

НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ ВИТАМИНА К

О. В. Поварова, О. С. Медведев¹

В обзоре рассматриваются новые стороны действия витамина К на организм в дополнение к хорошо известному и изученному участию в работе свертывающей системы крови. Витамин К выполняет несколько важных функций и представлен в организме в виде 2 форм: филлохинона (витамин К₁, ФХ) и менахинона-4 (витамина К₂, МН-4). В последние годы большой интерес вызывает нейропротекторная функция витамина К, осуществляемая как напрямую через синтез сфинголипидов мембран нейрональных клеток, так и опосредованно через активацию “витамин К-зависимых белков”: Gas6 и протеин S. В 2010 г. был открыт фермент Ubiad1, катализирующий превращение филлохинона в менахинон-4 — основную форму витамина К, представленную в головном мозге. С учетом возможного участия в синтезе эндогенного антиоксиданта коэнзима Q₁₀ перспективным представляется проведение исследований с участием Ubiad1 в качестве мишени для генотерапии.

Ключевые слова: нейропротекция; окислительный стресс; витамин К; менахинон-4; филлохинон; Ubiad1; антиоксидантная генотерапия.

Окислительный стресс — понятие, введенное Sies в своей книге *Oxidative Stress* (Sies, 1991 [38]), — состояние живой клетки, сопровождающееся нарушением баланса между продукцией активных форм кислорода (АФК) и работой антиоксидантной защиты. В процессе окислительного стресса происходит повреждение основных структур клетки: аминокислот, липидов, углеводов, ДНК, РНК. При этом в нормальных условиях измененные макромолекулы либо подвергаются репарации, либо уничтожаются. При окислительном стрессе темпы восстановления недостаточны, вследствие чего в организме накапливаются поврежденные молекулы. Таким образом, две основные причины могут привести к развитию окислительного стресса — гиперпродукция АФК и резкое нарушение работы антиоксидантной защиты [38].

Окислительные реакции с образованием АФК протекают в организме как в норме, так и при патологических состояниях. Так, окислительный стресс является важнейшим патогенетическим звеном развития метаболических заболеваний, нейродегенеративных изменений, инсульта. При этом АФК/NO являются необходимыми медиаторами биохимических, иммунологических реакций, протекающих в организме [1, 7, 21, 29, 30].

Важнейшими источниками гиперпродукции супероксид анион-радикала (O₂⁻) являются I и III комплексы дыхательной цепи митохондрий, а также семейство никотинамидадениндинуклеотидфосфат- (НАДФ)-оксидаз в нейтрофилах. Содержание O₂⁻ в клетке контролируется супероксиддисмутазой, катализирующей его переход в перекись водорода — нестабильное соединение, легко превращающееся в гидроксильный радикал. Следует отметить, что O₂⁻ с большей скоростью реагирует с NO с образованием сильнее окисли-

теля пероксинитрита, чем с супероксиддисмутазой. Оксид азота синтезируется NO-синтазами и выполняет функцию вторичного мессенджера в процессах роста, пролиферации и дифференцировки нейронов, апоптоза и гибели клеток [23]. Дополнительный вклад в продукцию АФК вносит работа циклооксигеназы, а также миелопероксидазы с продукцией гипохлористой кислоты [29, 30, 34].

Следует отметить, что очень трудно отследить уровень продукции АФК и NO в клетке в связи с высокой реактивностью соединений и способностью быстро вступать в реакцию с компонентами клетки. Одним из общепринятых методов определения уровня интенсивности окислительного стресса является детекция продуктов окисления: малонового диальдегида и изопростанов при окислении липидов; карбонильных производных белковых соединений и 3-нитроурузина — при окислении белков; 8-гидрокси-2-диоксигуанозина — при окислении ДНК [29].

Ишемический инсульт является заболеванием, в патогенезе которого важнейшую роль выполняет окислительный стресс. Резкое снижение мозгового кровотока уменьшает поступление в мозговую ткань кислорода и глюкозы, что в дальнейшем может привести к гибели клеток головного мозга. В клинической практике возможно развитие локальной ишемии (в бассейне средней мозговой артерии) и глобальной ишемии вследствие резкого снижения системного АД при патологии сердца. В случае локальной ишемии процессы некроза в большей степени выражены в центре (ядро) ишемического повреждения, по периферии (зона пенумбры) преобладают процессы апоптоза [1, 30, 31].

