 2002/07/09.
30. Schmut O. The organization of tissues of the eye by different collagen types. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol.* 1978;207(3):189-99. Epub 1978/08/16.
31. Sawhney RS. Expression of type I and type III procollagen by lens epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1993;34(7):2195-202. Epub 1993/06/01.
32. Ponsioen TL, van Luyn MJ, van der Worp RJ, van Meurs JC, Hooymans JM, Los LI. Collagen distribution in the human vitreoretinal interface. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49(9):4089-95. Epub 2008/05/03.
33. Seery CM, Davison PF. Collagens of the bovine vitreous. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1991;32(5):1540-50. Epub 1991/04/01.
34. Gealy C, Hayes AJ, Buckwell R, Young RD, Caterson B, Quantock AJ, et al. Actin and type I collagen propeptide distribution in the developing chick cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50(4):1653-8. Epub 2008/12/17.
35. Boote C, Hayes S, Jones S, Quantock AJ, Hocking PM, Inglehearn CF, et al. Collagen organization in the chicken cornea and structural alterations in the retinopathy, globe enlarged (rge) phenotype--an X-ray diffraction study. *J Struct Biol.* 2008;161(1):1-8. Epub 2007/10/16.
36. Bishop PN, Crossman MV, McLeod D, Ayad S. Extraction and characterization of the tissue forms of collagen types II and IX from bovine vitreous. *Biochem J.* 1994;299 (Pt 2):497-505. Epub 1994/04/15.
37. Bos KJ, Holmes DF, Kadler KE, McLeod D, Morris NP, Bishop PN. Axial structure of the heterotypic collagen fibrils of vitreous humour and cartilage. *J Mol Biol.* 2001;306(5):1011-22. Epub 2001/03/10.
38. Ayad S, Weiss JB. A new look at vitreous-humour collagen. *Biochem J.* 1984;218(3):835-40. Epub 1984/03/15.
39. Bishop PN. Structural macromolecules and supramolecular organisation of the vitreous gel. *Prog Retin Eye Res.* 2000;19(3):323-44. Epub 2000/04/05.
40. Notbohm H, Nokelainen M, Myllyharju J, Fietzek PP, Muller PK, Kivirikko KI. Recombinant human type II collagens with low and high levels of hydroxylysine and its glycosylated forms show marked differences in fibrillogenesis in vitro. *J Biol Chem.* 1999;274(13):8988-92. Epub 1999/03/20.
41. Savontaus M, Ihanamaki T, Metsaranta M, Vuorio E, Sandberg-Lall M. Localization of type II collagen mRNA isoforms in the developing eyes of normal and transgenic mice

- with a mutation in type II collagen gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997;38(5):930-42. Epub 1997/04/01.
42. Cameron GJ, Alberts IL, Laing JH, Wess TJ. Structure of type I and type III heterotypic collagen fibrils: an X-ray diffraction study. *J Struct Biol.* 2002;137(1-2):15-22. Epub 2002/06/18.
43. Fitch JM, Birk DE, Linsenmayer C, Linsenmayer TF. The spatial organization of Descemet's membrane-associated type IV collagen in the avian cornea. *J Cell Biol.* 1990;110(4):1457-68. Epub 1990/04/01.
44. Rittig M, Lutjen-Drecoll E, Rauterberg J, Jander R, Mollenhauer J. Type-VI collagen in the human iris and ciliary body. *Cell Tissue Res.* 1990;259(2):305-12. Epub 1990/02/01.
45. Roberts JM, Forrester JV. Factors affecting the migration and growth of endothelial cells from microvessels of bovine retina. *Exp Eye Res.* 1990;50(2):165-72. Epub 1990/02/01.
46. Ihanamaki T, Pelliniemi LJ, Vuorio E. Collagens and collagen-related matrix components in the human and mouse eye. *Prog Retin Eye Res.* 2004;23(4):403-34. Epub 2004/06/29.
47. Linsenmayer TF, Fitch JM, Mayne R. Extracellular matrices in the developing avian eye: type V collagen in corneal and noncorneal tissues. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1984;25(1):41-7. Epub 1984/01/01.
48. Marchant JK, Hahn RA, Linsenmayer TF, Birk DE. Reduction of type V collagen using a dominant-negative strategy alters the regulation of fibrillogenesis and results in the loss of corneal-specific fibril morphology. *J Cell Biol.* 1996;135(5):1415-26. Epub 1996/12/01.
49. Marshall GE, Konstas AG, Lee WR. Ultrastructural distribution of collagen types I-VI in aging human retinal vessels. *Br J Ophthalmol.* 1990;74(4):228-32. Epub 1990/04/01.
