

РОЛЬ ВИТАМИНА К В КЛЕТОЧНЫХ ПРОЦЕССАХ И ПРИ РАЗВИТИИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА

© 2024 г. А. И. ДЬЯЧЕНКО¹, И. А. РОДИН²,
Т. Н. КРАСНОВА³, О. И. КЛЫЧНИКОВ¹,
Л. Н. НЕФЕДОВА^{1,4*}

¹Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,
биологический факультет, Москва,

²Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,
химический факультет, Москва,

³Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,
факультет фундаментальной медицины, Москва

⁴Научно-технологический университет «Сириус»

I. Введение. II. Функция витамина К в организме млекопитающих.
III. Витамин К и окислительный стресс. IV. Витамин К при разви-
тии нейродегенеративных заболеваний. V. Сфинголипиды как
потенциальные биомаркеры процессов нейродегенерации и роль
витамина К в их метаболизме. VI. Заключение

I. ВВЕДЕНИЕ

В последнее десятилетие количество научных публикаций, посвящен-
ных исследованию роли витамина К в различных внутриклеточных
процессах, возросло в несколько раз. В фокусе исследований не
только механизмы биохимических процессов с участием витамина К,
но и его роль в развитии и терапии различных заболеваний человека.
Традиционно витамин К использовали только как препарат, способ-
ствующий повышению свертываемости крови. Однако недавно пока-

Принятые сокращения: Аβ – β-амилоид; FSP1 – белок-супрессор ферроптоза 1;
MAPK – митоген-активируемая протеинкиназа; NQO1 – NAD(P)H-зависимая
хинон оксидоредуктаза; pTau – Тау-белок; АФК – активные формы кислорода;
ВКОР – витамин К оксидоредуктаза; ГГК – гамма-глутамилкарбоксилаза.

*Адрес для корреспонденции: lidia_nefedova@mail.ru

Работа выполнена при поддержке Программы развития МГУ, проект
№ 23-П04-34



Рис. 1. Роль витамина К во внутриклеточных процессах.

зано, что он может выступать как противовоспалительный и антиоксидантный агент, а также принимать на себя роль дополнительного переносчика электронов в электрон-транспортной цепи митохондрий. На рис. 1 суммированы эффекты витамина К, речь о которых пойдет далее. Таким образом, в перспективе витамин К может служить не только биомаркером и предиктором нейродегенеративных заболеваний, но и использоваться в их комплексной терапии.

II. ФУНКЦИЯ ВИТАМИНА К В ОРГАНИЗМЕ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Витамин К – группа жизненно важных органических соединений, обнаруженных у большинства живых организмов. К группе витамина К относят сходные по строению и функциям производные 2-метил-1,4-нафтохинона, у которых водород в положении 3 замещен на остаток фитола или на изопреноидную цепь с различным числом атомов углерода. В природе обнаружены только два семейства витаминов группы К: филлохиноны – витамины К₁, встречающиеся в растениях, и менахиноны – витамины К₂, имеющиеся у животных и бактерий. Остальные формы витамина К, К₃–К₇, являются синтетическими аналогами природного витамина. В медицинской практике чаще всего применяют водорастворимую соль витамина К₃ – менадиона натрия бисульфит.

У растений и бактерий витамин К выполняет функцию переносчика электронов в электронно-транспортной цепи [1, 2]. У человека и других позвоночных витамин К является кофактором фермента гамма-глутамилкарбоксилазы (ГГК, P38435, EC: 4.1.1.90), который участвует в карбоксилировании белков, в частности факторов свертывания крови и некоторых белков костной ткани [3]. В большинстве тканей, кроме печени, витамин К присутствует преимущественно в виде витамина К₁, источником которого является растительная пища, и в меньшей степени К₂, потребляемый с пищей животного происхождения, а также синтезируемый симбионтной микробиотой. Витамин К в головном мозге встречается преимущественно в форме витамина К₂. Примечательно, что у витамина К₁ обнаружено две изоформы – биологически неактивная цис- и активная транс-форма – 2'-транс-изомер; показано, что в продуктах питания и синтетических препаратах может содержаться значительное количество неактивного цис-изомера К₁ [4].

В ходе реакции гамма-карбоксилирования витамин К окисляется до эпоксида, а затем восстанавливается до хинона и гидрохинона. Такие последовательные реакции окисления и восстановления витамина К называются циклом витамина К (рис. 2).

Гамма-карбоксилирование, являясь пост-трансляционной модификацией, происходит внутриклеточно и ассоциировано с биосинтезом белка в эндоплазматическом ретикулуме с последующей секрецией белков [5]. Модифицированная в результате гамма-карбоксилирования глутаминовой кислоты (Glu) карбоксиглутаминовая кислота (Gla) участвует в хелатировании двухвалентных катионов, в первую очередь кальция. Белки, подвергающиеся гамма-карбоксилированию, содержат консервативный домен Gla-Xaa(3)-Gla-Xaa-Cys и называются Gla-белками (рис. 3). У человека выделено 17 Gla-белков, играющих важную роль в физиологических процессах, связанных с метаболизмом костной ткани и свертыванием крови [6]. При этом биоинформатический анализ предсказывает наличие большего числа потенциальных мишеней [7].

Некоторые Gla-белки, в том числе Gas6 и белок S, экспрессируются в нервной системе. Белок Gas6 является лигандом для всех членов семейства тирозиновых рецепторов Tyro3(Sky)/Axl/Mer – TAM, которые имеют разное сродство к Gas6 [8]. Рецепторы этого семейства играют важную роль в иммунной, нервной, репродуктивной и сосудистой системе. У взрослых крыс Gas6 обнаруживается в коре головного мозга, грушевидной коре, гиппокампе (области CA1, CA3 и зубчатая извилина), таламических и гипоталамических структурах,

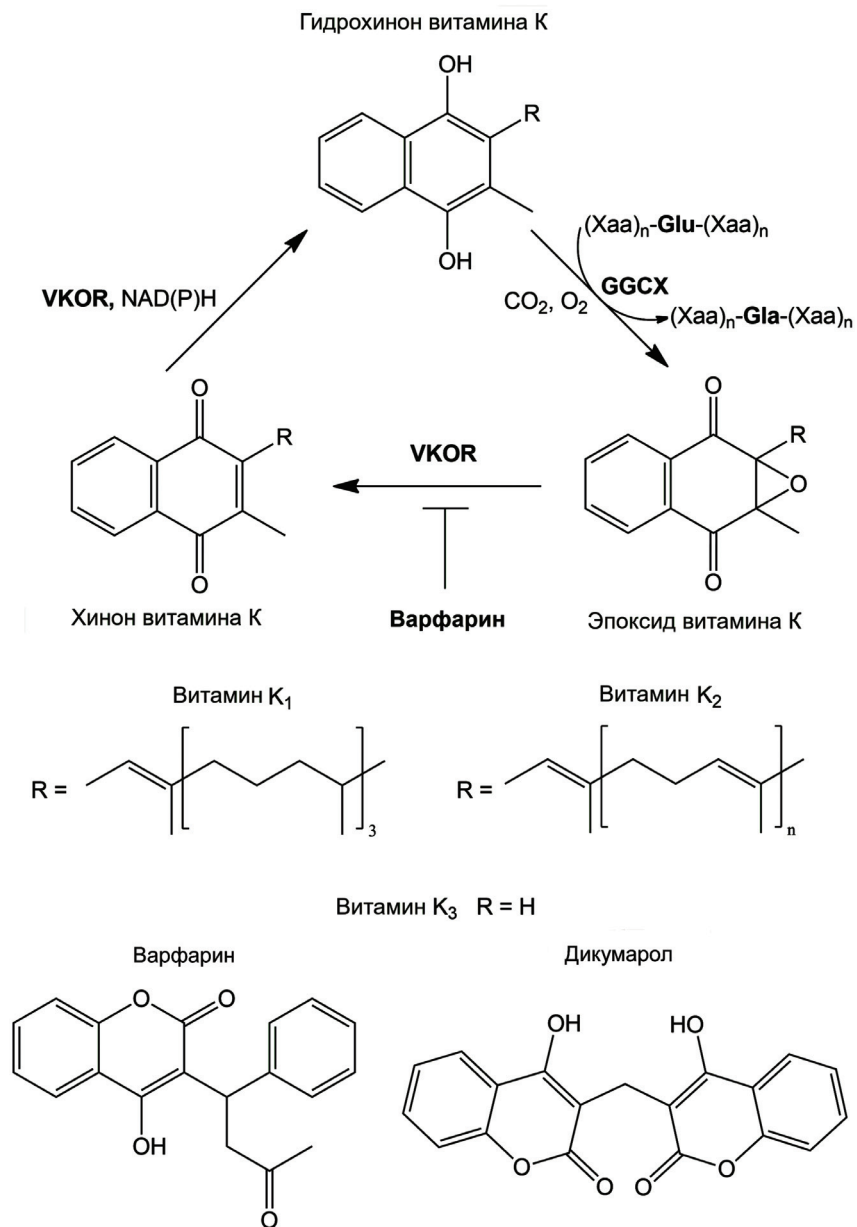


Рис. 2. Цикл витамина К. VKOR – витамин К оксидоредуктаза (Q9BQB6, EC: 1.17.4.4), GGCX – гамма-глутамилкарбоксилаза (P38435, EC: 4.1.1.90).

