

Vitaminok



Vitaminok

az Orvosi Laboratóriumi
és Képző Diagnosztikai Analitikus
alapszak hallgatói részére

KELEMEN JÁNOS



PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
UNIVERSITY OF PÉCS



SZÉCHENYI TERV



MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT. • BUDAPEST, 2014

A kiadvány a következő program keretében jelent meg:
TÁMOP-4.1.2.A/1-11/1-2011-0106

© Kelemen János

Lektor: Didó Gábor

ISBN 978-963-226-451-6

Felelős szerkesztő: Valovics Andrea
Borítóterv: Bede Tamásné
Az ábrákat rajzolta: Olgyay Gézáné
Műszaki szerkesztő: Dóczi Imre
Azonossági szám: 3695

Tartalom

| | |
|--|-----|
| 1. Történeti áttekintés | 5 |
| A vitaminok felfedezése | 11 |
| 2. A vitaminok jellemzése | 27 |
| A vitaminok definíciója | 27 |
| A vitaminok elnevezése | 30 |
| A vitaminok csoportosítása | 32 |
| A vitaminok felszívódása és kiválasztódása | 33 |
| A vitaminok összetétele, fizikai és kémiai tulajdonságai | 34 |
| A vitaminok szállítódása a szervezetben | 35 |
| A vitaminszükségletet befolyásoló tényezők | 35 |
| A vitaminhiány kialakulásának lehetséges okai | 36 |
| Az ember vitaminszükséglete | 40 |
| A vitaminok nemzetközi egységei | 43 |
| 3. A-vitamin | 45 |
| 4. B₁-vitamin | 63 |
| 5. B₁₂-vitamin | 89 |
| 6. C-vitamin | 99 |
| 7. D-vitamin | 109 |
| 8. E-vitamin | 119 |
| 9. K-vitamin | 133 |

1. Történeti áttekintés

A vitaminokról manapság mindenki hallott, és a hétköznapi ember is nagyjából tisztában van vele, hogy mit jelent ez a fogalom: a **vitamin** a szervezet számára fontos anyag, aminek hiánya betegségekhez vezethet.

Mi magyarok különösen tájékozottnak érezzük magunkat, hiszen számunkra a vitamin kifejezés elválaszthatatlanul összeforrt SZENT-GYÖRGYI Albert nevével és a C-vitaminnal, ehhez kapcsolódóan a magyar paprikával és a savanyú káposztával.

Azt már kevesebben tudják, hogy a vitaminok jelentőségével „csak” kb. 100 éve van tisztában a tudomány, mert a vitaminok felfedezése, előfordulásuk, szerkezetük, sajátságaik és fiziológiás hatásuk vizsgálata igazán csak a 20. század elején kezdődött.

Pedig a vitaminok hiánya által a szervezetben kialakult betegségeket és tüneteket már régóta ismerte az emberiség, sőt a tapasztalatok és megfigyelések alapján néme-lyiket gyógyítani is képesek voltak anélkül, hogy azok kialakulásának okaival tisztában lettek volna.

A vitaminhiányok okozta bizonyos megbetegedések gyakran olyan sok embernél fordultak elő bizonyos néprétegek körében, hogy járványnak tekintették, és úgy is kezelték.

Az **A-vitamin** hiánybeteg-ségeként kialakuló **farkasvakság** (*hemeralopia*) gyógyítá-sáról a kb. i.e. 1500–1600-ból származó, írásos orvosi emlék, a George EBERS-ről el-nevezett EBERS-papirusz is említést tesz: Egyiptomban a farkasvakságot nílusi halak májával gyógyították.

Ugyanebben az időben Kínában is májat és mézet alkalmaztak a betegségre.

A HIPPOKRATESZ tanait és műveit összefoglaló, az i.e. 3–4. századból származó *Corpus Hippocraticum* mézbe mártott marhamájat javasol a farkasvakság gyógyítá-sára.

Számos további ókori orvos (a görög DIOSKURIDES, a római GALENUS, AETIUS, CELSUS vagy az arab Ali ben ISA, lásd még A-vitamin) kecskebak és kos máját ajánl-ja a farkasvakság ellen: a májat meg kell főzni, miközben a főzet gőzeit a szembe kell dörzsölni, aztán a főtt májat elfogyasztani.

Máj- és tejkivonatok vizsgálatával kezdődtek a farkasvakság ellen ható A-vitamin-hoz kapcsolódó kutatások is a 20. sz. elején, bizonyítva a tapasztalati tények erősségét.