50. Clark JI. Fourier and power law analysis of structural complexity in cornea and lens. *Micron.* 2001;32(3):239-49. Epub 2000/09/28.
51. Kuo HJ, Keene DR, Glanville RW. The macromolecular structure of type-VI collagen. Formation and stability of filaments. *Eur J Biochem.* 1995;232(2):364-72. Epub 1995/09/01.
52. Baldock C, Sherratt MJ, Shuttleworth CA, Kielty CM. The supramolecular organization of collagen VI microfibrils. *J Mol Biol.* 2003;330(2):297-307. Epub 2003/06/26.
53. Knupp C, Pinali C, Munro PM, Gruber HE, Sherratt MJ, Baldock C, et al. Structural correlation between collagen VI microfibrils and collagen VI banded aggregates. *J Struct Biol.* 2006;154(3):312-26. Epub 2006/05/23.
54. Zimmermann DR, Trueb B, Winterhalter KH, Witmer R, Fischer RW. Type VI collagen is a major component of the human cornea. *FEBS Lett.* 1986;197(1-2):55-8. Epub 1986/03/03.
55. Kielty CM, Whittaker SP, Grant ME, Shuttleworth CA. Type VI collagen microfibrils: evidence for a structural association with hyaluronan. *J Cell Biol.* 1992;118(4):979-90. Epub 1992/08/01.
56. Tektas OY, Lutjen-Drecoll E. Structural changes of the trabecular meshwork in different kinds of glaucoma. *Exp Eye Res.* 2009;88(4):769-75. Epub 2008/12/31.
57. Lunstrum GP, Sakai LY, Keene DR, Morris NP, Burgeson RE. Large complex globular domains of type VII procollagen contribute to the structure of anchoring fibrils. *J Biol Chem.* 1986;261(19):9042-8. Epub 1986/07/05.
58. Bachinger HP, Morris NP, Lunstrum GP, Keene DR, Rosenbaum LM, Compton LA, et al. The relationship of the biophysical and biochemical characteristics of type VII collagen to the function of anchoring fibrils. *J Biol Chem.* 1990;265(17):10095-101. Epub 1990/06/15.
59. Burgeson RE, Lunstrum GP, Rokosova B, Rimberg CS, Rosenbaum LM, Keene DR. The structure and function of type VII collagen. *Ann N Y Acad Sci.* 1990;580:32-43. Epub 1990/01/01.

60. Morris NP, Keene DR, Glanville RW, Bentz H, Burgeson RE. The tissue form of type VII collagen is an antiparallel dimer. *J Biol Chem.* 1986;261(12):5638-44. Epub 1986/04/25.
61. Sakai LY, Keene DR, Morris NP, Burgeson RE. Type VII collagen is a major structural component of anchoring fibrils. *J Cell Biol.* 1986;103(4):1577-86. Epub 1986/10/01.
62. Keene DR, Sakai LY, Lunstrum GP, Morris NP, Burgeson RE. Type VII collagen forms an extended network of anchoring fibrils. *J Cell Biol.* 1987;104(3):611-21. Epub 1987/03/01.
63. Stephan S, Sherratt MJ, Hodson N, Shuttleworth CA, Kielty CM. Expression and supramolecular assembly of recombinant alpha1(viii) and alpha2(viii) collagen homotrimers. *J Biol Chem.* 2004;279(20):21469-77. Epub 2004/03/03.
64. Illidge C, Kielty C, Shuttleworth A. Type VIII collagen: heterotrimeric chain association. *Int J Biochem Cell Biol.* 2001;33(5):521-9. Epub 2001/05/02.
65. Plenz GA, Deng MC, Robenek H, Volker W. Vascular collagens: spotlight on the role of type VIII collagen in atherogenesis. *Atherosclerosis.* 2003;166(1):1-11. Epub 2002/12/17.
66. Sawada H, Konomi H, Hirosawa K. Characterization of the collagen in the hexagonal lattice of Descemet's membrane: its relation to type VIII collagen. *J Cell Biol.* 1990;110(1):219-27. Epub 1990/01/01.
67. Kapoor R, Sakai LY, Funk S, Roux E, Bornstein P, Sage EH. Type VIII collagen has a restricted distribution in specialized extracellular matrices. *J Cell Biol.* 1988;107(2):721-30. Epub 1988/08/01.
68. Tamura Y, Konomi H, Sawada H, Takashima S, Nakajima A. Tissue distribution of type VIII collagen in human adult and fetal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1991;32(9):2636-44. Epub 1991/08/01.