среднем мозге и мозжечке, где он выявлен в высоких концентрациях в нейронах Пуркинье и глубоких ядрах мозжечка [9]. Физиологическая функция такого взаимодействия Sky-Gas6 в нервной системе всё ещё непонятна, несмотря на преобладающую экспрессию Sky в нервной ткани. На потенциальную значимость такого взаимодействия указывает факт регуляции ко-экспрессии генов этих белков в онтогенезе гиппокампа крыс. Относительно низкий уровень мРНК на стадии эмбрионов достигает максимума во взрослом возрасте [8]. При этом в условиях депривационного стресса в экспериментах *in vitro* Gas6 может оказывать протекторное действие на гибель нейронов гиппокампа. Эти данные указывают на то, что система Sky-Gas6 может играть нейротрофическую роль в нервной системе.

Также в нервной системе Gas6 участвует в хемотаксисе, митогенезе, росте клеток и миелинизации. Все эти действия связаны со способностью белка связываться с TAM-рецепторами и индуцировать их фосфорилирование [10]. В частности, было показано, что Gas6 предотвращает апоптоз нейронов, вырабатывающих гонадотропин-рилизинг-гормон, вызванный депривацией сыворотки. Этот эффект опосредован внеклеточным сигналом, регулируемым митоген-активируемой протеинкиназой (МАРК) ERK и серин/треониновой протеинкиназой Akt, последняя является нижестоящим компонентом сигнального пути фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) [11]. Также было показано, что передача сигналов Gas6-Axl способствует миграции нейронов гонадотропин-рилизинг-гормона из обонятельной луковицы в гипоталамус посредством передачи сигналов стресс-активируемой МАРК p38, что является важным этапом для функционирования этих клеток [12]. Gas6 также модулирует функции глиальных клеток, в частности олигодендроцитов, шванновских клеток и микроглии [13]. Действие Gas6 на олигодендроциты было исследовано в модели рассеянного склероза вызванной купризоном – специфическим хелатором меди. Применение этого агента приводит к очаговой демиелинизации мозолистого тела, а также активации и привлечению микроглии до и во время демиелинизации. Эти изменения были показаны в хроническом эксперименте с 3 недельным введением купризона Gas6 нокаутным мышам (Gas6^{-/-}). В частности, отсутствие Gas6 было связано со снижением выживаемости олигодендроцитов, большей потерей клеток, меньшим количеством миелинизированных аксонов и снижением общей миелинизации. Добавление Gas6 в культуру клеток-предшественников олигодендроцитов приводило к увеличению количества сегментов, позитивных по основному белку миелина, дозозависимым образом [14, 15].

Детальный молекулярный механизм такого взаимодействия также до конца непонятен. Показано, что Gas6 имеет в своей структуре несколько доменов, способных связывать кальций – это четыре EGF-подобных домена и Gla-домен. Витамин К зависимая модификация Glu в Gla-доме также влияет на способность Gas6 к связыванию с мембранами клеток, изменяя, таким образом, его локализацию, структуру и аффинность. По современным данным Gas6 вызывает лиганд-зависимую димеризацию Axl и последующее автофосфорилирование рецептора [16]. При этом ингибирование ГГК варфарином, ведущее к ингибированию гамма-карбоксилирования Gas6, вызывало полное ингибирование автофосфорилирования Axl. Варфарин также значительно уменьшал сродство Gas6 к Axl/Sky рецепторам, в то время как рекомбинантный белок, не содержащий этих доменов, сохранял способность к связыванию [10, 17, 18].

Gas6 по своей последовательности сходен с антикоагулянтным фактором плазмы крови – белком S, который изначально был обнаружен в качестве кофактора белка C в процессе свертывании крови. N-терминальный домен белка S содержит Gla-домен с 11 аминокислотными остатками Gla, тромбин-чувствительным регионом (TSR), и от одного до четырех кальций-связывающих EGF-подобных доменов. Таким образом, два эти белка очень схожи по организации кальций-связывающих доменов. Также как и Gas6, белок S обнаруживается в головном мозге, хотя и в гораздо меньших количествах. В нервной системе взрослого человека экспрессия белка наблюдается в голубоватом пятне и сосудистом сплетении, а также в астроцитах. Было показано, что количество мРНК белка S увеличивается в ответ на повреждение нерва и в определенных линиях клеток глиобластомы и нейробластомы [13].

Как и Gas6, белок S является лигандом для семейства рецепторов TAM и их биохимические пути могут пересекаться [18]. Показано, что белок S также может обладать нейропротекторной функцией, обеспечивая защиту нейронов во время ишемического/гипоксического повреждения как *in vivo*, так и *in vitro* [19]. На модели инсульта у мышей было обнаружено, что инъекция очищенного человеческого белка S значительно уменьшает объемы инфаркта мозга и отека и улучшает постишемический мозговой кровоток. Также эффект применения белка S был связан с улучшением двигательных функций и меньшим количеством апоптотических нейронов (эффект, который был подтвержден и на культивируемых нейронах) [19].

Специфичность Gas6 и белка S как лигандов может осуществляться на уровне разных аффинностей в связывании с рецепторами. Так белок

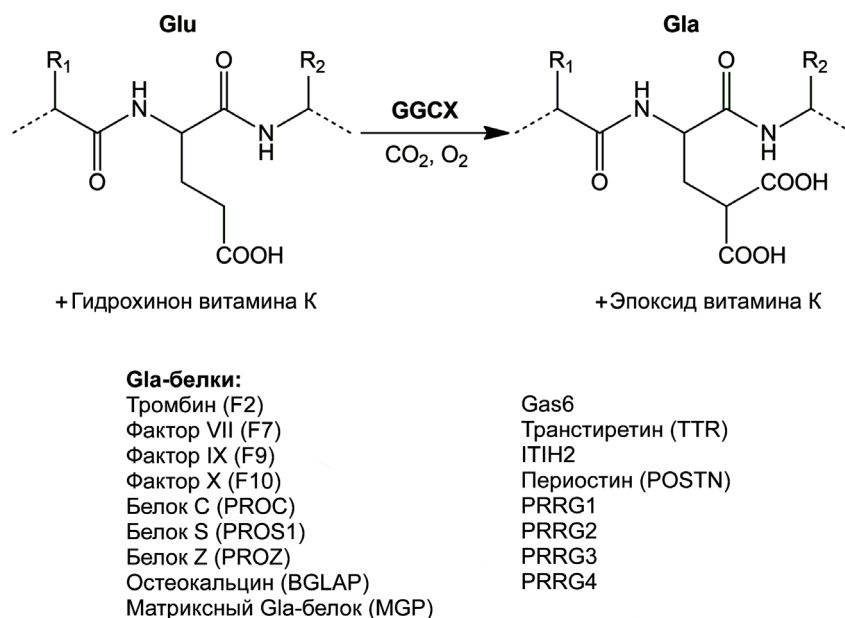


Рис. 3. Реакция гамма-карбоксилирования и список Gla-белков млекопитающих, подвергающихся этой модификации.

S человека не связывался с внеклеточными доменами рецепторов семейства TAM, но при высоких концентрациях (порядка 200 нМ), что в среднем ниже его концентрации в плазме крови, способен связываться с *Tuoz* и индуцировать его фосфорилирование [18].

Восстановление эпоксида витамина К, образующегося в ходе реакции гамма-карбоксилирования, до хинона и гидрохинона осуществляет витамин К оксидоредуктаза (ВКОР, Q9BQB6, EC: 1.17.4.4) (рис. 2). ВКОР является трансмембранным белком эндоплазматического ретикулума. В активном центре этого фермента находятся остатки цистеинов (Cys132 и Cys135), которые попарно окисляются, чтобы восстановить эпоксид витамина К [20]. Восстанавливать витамин К из эпоксида до хинона способна исключительно ВКОР. При этом, дальнейшее восстановление хинона до гидрохинона способны, помимо ВКОР, осуществлять также и другие ферменты, например NAD(P)H-зависимая хинон оксидоредуктаза (NQO1, P15559, EC:1.6.5.2) [21]. Такая реакция восстановления, катализируемая NQO1, характерна для различных хинонов и требует затрат восстановительных эквивалентов, таких как NAD(P)H. Однако

вклад этого альтернативного пути в метаболизм витамина К является малоизученным.

Дефицит витамина К, который чаще встречается у младенцев в период грудного вскармливания, может проявляться в виде кровотечений. Кровотечение является основным симптомом и может быть опасным для жизни новорожденного. При дефиците витамина К происходит снижение или потеря функциональности Gla-белков. К дефициту витамина К могут приводить мутации в генах ферментов ГГК и ВКОР, дисфункция кишечной флоры, продуцирующей витамин К, дефицит витамина К в пище и действие антагонистов витамина К. К последним относят варфарин.

Варфарин – одно из производных кумарина, который используется в модельных экспериментах как антагонист витамина К, в природе синтезируется некоторыми растениями. Он является антикоагулянтом и блокатором цикла витамина К у позвоночных. Впервые о существовании таких веществ как кумарины заговорили начале двадцатого века, когда стали искать причину массовой гибели крупного рогатого скота [22]. Позднее был выделен и очищен из донника (*Melilotus sp.*) один из кумаринов – дикумарол. Затем были получены другие производные кумарина, в частности варфарин. Варфарин изначально применялся только как яд для грызунов, а затем стал использоваться и как лекарственное средство [23].

