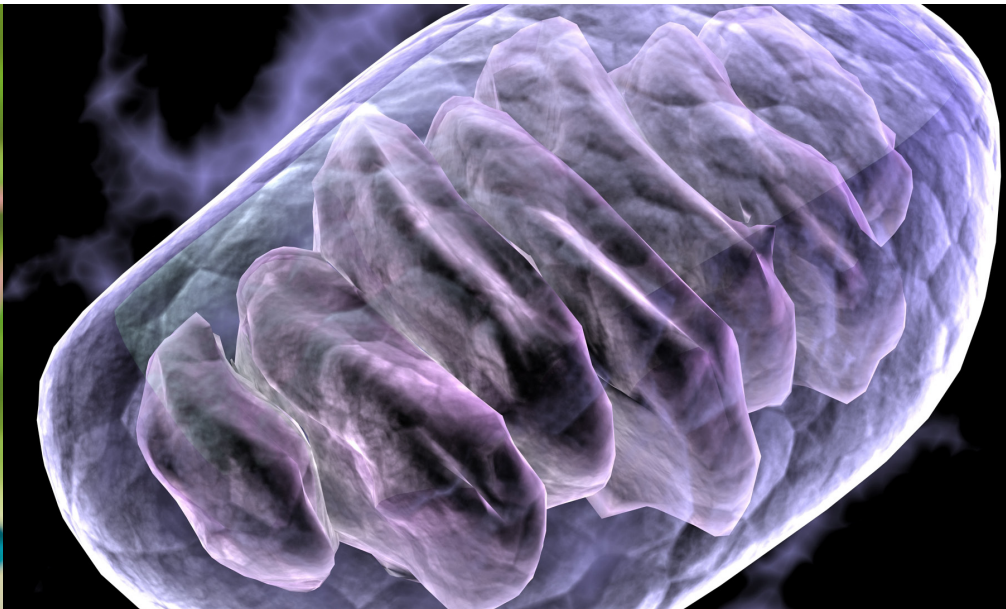


## **NAD<sup>+</sup>/NADH**

**Energiestoffwechsel, Langlebigkeit und  
Redox-Status der Zelle**



# GANZIMMUN

## DIAGNOSTICS AG

### Bisher erschienene Fachinformationen:

- 3HT-Memory-Spot®
- 11-β-Hydroxy-Steroiddehydrogenase Typ-1
- ADMA
- Allergische Säuglingskolitis
- Allergo-Screen®-Konzept
- Aromatogramm
- AutoVACC-Oral-E.c.
- Biochemie der Entgiftung
- Blastocystis
- Bor
- Candida-Diagnostik
- Casomorphine und Gliadorphine
- Coenzym Q10
- Colostrum
- COMP
- Cortisol und DHEA
- cPSA
- D-Arabinitol
- Darmkrebs
- Depression – eine neuroinflammatorische Erkrankung
- Endotoxinämie
- Eosinophiles Protein X (EPX)
- Epstein-Barr-Virus-Infektion
- Erhöhte Leberwerte - was tun?
- Erweiterte Prädiabetes-Diagnostik
- Estronex®
- Fibromyalgie
- Florastatus
- Gesundes Haar
- Glutathion-Stoffwechsel
- Hämopyrrolaktamurie (HPU)
- Helicobacter-pylori-Infektionen
- Histamin-Intoleranz (HIT)
- Hormondiagnostik aus Speichel
- Individuelle und symptombezogene Allergiediagnostik
- Intrazelluläres ATP
- IP10
- Kohlenhydratintoleranzen
- Komplementäre antiphlogistische Therapie
- Komplementäre Onkologie
- Laktulose-Mannitol-Test
- LipoMun®
- Mannose-bindendes Lektin
- Mikronährstoff-Diagnostik: Hämatokrit-korrelierte Vollblutanalytik
- MMP-8
- Neoangiogenese
- Niacin (Vitamin B3)
- Nitrostress
- Nitrotyrosin-Tyrosin-Index
- NK-Zell-Aktivität
- Omega-3-Fettsäuren in Schwangerschaft und Stillzeit
- Omega-3-Fettsäuren und ADHS
- Omega-3-Index
- Organix®-Dysbiose
- oxLDL (oxidiertes Low Density Lipoprotein)
- p53-Autoantikörper in der Tumordiagnostik
- Pantothensäure
- Parodontitis
- Phyto-Östrogene
- PLAC®-Test
- PräScreen Darm
- PräScreen Kombi
- Prostata Health
- Psychosomatisch oder somatopsychisch?
- Reizdarm
- Reverse T3
- Septin9
- Säure-Basen-Regulation
- Störungen der Bauchspeicheldrüsenfunktion
- Stresshormone und Neurotransmitter
- T-cellspot® Borrelien
- T-cellspot® Yersinien
- Thiole
- Thymusreserve
- TNF-α-Hemmtest
- Toleranzinduzierte Immuntherapie
- Vaginalstatus
- Virusbedingte Atemwegsinfektionen
- Viscera® Stuhltest
- Vitamin D in der Tumorprävention
- Zecken-übertragbare Erkrankungen
- Zelluläre Immunologie
- Zink-Protoporphyrin/Hepcidin