69. Shuttleworth CA. Type VIII collagen. *Int J Biochem Cell Biol.* 1997;29(10):1145-8. Epub 1998/01/23.
70. Kuivaniemi H, Tromp G, Prockop DJ. Mutations in fibrillar collagens (types I, II, III, and XI), fibril-associated collagen (type IX), and network-forming collagen (type X) cause a spectrum of diseases of bone, cartilage, and blood vessels. *Hum Mutat.* 1997;9(4):300-15. Epub 1997/01/01.
71. Olsen BR. Collagen IX. *Int J Biochem Cell Biol.* 1997;29(4):555-8. Epub 1997/04/01.
72. Brewton RG, Wright DW, Mayne R. Structural and functional comparison of type IX collagen-proteoglycan from chicken cartilage and vitreous humor. *J Biol Chem.* 1991;266(8):4752-7. Epub 1991/03/15.
73. Wessel H, Anderson S, Fite D, Halvas E, Hempel J, SundarRaj N. Type XII collagen contributes to diversities in human corneal and limbal extracellular matrices. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997;38(11):2408-22. Epub 1997/10/31.
74. Oh SP, Griffith CM, Hay ED, Olsen BR. Tissue-specific expression of type XII collagen during mouse embryonic development. *Dev Dyn.* 1993;196(1):37-46. Epub 1993/01/01.
75. Akimoto Y, Yamakawa N, Furukawa K, Kimata K, Kawakami H, Hirano H. Changes in distribution of the long form of type XII collagen during chicken corneal development. *J Histochem Cytochem.* 2002;50(6):851-62. Epub 2002/05/23.
76. Anderson S, SundarRaj S, Fite D, Wessel H, SundarRaj N. Developmentally regulated appearance of spliced variants of type XII collagen in the cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(1):55-63. Epub 2000/01/14.
77. Marchant JK, Zhang G, Birk DE. Association of type XII collagen with regions of increased stability and keratocyte density in the cornea. *Exp Eye Res.* 2002;75(6):683-94. Epub 2002/12/10.
78. Sugrue SP. Immunolocalization of type XII collagen at the corneoscleral angle of the embryonic avian eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1991;32(6):1876-82. Epub 1991/05/01.

79. Latvanlehto A, Snellman A, Tu H, Pihlajaniemi T. Type XIII collagen and some other transmembrane collagens contain two separate coiled-coil motifs, which may function as independent oligomerization domains. *J Biol Chem.* 2003;278(39):37590-9. Epub 2003/07/02.
80. Sandberg-Lall M, Hagg PO, Wahlstrom I, Pihlajaniemi T. Type XIII collagen is widely expressed in the adult and developing human eye and accentuated in the ciliary muscle, the optic nerve and the neural retina. *Exp Eye Res.* 2000;70(4):401-10. Epub 2000/06/24.
81. Maatta M, Vaisanen T, Vaisanen MR, Pihlajaniemi T, Tervo T. Altered expression of type XIII collagen in keratoconus and scarred human cornea: Increased expression in scarred cornea is associated with myofibroblast transformation. *Cornea.* 2006;25(4):448-53. Epub 2006/05/04.
82. Thierry L, Geiser AS, Hansen A, Tesche F, Herken R, Miosge N. Collagen types XII and XIV are present in basement membrane zones during human embryonic development. *J Mol Histol.* 2004;35(8-9):803-10. Epub 2004/12/21.
83. Young BB, Zhang G, Koch M, Birk DE. The roles of types XII and XIV collagen in fibrillogenesis and matrix assembly in the developing cornea. *J Cell Biochem.* 2002;87(2):208-20. Epub 2002/09/24.
84. Ansoerge HL, Meng X, Zhang G, Veit G, Sun M, Klement JF, et al. Type XIV Collagen Regulates Fibrillogenesis: PREMATURE COLLAGEN FIBRIL GROWTH AND TISSUE DYSFUNCTION IN NULL MICE. *J Biol Chem.* 2009;284(13):8427-38. Epub 2009/01/13.
85. Sasaki T, Larsson H, Tisi D, Claesson-Welsh L, Hohenester E, Timpl R. Endostatins derived from collagens XV and XVIII differ in structural and binding properties, tissue distribution and anti-angiogenic activity. *J Mol Biol.* 2000;301(5):1179-90. Epub 2000/09/01.
86. Li D, Clark CC, Myers JC. Basement membrane zone type XV collagen is a disulfide-bonded chondroitin sulfate proteoglycan in human tissues and cultured cells. *J Biol Chem.* 2000;275(29):22339-47. Epub 2000/05/03.
87. Hurskainen M, Ruggiero F, Hagg P, Pihlajaniemi T, Huhtala P. Recombinant human collagen XV regulates cell adhesion and migration. *J Biol Chem.* 2009;285(8):5258-65. Epub 2009/12/31.
