

## مروری بر بیولوژی ویتامین K2

مسعود فریدونی<sup>۱\*</sup>، فاطمه حجی پور<sup>۱</sup>

اگرچه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، ایران

تاریخ پذیرش: ۹۳/۲/۳۰

تاریخ دریافت: ۹۲/۱۰/۲۹

### چکیده

ویتامین K2 (Menaquinone-4) یکی از مشتقات ویتامین K است که در نتیجه فعالیت باکتری های روده ای سنتز می شود. حضور این ویتامین در مغز با غلظت بیشتری نسبت به سایر بافت های بدن و توانایی تبدیل سایر مشتقات ویتامین K به نوع K2 در بدن که فرم اصلی آن در سیستم عصبی است، نشان دهنده عملکردهای مهم این ویتامین در سیستم عصبی مرکزی منجمله اهمیت آن در فرآیند میلین سازی و تکوین سیستم عصبی است. ویتامین K2 هم چنین به عنوان یکی از عواملی که در فرآیندهای التهابی دخیل می باشد نیز شناخته شده است. در حقیقت ویتامین K2 با التهاب، درد، آلزایمر، پوکی استخوان و برخی از انواع سرطان ها ارتباط دارد. با توجه به نقشی که ویتامین K2 ممکن است در بسیاری از بیماری هایی که امروزه درمان آن ها به یکی از بزرگترین دغدغه های بشر تبدیل شده (از جمله انواع سرطان ها و بیماری های نورودژنراتیو)، داشته باشد، امید می رود در تحقیقات جدید به عنوان یک استراتژی مؤثر به دور از کمترین عوارض، برای درمان و جلوگیری از این بیماری ها مورد توجه قرار گیرد.

واژه های کلیدی: ویتامین K2، سیستم عصبی، بیماری های نورودژنراتیو، التهاب

\*نویسنده مسئول: گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، ایران

مقدمه

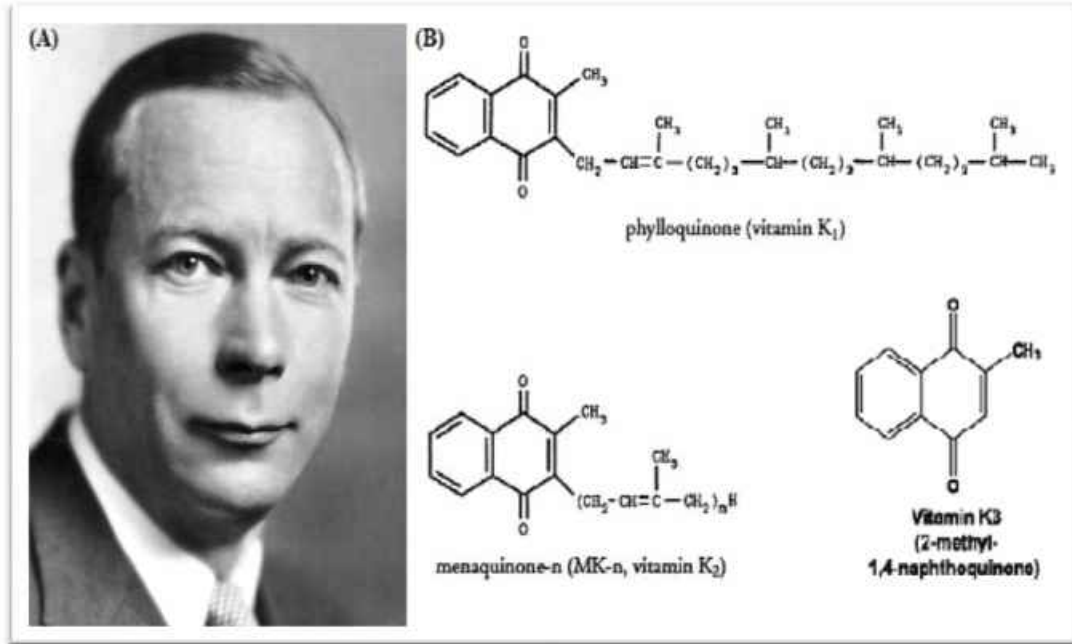
کمبود ویتامین K2 در بدن می‌گردد و تولید طبیعی آن کاهش می‌یابد، این روند خصوصاً در طیف گسترده‌ای از افرادی که مصرف بالای آنتی‌بیوتیک دارند مشاهده می‌شود. حضور ویتامین K2 در مغز با غلظتی بالاتر نسبت به سایر بافت‌های بدن و توانایی تبدیل سایر مشتقات این ویتامین در بدن به نوع K2 که فرم اصلی آن در سیستم عصبی است، یک موضوع قابل توجه می‌باشد و نشان دهنده عملکردهای مهمی است که این ویتامین قادر است در سیستم عصبی مرکزی اعمال کند، (۶). به علاوه تأثیرات حیاتی که ویتامین K2 در روند تکوین صحیح سیستم عصبی ایفا می‌کند، از جمله تأثیر بر متابولیسم اسفنگولیپیدها و سولفاتاسیون میلین‌ها در روزهای نخستین تولد بسیار حائز اهمیت می‌باشد. (۷)

تاریخچه ویتامین K2: در سال ۱۹۳۵ میلادی در کپنهاگ دانمارک دانشمندی به نام Henrik Dam (شکل شماره ۱-A) که روی متابولیسم استرول‌ها در جوجه‌هایی که تحت رژیم غذایی عاری از چربی بودند مطالعه می‌کرد، متوجه شد خون برخی از جوجه‌ها که دچار خونریزی زیر جلدی شده بودند تأخیر در انعقاد را نشان می‌دهد. در ادامه، این دانشمند به رژیم غذایی یک گروه از این جوجه‌ها، یونجه خشک اضافه نمود سپس مشاهده کرد که در نتیجه این عمل، خونریزی متوقف شد؛ با کمک این یافته‌ها توانست فاکتور ضد خونریزی و عامل بالابرنده غلظت پروترومبین خون را کشف کند و از آن جایی‌که واژه انعقاد در زبان دانمارکی به صورت Koagulation نوشته می‌شود این عامل را ویتامین K نام گذاری کرد، (۸). چندین سال بعد ویتامین K به سه شکل شناخته شد که تماماً متعلق به خانواده کوئینون‌ها (Quinone) هستند. تمام اعضای این خانواده از به اشتراک گذاشتن یک حلقه نفتوکوئینون متیله شده و زنجیره‌های جانبی آلیفاتیک متفاوت، که منشأ انواع مختلف این ویتامین می‌باشد تشکیل شده‌اند؛ ویتامین K1 یا Phylloquinone است که در گستره وسیعی از گیاهان سبز به ویژه در برگ‌های آن‌ها یافت می‌شود؛ ویتامین K2 یا Menaquinone که در نتیجه فعالیت باکتری‌ها در روده ساخته می‌شود و علاوه بر انواع قابل حل در چربی، اشکال قابل حل در آب آن نیز وجود دارد. ویتامین K3 یا Menadione نیز یک ترکیب سنتتیک قابل حل در چربی است که از نظر زیستی

ویتامین K حدود ۱۰۰ سال پیش برای اولین بار شناخته شد، از جمله ویتامین‌های محلول در چربی می‌باشد که در کبد به عنوان کوفاکتور ضروری برای آنزیم کربوکسیلاز عمل می‌نماید. این آنزیم قادر است، اسید گلوتامیک - های (Glutamic acid-Glu) باقی مانده پروتئین‌های پیش‌ساز را به اسید آمینه‌های جدید مثل گاما کربوکسی گلوتامیک اسید (Gamma-carboxyglutamic acid-GLA) تبدیل کند، (۱). ویتامین K دارای سه آنالوگ می‌باشد که انواع K1 و K2 آن در طبیعت و یا بدن بیوسنتز می‌شوند و نوع K3 آن، مصنوعی و سنتتیک است، (۲). عملکرد ویتامین K به عنوان یک فاکتور مهم در انعقاد خون به طور کامل مشخص شده است. برخی از پروتئین‌های درگیر در فرآیند انعقاد خون شامل فاکتور پروترومبین منعقدکننده خون وابسته به ویتامین K (فاکتور II) و فاکتورهای X، IX، VII هستند. در غیاب ویتامین K، فاکتورهای انعقادی غیر فعال بوده و خونریزی ایجاد می‌گردد، (۳). داروهای ضد انعقادی مانند دی‌کومارول (Dicumarol) و وارفارین (Warfarin) از سال‌ها پیش به عنوان مهارکننده‌های عملکرد انواع مشتقات ویتامین K شناخته شده و مورد استفاده می‌باشند. این داروها در جهت جلوگیری از فرآیند انعقاد خون به صورت آنتاگونیست ویتامین K عمل می‌کنند؛ دی‌کومارول در کبد جایگزین ویتامین K می‌شود. استفاده بیش از حد از آسپرین نیز ممکن است موجب جلوگیری از انعقاد طبیعی خون از طریق مداخله و جلوگیری از تراکم پلاکت‌ها و پایین آوردن سطح فاکتورهای وابسته به ویتامین K گردد، (۴). مطالعات نشان داده است، فعالیت گاما کربوکسی گلوتامیک اسید در بعضی از بافت‌های غیر کبدی مثل استخوان، کلیه، جفت، پانکراس، پوست، طحال، ریه، بیضه‌ها و دیواره عروق نیز وجود دارد. وجود انواع پروتئین‌های حاوی GLA در سایر بافت‌ها این باور را به وجود می‌آورد که ویتامین K غیر از فعالیت به عنوان یک فاکتور انعقادی، اعمال دیگری نیز بر عهده دارد، (۵). موارد کمبود ویتامین K به ندرت مشاهده می‌شود، اما معمولاً با سوء جذب لیپیدها یا تخریب فلور روده در اثر درمان با آنتی‌بیوتیک‌ها، کمبود و یا اختلال در جذب این ویتامین مشاهده می‌شود. از آن جایی‌که ساخت طبیعی ویتامین K2 توسط باکتری‌های روده‌ای انجام می‌شود؛ آسیب شدید به روده باعث خطر

