

VITAMINI, organski spojevi raznovrsnih struktura i kemijskih svojstava, prijeko potrebni za rast, razvitak i normalno djelovanje ljudskog i životinjskog organizma. Kako viši organizmi vitamini ne mogu sintetizirati, potrebno ih je u organizam unositi bilo prirodnom raznolikom hranom, pripravcima biološkog ili sintetskog podrijetla, ili kao provitamine, tj. vitaminske preteče (*prekursore*), koji se u organizmu pregrađuju u vitamine (karotenoidi u vitamin A, steroli u vitamin D). Potrebni su u vrlo malim količinama (dnevno nekoliko miligrama ili mikrograma). Nezamjenjivi su biološki katalizatori kemijskih reakcija u živoj stanici (sinteza, pretvorba i razgradnja lipida, ugljikohidrata, proteina i nukleinskih kiselina). Kao sastavni dijelovi enzimskih sustava, vitamini sudjeluju u prijenosu energije i regulaciji metabolizma. Njihovo katalitičko djelovanje mogu djelomično umanjiti ili potpuno onemogućiti tvari strukturno slične vitaminima, nazvane antagonisti vitamina ili *antivitaminima*.

Razvitak suvremenog poimanja vitamina može se podijeliti u tri razdoblja. Prvo je razdoblje započelo prije mnogo stoljeća, kada su se mnoge bolesti liječile prema narodnoj predaji. Tako se iz pisanih tragova drevnih naroda saznaje da se već oko 1600. životinjska jetra preporučivala kao lijek za očne bolesti, a i Hipokrat ju je 400 godina prije Krista upotrebljavao u liječenju noćne sljepoće. Mnogo poslije, u doba velikih pomorskih putovanja i otkrića (XV. i XVI. st.), upoznati su terapijski učinci limunova soka u sprečavanju skorbuta. Engleski je brodski liječnik J. Lind opisao u svojoj knjizi *Rasprava o skorbutu* (1757) djelotvoran učinak prehrane svježim voćem i povrćem. Uveo je u engleskoj mornarici obvezatno konzumiranje limunova i narančina soka, kako bi spriječio veliku smrtnost od te bolesti. Polovicom XIX. st. francuski je znanstvenik A. Trousseau otkrio da se rahitis uspješno liječi ribljim uljem, a da terapijski učinak ima i izravna sunčana svjetlost. Japanski je liječnik K. Takaki 1882. godine uočio da je uzrok beri-berija, bolesti raširene među japanskim mornarima, jednolična prehrana oljuštenom rižom te da se bolest može spriječiti prehranom bogatom povrćem, ribom, mesom te ječmom, kao zamjenom za rižu. Iako se tada još nije smatralo da je pravi uzrok tih bolesti neprimjerena prehrana, ti su rezultati potaknuli sumnju u teoriju da su uzročnici tih bolesti klice i infekcije.

U drugom se razdoblju eksperimentira sa životinjama, u kojih se bolest izaziva određenom prehranom, a zatim se liječi. To je omogućilo sustavno proučavanje problema prehrane ljudi i životinja. Krajem XIX. st. nizozemska vlada istražuje na Javi bolest beri-beri. C. Eijkman otkriva 1890. da perad hranjena oljuštenom rižom obolijeva od polineuritisa, bolesti slične beri-beriju. U razdoblju od 1890. do 1897. Eijkman je pokazao da se bolest može spriječiti prehranom neoljuštenom rižom, dodatkom rižinih mekinja ili njihova ekstrakta. Time je dokazao da je uzrok beri-berija nedostatak određene tvari u hrani. Slična su zapažanja objavljena 1907. o skorbutu (A. Holst i T. Fröhlich) i 1919. o rahitisu (E. Mellanby).

U trećem se razdoblju nastojalo utvrditi prijeko potrebne sastojke hrane, izdvojiti ih, identificirati i sintetizirati. Već je 1881. godine N. I. Lunin utvrdio da hrana sastavljena samo od proteina, ugljikohidrata, masti, soli i vode nije dovoljna za prehranu životinja, pa one nakon određenog vremena ugibaju. Zaključio je da prirodna hrana (npr. svježe mlijeko) sadrži male količine do tada nepoznatih tvari bitnih za život. Engleski biokemičar Sir F. G. Hopkins potvrdio je 1906. Luninove rezultate i u skupinu supstancija nazvao potrebnim činiteljima hrane, smatrajući ih katalizatorima životnih procesa. To je bio početak suvremenog istraživanja vitamina. Otada je velik broj znanstvenika različitih područja (medicina, fiziologija, kemija, biologija, mikrobiologija, nutricionalogija, genetičko inženjerstvo i dr.) dao svoj prinos istraživanjima vitamina (tabl. 1). Neki su od njih za svoj rad dobili i Nobelovu nagradu: engleski biokemičar Sir F. G. Hopkins (1929), nizozemski liječnik C. Eijkman (1929), njemački biokemičar i fiziolog O. Warburg (1931), švicarski organski i biokemičar P. Karrer (1937), američki biokemičar A. Szent-Györgyi (1937), američki biokemičar F. A. Lipmann (1953) te američki biokemičar R. B. Woodward (1965).

Naziv vitamin dao je poljski biokemičar C. Funk (1911), koji je tako nazvao tvar s dušikom, izoliranu iz rižine ljuske, kojom se uspješno liječilo beri-beri u ljudi. Smatrajući da se radi o aminu prijeko potrebnom za život (*amin vitae*), predložio je skraćeni naziv vitamin. Naziv je prihvaćen i za ostale supstancije s vitaminskim djelovanjem, iako se poslije pokazalo da većina njih nisu amini već kemijski veoma raznovrsne i međusobno različite organske tvari. Danas je poznato više od trideset spojeva s vitaminskim djelovanjem. Za dvadeset spojeva utvrđena je struktura i kemijska svojstva te provedena sinteza, ali se samo trinaest spojeva, odnosno skupina spojeva, smatra vitaminima potrebnim čovjeku. Ostali (kolin, mio-inozitol, *p*-aminobenzojeva kiselina, bioflavonoidi, liponska kiselina, ubikinon, pangamna kiselina i dr.) svrstavaju se u *vitaminima slične tvari* i važni su za normalan razvitak nekih životinja, biljaka i mikroorganizama.

Klasifikacija i nomenklatura vitamina. Većina vitamina, njihovi prirodni izvori i fiziološko djelovanje otkriveni su mnogo prije nego njihova kemijska struktura i svojstva (tabl. 1), pa se nisu mogli racionalno klasificirati. Prvobitno se vitamini označuju velikim slovima abecede (A, B, C itd.). Poslije otkrivenim vitaminima, koji su po biološkim svojstvima bili slični prije poznatima, dodavani su u indeksu brojevi (B₁, B₂ i dr.) ili mala slova (B_c). Dobivali su ime i prema kemijskoj građi (vitamin B₁-

-tiamin, vitamin B₆-piridoksin), prema prirodnim izvorima u kojima se nalaze (folna kiselina, lat. *folium* list) ili prema fiziološkom djelovanju (vitamin D-kalciferol, vitamin E-tokoferol).

Tablica 1
POVIJEST VITAMINA

Vitamin	Otkriće	Izolacija	Objašnjenje strukture	Sinteza
A	1909. W. Stepp	1931. P. Karrer i sur.	1931. P. Karrer i sur.	1947. O. Isler i sur.; J. F. Arens i D. A. van Dorp
Provitamin A		1831. H. Wackenroder	1930. R. Kuhn i E. Lederer; P. Karrer i R. Morf	1950. H. H. Inhoffen; P. Karrer, C. H. Eugster; N. A. Milas i sur.
D	1918. T. F. Zucker; E. V. McCollum i sur.	1932. A. Windaus i T. A. Webster	1936. A. Windaus i I. M. Heilbron	1959. H. H. Inhoffen i sur.; B. R. Lythgoe i sur.
E	1922. H. M. Evans i K. S. Bishop	1936. H. M. Evans i sur.	1938. E. Fernholz	1938. P. Karrer i sur.
K	1929. H. Dam i E. Sondergaard	1939. H. Dam i sur.; McKee i sur.	1939. H. Dam i sur.	1939. H. J. Almquist i A. A. Klose; S. B. Binkley i sur.; L. F. Fieser i sur.
B ₁	1897. C. Eijkman	1926. B. C. P. Jansen i W. F. Donath	1936. R. R. Williams i sur.; R. Grewe	1936. R. R. Williams i J. K. Cline
B ₂	1920. A. D. Emmett i G. O. Luros	1933. R. Kuhn i sur.; O. Warburg i W. Christian	1935. P. Karrer i sur.; R. Kuhn i sur.	1935. P. Karrer i sur.; R. Kuhn i sur.
Nijacin	1936. H. von Euler i sur.; O. Warburg i W. Christian*	1936. H. von Euler i sur.; O. Warburg i W. Christian	1937. C. A. Elvehjem i sur.	1867. C. Huber
B ₆	1934. P. György	1938. J. C. Keresztesy i J. R. Stevens; P. György; S. Lepkowsky; R. Kuhn i G. Wendt; A. Ichiba i K. Michi	1938. R. Kuhn i G. Wendt; J. C. Keresztesy i J. R. Stevens;	1939. S. A. Harris i K. Folkers
B ₁₂	1926. G. R. Minot i W. P. Murphy	1948. K. Folkers i sur.	1956. D. C. Hodgkin i sur.	1972. R. B. Woodward i sur. A. Eschen- moser i sur.
Folna kiselina	1941. H. K. Mitchel i sur.	1941. J. J. Pfiffner i sur.	1946. R. B. Angier i sur.	1946. R. B. Angier i sur.
Pantotenska kiselina	1931. R. J. Williams i E. M. Bradway; E. E. Snell i sur.	1938. R. J. Williams i sur.	1940. R. J. Williams i sur.; R. T. Major	1940. K. Folkers i sur.; R. J. Williams i R. T. Major; T. Reichstein i A. Grüssner; R. Kuhn i H. Wieland
Biotin	1931. P. György	1935. F. Kögl	1942. V. du Vigneaud i sur.	1943. S. A. Harris i sur.
C	1912. A. Harden i S. S. Zilva	1928. A. Szent- Györgyi	1933. R. Herbert i sur.; F. Miceel i K. Kraft; E. L. Hirst i sur.; P. Karrer i sur.	1933. T. Reichstein i sur.; R. G. Ault i sur.; W. N. Hawort i sur.

*otkriće vitaminskog djelovanja nijacina

Uobičajena je i podjela vitamina na topljive u mastima (A, D, E, K) i topljive u vodi (B₁, B₂, nijacin, B₆, B₁₂, C, folna kiselina, pantotenska kiselina i biotin). Danas prihvaćena nomenklatura vi-

tamina osniva se na njihovoj kemijskoj građi, dok su za neke vitamine zadržana velika slova. Pravila za nomenklaturu vitamina određila je 1960. godine Međunarodna unija za čistu i primijenjenu kemiju, a u nas je prevedena i prihvaćena 1968. godine (SKTH).

Fiziološko značenje vitamina. Vitamini reguliraju metaboličke reakcije u organizmu. Da bi postali biološki djelotvorni, moraju se u živoj stanici prevesti u svoje koenzimne (v. *Enzimi*, TE 5, str. 334) ili hormonske oblike. Biokemijska (fiziološka) uloga većine vitamina topljivih u vodi dobro je poznata; oni su dio koenzima i odgovorni su za specifične biokemijske reakcije. Ostali su vitamini strukturni dio bioloških membrana ili pomažu u održavanju cjelovitosti membrana. Prijeko su potrebni za stvaranje kolagena i kostiju, za zgrušavanje krvi, vid, diferencijaciju stanica i mnoge druge funkcije. Neki djeluju i na genetičkoj razini kontrolirajući sintezu enzima.