Недостаток кислорода в первую очередь нарушает работу дыхательной цепи митохондрий, происходит резкое снижение уровня АТФ и накопление АФК [15, 21, 30, 31, 33]. В случае реперфузии при дополнитель-

¹ Факультет фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова, 119192, Москва, Ломоносовский просп., д. 31, стр. 5.

ном поступлении молекулярного кислорода в ишемизированный участок происходит усугубление патологических изменений, развивается “реперфузионное” повреждение ткани головного мозга. В результате нарушения нормального протекания АТФ-зависимых процессов происходит изменение ионного состава клетки — увеличивается содержание внутриклеточного натрия, что приводит к деполяризации клеточных мембран и усилению поступления в клетку кальция. Увеличивается выделение возбуждающих аминокислот глутамата, аспартата. При этом нарушается функция не только нейронов, но и глиальных клеток, в нормальных условиях выполняющих функцию “сквежержеров” внеклеточного глутамата, что приводит к развитию “глутаматной эксайтотоксичности” и усугублению патологических изменений [1, 3, 34, 45].

Сложность патогенеза ишемического инсульта определяется сложностью поиска эффективных препаратов с нейропротекторной активностью [16, 33]. В настоящее время доказана клиническая эффективность только у фибринолитиков при внутривенном введении в первые 3 ч ишемического инсульта [46]. Большинство препаратов с различными механизмами действия, доказавшими свою нейропротекторную активность на доклиническом этапе, в клинических исследованиях оказались неэффективными или небезопасными для здоровья пациентов [31, 33].

Одним из перспективных направлений современной неврологии в области нейропротекции ишемического инсульта, нейродегенеративных заболеваний является генотерапия [20, 29]. В основе данного направления лежит направленная доставка определенных генов в зоны-мишени головного мозга. Транспортировка осуществляется при помощи векторов, большинство из которых являются вирусными (аденовирусные, лентовирусные, адено-ассоциированные). Идеальный вирусный вектор должен обладать следующими свойствами:

- 1) специфичным тропизмом к ткани головного мозга и эффективным перемещением в клетки-мишени;
- 2) поддерживать экспрессию гена в течение продолжительного времени на уровне, достаточном для получения необходимого терапевтического эффекта;
- 3) обладать высоким уровнем безопасности — не вызывать побочных эффектов.

В настоящее время самыми эффективными и безопасными признаны рекомбинантные адено-ассоциированные векторы (г-ААвекторы) [12]. Несмотря на небольшую генную нагрузочную возможность, приблизительно около 6 kd, г-ААвектор не инкорпорируется в геном хозяина и не повышает риск развития онкологических заболеваний.

Для г-ААвектора характерна длительная экспрессия гена (в течение 1 года), большая специфичность в отношении тканей головного мозга, что было подтверждено экспериментально на моделях инсульта и нейродегенеративных заболеваний у животных [29].

В настоящее время появляется все больше информации об экзосомах, как наиболее перспективном и идеальном в отношении безопасности и эффективности векторе для генотерапии [29].

В качестве генов для генотерапии можно выделить несколько групп:

- факторы роста;
- антиапоптотические факторы (анти-Bcl-2 и анти-Bcl-x1);
- компоненты ферментативной антиоксидантной защиты: супероксиддисмутазы, каталазы, ферментов, участвующих в цикле глутатиона, метионин сульфоксид редуктазы, гем-оксигеназы.

Относительно последнего пункта, касающегося прямого воздействия на антиоксидантную защиту нейрональных клеток, в настоящее время в клинической практике доминирующим направлением является экзогенное введение антиоксидантов в организм пациента. В противоположность экспериментам на животных результаты клинических исследований антиоксидантов не так оптимистичны. Можно выделить несколько причин малой терапевтической эффективности антиоксидантной терапии, представленной экзогенным введением соединений, обладающих антиоксидантной активностью [20, 29]:

- недостаточная длительность клинических исследований, позволяющая оценить эффективность терапии;
- начало антиоксидантной терапии на поздних стадиях заболевания;
- неправильное понимание основных механизмов действия антиоксидантов в контексте определенных заболеваний у человека;

– неверное экстраполирование доклинических данных (фармакокинетика и фармакодинамика антиоксидантов) на планирование клинических исследований у людей [14].