## NAD<sup>+</sup>/NADH

### Energiestoffwechsel, Langlebigkeit und Redox-Status der Zelle

NAD<sup>+</sup> (Nicotinamadenindinukleotid) ist als Coenzym an mehr als einem Sechstel (17%) aller enzymgesteuerten Prozesse beteiligt und bildet, zusammen mit dem NADH, ein sogenanntes Redoxsystem, bei dem Elektronen und Protonen übertragen werden können. Bei der oxidativen Phosphorylierung, also dem letzten entscheidenden Schritt zur Energiegewinnung an den Membranen der Mitochondrien, spielt dies eine zentrale Rolle. Zuvor entstandenes NADH wird dabei zu NAD<sup>+</sup> oxidiert und die frei werdende Energie zur Bildung von ATP, der universellen Energiewährung der Zellen, genutzt. Daher kann NADH als zentrale Schnittstelle für die mitochondriale Gewinnung von ATP bezeichnet werden.

### Die Struktur des Moleküls NAD<sup>+</sup>

Chemisch stellt NAD<sup>+</sup> ein Dinukleotid mit zwei Ribosemolekülen dar und ähnelt so dem Aufbau der RNA. An den Ribosemolekülen ist jeweils ein Adenin bzw. ein Nicotinamid

gebunden. Das Ringsystem des Nicotinamids bildet dabei die funktionelle Einheit des Redoxsystems.