K در برابر حرارت نسبتاً مقاوم هستند و با توجه به این که محلول در چربی می باشند در آب در حال جوشیدن نیز از بین نمی روند، این ویتامین در مقابل عوامل احیاء کننده نیز پایدار می باشد اما در مقابل نور، یخ زدگی، آلودگی هوا و روغن های معدنی (غیر قبل جذب مانند ملین ها) حساس و ناپایدار است. (۲،۹)

نسبت به سایر اشکال طبیعی آن، یعنی ویتامین های K1 و K2 با توجه به وزن پایه، دو برابر قوی تر است، زیرا بر خلاف دو شکل طبیعی ویتامین K، فاقد زنجیره جانبی طولانی است و به سرعت از طریق ادرار دفع می شود (شکل شماره ۱-B) (۹). هیچ یک از انواع ویتامین K به طور قابل توجهی در بدن ذخیره نمی شوند. هم چنین انواع ویتامین



شکل شماره ۱-A. دانشمند دانمارکی (Henrik Dam) که برای اولین بار ویتامین K را کشف کرد.  
شکل شماره ۱-B. ساختار مولکولی سه نوع ویتامین K. (۹)

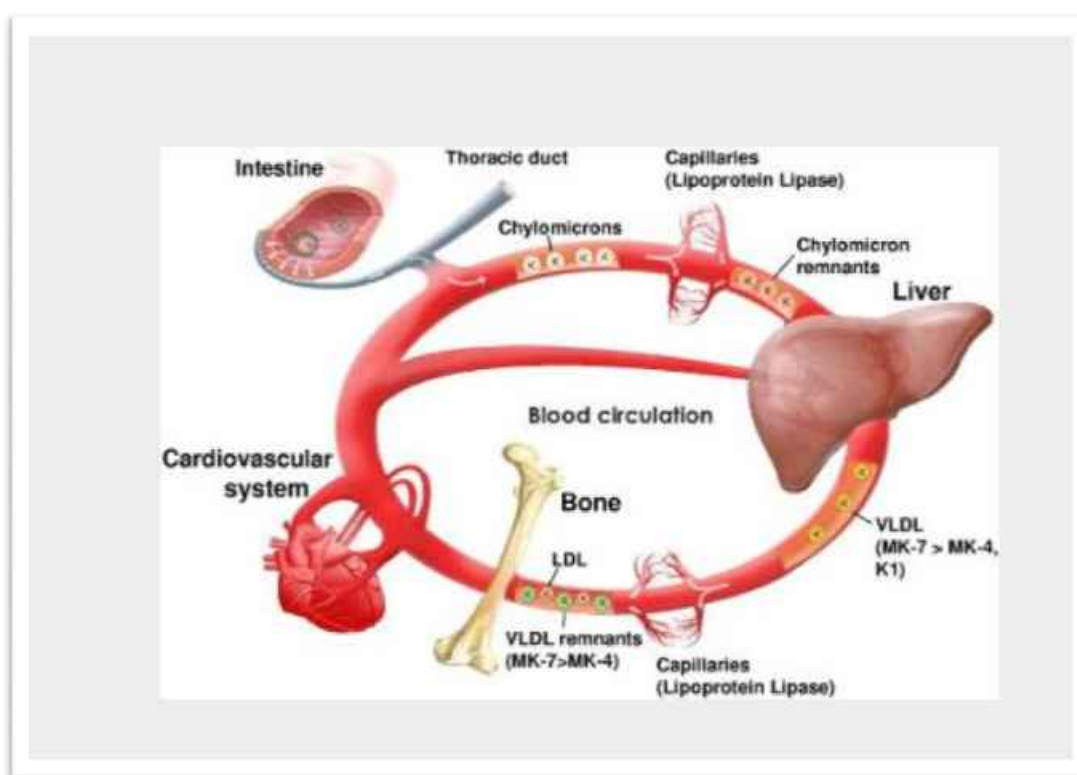
وجود دارد که نسبت به نوع قبلی کمتر رایج است؛ و فرمول آن MK-7 است که دارای ۷ زنجیره آلیفاتیکی جانبی می باشد. (۸). MK-7 از تخمیر سویا نیز به دست می آید که تحت عنوان ناتو، امروزه در سید غذایی بسیاری از کشورها هم چون ژاپن برای جبران کمبود ویتامین K<sub>2</sub> گنجانده می شود؛ به طور کلی در کشورهایی هم چون ژاپن، مصرف این دو شکل از ویتامین K<sub>2</sub> با دوز ۴۵ μg/kg روزانه به عنوان یک درمان برای پوکی استخوان به شمار می رود و اثرات آن حدود ۷۸ درصد باعث کاهش پوکی استخوان در میان زنان شده است. (۹)

نقل و انتقال ویتامین K<sub>2</sub>: همان گونه که قبلاً ذکر شد در میان انواع ویتامین K، نوع K<sub>1</sub> تنها از طریق مصرف مواد غذایی جذب بدن می شود، اما نوع دیگر این ویتامین یعنی K<sub>2</sub> توسط باکتری های روده ای سنتز می شود و

ساختار ویتامین K<sub>2</sub>: فرمول شیمیایی ویتامین K<sub>2</sub> (Menaquinone) همانند ویتامین K<sub>1</sub> با نام شیمیایی ۲-متیل-۳-فنیل-۱ و ۴ نفتوکونینون است با این تفاوت که در ساختار آن به جای بنیان فنیل، بنیان فارنزیل قرار دارد. ویتامین K<sub>2</sub> دارای زنجیره های جانبی متشکل از تعداد متغیر ایزوپرنوئیدهای غیر اشباع می باشد. به طور کلی انواع ویتامین K<sub>2</sub> یا Menaquinone ها را به صورت MK-n نشان می دهند که M در آن مخفف Menaquinone و K در آن مربوط به ویتامین K و n آن نمایانگر تعداد ایزوپرنوئیدها است. فرمول ویتامین K<sub>2</sub> MK-4 است که دارای ۴ زنجیره جانبی آلیفاتیکی است. وزن مولکولی ویتامین K<sub>2</sub> برابر با ۴۴۴/۶۵ دالتون و به شکل پودر جامد زرد رنگی با نقطه ذوب ۵۴ تا ۵۵ درجه سانتی گراد می باشد. البته نوع دیگری از ویتامین K<sub>2</sub> نیز

مشاهده و جا به جا می شود و ۸ ساعت پس از تجویز از گردش خون پاک می شود. پس از گذشت حدود ۸ ساعت غلظت ویتامین K2 در خون همراه با LDL افزایش می یابد، اما در کل غلظت آن نسبت به غلظت کل ویتامین K1 کمتر است که دلیل این موضوع، سرعت جذب بیشتر ویتامین K2 نسبت به ویتامین K1 است. (تصویر شماره ۲) (۱۰،۱۱)

میزان آن در مواد غذایی دریافتی بسیار ناچیز است. ویتامین K در بدن به شیلومیکرون ها ملحق شده و از آن جا به کبد می رود اما تاکنون حاملی که برای نقل و انتقال انواع این ویتامین، اختصاصی عمل کند شناسایی نشده است؛ اما با توجه به تحقیقات اندک صورت گرفته می توان گفت، ویتامین K1 در گردش خون عمدتاً همراه لیپوپروتئین های غنی از تری گلیسرید که حامل اصلی ویتامین K1 هستند



تصویر شماره ۲. مسیر نقل و انتقال ویتامین K2 در بدن همراه با شیلومیکرون ها. (۱۰)

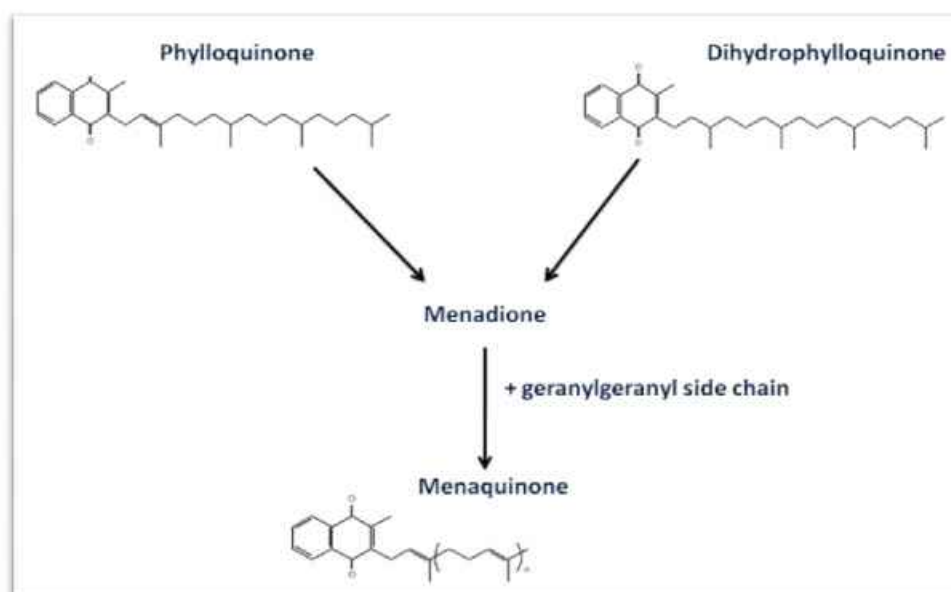
چون لوزالمعده، غدد بزاقی، استخوان جناغ و مغز یافت می شود. از آن جا که دندان حاوی یک بافت خاص به نام عاج است و هم چون استخوان، ترشح پروتئین استئوکلسین وابسته به ویتامین K برای تنظیم رسوب کلسیم در آن مورد نیاز است توجه کننده این مسئله می باشد که چرا غدد بزاقی بعد از لوزالمعده بیشترین غلظت ویتامین K2 را دارند. مصرف مکمل های ویتامین K1 به صورت خوراکی و تزریقی داخل وریدی آن باعث افزایش غلظت ویتامین K2