В противовес вышеперечисленным недочетам “классической” антиоксидантной терапии, антиоксидантная генотерапия доказала свою эффективность как в доклинических, так и в клинических исследованиях у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [20].

Одним из эндогенных антиоксидантов является коэнзим Q₁₀, в синтезе которого принимает участие каскад ферментов [18]. В ходе многочисленных доклинических исследований отмечалось нейро-и кардиопротективное действие коэнзима Q₁₀ [3, 40]. В работах [25] сделано предположение об участии фермента Ubiad1 (белок, содержащий пренил-трансферазный домен 1) в синтезе немитохондриального пула клеточного антиоксиданта коэнзима Q₁₀. В серии экспериментов *in vitro* было установлено регулирующее влияние Ubiad1 на функцию эндотелиальной NO-синтазы [25].

В 2010 г. установлено, что Ubiad1 является ключевым ферментом реакции превращения филлохинона (форма витамина K₁, поступающего с растительной

пищей) в менахинон-4 (преобладающая форма витамина К в головном мозге) [27].

В последнее время в зарубежной литературе большое внимание уделяется нейропротекторной функции витамина К [4, 10, 13, 35, 36]. Широкоизвестной функцией витамина К является участие в качестве кофактора в активации микросомального фермента γ -глутамил-карбоксилазы, ответственной за синтез биологически активных веществ — “витамин-К-зависимых факторов”. Однако еще 35 лет назад в целой серии экспериментов [19] было установлено участие витамина К в синтезе сфинголипидов — сложных липидов мембран нейрональных и глиальных клеток центральной и периферической нервной системы. Важнейшую функцию витамина К в развитии головного мозга подтверждает установленный факт эмбрио- и фетотоксического действия не прямых антикоагулянтов (варфарина), ингибиторов γ -карбоксилирования витамин-К-зависимых факторов свертывания [28]. У новорожденных, родившихся от женщин, принимавших варфарин, наблюдались множественные пороки развития: атрофия зрительного нерва, вентрикуломегалия, слепота, микроэнцефалия, снижение интеллекта [24, 44]. Вследствие всего перечисленного, не прямые антикоагулянты категорически противопоказаны беременным женщинам. Следует отметить, что у недоношенных детей часто отмечается дефицит витамина К, коррелирующий с содержанием в крови карбоксилированного протромбина. Многие исследователи рассматривают данный показатель в качестве экспресс-маркера гиповитаминоза К у новорожденных детей [8].

Витамин К является кофактором γ -глутамил карбоксилазы — фермента, участвующего в активации “витамин-К-зависимых белков” (Gasb, протеин S и др.). Витамин К регулирует активность серин-пальмитоил-трансферазы — фермента, участвующего в начальном этапе синтеза сфинголипидов, и галактозил-церамид трансферазы, участвующей в синтезе сложных липидов [10]. Помимо этого, витамин К оказывает противовоспалительное, антиоксидантное действие. Механизм антиоксидантного действия витамина К пока полностью не изучен. Имеются данные об ингибирующем влиянии витамина К на перекисное окисление липидов [21]. В исследованиях *in vitro* было подтверждено антиоксидантное действие витамина К путем прямой реакции связывания свободных радикалов при условии нахождения в липофильной среде [26, 42]. Противовоспалительное действие связано с ингибирующим влиянием витамина К на экспрессию генов провоспалительных факторов [36]. Экспериментально и клинически доказано противоопухолевое действие витамина К [36].

Витамин К оказывает влияние на когнитивную функцию. В доклинических исследованиях установлено, что на фоне диеты с пониженным содержанием витамина К у животных отмечалось снижение активно-

сти, замедление показателей двигательной активности в крестообразном лабиринте, тесте Морриса. У пациентов с болезнью Альцгеймера наблюдалось снижение уровня витамина К (филлохинона) в плазме крови, что имело прямую корреляцию с показателями тестов интеллектуальной функции [10]. Недавно опубликованные результаты исследования нежелательных лекарственных реакций на не прямые антикоагулянты (НАК) у пожилых пациентов (267 участников в возрасте $(83 \pm 8,1)$ лет, 59 % женщин, получавших НАК по поводу терапии и предупреждения обострений основного заболевания при фибрилляции предсердий, ишемическом инсульте, транзиторных ишемических атаках и др.) свидетельствуют о статистически значимых изменениях когнитивной функции [2]. Данные изменения могут быть связаны с наблюдающимся возрастным накоплением церамидов в гипокампе и низкой концентрацией ганглиозидов в структурах моста и среднего мозга усиливающимся при гиповитаминозе К [6].

