مروری بر بیولوژی ویتامین K2

مسعود فریدونی[1*]، فاطمه حجی پور [1]

[1]گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد ایران

تاریخ دریافت: ۹۲/۱۰/۲۹ تاریخ پذیرش: ۹۳/۲/۳۰

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

Email: fereidoni@um.ac.ir

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-07]

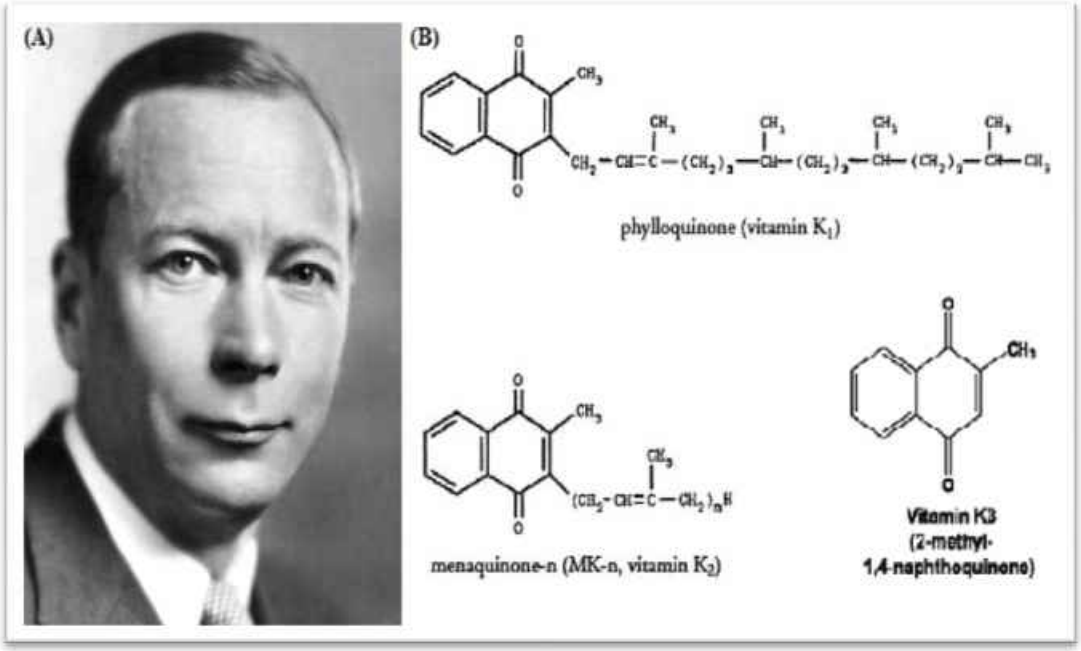
مقدمه

ویتامین K حدود ۱۰۰ سال پیش برای اولین بار شناخته شد، از جمله ویتامین های محلول در چربی می باشد که در کبد به عنوان کوفاکتور ضروری برای آنزیم کربوکسیلاز عمل می نماید. این آنزیم قادر است، اسید گلوتامیک - های(Glutamic acid–Glu) باقی مانده پروتئین های پیش ساز را به اسید آمینه های جدید مثل گاما کربوکسی گلوتامیک اسید(Gamma-carboxyglutamic acid–GLA) تبدیل کند.(۱). ویتامین K دارای سه آنالوگ می - باشد که انواع K1 و K2 آن در طبیعت و یا بدن بیوسنتز می شوند 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 پروتئین - های درگیر در فرآیند انعقاد خون شامل فاکتور پروترومبین منعقدکننده خون وابسته به ویتامین K (فاکتور II) و فاکتورهای X، IX و VII هستند. در غیاب ویتامین K، فاکتورهای انعقادی غیر فعال بوده و خونریزی ایجاد می - گردد.(۳). داروهای ضد انعقادی مانند دی - کومارول(Dicumarol) و وارفارین(Warfarin) از سال - ها پیش به عنوان مهار کننده های عملکرد انواع مشتقات ویتامین K شناخته شده و مورد استفاده می باشند. این داروها در جهت جلوگیری از فرآیند انعقاد خون به صورت آنتاگونیست ویتامین K عمل می کنند؛ دی کومارول در کبد جایگزین ویتامین K می شود. استفاده بیش از حد از آسپرین نیز ممکن است موجب جلوگیری از انعقاد طبیعی خون از طریق مداخله و جلوگیری از تراکم پلاکت ها و پایین آوردن سطح فاکتورهای وابسته به ویتامین K گردد.(۴). مطالعات نشان داده است، فعالیت گاماکربوکسی- گلوتامیک اسید در بعضی از بافت های غیر کبدی مثل استخوان، کلیه، جفت، پانکراس، پوست، طحال، ریه، بیضه ها و دیواره عروق نیز وجود دارد. وجود انواع پروتئین های حاوی GLA در سایر بافت ها این باور را به وجود می آورد 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 می شود، اما معمولاً با سوء جذب لیپیدها یا تخریب فلور روده در اثر درمان با آنتی بیوتیک ها، کمبود و یا اختلال در جذب این