A leírások alapján a **C-vitamin** hiánya által kiváltott **skorbutot** is ismerték már az ókor orvosai: HIPPOKRATESZ, ARETÄUS, PLINIUS és mások. Az ízületi és izomfájdalmakkal, bőr- és fogínyvérzésekkel, fogínysorvadással, végtagbevérzésekkel, fekélyekkel, gyomorpanaszokkal, gyengeséggel és kimerültséggel járó skorbut Július CAESAR légioiban is súlyos veszteségeket okozott.

A vikingek is „találkoztak vele” hosszú tengeri útjaikon, sőt a *skorbut* szó is valószínűleg viking eredetű: a skorbutban szenvedő normann hajósok a testükön jelentkező fekélyeket *bjur*-nak nevezték, melyekből, ha kifakadtak, a zsíros tejhez hasonló, sűrű *skyr* váladék ömlött ki ebből alakult ki a betegséget jelölő *skyrbjur*, mely az észak-német tengerpartokon, az Elba torkolatvidékén a keményebb hangzású, német *Schorbock* kifejezésre módosult, ami aztán *skorbut*ként terjedt el.

A skorbut különösen a középkorban és az újkorban szedte áldozatait, amikor a városokban télen nem jutott elég zöldséghez és gyümölcshez a lakosság, vagy a hónapokig tartó tengeri utazások alatt hiányoztak az étrendből a friss, zöld növények.

Vasco de GAMA, KOLUMBUSZ, MAGELLAN és James COOK a felfedezőútjaikon főként a skorbut miatt veszítették el tengerészeik nagy részét. A skorbutot ráadásul ragályos betegségnek tartották, és „tengeri pestis”-ként is emlegették.

Tapasztalataik alapján a tengerészek használtak először tudatosan friss, zöld növényeket, gyümölcsöket, zöldségeket vagy ezek kivonatait a skorbut ellen. Ilyen volt pl. hagyma, melynek fogyasztása megakadályozta a hajókon a skorbut kialakulását.

1536-ban a francia Jacques CARTIER a kanadai Szent Lőrinc folyón hajózva a quebeci indiánoktól tanult fenyőtűleveles főzettel gyógyította skorbutos tengerészeit.

1601-ben az angol Sir James LANCASTER admirális elrendelte, hogy az Indiába hajózó angol kereskedelmi flotta hajóin a tengerészek naponta 3 kanál citromlevet kapjanak a skorbut ellen. Ezt a gyakorlatot később a holland hajók is átvették a 17. században.

1737-ban Johann KRAMER osztrák katoniorvos a háborús hadjáratok alatt jelentkező skorbut ellen leveles zöldséget és bizonyos gyümölcsfajtákat, főként citromot és narancsot vagy ezek levét javasolja mint megbízható gyógyszert. Ajánlja továbbá a savanyú káposztát is, „melynek fogyasztása megelőzi a bajt”.

A holland J. F. BACHSTROM szerint is „táplálék tekintetében a friss zöldség és gyümölcs hiánya kétségtelenül a skorbut egyetlen oka”.

1747-ben a skót James LIND, a 'Salisbury' vitorlás hajóorvosa skorbutos tengerészekből két csoportot kialakítva egyértelműen bebizonyította, hogy a citromlevet rendszeresen kapott matrózok között egynél sem alakult ki skorbut, míg a szokásos ételt fogyasztók közül néhány hét alatt sokan megbetegedtek. Amikor azonban ezek is kaptak citromlevet, meggyógyultak.

1768-ban James COOK angol hajóskapitány Tahitiba vezető útja során 'Endeavour' nevű hajóján savanyú káposzta etetésével eredményesen védte meg tengeréseit a skorbut ellen.

Amikor pedig J. COOK 1772-ben Föld körüli hajóútra indult, a hordós savanyú káposzta mellett friss citrom, narancs, répa, továbbá árpamaláta rendszeres fogyasztását is biztosította a legénység számára. Amikor 3 év múlva úgy tért haza, hogy hajóin nem pusztított a skorbut, hősként ünnepelték, mert tettével biztosította az angol hajók számára, hogy a Föld bármely pontjára biztonsággal eljuttathassanak utazókat és katonákat.

(Érdekes, hogy COOK maga nem is hitt igazán a narancs és citrom 'erejében', sokkal fontosabbnak ítélte a friss víz szerepét és a tisztaság jelentőségét.)