Экспериментально и клинически доказано, что одной из нежелательных лекарственных реакций на НАК является кальцификация сосудов и аортального клапана [36]. При этом витамин К нивелирует данные изменения, способствует уменьшению риска сердечно-сосудистых заболеваний [12]. Несмотря на ведущую роль витамина К в работе свертывающей системы крови, регулярное потребление витамина К в виде филлохинона и менахинона-4 не сопровождается увеличением риска развития инсульта, что было подтверждено в ходе недавно опубликованного проспективного клинического исследования с участием 35 476 здоровых добровольцев и длительностью наблюдения около 12 лет [43].

Согласно результатам исследований [17], проведенных *in vitro* на культуре клеток гипокампа мышей, нейропротекторная активность витамина К связана прежде всего с нафтохиноновым кольцом и аминогруппой в положении 2. Присоединение бензольной группы (к аминогруппе в положении 2) уменьшало токсичность соединений.

Существуют различия в содержании форм витамина К в органах и тканях. Так, филлохинон (витамин К₁) представляет основной пул витамина К в печени, а в головном мозге преобладает менахинон-4 (витамин К₂). При этом преобладающее количество витамина К₂ содержится в среднем мозге, стволе и меньшее — в мозжечке, таламусе, гипокампе, стриатуме, обонятельном тракте. При этом на концентрацию витамина К₂ в головном мозге влияют возраст и пол организма, а также содержание витамина К₁ в пище [39]. В исследованиях, проведенных на норвежских крысах, были зарегистрированы более высокие концентрации витамина К₂ в коре головного мозга и мозжечке у женских особей. С возрастом количество витамина К₂ уменьшалось. Диета с высоким (более 2000 мкг/кг в течение 5 мес) содержанием витамина К способствовала более

высокому содержанию менахинона-4 в головном мозге [5, 10].

Если говорить о витамин-К-зависимых белках, следует отметить нейротропную функцию белка Gas6 (the growth arrest-specific gene 6), содержащего 11 – 12 остатков карбоксиглутаминовой кислоты [11, 42]. В центральной нервной системе Gas6 участвует в хемотаксисе, митогенезе, клеточном росте, процессах миелинизации. Механизм действия Gas6 связан с фосфорилированием рецепторов с тирозинкиназной активностью TAM-семейства. В ходе биохимического и гистохимического исследования было установлено, что экспрессия гена белка Gas6 наблюдается еще на ранних стадиях эмбриогенеза [10]. У взрослых особей повышенная экспрессия гена белка Gas6 наблюдается в коре головного мозга, гиппокампе (области CA1, CA3, зубчатая извилина), структурах таламуса и гипоталамуса, среднего мозга, глубоких ядрах мозжечка. С возрастом уровень Gas6 снижается. У 24-месячных крыс отмечается уменьшение экспрессии гена в фронтальной доле на 84 %, в стриатуме и гиппокампе — на 55 % по сравнению с 6-месячными животными. Помимо действия на нейроны Gas6 регулирует функцию олигодендроцитов, шванновских клеток, микроглии, уменьшая проявления апоптоза и оказывая противовоспалительное действие (снижает уровень TNF-а). Gas6 способствует ремиелинизации нервных волокон [10, 13, 35, 36, 41].

Помимо белка Gas6 в последнее время большое внимание уделяется протеину S, имеющему до 44 % гомологии по аминокислотному составу с Gas6 [9]. В настоящее время более известна функция протеина S в работе свертывающей системы крови — он является кофактором протеина C, который в свою очередь также обладает нейропротекторным действием [21, 37, 48]. В головном мозге взрослого человека протеин S преобладает в хориоидальном сплетении. Увеличение протеина S наблюдается при травме головного мозга, также отмечались случаи его повышения при глиобластоме, нейробластоме. Опубликованы данные экспериментальных доклинических исследований, подтверждающих нейропротекторное действие протеина S. Так у животных с ишемическим инсультом протеин S достоверно сокращал размер ишемического повреждения, уменьшал отек головного мозга, улучшал кровоснабжение мозга [22]. Помимо этого, протеин S способствовал нормализации неврологической симптоматики у животных. Механизм действия протеина S, также как и для Gas6, связывают с активацией TAM-рецепторов, обладающих тирозин-киназной активностью [47]. Нейропротекторное действие протеина S обусловлено ингибированием процессов апоптоза, противовоспалительным действием, влиянием на процессы фибринолиза (является кофактором протеина C) [10, 13, 32, 35, 36, 41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом всего вышеперечисленного витамин К может рассматриваться в качестве перспективного нейропротекторного препарата. Однако дополнительный пероральный прием витамина К в виде филлохинона с растительной пищей может иметь только профилактическое значение для предупреждения возможных повреждений головного мозга. Более перспективным методом терапии следует считать генотерапию с использованием генных векторов с Ubiad1, регулирующего превращение филлохинона в менахинон-4 в головном мозге, и, возможно, участвующего в синтезе важнейшего внутриклеточного антиоксиданта коэнзима Q₁₀ [25, 28].