ویتامین مشاهده می شود. از آن جایی که ساخت طبیعی ویتامین K2 توسط باکتری های روده ای انجام می شود؛ آسیب شدید به روده باعث خطر کمبود ویتامین K2 در بدن می گردد و تولید طبیعی آن کاهش می یابد، این روند خصوصاً در طیف گسترده ای از افرادی که مصرف بالای آنتی بیوتیک دارند مشاهده می - شود. حضور ویتامین K2 در مغز با غلظتی بالاتر نسبت به سایر بافت های 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 می باشد و نشان دهنده عملکردهای مهمی است که این ویتامین قادر است در سیستم عصبی مرکزی اعمال کند.(۶). به علاوه تاثیرات حیاتی که ویتامین K2 در روند تکوین صحیح سیستم عصبی ایفا می کند، از جمله تاثیر بر متابولیسم اسفنگولیپیدها و سولفاتاسیون میلین ها در روزهای نخستین تولد بسیار حائز اهمیت می باشد.(۷)

تاریخچه ویتامین K2: در سال ۱۹۳۵ میلادی در کپنهاک دانمارک دانشمندی به نام Henrik Dam(شکل شماره A-۱) که روی متابولیسم استرول ها در جوجه هایی که تحت رژیم غذایی عاری از چربی بودند مطالعه می کرد، متوجه شد خون برخی از جوجه ها که دچار خونریزی زیر جلدی شده بودند تاخیر در انعقاد را نشان می دهد. در ادامه، این دانشمند به رژیم غذایی یک گروه از این جوجه ها، یونجه خشک اضافه نمود سپس مشاهده کرد که در نتیجه این عمل، خونریزی متوقف شد؛ با کمک این یافته ها 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 می - شود این عامل را ویتامین K نام گذاری کرد.(۸). چندین سال بعد ویتامین K به سه شکل شناخته شد که تماماً متعلق به خانواده کوئینون ها(Quinone) هستند. تمام اعضای این خانواده از به اشتراک گذاشتن یک حلقه نفتوکوئینون متیله شده و زنجیره های جانبی آلیفاتیک متفاوت، که منشأ انواع مختلف این ویتامین می باشد تشکیل شده اند؛ ویتامین K1 یا Phylloquinone است که در گستره وسیعی از گیاهان سبز به ویژه در برگ های آن ها یافت می شود؛ ویتامین K2 یا Menaquinone که در نتیجه فعالیت باکتری ها در روده ساخته می شود 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

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-07]

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 B-۱)،(۹). هیچ یک از انواع ویتامین K به طور قابل توجهی در بدن ذخیره نمی شوند. هم چنین انواع ویتامین Kدر 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)