Miután Európában a 18–19. században egyre inkább elterjedt az Amerikából származó burgonya, ennek és a vele gyakran együtt fogyasztott hagymának C-vitamin tartalma elegendő volt a skorbut kivédéséhez, így a szárazföldön a skorbut nem igazán jelentkezett még a szegényebb néprétegek körében sem.

Ugyanakkor például Napóleon egyiptomi hadjáratának kudarcát a francia sereg sok skorbutos esetével próbálták magyarázni.

Az 1860-as években zajló észak-amerikai polgárháborúban is több tízezer katonánál jegyezték fel skorbutos megbetegedést.

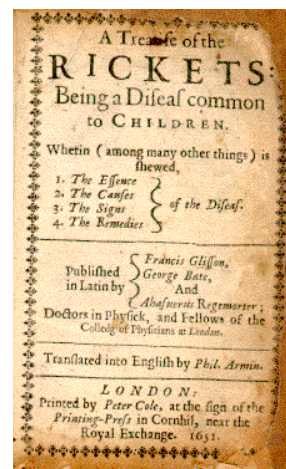
1840-ben G. BUDD orvos azt feltételezte, hogy bizonyos élelmiszerek skorbutellenes hatását egy még ismeretlen komponens okozza, melyet majd rövidesen felfedeznek.

U. V. PASCHUTIN orosz kutató szerint a skorbut a táplálékban jelentkező valamifajta hiány következménye.

A D-vitamin hiányaként jelentkező **angolkór** (*rachitis*) tüneteinek első összefoglalója 1651-ből az angol FRANCIS GLISSON (1597–1677) nevű orvostól származik, és az orvosi elnevezést is ő alkotta: *rachitis* (görög) = hátgerinc.

GLISSON a „*Treatise of the Rickets: Being a Disease Common to Children*” című, Londonban kiadott könyvében részletes leírást ad a főként gyerekeket sújtó angolkórról, természetesen nem ismerve még annak táplálkozási hiányosságokra visszavezethető okait (1.1. ábra).

1.1. ábra. GLISSON a „*Treatise of the Rickets: Being a Disease Common to Children*” című, Londonban kiadott könyvének borítója (1651)



GLISSON arról is ír ugyanitt, hogy a gyerekeknél gyakran fellép a *skorbut* is (lásd alább), és az angolkór ennek kísérőjeként is gyakran előfordul, de a két betegséget világosan elválasztja egymástól.

Az angolkór – ahogy a neve is mutatja – leginkább a 18–19. századi az **angliai nagyvárosokban** mutatkozott a munkásnegyedek füstös, napfény nélküli környezetében élő, rosszul táplált, nyomorgó, szegény és nincstelen tömegek gyerekeinél. A betegség jellemző tünetei a csontképződési rendellenességből eredő deformitások; a csontok elvesztik szilárdságukat, emiatt hajlékonyá válnak, a gerinc elferdül, a mellkas deformálódik („tyúkmell”), a csont és a porc érintkezésénél (borda-gerinc, boka, csukló) nagymértékű megvastagodás, duzzanat, „karikaláb”, X-láb látható, gyakoriak a csonttörések, csontfájdalmak, izomgyengeség. Csecsemőknél jellemző tünet továbbá a nagy, szögletes fej és a puha, benyomható koponyacsontok. Kisgyerekeknél rossz a fogak minősége, nem megfelelő a fogzománc, a fogváltás elhúzódó, kiszámíthatatlan idejű. Mindezek mellé növekedési rendellenességek is társulnak.

Már PLATON is megemlítette, hogy a kisgyerekek csontjai elgörbülnek fizikai terhelés esetén.

A német WIRCHOV a 19. sz. közepén egyes csontleletek alapján úgy vélte, hogy a neandervölgyi ősembernél is megjelent a *rachitis*.

1807-ben az angol BARDSLEY **halmájolajjal** sikeresen gyógyított angolkóros betegeket.

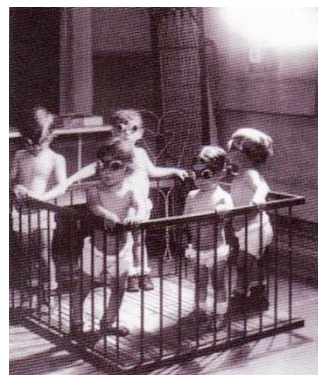
TROUSSEAN feltételezte először 1882-ben az angolkór **táplálkozási hiánybetegség** jellegét, és kezelésére halzsírt ajánlott.

