

ANNEXE IX LE MÉTABOLISME DU NAD

Ce métabolite essentiel est avant tout un transporteur d'électrons qu'il cède à la chaîne respiratoire (*annexe XXI*). Mais il est aussi utilisé comme substrat par différents enzymes, et notamment par les par certaines acétyltransférases et par les ADP-ribosyltransférases, tels que les Parp (*annexe VIII*). Les acétyltransférases dépendant du NAD⁺ catalysent le transfert d'un groupement acétyle (Ac) d'une protéine au NAD (*fig. IX.1*). Les ADP-ribosyltransférases prélèvent le groupement ADP-ribose du NAD et le fixent sur différentes protéines (*annexe VIII.A*). Le NAD est coupé au cours de cette opération et libère un noyau nicotinamide.

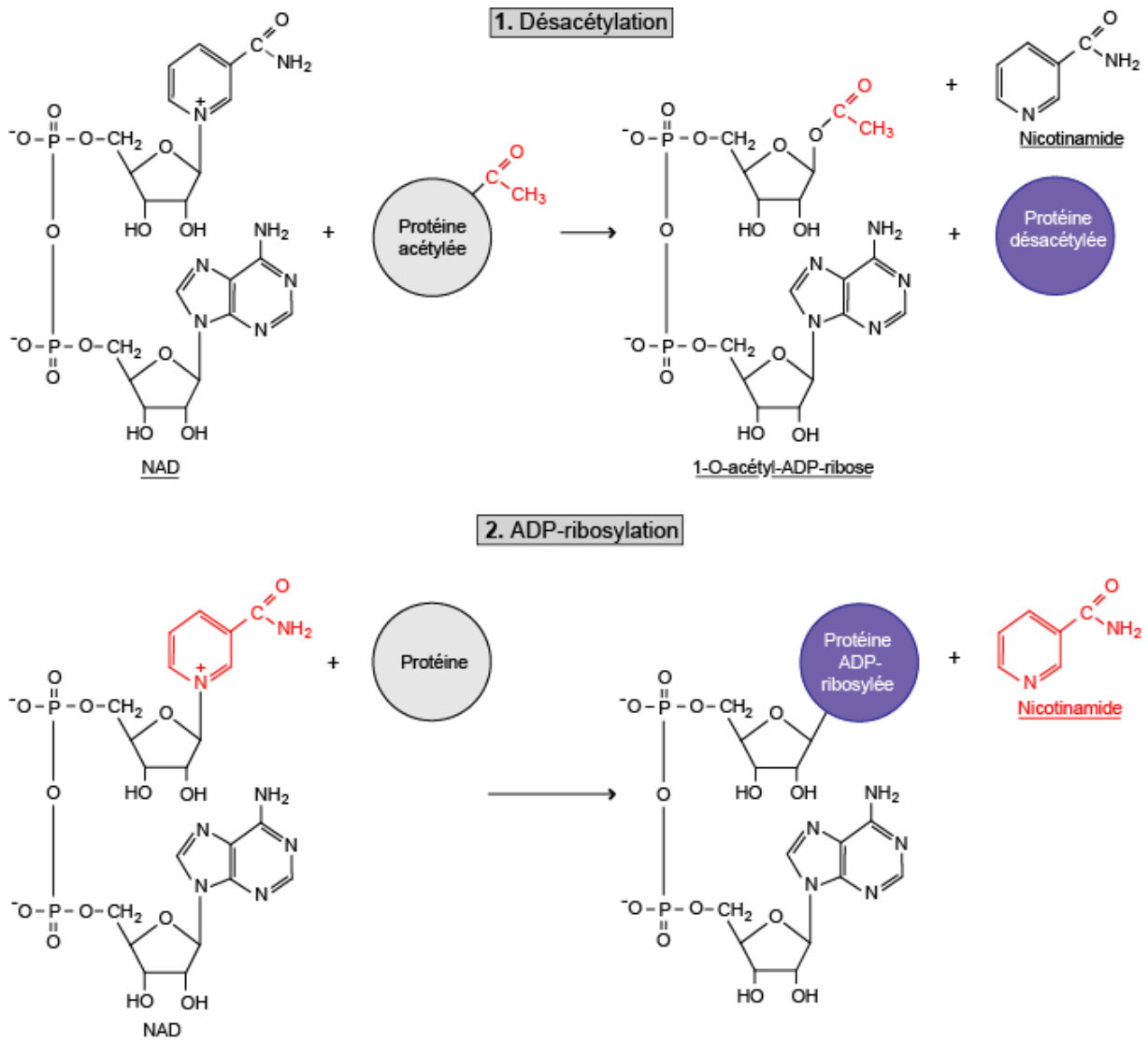


Fig. IX. A. Deux réactions où le NAD intervient comme substrat.