Как и все кумарины, варфарин является антикоагулянтом непрямого действия. Он связывается не с ГГК, а ВКОР, ингибируя восстановление эпоксида витамина К и таким образом блокируя цикл (рис. 2). Ингибирование цикла витамина К у позвоночных приводит к нарушению свертываемости крови. Это и является причиной кровотечений и гибели позвоночных животных [24].

Были выдвинуты различные предположения о механизме ингибирования, однако процесс ещё не изучен до конца. В одних работах [25] показано, что варфарин действует на ВКОР по механизму конкурентного ингибирования, по другим данным [26] варфарин ингибирует ВКОР по механизму неконкурентного ингибирования. В одной из последних опубликованных работ [24] показано, что сайты связывания варфарина могут находиться как внутри сайта связывания витамина К, так и вне его, что объясняет различные данные о механизме ингибирования.

III. ВИТАМИН К И ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС

Избыток витамина К может иметь негативные последствия для организма, поскольку, являясь производным нафтохинона, он может быть переносчиком электронов и индуктором активных форм кислорода (АФК). Избыток АФК в клетке может изменять её редокс-статус, вызывая окислительный стресс, который характеризуется специфическим молекулярным отпечатком и активацией систем защиты. Многие стимулы окружающей среды, в том числе цитокины, ультрафиолетовое излучение, химиотерапевтические препараты, гипертермия и даже факторы роста, способствуют образованию АФК, которые нарушают нормальное окислительно-восстановительное состояние клетки, что приводит к токсическим эффектам. В результате образования пероксидов и свободных радикалов повреждаются все компоненты клетки: могут химически модифицироваться аминокислотные остатки, что приводит к изменению структуры белков, липиды могут подвергаться перекисному окислению, могут образовываться кросс-сшивки молекул РНК и ДНК.

В экспериментальных исследованиях витамин К₃ (менадион) часто используют для индукции окислительного стресса [27–30]. Показано, что менадион может стимулировать выработку АФК через различные окислительно-восстановительные процессы. В частности, взаимодействие менадиона с тиоредоксинредуктазой (TXNRD3, Q86VQ6, EC 1.8.1.9) значительно увеличивало образование АФК в клетках человека линии A549 [27]. В экспериментах, проводившихся на культурах клеток глиомы С6, получены данные о том, что высокие концентрации менадиона увеличивали количество внутриклеточных АФК, приводя к окислительному стрессу и гибели клеток по пути внутриклеточного апоптоза [28]. Так, менадион вызывает повторяющиеся всплески концентраций двухвалентных катионов кальция в цитозоле, частичную деполяризацию митохондрий, высвобождение цитохрома с и индуцирует апоптоз [29, 30].

Менадион имеет высокую склонность к включению в биологические мембраны, обладая при этом большей степенью сродства к мембранам, сформированным нейтральными липидами по сравнению с отрицательно заряженными. При инкорпорации в мембраны витамин К может значительно изменять их структуру и физико-химические свойства, такие как проницаемость и латеральная текучесть [31]. Изменения этих параметров могут быть критически важными не только для активности мембранных белковых комплексов, но и для функционирования органелл. Попытки применения менадиона как

антиракового препарата как раз имеет под собой идею нарушения свойств мембран митохондрий и с их помощью активации клеточной гибели по типу апоптоза [31]. В β -клетках островков Лангенгарса поджелудочной железы менадион способствует истощению пула Ca^{2+} в эндоплазматическом ретикулуме (ЭПР), что также способствует активации апоптоза [29]. Такая активация апоптоза наблюдается только в некоторых клеточных культурах. Так, в ацинарных клетках поджелудочной железы этого не происходит, так как само по себе уменьшения концентрации ионов кальция в ЭПР клеток не является достаточным фактором для активации апоптоза.

Другой тип запрограммированной клеточной гибели – ферроптоз – также может регулироваться с участием витамина К. Ферроптоз морфологически отличается от апоптоза, некроптоза и других типов клеточной гибели. Одной из его основных биохимических особенностей является железо-зависимое перекисное окисление липидов, а морфологически он характеризуется наличием митохондрий меньшего размера, чем в норме, уменьшением или исчезновением митохондриальных крист и разрывом наружной митохондриальной мембраны [32].

Точная идентификация ферроптоза *in vivo* затруднена отсутствием специфических биомаркеров, однако имеются доказательства того, что ферроптоз участвует в патофизиологии нейродегенерации. Ферроптоз включает накопление железа в нервной ткани, истощение пула восстановленного глутатиона и перекисное окисление липидов одновременно, что запускает каскад событий, включая активацию воспаления, окисление нейротрансмиттеров, нарушение нейрональной коммуникации, дегенерацию миелиновой оболочки, нарушение регуляции астроцитов и гибель клеток, что, в конечном счёте, приводит к развитию деменции. Избыток железа может инициировать перекисное окисление липидов в нейронах, астроцитах, олигодендроцитах, микроглии и Шванновских клетках [33–36]. В частности, была показана связь между накоплением железа в мозге и такими нейродегенеративными заболеваниями, как болезни Альцгеймера и Паркинсона [37].

Для предотвращения ферроптоза в клетках существует ряд высокоэффективных окислительно-восстановительных систем, которые противодействуют неконтролируемому перекисному окислению липидов, таких как селензависимая глутатионпероксидаза-4 (GPX4), биоптерин-дигидрофолатредуктазная система и FSP1-убихиноновый путь [38–41].

Для защиты липидов от перекисного окисления в FSP1-убихиноном пути требуются восстановленные формы хинонов в виде убихинола,

который образуется в цикле восстановления, катализируемом белком белок-супрессор ферроптоза 1 (FSP1). Было показано, что FSP1 способен восстанавливать не только убихинон, но также и хинон витамина К до гидрохинонов [42]. Недавние исследования показали, что витамин К также является ингибитором ферроптоза: гидрохинон витамина К является мощным антиоксидантом, нейтрализующим радикалы, и защищающим фосфолипиды от перекисного окисления [43].

В свою очередь соединения, блокирующие ВКОР – фермент, восстанавливающий эпоксид витамина К до хинона и гидрохинона, приводят к увеличению летальности ферроптотических клеток *in vitro*, а также значительному ухудшению течения ряда острых повреждений *in vivo* [32].

Показано, что первичные нейроны коры головного мозга, обработанные наномолярными дозами витамина К, защищены от окислительного стресса и гибели клеток, вызванной дефицитом восстановленного глутатиона. При этом авторы не связывают наблюдаемый антиоксидантный эффект витамина К с его ролью как кофактора в процессе гамма-карбоксилирования [44].

IV. ВИТАМИН К ПРИ РАЗВИТИИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Последние исследования показали, что витамин К оказывает важное воздействие на нервную систему в целом. Так, в работе [45] в обзорных исследованиях в рамках проекта «Память и старение» (Rush University, USA) проводилось тестирование когнитивных способностей и развитие деменции у 325 пожилых волонтеров с разным типом диеты и уровнем потребления витамина К. Постмортальные исследования образцов головного мозга выявили, что повышенное содержание витамина К₂ коррелировало со снижением риска развития деменции, улучшением когнитивных способностей, снижением степени тяжести развития болезни Альцгеймера (при стадиях Браака \geq IV), а также с меньшим уровнем агрегации Тау-белка (pTau).

В работе других авторов подтверждена связь между использованием препаратов, назначаемых для профилактики и лечения тромбоэмболических расстройств у пожилых людей, и изменением когнитивных способностей [46]. Использование антикоагулянтов приводило к снижению когнитивных функций у пожилых пациентов, использующих такие препараты, в течение 24 месяцев наблюдения.

Обнаружена связь между снижением когнитивных и поведенческих способностей и низким потреблением витамина К или его низкой

концентрацией в сыворотке крови в группе пожилых людей [47]. На выборке из 320 пожилых людей в возрасте от 70 до 85 лет, не имеющих когнитивных нарушений, обнаружена корреляция между повышенной концентрацией витамина К₂ в сыворотке крови и более высокими показателями вербальной эпизодической памяти. Еще в одном исследовании показано, что пожилые люди, не принимающие антикоагулянты, а также пожилые люди, потребляющие высокие концентрации витамина К₂ с пищей, меньше жаловались на ухудшение памяти [48].

Таким образом, более высокое потребление витамина К связано с уменьшением скорости нарушения когнитивных функций у пожилых людей. Более того, улучшение когнитивных функций связано с более высокими уровнями циркулирующего витамина К, что позволяет предположить, что витамин К может играть непосредственную роль в развитии сенестной патофизиологии [49–51].

Аналогичные исследования взаимосвязи потребляемых концентраций витамина К и поведенческих особенностей проведены на модельных крысах. Показано, что низкое потребление витамина К в течение всей жизни связано с потерей способности к пространственному обучению у 20-ти месячных крыс [52].