Ezt erősítette meg 1906-ban az angol Frederick HOPKINS, aki állatkísérletek alapján vonta le azt a következtetést, hogy bizonyos táplálékokban olyan anyag található, ami megakadályozza az angolkór kialakulását.

1911-ben R. MÜLLER New York-i orvos sikeresen gyógyít szegény sorsú, alultáplált, angolkóros kisgyereket tej, vaj, tojássárgája és **csukamájolaj** adagolásával.

Az 1910-es évek végén angol és német kutatók állatkísérletek alapján rájöttek, hogy a **napfény gyógyítja az angolkórt**. Azt is megállapították, hogy a hatásért az ibolyántúli (UV) sugárzás a felelős.

Berlinben a német Kurt HULDSCHINSKY – miután az I. világháborút követő inszignés, élelmiszerhiányos időkben a gyermekkórházában fekvő betegek számára nem sikerült hozzájutnia csukamájolajhoz – 1919-ben szintén megpróbálkozott az ultraibolya fény alkalmazásával, és segítségével sikeresen gyógyított meg angolkóros kisgyerekeket. Ennek hatására Bécsben és Londonban is „napfényklinikák” alakultak, ahol UV-lámpák alatt ’napoztatták’ a betegeket, akiknél 1–2 hét alatt látványosan javultak az angolkór tünetei (1.2. ábra).



1.2. ábra. Kisgyerekek az UV-lámpák alatt

A napfény „éltető erejét” és az UV-sugárzás jótékony hatását sokáig nem tudták megmagyarázni, hiszen a betegségek gyógyítására addig általában valamilyen szert, azaz kémiai anyagot, orvosságot alkalmaztak.

Az 1922-ben aztán a McCOLLUM által halmájolajból előállított D-vitaminnal már gyógyszeresen is sikeresen kezelhetővé vált az angolkór.

1924-ben HESS és csoportja pedig azt is megállapította, hogy az *antirachitis*-faktor a bőrben is képződik napfény hatására, bizonyítva ezzel, hogy az UV-sugárzás miért hatékony az angolkór ellen. (A D-vitamint sokáig ’a Nap vitaminja’-ként emlegették.)

A **B3-vitamin** hiánya okozta **pellagrát** már valószínűleg a babilóniaiak és a sumérok is ismerték.

Első részletes leírását 1735-ben egy spanyol orvos, Caspar CASAL adta közre, aki Spanyolország Asturia tartományában tanulmányozta az ottani lakosság által ’*mal de rosa*’ néven ismert betegséget: a bőr érdes, kiszáradt, hámlik, a száj, a nyelv, a nyálkahártya berepedezett, bőrgyulladások vannak a test egészén, a bőr egyes területei barnára színeződnek, emésztési zavarok, hasmenés, hányás jelentkezik. Ezeket a szindrómákat erősítette meg 1762-ben Juan SEVILLANO is, akinek részletező patológiai leírása alapján a betegséget ’*asuturiai lepra*’-ként is emlegették.

A betegség Észak-Itáliában is pusztított. A bőr jellegzetes tünetei alapján Francesco FRAPOLLI milánói orvos *pelle agra*-nak (= érdes bőr (olasz)) nevezte el a kórt; ebből alakult ki aztán a ma is használt pellagra kifejezés.

A későbbiekben felderítették, hogy a pellagra elsősorban a száraz időszakban, nyáron jelentkezik, és jellemzően a szegények közül szedi áldozatait azokon a területeken, ahol a lakosság főleg kukoricával táplálkozik: Spanyolország félsivatagos területein,

Dél-Franciaországban, Romániában, Mexikóban, az USA déli államaiban és egyes afrikai országokban. A 20. század elején Magyarországon is előfordult.

A városokban élő emberek azonban csak nagyon ritkán betegedtek meg, a betegség szinte kizárólag a vidéken élőket sújtotta. A halálozási arány a megbetegedettek 10%-át is meghaladta.

Sokáig a kukoricában előforduló ismeretlen méreganyagnak tulajdonították a betegség okát, majd fertőző betegségnak hitték, melyet a kukorica terjeszt a rajta élősködő gombák vagy rovarok révén.