Prirodni izvori vitamina, njihova postojanost i potrebne količine. Unatoč rastućoj proizvodnji vitamina osnovni je njihov izvor prirodna hrana (povrće, voće, krumpir, žitarice, meso, riba, jaja), koja sadrži sve potrebne vitamine. Udio vitamina i njegova

postojanost u namirnicama ovise o godišnjem dobu te o postupcima pripreme, konzerviranja, sušenja ili skladištenja (tabl. 2). Potrebe su za vitaminima različite i ovise o spolu, uzrastu, zdravstvenom stanju, životnim uvjetima, težini rada i sl. (tabl. 3). Normalnom prehranom organizam dobiva potrebnu količinu vitamina. Nedovoljna opskrba vitaminima (poremećaji u resorpciji, napetost, bolesti i dr.) uzrokovat će *hipovitaminozu* ili *avitaminozu* (skorbut, beri-beri, pelagra, rahitis), a trajnije pomanjkanje može uzrokovati i smrt. Veće količine vitamina topljivih u mastima (A, D) mogu uzrokovati *hipervitaminozu*, jer se oni lakše pohranjuju u organizmu (jetra, bubrezi) od vitamina topljivih u vodi, kojih se višak mokraćom izlučuje iz organizma. Da bi se poboljšao unos vitamina, njima se obogaćuju (vitaminiziraju) prehrambeni proizvodi (uzgoj kultura s povećanim udjelom vitamina, obogaćivanje vitaminima stočne hrane, čuvanje vitamina pri kuhanju ili industrijskoj preradbi te dodavanje vitamina osnovnim prehrambenim proizvodima).

Proizvodnja vitamina. Vitamini se industrijski proizvode najčešće kemijskom sintezom, zatim biotehnoški (pomoću

Tablica 2
POSTOJANOST VITAMINA

Vitamin	Okolnosti i činitelji koji djeluju na postojanost vitamina*							Gubitak procesiranjem (8%)	Opaska
	Kisik	Reducensi	Ultraljubičasto zračenje	Kiseline	Baze	Ioni teških metala	Zagrijavanje (100°C)		
A	N		N	N	P	N	P	10...30	ester mnogo postojaniji od alkohola
D	N		N	N	(P)	N	N	neznatan	
E	N		N	P	(P)	N	P (bez prisutnosti kisika)	50	ester mnogo postojaniji od alkohola
K	(N)		N	P	N	N	P		
B ₁	N	N		P	N	N	N	30...50	nepostojan u prisutnosti sulfita
B ₂	P		N (posebice u lužnatoj otopini)	P	N		N	0...50	najveća postojanost pri pH 3,5...4,0
Nijacin	P		P	(P)	(P)		P	0...30	obično vrlo postojan
B ₆	P		N			N	(N)	~20	
B ₁₂	P	N	N	P (pri pH >3)	P (pri pH <9)	P	N		najveća postojanost pri pH 4,5...5,0
Folna kiselina	N	N	N	N (pri pH <5)	N	N	N	0...90	nepostojana u prisutnosti riboflavina
Pantotenska kiselina				N (pri pH <5)	N		N	0...45	najveća postojanost pri pH 6...7
Biotin	P		N	P	(N)			0...70	razmjerno postojan
C	N (u otopini s Cu, Fe)				N	N	N	20...80	postojan kao krutina

*N nepostojan, P postojan

Tablica 3
PREPORUČENE DNEVNE KOLIČINE POJEDINIH VITAMINA*

Uzrast i spol	Dob god.	A (RE)**	D µg	E mg	K µg	B ₁ mg	B ₂ mg	Nijacin mg	B ₆ mg	B ₁₂ µg	Folna kiselina µg	C mg
Dojenčad	do 0,5	375	7,5	3	5	0,3	0,4	5	0,3	0,3	25	30
	0,5...1	375	10	4	10	0,4	0,5	6	0,6	0,5	35	35
Djeca	1...3	400	10	6	15	0,7	0,8	9	1,0	0,7	50	40
	4...6	500	10	7	20	0,9	1,1	12	1,1	1,0	70	45
	7...10	700	10	7	30	1,0	1,2	13	1,4	1,4	100	45
Mladići	11...14	1000	10	10	45	1,3	1,5	17	1,7	2,0	150	50
	15...18	1000	10	10	65	1,5	1,8	20	2,0	2,0	200	60
Djevojke	11...14	800	10	8	45	1,1	1,3	15	1,4	2,0	150	50
	15...18	800	10	8	55	1,1	1,3	15	1,5	2,0	180	60
Muškarci	19...24	1000	10	10	70	1,5	1,7	19	2,0	2,0	200	60
	25...50	1000	5	10	80	1,5	1,7	19	2,0	2,0	200	60
	više od 50	1000	5	10	80	1,2	1,4	15	2,0	2,0	200	60
Žene	19...24	800	10	8	60	1,1	1,3	15	1,5	2,0	180	60
	25...50	800	5	8	65	1,1	1,3	15	1,5	2,0	180	60
	više od 50	800	5	8	65	1,0	1,2	13	1,5	2,0	180	60

*prema knjizi Recommended Dietary Allowances, National Academy Press, Washington 1989.

**RE=0,3 µg sve-trans-retinola

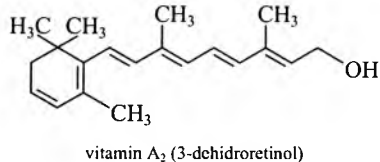
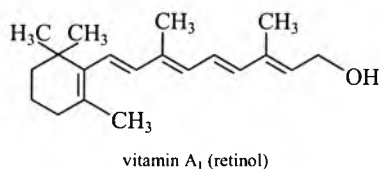
mikroorganizama) te izdvajanjem iz prirodnih tvari (tabl. 4). Vitamini koji se upotrebljavaju u obliku koenzima dobivaju se ekstrakcijom, no prednost se daje postupcima s mikroorganizmima kojima se dodaju preteče dobivene kemijskom sintezom.

Tablica 4
PROIZVODNJA VITAMINA

Vitamin	Proizvodnja		
	iz prirodnih izvora	kemijskom sintezom	biotehnoška
A	+	+	
Provitamini A	+	+	+
D	+		
E	+	+	
K	+	+	
B ₁		+	
B ₂		+	+
Nijacin		+	
B ₆		+	
B ₁₂			+
Folna kislina		+	
Pantotenska kislina		+	
Biotin		+	
C	+	(+)	+

VITAMIN A

Naziv vitamin A primjenjuje se za skupinu od šest monocikličkih diterpena slična biološkog djelovanja. Glavni je predstavnik alkohol *retinol* (vitamin A₁), a ostali su članovi retinal, retinska kislina, 3-dehidroretinol (vitamin A₂), 3-dehidroretinal i 3-dehidroretinska kislina.



Sustavno je ime retinola *sve-trans*-3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-cikloheksenil)-2,4,6,8-nonatetraen-1-ol.

Zbog dvostrukih veza u molekuli teorijski je moguće postojanje 16 *cis*-izomera i *trans*-izomera. U prirodi su nađeni *sve-trans*-retinol i 13-*cis*-retinol ili neoretinol, a do danas sintetski je dobiveno 8 izomera retinola i 13 izomera retinala. Važan je intermedijer u procesu vida 11-*cis*-retinal, prostetička skupina rodopsina, fotoosjetljivog pigmenta. Prirodni se retinoli mogu u otopini prevesti u geometrijske izomere djelovanjem svjetlosti, topline ili joda. Kemijska su svojstva izomera retinola slična, dok se spektroskopska svojstva i biološko djelovanje razlikuju. *Sve-trans*-retinol i njegovi esteri (acetat, palmitat) pokazuju najveće vitaminsko djelovanje; uvođenjem druge dvostruke veze u β-jononski prsten (3-dehidroretinol) ili promjenom *trans*-konfiguracije u *cis*-konfiguraciju vitaminsko se djelovanje smanjuje, a sasvim prestaje djelomičnim ili potpunim hidrogeniranjem.

Svojstva. *Retinol* (C₂₀H₃₀O, relativna molekularna masa M_r = 286,4, talište 63–64 °C) kristalična je žuta tvar, netopljiva u vodi, topljiva u uljima, mastima i nepolarnim organskim otapalima, stabilna u lužnatom mediju, nestabilna u kiselom. Retinol je nepostojan na zraku u prisutnosti svjetlosti pa se čuva u tami pod inertnim plinom ili u vakuumu. Rasпада se djelovanjem metala, peroksida i ionizirajućeg zračenja.

Rasprostranjenost. Vitamina A ima samo u životinjskim tkivima. Najbogatiji su izvori vitamina A ulja riblje jetre, a sadrže ga i žumance jajeta, mlijeko i mliječni proizvodi te krvna plazma.

Biološko značenje. Vitamin A potreban je za razvitak, održavanje i djelovanje epitelnog tkiva, za normalan rast, reprodukciju i vid. Nedostatak vitamina A (avitaminoza A) uzrokuje orožnjavanje očnog tkiva, noćnu sljepoću, opću slabost organizma, neotpornost prema infekcijama i zaostajanje u razvoju.

Primjena. Vitamin A primjenjuje se u liječenju bolesti uzrokovanih avitaminozom, infekcija (bronhitis, pleuritis, pneumonija) te u dermatologiji u liječenju hiperkeratoza, egzema, kožnih alergija i akni. Primjenjuje se u suvremenom uzgoju stoke (vitaminiziranje krmiva) i u prehrambenoj industriji (vitaminiziranje maslaca, margarina, masti, nemasnog i kondenziranog mlijeka, sirova, voćnih sokova, gaziranih pića, dječje hrane i proizvoda od žitarica, specijalne djetetne hrane).

Industrijska proizvodnja. Vitamin A proizvodi se izdvajanjem iz prirodnih izvora (ulja riblje jetre) ili kemijskom sintezom. Budući da je u prirodi obično u obliku estera ili vezan na proteine, sirovina se mora najprije saponificirati, a zatim slijede ekstrakcija, molekularna destilacija i visokodjelotvorna tekućinska kromatografija. Zbog osjetljivosti vitamina A na kisik svi se ekstrakcijski postupci i postupci prečišćavanja moraju provoditi u inertnoj atmosferi.

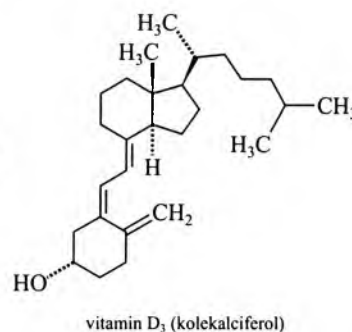
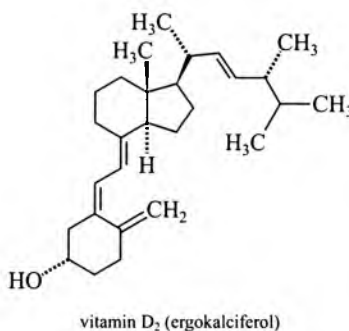
Mnogo je različitih industrijskih postupaka kojima se vitamin A proizvodi potpunom kemijskom sintezom. Osnovni kostur C₂₀ tvori se vezanjem cikličke i ravnolančaste jedinice prema simetričnoj (C₁₀+C₁₀, C₁₄+C₆, C₁₈+C₂ i C₁₈+C₁+C₁) ili asimetričnoj shemi (C₁₁+C₉, C₁₃+C₇, C₁₅+C₅). Ključni intermedijer u sintezi cikličkih jedinica jest β-jonon, koji se danas dobiva sintezom iz acetona. Različiti proizvođači proizvode vitamin A u obliku acetata, estera ili aldehida.

Provitamini A (karotenoidi)

Provitamini A (karotenoidi) skupina su u prirodi široko rasprostranjenih pigmenta žute do grimizne boje, polienske strukture s kromofornim sustavom dvostrukih veza, koji se *in vivo* oksidativno (enzimom karotenaza) prevode u vitamin A. Od ukupno 500 poznatih karotenoida oko pedesetak ih se smatra pretećama vitamina A. Dije se u dvije skupine: karoteni i ksantofili. *Karoteni* su nesupstituirani karotenoidni ugljikovodici, a *ksantofili* derivati s kisikom. Kao prateće supstancije klorofila, karotenoidi su vrlo važni u fotosintezi i biološkim redoks-reakcijama. U biljkama i mikroorganizmima oni su zaštitne tvari protiv aktivnih kisikovih oblika, a njihove molekule prenose energiju. Više o strukturi, svojstvima i proizvodnji karotenoida v. *Prirodna bojila*, TE 11, str. 155.

VITAMIN D

Naziv vitamin D odnosi se na dva spoja steroidne strukture (9,10-sekosteroidi): vitamin D₂ ili ergokalciferol i vitamin D₃ ili kolekalciferol. Od 1981. zovu se i erkalciol (vitamin D₂), kalciol (vitamin D₃) i kalciotriol (1,25-dihidroksikolekalciferol). Strukture vitamina D₂ i D₃ razlikuju se samo u bočnom lancu.