توزیع بافتی ویتامین K2: رژیم غذایی حاوی Phylloquinone یک منبع بافتی مهم برای ویتامین K2 است. به دنبال حضور Phylloquinone در جیره غذایی، غلظت ویتامین K1 در اندام هایی هم چون کبد، قلب، استخوان جناغ و بافت های غضروفی افزایش می یابد اما سطح ویتامین K1 در مغز پایین است. اما با کمال تعجب حضور ویتامین K2 در تمام بافت های بدن تشخیص داده شده اما این ویتامین با غلظت بالاتری در اندام هایی هم

منادیون ویتامین K1 در روده و انتقال آن از طریق جریان خون به بافت های غیر کبدی و سپس اضافه شدن زنجیره های لیپیدی به منادیون و تولید ویتامین K2 می باشد و طی مسیر دوم زنجیره جانبی ویتامین K1 جدا شده و اضافه شدن زنجیره های لیپیدی به واحد منادیون در مغز صورت می گیرد. مسیر اول به دلیل توانایی عبور ویتامین K از سد خونی-مغزی منطقی تر به نظر می رسد. UbiA Prenyltransferase domain-UBIAD1 (containing protein 1) یک آنزیم ایتنگرال غشایی میتوکندریایی در انسان است که واسطه سنتز ویتامین K2 و مورد نیاز برای بقاء و توسعه سلول های اندوتلیال عروق خونی می باشد،(۱۶). اخیراً مشخص شده است که UBIAD1 آنزیم بیوسنتز MK-4 است که محصول ژن UBIAD1 می باشد و در عملکردهای سلولی به صورت خودکار به تنظیم بقای سلول های اندوتلیال و حفظ هم ایستایی (Homeostasis) عروقی کمک می کند. مکانیسم احتمالی پیشنهاد شده برای عملکرد UBIAD1 بدین صورت است که این آنزیم با شکستن زنجیره جانبی از ویتامین K1 منادیون ایجاد شده را با Geranylgeranylation به فرم MK-4 تبدیل می کند.(شکل شماره ۳)(۱۵،۱۷)

می شود،(۱۲). در موش های صحرایی که رژیم غذایی با کمبود ویتامین K به مدت ۹ روز داشتند و سپس Phylloquinone به صورت خوراکی به آن ها داده شد، مشخص شد انواع ویتامین K بعد از ۰، ۶، ۱۲ و ۲۴ ساعت در کبد، پلاسما، مغز، بیضه ها، کلیه و طحال به این ترتیب حضور دارند؛ غلظت Phylloquinone در پلاسما و سایر بافت ها ۶ ساعت بعد از تجویز به حداکثر رسیده بود، در مقابل غلظت ویتامین K2 در کبد، پلاسما، کلیه و طحال پس از گذشت ۱۲ ساعت و در مغز و بیضه ها، ۲۴ ساعت بعد به حداکثر رسید. این مطلب نشان می دهد، Phylloquinone احتمالاً در خود بافت های ذکر شده به ویتامین K2 تبدیل می شود و این فرآیندها بی ارتباط با متابولیسم خانواده ویتامین K در کبد می باشد.(۱۳)

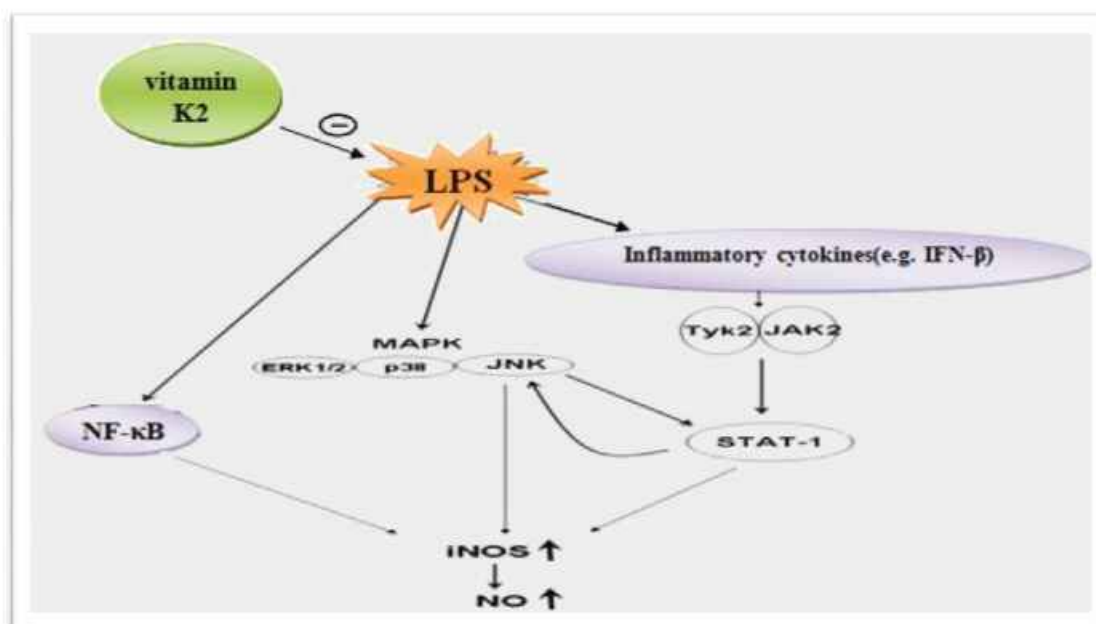
آنزیم مسئول بیوسنتز ویتامین K2: ویتامین K2 به جز کبد، با غلظت زیاد در بافت هایی هم چون مغز، کلیه و لوزالمعده انسان و موش صحرایی حضور دارد،(۱۴). این مسئله نشان می دهد که Phylloquinone به صورت اندوژن به ویتامین K2 تبدیل می شود؛ این فرآیند یا به صورت مستقیم و یا از طریق تبدیل ویتامین K1 به K3 و سپس به K2 به دنبال اضافه شدن زنجیره ایزوپرنوئیدی انجام می شود. دو مسیر احتمالی برای بیوسنتز ویتامین K2 وجود دارد؛ مسیر اول شامل جدا شدن زنجیره جانبی از واحد



شکل شماره ۳. مکانیسم احتمالی تبدیل ویتامین K1 رژیم غذایی به MK-4 یا ویتامین K2. (۱۸)

آسیب دیده آنزیم هایی مانند سیکلوآکسیژنازها (COX) تولید میانجی های التهابی، خصوصاً پروستاگلاندین ها را افزایش می دهند، (۱۸). سیتوکاین ها از جمله Interleukin-6 (IL-6) که در کلسیفیکاسیون عروقی و پوکی استخوان نقش دارد از میانجی های مهم التهابی محسوب می شود. این نوع سیتوکاین ها در روند بازسازی استخوان از طریق تنظیم رشد سلول های بازجذب کننده استخوان (استئوکلاست) نقش دارند و به طور بالقوه باعث باز جذب استخوان ها می شوند. از آن جایی که یک رابطه معکوس بین غلظت سرمی انواع ویتامین K و میانجی های التهابی وجود دارد؛ کمبود ویتامین K در تغذیه حیوانات باعث افزایش بیان ژن های دخیل در پاسخ های التهابی حاد می شود، از طرفی مطالعات نشان داده اند، در افرادی که مصرف طبیعی مکمل های حاوی ویتامین K را دارند، پاسخ های التهابی ناشی از LPS به طور چشمگیری سرکوب می گردد. (شکل شماره ۴) (۱۰)

ویتامین K2 و التهاب: التهاب، خصوصاً نوع مزمن آن یکی از عوارض شایع بسیاری از بیماری هاست که در آن سیستم ایمنی بدن نقش عمده ای دارد، (۱۹). ارتباطی میان عملکرد سیستم ایمنی بدن و سلامت استخوان و عروقی وجود دارد. کمبود ویتامین K و خصوصاً نوع K2 در رژیم غذایی با افزایش خطر ابتلا به پوکی استخوان و کلسیفیکاسیون عروقی همراه است. شواهد موجود حاکی از آن است که مصرف مکمل های این ویتامین، منجر به کاهش تولید میانجی های التهابی در استخوان ها، عروقی و قلب می باشد. التهاب مزمن از ویژگی های پوکی استخوان و ناراحتی های قلبی و عروقی است. هم چنین در سیستم عصبی مرکزی طی فرآیند التهابی تولید و رهایش میانجی - های پیش برنده التهاب و عفونت مانند سیتوکاین ها و پروستاگلاندین ها افزایش می یابند. سیتوکاین ها که مواد شیمیایی دخیل در التهاب هستند، منجر به تجمع و فعال شدن دیگر سلول های سیستم ایمنی می شود. در نواحی