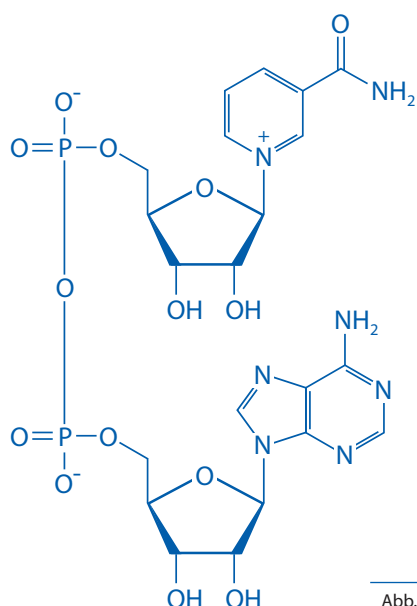


Abb. 1: Struktur von NAD<sup>+</sup>

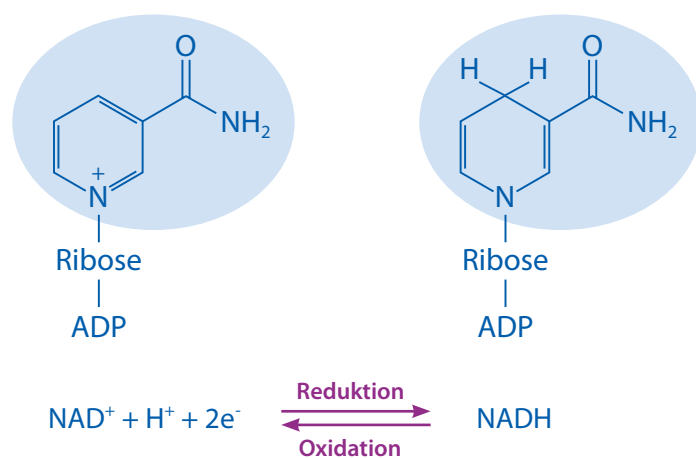


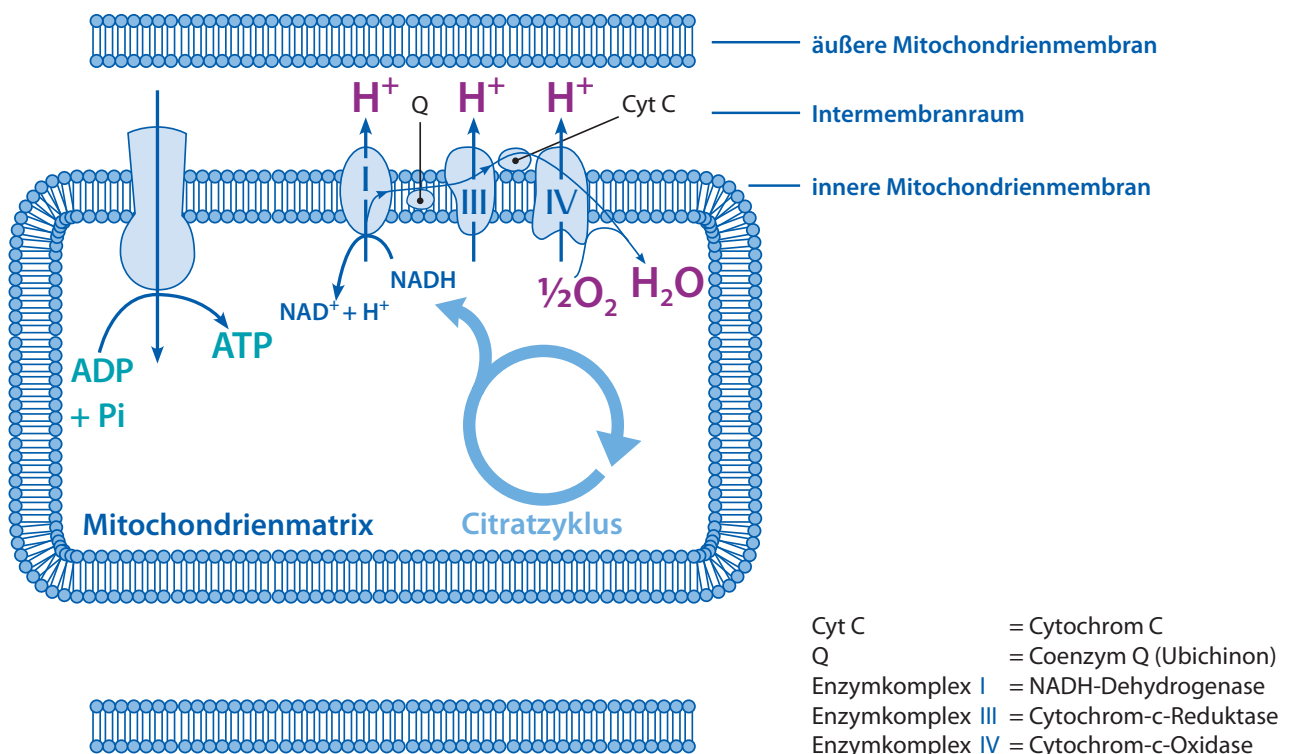
Abb. 2: Redoxsystem NAD<sup>+</sup>/NADH