ЛИТЕРАТУРА

1. C. L. Allen, U. Bayraktutan, *Int. J. Stroke*, **4**(6), 461 – 470 (2009).
2. C. Annweiler, G. Ferland, P. Barberger-Gateau, et al., *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.*, **70**(1), 97 – 101 (2015).
3. M. Bentinger, M. Tekle, G. Dallner, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **396**, 74 – 79 (2010).
4. D. J. Card, R. Gorska, J. Cutler, D. Harrington, *J. Mol. Nutr. Food Res.*, **58**(8), 1590 – 1600 (2014).
5. I. Carrié, J. Portoukalian, R. Vicaretti, et al., *J. Nutr.*, **134**, 167 – 172 (2004).
6. I. Carrié, J. Portoukalian, J. Kochford, G. Ferland, *J. Nutr.*, **141**, 1495 – 1501 (2011).
7. S. S. Chrissobolis, A. A. Miller, G. R. Drummond, et al., *Front Biosci (Landmark ed.)*, **16**, 1733 – 1745 (2011).
8. P. Clarke, S. J. Mitchell, R. Wynn, et al., *Pediatrics*, **118**, 1657 – 1666 (2006).
9. A. D'Angelo, S. V. D'Angelo, *Haematologica*, **93**, 498 – 501 (2008).
10. G. Ferland, *Adv. Nutr.*, **3**, 204 – 212 (2012).
11. L. Fernández-Fernández, L. Bellido-Martín, P. García de Frutos, *Thromb Haemost.*, **100**, 604 – 610 (2008).
12. G. C. Gast, N. M. de Roos, I. Sluijs, et al., *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, **19**(7), 504 – 510 (2009).
13. F. R. Greer, *Early Human Development*, **86**, S43 – S47 (2010).
14. E. D. Hall, R. J. Traystman, *Front Neurol. Neurosci.*, **25**, 10 – 33 (2009).
15. A. M. Huber, K. W. Davidson, M. E. O'Brien-Morse, J. A. Sadowski, *J. Nutr.*, **129**, 1039 – 1044 (1999).
16. C. Iadecola, M. E. Ross, *Ann. New York Acad. Sci.*, **835**, 203 – 217 (1998).
17. B. J. Josey, E. S. Inks, X. Wen, C. J. Chou, *J. Med. Chem.*, **56**(3), 1007 – 1022 (2013).
18. L. N. Laredj, F. Licitrta, H. M. Puccio, *Biochemie*, **100**, 78 – 87 (2014).
19. M. Lev, *Nature*, **181**, 203 – 204 (1958).
20. A.-L. Levenon, E. Vähäkangas, J. K. Koponen, S. Ylä-Herttua, *Circulation*, **117**, 2142 – 2150 (2008).
21. J. Li, X. Ma, W. Yu, *PLoS One*, **7**(9), 46498 (2012).
22. D. Liu, H. Guo, J. H. Griffin, et al., *Circulation*, **107**(13), 1791 – 1796 (2003).
23. H. Liu, J. Li, F. Zhao, et al., *Rev. Neurosci.*, **26**(1), 105 – 117 (2015).
24. S. Mehndiratta, A. Suneja, B. Gupta, S. Bhatt, *Arch. Gynecol. Obstet.*, **282**(3), 335 – 337 (2010).
25. V. Mugoni, R. Postel, V. Catanzaro, et al., *Cell*, **152**, 504 – 518 (2013).