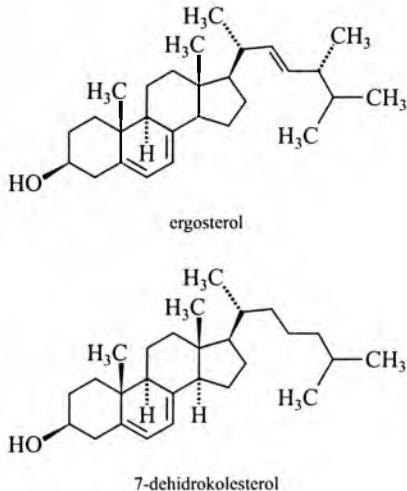


Sustavno ime ergokalciferola jest 9,10-sekoergosta-5,7,10 (19)22-tetraen-3-ol, a kolekalciferola 9,10-sekokolesta-5,7,10 (19)-trien-3-ol.

Svojstva. Ergokalciferol ($C_{28}H_{44}O$, $M_r=396,4$, talište 116 do 121 °C) bijela je kristalična tvar bez mirisa i okusa. Dobro se otapa u mastima i organskim otapalima, a netopljiv je u vodi. Nestabilan je na svjetlosti i zraku, posebice u prisutnosti kisika.

Kolekalciferol ($C_{27}H_{44}O$, $M_r=384,65$, talište 84 do 85 °C) kristalična je tvar kojoj je topljivost slična topljivosti ergokalciferola, ali je od njega manje stabilan.

Rasprostranjenost. Provitamini D (ergosterol i 7-dehidrokolesterol) široko su rasprostranjeni u biljnom svijetu (fitosteroli), životinjskom svijetu (zoosteroli) i kvascima i gljivama (mikosteroli). Kvasci, posebice pekarski, i plijesni sadrže mnogo ergosterola, a ima ga i u pšeničnim klicama, lucerni, grašku, špinatu, kupusu i mrkvi. Sadrže ga i bakterije, gljive i smeđe alge.



U razmjerno visokoj koncentraciji 7-dehidrokolesterola ima u koži toplokrvnih životinja. Bogat su izvor vitamina D ulja riblje jetre, u kojima je 40·70% vitamina u obliku estera zasićenih i nezasićenih masnih kiselina sa 14·22 ugljikova atoma, zatim mlijeko, maslac i žumanec jajeta.

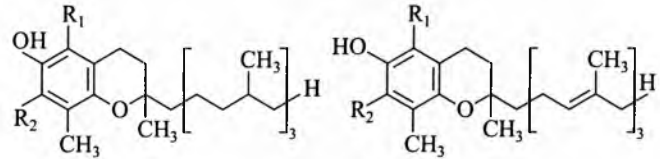
Biološko značenje. Vitamin D regulira metabolizam kalcija i fosfora u krvi, a utječe i na resorpciju kalcija iz probavnog sustava i mineralizaciju kostiju. Nedostatak vitamina D, zbog nedovoljnog izlaganja organizma sunčanom zračenju ili neprimjerene prehrane, uzrokuje tipičnu avitaminozu, rahitis u djece ili u mladih životinja (nedovoljna kalcifikacija hrskavice i kostiju), a u odraslih osteomalaciju (mekšanje i slabljenje kostiju), osteoporozu, alergije te tuberkulozu kože i kostiju. Višak vitamina D može biti štetan jer uzrokuje taloženje kalcija i hiperkalcemiju.

Primjena. Vitamin D primjenjuje se u liječenju rahitisa, osteomalacije, hipoparatiroidoze te drugih bolesti nastalih zbog njegova nedostatka. Zbog antialergičnih svojstava upotrebljava se u liječenju alergijskih oboljenja i egzema. Primjenjuje se i u prehrambenoj industriji za vitaminiziranje prehrambenih proizvoda te za vitaminiziranje krmnih smjesa.

Industrijska proizvodnja. Iako je moguća potpuna kemijska sinteza vitamina D, ona zbog složenosti nema praktične važnosti, a provodi se samo prilikom pripreve izotopno obilježenih spojeva i nekih derivata vitamina D. Jednostavnija je proizvodnja vitamina D od prirodnih sirovina. Tehnološki postupci proizvodnje temelje se na fotokemijskoj pretvorbi provitamina D, i to ergosterola u vitamin D₂, a 7-dehidrokolesterola u vitamin D₃. Ergosterol se dobiva izdvajanjem iz bioloških materijala (najčešće kvasac), a postupak obuhvaća ekstrakciju masnih komponenata, njihovu saponifikaciju i ponovnu ekstrakciju neosapunjivog dijela nepolarnim otapalom. Izravnoj ekstrakciji kvasca obično prethodi hidroliza vrućim bazama i aminima. 7-dehidrokolesterol dobiva se od kolesterola izdvojenog iz prirodnih izvora, ekstrakcijom slobodnog kolesterola otapalom (npr. dikloreanom) ili saponifikacijom vezanog kolesterola te njegovim izdvajanjem iz alkoholne frakcije pomoću cinkova(II) klorida.

VITAMIN E

Vitamin E naziv je za skupinu od osam kemijski sličnih spojeva nađenih u prirodi, derivata 6-kromanola, s jednom do tri metilne skupine na aromatskom prstenu i zasićenim ili nezasićenim izoprenoidnim bočnim lancem od 16 ugljikovih atoma. Spojevi sa zasićenim bočnim lancem nazivaju se *tokoferoli*, a oni s nezasićenim bočnim lancem *tokotrienoli*. Pojedini se tokoferoli i tokotrienoli razlikuju prema broju i položaju metilnih skupina na aromatskom prstenu i pokazuju različitu biološku aktivnost.



vitamin E

R ₁	R ₂		R ₁	R ₂	
CH ₃	CH ₃	α-tokoferol	CH ₃	CH ₃	α-tokotrienol
CH ₃	H	β-tokoferol	CH ₃	H	β-tokotrienol
H	CH ₃	γ-tokoferol	H	CH ₃	γ-tokotrienol
H	H	δ-tokoferol	H	H	δ-tokotrienol

Sustavno ime α-tokoferola, najvažnijeg i najaktivnijeg spoja, jest 2,5,7,8-tetrametil-2-(4',8',12'-trimetiltridecil)-6-kromanol, odnosno 5,7,8-trimetiltokol, jer je *tokol* naziv za 2-(4',8',12'-trimetiltridecil)-6-kromanol.

Svojstva. α-tokoferol ($C_{29}H_{50}O_2$, $M_r=430,72$, talište 2,5 do 3,5 °C) poput ostalih je tokoferola na sobnoj temperaturi svjetložuto viskozno ulje. Svi se tokoferoli dobro otapaju u uljima, mastima, nepolarnim otapalima, slabije u etanolu i acetonu, a netopljivi su u vodi. Lako se oksidiraju kisikom iz zraka, a jaka ih oksidacijska sredstva razgrađuju. Postojani su pod vidljivom svjetlosti i do temperature 200 °C, ali ih ultraljubičasto zračenje razgrađuje, pa postupno tamne. Svi su prirodni tokoferoli optički aktivne tvari i zakreću ravninu polarizirane svjetlosti nadesno, dok su sintetski tokoferoli racemati.

Rasprostranjenost. Glavni su izvori vitamina E ulja klica žitarica (pšenica, kukuruz, soja, suncokret) te palmino i ricinovo ulje. Tokoferola ima i u voću, zelenom lisnatom povrću, a osobito mnogo u lucerni i salati. Nađeni su i u algama, nekim kvascima i jestivim gljivama, a malo tokoferola ima u životinjskim organima (jetra, bubrezi, placenta) te u krvi. U biljnim se tkivima tokoferoli nalaze zajedno s karotenoidima i nezasićenim masnim kiselinama.

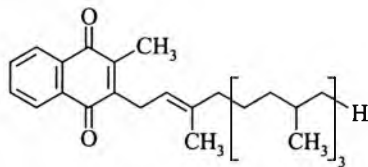
Biološko značenje. Vitamin E biološki je antioksidans koji u tkivima inhibira oksidativne procese, posebice nezasićenih masnih kiselina. Time sprečava nastajanje toksičnih (kancerogenih) proizvoda (peroksida), pa štiti niz vitamina, hormona i enzima. Osim toga, vitamin E inhibira biosintezu kolesterola te utječe na stabilnost bioloških membrana i izmjenu tvari. Prijeke je potreban za pravilno djelovanje živčanog, mišićnog, žilnog i reproduktivnog sustava. Novijim se istraživanjima pokazalo da vitamin E djeluje u predmenstruacijskom sindromu. Međutim, nije dokazano da liječi impotenciju i sterilitet te da može spriječiti srčani infarkt, što mu se često pripisuje u popularnoj medicinskoj literaturi. Nedostatak vitamina E uzrokuje pojačano izlučivanje kreatina (kreatinuriju), poremećaje u razvitku embrija (habitualni abortus), atrofiju epitela sjemenih kanalića (azospermija), mišićnu distrofiju i degenerativne promjene živčanog sustava.

Primjena. Kako je avitaminoza E u ljudi gotovo nepoznata, terapijska primjena vitamina E u humanoj medicini više je empirijska i svodi se na analogiju s E-avitaminomom u pokusnih životinja. Vitamin E upotrebljava se pri liječenju bolesti hipofize, jetre i dišnih putova, distrofije mišića, koronarne skleroze, hemolitičke anemije novorođenčadi te pri raznim oštećenjima kože, posebice nakon izlaganja ultraljubičastom zračenju. Zbog izrazitog antioksidativnog djelovanja primjenjuje se u prehrambenoj industriji za stabilizaciju određenih proizvoda (masti, ulja, mlijeko i mliječni proizvodi), kao dodatak hrani za dojenčad i proizvodima od žitarica, u farmaceutskoj industriji za stabiliziranje vitamina A i nezasićenih lipida te kao dodatak krmnim smjesama.

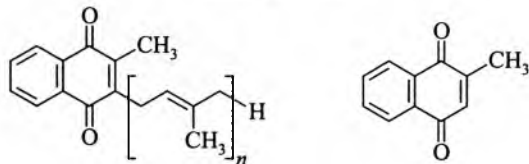
Industrijska proizvodnja. Vitamin E industrijski se dobiva izdvajanjem iz biološkog materijala i potpunom kemijskom sintezom. Za dobivanje iz biološkog materijala (biljna ulja, odnosno sporedni proizvodi rafinacije) primjenjuje se ekstrakcija selektivnim otapalima, molekularna destilacija, frakcijska kristalizacija i kromatografija. Pritom se obično dobije smjesa manje vrijednih tokoferola i tokotrienola koji se prevode u najdjelotvorniji α -tokoferol metiliranjem i hidrogenacijom (tzv. djelomična sinteza). Kemijskom se sintezom vitamin E dobiva od derivata 2,3,6-trimetil-hidrokinona kiselokataliziranom kondenzacijom s fitolom, izofitolom ili fitil-halogenidima. Kao katalizatori upotrebljavaju se aluminijski prah, cinkov klorid, borni(III) fluorid i dr.

VITAMIN K

Vitamin K ime je skupine srodnih spojeva, derivata naftokiona (prirodnih i sintetskih) sa zasićenim i nezasićenim izoprenoidnim bočnim lancem na položaju C-3 osnovnog prstena. U tu skupinu kao najvažniji pripadaju u prirodi nađeni 3-fetil-2-metil-1,4-naftokinon (vitamin K_1 ili *filokinon*), 2-metil-3-multiprenil-1,4-naftokinon (vitamin K_2 ili *menakinon-n*, gdje n označuje broj izoprenskih jedinica nezasićenog bočnog lanca i može biti 1...13) i sintetski dobiven 2-metil-1,4-naftokinon (vitamin K_3 ili *menadion*). Sve su dvostruke veze u bočnom lancu u *trans*-konfiguraciji.



vitamin K_1 (filokinon)



vitamin K_2 (menakinon- n)

vitamin K_3 (menadion)

Svojstva. Filokinon ($C_{31}H_{46}O_2$, $M_r=450,68$, talište -20°C) viskozno je ulje zlatnožute boje, koje pri nižim temperaturama kristalizira iz acetona ili etanola. Menakinoni- n kristalične su tvari s talištem $35\cdots 62^\circ\text{C}$, već prema duljini bočnog lanca. Dobro su topljivi u mastima, uljima i organskim otapalima, slabije u metanolu i etanolu, a netopljivi su u vodi. Stabilni su na zraku i pri povišenoj temperaturi, vrlo nestabilni u kiseloj i lužnatoj sredini te u prisutnosti vidljive svjetlosti, ultraljubičastog zračenja i raznih oksidansa. Filokinon je optički aktivan (2 kiralna centra u bočnom lancu), dok menakinoni- n to nisu.