88. Tomono Y, Naito I, Ando K, Yonezawa T, Sado Y, Hirakawa S, et al. Epitope-defined monoclonal antibodies against multiplexin collagens demonstrate that type XV and XVIII collagens are expressed in specialized basement membranes. *Cell Struct Funct.* 2002;27(1):9-20. Epub 2002/04/09.
89. Myers JC, Amenta PS, Dion AS, Sciancalepore JP, Nagaswami C, Weisel JW, et al. The molecular structure of human tissue type XV presents a unique conformation among the collagens. *Biochem J.* 2007;404(3):535-44. Epub 2007/03/16.
90. Saika S, Okada Y, Miyamoto T, Yamanaka O, Ohnishi Y, Yamanaka A, et al. Protein expression pattern of collagen type XV in mouse cornea. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2004;42(5):432-6. Epub 2004/01/31.
91. Amenta PS, Scivoletti NA, Newman MD, Sciancalepore JP, Li D, Myers JC. Proteoglycan-collagen XV in human tissues is seen linking banded collagen fibers subjacent to the basement membrane. *J Histochem Cytochem.* 2005;53(2):165-76. Epub 2005/02/03.
92. Kassner A, Tiedemann K, Notbohm H, Ludwig T, Morgelin M, Reinhardt DP, et al. Molecular structure and interaction of recombinant human type XVI collagen. *J Mol Biol.* 2004;339(4):835-53. Epub 2004/05/29.
93. Eble JA, Kassner A, Niland S, Morgelin M, Grifka J, Grassel S. Collagen XVI harbors an integrin alpha1 beta1 recognition site in its C-terminal domains. *J Biol Chem.* 2006;281(35):25745-56. Epub 2006/06/07.

94. Lai CH, Chu ML. Tissue distribution and developmental expression of type XVI collagen in the mouse. *Tissue Cell*. 1996;28(2):155-64. Epub 1996/04/01.
95. Powell AM, Sakuma-Oyama Y, Oyama N, Black MM. Collagen XVII/BP180: a collagenous transmembrane protein and component of the dermoepidermal anchoring complex. *Clin Exp Dermatol*. 2005;30(6):682-7. Epub 2005/10/04.
96. Hirako Y, Owaribe K. Hemidesmosomes and their unique transmembrane protein BP180. *Microsc Res Tech*. 1998;43(3):207-17. Epub 1998/12/05.
97. Gordon MK, Fitch JM, Foley JW, Gerecke DR, Linsenmayer C, Birk DE, et al. Type XVII collagen (BP 180) in the developing avian cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997;38(1):153-66. Epub 1997/01/01.
98. Claudepierre T, Manglapus MK, Marengi N, Radner S, Champlaud MF, Tasanen K, et al. Collagen XVII and BPAG1 expression in the retina: evidence for an anchoring complex in the central nervous system. *J Comp Neurol*. 2005;487(2):190-203. Epub 2005/05/10.
99. Maatta M, Heljasvaara R, Sormunen R, Pihlajaniemi T, Autio-Harmainen H, Tervo T. Differential expression of collagen types XVIII/endostatin and XV in normal, keratoconus, and scarred human corneas. *Cornea*. 2006;25(3):341-9. Epub 2006/04/25.
100. Bhutto IA, Kim SY, McLeod DS, Merges C, Fukai N, Olsen BR, et al. Localization of collagen XVIII and the endostatin portion of collagen XVIII in aged human control eyes and eyes with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(5):1544-52. Epub 2004/04/28.
101. Halfter W, Dong S, Schurer B, Cole GJ. Collagen XVIII is a basement membrane heparan sulfate proteoglycan. *J Biol Chem*. 1998;273(39):25404-12. Epub 1998/09/17.
102. Maatta M, Heljasvaara R, Pihlajaniemi T, Uusitalo M. Collagen XVIII/endostatin shows a ubiquitous distribution in human ocular tissues and endostatin-containing fragments accumulate in ocular fluid samples. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007;245(1):74-81. Epub 2006/04/14.
103. Marneros AG, Keene DR, Hansen U, Fukai N, Moulton K, Goletz PL, et al. Collagen XVIII/endostatin is essential for vision and retinal pigment epithelial function. *EMBO J*. 2004;23(1):89-99. Epub 2003/12/20.
104. Sumiyoshi H, Inoguchi K, Khaleduzzaman M, Ninomiya Y, Yoshioka H. Ubiquitous expression of the alpha1(XIX) collagen gene (Col19a1) during mouse embryogenesis becomes restricted to a few tissues in the adult organism. *J Biol Chem*. 1997;272(27):17104-11. Epub 1997/07/04.