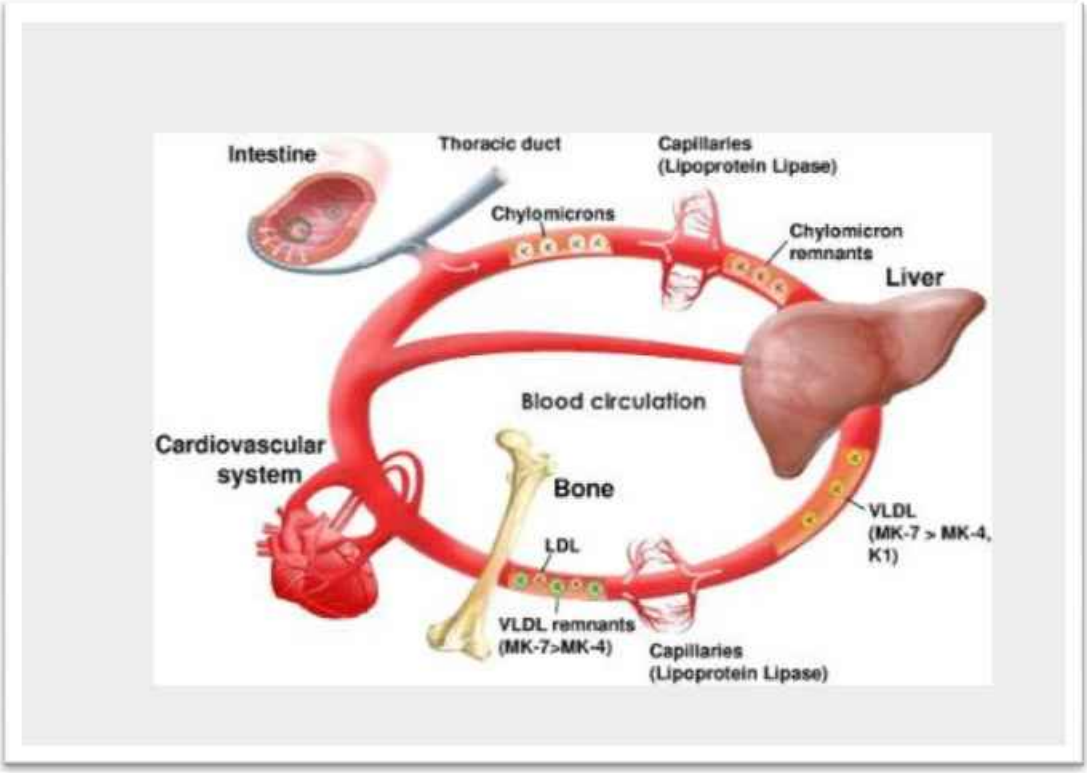
شکل شماره A-۱. دانشمند دانمارکی(Henrik Dam) که برای اولین بار ویتامین K را کشف کرد.
شکل شماره B-۱. ساختار مولکولی سه نوع ویتامین K .(۹)

ساختار ویتامین K2: فرمول شیمیایی ویتامین K2(Menaquinone) همانند ویتامین K1 با نام شیمیایی ۲-متیل ۳-فنیل-۱ و ۴ نفتوکوئینون است با این تفاوت که در ساختار آن به جای بنیان فنیل، بنیان فارنزیل قرار دارد. ویتامین K2 دارای زنجیره های جانبی متشکل از تعداد متغیر ایزوپرنوئیدهای غیر اشباع می باشد. به طور کلی انواع ویتامین K2 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 K2، MK-4 است که دارای ۴ زنجیره جانبی آلیفاتیکی است. وزن مولکولی ویتامین K2 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 K2 نیز 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 سبد غذایی بسیاری از کشورها هم چون ژاپن برای جبران کمبود ویتامین K2 گنجانده می شود؛ به طور کلی در کشورهایی هم چون ژاپن، مصرف این دو شکل از ویتامین K2 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 K2: همان گونه که قبلاً ذکر شد در میان انواع ویتامین K، نوع K1 تنها از طریق مصرف مواد غذایی جذب بدن می شود، اما نوع دیگر این ویتامین یعنی K2 توسط باکتری های روده ای سنتز می شود و

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-07]

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 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)