Rasprostranjenost. Vitamin K široko je rasprostranjen u biljkama, životinjskim tkivima i mikroorganizmima. Filokinon se kao komponenta kloroplasta nalazi u većim količinama u biljkama, a osobito ga mnogo ima u koprivi, špinatu, lucerni, kupusu, cvjetači i ostalom lisnatom povrću. Ima ga i u iznutricama, siru i žumancu jajeta. Menakinoni- n nalaze se u mnogim mikroorganizmima, posebice bakterijama, a u velikoj količini sadrži ih i većina trulih životinjskih i biljnih tvari. Menadion se ne pojavljuje u prirodi, osim iznimno u *Staphylococcus aureus*.

Biološko značenje. Vitamin K sudjeluje kao koenzim u prijenosu elektrona i oksidativnoj fosforilaciji. Važan je u biosintezi protrombina i drugih činitelja potrebnih za normalno zgrušavanje krvi. U organizmu je nedostatak vitamina K rijedak, jer je razmjerno dobro rasprostranjen u namirnicama, a sintetizira ga i mikroflora probavnog sustava. Manjak vitamina K uzrokuje sklonost krvarenju i smetnje pri zgrušavanju krvi.

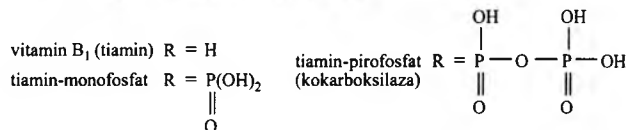
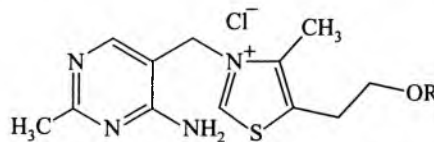
Primjena. Vitamin K primjenjuje se u humanoj medicini u profilaksi i terapiji protrombinemije i hemoragije, hipotrombinemijskih krvarenja uzrokovanih primjenom antibiotika, salicilne kiseline ili rodenticida varfarina, zatim poremećaja resorpcije te kao antidot antikoagulantnih lijekova (dikumarol) pri liječenju

tromboze. Zbog fungistatskog i fungicidnog djelovanja primjenjuje se kao konzervans u prehrambenoj industriji, a kao anti-hemoragijski činitelj i u prehrani domaćih životinja.

Industrijska proizvodnja. Vitamin K industrijski se proizvodi potpunom kemijskom sintezom, iako se može dobiti i izdvajanjem iz biljnih i životinjskih tvari. Tako, npr., izdvajanje filokinona iz brašna lucerne obuhvaća ekstrakciju petroleterom, odvajanje klorofila, molekularnu destilaciju i kromatografiju. Životinjske tvari moraju se prvo macerirati s natrijevim sulfatom, potom ekstrahirati acetonom i na kraju heksanom ili eterom. Uobičajena sinteza vitamina K počinje od derivata menadiola ili menadiona kao cikličke komponente te od fitola, izofitola ili fitil-halogenida kao bočnog lanca.

VITAMIN B_1 (TIAMIN)

Vitamin B_1 kemijski je spoj tiamin. To je kvaternarni amonij-ski spoj koji se sastoji od dva supstituirana heterociklička prstena (pirimidinskog i tiazolnog) međusobno povezana metilenskim mostom.



Sustavno ime tiamina jest 3-[(4-amino-2-metil-5-pirimidil)metil]-5-(2-hidroksietil)-4-metil-tiazolij-klorid-hidroklorid.

Svojstva. Tiamin ($C_{12}H_{17}N_4\text{OSCl} \cdot \text{HCl}$, $M_r=337,28$, talište $248\cdots 250^\circ\text{C}$) higroskopna je i bezbojna kristalična tvar karakteristična mirisa po kvascu, gorka okusa. Dobro se otapa u vodi, glicerolu i ledenoj octenoj kiselini, slabije u metanolu i etanolu, a ne otapa se u nepolarnim organskim otapalima. Tiamin je nestabilan u neutralnoj i lužnatoj sredini, a postojan u kiseloj ($\text{pH } 2\cdots 4$) do 120°C . U suhom je stanju stabilan, dok se u otopini vrlo lako oksidira ili reducira. Tiamin-difosfat, oblik u kojem se tiamin pojavljuje u prirodi, poznat je kao koenzim kokarboksilaza.

Rasprostranjenost. Vitamin B_1 nalazi se u malim količinama u gotovo svim biljnim i životinjskim tkivima, kvascima i mikroorganizmima probavnog sustava preživača. Njime su najbogatiji mekinje žitarica, kvasac i iznutrice, a ima ga i u voću, povrću i sjemenkama (grah, soja, orah, lješnjak). U životinjskom se tkivu vitamin B_1 nalazi kao difosfat, a u biljnome je u slobodnom stanju.

Biološko značenje. Vitamin B_1 u obliku pirofosfata (*kokarboksilaza*) koenzim je mnogih enzimskih sustava uključenih u procese oksidativne dekarboksilacije 2-oksokiselina i reakcije prijenosa aktivirane aldehidne skupine. Važan je za metaboličku pretvorbu ugljikohidrata, masti i proteina. Inhibira djelovanje enzima kolinesteraze i time sprečava razgradnju acetilkolina, koji je potreban za provođenje živčanih impulsa. Potreban je svim životinjskim vrstama, osim preživačima, čija ga crijevna mikroflora može sintetizirati. Nedostatak vitamina B_1 uzrokuje nakupljanje pirogroždane kiseline, a time i neurotske smetnje i smetnje u radu srca. Kao tipična avitaminoza javlja se bolest beri-beri, koja postoji u endemnom obliku u zemljama južne i istočne Azije, gdje je glavna hrana oljuštena riža.

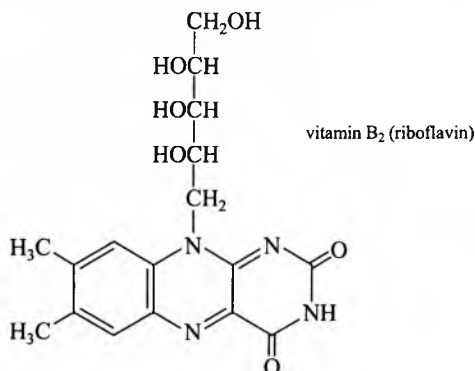
Primjena. Kao komponenta vitaminskog kompleksa B, vitamin B_1 primjenjuje se za liječenje neuralgija, neurastenija, krvžilnih bolesti i poremećaja u probavnom sustavu. Povoljno djeluje na detoksifikaciju jetre, a vjerojatno i u trudnoći, alkoholizmu te šećernoj bolesti, posebice u dijabetičnoj komi. Njegova je primjena u terapiji bolesti beri-beri vrlo malena, jer se ona rijetko pojavljuje u razvijenim zemljama. Osim toga, vitamin B_1 upotrebljava se za vitaminiziranje namirnica od brašna te krmnih smjesa.

Industrijska proizvodnja. Vitamin B_1 industrijski se proizvodi kemijskom sintezom, iako je moguće i izdvajanje iz prirod-

nih izvora. U industriji se najčešće proizvodi sintetski, pri čemu se bočni lanac pirimidinskog prstena produljuje u položaju 5, a zatim slijedi ciklizacija u tiazolni prsten.

VITAMIN B₂ (RIBOFLAVIN)

Vitamin B₂ kemijski je spoj riboflavin. To je derivat dimetil-izaloksazina s alkoholom ribitolom vezanim na dušik.



Sustavno ime riboflavina jest 7,8-dimetil-10-D-1'-ribitil-izaloksazin.

Svojstva. Riboflavin (C₁₇H₂₀N₄O₆, M_r=376,37, talište 271 do 293 °C uz raspadanje) kristalična je tvar narančastožute boje, gorka okusa. Slabo je topljiv u vodi, metanolu, etanolu i nekim organskim otapalima, a netopljiv je u eteru, kloroformu, acetonu i ugljikovodicima. Otpa se u razrijeđenim lužinama, ali su te otopine nepostojane. Neutralne su vodene otopine riboflavina žute i fluoresciraju zelenkasto. S teškim metalima riboflavin tvori obojene komplekse (metalokelate), a s fosforom, bornom i drugim kiselinama pripadne soli.

Rasprostranjenost. Vitamin B₂ vrlo je rasprostranjen u biljkama i životinjama te u mikroorganizmima, gdje njegova koncentracija obično prati metaboličku aktivnost. U slobodnom se obliku pojavljuje samo u mrežnici oka, surutki i mokraći, a u vezanom se obliku u kombinaciji s fosforom i adenilnom kiselinom. Vitaminom B₂ osobito su bogati kvasci i neke bakterije, iznutrice, mlijeko, žitarice, voće i povrće.

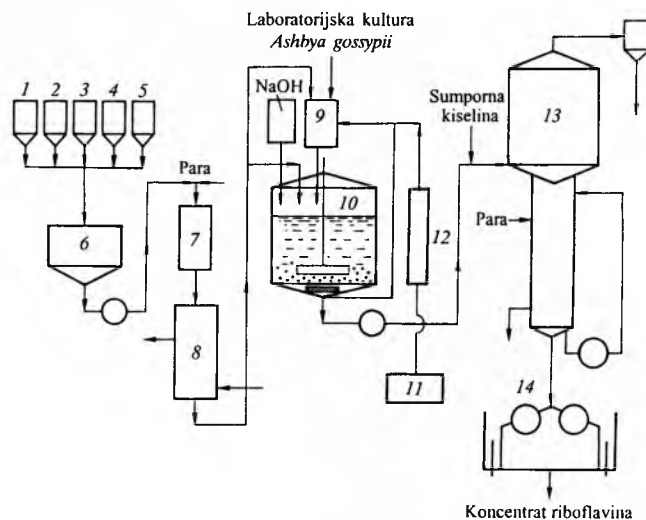
Biolško značenje. Kao sastavni dio flavinskih koenzima, vitamin B₂ sudjeluje u mnogim redoks-reakcijama u organizmu kataliziranim enzimima nazvanim flavoproteini. Flavinski su koenzimi svestrani akceptori, odnosno donori, vodikovih iona i elektrona u biološkim sustavima. U reduciranom obliku mogu reagirati s molekularnim kisikom jer postoje kao radikali i pritom stimuliraju fotooksidaciju nekih biološki važnih molekula (aminokiselina, deoksiribonukleotida, retinola, L-askorbinske kiseline i dr.). Smatra se da vitamin B₂ djeluje kao fotoreceptor u biljkama, životinjama i mikroorganizmima. Za neke je mikroorganizme činitelj rasta.

Nedostatak vitamina B₂ u čovjeka uzrokuje ariboflavinozu, pa osim preosjetljivosti prema jakoj svjetlosti može nastati i oštećenje kože i očiju (dermatitis, konjunktivitis, keratitis) te zastoj u rastu.

Primjena. Vitamin B₂ mnogo se primjenjuje u medicini, posebice u dermatologiji, te pri poremećajima metabolizma. U prehrambenoj se industriji upotrebljava za vitaminiziranje namirnica (brašno, kruh, pecivo, tjestenina) i krmiva.

Industrijska proizvodnja. Vitamin B₂ proizvodi se kemijskom sintezom ili biotehnološki. Industrijska sinteza vitamina B₂ počinje kondenzacijom D-riboze s 1,3,4-ksilidinom, zatim slijedi hidrogenacija, kopulacija s diazotiranim anilinom u supstituirani fenilazobenzen, hidrogenacija u aminobenzen te kondenzacija sa smjesom aloksana i aloksantina u riboflavin. Drugom se metodom azo-spoj neposredno kondenzira s barbiturnom kiselinom.