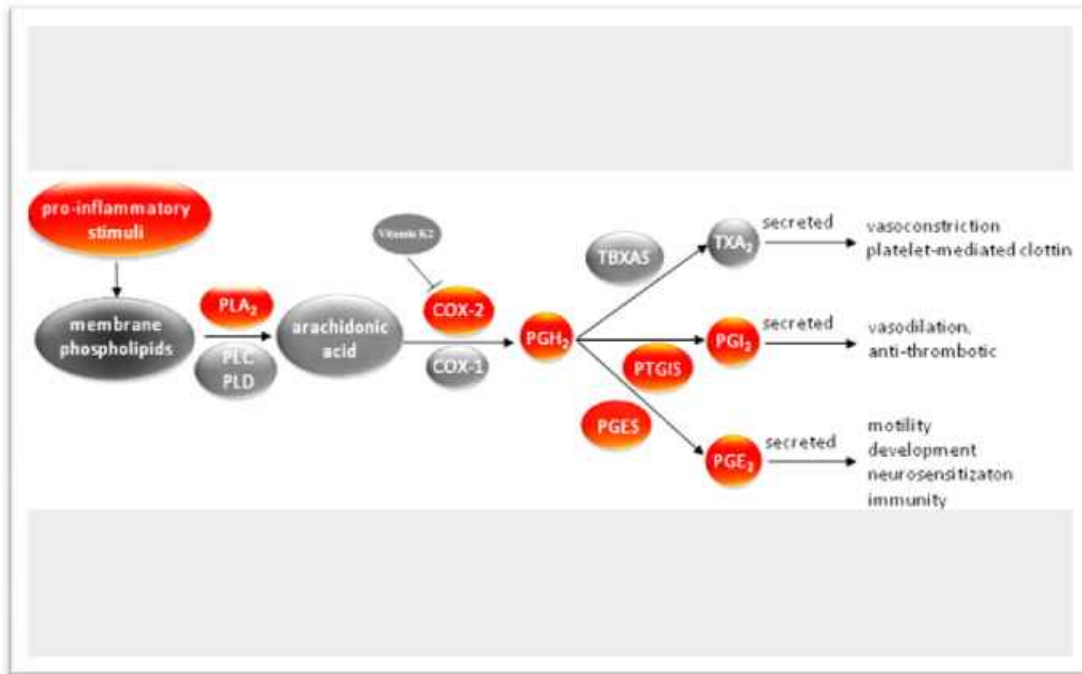
شکل شماره ۴. نقش ویتامین K2 در مهار تولید میانجی های التهابی از طریق مهار عملکرد لیپوبلی ساکارید (LPS). (۲۰)

مغزی به نام سرآمید می گردد و زمانی که غلظت سرآمیدها در مغز افزایش می یابد، فرآیندهای التهابی مانند تولید انواع سیتوکاین هایی هم چون IL-2 و IL-6 و تولید گونه های اکسیژن فعال (ROS) از میتوکندری افزایش می یابد و این

به علاوه مکمل های حاوی ویتامین K در سلول های فیبروبلاست انسانی می تواند موجب مهار بیان ژن تولیدکننده IL-6 شود. کمبود ویتامین K2 در مغز نیز باعث افزایش چند برابری میزان طبیعی، یک نوع از لیپیدهای

آنزیم COX-2 با التهاب، درد، رگ زایی، سرطان و بیماری آلزایمر ارتباط دارد. هم چنین مشاهده شده که آنزیم COX-2 در غضروف و بافت مفصل بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید القاء می شود و از آن جایی که COX-2 نقش مهمی در التهاب این بیماران دارد، مهار COX-2 برای درمان مناسب است، (۲۴). به دلیل مکانیسم های مهاری ذکر شده و بسیار محسوسی که برای ویتامین K2 در درمان آرتریت روماتوئید و تخفیف میزان درد آن شناخته شده است، دلایلی فراهم می گردد که بتوان اثرات نوروپروتکتیو ویتامین K2 را به مهار فعالیت آنزیم COX-2 و مهار سنتز پروستاگلاندین ها نیز ارتباط داد. (شکل شماره ۵) (۲۵)

موضوع نشان دهنده نقش حساس ویتامین K2 در التهاب خصوصاً در مهار التهاب سیستم عصبی می باشد، زیرا حضور این ویتامین به میزان کافی در مغز مانع افزایش بیش از حد سرآمیدها در مغز می گردد به نوعی که ویتامین K2 در مغز اثر آنتی اکسیدانی بروز می دهد، (۲۱). آنزیم سیکلوآکسیژناز (COX) آنزیم کلیدی در تبدیل اسید آراشیدونیک به پروستاگلاندین ها است. پستانداران دو ایزوفرم از این آنزیم، به نام های COX-1 و COX-2 را تولید می کنند، (۲۲). آنزیم COX-1 در تمامی بافت ها به طور پیوسته بیان می شود، در حالی که بیان آنزیم COX-2 به عنوان جزئی از واکنش های التهابی در پاسخ به تحریکات خارج سلولی سریعاً القاء می گردد، (۲۳). در واقع



شکل شماره ۵. نقش ویتامین K2 و اثر مهاری آن بر مسیر سنتز پروستاگلاندین ها. (۲۶)

می کنند و در هیپوکامپ، مخ، مخچه و ناحیه بازال مغز پیشین که نواحی مهم در فرآیند یادگیری، حافظه و تفکر عالی هستند، فعال می باشند. (۳۳). بسیاری از تحقیقات نشان داده اند که فاکتور رشد عصبی اختلال حافظه مربوط به سن را مهار می کند. علی رغم کاربردهای درمانی بالقوه برای درمان بیماری های نورودژنراتیو، به این منظور باید فاکتور رشد عصبی به طور مستقیم به مغز تزریق شود چرا که توانایی عبور از سد خونی-مغزی را ندارد. مطالعات نشان داده اند که ویتامین K2 و K1 باعث افزایش و تسریع رشد آکسونی ناشی از NGF می گردند و این عمل را احتمالاً از طریق فعال کردن پروتئین کیناز A یا آدنیلات سیکلاز در مسیر سیگنالینگ فعال شونده با NGF آن انجام می دهند. هم چنین ویتامین K ممکن است MAPK (Mitogen-activated protein kinase) را به عنوان یک مسیر سیگنالینگ جداگانه برای تسریع و تکمیل عمل NGF بر رشد آکسونی فعال کند. (۳۴)

ویتامین K2 و اسفنگولیپیدها: اسفنگولیپیدها یک گروه از لیپیدهای پیچیده با غلظت بالا در مغز؛ شامل سولفاتیدها، اسفنگومیلین ها، سربروزیدها که معمولاً با ماده سفید و غلاف میلین همراه اند، سرآمید و گانگلیوزیدها که به عنوان نشان گرهای غشای عصبی همراه با ماده خاکستری مغز در نظر گرفته می شوند، می باشند. (۳۵)

ویتامین K2 باعث القای بیان آنزیم ۳-کتو دی هیدرواسفنگوزین سنتاز که یک آنزیم مهم و اصلی در مراحل اولیه بیوسنتز اسفنگولیپیدها می باشد، می شود. (شکل شماره ۶/۳۶). نقش ویتامین K در متابولیسم اسفنگولیپیدها برای اولین بار در باکتری ها تشخیص داده شد، هم چنین نقش ویتامین K پس از آن در موش های صحرایی بررسی شد به این صورت که به دنبال تغذیه آن ها با داروی ضد انعقادی وارفارین، غلظت سولفاتیدهای مغز و آنزیم مسئول سنتز سولفاتیدها مثل گالاکتوسربروزید سولفوترانسفراز کاهش یافت. (۳۷). ویتامین K2 در مغز در مناطق با تراکم میلین زیاد هم چون مدولا، پل مغزی و مغز میانی بیشتر از مناطق غیرمیلینی است. ارتباط قوی مستقیمی بین غلظت ویتامین K2 در مغز با اسفنگومیلین، سولفاتیدها و گانگلیوزیدها وجود دارد. تحقیقات حاکی از آن است که غلظت زیاد گانگلیوزیدها در پل مغزی، مدولا و مغز میانی با بهبود رفتارهای شناختی و ادراکی همراه است. (۲۲). مصرف کم ویتامین K2 باعث افزایش بیش از حد طبیعی سرآمیدها در هیپوکامپ به عنوان منطقه ای در مغز که در