## Schlüsselposition im Energiestoffwechsel

Beim Abbau energiereicher Verbindungen wird in Teilschritten der Glykolyse und im Citratzyklus  $\text{NAD}^+$  zu  $\text{NADH}$  reduziert. Einer der zentralen Prozesse bildet dabei die Glykolyse. Beim schrittweisen Abbau des Monosaccharids D-Glucose (Traubenzucker) und dem anschließenden Citratzyklus werden in mehreren Teilschritten  $\text{NADH}$  und andere Reduktionsäquivalente gebildet. Diese werden der Atmungskette in den Mitochondrienmembranen zugeführt.

Die durch  $\text{NADH}$  gelieferten Elektronen werden im Rahmen der oxidativen Phosphorylierung in einer Reihe von Redoxvorgängen auf verschiedene Oxidationsmittel übertragen und die dabei freiwerdende Energie zur Synthese von ATP genutzt. Beim aeroben Abbau eines Moleküls Glucose liegt die positive Energiebilanz bei 30 Molekülen ATP. Im Vergleich dazu entstehen bei der anaeroben Gärung durch Hefen lediglich zwei Moleküle ATP aus einem Molekül Glucose.

Abb. 3: Elektronentransportkette über die Mitochondrienmembran (vereinfachte Darstellung)



## Die positive Wirkung von NAD<sup>+</sup> auf die Langlebigkeitsgene der Sirtuine

NAD<sup>+</sup> hat direkte positive Auswirkungen auf die Lebensspanne, da es die Expression von Langlebigkeitsgenen steigert. Durch Acetylierung oder Deacetylierung von Histonen, den Bindungsproteinen an der DNA, können einzelne Gene zur Transkription aus- oder eingeschaltet werden. Acetylierte Histone bilden mit der DNA eine recht enge Bindung, wodurch die Transkription, also das Ablesen der Gene, verhindert ist. Erst die Deacetylierung in den Histonen führt zu einer Ladungsänderung und einer aufgelockerten Struktur, wodurch eine Transkription möglich wird. Die Deacetylierung wird dabei durch bestimmte Histon-Deacetylasen, den sogenannten Sirtuinen, gesteuert und ist NAD<sup>+</sup>-abhängig. Somit beeinflusst NAD<sup>+</sup> durch Deacetylierung der Histone die Organisation der DNA. Studien zeigten, dass die Aktivität der Sirtuine eine Verlängerung

der Lebensspanne bei Organismen bewirken kann. Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass genetisch defiziente Tiere, die keine Sirtuine bilden können, eine beschleunigte Alterung aufweisen. Die Gene für die NAD<sup>+</sup>-abhängigen Sirtuine werden daher auch als Langlebigkeitsgene bezeichnet. NAD<sup>+</sup> und insbesondere die NAD<sup>+</sup>/NADH-Ratio, als Ausdruck des Redoxstatus der Zelle, können als Surrogatmarker für die Langlebigkeit herangezogen werden.

Bei der Deacetylierung wird NAD<sup>+</sup> z.B. in Nicotinamid und Acetyl-ADP-Ribose umgewandelt und somit verbraucht. Dies steht im Gegensatz zu den Redoxreaktionen, bei denen NAD<sup>+</sup> und NADH im Gleichgewicht stehen. Ein ausreichender NAD<sup>+</sup>-Pool sowie die adäquate Neubildung sind von großer medizinischer Relevanz.