Biotehnološka proizvodnja vitamina B₂ temelji se na sintetskoj sposobnosti određenih bakterija, kvasaca ili gljiva. Za to su posebno prikladni patogeni kvasci *Ashbya gossypii* i *Eremothecium ashbyii*. Dubinskim (submerznim) uzgojem nastaje vitamin B₂ uz aeraciju i miješanje tijekom sedam dana pri 28 °C. Nakon odvajanja micelija, uparivanja i sušenja dobiva se koncentrat vi-

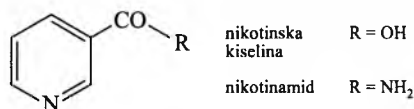


Sl. 1. Biotehnološka proizvodnja vitamina B₂ (Pfeifer i sur., 1950). 1 glukoza, 2 kukuruzni ekstrakt, 3 klaonički otpaci, 4 sumporna kiselina, 5 sojino ulje, 6 posuda za miješanje, 7 sterilizator, 8 kondenzator, 9 reaktor za uzgoj cjepiva, 10 bioreaktor, 11 kompresor, 12 filtar za zrak, 13 uparivač, 14 valjci za sušenje

tamina B₂, koji se izravno primjenjuje u ishrani stoke (sl. 1). Dobivanje čistog vitamina B₂ obuhvaća redukciju riboflavina u dihidroriboflavin, potom taloženje, ekstrakciju i oksidaciju reduciranog oblika na zraku.

NIJACIN (NIKOTINSKA KISELINA, NIKOTINAMID)

Naziv nijacin odnosi se na dva srodna spoja: nikotinsku kiselinu (piridin-3-karboxilnu kiselinu) i nikotinamid (piridin-3-karboxamid ili amid piridin-3-karboxilne kiseline).



Svojstva. Nikotinska kiselina (C₆H₅NO₂, M_r=123,11, talište 234·237 °C uz sublimaciju) bijeli su igličasti kristali, slabo topljivi u vodi i etanolu, dobro u lužnatim otopinama, a netopljivi u eteru i kloroformu.

Nikotinamid (C₆H₆N₂O, M_r=122,12, talište 129·132 °C) bijeli je kristaličan prah gorka okusa, dobro topljiv u vodi, slabije u etanolu, a netopljiv u eteru i kloroformu. Obje su tvari razmjerno postojane na zraku, svjetlosti i povišenoj temperaturi. U jako kiselim ili lužnatim otopinama nikotinamid zagrijavanjem hidrolizira u nikotinsku kiselinu, koja ima amfoteran karakter. Veže se s drugim vitaminima i njima sličnim tvarima u djelotvorne komplekse.

Rasprostranjenost. Nikotinska kiselina i nikotinamid pojavljuju se u prirodi u malim količinama, većinom u vezanom obliku. Najviše ih ima u kvascu, manje u bakterijama i biljkama (lucerna, žitarice, soja, povrće, voće) i životinjskim tkivima (meso, iznutrice, ribe). U biljkama se najčešće nalazi nikotinska kiselina.

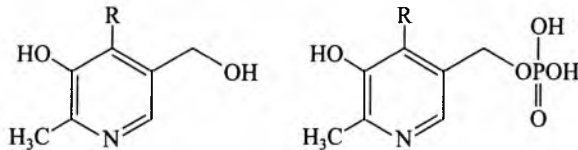
Biolško značenje. Kao sastavni dio koenzima NAD (nikotinamid-adenin-dinukleotid) i NADP (nikotinamid-adenin-dinukleotid-fosfat), nikotinamid ima središnju ulogu u izmjeni tvari u stanicama. Iako je koncentracija NAD i NADP u stanicama malena, oni kao donori, odnosno akceptori vodika, sudjeluju u tridesetak enzimskih kataliziranih redoks-reakcija (sinteza i razgradnja ugljikohidrata, masnih kiselina, aminokiselina i sl.). Nikotinamid je činitelj rasta za mnoge mikroorganizme, posebice bakterije. Čovjek i neke životinje mogu ga sintetizirati iz aminokiseline triptofana. Nedostatak nijacina uzrokuje pelagru, od koje obolijeva stanovništvo koje se pretežno hrani kukuruzom i prerađevinama.

Primjena. Nikotinska kiselina i nikotinamid najviše se primjenjuju u prehrambenoj industriji (vitaminiziranje proizvoda od žitarica), farmaceutskoj industriji te za vitaminiziranje krmnih smjesa. Upotrebljavaju se u liječenju pelagre i mnogih drugih bolesti, posebice u kombinaciji s drugim vitaminima kompleksa B.

Industrijska proizvodnja. Polazne su sirovine alkilpiridini dobiveni od alifatskih spojeva petrokemijske industrije (acetaldehida, etilena, akroleina). Nikotinska se kiselina proizvodi izravno oksidacijom s dušičnom kiselinom, a nikotinamid od estera nikotinske kiseline amonolizom ili djelomičnom hidrolizom 3-cijano-piridina.

VITAMIN B₆ (PIRIDOKSIN)

Vitamin B₆ naziv je za skupinu od šest spojeva, derivata 3-hidroksi-2-metilpiridina, koji se međusobno razlikuju po funkcij-skim skupinama u položaju 4 piridinskog prstena. To su piridoksin, piridoksal, piridoksamin i pripadni 5'-fosfati.



vitamin B₆

piridoksin	R = CH ₂ OH	piridoksin-5'-fosfat	R = CH ₂ OH
piridoksal	R = CHO	piridoksal-5'-fosfat	R = CHO
piridoksamin	R = CH ₂ NH ₂	piridoksamin-5'-fosfat	R = CH ₂ NH ₂

Za piridoksin je sustavno ime: 3-hidroksi-4,5-bis(hidroksimetil)-2-metilpiridin, za piridoksal: 4-formil-3-hidroksi-5-hidroksimetil-2-metilpiridin, a za piridoksamin: 4-aminometil-3-hidroksi-5-hidroksimetil-2-metilpiridin.

Svojstva. Piridoksin (C₈H₁₁NO₃, M_r = 169,18, talište 160 °C) bezbojna je kristalična tvar gorka okusa. Dobro se otapa u vodi, metanolu i etanolu, slabo u eteru i kloroformu. Postojan je na zraku, a razgrađuje se pri povišenoj temperaturi i pod utjecajem ultraljubičastog zračenja. S kiselinama daje soli (najpoznatija je piridoksin-hidroklorid). U kiselom mediju ima svojstva fenola, u neutralnom dipolarnog iona, dok je u lužnatom mediju u obliku fenolatnog aniona. Na povišenoj temperaturi polimerizira.

Piridoksin-hidroklorid (C₈H₁₁NO₃ · HCl, M_r = 205,64, talište 202 ··· 206 °C) bezbojna je kristalična tvar bez mirisa. Topljiv je u vodi, etanolu i propilen-glikolu, slabije u acetonu i metanolu, a netopljiv u eteru i kloroformu.

Piridoksal (C₈H₉NO₃, M_r = 167,16, talište 174 °C) kristalizira u obliku bezbojnih kristala, i to kao piridoksal-hidroklorid (C₈H₉NO₃ · HCl, M_r = 203,63, talište 165 °C), topljiv je u vodi, slabije u etanolu, a netopljiv u acetonu, eteru i kloroformu. Vodene su otopine nestabilne pri niskom pH i na svjetlosti.

Piridoksamin (C₈H₁₂N₂O₂, M_r = 168,20, talište 193 ··· 193,5 °C) bezbojna je kristalična, vrlo higroskopska tvar. Dobro se otapa u vodi. Otopine piridoksamina osjetljive su na svjetlost.

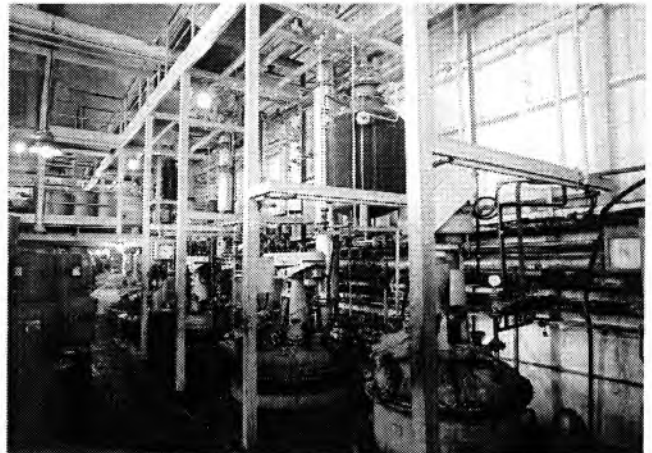
Piridoksin, piridoksal i piridoksamin mogu prelaziti jedan u drugi oksidacijom, redukcijom, hidratacijom i aminiranjem, što znatno utječe na njihovo katalitičko djelovanje.

Rasprostranjenost. Vitamin B₆ široko je rasprostranjen u biljnom i životinjskom svijetu, te u mikroorganizmima. Udio je pojedinih spojeva u pripadnim izvorima promjenljiv jer oni u prikladnim okolnostima mogu prelaziti jedni u druge. Veće količine vitamina B₆ sadrže kvasci, klice i mekinje žitarica, soja, zeleno povrće, banane, iznutrice, mišići, sir, mlijeko, jaja i ribe.

Biološko značenje. Piridoksal-fosfat i piridoksamin-fosfat, kao koenzimi mnogih enzima, potrebni su u nekoliko važnih biotransformacija aminokiselina. Među njima su dekarboksilacija i oksidativna dezaminacija, koje uključuju nastajanje Schiff-ovih baza između aminokiselina i koenzima. Time nastaju neuroprijenosnici (biogeni amini), od kojih su neki preteče hormona i sirovina za koenzime i ostale biološki važne tvari. Zbog toga se nedostatak vitamina B₆ očituje u disfunkciji središnjeg i perifernog živčanog sustava. U čovjeka je avitaminoza B₆ rijetka.

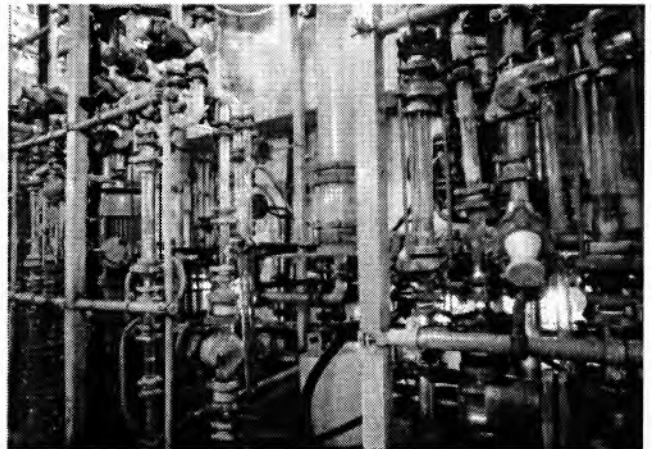
Primjena. Terapeutska je primjena piridoksina vrlo raznovrsna. On je komponenta vitamina kompleksa B i drugih multivitaminских pripravaka, a primjenjuje se u anesteziologiji, u liječenju bolesti uzrokovanih zračenjem i rijetkih oblika anemije. Piridoksal se primjenjuje u liječenju raznih dermatitisa, alergija i egzema, te u liječenju multiple skleroze, bronhijalne astme i dr.

U suvremenom stočarstvu to je jedan od najvažnijih vitamina za obogaćivanje hranjivih smjesa. Utječe na retenciju dušika i potreban je za metabolizam aminokiselina, posebice triptofana.



Sl. 2. Reaktori za sintezu intermedijera u proizvodnji vitamina B₆ (PLIVA, Zagreb, snimio J. Klarica)

Industrijska proizvodnja. Vitamin B₆ proizvodi se potpunom kemijskom sintezom (sl. 2 i 3); izdvajanje iz prirodnih izvora nema industrijsku primjenu. Proizvodi se kao piridoksin, odnosno njegov hidroklorid, a ostali se oblici dobivaju njegovom oksidacijom (piridoksal) ili katalitičkom redukcijom (piridoksamin).