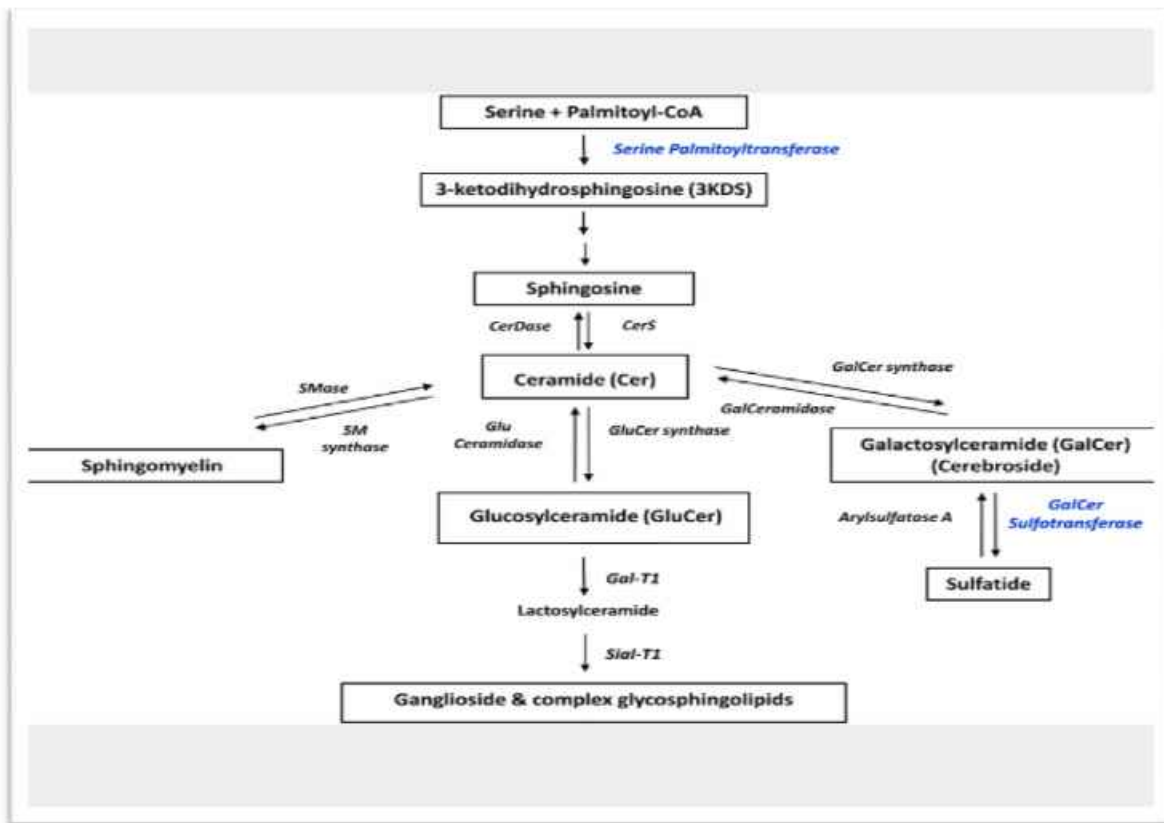
پژوهشگران در تحقیق دیگری نشان دادند که تجویز ویتامین K2 به صورت وابسته به دوز باعث کاهش بیان ژن مربوط به آنزیم COX-2 و به دنبال آن کاهش تولید پروستاگلاندین ها می شود. (۲۷). از اثرات مهم ویتامین K2 بر التهاب در سیستم عصبی می توان به تأثیر آن در بیان آنتی ژن های سطحی هم چون MHC II و آنزیم های تولیدکننده نیتریک اکساید (iNOS) در میکروگلیاها و آستروسیت ها در شرایط پاتولوژیک از جمله بیماری هایی التهابی مثل انسفالومیلیت یا مالتیپل اسکلروزیس که باعث تخریب میلین و اختلال در سیستم عصبی مرکزی می گردد، اشاره کرد. (۲۸). iNOS (Inducible nitric oxide synthase) یکی از سه ایزوفرم آنزیم های سنتزکننده نیتریک اکساید می باشد. (۲۹). در واقع مصرف ویتامین K2 باعث کاهش انتشار التهابی سلول ها به نخاع می شود به عبارتی میزان کافی ویتامین K2 منجر به کاهش بیان پروتئین های MHC II و به دنبال آن مهار iNOS و در نتیجه کاهش تولید اینترفرون گاما و نیتریک اکساید که منجر به آسیب های عصبی می شوند، در نخاع بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس یا MS می - گردد. (۳۰). پروتئین NF-κB در سلول های سیستم ایمنی پستانداران، در پاسخ به عفونت های باکتریایی و ویروسی، التهاب و برخی شرایط پر استرس به سرعت فعال می گردد. این پروتئین در تنظیم نسخه برداری عوامل پیش برنده التهاب نقش دارد. این مسیر توسط سیتوکاین های پیش - برنده التهاب هم چون فاکتور نکروز توموری آلفا (TNF-α) و اینترلوکین ها نیز که در پاسخ به عفونت توسط سلول های مجاور آزاد می گردد، فعال می شود. (۱۹،۳۱). در نتیجه یک مسیر انتقال پیام منجر به فعال شدن پروتئین NF-κB می شود. به علاوه NF-κB بیان iNOS را نیز القاء می کند و باعث تولید نیتریک اکساید دخیل در فرآیند درد می گردد. اخیراً یافته هایی مبنی بر نقش ضد التهابی ویتامین K2، از طریق مهار مسیر سیگنالینگ پروتئین NF-κB نیز مطرح می باشد. (۳۱)

ویتامین K2 و فاکتور رشد عصبی: فاکتور رشد عصبی یا NGF (Nerve growth factor) یک عامل نروتروفیک است که مسئول تکامل و عملکرد نورون ها، حمایت از بقاء و بازسازی آکسون نورون ها را بر عهده دارد. هم چنین قادر به سیگنال دهی سلول های خاص برای بقاء، تمایز و رشد آن ها می باشد. (۳۲). این نوروتروفین ها مواد شیمیایی هستند که به تحریک و کنترل نوروزنر کمک



نشان داده است که یادگیری فضایی و حافظه در موش های صحرایی که کمبود ویتامین K در رژیم غذایی داشته اند نسبت به گروهی که میزان کافی این ویتامین را دریافت می کردند کمتر بوده است، زیرا کمبود ویتامین K2 باعث افزایش میزان سرآمیدها در هیپوکامپ که منطقه کلیدی مغز در حافظه، یادگیری و جهت یابی است، می شود. بنا بر این با توجه به مطالب ذکر شده و ارتباط قوی بین میزان ویتامین K2 و اسفنگومیلین، سولفاتید و گانگلیوزیدها، این ویتامین نقش مهمی در روند پیری در مغز و سیستم عصبی بازی می کند، (۳۸،۳۹). سولفاتیدها و گانگلیوزیدها (GMI) در تعدیل جذب میانجی عصبی دوپامین توسط نورون های جسم مختلط نیز دخیل می باشند، (۱۸)، که گویای نقش غیر مستقیم ویتامین K2 در بیماری پارکینسون است.

حافظه نقش دارد و کاهش غلظت گانگلیوزیدها در پل مغزی و مغز میانی می شود که با اختلالات شناختی نیز همراه است. غلظت های کم اسفنگومیلین ها و سرآمیدها قادرند بقاء و تکثیر سلولی را تحریک کنند، در حالی که در غلظت های بیشتر باعث اختلال عملکرد سلول و یا مرگ آن می شوند. مطالعات بر روی بیماران آلزایمری، این تغییرات در غلظت گانگلیوزیدها را در برخی مناطق مغز و کاهش قابل توجه در میزان سولفاتیدها را نشان داده است. در واقع در مراحل اولیه بیماری آلزایمر غلظت سولفاتیدها در ماده خاکستری تا ۹۳ درصد و در ماده سفید ۵۸ درصد کاهش می یابد، اما از طرفی غلظت سرآمیدها به ۳ برابر افزایش پیدا می کند که خود مبین شروع فرآیندهای التهابی است که این نشان دهنده تغییر در متابولیسم اسفنگولیپیدها و روند پاتولوژیک بیماری آلزایمر می باشد. پژوهش ها



شکل شماره ۶. مسیر بیوسنتز اسفنگولیپیدها. (۳۹)

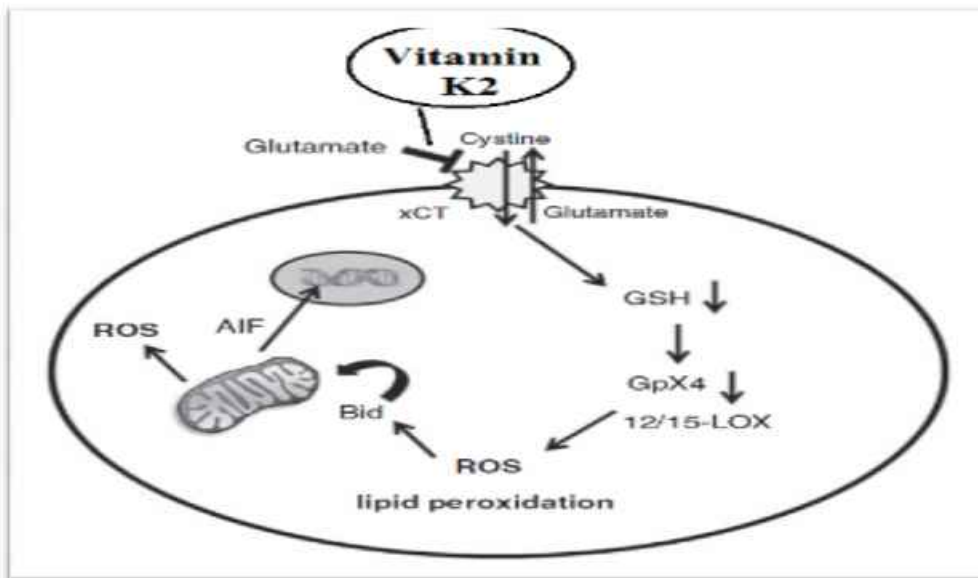
حضور ساختارهای کراتین سولفات در نورون های مغز افراد سالم و فقدان آن در نورون های قشر مغز افراد مبتلا به آلزایمر ممکن است منعکس کننده یک نقص عملکردی خاص در این بیماری باشد. پروتئوگلیکان کراتین سولفات یک پروتئین اصلی از وزیکول های سیناپسی (SV-2) در انتقال نوروترانسمیتر استیل کولین است و از آن جایی که یکی از تجلی های کاهش میزان ویتامین K2 در مغز، اختلال در سولفاسیون است؛ یکی از تجلی های کاهش سولفاسیون نیز می تواند ساختار و عملکرد غیر طبیعی پروتئین های اصلی و عمده وزیکول های سیناپسی باشد و در پی آن اختلال در انتقال استیل کولین و همه عوارضی که به دنبال کمبود استیل کولین است، بروز نماید. (۴۸)

