

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
1. Die Familie der G-Protein gekoppelten Rezeptoren und ihre Funktion in der Übertragung endokriner Signale	1
1.1 Strukturelle Eigenschaften der GPCR aus Sub-Familie 1	2
1.2 Agonistenbindung und Modelle der Rezeptoraktivierung	5
1.3 Di- und Multimerisierung von GPCR	5
1.4 Mutationen in GPCR	7
1.5 Mutationen in Liganden von GPCR	9
<b>2. Mutationen in GPCR und ihrer Liganden als Ursache endokriner Erkrankungen am Beispiel des TSHR und MC4R</b>	<b>10</b>
2.1 Mutationen im TSHR als Ursache von Hypo-und Hyperthyreose	10
2.1.1 Mutationen im TSHR als Ursache der nicht-autoimmunen Hyperthyreose	10
2.1.1.1 Die erste aktivierende Keimbahnmutation in der extrazellulären Domäne des TSHR	13
2.1.1.2 Identifikation von weiteren aktivierenden TSHR Mutationen	20
2.1.1.3 Die erste konstitutiv aktive TSHR Mutation in Transmembrandomäne 1	24
2.1.2 Der TSHR als mögliches Kandidatengen für die congenitale Hypothyreose	29
2.1.2.1 Die Identifikation der ersten inaktivierenden TSHR-Mutation bei einer Patientin mit einer angeborenen permanenten congenitalen Hypothyreose	32
2.1.3 Konformation und Funktion des TSHR	43
2.1.3.1 Die Funktion des Tyrosin 601 für die Funktion des TSHR	45
2.1.4 Mutationen im Liganden TSH	61
2.1.4.1 Identifikation eine $\beta$ -TSH Mutation bei einem Neugeborenen mit einer zentralen Hypothyreose	63
2.1.4.2 Die $\beta$ -TSH Mutation 313 $\Delta$ T ist auf einen gemeinsamen Ursprung zurückzuführen	68
2.2 Mutationen im POMC und MC4R als Ursache der früh-manifesten Adipositas	75
2.2.1 Mutationen im POMC bei Kindern mit frühmanifesten syndromaler und nicht-syndromales Adipositas	75
2.2.1.1 Die Identifikation der ersten POMC-Mutation	77
2.2.1.2 Die Identifikation von weiteren Patienten mit POMC-Mutationen	81
2.2.2 Mutationen im Melanocortin 4 Rezeptor	93
2.2.2.1 Identifikation der ersten inaktivierenden MC4R-Mutation, die einen dominant-negativen Effekt auf den Wildtyp-Rezeptor hat	96
2.2.2.2 Die Mutation des Cystein 271 in der dritten extrazellulären Schleife bewirkt die Bildung einer falschen Disulfidbrücke und damit die die Inaktivierung des MC4R	102

<b>3. Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>111</b>
3.1 Mutationen im TSHR	111
3.1.1 Konstitutiv aktivierende TSHR-Mutationen	111
3.1.2 Inaktivierende TSHR-Mutationen	114
3.1.3 Mutationen in $\beta$ -TSH	116
3.2.1 Mutationen im MC4R	117
3.2.2 Mutationen in MC4R-Liganden	119
<b>4. Literatur</b>	<b>121</b>
<b>5. Lebenslauf</b>	<b>126</b>
<b>6. Danksagung</b>	<b>127</b>