105. Myers JC, Li D, Bageris A, Abraham V, Dion AS, Amenta PS. Biochemical and immunohistochemical characterization of human type XIX defines a novel class of basement membrane zone collagens. *Am J Pathol*. 1997;151(6):1729-40. Epub 1997/12/24.
106. Khaleduzzaman M, Sumiyoshi H, Ueki Y, Inoguchi K, Ninomiya Y, Yoshioka H. Structure of the human type XIX collagen (COL19A1) gene, which suggests it has arisen from an ancestor gene of the FACIT family. *Genomics*. 1997;45(2):304-12. Epub 1997/11/05.
107. Koch M, Foley JE, Hahn R, Zhou P, Burgeson RE, Gerecke DR, et al. alpha 1(XX) collagen, a new member of the collagen subfamily, fibril-associated collagens with interrupted triple helices. *J Biol Chem*. 2001;276(25):23120-6. Epub 2001/03/29.
108. Fitzgerald J, Bateman JF. A new FACIT of the collagen family: COL21A1. *FEBS Lett*. 2001;505(2):275-80. Epub 2001/09/22.
109. Chou MY, Li HC. Genomic organization and characterization of the human type XXI collagen (COL21A1) gene. *Genomics*. 2002;79(3):395-401. Epub 2002/02/28.
110. Koch M, Schulze J, Hansen U, Ashwodt T, Keene DR, Brunken WJ, et al. A novel marker of tissue junctions, collagen XXII. *J Biol Chem*. 2004;279(21):22514-21. Epub 2004/03/16.
111. Banyard J, Bao L, Zetter BR. Type XXIII collagen, a new transmembrane collagen identified in metastatic tumor cells. *J Biol Chem*. 2003;278(23):20989-94. Epub 2003/03/20.

112. Koch M, Veit G, Stricker S, Bhatt P, Kutsch S, Zhou P, et al. Expression of type XXIII collagen mRNA and protein. *J Biol Chem*. 2006;281(30):21546-57. Epub 2006/05/27.
113. Pattaro C, De Grandi A, Vitart V, Hayward C, Franke A, Aulchenko YS, et al. A meta-analysis of genome-wide data from five European isolates reveals an association of COL22A1, SYT1, and GABRR2 with serum creatinine level. *BMC Med Genet*. 2010;11:41. Epub 2010/03/13.
114. Koch M, Laub F, Zhou P, Hahn RA, Tanaka S, Burgeson RE, et al. Collagen XXIV, a vertebrate fibrillar collagen with structural features of invertebrate collagens: selective expression in developing cornea and bone. *J Biol Chem*. 2003;278(44):43236-44. Epub 2003/07/23.
115. Plumb DA, Dhir V, Mironov A, Ferrara L, Poulosom R, Kadler KE, et al. Collagen XXVII is developmentally regulated and forms thin fibrillar structures distinct from those of classical vertebrate fibrillar collagens. *J Biol Chem*. 2007;282(17):12791-5. Epub 2007/03/03.
116. Tong Y, Xu Y, Scearce-Levie K, Ptacek LJ, Fu YH. COL25A1 triggers and promotes Alzheimer's disease-like pathology in vivo. *Neurogenetics*. 2009;11(1):41-52. Epub 2009/06/24.
117. Hashimoto T, Wakabayashi T, Watanabe A, Kowa H, Hosoda R, Nakamura A, et al. CLAC: a novel Alzheimer amyloid plaque component derived from a transmembrane precursor, CLAC-P/collagen type XXV. *EMBO J*. 2002;21(7):1524-34. Epub 2002/04/03.
118. Sato K, Yomogida K, Wada T, Yorihuri T, Nishimune Y, Hosokawa N, et al. Type XXVI collagen, a new member of the collagen family, is specifically expressed in the testis and ovary. *J Biol Chem*. 2002;277(40):37678-84. Epub 2002/07/30.
119. Boot-Handford RP, Tuckwell DS, Plumb DA, Rock CF, Poulosom R. A novel and highly conserved collagen (pro(alpha)1(XXVII)) with a unique expression pattern and unusual molecular characteristics establishes a new clade within the vertebrate fibrillar collagen family. *J Biol Chem*. 2003;278(33):31067-77. Epub 2003/05/27.
120. Hjorten R, Hansen U, Underwood RA, Telfer HE, Fernandes RJ, Krakow D, et al. Type XXVII collagen at the transition of cartilage to bone during skeletogenesis. *Bone*. 2007;41(4):535-42. Epub 2007/08/19.