Amikor az 1900–1910-es években az USA déli államaiban több millió ember betegedett meg pellagránban, egy kongresszusi határozat alapján a washingtoni Állami Egészségügyi Hivatal 1915-ben Louisianába küldte a magyar származású Joseph GOLDBERGER (1874–1929) bakteriológust a pellagra kórokozójának kutatására. GOLDBERGER árvaházi pellagrás gyerekek étrendjét vizsgálva kezdte gyanítani, hogy a főleg kukorica alapú étrend lehet a baj okozója, mert ha a gyerekek tejet, felvágottat vagy zöldséget is kaptak étkezéskor, a pellagra tünetei előbb enyhültek, majd eltűntek. Később GOLDBERGER börtönbeli rabokon – akik önként vállalták a monodiétás kukoricaétrendet – váltott ki pellagrát, majd miután normál étrendre tértek át, hamar meggyógyultak. Annak bizonyítására, hogy a pellagra nem járvány és nem fertőz, GOLDBERGER más orvosok és ápolók szeme előtt evett a betegek hámló bőréből, ivott a mosdótálukból, sőt vérüket is magába injekciózta, de nem betegedett meg. Eredményeit azonban igencsak kétkedve fogadták a hatóságok, és bizonyítékai ellenére a pellagrát továbbra is a fertőző betegségek között tartották számon, jóllehet 1926-ban GOLDBERGER azt is kétséget kizáróan bebizonyította, hogy a kiegyensúlyozott étrend vagy kis mennyiségű sörélesztő megakadályozza a pellagra kialakulását.

Csak az 1930-as években sikerült bebizonyítani, hogy a pellagra hiánybetegség, melyet az egyoldalú táplálkozás vált ki; nevezetesen a *niacin* nevű vegyület hiánya okozza, amit a kukoricalisztet fogyasztók számára az is súlyosbít, hogy a kukoricából hiányzik az a *triptofán* nevű aminosav, melyből a szervezet rossz hatásfokkal ugyan, de képes szintetizálni a *niacint*.

Pellagrát sajnos manapság is diagnosztizálnak a rosszul táplált lakosságú országokban.

A **B₁-vitamin** hiányában fellépő *beriberi* (= *részeg járás*, *merev járás*) tüneteit már az i.e. 2697-ből származó régi kínai feljegyzések is említik, de leírásai előfordulnak a középkori európai és japán feljegyzésekben is: izomgyengeség, a végtagok merevsége, járásképtelenség, a végtagokon és a testen kialakuló ödémák, láz, ideggyulladás,

szellemi tunyaság, bénulások, melyek igen gyakran halálos kimenetűek voltak. A *beriberi* kifejezés szingaléz eredetű, ahol jelentése „*végzetes elgyengülés*”.

A *beriberi* első klinikai leírása két holland orvostól származik; elsőként BONTIUS írja le 1642-ben a "*De medicina Indorum*" c. művében, és Nicolaas TULP is részletezi 1652-ben. TULP a Holland Kelet-Indiából Hollandiába visszatérő embereken tapasztalta ugyanazokat a 'sántasági' tüneteket, mint az ázsiai gyarmatok bennszülötteinél vagy az indiaiaknál.

Mivel a lakosság nagy tömegeit érintették elsősorban Délkelet-Ázsiában, Indiában, Burmában, Hongkongban és Kelet-Afrikában, járványnak tekintették. Csak a 19. század végén derült ki, hogy táplálkozási hiánybetegségről van szó, mely a szervezet alapenergia-ellátását biztosító szénhidrátlebontást érinti. Oka az elégtelen táplálkozás, elsősorban a teljes kiőrlésű gabonafélék és a rizs, illetve ezek héjának (korpa), valamint a húsok, belsejégek, tej, tojás és az olajos magvak (dió, mogyoró, tökmag) részleges vagy teljes hiánya az étrendből (1.3. ábra).

Beriberi még ma is előfordul a világ szegényebb régióiban.



1.3. ábra. Beriberiben szenvedő beteg a 20. sz. elején, Délkelet-Ázsiában

A vitaminok felfedezése

A **vitaminok felfedezőjének** Christiaan EIJKMANN (1858–1930) holland katonavost tartják, aki Hollandia indonéziai gyarmatain (Jáva, Szumátra) a *beriberi* kialakulását kutatva jött rá arra, hogy az állati és emberi szervezet működéséhez az alapvető tápanyagokon (fehérje, zsír, szénhidrát) kívül további anyagokra is szükség van, melyek bizonyos természetes táplálékokban megtalálhatók. Ehhez kapcsolódóan pedig az is kiderült – szemben az orvostudomány által akkoriban általánosan elfogadott nézettel, miszerint a betegségek okozói méreganyagok vagy mikrobák (baktériumok) –, hogy valaminek a hiánya is okozhat megbetegedést.