1. Les désacétylases telles que la sirtuine* enlèvent des groupements acétyle à leurs protéines cibles, qu'ils transfèrent au NAD.
2. Les ADP-ribosyltransférases telles que les Parp (*annexe VIII*) transfèrent le groupement ADP-ribose du NAD à diverses protéines cibles.

Le NAD est synthétisé par un mécanisme complexe, qui fait intervenir un nombre variable d'enzymes, suivant qu'elle commence à partir du tryptophane, du nicotinate, du nicotinamide ou du nicotinamide riboside (*fig. IX.2*).

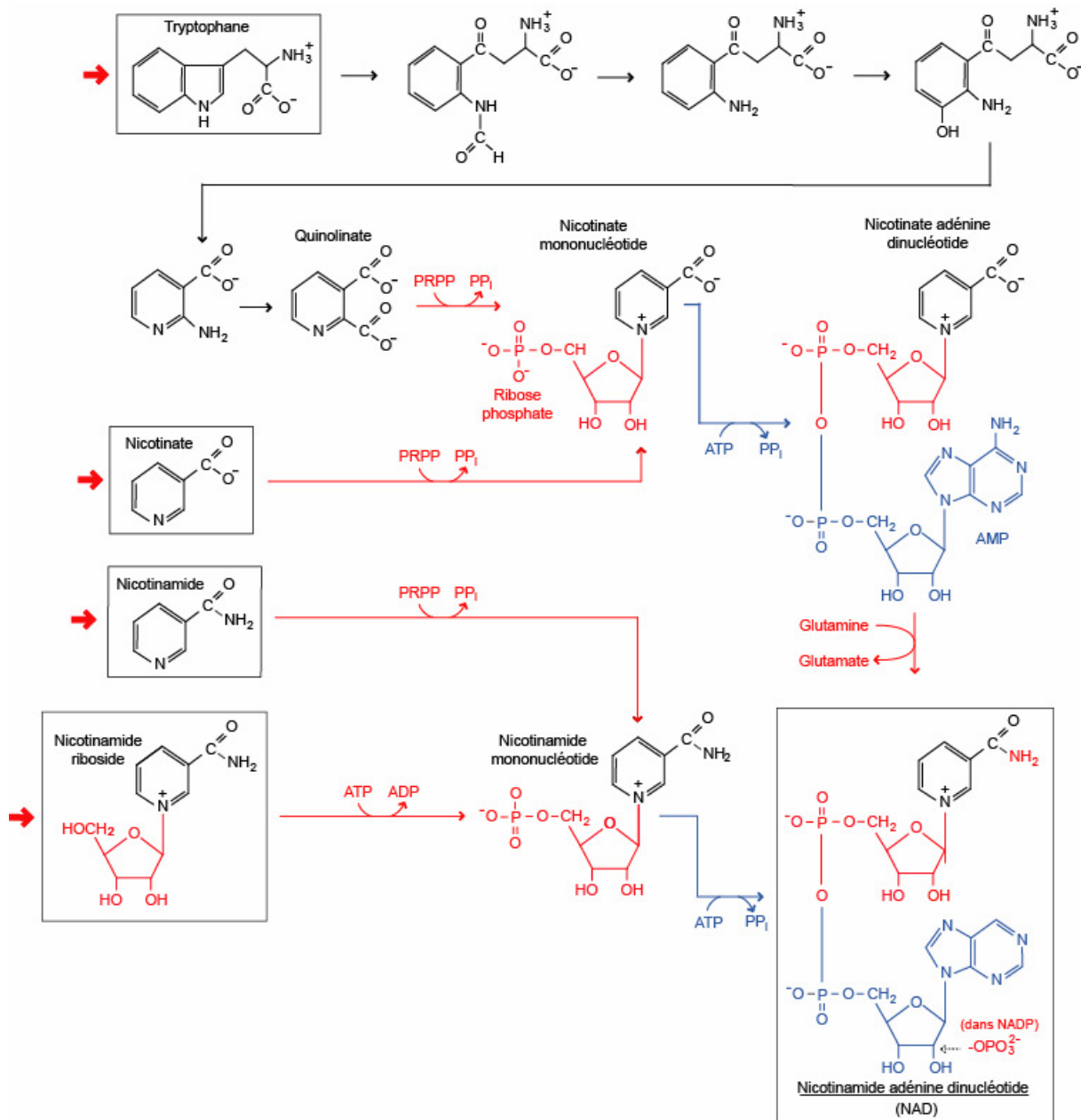


Fig. IX. B. Voies de biosynthèse du NAD et du NADP.

