

## Vitamina K3 possui atividade antiproliferativa por se ligar à tubulina do citoesqueleto

13/12/10

Existem 3 formas de vitaminas K : vitamina K1 ( filoquinona ou fitonadiona ) , vitamina K2 ( menaquinona ) e vitamina K3 ( menadiona ). As vitaminas K2 e K3 são as que possuem atividade antitumoral mostrando inibições de até 50% na formação de colônias em 86% dos tumores humanos testados. Estes tumores incluem o câncer de mama, de próstata, gliomas, tumores de cabeça e pescoço, etc. In vivo a atividade antitumoral necessita de doses relativamente altas .

As ciclinas e as kinases dependentes das ciclinas ( Cdks ) são as chaves reguladoras do ciclo celular das células eucarióticas. A Cdk1 ( ciclina tipo B ) regula a fase M , a Cdk2 ( ciclina tipo A e tipo E ) controla a fase S e a transição G1/S e a Cdk4 ( ciclina tipo D ) controla a progressão da fase G1. Existem 3 genes Cdc25 nos seres humanos: A, B, e C. Os produtos desses genes são fosfatases específicas que possuem resíduo cisteína nos locais ativos. O pico de expressão do gene Cdc25A é na fase G1 e o pico de expressão do gene Cdc25B se faz na transição G1/S e na fase G2. O Cdc25C é predominantemente expresso na fase G2 e regula o tempo das células entrarem em mitose.

A vitamina K2 e a K3 induzem a parada do ciclo celular e a morte da célula por inibir a Cdc25 fosfatase a qual promove o acúmulo da proteína retinoblastoma ( Rb) inativa hipofosforilada e a Cdk1 inativa hiperfosforilada. Estas vitaminas também induzem apoptose por fragmentação do DNA e aumento da expressão do gene c-myc.

A vitamina K2 encontra-se na natureza e K3 é sintética. Preferimos o emprego da K2 porque os antioxidantes não interferem no seu mecanismo de ação, enquanto a K3 funciona oxidando as células , de modo semelhante à quimioterapia. José de Felipe Junior

### **Vitamin K3 disrupts the microtubule networks by binding to tubulin: a novel mechanism of its antiproliferative activity.**

Acharya BR, Choudhury D, Das A, Chakrabarti G. *Biochemistry*. 2009 Jul 28;48(29):6963-74.

Department of Biotechnology and Dr. B. C. Guha Centre for Genetic Engineering and Biotechnology, University of Calcutta, 35 Ballygunge Circular Road Kolkata, WB 700019, India.

#### **Abstract**

Vitamin K3 (2-methyl-1,4-naphthoquinone), also known as menadione, is the synthetic precursor of all the naturally occurring vitamin K in the body. Vitamin K is necessary for the production of prothrombin and five other blood-clotting factors in humans. We have examined the effects of menadione on cellular microtubules *ex vivo* as well as its binding with purified tubulin and microtubules *in vitro*. Cell viability experiments using human cervical epithelial cancer cells (HeLa) and human oral epithelial cancer cells (KB) indicated that the IC(50) values for menadione are 25.6 +/- 0.6 and 64.3 +/- 0.36 microM, respectively, in those cells. Menadione arrests HeLa cells in mitosis. Immunofluorescence studies using an anti-alpha-tubulin antibody showed a significant irreversible depolymerization of the interphase microtubule network and spindle microtubule in a dose-dependent manner. *In vitro* polymerization of purified tubulin into microtubules is inhibited by menadione with an IC(50) value of 47 +/- 0.65 microM. The binding of menadione with tubulin was studied using menadione fluorescence and intrinsic tryptophan fluorescence of tubulin. Binding of menadione to tubulin is slow, taking 35 min for equilibration at 25 degrees C. The association reaction kinetics is biphasic in nature, and the association rate constants for fast and slow phases are 189.12 +/- 17 and 32.44 +/- 21 M(-1) s(-1) at 25 degrees C, respectively. The stoichiometry of menadione binding to tubulin is 1:1 (molar ratio) with a dissociation constant from 2.44 +/- 0.34 to 3.65 +/- 0.25 microM at 25 degrees C. Menadione competes for the colchicine binding site with a K(i) of 2.5 muM as determined from a modified Dixon plot. The obtained data suggested that menadione binds at the colchicine binding site to tubulin. Thus, we can conclude one novel mechanism of inhibition of cancer cell proliferation by menadione is through tubulin binding.

PMID: 19527023