Az angol James LIND (1714–1796) már az 1750-es években a táplálkozás alapvető anyagainak tartotta a fehérjéket, zsiradékokat és cukrokat.

Justus LIEBIG (1803–1873) német kémikus a mezőgazdasági kémia és az élelmiszer-kémia megalapítója Alexander HUMBOLT (1769–1859) nyomdokain haladva az 1840-es években dolgozta ki a légzés, a táplálkozás és az anyagcsere közti kapcsolat elméletét. A táplálkozásra vonatkozóan kimondta: *„ahhoz, hogy egy állat élhessen, vérének fő alkotóit készen, már előállítva kell élelmében megkapnia, mert maga nem képes azokat felépíteni”*. Legfontosabb és nélkülözhetetlen tápláléknak a húst tartotta fehérjetartalma miatt, *„amely leggazdagabban tartalmazza az élethez szükséges tápanyagokat”*. Sikerült húsból olyan konzerválható kivonatot is készítenie, *„ami tartósan megőrzi tápértékének javát”*, s ezáltal alkalmas az éhezők táplálására és a betegségek gyógyítására. Másrészt LIEBIG úgy gondolta, hogy a szervezet hőtermeléséhez nitrogénmentes anyagokra is szükség van, a zsírképzéshez pedig olyan anyagok kellenek a szervezetnek, amelyek nem zsiradék. Növényi és állati kísérletek sokaságából állapította meg, hogy az állati szervezet építőkövei a fehérjék, zsiradékok és szénhidrátok: ez az ún. **LIEBIG-triász**; LIEBIG és mások (Carl von VOIT) szerint is ilyen anyagokat, továbbá sókat és vizet kell tartalmaznia a tápláléknak a szervezet normális fiziológias működéséhez. Számításai szerint egy felnőtt ember számára napi 70-100 g fehérje – aminek kb. 1/3 része állati fehérje legyen –, 80-100 g zsír és kb. 500 g szénhidrát (cukor) szükséges; a zsír egy részét szénhidrát is helyettesítheti, mivel rájöttek, hogy a szervezet képes cukrokból zsírt előállítani. Ekkor már az ismert, hogy télen a zsír-szükséglet nagyobb, ill. a test fizikai igénybevétele növeli a tápanyagszükségletet.

Max RUBNER az egyes tápanyagok energiaértékét ('kalóriaértékét') is kiszámította.

LIEBIG komoly erőfeszítéseket tett annak érdekében is, hogy a korabeli orvostudomány vegye figyelembe a kémia eredményeit, használja ki a kémiai analízisekben rejlő lehetőségeket, és alkalmazzon kémiai módszereket a diagnózis felállításában és a terápiában.

A LIEBIG-féle diéta helyességét először 1881-ben az orosz Nyikolaj LUNIN vonta kétségbe, aki Bázelen Gustav von BUNGE (1844–1920) laboratóriumában egereken kísérletezve megfigyelte, hogy a kizárólag tisztított fehérjéből, zsírból, cukorból, sókból és vízből mesterségesen összeállított táplálékkeveréken tartott egerek fejlődése megáll, állapotuk romlik, és 16–36 napon belül elpusztulnak. Ugyanakkor friss tej adagolása segít a beteg állatokon, életben maradnak és ismét növekedésnek indulnak. Ebből arra következtetett, hogy *„a természetes élelmiszerek, mint például a tej, a fő összetevők mellett kis mennyiségben olyan ismeretlen anyagokat is tartalmaznak, melyek nélkülözhetetlenek az élethez”*.

Hasonló eredményre jutottak a BUNGE-iskolához tartozó más kutatók is: C. A. SOCIN (1891), W. S. HALL (1896), W. Falta (1906). Közülük különösen SOCIN volt meggyőződve arról, hogy *„a tojássárgájában és a tejben ismeretlen anyagok vannak jelen”*,

melyek „*felfedezése a jövő elsődleges feladata*”. Von BUNGE és LUNIN arra gondolt, hogy az ismeretlen anyagok foszfor- és vas-vegyületek lehetnek.