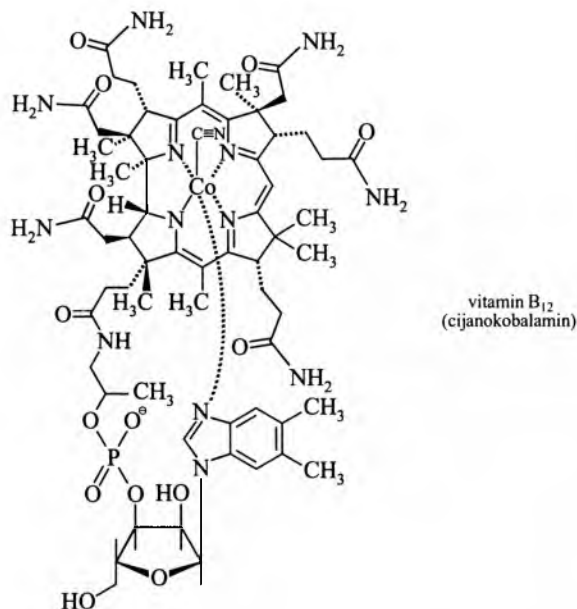


Sl. 3. Detalj tehnološke linije za izolaciju vitamina B₆ (PLIVA, Zagreb, snimio J. Klarica)

Prvi, i dugo vremena jedini tehnološki postupak za sintezu vitamina B₆ bila je Harris-Folkersova sinteza piridoksina, kojom se dobivao piridinski prsten kondenzacijom cijanoacetamida s alkoksiacetilacetonom uz piperidin kao katalizator, a zatim se nizom modifikacija supstituenata na prstenu pripravo piridoksin. Današnji se industrijski postupak temelji na Diels-Alderovoj reakciji oksazola. Oksazolni supstituirani prsten (dienska komponenta) daje s derivatima *cis*-2-buten-1,4-diola kao dienofilnom komponentom biciklički adukt. On se kida zagrijavanjem na 126 °C s bromovodičnom (bromidnom) kiselinom. Nastali dibromni spoj prevodi se u diacetat i konačno hidrolizom u piridoksin.

VITAMIN B₁₂ (CIJANOKOBALAMIN)

Vitamin B₁₂ kemijski je spoj cijanokobalamin. To je najvažniji predstavnik velike skupine *kobalt-korinoida*, spojeva strukturno sličnih porfirinu. Osnovu molekule čini makrociklička, gotovo planarna jezgra *korin*, koja se sastoji od 4 reducirana pirolna prstena. U sredini korina nalazi se kobaltov ion šesterstruko koordinacijski vezan s dušikovim atomima korinske jezgre, nukleotidom i anionskim ligandom. Korinska jezgra supstituirana je metilnim, acetamidnim i propionamidnim bočnim lancima i sadrži 9 kiralnih (asimetričnih) ugljikovih atoma.



Sustavno ime vitamina B₁₂ jest α -(5,6-dimetilbenzimidazolil)kobamid-cijanid. Svi kobalt-korinoidi koji sadrže bazu 5,6-dimetilbenzimidazol poznati su pod imenom *kobalamini*.

Svojstva. Cijanokobalamin (C₆₃H₈₈N₁₄O₁₄PCo, M_r=1 355,42, talište >300 °C) kristalična je tvar tamnocrvene boje, bez mirisa i okusa. Vrlo je higroskopan. Topljiv je u vodi, alifatskim alkoholima i fenolima, a ne otapa se u acetonu, eteru, kloroformu i benzenu. Optički je aktivan. Kristali su dijamagnetični. Cijanokobalamin je najstabilniji u području pH 4–7, pri sobnoj temperaturi. U kiselom ili lužnatom mediju brzo se razgrađuje. Na svjetlosti je nepostojan, a razgrađuju ga i jaki oksidansi, reducensi i γ -zračenje.

Rasprostranjenost. Vitamin B₁₂ nalazi se u malim količinama u gotovo svim životinjskim tkivima, a sadrže ga i mlijeko, jaja, ribe, kamenice, mekušci i mikroflora probavnog sustava preživača. Najbogatiji su izvor vitamina B₁₂ mnoge bakterije i plijesni.

Biološko značenje. Kobaltov atom može se u kobalt-korinoidima pojaviti u tri različita oksidacijska stanja, pa su oni važni katalizatori kemijskih i biokemijskih redoks-reakcija. Sam je cijanokobalamin neaktivan, ali u ljudskom organizmu lako prelazi u aktivne derivate metilkobalamin i 5'-dezoksiadenozilkobalamin. Vitamin B₁₂ biokatalizator je reakcija važnih za stvaranje krvi; bitan je kao koenzim za određene enzimske reakcije (transmetilacija, izomerizacija, pregradnja α -leucina u β -leucin) i djeluje u živčanom sustavu. Nedostatak vitamina B₁₂ u ljudi uzrokuje pernicioznu anemiju, koju odlikuje veliko smanjenje broja eritrocita, a u težim oblicima i degenerativne promjene središnjega živčanog sustava (gubitak pamćenja, demencija).

Primjena. Vitamin B₁₂ upotrebljava se u terapiji anemije, multiple skleroze i nekih neuroloških i reumatskih bolesti. Primjenjuje se i u ishrani domaćih životinja, najčešće zajedno s antibioticima, po principu nutritivnog sinergizma.

Industrijska proizvodnja. Vitamin B₁₂ isprva se dobivao kao sporedni proizvod pri proizvodnji antibiotika, a poslije su se razvili proizvodni postupci kojima je vitamin B₁₂ glavni proizvod. Vitamin B₁₂ proizvodi se samo biotehničkim postupcima pomoću visokoproduktivnih sojeva mikroorganizama dobivenih genetičkom modifikacijom. Nekoliko vrsta mikroaerofilnih propionskih bakterija proizvode kobalt-korinoide na uobičajenim podlogama obogaćenim kobaltom i bez aeracije. To su *Propionibacterium freudenreichii*, *Propionibacterium shermanii* i njihovi mutanti koji mogu sintetizirati vlastiti 5,6-dimetilbenzimidazol. Mikrobna proizvodnja započinje anaerobnim stupnjem (oko 3 dana), pri temperaturi 30 °C i pH 6,5–7,0, a pritom se zbiva biosinteza kobinamida. Sljedeća 2 do 3 dana u aerobnim se uvjetima biosintetizira 5,6-dimetilbenzimidazol, a kobinamid se pretvara u kobalamin.

Nekoliko sojeva vrste *Pseudomonas*, osobito *P. denitrificans*, također proizvode vitamin B₁₂, a karakterizira ih paralelni rast i

biosinteza kobalamina u aerobnim uvjetima tijekom cijelog mikrobog procesa. Uzgoj se vodi uz aeraciju i miješanje u jednom bioreaktoru, pri temperaturi 28 °C i pH oko 7,0, uz dodatak uobičajenih hranjiva kao što su kvasčev ekstrakt, saharoza i neke mineralne soli.

Izdvajanje vitamina B₁₂, koji se nalazi intracelularno, započinje zagrijavanjem fermentacijske podloge ili vodene suspenzije stanica na 80–120 °C u trajanju od 10 do 30 minuta, pri pH 6,5–8,5. Pritom stanice autoliziraju i oslobađaju se kobalamini. Dodatkom kalijeva cijanida uz natrijev nitrit kobalamini se prevode u cijanokobalamin, koji se ekstrahira iz filtrirane otopine.

FOLNA KISELINA

Folna kiselina (folat) naziv je za skupinu srodnih spojeva kojima strukturu čine supstituirani pteridinski prsten, *p*-aminobenzojeva kiselina i jedna ili više jedinica L-glutaminske kiseline. Najčešće se taj naziv odnosi na pteroilmonoglutaminsku kiselinu.



Sustavno je ime folne kiseline *N*-(4-[(2-amino-3,4-dihidro-4-okso-6-pteridinil)metilamino]benzoi)-L-glutaminska kiselina.

Svojstva. Folna kiselina (C₁₉H₁₉N₇O₆, M_r=441,42, talište 250 °C uz raspadanje) kristalizira u obliku listića svijetložute boje, koji tamne na zraku i higroskopni su. Ne otapa se u organskim otapalima, djelomično se otapa u vodi, a dobro u razrijeđenim kiselinama i lužinama, fenolu te piridinskim bazama. Stabilna je u kristaličnom stanju na sobnoj temperaturi. Fotolitički se kida u vodenim otopinama utjecajem svjetlosti i ultraljubičastog zračenja. Jaki je oksidansi razgrađuju u derivate gvanidina, a hidrolizom s jakim lužinama i kiselinama dobivaju se osnovne komponente (pteroinska i glutaminska kiselina).

Rasprostranjenost. Folna je kiselina vrlo rasprostranjena u biljnom i životinjskom svijetu te u mikroorganizmima, no u malim koncentracijama, slobodna ili vezana. Najbogatiji su prirodni izvori iznutrice, meso, riba, mlijeko i mliječni proizvodi, zeleno lisnato povrće, lucerna, krumpir i gljive. Sadrže je i neki kvasci te morske alge.

Biološko značenje. Folna kiselina sastavni je dio koenzima specifičnih za biokemijske reakcije koje obuhvaćaju prijenos skupina C-1 različitih oksidacijskih stanja: formilne (–CHO), formijatne (HCOO–), metilne (–CH₃) ili hidroksimetilne (–CH₂OH) skupine. Biološki su aktivni oblici reducirani derivati folne kiseline, od kojih je najdjelotvornija 5,6,7,8-tetrahydrofolna kiselina i njezini derivati. Uloga folne kiseline u organizmu slična je onoj vitamina B₁₂ (potiče stvaranje hemoglobina i krvnih stanica). Tetrahydrofolna kiselina i njezini derivati važni su u sintezi purina i pirimidina (komponente nukleinskih kiselina) te metabolizmu nekih aminokiselina. Za neke kvasce i bakterije *Lactobacillus casei* i *Streptococcus lactis* folna je kiselina činitelj rasta. Nedostatak folne kiseline pojavljuje se pri nedovoljnoj ishrani, poremećaju u resorpciji ili prilikom terapije s antagonistima folne kiseline. Posljedice su teški poremećaji u stvaranju krvnih zrnaca, anemija te poremećaji funkcija probavnog sustava.

Primjena. Folna kiselina i njezini derivati primjenjuju se u liječenju tropske anemije, a dobar se učinak postiže i u liječenju sunčanice. Također se upotrebljava kao antidot pri trovanju metanolnim metabolitima (alkoholizam). Antagonisti folne kiseline (aminopterin) koji ihibiraju prevodenje folne kiseline u folinsku upotrebljavaju se u liječenju leukemije.

Industrijska proizvodnja. Folna kiselina proizvodi se industrijski najčešće kondenzacijom triju komponenata u jednom stupnju: 2,5,6-triamino-4(3H)-pirimidina s 2,3-dibrompropanolom u prisutnosti *p*-aminobenzoil-L-glutaminske kiseline uz kontroliranu temperaturu i kiselost. Pritom se nastali dihidroderivat dehidrogenira u istom reakcijskom mediju.

PANTOTENSKA KISELINA

Pantotenska kiselina je derivat β -alanina i 2,4-dihidroksi-3,3-dimetilbutan-kiseline povezanih amidnom vezom. Ima jedno kiralno središte. U prirodi se pojavljuje samo (*R*)-enantiomer, najčešće zvan D-(+)-pantotenska kiselina i ima vitaminsko djelovanje, dok je (*S*)-oblik neaktivan.



Sustavno je ime pantotenske kiseline *R*- ili D-(+)-*N*-(2,4-dihidroksi-3,3-dimetil-1-oksobutil)- β -alanin.

Svojstva. Pantotenska kiselina ($C_9H_{17}NO_5$, $M_r=219,23$) bezbojno je viskozno, jako higroskopsko i nestabilno ulje. Dobro se otapa u vodi, etil-acetatu, dioksanu i octenoj kiselini, slabije u eteru i amid-alkoholu, a netopljiva je u benzenu i kloroformu. Razgrađuje se pod utjecajem kiseline, lužina i povišene temperature. Otopine su stabilne između pH 5 i 7. Zagrijavanjem s kiselinama i lužinama amidna se veza hidrolitički kida.

Rasprostranjenost. Pantotenska kiselina rasprostranjena je u biljnom i životinjskom svijetu te u mikroorganizmima. Pojavljuje se u slobodnom (krvna plazma) ili konjugiranom obliku (koenzim A, pantetein i 4'-fosfopantetein). Najbogatiji su izvori kvasci, gljive, mekinje žitarica, meso, posebice iznutrice, mlijeko i povrće (špinat, krumpir, kupus).

