



M₂-mAcetylcholinrezeptor-Autoantikörper

Akronym	M ₂ -mAChR
Testparameter	Antikörper gegen muskarinische (metabotrope) Acetylcholinrezeptoren Subtyp M ₂
Indikationen	▶ Wissenschaftliche Fragestellungen.
Siehe auch	▶ Metabotrope Acetylcholinrezeptoren ▶ Autoantikörper bei Herz- und Kreislauferkrankungen

Immunpathologie Die Hauptfunktion eines Rezeptors besteht in der Bindung des spezifischen Liganden und in der Aktivierung von Effektormechanismen. Ionotrope Rezeptoren, z. B. die korrespondierenden Antigene der Autoantikörper bei Myasthenia gravis, beeinflussen die Ionenkanäle direkt. Rezeptor- und Effektorfunktionen werden von verschiedenen Domänen desselben Moleküls vermittelt. Metabotrope Rezeptoren dagegen beeinflussen Ionenkanäle oder andere Effektorsysteme auf indirekte Weise. Rezeptor- und Effektorfunktionen obliegen verschiedenen Molekülen. Diese Rezeptoren gliedern sich in die Familie der Rezeptor-Tyrosinkinasen und der G-Protein gekoppelten Rezeptoren.

Bei den Rezeptor-Tyrosinkinasen stellt die zytoplasmatische Domäne ein Enzym dar, das sich selbst sowie auch andere Proteine an den Tyrosinresten phosphorylieren kann. Die Phosphorylierung der zytoplasmatischen Domäne des Rezeptors ermöglicht die Bindung und damit die Aktivierung von anderen Proteinen einschließlich anderer Kinasen, die auf Ionenkanäle wirken. Tyrosinkinasen werden durch Hormone, Wachstumsfaktoren und Neuropeptide aktiviert (siehe auch [MuSK-Autoantikörper](#)).

Die G-Protein-gekoppelten Rezeptoren üben ihre Effektorfunktion über ein Guanosin triphosphat-bindendes Protein (G-Protein) aus. Zu dieser Familie gehören die muskarinischen Acetylcholinrezeptoren, die α - und β -adrenergen Rezeptoren, die GABA_B-Rezeptoren, einige Glutamat- und Serotoninrezeptoren, Rezeptoren für Neuropeptide, Geruchs- und Rhodopsinrezeptoren.

Die Aktivierung der Effektoren der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren erfolgt durch sogenannte second messenger, die wiederum eine biochemische Kaskade auslösen indem sie spezifische Proteinkinasen aktivieren, die andere Proteine phosphorylieren oder indem sie Ca²⁺ aus intrazellulären Speichern mobilisieren.

Die im zentralen Nervensystem vorkommenden Acetylcholinrezeptoren sind zum überwiegenden Teil metabotrope Muskarinrezeptoren. Der klassische Agonist ist das aus dem Pilz *Amanita muscaria* (Fliegenpilz) stammende Muskarin, das zuerst zu einer Erregung und dann zur Blockade des Rezeptors führt. Gegenspieler sind Atropin und Scopolamin. Pharmakologisch werden zwei Subklassen von Muskarinrezeptoren (M₁ und M₂) unterschieden. M₁-Rezeptoren sind durch eine hohe Affinität für Pirenzepin charakterisiert und aktivieren über G-Proteine die Phosphatidylinositol-spezifische Phospholipase, während M₂-Rezeptoren eine niedere Affinität für Pirenzepin besitzen und ihre Wirkung über das Adenylatcyclase-System vermitteln.

Bisher wurden fünf Gene entdeckt, von denen jedes einen bestimmten Muskarinrezeptor kodiert. M₁-Rezeptoren (M_r 51,4 kDa; Chromosom 11q12.3) und M₃-Rezeptoren (M_r 66,1 kDa; Chromosom 1q43) werden vorwiegend im Gehirn exprimiert und stimulieren das Phosphoinositol-System. M₃-Rezeptoren vermitteln auch die Signaltransduktion von Acetylcholin auf Speichel- und Tränendrüsen, sowie die Kontraktion der glatten Muskulatur von Harnblase und Intestinum. M₂-Rezeptoren (M_r 51,7 kDa; Chromosom 7q35-q36) finden sich vorwiegend in hohen Konzentrationen im Herzmuskel und entfalten ihre Wirkung über eine Hemmung der Adenylatcyclase. Die Rezeptoren besitzen sieben hydrophobe Transmembransegmente, wie sie al-



M₂-mAcetylcholinrezeptor-Autoantikörper

len G-Protein-gekoppelten Rezeptoren eigen sind. Die verschiedenen Muskarinrezeptor-Subtypen haben eine Sequenzidentität von 90 - 98 %, die meisten Substitutionen liegen im N-Terminus und im Zentrum der großen intrazytoplasmatischen Schleife.

Antikörper gegen metabotrope Acetylcholinrezeptoren vom Typ M₁, M₂ und M₃ wurden bei kongenitalem Herzblock, Schizophrenie, Sjögren Syndrom, dilatativer Kardiomyopathie und Chagas-Krankheit beschrieben. Mit Antikörpern gegen den M₂ muskarinischen Rezeptor ließen sich im Tierexperiment ähnliche morphologische Veränderungen am Herzmuskel auslösen, wie sie bei Patienten mit idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie auftreten. Die Antikörper richten sich gegen die extrazellulären Schleifen der Rezeptoren.

Vorkommen

Dilatative Kardiomyopathie (38 %), Chagas-Krankheit.