Jóllehet ezeknek a kísérleteknek az eredményeit többen is megerősítik (COPPOLA, 1890; HÄUSERMANN, 1897), LUNIN és SOCIN következtetését azonban a legtöbb kortársa elutasította, mivel nem tudták reprodukálni a kísérletét, és így nem tudták igazolni a LIEBIG-triásznak megfelelő összetételű táplálék elégtelenségét. LUNIN kísérleteit például több kutató úgy próbálta reprodukálni, hogy cukor-komponensként nem az akkor még kevésbé elterjedt kristálycukrot (szacharóz) használta, hanem a tejből kivont tejcukrot (laktóz), ami valószínűleg tartalmazhatott nyomnyi mennyiségben vitaminokat és egyéb anyagokat, biztosítva ezzel a kísérleti állatok számára a vitaminszükséglet egy részét.

1905-ben Utrechtben a holland Cornelius PEKELHAARING viszont LUNIN kísérleteit megismételve ugyanarra az eredményre jut: a LIEBIG-féle tápanyagaránynak megfelelő összetételű, ásványi sókkal is kiegészített étrenden tartott egerek 4–5 hét alatt elpusztulnak. Ebből pedig az következik, hogy csak a LIEBIG-triász komponenseit tartalmazó ételek hosszabb időn át nem elegendőek az életben maradáshoz.

A 19. század közepétől az orvostudomány újabb irányzata a betegségek okát a nagy tekintélyű német patológus, Robert VIRCHOW (1821–1902) által megfogalmazott 'sejtkórtani' elmélet szerint a testi sejtek működésének rendellenességeiben látta: „a betegség nem idegen dolog, mely a szervezetet kívülről támadja meg, hanem a normális életfolyamatok nagyobb mértékű változása”. Úgy tartották, hogy ezeket a változásokat leginkább és legkönnyebben a szervezetbe kerülő mérgeanyagok válthatják ki.

Az 1860–1870-es évektől kezdve – elsősorban a francia Luis PASTEUR (1822–1895) és a német Robert KOCH (1843–1910) munkássága nyomán, a fertőző betegségek (tuberkulózis, kolera, lépfene) kórokozóinak felfedezésével – a betegségeknek bakteriális (mikrobiológiai) eredetet tulajdonítottak, és minden, nagyobb tömegeket érintő megbetegedést járványként kezeltek, az újabb megbetegedések jelentkezésekor pedig fertőzést feltételeztek. A bacillusok hő általi elpusztításával (sterilizálás), majd 1881-ben a vesztettség elleni védőoltás kifejlesztésével (PASTEUR) véglegesen is bizonyítottnak látszott, hogy a betegségek kórokozók által alakulnak ki.

Az 1880-as évek elejétől kezdődően tömeges *beriberi* megbetegedés-hullám söpört végig Délkelet-Ázsián. A betegségben főleg az ázsiai és bennszülött lakosság szenvedett, és a hatóságok tehetetlenek voltak a járványszerű terjedéssel szemben. A *beriberi* ugyanis ekkor még járványnak tartották.

A *beriberi* – japánul *kak-ke* – a japán haditengerészeti flotta matrózait is nagy számban érintette. 1882–83-ban TAKAKI Kanehiro (1849–1920) a japán tengerészet Gyógyászati Intézetének igazgató orvosa felmérést készített, amely szerint 1000 ten-

gerészből 450 beteg, és sok a haláleset is. TAKAKI arra gondolt, hogy a *kak-ke* kialakulását talán a tengerészek egyoldalú, főképp rizszel való táplálkozása okozza, ezért élelmezési változtatást javasolt. Miután meggyőzte a Japán Császári Haditengerészetet, az étrendet kiegészítette hússal, kenyérrel, főzelékkel és gyümölcsökkel, a beteg tengerészek állapota látványosan javult, testsúlyuk növekedett annak ellenére, hogy a táplálék kalóriaértéke csökkent. TAKAKI maga sem értette a beavatkozás látványos sikerét, és az eredményt pusztán a hús jelenlétének tulajdonította.

A Japán Császári Hadsereg vezetőit azonban nem sikerült meggyőzni igazáról, így a szárazföldi csapatoknál nem történt étrendváltoztatás, mert a *kak-ke* továbbra is fertőző betegségnek volt nyilvánítva. Ennek is tulajdonítható, hogy a 20 évvel később, 1904–1905-ben zajló japán–oroszc háborúban résztvevő 211 600 japán katona közül 27 000 halt meg *kak-ke* következtében, míg a harcokban 47 000.