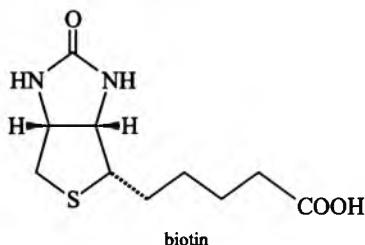
Biološko značenje. Kao sastavni dio koenzima A i 4'-fosfopanteteina, prenositelja acetilne i drugih acilnih skupina, pantotenska kiselina sudjeluje u više od 70 enzimskih reakcija (metabolizam ugljikohidrata, lipida, aminokiselina). Acetilkoenzim A sudjeluje u biosintezi masnih kiselina, prostaglandina, kolesterola i steroidnih hormona; sucinilkoenzim A preteča je porfirina (hemoglobin, citokromi), a 4'-fosfopantetein sudjeluje u sintezi peptidnih antibiotika.

Primjena. Pantotenska kiselina najčešće se upotrebljava u obliku stabilnih kalcijevih ili natrijevih soli, i to u farmaceutskoj industriji, medicini i kozmetici, kao dodatak stočnoj hrani te u obliku pantotenil-alkohola ili pantenola, pri upali dišnih putova, sluznice i oštećenja epitela. U nekim se zemljama pantetin (disulfid panteteina) i koenzim A upotrebljavaju kao lijekovi za smanjivanje koncentracije kolesterola, liječenje jetre i sl.

Industrijska proizvodnja. Pantotenska kiselina može se industrijski proizvesti kemijskom sintezom u nizu uzastopnih složenih reakcija. Nedostatak je sinteze u radu s otrovnim cijanidima te u teškoćama pri odjeljivanju komponenata. Posljednjih je godina razrađen kombinirani postupak kemijske sinteze oksopantoil-laktone pri sobnoj temperaturi, u jednom stupnju. Nakon toga se pomoću mikrobnih stanica *Rhodotorula minuta* ili *Candia parapsilosis*, koje djeluju kao katalizator, postiže stereospecifična redukcija u D-(+)-pantoil-lakton.

BIOTIN

Biotin je komponenta kompleksa B i jedna je od biološki najdjelotvornijih tvari koja se u malim količinama nalazi u svakoj živoj stanici. To je kondenzirani heterociklički sustav od dva peteročlana prstena (tetrahidroimidazolonski i tetrahidrotiofenski), supstituiran valerijanskom kiselinom.



Sustavno je ime biotina 2,3,3a,4,6,6a-heksahidro-2-okso-1*H*-tieno [3,4,-*d*]imidazol-4-pentan-kiseline.

Svojstva. D-(+)-biotin ($C_{10}H_{16}N_2O_3S$, $M_r=244,31$, talište 232-233 °C) kristalizira u obliku bezbojnih igličastih kristala. Topljiv je u vrućoj vodi, etanolu i razrijeđenim lužinama, a netopljiv u većini organskih otapala, hladnoj vodi i razrijeđenim kiselinama. Postojan je na zraku i pri povišenoj temperaturi. Dezaktiviraju ga oksidansi, ultraljubičasto zračenje, jake kiseline i baze. U vodenim je otopinama stabilan pri pH 4-9 do 100 °C. Kemijska svojstva određuje ciklička struktura i karboksilna skupina. S avidinom, glikoproteinom sirovog bjelanca, nastaje kompleks koji se ne može cijepati enzimima i kiselinama, već samo denaturacijom avidina pri temperaturi višoj od 100 °C. Molekula biotina sadrži 3 kiralna središta, a postoji i *cis-trans*-izomerija. Biološki je aktivan samo D-(+)-biotin, oblik koji se pojavljuje u prirodi.

Rasprostranjenost. Biotin je rasprostranjen u malim količinama u životinjama i biljkama, te u mikroorganizmima. Sadrže ga jetra, bubrezi, gušterača, mozak, žumance jajeta, mlijeko, meso, zeleno povrće, melasa, kikiriki, pečurke, pšenične i rižine mekinje te kvasci. Najbogatiji je izvor biotina svježe kravlje mlijeko. U većini prirodnih supstrata pojavljuje se u konjugiranom ili vezanom obliku, iz kojih se oslobađa kiselinskom hidrolizom pri povišenoj temperaturi ili enzimnom hidrolizom. Jedan od najvažnijih konjugata biotina jest *biocitin*, izoliran iz kvasca, u kojeg je karboksilna skupina biotina amidno vezana na ϵ -amino-skupinu lizina. Kida ga enzim biotinaza. Biocitin je jednake biološke aktivnosti kao biotin.

Biološko značenje. Biotin je koenzim niza enzima u reakcijama prijenosa karboksilne skupine i važan je u glukoneogenezi, sintezi masnih kiselina i metabolizmu aminokiselina. Nedostatak je biotina u čovjeka rijedak jer ga može sintetizirati crijevna bakterijska flora. Manjak biotina uzrok je dermatitisa, gubitku apetita i tjelesne težine, depigmentaciji, alopeciji, anemiji, povišenom kolesterolu u krvi i depresiji.

Primjena. Najveća je praktična primjena biotina u farmaceutskoj, prehrambenoj i industriji stočne hrane, te u kozmetici, a važan je dodatak kultivacijskom mediju pri biotehničkom dobivanju glutaminske kiseline (v. *Tehnologija, mikroba*, TE 12, str. 559) i lizina. Konjugat biotin-avidin upotrebljava se u imunologiji, dok je sam biotin činitelj rasta za mikroorganizme koji ga ne mogu sintetizirati.

Industrijska proizvodnja. Biotin se industrijski proizvodi potpunom kemijskom sintezom, iako je moguće i izdvajanje iz prirodnih izvora. Poznato je nekoliko postupaka koji vode ili do racemata biotina ili stereoselektivno do D-(+)-biotina. Posljednjih se godina uvode stereospecifični sintetski postupci s kiralnim polaznim sirovinama: cisteinom, cistinom i ugljikohidratima (D-manoza, D-glukoza i D-glukozamin). Biotin se pokušava dobiti biotehnički, pomoću mikroorganizama, jer ~1000 vrsta plijesni, bakterija i aktinomiceta akumuliraju biotin i analoge kada se u podlogu doda pimelinska kiselina.

VITAMIN C (ASKORBINSKA KISELINA)

Naziv vitamin C upotrebljava se za L-askorbinsku kiselinu i one derivate ugljikohidrata koji imaju biološki učinak kao ta kiselina.



Sustavno ime askorbinske kiseline jest γ -lakton 2,3,4,5,6-pentahidroksi-2-heksen-kiseline.

Svojstva. L-askorbinska kiselina ($C_6H_8O_6$, $M_r=176,13$, talište 192 °C uz raspadanje) bijela je i kristalična tvar bez mirisa, kisela okusa. Dobro se otapa u vodi, slabije u acetonu, metanolu i etanolu, a netopljiva je u nepolarnim otapalima. Zbog svoja dva kiralna središta ima dva optička izomera i dva racemična oblika.

Prirodni je izomer L-askorbinska kiselina i ona je biološki djelotvorna: D-askorbinska kiselina je antivitamin, a ostali su izomeri neaktivni. Kristalična L-askorbinska kiselina postojana je u suhom stanju. Na svjetlosti postupno tamni, pa se mora čuvati u dobro zatvorenoj, tamnoj ambalaži. U otopinama je stabilna pri pH 4-6, stajanjem hidrolizira do oksalne kiseline, a u kiselim otopinama do furfurala. Promjene boje i okusa voća i povrća tijekom skladištenja posljedica su razgradnje L-askorbinske kiseline do furfurala. Stabilnost L-askorbinske kiseline ovisi o kiselosti sredine, temperaturi, prisutnosti kisika ili drugih oksidansa te teških metala, koji kataliziraju njezinu razgradnju. U biljkama L-askorbinsku kiselinu štiti od oksidacije klorofil. Zbog prisutnosti dviju enolnih hidroksilnih skupina L-askorbinska kiselina reagira kao dibazična kiselina ($pK_1=4,1$, $pK_2=11,8$). S nikotinskom kiselinom i sulfanilamidima daje komplekse koji se upotrebljavaju u terapijske svrhe. S oksidansima, Fehlingovim reagensom i antibiotikom teramicinom prelazi u oksidirani oblik, 2,3-dehidroaskorbinsku kiselinu, koja također ima vitaminsko djelovanje.

Rasprostranjenost. Vitamin C široko je rasprostranjen u biljnom i životinjskom svijetu, a nema ga u čovjeka i nekih primata, u kojima ne postoji enzim L-gulono- γ -laktoksidaza, potreban za njegovu biosintezu. Najveći su izvori vitamina C šipak, crni ribiz, jagode, zelena paprika i kupus, a ima ga i u citrusima i peršinu. Nalazi se također u žlijezdama s unutrašnjim lučenjem (nadbubrežna žlijezda, hipofiza).

Biološko značenje. Vitamin C je reducens koji djeluje kao prenositelj elektrona i važan je za respiraciju i oksidativne reakcije u stani. Potreban je za održavanje i djelovanje vezivnog tkiva, hrskavice, dentina i kosti, omogućuje hidroksilaciju prolina u hidroksiprolin, sintezu kolagena i mukopolisaharida, oksidaciju tirozina i metabolizam kortikosteroida. Nadalje, vitamin C štiti adrenalin od oksidacije, olakšava resorpciju željeza (ugradba u feritin potreban u sintezi hemoglobina), povećava otpornost organizma prema infekcijama, smanjuje toksičnost mnogih otrova i lijekova, utječe na rezistenciju i permeabilnost kapilara, ubrzava zgrušavanje krvi te pozitivno djeluje na izlučivanje metalnih iona iz ljudskog organizma (olovo, živa, kadmij, stroncij). Uz vitamine A i E, pretpostavlja se da štiti od karcinoma. Nedostatak vitamina C u organizmu uzrokuje poremećaje u metabolizmu ugljikohidrata, masti i proteina, sintezi i metabolizmu hormona nadbubrežne žlijezde, a uzrokuje i skorbut, tipičnu avitaminozu C.

Primjena. Vitamin C mnogo se primjenjuje u prehrambenoj industriji za vitaminiziranje hrane, odnosno kao učinkovit antioksidans i stabilizator boje, okusa i mirisa niza nepostojanih organskih spojeva u prehrambenim sirovinama i proizvodima. Upotrebljava se i za sprečavanje i liječenje skorbuta, Müller-Barlowljeve bolesti u djece, nekih anemija, bolesti krvožilnog sustava, zalječivanje rana, zatim u kozmetici, fotografskoj industriji i metalurgiji.

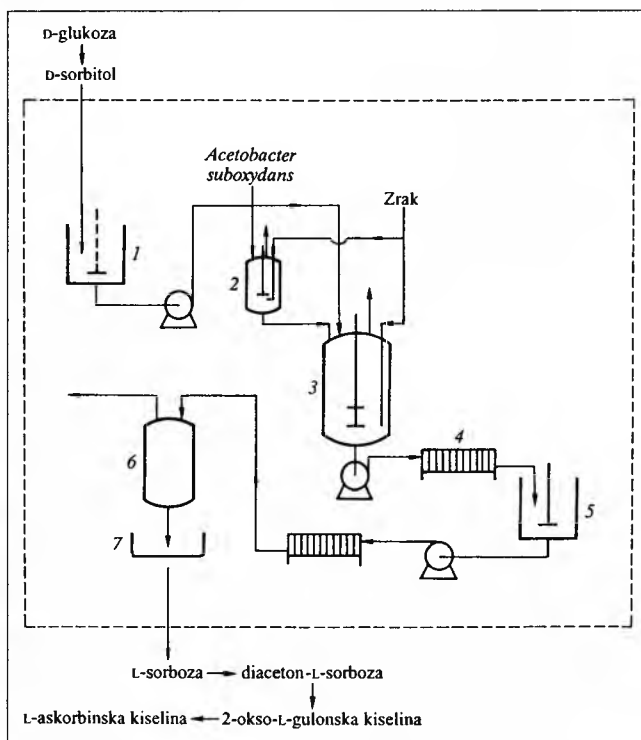
Industrijska proizvodnja. Iako su opisane mnoge metode sinteze vitamina C, moderna se industrijska proizvodnja (sl. 4 i 5) temelji na klasičnom Reichstein-Grüssnerovu postupku (sl. 6). Sinteza započinje s D-glukozom i uključuje inverziju glukoznog

lanca, tako da ugljikov atom C-1 D-glukoze postaje atom C-6 L-askorbinske kiseline. Glavni su stupnjevi sinteze: katalitičko hidrogeniranje D-glukoze u D-sorbitol, mikrobn oksidacija D-sorbitola u L-sorbozu u dubinskoj (submerznoj) kulturi pomoću *Acetobacter suboxydans*, obradba acetonom da bi se zaštitile hidroksilne skupine i dobila diaceton-L-sorboza, kemijska ili elektrolitička oksidacija diaceton-L-sorboze u 2-okso-L-gulonsku kiselinu, te na kraju hidroliza, esterifikacija i laktonizacija u L-askorbinsku kiselinu.