Les cellules eucaryotes peuvent synthétiser le NAD à partir de quatre précurseurs exogènes, dont certains sont des vitamines : le tryptophane, le nicotinate (Na), le nicotinamide (Nam) ou le nicotinamide riboside (NR). Le tryptophane est d'abord dégradé en quinolinate. Le nicotinate et le quinolinate sont convertis en NAD par ajouts successifs d'un groupement ribose phosphate, d'un groupement adénosine monophosphate (AMP) et d'un groupement amine, fournis respectivement par le PRPP (5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate), l'ATP et la glutamine. Le nicotinamide et le nicotinamide riboside sont convertis en nicotinamide mononucléotide, puis en NAD par ajouts successifs d'un groupement ribose phosphate ou phosphate, puis d'AMP. Le NAD peut être converti en un autre transporteur d'électrons (le NADP) par fixation d'un groupement phosphate sur l'un de ses deux riboses.

Le NAD peut être dégradé en nicotinamide par un enzyme de la famille Sir2 ou Parp (*chapitre 3, section 3.6.5 et annexe VIII.A*). Le nicotinamide riboside est aussi dégradé en nicotinamide, mais par une voie différente. Le nicotinamide est réintégré dans le NAD par une voie de secours qui comporte quatre étapes chez la levure et deux chez les mammifères (*fig. IX.C*).

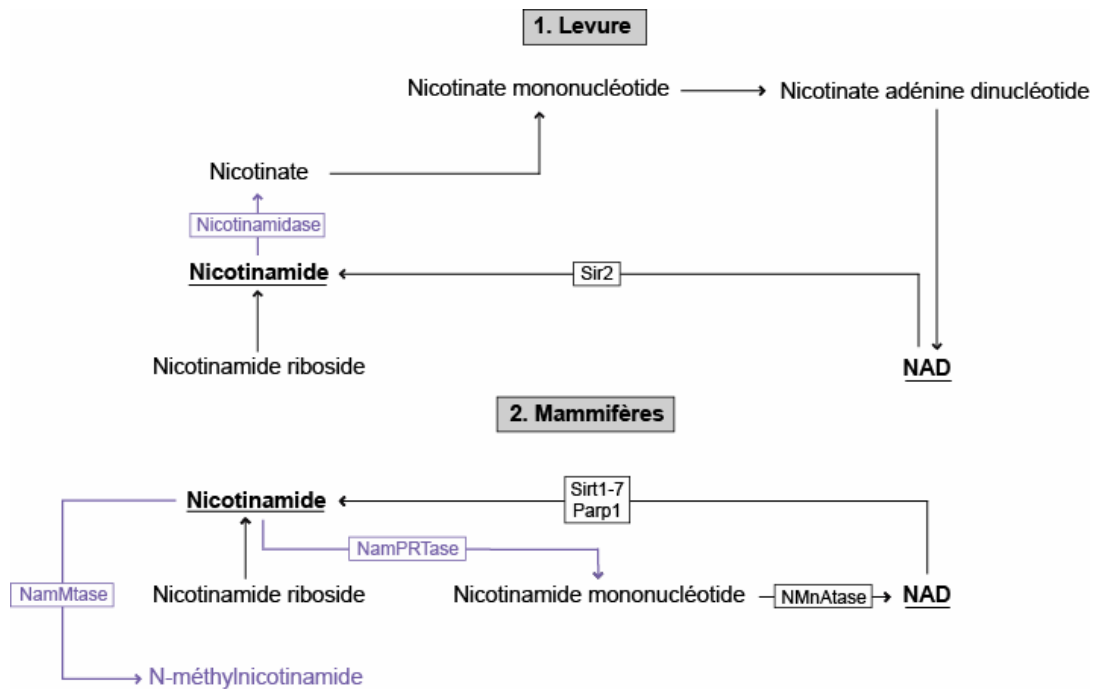


Fig. IX. C. Voies de récupération du NAD.

- Chez la levure, le nicotinamide provenant de la dégradation du NAD ou du nicotinamide riboside est transformé en nicotinate par un enzyme qui n'existe pas chez les mammifères : la nicotinamidase. Le nicotinate est ensuite réincorporé dans le NAD en deux étapes (*fig. IX.B*).
- Chez les mammifères, le nicotinamide n'est pas transformé en nicotinate, mais en nicotinamide mononucléotide par la nicotinamide phosphoribosyltransférase (NamPRTase). Le nicotinamide mononucléotide est converti en NAD en une seule étape, catalysée par la nicotinamide mononucléotide adénylatettransférase (NMnAtase**). Le nicotinamide peut aussi être dégradé après avoir été méthylyé par la nicotinamide méthyltransférase (NamMtase).

BIBLIOGRAPHIE

- Bedalov A, Simon JA. NAD to the rescue. *Science* 2004; **305**: 954-5
- Denu JM. Vitamins and aging: pathways to NAD⁺ synthesis. *Cell* 2007; **129**: 453-4.
- Rongvaux A, Andris F, Van Gool F, Leo O. Reconstructing eukaryotic NAD metabolism. *BioEssays* 2003; **25**: 683-90.