ВИТАМИН К И БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Болезнь Альцгеймера – наиболее распространенная причина деменции, является растущей глобальной проблемой здравоохранения с огромными последствиями для отдельных людей и общества. Увеличение продолжительности жизни выводит болезнь Альцгеймера на первое место в ряду нейродегенеративных заболеваний, ухудшающих качество жизни. При этом уровень смертности у пациентов с диагнозом болезни Альцгеймера увеличивается в три раза [53]. Патологическими признаками болезни Альцгеймера являются отложение β-амилоида (Аβ) и накопление гиперфосфорилированного рТau [54].

В ряде исследований было показано, что анестезия при хирургической интервенции может приводить к послеоперационным когнитивным нарушениям [55, 56]. Это, в свою очередь, может усугублять развитие нейропатогенеза на фоне болезни Альцгеймера. Для исследования наиболее широко применяемых анестетиков и их влияния на протекание болезни Альцгеймера и роли витамина К₂ использовался ряд мышинных моделей. Одной из таких моделей болезни Альцгеймера является мышинная модель B6.SJL с пятью семейными наследственными мутациями (Five Familial Alzheimer's Disease, 5xFAD). Для этой модели характерен высокий уровень экспрессии

предшественника амилоидного белка (APP), быстрое накопление интранейронального A β , развитие нейропатогенеза в течение 5 месяцев и ряд других Альцгеймер-ассоциированных характеристик [57]. На этой модели было показано, что под воздействием анестетика изфлуорана K₂ способствовал нивелированию негативных последствий: уменьшал когнитивные дисфункции, поддерживал общий уровень АТФ и экспрессию белка PSD-95 на уровне контроля [56]. Также в гипоталамусе мышей выявлено меньшее количество синаптических контактов и более низкий уровень АТФ, причем оба эти эффекта были уменьшены в результате терапии витамином K₂ [56, 58].

В другой модели, модели неонатальных мышей, при воздействии анестезии севофлураном было отмечено увеличение уровня фосфорилирования pTau, уменьшение уровня внутриклеточного АТФ, снижение скорости митохондриального дыхания и усиление когнитивных дисфункций [58]. При этом действие анестетика на фоне витамина K₂ снижало уровень pTau уменьшало когнитивные дисфункции. На основании этих данных был сделан вывод о том, что витамин K₂ может иметь нейропротекторные свойства при действии анестезии и, возможно, при лечении болезни Альцгеймера.

Также было обнаружено, что витамин K₃ может поддерживать клеточный протеостаз, участвуя в механизме предотвращения агрегации белков. Эта функция особенно важна при развитии болезни Альцгеймера. K₃ оказывает нейропротекторное действие против индуцированной амилоидом цитотоксичности посредством того, что модифицирует образование агрегации в сторону образования нетоксичных агрегатов. Исследование процессов фолдинга белка показало, что опосредованное витамином K₃ ингибирование фибрилlogenеза A β -42 может быть инициировано прямым взаимодействием с участками, устойчивыми к протеолитическим воздействиям, и участками, склонными к агрегации, соответственно [59].

На зародышевых клетках нервного гребня крысы PC12, часто используемых как модель для исследования молекулярных механизмов болезни Альцгеймера, показано, что добавление витамина K₂ снижает гибель нейронов при инкубации клеток с A β [60]. Добавление витамина K₂ также снижало количество апоптотических сигнальных белков, количество АФК и повышало уровень восстановленного глутатиона. Кроме того, показано, что витамин K₂ снижал уровень фосфорилирования одного из биомаркеров болезни Альцгеймера – MAPK p38 [60]. Поэтому было выдвинуто предложение, что витамин K₂ предотвращает апоптоз посредством инактивации сигнального пути с участием MAPK p38.

Недавние исследования показали, что в линия клеток астроглии крысы С6, которая была трансфицирована конструкцией для экспрессии Аβ, реагировала на повышенные концентрации витамина К₂ в среде увеличением выживаемости клеток [61]. Применение витамина К₂ также снижало количество АФК дозозависимым образом и ингибировало активацию апоптоза.

Механизмы воздействия витамина К на прогрессирование болезни Альцгеймера исследованы не только на позвоночных, но и на беспозвоночных моделях. Плодовая мушка *Drosophila melanogaster* является широко используемым в биологии модельным объектом, на котором моделируют, в том числе, и нейродегенеративные заболевания человека, в частности болезни Альцгеймера и Паркинсона. На модели дрозофилы показано, что добавление в питательную среду витамина К₂ способствовало улучшению локомоции, увеличивало продолжительность жизни и снижало содержание человеческого Аβ42 в мозге трансгенных дрозофил [62].

ВИТАМИН К И БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА

Болезнь Паркинсона – второе по распространенности нейродегенеративное заболевание, причиной которого в ряде случаев выступают мутации различных генов. Кроме того, патогенез болезни Паркинсона может быть связан с эпигенетическими факторами, включая окислительный стресс, митохондриальные дисфункции, агрегация белков и воспаление. Болезнь характеризуется тем, что в черной субстанции полосатого тела (стриатума) погибают дофаминергические нейроны и происходит накопление телец Леви в спинном и головном мозге [63]. Установлено, что 50–70% дофаминергических нейронов черной субстанции уже погибают к тому времени, когда возникают клинические моторные симптомы [64]. Однако, решающее значение для возникновения двигательных симптомов имеет потеря дофаминергических окончаний в базальных ганглиях [65]. Основными моторными симптомами болезни являются: брадикинезия, ригидность, тремор покоя и постуральная неустойчивость, болезнь Паркинсона характеризуется также немоторными симптомами, включающими когнитивные нарушения, тревожность, депрессию, бессонницу, снижение обоняния и вегетативную дисфункцию [66].

Показано, что уровень витамина К₂ в сыворотке крови пациентов с болезнью Паркинсона значительно ниже, чем у здоровой контрольной группы. При этом уровень витамина К₂ в сыворотке пациентов на поздней стадии был снижен сильнее всего. Кроме того, было показано, что уровень витамина К₂ в сыворотке постепенно снижался с

ухудшением состояния пациентов и увеличением стадии болезни Паркинсона по Хён и Яру и Брааку [67].

Болезнь Паркинсона – мультифакторное заболевание. В настоящее время выявлено более двадцати генов, связанных с редкими моногенными семейными формами болезни [68]. Биохимические исследования показали, что продукты большинства генов обычно играют ключевую роль в процессах контроля качества белков и митохондрией, а также в синаптической передаче сигналов и везикулярных путях рециркуляции в нейронах [64].

Одним из основных компонентов телец Леви является α -синуклеин, продукт гена *SNCA*, который в норме участвует в синаптическом сигналинге [69]. Агрегация альфа-синуклеина в тельцах Леви приводит к снижению репарации ДНК и гибели клеток головного мозга при болезни Паркинсона [70].

α -Синуклеин может играть роль в патогенезе болезни Паркинсона различными способами, однако широко распространено мнение, что аномальные растворимые олигомерные конформации α -синуклеина, известные как протофибриллы, вызывают нейротоксический эффект, влияя на различные внутриклеточные пути, в частности на синаптическую функцию [71].

Показано влияние витамина К на α -синуклеин и проведено сравнение с другими антифибриллогенными соединениями, включая хиноны, полифенолы и липофильные витамины. Витамин К замедляет фибриллизацию α -синуклеина *in vitro*, и было высказано предположение, что 1,4-нафтохинон может не только контролировать фибриллизацию α -синуклеина, но и служить конкурентным и обратимым ингибитором моноаминоксидазы, которая является одним из ключевых белков развития патогенеза болезни Паркинсона [72].

Митохондриальная дисфункция является одной из основных мишеней в развитии патофизиологии при болезни Паркинсона, которая приводит к нейродегенерации. Мутация в гене *pink1*, который кодирует митохондриальную серин-треониновую протеинкиназу, является причиной раннего проявления болезни Паркинсона у 3–10% людей с этим заболеванием [73]. Продукт гена *UBIAD1*, кодирующий пренилтрансферазу, является модификатором белка PINK1.

В недавнем исследовании было предположено, что витамин К₂ может действовать как дополнительный переносчик электронов внутри митохондриальной электрон-транспортной цепи и влиять на синтез АТФ. Администрация витамина К₂ (форма МК-7) пациентам с митохондриальной формой болезни Паркинсона, имеющих гетерозиготные мутации в генах *Parkin* и *pink1*, пациентам со спорадической

болезнью Паркинсона, а также контрольной группе, продемонстрировала повышение уровня АТФ у двух гомозиготных носителей мутации *pink1*, получавших МК-7 [74].

При исследовании болезни Паркинсона на плодовой мушке как модельном организме было выявлено, что у *D.melanogaster* есть гомолог гена *UBIADI* (модулятора активности гена *pink1*) – ген *heix*. Недостаточный уровень экспрессии этого гена усугублял мутантный фенотип на фоне мутации в *pink1*, а сверхэкспрессия, наоборот, уменьшала негативные эффекты мутации *pink1* – приводила к снижению уровня АТФ и, как следствие, низкой подвижности и неспособности мух летать [75]. Применение витамина К₂ на стадии личиночного развития приводило к повышению выживаемости личинок, при этом добавление другого хинонного соединения – убихинона – никак не сказывалось на изменении выживаемости личинок. Вероятно, наличие витамина К₂ в среде было достаточным условием для компенсации нехватки переносчиков электронов в митохондриях дрозофилы. Мутанты по гену *heix* демонстрировали серьезные дефекты митохондрий, которые были устранены витамином К₂, и, подобно убихинону, витамин К₂ переносил электроны в митохондриях дрозофилы, что приводило к более эффективному образованию АТФ. Таким образом, митохондриальную дисфункцию удалось нивелировать витамином К₂ [75].