26. K. Mukai, H. Morimoto, S. Kikushi, S.-I. Nagaoka, *Biochim. Biophys. Acta*, **1157**, 313 – 317 (1993).
27. K. Nakagawa, N. Sawada, Y. Hirota, et al., *PLoS One*, **9**(8), 104078 (2014).
28. K. Nakagawa, Y. Hirota, N. Sawada, et al., *Nature*, **468**, 117 – 122 (2010).
29. J. Navarro-Yepes, L. Zavala-Flores, A. Anandhan, et al., *Pharmacol. Ther.*, **142**, 206 – 230 (2014).
30. S. A. Novgorodov, T. I. Gudz, *Int. J. Biochem. Mol. Biol.*, **2**(4), 347 – 361 (2011).
31. R. S. Pandya, L. Mao, H. Zhou, *Cent. Nerv. Syst. Agents Med. Chem.*, **11**(2), 81 – 97 (2011).
32. S. M. Rezende, R. E. Simmonds, D. A. Lane, *Blood*, **103**(4), 1002 – 1006 (2004).
33. R. Rodrigo, R. Fernandez-Gajardo, R. Gutierrez, et al., *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*, **12**(5), 698 – 714 (2013).
34. T. H. Sanderson, C. A. Reynolds, R. Kumar, et al., *Mol. Neurobiol.*, **47**(1), 9 – 23 (2013).
35. M. J. Shearer, P. Newman, *J. Lipid Res.*, **55**, 345 – 362 (2014).
36. M. J. Shearer, P. Newman, *Thromb. Haemost.*, **100**(4), 530 – 547 (2008).
37. M. Shibata, S. R. Kumar, A. Amar, et al., *Circulation*, **103**, 1799 – 1805 (2001).
38. H. Sies, *Redox Biology*, **4**, 180 – 183 (2015).
39. N. Sogabe, R. Maruyama, O. Baba, et al., *Bone*, **48**, 1036 – 1042 (2011).
40. M. Turunen, J. Olsson, G. Dallner, *Biochim. et Biophys. Acta*, **1660**, 171 – 199 (2004).
41. J. H. van der Meer, T. van der Poll, C. van't Veer, *Blood*, **123**(16), 2460 – 2469 (2014).
42. L. M. Vervoort, J. E. Ronden, H. H. Thijssen, *Biochem. Pharmacol.*, **54**, 871 – 876 (1997).
43. L. E. Vissers, G. W. Dalmeijer, J. M. Boer, et al., *J. Am. Heart Assoc.*, **2**(6), e000455 (2013).
44. H. Wainwright, P. Beighton, *Virchows Arch.*, **457**(6), 735 – 739 (2010).
45. X. Wang, D. Wang, P. Jing, et al., *PLoS One*, **8**(8), 72015 (2013).
46. J. M. Wardlaw, V. Murray, E. Berge, G. J. del Zoppo, *Cochrane Database Syst Rev.*, CD000213. Doi: 10.1002 / 14651858 (2014).
47. Z. Zhong, Y. Wang, H. Guo, et al., *J. Neurosci.*, **30**, 15521 – 15534 (2010).
48. D. Zhu, Y. Wang, I. Singh, et al., *Blood*, **115**(23), 4963 – 4972 (2010).

Поступила 16.04.15

NEUROPROTECTIVE EFFECT OF VITAMIN K

O. V. Povarova and O. S. Medvedev

Department of Fundamental Medicine, Moscow State University, Lomomnosvskii prosp. 31/5, Moscow, 119192 Russia

The review is devoted to new effects of vitamin K in addition to its well-known participation in hemostasis mechanisms. Vitamin K is present in the organism in two basic forms: phyloquinone (vitamin K₁) and menaquinone-4 (MK-4, vitamin K₂). In recent years, special attention has been devoted to neuroprotective properties of vitamin K, which acts either directly via sphingolipid metabolism or as mediated by “vitamin K-dependent” protein Gas6 and protein S. In 2010, a novel human enzyme that participates in the cellular conversion of phyloquinone to MK-4 was discovered and named UbiA prenyltransferase-containing domain 1 (UBIAD1). UBIAD1 has recently been shown to catalyse the biosynthesis of coenzyme Q10. Thus, UBIAD1 can be a promising candidate target for neuroprotective gene therapy.

Keywords: neuroprotection; oxidative stress; vitamin K; phyloquinone; menaquinone-4; UBIAD1; antioxidant gene therapy.