

## **Die Rolle der ERM-Proteine Ezrin und Radixin in der Organisation der canaliculären Hepatozyten-Membran**

Friederike Dellbrügge<sup>1,2</sup>, Lena D. Jesse<sup>1,2</sup>, Anna Medyukhina<sup>3</sup>, Na Liu<sup>1</sup>, Sophie Neugebauer<sup>4</sup>, Markus Freißmuth<sup>1</sup>, Stephanie Höppener<sup>5</sup>, Marc T. Figge<sup>3,6</sup>, Helen Morrison<sup>6,7</sup>, Lars B. Riecken<sup>7</sup>, Adrian T. Press<sup>1,2,8</sup>

1. Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Jena, Deutschland
2. Center for Sepsis Control and Care, Universitätsklinikum Jena, Deutschland
3. Arbeitsgruppe Applied Systems Biology, Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie Hans-Knöll-Institut, Jena, Deutschland
4. Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik, Universitätsklinikum Jena, Deutschland
5. Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie (IOMC), Friedrich-Schiller-Universität, Jena, Deutschland
6. Fakultät für Biowissenschaften, Friedrich-Schiller-Universität, Jena, Deutschland
7. Leibniz Institute on Aging, Jena, Deutschland
8. Medizinische Fakultät, Friedrich-Schiller-Universität, Jena, Deutschland

**Einleitung:** In Hepatozyten kommt es bei Cholestase zu charakteristischen Veränderungen mit dem Verlust des canaliculären Bürstensaumes und der Internalisierung von essenziellen Membrantransportern wie dem Multidrug Resistance-Related Protein (MRP) 2. Für die Ausbildung der Bürstensaum-Mikrovilli und die korrekte Lokalisation, Integration und Stabilisierung von MRP2 spielen die ERM-Proteine (Ezrin, Radixin und Moesin) eine entscheidende Rolle. Über die Bindung an das submembranöse Aktinzytoskelett und an verschiedenste Transmembranproteine fungieren die ERM-Proteine als Bindeglied zwischen Membran und Zytoskelett. Die Deaktivierung und Internalisierung des ERM-Proteins Radixin führt bei cholestatischen Erkrankungen zur Internalisierung von MRP2 und zur Einschränkung der Ausscheidungsfunktion. Die aktuelle Studienlage vermutet eine Ezrin- und Radixin-abhängige MRP2-Internalisierung bei obstruktiver Cholestase. Die molekulare Grundlage der Ezrin-vermittelten MRP2-Internalisierung ist nicht bekannt.

**Ziele:** Die Funktion und Expression von Ezrin in Hepatozyten soll während der Leberentwicklung, physiologischen Leberfunktion und bei obstruktiver Cholestase erforscht werden.

**Methodik:** Die Expression von Ezrin und Radixin wurde in primären humanen und murinen Hepatozyten, nicht-parenchymatösen Leberzellen sowie einer humanen, polarisierten Leberzelllinie (HepaRG) untersucht. Eine Hepatozyten spezifische konditionale Ezrin Knock-out Mauslinie wurde generiert und die Auswirkungen des Knock-outs auf die physiologische Leberfunktion untersucht. Mittels einer Gallengangsligatur wurde in den Versuchstieren eine obstruktive Cholestase induziert. Morphologische und funktionale Veränderungen wurden mittels Elektronenmikroskopie, Immunfluoreszenz-Färbungen und Massenspektrometrie untersucht.

**Ergebnis:** Hepatozyten-spezifische Ezrin Knock-out Mäuse zeigten keine morphologischen oder funktionellen Veränderungen in der Leber. Auch bei obstruktiver Cholestase induzierte der Hepatozyten-spezifische Ezrin Knock-out keinen genotyp-spezifischen Phänotyp.

**Schlussfolgerung:** Der MRP2 Ein- und Ausbau in die canaliculäre Hepatozyten-Membran wird, anders als bisher vermutet, nicht durch das ERM-Protein Ezrin, sondern ausschließlich durch Radixin vermittelt. Bei Cholestase ist die Deaktivierung von Radixin mit einer Internalisation von MRP2 und einem Umbau der canaliculären Membran assoziiert.