Всё больше исследований сообщают, что витамин К₂ связан с регуляцией воспаления. Так, ротенон – химическое вещество, которое ингибирует комплекс I митохондрий, а также активирует сигнальный каскад NF-κB, приводящий к активации факторов воспаления и гибели дофаминовых клеток, широко используется для моделирования болезни Паркинсона у млекопитающих. На клетках мышей линии BV2 витамин К₂ (форма МК-4) ингибировал активацию микроглии путем восстановления потенциала митохондриальной мембраны, снижения образования АФК и подавления активации NF-κB пути. Это приводило к повышению выживаемости дофаминовых нейронных клеток после активации воспаления микроглии, вызванного ротеноном [76].

V. СФИНГОЛИПИДЫ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ БИОМАРКЕРЫ ПРОЦЕССОВ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ И РОЛЬ ВИТАМИНА К В ИХ МЕТАБОЛИЗМЕ

Нервная ткань обогащена сфинголипидами, которые являются важными составляющими мембран и основными липидными сигнальными молекулами, играющими значимую роль в двигательном и когнитивном поведении. Недавние исследования свидетельствуют о том, что нарушенный метаболизм сфинголипидов может являться определяющим в развитии нейродегенеративных заболеваний. К таким заболеваниям относятся некоторые лизосомальные болезни накопления, наследственная сенсорная и автономная невропатия, наследственная спастическая параплегия, детская нейроаксиальная дистрофия, атаксия Фридрейха, рассеянный склероз, а также некоторые формы бокового амиотрофического склероза, болезни Паркинсона и Альцгеймера и др. На сегодняшний день разрабатываются методики для использования сфинголипидов в качестве биомаркеров нейродегенеративных заболеваний [77–79].

Сфинголипиды повсеместно встречаются у эукариот, где они являются основными компонентами клеточных мембран. Наиболее изучены сфинголипиды млекопитающих, у которых они присутствуют в особенно высоких концентрациях в клетках центральной и периферической нервной систем [80].

Сфинголипиды являются важными регуляторами клеточной пролиферации, дифференцировки и выживания [81, 82]. В настоящее время признано, что они играют роль в основных клеточных процессах, таких как старение и межклеточные взаимодействия, в дополнение к их структурной роли. Церамиды, сфингомиелин, цереброзиды, сульфатида и ганглиозиды являются наиболее распространенными сфинголипидами, которые были обнаружены в мембранах нейрональных клеток [82]. Основными сигнальными молекулами сфинголипидной системы, инициирующими про/противовоспалительную активность, являются церамид и сфингозин-1-фосфат [83]. Примечательно, что многие нейродегенеративные заболевания связаны с повышенным уровнем церамидов. Накопление церамида при нейродегенерации наблюдали в клетках позвоночных и мышинных моделей [84–86]. Также было показано, что в дофаминергических нейронах митохондриальный сфингозин-1-фосфат способствует функционированию митохондрий на мышинной модели болезни Паркинсона [87].

Сфинголипиды играют центральную роль в миелинизации и поддержании стабильности миелина. Изменения в метаболизме сфинголипидов оказывают значительное влияние на организацию плазматической мембраны, а изменения в составе миелиновых сфинголипидов могут играть ключевую роль в фенотипе заболеваний, определяемых демиелинизацией, таких как рассеянный склероз [88]. Было показано, что метаболизм сфинголипидов играет ключевую роль в различных клеточных активностях и сигнальных каскадах, включая нейровоспаление, и его все чаще связывают с патогенезом дефектов ЦНС [89, 90].

Соответственно, сфинголипиды связаны с рядом заболеваний, включая болезнь Альцгеймера, где воспаление является результатом активации микроглии, вызванной Аβ-бляшками [91]. Являясь важными компонентами мембраны олигодендроцитов, сфинголипиды регулируют миелинизацию в ЦНС. Сообщалось об антителах против миелиновых сфинголипидов в образцах сыворотки и спинномозговой жидкости лиц с рассеянным склерозом, а также о накоплении церамидов в очагах поражения [81, 91].

Исследования роли витамина К в метаболизме сфинголипидов головного мозга происходят на протяжении более 30 лет [92]. Данные, полученные на моделях *in vitro* и *in vivo*, предполагают участие витамина К в регуляции множества ферментов, участвующих в метаболизме сфинголипидов в богатых миелином областях головного мозга. Однако точные механизмы действия недостаточно изучены. Кроме того, физиологические последствия наблюдаемых эффектов витамина К на метаболизм сфинголипидов до сих пор остается малоизученным.

Сфинголипиды церамидфосфорилэтанолламин и церамидфосфорилглицерин присутствуют в бактериях *Porphyromonas levii*, ранее известных как *Bacteroides melaninogenicus*, выделенных из первого отдела желудка жвачных животных [93]. Витамин К (филлохинон или менадион) необходим для роста этого вида бактерий, хотя у *P. levii* ГГК не обнаружена. Данные результаты говорят о том, что роль витамина К в синтезе сфинголипидов не связана с его функцией как кофактора при реакции гамма-карбоксилирования.

Исследования метаболизма сфинголипидов были проведены и на моделях млекопитающих, в частности мышах и крысах. Внутривенная инъекция варфарина мышам на 19% снижала ферментативную активность в мозге ключевого фермента синтеза сфинголипидов – серинпальмитоилтрансферазы (ЕС: 2.3.1.50). Эта активность могла быть восстановлена после 3х-дневного приема витамина К₁ [94]. Крысы, которые получали варфарин совместно с

витамином К₁, показывали задержки развития, сниженное содержание витамина К₂ в разных областях головного мозга, а также измененный профиль сфинголипидов [95]. У самок крыс, которые с рождения получали различные дозы витамина К₁, было показано изменение содержания витамина К₂ в разных отделах мозга в соответствии с дозой. Также содержание витамина К в рационе влияло на профиль сфинголипидов в мозге: концентрация сульфатидов и сфингомиелина росла, а ганглиозидов – падало [96].

VI. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Продолжительное время основной функцией витамина К у животных считалось исключительно участие в роли кофактора гамма-глутамилкарбоксилазы влияние на процессы свертывания крови и остеогенеза. Однако было обнаружено, что некоторые Gla-белки экспрессируются не только в печени, но и в мозге. Был открыт белок Gas6 и показана роль белков Gas6 и S в клетках головного мозга как нейропротекторов, а также обнаружена связь между витамином К и профилем сфинголипидов в мозге. В последнее время все больше исследований посвящается роли витамина К при различных нейродегенеративных заболеваниях и его роли в качестве альтернативного переносчика электронов и/или мощного антиоксиданта. Многие механизмы действия витамина К на нервную ткань еще не изучены до конца, однако уже сейчас очевидно, что витамин К вовлечен в гораздо большее число биохимических путей и имеет большее количество мишеней, чем считалось ранее. Установление его вовлеченности в альтернативные физиологических процессах и развитии патологий может быть молекулярной основой для разработки новых схем поддерживающей терапии нейродегенеративных заболеваний человека.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Itoh, S. and Iwaki, M. (1989) Vitamin K₁ (Phylloquinone) Restores the Turnover of FeS Centers in the Ether-Extracted Spinach PS I Particles. *FEBS Letters*, **243**, 47–52.
2. Kurosu, M. and Begari, E. (2010) Vitamin K2 in Electron Transport System: Are Enzymes Involved in Vitamin K2 Biosynthesis Promising Drug Targets? *Molecules*, **15**, 1531–1553.
3. Bandyopadhyay, P.K., Garrett, J.E., Shetty, R.P., Keate, T., Walker, C.S. and Olivera, B.M. (2002) Gamma-Glutamyl Carboxylation: An Extracellular Posttranslational Modification That Antedates the Divergence of Molluscs, Arthropods, and Chordates. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **99**, 1264–1269.
4. Woollard, D.C., Indyk, H.E., Fong, B.Y. and Cook, K.K. (2002) Determination of Vitamin K1 Isomers in Foods by Liquid Chromatography with C30 Bonded-Phase Column. *Journal of AOAC INTERNATIONAL*, **85**, 682–691.
5. Ayombil, F. and Camire, R.M. (2020) Insights into Vitamin K-Dependent Carboxylation: Home Field Advantage. *Haematologica*, **105**, 1996–1998.
6. Kulman, J.D., Harris, J.E., Xie, L. and Davie, E.W. (2001) Identification of Two Novel Transmembrane Gamma-Carboxyglutamic Acid Proteins Expressed Broadly in Fetal and Adult Tissues. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **98**, 1370–1375.
7. Lee, T.-Y., Lu, C.-T., Chen, S.-A., Bretaña, N.A., Cheng, T.-H., Su, M.-G. and Huang, K.-Y. (2011) Investigation and Identification of Protein γ -Glutamyl Carboxylation Sites. *BMC Bioinformatics*, **12**, S10.
8. Funakoshi, H., Yonemasu, T., Nakano, T., Matumoto, K. and Nakamura, T. (2002) Identification of Gas6, a Putative Ligand for Sky and Axl Receptor Tyrosine Kinases, as a Novel Neurotrophic Factor for Hippocampal Neurons. *Journal of Neuroscience Research*, **68**, 150–160.
9. Li, R., Chen, J., Hammonds, G., Phillips, H., Armanini, M., Wood, P., Bunge, R., Godowski, P.J., Sliwkowski, M.X. and Mather, J.P. (1996) Identification of Gas6 as a Growth Factor for Human Schwann Cells. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, **16**, 2012–2019.
10. Varnum, B.C., Young, C., Elliott, G., Garcia, A., Bartley, T.D., Fridell, Y.W., Hunt, R.W., Trail, G., Clogston, C. and Toso, R.J. (1995) Axl Receptor Tyrosine Kinase Stimulated by the Vitamin K-Dependent Protein Encoded by Growth-Arrest-Specific Gene 6. *Nature*, **373**, 623–626.
11. Allen, M.P., Zeng, C., Schneider, K., Xiong, X., Meintzer, M.K., Bellosta, P., Basilico, C., Varnum, B., Heidenreich, K.A. and Wierman, M.E. (1999) Growth Arrest-Specific Gene 6 (Gas6)/Adhesion Related Kinase (Ark) Signaling Promotes Gonadotropin-Releasing Hormone Neuronal Survival via Extracellular Signal-Regulated Kinase (ERK) and Akt. *Molecular Endocrinology (Baltimore, Md.)*, **13**, 191–201.
12. Allen, M.P., Linseman, D.A., Udo, H., Xu, M., Schaack, J.B., Varnum, B., Kandel, E.R., Heidenreich, K.A. and Wierman, M.E. (2002) Novel Mechanism for Gonadotropin-Releasing Hormone Neuronal Migration Involving Gas6/Ark Signaling to P38 Mitogen-Activated Protein Kinase. *Molecular and Cellular Biology*, **22**, 599–613.
13. Ferland, G. (2012) Vitamin K and the Nervous System: An Overview of Its Actions. *Advances in Nutrition (Bethesda, Md.)*, **3**, 204–212.