Sl. 5. Postrojenje za separaciju intermedijera u proizvodnji vitamina C (PLIVA, Zagreb, snimio J. Klarica)

Posljednjih se godina vitamin C u komercijalne svrhe izdvaja iz biljnih sirovina (šipak, datulje, citrusi i dr.) za one potrošače koji daju prednost vitaminima iz prirodnih izvora.



Sl. 6. Proizvodnja vitamina C (Reichstein & Grüssner). 1 spremnik za podlogu sa sorbitolom, 2 reaktor za uzgoj cjepiva, 3 bioreaktor, 4 filtar, 5 spremnik prevrele komine, 6 uparivač, 7 kristalizator



Sl. 4. Dio postrojenja za proizvodnju vitamina C (PLIVA, Zagreb, snimio J. Klarica)

PROIZVODNJA VITAMINA U SVIJETU I U HRVATSKOJ

Tržište vitamina jedno je od najpropulzivnijih svjetskih tržišta. Već prema potrebama za pojedinim vitaminima, oko 20...60% svjetske proizvodnje vitamina jesu farmaceutski proizvodi, 10...30% čine dodatci prehranbenim proizvodima, a 10...80% dodatci stočnoj hrani (krmivima). Današnja godišnja proizvodnja vitamina u svijetu procjenjuje se na ~100 000 t. Od toga oko 40% otpada na biotehnološku proizvodnju (vitamini B₂ i B₁₂ potpuno, a vitamini C i E te provitamin ergosterol djelomično). Među najvažnijim su svjetskim proizvođačima Hoffmann-Laroche (Švicarska), BASF (Njemačka), Takeda (Japan), Sumitomo (Japan), Riken Vitamin (Japan) i Merck (SAD).

U Hrvatskoj vitamine proizvodi samo tvornica PLIVA iz Zagreba, koja pripada među najveće proizvođače vitamina C i vitamina B₆ u svijetu.

Proizvodnja vitamina C započela je u tvornici PLIVA u Zagrebu 1953. u poluindustrijskim količinama od nekoliko desetaka kilograma. Već 1956. proizvodilo se nekoliko tona, a godišnji kapacitet novoizgrađenog postrojenja u 1961. iznosio je 100 t. Proširivanjem postrojenja i poboljšavanjem proizvodnog postupka dostignut je proizvodni kapacitet s više od 1300 t godišnje. Glavnina vitamina C prodaje se na zapadnoeuropskom tržištu i u SAD jer zadovoljava vrhunskim zahtjevima kvalitete.

Industrijska proizvodnja vitamina B₆ započela je u novootvorenom pogonu tvornice PLIVA u Zagrebu 1959. godine. Početni kapacitet proizvodnje dosizao je tek 300 kg godišnje. Tijekom proteklih godina postupak je znatno poboljšana pa je nakon nekoliko rekonstrukcija proizvodnog postrojenja godišnji kapacitet proizvodnje povećan na ~70 t. Vitamin B₆ također udovoljava najstrožim svjetskim propisima o kvaliteti, pa se veći dio proizvodnje izvozi na zapadnoeuropsko i američko tržište.

LIT.: P. Gyorgy, W. N. Pearson, The Vitamins, Vol. 6–7. Academic Press, New York 1967. – W. H. Sebrell, Jr., R. S. Harris, The Vitamins, Vol. 1–5. Academic Press, New York 1967–1972. – O. Isler, G. Brubacher, Vitamine I, Fettlösliche Vitamine. Thieme, Stuttgart 1982. – W. Friedrich, Vitamins. Walter de Gruyter, Berlin–New York 1988. – E. J. Vandamme, Biotechnology of Vitamins, Pigments and Growth Factors. Elsevier Applied Science LTD., London–New York 1989. – Z. Kniwald, Vitamini i hormoni: Proizvodnja i primjena. Hrvatska sveučilišna naklada, Zagreb 1992.

J. Vorkapić-Furac

VJEROJATNOST, matematički pojam kojim se kvantitativno (brojčano) opisuje slučajnost pojavljivanja uočenog događaja.

Teorija vjerojatnosti kao znanstvena disciplina objašnjava tzv. slučajne pojave. Povijesno gledajući, slučajne su pojave najprije uočene i ozbiljnije analizirane u igrama na sreću (P. Fermat, B. Pascal, XVII. st.), kao što su npr. različite igre s kartama, igraćim kockama i sl. No, ubrzo se uvidjelo da se slučajnost pojavljuje i u drugim ljudskim djelatnostima, pa i u mnogim prirodnim pojavama.

Nakon velikih otkrića u prirodnim znanostima u XVII. st. mnogi znanstvenici nisu uopće priznavali stvarno postojanje slučajnih pojava, već su smatrali da se, u načelu, svaka pojava može objasniti uzročnom vezom između početnih i konačnih stanja. Promatranje neke prirodne pojave kao slučajne objašnjavalo se samo nedovoljnim poznavanjem važnih činjenica o veza između sadašnjeg i budućeg stanja te pojave. Očekivalo se da će znanost omogućiti spoznavanje tih veza, tako da je promatranje neke pojave kao slučajne relativan pojam, koji je uvjetovan stupnjem razvoja znanosti.

Za razliku od determinističkog stajališta, probabilističko stajalište priznaje stvarno postojanje pojava i procesa koji se podvrgavaju statističkim zakonitostima. To je stajalište omogućilo i poticalo razvoj matematičke teorije, koja će u najopćenitijem obliku izraziti zakone slučajnosti.

Nakon P. Fermata (1601–1665), B. Pascala (1623–1662) i C. Huygensa (1629–1695), koji su prvi počeli matematički obrađivati problem slučajnosti, pa se stoga i smatraju osnivačima teorije vjerojatnosti, razvoju teorije vjerojatnosti uvelike je pridonio J. Bernoulli (1654–1705), koji je napisao knjigu *Umijeće pogadanja*, lat. *Ars conjectandi*, gdje je formulirao i dokazao jedan od prvih graničnih teorema, tzv. *Bernoullijev zakon velikih brojeva*. Zatim slijede radovi A. De Moivre (1667–1754), P. S. Laplacea (1749–1827), K. F. Gaussa (1777–1855) i S. D. Poissona (1781–1840), kojima se počinje izgrađivati teorija vjerojatnosti kao posebna znanstvena disciplina. Njezinu širenju i produbljivanju znatno pridonose i znanstvenici tzv. *ruske škole teorije vjerojatnosti*: P. L. Čebišev (1821–1894), A. A. Markov (1856–1922) i A. M. Ljapunov (1857–1918), te franc. matematičar E. Borel (1871–1952), koji je dokazao tzv. *jaki zakon velikih brojeva*.

Suvremeni razvoj teorije vjerojatnosti počinje s prvim pokušajima njezina aksiomatiziranja (S. N. Bernstein (1880–1968), R. Mises (1883–1953) i E. Borel). Konačno je A. N. Kolmogorov (1903–1987) dao danas općeprihvaćenu aksiomatičku teoriju vjerojatnosti (1933), koja omogućuje njezinu izgradnju kao apstraktne matematičke discipline, tijesno povezanu s drugim granama matematike. Kolmogorovljeva aksiomatika dopušta da se teoriji vjerojatnosti, kao i svakoj drugoj aksiomatiziranoj teoriji, daju različite interpretacije. Ta je aksiomatika nastala apstrahiranjem pojma relativne frekvencije slučajnog događaja, tako da se i svaka izjava teorije vjerojatnosti može interpretirati u terminima relativne frekvencije, što omogućuje da se iz apstraktnih shema prijeđe na stvarne pojave. Nagli suvremeni razvoj znanosti nije mimoišao i teoriju vjerojatnosti. Pojavili su se specijalizirani časopisi, publicirana je goleme količina radova, napisano je mnogo knjiga, izvršena je podjela na određena specijalna područja u okviru same teorije vjerojatnosti, a razvile su se i mnoge znanstvene discipline u kojima se pri razmatranju glavnih problema pretežno primjenjuje teorija vjerojatnosti (*matematička statistika, teorija informacije, teorija pouzdanosti, teorija repova* i sl.).

DOGAĐAJ I VJEROJATNOST DOGAĐAJA

U suvremenom se pristupu matematizaciji pojma slučajnosti najprije morao razjasniti pojam *događaja* i *vjerojatnosti događaja*. U početku razvoja teorije vjerojatnosti nastojalo se odgovoriti na pitanja o vjerojatnosti konkretnog događaja kao broja koji kvantitativno izražava mogućnost nastupanja uočenog događaja preko određenih definicija vjerojatnosti događaja (klasična, geometrijska ili statistička definicija vjerojatnosti). Međutim, ni jedna od tih definicija nije omogućila izgradnju konzistentne matematičke teorije koja bi poslužila kao model za sve one stvarne situacije za koje se intuitivno očekivalo da budu obuhvaćene jednom takvom teorijom. Rješenje se problema pojavilo u onom trenutku kada je napuštena ideja da se u okviru teorije vjerojatnosti mogu dobiti odgovori na pitanja kolika je vjerojatnost pojedinih događaja, a spoznalo se da treba istaknuti samo bitna svojstva pojma događaja i pojma vjerojatnosti kao matematičkih pojmova koji se na određeni način dovode u vezu s drugim matematičkim pojmovima (skup, broj, funkcija i sl.). Pri tome se na događaj više ne gleda izolirano, već se on razmatra kao element u skupu svih događaja koji se razmatraju u uočenju slučajnoj pojavi. Taj skup ima određenu strukturu, što omogućuje da se s događajima operira po utvrđenim pravilima i da se dobiju odgovarajuće formule kojima se izražavaju veze između događaja i vjerojatnosti događaja.

Događaji kao skupovi. Temeljna je pretpostavka pri matematičkom razmatranju slučajnih pojava da se može, pri svakom stvarnom eksperimentu ili opažanju neke stvarne pojave, uočiti i definirati određeni neprazni skup Ω svih mogućih ishoda ili rezultata promatrane pojave. Skup Ω obično se naziva *skup svih mogućih ishoda* ili *skup elementarnih događaja* promatrane slučajne pojave E . Zapis $\omega \in \Omega$ označuje da je ω *ishod* uočene slučajne pojave E .

Bacanje igraće kocke tipičan je primjer slučajne pojave u kojemu se uzima da je $\Omega = \{1, 2, 3, 4, 5, 6\}$, tj. brojevi 1, 2, 3, 4, 5 i 6 mogući su ishodi pri bacanju igraće kocke.

Podskup A od Ω ($A \subseteq \Omega$), tj. određeni skup ishoda, naziva se *događaj* u slučajnoj pojavi E . Kaže se da je *nastupio događaj* A ako je u pojavi E ostvareno $\omega \in A$.

Tako je npr. pojava parnog broja određeni događaj pri bacanju igraće kocke, koji se opisuje skupom $A = \{2, 4, 6\} \subseteq \Omega$. Događaj A ostvaruje se jednim od ishoda 2 ili 4 ili 6.

Međusobni odnosi događaja. Događaji A i B su *jednaki* ako se sastoji od istih ishoda, tj. ako su skupovi A i B ($A \subseteq \Omega$, $B \subseteq \Omega$) jednaki. Piše se $A = B$.

Prazan skup \emptyset predstavlja *nemoguć događaj*, a skup Ω *siguran događaj*.

Skup A^c (komplement skupa $A \subseteq \Omega$ u odnosu na Ω) naziva se *protivan događaj* od A . Događaj A^c je nastupio ako nije nastupio događaj A , tj. ako je u E ostvaren ishod koji ne pripada skupu A .