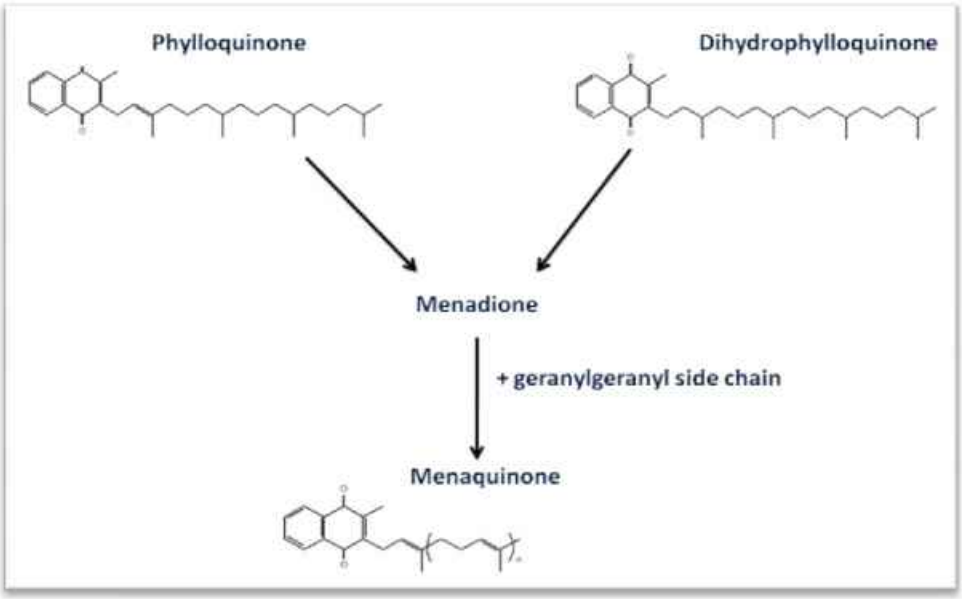
تصویر شماره ۲. مسیر نقل و انتقال ویتامین K2 در بدن همراه با شیلومیکرون ها.(۱۰)

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 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 توجیه 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 تزریق داخل وریدی آن باعث افزایش غلظت ویتامین K2

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-07]

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)

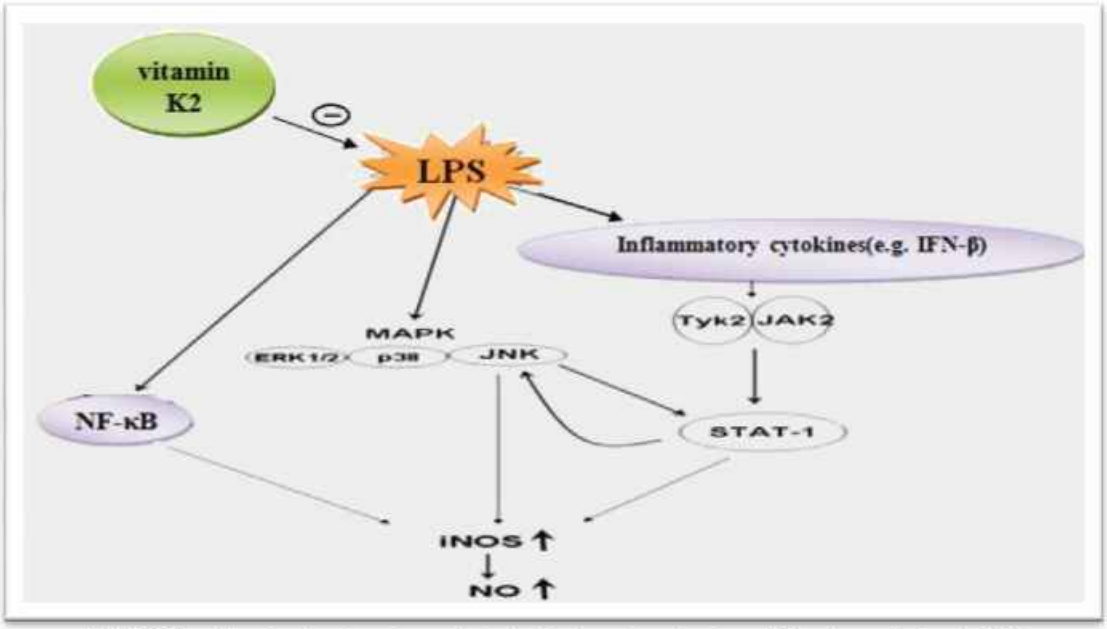
آنزیم مسئول بیوسنتز ویتامین K2: ویتامین K2 به جز کبد، با غلظت زیاد در بافت هایی هم چون مغز، کلیه و لوزالمعده انسان و موش صحرایی حضور دارد،(۱۴). این مسئله نشان می دهد که Phylloquinone به صورت اندوژن به ویتامین K2 تبدیل می شود؛ این فرآیند یا به صورت مستقیم و یا از طریق تبدیل ویتامین K1 به K3 و سپس به K2 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 منادیون ویتامین K1 در روده و انتقال آن از طریق جریان خون به بافت های غیر کبدی و سپس اضافه شدن زنجیره های ایپیدی به منادیون و تولید ویتامین K2 می باشد و طی مسیر دوم زنجیره جانبی ویتامین K1 جدا شده و اضافه شدن زنجیره های ایپیدی 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. UBIAD1(UbiA Prenyltransferase domain-containing protein 1) یک آنزیم اینتگرال 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 Geranylgeranilation به فرم MK-4 تبدیل می کند.(شکل شماره ۳)(۱۵،۱۷)