## Die Neusynthese von NAD<sup>+</sup>

Die Neusynthese von NAD<sup>+</sup> erfolgt aus der Aminosäure Tryptophan oder aus essentiellem Vitamin B3, welches mit der Nahrung aufgenommen werden muss. Beim Abbau von Tryptophan treten über eine Reihe von enzymatisch katalysierten Schritten Metabolite auf, die neurotoxische oder neuroprotektive Eigenschaften zeigen können. Als wichtiges Zwischenprodukt entsteht Kynurenin, welches dann entweder zu Kynureninsäure desaminiert oder zu 3-Hydroxy-Kynurenin oxygeniert wird. Letzteres kann dann über weitere Metabolite wie z.B. Chinolinsäure und Nicotin-Ribonukleotid weiter zu NAD<sup>+</sup> umgewandelt werden.

Bei Akkumulation des Zwischenproduktes Chinolinsäure können neurotoxische Schädigungen folgen, die zu Alzheimer, Depression oder anderen neurodegenerativen Krankheiten führen.

Unter physiologischen Bedingungen werden rund zwei Drittel des NAD<sup>+</sup>-Bedarfs über den Tryptophanabbau gedeckt. Der Rest muss als Nicotinamid (Vitamin B3) mit der Nahrung aufgenommen werden. Es kann direkt zu Nicotin-Ribonukleotid und weiter zu NAD<sup>+</sup> umgewandelt werden.

## NAD<sup>+</sup>/NADH-Ratio als Surrogatmarker für den Redoxstatus der Zelle

Die NAD<sup>+</sup>/NADH-Ratio bildet einen verlässlichen Surrogatmarker für den Redoxzustand der Zelle. Durch genetische oder funktionelle Störungen im Citratzyklus kann NAD<sup>+</sup> akkumulieren und es wird nicht genügend NADH gebildet. Beim resultierenden Anstieg der Ratio kann die ATP-Produktion zusammenbrechen, es kommt zur Anreicherung reaktiver Sauerstoffspezies und die Zelle gerät in oxidativen Stress.

Üblicherweise liegt diese Ratio bei ca. 2,0 und NAD<sup>+</sup> ist die dominierende Form des Coenzym. Daraus resultiert ein Redoxstatus zugunsten oxidativer Reaktionen. Sinkt das Verhältnis deutlich ab, resultiert ein Status zugunsten reduktiver Reaktionen.

Neue Modelle verstehen die Redox-Regulation losgelöst vom oxidativen Stress als universelles Steuerungselement der Signaltransduktion in den Zellen. Die Prinzipien der Redox-Regulation haben das Potential, ähnlich wie das fundamentale Steuerungsprinzip der Phosphorylierung/Dephosphorylierung, die Zellfunktionen zu koordinieren.

### Info

#### Die Funktionsschwerpunkte des NAD<sup>+</sup>

NAD<sup>+</sup> und NADH sind an vielen Stoffwechselfvorgängen beteiligt. Wichtige Funktionsschwerpunkte sind:

- Schlüsselposition im Energiestoffwechsel
- wichtiger Regulator des Redoxstatus' der Zelle
- Aktivierung von Langlebigkeitsgenen

## Labordiagnostik

### Präanalytik

<b>Probenmaterial</b>	EDTA-Blut
<b>Probenversand</b>	keine Besonderheiten

### Abrechnung und Preise

<b>GOÄ</b>	4078, 4079
<b>Preis Selbstzahler</b>	53,62 Euro
<b>Preis Privatpatient</b>	61,66 Euro