ویتامین K2 و استرس اکسیداتیو: استرس اکسیداتیو، به دلیل وجود عدم تعادل در تشکیل و تخریب پرواکسیدان ها و کاهش مکانیسم های محافظتی ضد اکسیداسیون سلولی پدید می آید که ممکن است به افزایش آسیب سلولی و آپوپتوز منجر گردد. افزایش استرس اکسیداتیو با تحریک مسیرهای سیگنالی متعدد در سیستم عصبی مرکزی همراه می شود به خصوص، شرکت در فرآیندهای پاتوفیزیولوژیکی که منجر به آسیب سلولی و مرگ می گردد. مغز به استرس اکسیداتیو حساس می باشد، (۴۹). مکانیسم های آسیب اکسیداتیو در بسیاری از اختلالات عصبی مهم است. در عین حال سلول هایی که گونه های اکسیژن فعال (ROS) را به عنوان یک نتیجه از متابولیسم هوازی نرمال از جمله فسفریلاسیون اکسیداتیو در میتوکندری و شبکه آندوپلاسمی تولید می کنند، دارای سیستم دفاعی آنتی اکسیدانی تکامل یافته ای برای مقابله با اکسیداسیون ناشی از ROS می باشد که شامل نابودکننده های آنزیمی مستقیم عوامل اکسیداسیون می باشند، مانند سوپراکسید دسموتازها، پراکسیدازها، مولکول های کوچک غیر آنزیمی مانند ویتامین های C, E, K و گلوکاتینون (گاما گلوتامیل سیستمیک گلیسین) که در شرایط بحرانی به شکل فعال با-قی می مانند و میزان ROS ها را توسط فعالیت های آنتی اکسیدانی کاهش می دهند. (۴۹،۵۰). یافته ها حتی حاکی از اثرات محافظتی ویتامین K2 در بدن در مقابل استرس اکسیداتیو ناشی از کاهش GSH است. (۲۱). به دلیل استرس اکسیداتیو ناشی از تخلیه GSH پس از حذف سیستمین (از پیش سازهای اصلی گلوکاتینون) پیش سازهای اولیگودندروسیت ها به علت تجمع ROS دچار مرگ سلولی

ویتامین K2 و سولفاسیون میلین: اختلالات عصبی و به میزان کمتری پیری به طور طبیعی با کاهش در رفتارهای حرکتی و شناختی همراه است. (۱۸). اختلال در فرآیند میلیناسیون سلول های عصبی مغز به عنوان یک عامل مهم در کاهش فعالیت های شناختی در انسان و حیوانات ذخیل است. (۴۰). میلین به عنوان عایق آکسون هاست، در سیستم عصبی مرکزی توسط اولیگودندروسیت ها تشکیل می - شود. (۴۱). غلظت های بالای چربی برای عملکرد مناسب میلین ضروری می باشد. (۲۴،۲۵). غلظت سولفاتیدها در طول تکامل مغز همراه با افزایش میلیناسیون، افزایش می یابد و از طرفی میزان میلیناسیون در مناطق مختلف مغز متفاوت است. (۴۲،۴۳). اختلال در نظم سولفاتیدهای میلینی یک عامل خطر است و با بالا رفتن سن باعث کاهش عملکردهای ادراکی می شود. (۴۴،۴۵). از طرفی مطالعات نشان داده که عوامل بیرونی از جمله تغذیه می تواند میلیناسیون را تحت تأثیر قرار دهد. ویتامین K2 با غلظت زیاد در مغز حضور و در تنظیم متابولیسم سولفاتیدها نقش دارد. رابطه مستقیمی بین سولفاسیون و سطح ویتامین K2 در هیپوکامپ و قشر مغز وجود دارد. (۴۶). توانایی ویتامین K2 در اصلاح فعالیت آنزیم گالاکتوسربروزیدسولفوترانسفراز (Galactocerebroside - GST sulfotransferas) که آنزیم کلیدی در سنتز سولفاتیدها است به وضوح مشخص شده است. GST آنزیمی است که تکامل میلین مغزی را کنترل می کند و حداکثر زمان فعالیت این آنزیم در سن ۱۸ تا ۲۱ روزه جنینی موش رخ می دهد زیرا در این بازه زمانی حداکثر فرآیند میلیناسیون در مغز انجام می شود. محصول این آنزیم سولفاتید می باشد که یکی از اجزاء مهم میلین ها است و بیوستز این سولفاتیدها در مغز تنظیم می شود. ویتامین K در فسفریلاسیون آنزیم GST نقش دارد و از آن جایی که محل عملکرد این آنزیم در مغز و انجام میلیناسیون است و شکل اصلی ویتامین K در مغز به صورت MK-4 است فرآیند مذکور در مغز توسط این نوع از ویتامین K2 انجام می شود. (۳۷). بنا بر این میزان پایین سولفاسیون در مغز ممکن است مرتبط با اختلال در عملکرد این آنزیم و در نتیجه بروز اختلال در یکپارچگی میلینی باشد. (۴۷). بنا بر این پیامدهای تغییرات رفتاری و شناختی (ادراکی) در انسان ها را می توان از طریق دستکاری میزان ویتامین K در رژیم غذایی مورد ارزیابی قرار داد. مشخص شده است

طور کامل مرگ سلولی ناشی از گلوتامات و نیز تخلیه گلوتامین را مهار می کند. (۵۱). هر چند تأثیرگذاری ویتامین K<sub>2</sub> و مشتقات آن بر استرس اکسیداتیو به طور کامل تأیید شده است، اما تاکنون چگونگی و مسیر یا احتمالاً مسیره‌های انجام این مکانیسم توسط ویتامین K<sub>2</sub> به روشنی مشخص نشده و مستلزم مطالعات بیشتر می باشد. (شکل شماره ۷)

می شوند. ویتامین K<sub>2</sub> این پیش سازها را در برابر مرگ سلولی ناشی از استرس اکسیداتیو محافظت می کند. فقدان سیستمین به مدت ۱۸ تا ۲۰ ساعت در محیط کشت باعث مرگ کامل سلولی می شود، اما در حضور ۰/۱ مولار از ویتامین K<sub>2</sub> مرگ سلولی به طور کامل متوقف می شود. اثر محافظتی ویتامین K<sub>2</sub> و K<sub>1</sub> در مرگ سلولی اکسیداتیو تنها خاص اولیگودندروسیت ها نبوده بلکه حضور آن ها به



شکل شماره ۷. مسیر احتمالی اثر ویتامین K<sub>2</sub> بر استرس اکسیداتیو ناشی از تخلیه گلوتامین. (۵۲)

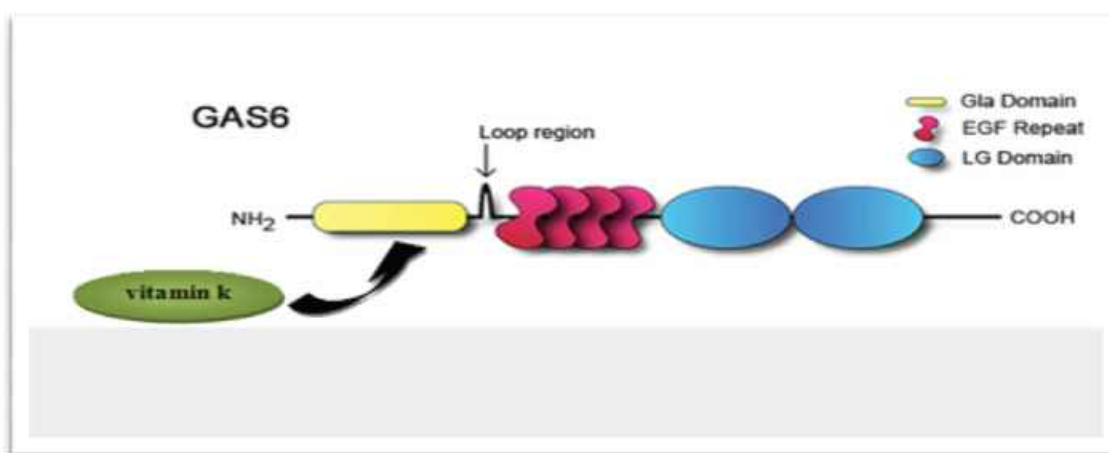
نشان داده اند که دیابت یا قندخون (هایپرگلیسمی) حساسیت به درد را تغییر می دهد. نوروپاتی دیابتی می تواند همراه با یک احساس سوزش یا حساسیت شدید لمسی باشد. (۵۳،۵۴). مطالعات حاکی از آنند که تزریق داخل صفاقی ویتامین K<sub>2</sub> دارای اثر ضد دردی بر موش های دیابتی است و شدت اثر این ضد دردی در موش های دیابتی و موش های سالم برابر است. علاوه بر این، در موش های دیابتی، ویتامین K<sub>2</sub> قادر است آستانه درد را به طور کامل به پایه آستانه درد در موش های سالم برساند. ویتامین K<sub>2</sub> مدت زمان توزیع شدن نخاعی برادیکپین را کاهش می دهد، بنا بر این مهار برادیکپین در طناب نخاعی حداقل تا حدی در اثرات ضد درد ناشی از ویتامین K<sub>2</sub> دخیل می باشد. این نکته قابل توجه است که ویتامین K<sub>2</sub>

ویتامین K<sub>2</sub> و درد؛ ویتامین K<sub>2</sub> از نظر بالینی برای جلوگیری از پوکی استخوان پس از یانگی استفاده می - شود و در درمان بیماران مبتلا به پوکی استخوان مؤثر بوده است. بیماران زن مبتلا به پوکی استخوان کسانی که درد آن ها توسط ویتامین D<sub>3</sub>، الکتونین، داروهای غیراستروئیدی ضد التهابی و یا درمان فیزیکی تسکین داده نشده است؛ کاهش چشمگیری را در علامت های درد پس از درمان با ویتامین K<sub>2</sub> بروز داده اند. (۵۳). نوروپاتی ها جزء شایع ترین عوارض طولانی مدت دیابت هستند، نوروپاتی دیابتی ممکن است قسمت های مختلف سیستم عصبی را مبتلا کند. نوروپاتی دیابتی همراه با ناهنجاری هایی در ادراک درد به عنوان یکی از شایع ترین عوارض دیابت وابسته به انسولین است. بسیاری از مطالعات بالینی و تجربی