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

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-07]

ویتامین K2 و التهاب: التهاب، خصوصاً نوع مزمن آن یکی از عوارض شایع بسیاری از بیماری هاست که در آن سیستم ایمنی بدن نقش عمده‌ای دارد.(۱۹). ارتباطی میان عملکرد سیستم ایمنی بدن و سلامت استخوان و عروق 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، عروق 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 آسیب دیده آنزیم هایی مانند سیکلواکسیژنازها(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)

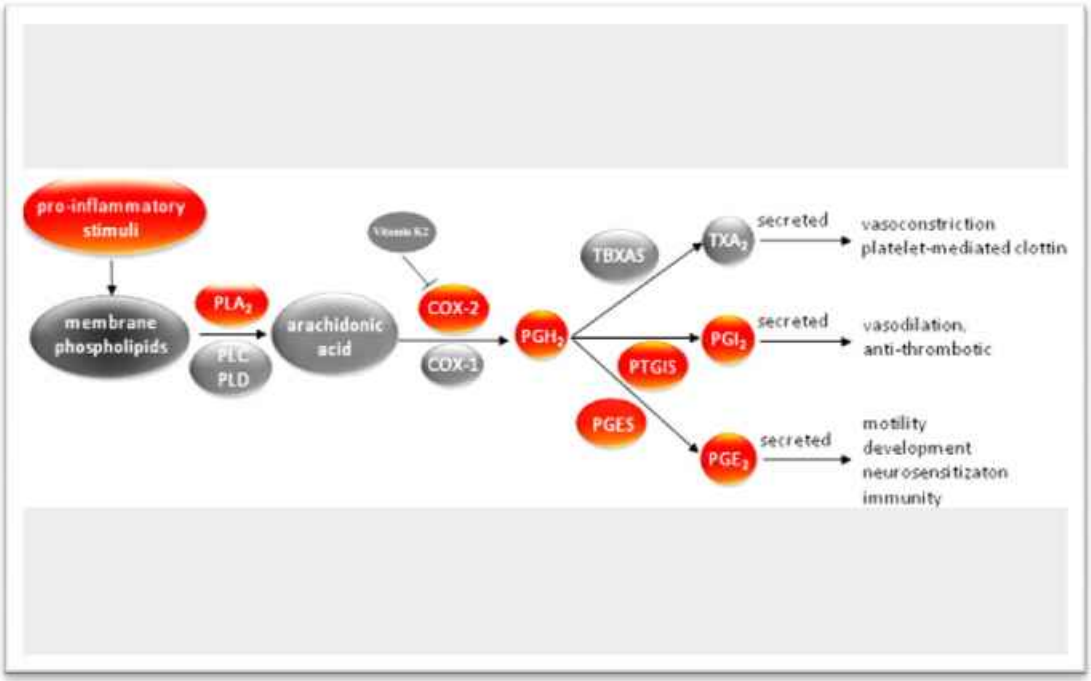


شکل شماره ٤. نقش ویتامین K2 در مهار تولید میانجی های التهابی از طریق مهار عملکرد لیپوپلی ساکارید(LPS).(۲۰)

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 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

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-07]

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 سیکلواکسیژناز(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 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)



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

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-07]

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 آنسفالومیلیت 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)