14. Binder, M.D., Xiao, J., Kemper, D., Ma, G.Z.M., Murray, S.S. and Kilpatrick, T.J. (2011) Gas6 Increases Myelination by Oligodendrocytes and Its Deficiency Delays Recovery Following Cuprizone-Induced Demyelination. *PLoS One*, **6**, e17727.
15. Matsushima, G.K. and Morell, P. (2001) The Neurotoxicant, Cuprizone, as a Model to Study Demyelination and Remyelination in the Central Nervous System. *Brain Pathology (Zurich, Switzerland)*, **11**, 107–116.
16. Tibrewal, N., Wu, Y., D'mello, V., Akakura, R., George, T.C., Varnum, B. and Birge, R.B. (2008) Auto-phosphorylation Docking Site Tyr-867 in Mer Receptor Tyrosine Kinase Allows for Dissociation of Multiple Signaling Pathways for Phagocytosis of Apoptotic Cells and Down-Modulation of Lipopolysaccharide-Inducible NF- κ B Transcriptional Activation. *Journal of Biological Chemistry*, **283**, 3618–3627.
17. Tanabe, K., Nagata, K., Ohashi, K., Nakano, T., Arita, H. and Mizuno, K. (1997) Roles of Gamma-Carboxylation and a Sex Hormone-Binding Globulin-like Domain in Receptor-Binding and in Biological Activities of Gas6. *FEBS letters*, **408**, 306–310.
18. Bellido-Martín, L. and De Frutos, P.G. (2008) Vitamin K-Dependent Actions of Gas6. *Vitamins & Hormones*, Elsevier, 185–209.
19. Liu, D., Guo, H., Griffin, J.H., Fernández, J.A. and Zlokovic, B.V. (2003) Protein S Confers Neuronal Protection during Ischemic/Hypoxic Injury in Mice. *Circulation*, **107**, 1791–1796.
20. Liu, S., Li, S., Shen, G., Sukumar, N., Krezel, A.M. and Li, W. (2021) Structural Basis of Antagonizing the Vitamin K Catalytic Cycle for Anticoagulation. *Science (New York, N.Y.)*, **371**.
21. Ingram, B.O., Turbyfill, J.L., Bledsoe, P.J., Jaiswal, A.K. and Stafford, D.W. (2013) Assessment of the Contribution of NAD(P)H-Dependent Quinone Oxidoreductase 1 (NQO1) to the Reduction of Vitamin K in Wild-Type and NQO1-Deficient Mice. *The Biochemical Journal*, **456**, 47–54.
22. Porter, W.R. (2010) Warfarin: History, Tautomerism and Activity. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, **24**, 553–573.
23. Lim, G.B. (2017) Milestone 2: Warfarin: From Rat Poison to Clinical Use. *Nature Reviews. Cardiology*, doi: 10.1038/nrcardio.2017.172.
24. Wu, S., Chen, X., Jin, D.-Y., Stafford, D.W., Pedersen, L.G. and Tie, J.-K. (2018) Warfarin and Vitamin K Epoxide Reductase: A Molecular Accounting for Observed Inhibition. *Blood*, **132**, 647–657.
25. Czogalla, K.J., Biswas, A., Höning, K., Hornung, V., Liphardt, K., Watzka, M. and Oldenburg, J. (2017) Warfarin and Vitamin K Compete for Binding to Phe55 in Human VKOR. *Nature Structural & Molecular Biology*, **24**, 77–85.
26. Matagrín, B., Hodroge, A., Montagut-Romans, A., Andru, J., Fourel, I., Besse, S., Benoit, E. and Lattard, V. (2013) New Insights into the Catalytic Mechanism of Vitamin K Epoxide Reductase (VKORC1) - The Catalytic Properties of the Major Mutations of RVKORC1 Explain the Biological Cost Associated to Mutations. *FEBS open bio*, **3**, 144–150.
27. Li, J., Zuo, X., Cheng, P., Ren, X., Sun, S., Xu, J., Holmgren, A. and Lu, J. (2019) The Production of Reactive Oxygen Species Enhanced with the Reduction of Menadione by Active Thioredoxin Reductase. *Metallomics: Integrated Biometal Science*, **11**, 1490–1497.
28. Majiene, D., Kuseliauskyste, J., Stimbirys, A. and Jekabsone, A. (2019)

- Comparison of the Effect of Native 1,4-Naphthoquinones Plumbagin, Menadione, and Lawsone on Viability, Redox Status, and Mitochondrial Functions of C6 Glioblastoma Cells. *Nutrients*, **11**, 1294.
29. Gerasimenko, J.V., Gerasimenko, O.V., Palejwala, A., Tepikin, A.V., Petersen, O.H. and Watson, A.J.M. (2002) Menadione-Induced Apoptosis: Roles of Cytosolic Ca(2+) Elevations and the Mitochondrial Permeability Transition Pore. *Journal of Cell Science*, **115**, 485–497.
 30. Shibayama-Imazu, T., Aiuchi, T. and Nakaya, K. (2008) Vitamin K2-Mediated Apoptosis in Cancer Cells: Role of Mitochondrial Transmembrane Potential. *Vitamins and Hormones*, **78**, 211–226.
 31. Monteiro, J.P., Martins, A.F., Nunes, C., Morais, C.M., Lúcio, M., Reis, S., Pinheiro, T.J.T., Geraldes, C.F.G.C., Oliveira, P.J. and Jurado, A.S. (2013) A Biophysical Approach to Menadione Membrane Interactions: Relevance for Menadione-Induced Mitochondria Dysfunction and Related Deleterious/Therapeutic Effects. *Biochimica Et Biophysica Acta*, **1828**, 1899–1908.
 32. Kolbrink, B., von Samson-Himmelstjerna, F.A., Messtorff, M.L., Riebeling, T., Nische, R., Schmitz, J., Bräsen, J.H., Kunzendorf, U. and Krautwald, S. (2022) Vitamin K1 Inhibits Ferroptosis and Counteracts a Detrimental Effect of Phenprocoumon in Experimental Acute Kidney Injury. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*, **79**, 387.
 33. Blesa, J., Trigo-Damas, I., Quiroga-Varela, A. and Jackson-Lewis, V.R. (2015) Oxidative Stress and Parkinson's Disease. *Frontiers in Neuroanatomy*, **9**, 91.
 34. Dias, V., Junn, E. and Mouradian, M.M. (2013) The Role of Oxidative Stress in Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's Disease*, **3**, 461–491.
 35. Gu, F., Chauhan, V. and Chauhan, A. (2015) Glutathione Redox Imbalance in Brain Disorders: *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, **18**, 89–95.
 36. Johnson, W.M., Wilson-Delfosse, A.L. and Mieryl, John.J. (2012) Dysregulation of Glutathione Homeostasis in Neurodegenerative Diseases. *Nutrients*, **4**, 1399–1440.
 37. Reichert, C.O., de Freitas, F.A., Sampaio-Silva, J., Rokita-Rosa, L., Barros, P. de L., Levy, D. and Bydlowski, S.P. (2020) Ferroptosis Mechanisms Involved in Neurodegenerative Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, 8765.
 38. Doll, S., Freitas, F.P., Shah, R., Aldrovandi, M., da Silva, M.C., Ingold, I., Goya Grocin, A., Xavier da Silva, T.N., Panzilius, E., Scheel, C.H., Mourão, A., Buday, K., Sato, M., Wanninger, J., Vignane, T., Mohana, V., Rehberg, M., Flatley, A., Schepers, A., Kurz, A., White, D., Sauer, M., Sattler, M., Tate, E.W., Schmitz, W., Schulze, A., O'Donnell, V., Proneth, B., Popowicz, G.M., Pratt, D.A., Angeli, J.P.F. and Conrad, M. (2019) FSP1 Is a Glutathione-Independent Ferroptosis Suppressor. *Nature*, **575**, 693–698.
 39. Kraft, V.A.N., Bezjian, C.T., Pfeiffer, S., Ringelstetter, L., Müller, C., Zandkarimi, F., Merl-Pham, J., Bao, X., Anastasov, N., Kössl, J., Brandner, S., Daniels, J.D., Schmitt-Kopplin, P., Hauck, S.M., Stockwell, B.R., Hadian, K. and Schick, J.A. (2020) GTP Cyclohydrolase 1/Tetrahydrobiopterin Counteract Ferroptosis through Lipid Remodeling. *ACS central science*, **6**, 41–53.
 40. Seiler, A., Schneider, M., Förster, H., Roth, S., Wirth, E.K., Culmsee, C., Plesnila, N., Kremmer, E., Rådmark, O., Wurst, W., Bornkamm, G.W., Schweizer, U. and Conrad, M. (2008) Glutathione Peroxidase 4 Senses and Translates Oxidative Stress into