است. پروتئین Gas-6 از لیگاندهای اصلی گیرنده های تیروزین کیناز خصوصاً خانواده Tyro3, Axl و Mer در سیستم عصبی می باشد و با القاء فسفریلاسیون این گیرنده ها موجب فعال شدن آن ها و ایجاد آشارهای سیگنالیگ در سلول های مربوطه می شوند.(۳۹). از عملکردهای مهم و اختصاصی Gas-6 در سیستم عصبی، بقای سلول ها و جلوگیری از آپوپتوز آن ها خصوصاً در نواحی هیپوکامپ و با اهمیت در پاتولوژی بیماری آلزایمر، عملکرد ضد التهابی و کاهش بیان میانجی های پیش التهابی مانند iNOS شرکت در میلیناسیون، بقای عملکرد در گلیا، میکروگلیاها و اولیگودندروسیت ها می باشد. اخیراً مشخص شده که پروتئین S، نورون ها را از آپوپتوز ناشی از سمیت تحریک زیاد گیرنده NMDA از طریق مسیرهای سیگنالیگ تیروزین کینازها حفاظت می کند، هم چنین پروتئین S حفاظت از نورون ها را در آسیب های ایسکمیک/هیپوکسیک، از طریق عملکردهای ضدانعقادی خود توسط سیگنالیگ تیروزین کینازها نشان داده است. با توجه به موارد ذکر شده اگر چه پروتئین های Gas-6 و S ارتباط مستقیم با شناخت و فرآیندهای ادراکی ندارند، اما فعالیت های سیگنالیگ آن ها در نورون ها و فعالیت پروتئین Gas6 در سلول های گلیا و هم چنین فعالیت ضدترومبوز(پروتئین S) این پتانسیل را دارد که تأثیر اساسی بر فرآیندهای ادراکی داشته باشد و همه این عملکردها در سایه حضور ویتامین K2 به عنوان یک آغازکننده اصلی میسر می باشد.(شکل شماره ۸)(۵۵،۵۶)

اثرات ضد دردی مشابهی با لیدوکائین به عنوان یک داروی بی حس کننده که برای بی حسی های موضعی و نیز نخاعی در اطراف سخت شامه و یا زیر نخاع هم استفاده می گردد، در موش های دیابتی را نشان می دهد.(۵۴)

پروتئین های وابسته به ویتامین K در سیستم عصبی مرکزی: ویتامین K به عنوان یک کوآنزیم مؤثر در فعال سازی بیولوژیکی گروهی از پروتئین ها تحت عنوان پروتئین های وابسته به ویتامین K یا VKDP (Vitamin K dependent proteins) نقش اساسی ایفا می کند. یکی از این پروتئین ها Gas-6 (Growth arrest-specific gene-6) است که در سال ۱۹۹۳ کشف شد و ارتباط نزدیکی با سیستم عصبی دارد و دیگری پروتئین S است. هر دو پروتئین از نظر ساختاری ۴۴ درصد شباهت یا همولوژی اسید آمینه ای را نشان می دهند.(۵۵). مطالعات بافت شناسی نشان داده که Gas-6 به طور گسترده در سیستم عصبی مرکزی موش صحرایی در مراحل پایانی جنینی بیان می شود و با مقادیر زیاد در دوران بلوغ نیز در مغز حضور دارد. حضور Gas-6 در دوران بلوغ در مقادیر زیاد در نواحی مخ، قشر Piriform، هیپوکامپ، تالاموس و هیپوتالاموس، مغز میانی و هسته های تری جمینال و در منچه نواحی که با تراکم بالای نورون های پورکنتر هستند، بیان می شود و این موضوع ارتباط مستقیم بین نواحی بیان شدن پروتئین Gas-6 و سطوح بالای عامل فعال کننده آن که ویتامین K2 است را بیان می کند.(۲۳). حضور پروتئین S با میزان بسیار کمتر از Gas-6 در مغز مشخص شده



شکل شماره ۸. ساختمان پروتئین Gas-6 که فعال شدن آن به ساخته شدن دومین Gla توسط عملکرد آنزیمی ویتامین K وابسته است.(۵۴)

## بحث و نتیجه‌گیری

چنین حضور این ویتامین به عنوان یک فاکتور کندکننده پیشروی سرعت سرطان‌ها و حتی در برخی موارد درمان این بیماری‌ها، حاکی از عملکردهای خاص این ویتامین مهم می‌باشد. با این وجود هنوز هم سوالات زیادی در زمینه مکانیسم‌ها و چگونگی تأثیر این ویتامین در بدن و اثر آن بر بسیاری از بیماری‌ها باقی مانده که چگونگی پاسخ به آن‌ها تحقیقات بیشتری را در زمینه شناخت این ویتامین و بررسی عملکردهای مختلف آن به دست پژوهشگران می‌طلبد و نتایج حاصل از این تحقیقات بر ویتامین K و به خصوص نوع K2، ممکن است نوید بخش پیامدهای فوق‌العاده‌ای در درمان و پیشگیری بیماری‌های مربوط به سیستم عصبی و سایر سیستم‌های بدن باشد.

به طور کلی ویتامین K2 با توجه به این که مقادیر زیادی از آن، در سیستم عصبی مشاهده شده است، به عنوان یک فاکتور مؤثر در مسیر بسیاری از فرآیندها مورد توجه قرار گرفته است. از آن جایی که مغز به عنوان مرکز فرماندهی بدن در حفظ حالت پایدار، بروز واکنش در مواقع بیماری‌هایی هم چون انواع سرطان‌ها، بیماری نورودژنراتیو، درد، التهاب و بسیاری از فرآیندهای حیاتی بدن نقش اصلی را ایفا می‌کند، شناخت دلایل حضور مقادیر زیاد ویتامین K2 و عملکردهای آن از موضوعات مهم به نظر می‌رسد. مطالعات انجام گرفته نقش مؤثر ویتامین K2 را از دوران جنینی در مسیر تکامل و تکوین سیستم عصبی و فرآیند میلیناسیون تا دوران پیری و بیماری‌هایی هم چون پوکی استخوان و آلزایمر تا حدی مشخص نموده است. هم

## References

- Jagamath VA, Fedorowicz Z, Thaker V, Chang AB. Vitamin K supplementation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 4:CD008482.
- Card DJ, Gorska R, Cutler J, Harrington DJ. Vitamin K metabolism: Current knowledge and future research. *Mol Nutr Food Res* 2013; 10:141-6.
- Burke CW. Vitamin K deficiency bleeding: overview and considerations. *J Pediatr Health Care* 2013; 27:215-21.
- Ferland G, Sadowski JA, O'Brien ME. Dietary induced subclinical vitamin K deficiency in normal human subjects. *J Clin Invest* 1993; 91:1761-8.
- Okamoto H, Shidara K, Hoshi D, Kamatani N. Anti-arthritis effects of vitamin K(2) (menaquinone-4)--a new potential therapeutic strategy for rheumatoid arthritis. *FEBS J* 2007; 274:4588-94.
- Thijssen HH, Drittij-Reijnders MJ. Vitamin K distribution in rat tissues: dietary phylloquinone is a source of tissue menaquinone-4. *Br J Nutr* 1994; 72:415-25.
- Sundaram KS, Fan JH, Engelke JA, Foley AL, Suttie JW, Lev M. Vitamin K status influences brain sulfatide metabolism in young mice and rats. *J Nutr* 1996; 126: 2746-751.
- Dam H. The antihemorrhagic vitamin of the chick. *Biochem J* 1935; 29:1273-85.
- Beulens JW, Booth SL, van den Heuvel EG, Stoecklin E, Baka A, Vermeer C. The role of menaquinones (vitamin K<sub>2</sub>) in human health. *Br J Nutr* 2013; 110:1357-68.
- Conly J, Stein K. Reduction of vitamin K2 concentrations in human liver associated with the use of broad spectrum antimicrobials. *Clin Invest Med* 1994; 17:531-9.
- Cheung AM, Tile L, Lee Y, Tomlinson G, Hawker G, Scher J, et al. Vitamin K supplementation in postmenopausal women with osteopenia (ECKO trial): a randomized controlled trial. *PLoS Med* 2008; 5:e196.
- Plaza SM, Lamson DW. Vitamin K2 in bone metabolism and osteoporosis. *Altern Med Rev* 2005; 10:24-35.
- Lippi G, Franchini M. Vitamin K in neonates: facts and myths. *Blood Transfus* 2011; 9:4-9.
- Ebina K, Shi K, Hirao M, Kaneshiro S, Morimoto T, Koizumi K, et al. Vitamin K2 administration is associated with decreased disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2013; 23:1001-7.