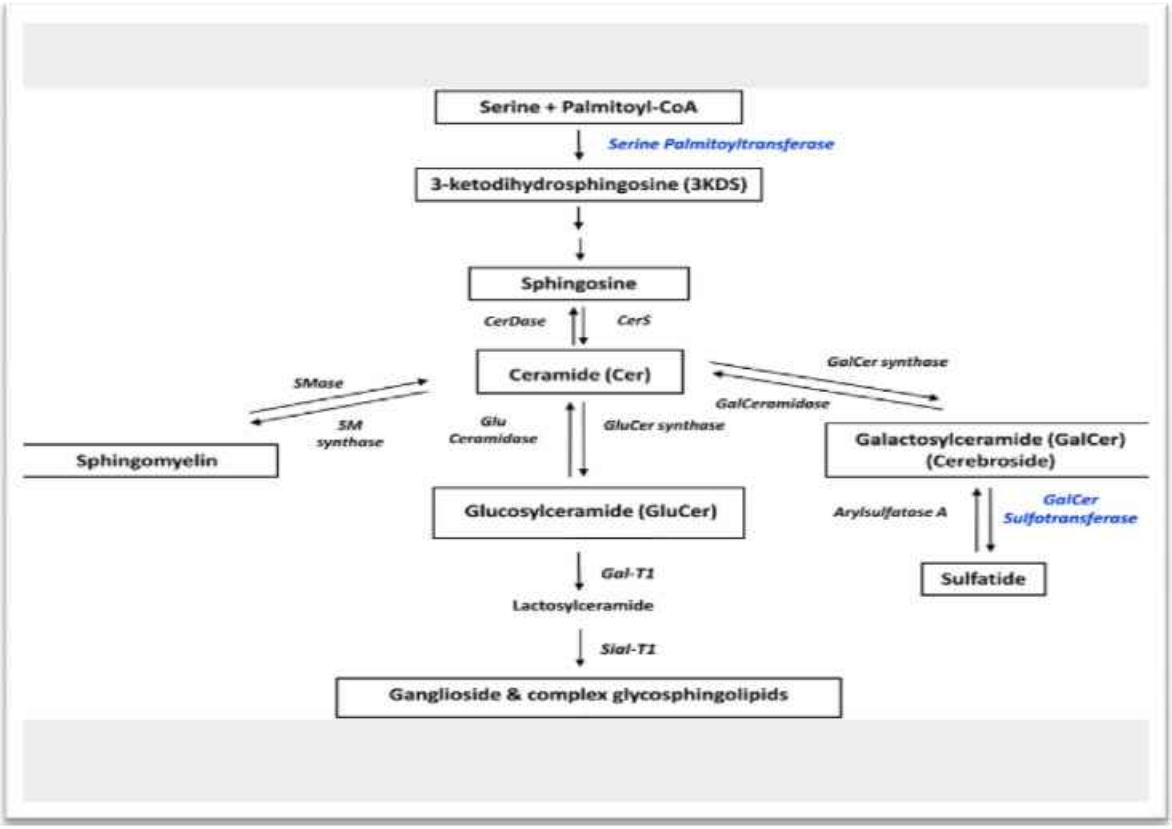
ویتامین K2 و فاکتور رشد عصبی: فاکتور رشد عصبی یا NGF (Nerve growth factor) یک عامل نروتوفیک است که مسئول تکامل و عملکرد نورون ها، حمایت از بقاء و بازسازی آکسون نورون ها را بر عهده دارد، هم چنین قادر به سیگنال دهی سلول های خاص برای بقاء، تمایز و رشد آن ها می باشد.(۳۲). این نوروتروفین ها مواد شیمیایی هستند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

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-07]

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 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(GM1) در تعدیل جذب میانجی عصبی دوپامین توسط نورون های جسم مخطط نیز دخیل می - باشند،(۱۸)، که گویای نقش غیر مستقیم ویتامین K2 در بیماری پارکینسون است.



شکل شماره ٦. مسیر بیوسنتز اسفنگولیپیدها.(۳۹)

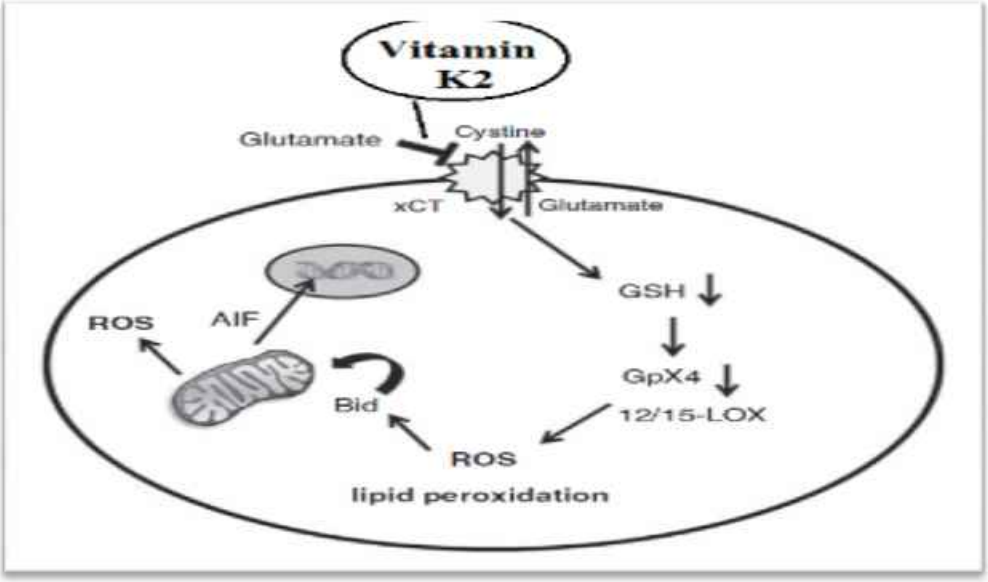
[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-07]