- 12/15-Lipoxygenase Dependent- and AIF-Mediated Cell Death. *Cell Metabolism*, **8**, 237–248.
41. Soula, M., Weber, R.A., Zilka, O., Alwaseem, H., La, K., Yen, F., Molina, H., Garcia-Bermudez, J., Pratt, D.A. and Birsoy, K. (2020) Metabolic Determinants of Cancer Cell Sensitivity to Canonical Ferroptosis Inducers. *Nature Chemical Biology*, **16**, 1351–1360.
42. Li, W., Liang, L., Liu, S., Yi, H. and Zhou, Y. (2023) FSP1: A Key Regulator of Ferroptosis. *Trends in Molecular Medicine*, **29**, 753–764.
43. Mishima, E., Ito, J., Wu, Z., Nakamura, T., Wahida, A., Doll, S., Tonnus, W., Nepachalovich, P., Eggenhofer, E., Aldrovandi, M., Henkelmann, B., Yamada, K.-I., Wanninger, J., Zilka, O., Sato, E., Feederle, R., Hass, D., Maida, A., Mourão, A.S.D., Linkermann, A., Geissler, E.K., Nakagawa, K., Abe, T., Fedorova, M., Proneth, B., Pratt, D.A. and Conrad, M. (2022) A Non-Canonical Vitamin K Cycle Is a Potent Ferroptosis Suppressor. *Nature*, **608**, 778–783.
44. Li, J., Lin, J.C., Wang, H., Peterson, J.W., Furie, B.C., Furie, B., Booth, S.L., Volpe, J.J. and Rosenberg, P.A. (2003) Novel Role of Vitamin k in Preventing Oxidative Injury to Developing Oligodendrocytes and Neurons. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, **23**, 5816–5826.
45. Booth, S.L., Shea, M.K., Barger, K., Leurgans, S.E., James, B.D., Holland, T.M., Agarwal, P., Fu, X., Wang, J., Matuszek, G. and Schneider, J.A. (2022) Association of Vitamin K with Cognitive Decline and Neuropathology in Community-Dwelling Older Persons. *Alzheimer's & Dementia (New York, N. Y.)*, **8**, e12255.
46. Brangier, A., Ferland, G., Rolland, Y., Gautier, J., Féart, C. and Annweiler, C. (2018) Vitamin K Antagonists and Cognitive Decline in Older Adults: A 24-Month Follow-Up. *Nutrients*, **10**, 666.
47. Presse, N., Belleville, S., Gaudreau, P., Greenwood, C.E., Kergoat, M.-J., Morais, J.A., Payette, H., Shatenstein, B. and Ferland, G. (2013) Vitamin K Status and Cognitive Function in Healthy Older Adults. *Neurobiology of Aging*, **34**, 2777–2783.
48. Soutif-Veillon, A., Ferland, G., Rolland, Y., Presse, N., Boucher, K., Féart, C. and Annweiler, C. (2016) Increased Dietary Vitamin K Intake Is Associated with Less Severe Subjective Memory Complaint among Older Adults. *Maturitas*, **93**, 131–136.
49. Kiely, A., Ferland, G., Ouliass, B., O'Toole, P.W., Purtill, H. and O'Connor, E.M. (2020) Vitamin K Status and Inflammation Are Associated with Cognition in Older Irish Adults. *Nutritional Neuroscience*, **23**, 591–599.
50. Morris, M.C., Wang, Y., Barnes, L.L., Bennett, D.A., Dawson-Hughes, B. and Booth, S.L. (2018) Nutrients and Bioactives in Green Leafy Vegetables and Cognitive Decline: Prospective Study. *Neurology*, **90**, e214–e222.
51. Tanprasertsuk, J., Ferland, G., Johnson, M.A., Poon, L.W., Scott, T.M., Barbey, A.K., Barger, K., Wang, X.-D. and Johnson, E.J. (2020) Concentrations of Circulating Phylloquinone, but Not Cerebral Menadiquinone-4, Are Positively Correlated with a Wide Range of Cognitive Measures: Exploratory Findings in Centenarians. *The Journal of Nutrition*, **150**, 82–90.
52. Carrié, I., Bélanger, E., Portoukalian, J., Rochford, J. and Ferland, G. (2011) Lifelong Low-Phylloquinone Intake Is Associated with Cognitive Impairments in Old Rats. *The Journal of Nutrition*, **141**, 1495–1501.
53. James, B.D., Leurgans, S.E., Hebert, L.E., Scherr, P.A., Yaffe, K. and Bennett, D.A. (2014) Contribution of Alzheimer Disease to Mortality

- in the United States. *Neurology*, **82**, 1045–1050.
54. Yee, A., Tsui, N.B., Chang, Y.N., Au, C.S., Fok, M., Lau, L.T., Chung, T., Chung, G., Kwan, R.Y., Leung, A.Y., Lau, J.Y. and Dai, D.L. (2018) Alzheimer's Disease: Insights for Risk Evaluation and Prevention in the Chinese Population and the Need for a Comprehensive Programme in Hong Kong/China. *Hong Kong Medical Journal = Xianggang Yi Xue Za Zhi*, **24**, 492–500.
 55. Belrose, J.C. and Noppens, R.R. (2019) Anesthesiology and Cognitive Impairment: A Narrative Review of Current Clinical Literature. *BMC Anesthesiology*, **19**, 241.
 56. Miao, H., Dong, Y., Zhang, Y., Zheng, H., Shen, Y., Crosby, G., Culley, D.J., Marcantonio, E.R. and Xie, Z. (2018) Anesthetic Isoflurane or Desflurane Plus Surgery Differently Affects Cognitive Function in Alzheimer's Disease Transgenic Mice. *Molecular Neurobiology*, **55**, 5623–5638.
 57. Oakley, H., Cole, S.L., Logan, S., Maus, E., Shao, P., Craft, J., Guillozet-Bongaarts, A., Ohno, M., Disterhoft, J., Van Eldik, L., Berry, R. and Vassar, R. (2006) Intraneuronal β -Amyloid Aggregates, Neurodegeneration, and Neuron Loss in Transgenic Mice with Five Familial Alzheimer's Disease Mutations: Potential Factors in Amyloid Plaque Formation. *The Journal of Neuroscience*, **26**, 10129–10140.
 58. Yu, Y., Yang, Y., Tan, H., Boukhali, M., Khatri, A., Yu, Y., Hua, F., Liu, L., Li, M., Yang, G., Dong, Y., Zhang, Y., Haas, W. and Xie, Z. (2020) Tau Contributes to Sevoflurane-Induced Neurocognitive Impairment in Neonatal Mice. *Anesthesiology*, **133**, 595–610.
 59. Alam, P., Chaturvedi, S.K., Siddiqi, M.K., Rajpoot, R.K., Ajmal, M.R., Zaman, M. and Khan, R.H. (2016) Vitamin K3 Inhibits Protein Aggregation: Implication in the Treatment of Amyloid Diseases. *Scientific Reports*, **6**, 26759.
 60. Hadipour, E., Tayarani-Najaran, Z. and Fereidoni, M. (2020) Vitamin K2 Protects PC12 Cells against A β (1-42) and H₂O₂-Induced Apoptosis via P38 MAP Kinase Pathway. *Nutritional Neuroscience*, **23**, 343–352.
 61. Huang, S.-H., Fang, S.-T. and Chen, Y.-C. (2021) Molecular Mechanism of Vitamin K2 Protection against Amyloid- β -Induced Cytotoxicity. *Biomolecules*, **11**, 423.
 62. Lin, X., Wen, X., Wei, Z., Guo, K., Shi, F., Huang, T., Wang, W. and Zheng, J. (2021) Vitamin K2 Protects against A β 42-Induced Neurotoxicity by Activating Autophagy and Improving Mitochondrial Function in *Drosophila*. *Neuroreport*, **32**, 431–437.
 63. Guin, D., Mishra, M.K., Talwar, P., Rawat, C., Kushwaha, S.S., Kukreti, S. and Kukreti, R. (2017) A Systematic Review and Integrative Approach to Decode the Common Molecular Link between Levodopa Response and Parkinson's Disease. *BMC medical genomics*, **10**, 56.
 64. Simon, D.K., Tanner, C.M. and Brundin, P. (2020) Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. *Clinics in Geriatric Medicine*, **36**, 1–12.
 65. Marras, C., Beck, J.C., Bower, J.H., Roberts, E., Ritz, B., Ross, G.W., Abbott, R.D., Savica, R., Van Den Eeden, S.K., Willis, A.W., Tanner, C.M., and Parkinson's Foundation P4 Group. (2018) Prevalence of Parkinson's Disease across North America. *NPJ Parkinson's disease*, **4**, 21.
 66. Jankovic, J. (2008) Parkinson's Disease: Clinical Features and Diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, **79**, 368–376.
 67. Yu, Y.-X., Yu, X.-D., Cheng, Q.-Z., Tang, L. and Shen, M.-Q. (2020) The Association of Serum Vitamin K2 Levels with Parkinson's Disease: From Basic Case-Control Study to