## Literaturangaben

- Braidy et al.: Serum nicotinamide adenine dinucleotide levels through disease course in multiple sclerosis. *Brain Res.* 2013; 21 [epub].
- Brüne et al.: Redox control of inflammation in macrophages. *Antioxid Redox Signal.* 2013; 19(6): 5956-37.
- Chiarugi et al.: The NAD metabolome – a key determinant of cancer cell biology. *Nat Rev Cancer.* 2012; 12(11): 741-52.
- Erhardt et al.: Connecting inflammation with glutamate agonism in suicidality. *Neuropsychopharmacology.* 2013; 38(5): 743-52.
- Finkel et al.: Oxidants, oxidative stress and the biology of aging. *Nature.* 2000; 408(6809): 239-47.
- Gerhard M (eds): *Biochemical Pathways (Biochemie-Atlas)*. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag 1999, 1. Auflage.
- Hwang et al.: Alteration of the NAD<sup>+</sup>/NADH ratio in CHO cells by stable transfection with human cytosolic glycerol-3-phosphate dehydrogenase: resistance to oxidative stress. *Mol Cells.* 1999; 9(4): 429-35
- Koolman, Röhm: *Biochemie des Menschen*. Stuttgart: Thieme-Verlag 2009, 4. Auflage.
- Lin et al.: Nicotinamide adenine dinucleotide, a metabolic regulator for transcription, longevity and disease. *Curr Opin Cell Biol.* 2003; 15(2): 241-6.
- Marcia et al.: Mammalian Sirtuins: Biological Insights and disease relevance. *Annu Rev Pathol.* 2010; 5: 253-95
- Massudi et al.: Age-associated changes in oxidative stress and NAD<sup>+</sup> metabolism in human tissue. *PLoS One.* 2012; 7(7): e42357
- Nelson et al.: *Lehninger Biochemie*. Berlin: Springer-Verlag 2009, 3. Auflage.
- Ren et al.: Induction of erythroid differentiation in human erythroleukemia cells by depletion of malic enzyme 2. *PLoS One.* 2010; 5(9): e12520.
- Valenzano et al.: Resveratrol prolongs lifespan and retards the onset of age-related markers in a short-lived vertebrate. *Curr Biol.* 2006; 16(3): 296-300.
- Williamson et al.: The redox state of free nicotinamide-adenine dinucleotide in the cytoplasm and mitochondria of rat liver. *Biochem J.* 1967; 103(2): 514-27.
- Wood et al.: Sirtuin activators mimic caloric restriction and delay ageing in metazoans. *Nature.* 2004; 430(7000): 686-9.
- Zhu et al.: Oxidative imbalance in Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol.* 2005; 31(1-3): 205-17.

## Ansprechpartner

Bei der GANZIMMUN AG sind Sie gut beraten!  
Ihre persönlichen Ansprechpartner zu allen Fragen:

### ■ Kundenbetreuung

bei Fragen zu Service, Befund, (Express-)Versand etc.

Tel. **06131 7205-0**

Fax **06131 7205-100**

info@ganzimmun.de

### ■ bundesweiter wissenschaftlicher Außendienst

fordern Sie Ihre persönliche Betreuung an unter

Tel. **06131 7205-0**

### ■ wissenschaftliche und medizinische Beratung

täglich von 8 – 18 Uhr

kostenlose medinfo-Hotline: **0800 444 6686**

medwiss@ganzimmun.de

### ■ GANZIMMUN-Akademie

Tel. **06131 7205-277**

Fax **06131 7205-50277**

seminar@ganzimmun.de

### ■ Buchhaltung

bei Fragen zur Abrechnung von Selbstzahlern  
und Privatpatienten

Tel. **06131 7205-132**

bei Fragen zur Abrechnung von Kassenleistungen

Tel. **06131 7205-178**

buchhaltung@ganzimmun.de

### ■ Bestellung von kostenlosen Probennahme- und Versandmaterialien

Tel. **06131 7205-201**

Fax **06131 7205-100**

versand@ganzimmun.de

www.ganzimmun.de

## Impressum

### Herausgeber

GANZIMMUN Diagnostics AG  
Hans-Böckler-Straße 109  
55128 Mainz

Tel. 06131 7205-0

Fax 06131 7205-100

www.ganzimmun.de

info@ganzimmun.de

### Ärztlicher Leiter

Dr. med. Ralf Kirkamm

### Verantwortlich

Dr. med. Ralf Kirkamm

### Autor

Dr. Andreas Dörrschuck

### Bildnachweis

shutterstock