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 دخیل 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 sulfotransferas - GST) 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 بیوسنتز 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 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 K، E، C و گلوتاتیون(گاما گلوتامیل سیستئینل 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 سیستئین(از پیش سازهای اصلی گلوتاتیون) پیش سازهای اولیگودندروسیت ها به علت تجمع ROS دچار مرگ سلولی

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-07]

می شوند. ویتامین K2 این پیش سازها را در برابر مرگ سلولی ناشی از استرس اکسیداتیو محافظت می کند. فقدان سیستئین به مدت ۱۸ تا ۲۰ ساعت در محیط کشت باعث مرگ کامل سلولی می شود، اما در حضور ۰/۱ مولار از ویتامین K2 مرگ سلولی به طور کامل متوقف می شود. اثر محافظتی ویتامین K2 و K1 در مرگ سلولی اکسیداتیو تنها خاص اولیگودندروسیت ها نبوده بلکه حضور آن ها به طور کامل مرگ سلولی ناشی از گلوتامات و نیز تخلیه گلوتاتیون را مهار می کند.(۵۱). هر چند تأثیرگذاری ویتامین K و مشتقات آن بر استرس اکسیداتیو به طور کامل تأیید شده است، اما تاکنون چگونگی و مسیر یا احتمالاً مسیرهای انجام این مکانیسم توسط ویتامین K2 به روشنی مشخص نشده و مستلزم مطالعات بیشتر می باشد.(شکل شماره ۷)



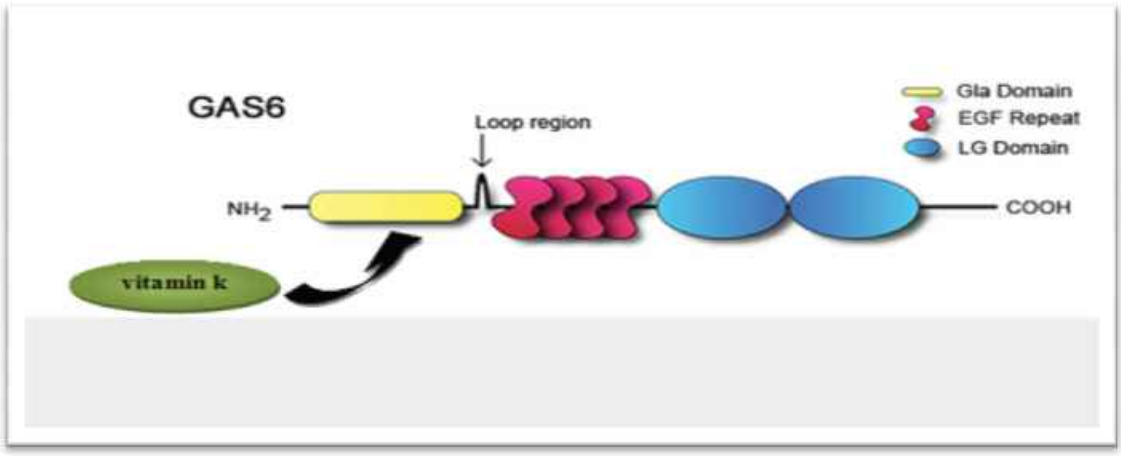
شکل شماره ۷. مسیر احتمالی اثر ویتامین K2 بر استرس اکسیداتیو ناشی از تخلیه گلوتاتیون.(۵۲)