15. Shearer MJ, Newman P. Metabolism and cell biology of vitamin K. *Thromb Haemost* 2008; 100:530-47.
16. Yamamoto R, Komai M, Kojima K, Furukawa Y, Kimura S. Menaquinone-4 accumulation in various tissues after an oral administration of phylloquinone in Wistar rats. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 1997; 43:133-43.
17. Nakagawa K, Hirota Y, Sawada N, Yuge N, Watanabe M, Uchino Y, et al. Identification of UBIAD1 as a novel human menaquinone-4 biosynthetic enzyme. *Nature* 2010; 468:117-21.
18. Crivello NA, Casseus SL, Peterson JW, Smith DE, Booth SL. Age- and brain region-specific effects of dietary vitamin K on myelin sulfatides. *J Nutr Biochem* 2010; 21:1083-8.
19. Hosseini S, Sabouni F, Fereidoni M, Moghimi A. Anti-inflammatory Effect of Shikonin on Cultured Astrocytes Derived from Rat Brain. *Physiol Pharmacol* 2012; 16:107-20.
20. Kim HJ, Tsoyi K, Heo JM, Kang YJ, Park MK, Lee YS, et al. Regulation of lipopolysaccharide-induced inducible nitric-oxide synthase expression through the nuclear factor-kappaB pathway and interferon-beta/tyrosine kinase 2/Janus tyrosine kinase 2-signal transducer and activator of transcription-1 signaling cascades by 2-naphthylethyl-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (THI 53), a new synthetic isoquinoline alkaloid. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 320:782-9.
21. Furie B, Bouchard BA, Furie BC. Vitamin K-dependent biosynthesis of gamma-carboxyglutamic acid. *Blood* 1999; 93:1798-808.
22. Ferland G. Vitamin K, an emerging nutrient in brain function. *BioFactors* 2012; 38:151-7.
23. Xie WL, Chipman JG, Robertson DL, Erikson RL, Simmons DL. Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by m-RNA splicing. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88:2692-6.
24. Higashi Y, Kanekura T, Kanzaki T. Enhanced expression of cyclooxygenase (COX)-2 in human skin epidermal cancer cells: evidence for growth suppression by inhibiting COX-2 expression. *Int J Cancer* 2000; 86:667-71.
25. Dubois RN, Abramson SB, Crofford L, Gupta RA, Simon LS, Van De Putte LB, et al. Cyclooxygenase in biology and disease. *FASEB J* 1998; 12:1063-73.
26. Stasinopoulos I, Shah T, Penet MF, Krishnamachary B, Bhujwala ZM. COX-2 in cancer: Gordian knot or Achilles heel? *Front Pharmacol* 2013; 4:34-8.
27. Hara K, Akiyama Y, Tajima T, Shiraki M. Menatetrenone inhibits bone resorption partly through inhibition of PGE2 synthesis in vitro. *J Bone Miner Res* 1993; 8:535-42.
28. Moriya M, Nakatsuji Y, Okuno T, Hamasaki T, Sawada M, Sakoda S. Vitamin K2 ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis in Lewis rats. *J Neuroimmunol* 2005; 170:11-20.
29. Fereidoni M, Sabouni F, Moghimi A, Hosseini S. The effects of trypsin on rat brain astrocyte activation. *Iran J Neurol* 2013; 12:129-35.
30. Gold R, Hartung HP, Toyka KV. Animal models for autoimmune demyelinating disorders of the nervous system. *Mol Med Today* 2000; 6:88-91.
31. Gehrman J, Gold R, Linnington C, Lannes-Vieira J, Wekerle H, Kreutzberg GW. Microglial involvement in experimental autoimmune inflammation of the central and peripheral nervous system. *Glia* 1993; 7:50-9.
32. Allen SJ, Dawbarn D. Clinical relevance of the neurotrophins and their receptors. *Clin Sci (Lond)* 2006; 110:175-91.
33. Samartgis JR, Schachte L, Hazi A, Crowe SF. Brain-derived neurotrophic factor facilitates memory consolidation and reconsolidation of a weak training stimulus in the day-old chick. *Neurosci Lett* 2012; 516:119-23.
34. Tsang CK, Kamei Y. Novel effect of vitamin K(1) (phylloquinone) and vitamin K(2) (menaquinone) on promoting nerve growth factor-mediated neurite outgrowth from PC12D cells. *Neurosci Lett* 2002; 323:9-12.
34. Stoffel W, Bosio A. Myelin glycolipids and their functions. Current opinion in neurobiology. *Curr Opin Neurobiol* 1997; 7:654-61.

36. Carrie I, Portoukalian J, Vicaretti R, Rochford J, Potvin S, Ferland G. Men-quinone-4 concentration is correlated with sphingolipid concentrations in rat brain. *J Nutr* 2004; 134:167-72.
37. Sundaram KS, Lev M. Regulation of sulfotransferase activity by vitamin K in mouse brain. *Arch Biochem Biophys* 1990; 277:109-13.
38. Jana A, Hogan EL, Pahan K. Ceramide and neurodegeneration: susceptibility of neurons and oligodendrocytes to cell damage and death. *J Neurol Sci* 2009; 278:5-15.
39. Ferland G. Vitamin K and the nervous system: an overview of its actions. *Adv Nutr* 2012; 3:204-12.
40. Hinman JD, Abraham CR. What's behind the decline? The role of white matter in brain aging. *Neurochemical research. Neurochem Res* 2007; 32:2023-31.
41. Maier O, Hoekstra D, Baron W. Polarity development in oligodendrocytes: sorting and trafficking of myelin components. *J Mol Neurosci* 2008; 35:35-53.
42. Oshida K, Shimizu T, Takase M, Tamura Y, Shimizu T, Yamashiro Y. Effects of dietary sphingomyelin on central nervous system myelination in developing rats. *Pediatr Res* 2003; 53:589-93.
43. Muse ED, Jurevics H, Toews AD, Matsushima GK, Morell P. Parameters related to lipid metabolism as markers of myelination in mouse brain. *J Neurochem* 2001; 76:77-86.
44. Smith ME. A regional survey of myelin development: some compositional and metabolic aspects. *J Lipid Res* 1973; 14: 541-51.
45. Svennerholm L, Gottfries CG. Membrane lipids, selectively diminished in Alzheimer brains, suggest synapse loss as a primary event in early-onset form (type I) and demyelination in late-onset form (type II). *J Neurochem* 1994; 62:1039-47.
46. Denisova NA, Booth SL. Vitamin K and sphingolipid metabolism: evidence to date. *Nutr Rev* 2005; 63:111-21.
47. Marcus J, Honigbaum S, Shroff S, Honke K, Rosenbluth J, Dupree JL. Sulfatide is essential for the maintenance of CNS myelin and axon structure. *Glia* 2006; 53:372-81.
48. Scranton TW, Iwata M, Carlson SS. The SV2 protein of synaptic vesicles is a keratin sulfate proteoglycan. *J Neurochem* 1993; 61:29-44.
49. Westhofen P, Watzka M, Marinova M, Hass M, Kirfel G, Muller J, et al. Human vitamin K 2,3-epoxide reductase complex subunit 1-like 1 (VKORC1L1) mediates vitamin K dependent intracellular antioxidant function. *The Journal of biological chemistry. J Biol Chem* 2011; 286:15085-94.
50. Cunnane SC, Plourde M, Pifferi F, Begin M, Feart C, Barberger-Gateau P. Fish, docosahexaenoic acid and Alzheimer's disease. *Prog Lipid Res* 2009; 48:239-56.
51. Talcott RE, Smith MT, Giannini DD. Inhibition of microsomal lipid peroxidation by naphthoquinones: structure-activity relationships and possible mechanisms of action. *Arch Biochem Biophys* 1985; 241: 88-94.
52. Tobaben S, Grohm J, Seiler A, Conrad M, Plesnila N, Culmsee C. Bid-mediated mitochondrial damage is a key mechanism in glutamate-induced oxidative stress and AIF-dependent cell death in immortalized HT-22 hippocampal neurons. *Cell Death Differ* 2011; 18:282-92.
53. Onodera K, Zushida K, Kamei J. Antinociceptive effect of vitamin K2 (menatetrenone) in diabetic mice. *Jpn J Pharmacol* 2001; 85:335-7.
54. Onodera K, Shinoda H, Zushida K, Taki K, Kamei J. Antinociceptive effect induced by intraperitoneal administration of vitamin K2 (menatetrenone) in ICR mice. *Life Sci* 2000; 68:91-7.
55. Prieto AL, Weber JL, Tracy S, Heeb MJ, Lai C. Gas6, a ligand for the receptor protein tyrosine kinase Tyro-3, is widely expressed in the central nervous system. *Brain Res* 1999; 816:646-61.
56. Ammoun S, Provenzano L, Zhou L, Barczyk M, Evans K, Hilton DA, et al. Axl/Gas6/NFκB signalling in schwannoma pathological proliferation, adhesion and survival. *Oncogene* 2013; 5:132-6.

## ◇ A Review on Vitamin K2 Biology

Fereidoni M<sup>1\*</sup>, Hajipoor F<sup>1</sup>

(Received: 19 January, 2014      Accepted: 20 May, 2014)

### Abstract

Vitamin K2 (Menaquinone-4) is a derivative of vitamin K which is synthesized by intestinal bacteria. The presence of this vitamin in the brain has a higher concentration than other tissues and the potential ability for conversion of vitamin K derivatives to the type of K2 in the body which is the main form of the vitamin K in the nervous system indicate the importance of the functions of this vitamin in the central nervous system. Some of them are including its importance in the process of myelin synthesis and development of the nervous system.

Vitamin K2 is known as one of the factors involved in the inflammatory processes.

Actually, vitamin K2 is associated with inflammation, pain, Alzheimer's, osteoporosis and some types of cancers. Considering the probable role of vitamin K2 in the treatment of many human diseases that have fallen within the biggest human concerns of today (such as cancer and neurodegenerative diseases), vitamin K2 is hoped to be considered as an effective strategy for preventing or treatment of such diseases in new research with minimum possible side effects.

*Keywords:* Vitamin K2, nervous system, neurodegenerative disease, inflammation

*1 Dept of Biology, Faculty of Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran*

*\* Corresponding author:*