

"Loss of function mutation in the *S-adenosylmethionine synthetase 1* gene (*sams-1*) increases lipogenesis, enlarges lipid droplets and reduces lipolysis efficiency in *Caenorhabditis elegans*"

M. Sc. Madeleine Ehmke

1. Berichterstatter: Prof. Dr. F. Döring

Basierend auf der Identifizierung and Charakterisierung einer S-adenosylmethioninsynthase (SAMS-1) defekten *Caenorhabditis elegans* Mutante, die sich durch die Ausprägung stark vergrößerter Lipidtropfen (LT) auszeichnet, liefert diese Arbeit neue Erkenntnisse bezüglich des funktionellen Zusammenhanges zwischen LT-Größe und Lipidhomöostase. LT sind evolutionär konservierte, cytosolische Organellen, deren Hauptfunktion die kontrollierte Speicherung und Freisetzung von Lipiden darstellt. SAMS-1 katalysiert die Synthese von S-adenosylmethionin (SAM), dem wichtigsten Methyl donor zahlreicher physiologischer Reaktionen. SAM ist unter anderem für die methylierungsabhängige Synthese von Phosphatidylcholin (PC) von quantitativer Bedeutung. Mithilfe von Dünnschichtchromatographieverfahren wurde gezeigt, daß *sams-1* Mutanten zwar deutlich geringere PC Level besitzen, aber einen erhöhten Triglyceridanteil aufweisen. Genexpressionsanalysen ergaben, daß zahlreiche Gene der Lipogenese in *sams-1* Mutanten hochreguliert sind. Es wird vermutet, daß dies zur verstärkten Triglyceridsynthese beiträgt. Vitalfettfärbungen zeigten zudem, daß der erhöhte Triglyceridanteil in *sams-1* Mutanten in insgesamt weniger, aber dafür deutlich größeren LT gespeichert wird. In Hungerexperimenten wurden eine verminderte Hydrolyse von Triglyceriden und ein reduzierter Abbau von insbesondere großen LT in *sams-1* Mutanten festgestellt. Es wird vermutet, daß die verringerte Oberfläche von vergrößerten LT die Angriffsfläche für Lipasen limitiert. Sowohl die verminderte Verfügbarkeit von PC, als auch die ineffiziente Lipolyse tragen höchstwahrscheinlich zu den Beeinträchtigungen des Wachstums und der Reproduktion bei, die in *sams-1* Mutanten beobachtet wurden. Zusammenfassend zeigt diese Arbeit, daß ein SAMS-1 Defekt zu einer verringerten PC Synthese, einer verstärkten Lipogenese, einer Vergrößerung der LT und einer Verringerung der Lipolyseeffizienz beiträgt, und daß diese Mechanismen in einer exzessiven Fettspeicherung resultieren. Es wird daher vermutet, daß die Synthese von SAM für die Limitation der Fettspeicherung von essentieller Bedeutung ist.