ویتامین K2 و درد: ویتامین K2 از نظر بالینی برای جلوگیری از پوکی استخوان پس از یائسگی 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 D3، الکاتونین، داروهای غیراستروئیدی ضد التهابی و یا درمان فیزیکی تسکین داده نشده است؛ کاهش چشمگیری را در علامت های درد پس از درمان با ویتامین K2 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 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 K2 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 K2 قادر است آستانه درد را به طور کامل به پایه آستانه درد در موش های سالم برساند. ویتامین K2 مدت زمان توزیع شدن نخاعی برادیکینین را کاهش می دهد، بنا بر این مهار برادیکینین در طناب نخاعی حداقل تا حدی در اثرات ضد درد ناشی از ویتامین K2 دخیل می باشد. این نکته قابل توجه است که ویتامین K2

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-07]

اثرات ضد دردی مشابه‌ای 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)

پروتئین‌های 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 مخچه نواحی که با تراکم بالای نورون های پورکنژ 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 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 آبشارهای سیگنالینگ 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 سیگنالینگ 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 سیگنالینگ 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 سیگنالینگ 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)



شکل شماره ۸ . ساختمان پروتئین Gas-6 که فعال شدن آن به ساخته شدن دومین Gla توسط عملکرد آنزیمی ویتامین K وابسته است.(۵٤)

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-07]

بحث و نتیجه‌گیری

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 بیماری هایی هم چون انواع سرطان ها، بیماری نورودژنراتیو، درد، التهاب و بسیاری از فرآیندهای حیاتی بدن نقش اصلی را ایفا می کند، شناخت دلایل حضور مقادیر زیاد ویتامین K2 و عملکردهای آن از موضوعات مهم به نظر می رسد. 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 بیماری هایی هم چون پوکی استخوان و آلزایمر تا حدی مشخص نموده است. هم چنین حضور این ویتامین به عنوان یک فاکتور کندکننده پیشروی سرعت سرطان ها و حتی در برخی موارد درمان این بیماری ها، حاکی از عملکردهای خاص این ویتامین مهم می باشد. با این وجود هنوز هم سوالات زیادی در زمینه مکانیسم ها و چگونگی تأثیر این ویتامین در بدن و اثر آن بر بسیاری از بیماری ها باقی مانده که چگونگی پاسخ به آن ها تحقیقات بیشتری را در زمینه شناخت این ویتامین و بررسی عملکردهای مختلف آن به دست پژوهشگران می طلبد و نتایج حاصل از این تحقیقات بر ویتامین K و به خصوص نوع K2، ممکن است نوید بخش پیامدهای فوق العاده ای در درمان و پیشگیری بیماری های مربوط به سیستم عصبی و سایر سیستم های بدن باشد.

References

1.Jagannath VA, Fedorowicz Z, Thaker V, Chang AB. Vitamin K supplementation for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2013; 4:CD008482.

2.Card DJ, Gorska R, Cutler J, Harrington DJ. Vitamin K metabolism: Current knowledge and future research. Mol Nutr Food Res 2013; 10:141-6.

3.Burke CW. Vitamin K deficiency bleeding: overview and considerations. J Pediatr Health Care 2013; 27:215-21.

4.Ferland G, Sadowski JA, O'Brien ME. Dietary induced subclinical vitamin K deficiency in normal human subjects. J Clin Invest 1993; 91:1761-8.

5.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.

6.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.

7.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.

8.Dam H. The antihaemorrhagic vitamin of the chick. Biochem J 1935; 29:1273-85.

9.Beulens JW, Booth SL, van den Heuvel EG, Stoecklin E, Baka A, Vermeer C. The role of menaquinones (vitamin K_2) in human health. Br J Nutr 2013; 110:1357-68.

10.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.

11.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.

12.Plaza SM, Lamson DW. Vitamin K2 in bone metabolism and osteoporosis. Altern Med Rev 2005; 10:24-35.

13.Lippi G, Franchini M. Vitamin K in neonates: facts and myths. Blood Transfus 2011; 9:4-9.

14.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.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-07]

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, Bhujwalla 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.Gehrmann J, Gold R, Linington 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.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-07]

36.Carrie I, Portoukalian J, Vicaretti R, Rochford J, Potvin S, Ferland G. Menaquinone-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.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-07]

A Review on Vitamin K2 Biology

Fereidoni M[1], Hajipoor F [1]*

(Recived: 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:*

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-07]