- Big Data Mining Analysis. *Aging*, **12**, 16410–16419.
68. Karimi-Moghadam, A., Charsouei, S., Bell, B. and Jabalameli, M.R. (2018) Parkinson Disease from Mendelian Forms to Genetic Susceptibility: New Molecular Insights into the Neurodegeneration Process. *Cellular and Molecular Neurobiology*, **38**, 1153–1178.
69. Mehra, S., Sahay, S. and Maji, S.K. (2019) α -Synuclein Misfolding and Aggregation: Implications in Parkinson's Disease Pathogenesis. *Biochimica Et Biophysica Acta. Proteins and Proteomics*, **1867**, 890–908.
70. Abugable, A.A., Morris, J.L.M., Palminha, N.M., Zaksauskaite, R., Ray, S. and El-Khamisy, S.F. (2019) DNA Repair and Neurological Disease: From Molecular Understanding to the Development of Diagnostics and Model Organisms. *DNA Repair*, **81**, 102669.
71. Stefanis, L. (2012) α -Synuclein in Parkinson's Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, **2**, a009399.
72. da Silva, F.L., Coelho Cerqueira, E., de Freitas, M.S., Gonçalves, D.L., Costa, L.T. and Follmer, C. (2013) Vitamins K Interact with N-Terminus α -Synuclein and Modulate the Protein Fibrillization in Vitro. Exploring the Interaction between Quinones and α -Synuclein. *Neurochemistry International*, **62**, 103–112.
73. Tan, E.-K. and Skipper, L.M. (2007) Pathogenic Mutations in Parkinson Disease. *Human Mutation*, **28**, 641–653.
74. Prasuhn, J., Kasten, M., Vos, M., König, I.R., Schmid, S.M., Wilms, B., Klein, C. and Brüggemann, N. (2020) The Use of Vitamin K2 in Patients With Parkinson's Disease and Mitochondrial Dysfunction (PD-K2): A Theranostic Pilot Study in a Placebo-Controlled Parallel Group Design. *Frontiers in Neurology*, **11**, 592104.
75. Vos, M., Esposito, G., Edirisinghe, J.N., Vilain, S., Haddad, D.M., Slabbaert, J.R., Van Meensel, S., Schaap, O., De Strooper, B., Meganathan, R., Morais, V.A. and Verstreken, P. (2012) Vitamin K2 Is a Mitochondrial Electron Carrier That Rescues Pink1 Deficiency. *Science (New York, N.Y.)*, **336**, 1306–1310.
76. Yu, Y.-X., Li, Y.-P., Gao, F., Hu, Q.-S., Zhang, Y., Chen, D. and Wang, G.-H. (2016) Vitamin K2 Suppresses Rotenone-Induced Microglial Activation in Vitro. *Acta Pharmacologica Sinica*, **37**, 1178–1189.
77. Oizumi, H., Sugimura, Y., Totsune, T., Kawasaki, I., Ohshiro, S., Baba, T., Kimpara, T., Sakuma, H., Hasegawa, T., Kawahata, I., Fukunaga, K. and Takeda, A. (2022) Plasma Sphingolipid Abnormalities in Neurodegenerative Diseases. Witt, S.N., Ed., *PLOS ONE*, **17**, e0279315.
78. Pujol-Lereis, L.M. (2019) Alteration of Sphingolipids in Biofluids: Implications for Neurodegenerative Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, 3564.
79. Van Kruining, D., Luo, Q., Van Echten-Deckert, G., Mielke, M.M., Bowman, A., Ellis, S., Oliveira, T.G. and Martinez-Martinez, P. (2020) Sphingolipids as Prognostic Biomarkers of Neurodegeneration, Neuroinflammation, and Psychiatric Diseases and Their Emerging Role in Lipidomic Investigation Methods. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **159**, 232–244.
80. Huby, E., Napier, J.A., Baillieul, F., Michaelson, L.V. and Dhondt-Cordelier, S. (2020) Sphingolipids: Towards an Integrated View of Metabolism during the Plant Stress Response. *The New Phytologist*, **225**, 659–670.
81. Alisi, L., Cao, R., De Angelis, C., Cafolla, A., Caramia, F., Cartocci,

- G., Librando, A. and Fiorelli, M. (2019) The Relationships Between Vitamin K and Cognition: A Review of Current Evidence. *Frontiers in Neurology*, **10**, 239.
82. Saller, F., Brisset, A.C., Tchaikovski, S.N., Azevedo, M., Chrast, R., Fernández, J.A., Schapira, M., Hackeng, T.M., Griffin, J.H. and Angelillo-Scherrer, A. (2009) Generation and Phenotypic Analysis of Protein S-Deficient Mice. *Blood*, **114**, 2307–2314.
83. de Wit, N.M., Mol, K., Rodriguez-Lorenzo, S., de Vries, H.E. and Kooij, G. (2020) The Role of Sphingolipids and Specialized Pro-Resolving Mediators in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Immunology*, **11**, 620348.
84. Alaamery, M., Albasher, N., Aljawini, N., Alsuwailm, M., Massadeh, S., Wheeler, M.A., Chao, C. and Quintana, F.J. (2021) Role of Sphingolipid Metabolism in Neurodegeneration. *Journal of Neurochemistry*, **158**, 25–35.
85. Alessenko, A.V. and Albi, E. (2020) Exploring Sphingolipid Implications in Neurodegeneration. *Frontiers in Neurology*, **11**, 437.
86. Pan, X., Dutta, D., Lu, S. and Bellen, H.J. (2023) Sphingolipids in Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Neuroscience*, **17**, 1137893.
87. Sivasubramanian, M., Kanagaraj, N., Dheen, S.T. and Tay, S.S.W. (2015) Sphingosine Kinase 2 and Sphingosine-1-Phosphate Promotes Mitochondrial Function in Dopaminergic Neurons of Mouse Model of Parkinson's Disease and in MPP⁺-Treated MN9D Cells in Vitro. *Neuroscience*, **290**, 636–648.
88. Lev, M. and Milford, A.F. (1973) The 3-Ketodihydrospingosine Synthetase of *Bacteroides melaninogenicus*: Induction by Vitamin K. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **157**, 500–508.
89. Dheen, S.T., Kaur, C. and Ling, E.-A. (2007) Microglial Activation and Its Implications in the Brain Diseases. *Current Medicinal Chemistry*, **14**, 1189–1197.
90. Lampron, A., Elali, A. and Rivest, S. (2013) Innate Immunity in the CNS: Redefining the Relationship between the CNS and Its Environment. *Neuron*, **78**, 214–232.
91. Kim, S., Steelman, A.J., Zhang, Y., Kinney, H.C. and Li, J. (2012) Aberrant Upregulation of Astroglial Ceramide Potentiates Oligodendrocyte Injury. *Brain Pathology (Zurich, Switzerland)*, **22**, 41–57.
92. Denisova, N.A. and Booth, S.L. (2005) Vitamin K and Sphingolipid Metabolism: Evidence to Date. *Nutrition Reviews*, **63**, 111–121.
93. Lev, M. (1958) Apparent Requirement for Vitamin K of Rumen Strains of *Fusiformis Nigrescens*. *Nature*, **181**, 203–204.
94. Sundaram, K.S. and Lev, M. (1988) Warfarin Administration Reduces Synthesis of Sulfatides and Other Sphingolipids in Mouse Brain. *Journal of Lipid Research*, **29**, 1475–1479.
95. Tamadon-Nejad, S., Ouliass, B., Rochford, J. and Ferland, G. (2018) Vitamin K Deficiency Induced by Warfarin Is Associated With Cognitive and Behavioral Perturbations, and Alterations in Brain Sphingolipids in Rats. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **10**, 213.
96. Carrié, I., Portoukalian, J., Vicaretti, R., Rochford, J., Potvin, S. and Ferland, G. (2004) Menaquinone-4 Concentration Is Correlated with Sphingolipid Concentrations in Rat Brain. *The Journal of Nutrition*, **134**, 167–172.