Munkássága elismeréséül TAKAKI 1905-ben főnemesi (*kazoku*) rangot kapott (*danshaku* = báró), melyet azonban a rizsnek és az árpának a közösségi élelmezésben betöltött szinte kizárólagos szerepének népszerűtlen ellenzése miatt „jóakarói” gúnyosan csak *árpabáró*-ként emlegettek.

1885 elején a *beriberi* az indonéziai holland gyarmatokon is megjelent, és néhány hónap alatt Jáván minden harmadik ember megbetegedett. A betegséget *polyneuritis endemica perniciosaként* (= tartós fertőzésből eredő ideggyulladás) írták le, és okát a trópusi éghajlattal (hőség, magas páratartalom, moszkítók), a higiénia hiányával (piszok, patkányok, férgek) és a rossz közállapotokkal (elégtelen táplálkozás, éhezés, bűnözés) próbálták magyarázni. Különösen pusztító volt a *beriberi* a szegénynegyedekben, a kórházakban és a börtönökben, ahol a halálozási arány az 60–70%-ot is elérte. Mivel a gyarmati tisztviselők és a katonák közül is sokan megbetegedtek, Holland Kelet-India gyarmati kormányzójának kérésére 1886 végén Hollandiából orvoscsoport érkezett a gyarmat fővárosába, a Jáva szigetén fekvő Batáviába (ma Jakarta, Indonézia fővárosa). Ennek a csoportnak egyik tagja volt Christiaan EIJKMANN, aki korábban már járt Jáván, majd azután KOCH intézetében is dolgozott.

EIJKMANN a batáviai katonai kórházban kialakított laboratóriumban kezdett dolgozni, kutatva a *beriberit* okozó mikrobát. Évekig tartó munkája azonban eredménytelen volt: a kórokozót nem sikerült megtalálni annak ellenére, hogy vizsgálták a beteg emberek váladékait, székletét, halottakat is boncoltak, és azok belső szerveiből, agyából is vettek mintát. Találtak ugyan egy *coccus*-féleséget némelyik meghalt beteg agyában – ennek alapján az orvoscsoport vezetője, C. PEKELHAARING professzor igazolva is látta egyrészt a *beriberi* járványi jellegét, másrészt pedig az ideggyulladási tünetek okát –, ám a halottak váladékaiból készített kivonatokkal nem sikerült a kísérleti állatokat (patkányok, kutyák) megfertőzni. A *beriberit* nem lehetett átvinni emberről

állatra, így a fertőzéssel való terjedését nem tudták igazolni: *epidemia* (= járvány) helyett *endemia*-t (= időszakonkénti rendszeres, járványszerű, tömeges megbetegedés ugyanazon a területen) állapítottak meg.

1889-ben EIJKMANN-t kinevezték a Batáviában létrehozott Királyi Holland-Indiai Bakteriológiai és Anatómiai Kutatóintézet vezetőjévé (1.4. ábra). Az esemény azért fontos, mert ebbéli minőségében 1889 júniusában tudatták vele, hogy a kórház élelmezésére szánt tyúkok elesége elfogyott, s így kénytelenek a korábbi nyersrizs (barna rizs) helyett a tyúkokat kórházi maradékkal etetni, ami viszont **hántolt rizst** tartalmazott.

Kelet-Ázsia és Délkelet-Ázsia nagy tömegei az európai gyarmatosítók étkezési szokásait átvéve ebben az időben kezdtek áttérni a hántolatlan rizs fogyasztásáról a hántolt rizs fogyasztására, mivel ezt kulturáltabb ételnek tartották. Miután a gyarmatosítók cégei is jobbra ezt forgalmazták, a társadalom szegényebb rétegei is kénytelenek voltak hántolt rizst fogyasztani, hiszen leginkább csak ehhez jutottak hozzá (igaz drágábban). Ráadásul a rizst fényezték is: egy rázkódó tartályban a szemek olajos anyagok, talkum vagy szőlőcukor hozzáadásával egymáshoz dörzsölődnek.

Európában a civilizáció kezdetei óta leválasztják a gabonafélék (búza, rozs) héját (korpa), és csak a magvak belsejét fogyasztják, azt is őrölve, lisztként. Az eljárást az indokolja, hogy a cereáliák héjában számos mérgező anyag, például az egészségre káros mikotoxinok és alkaloidok is előfordulnak.

A rizs hántolásával – mint később kiderült – eltávolították a rizshéjban található anyagokat, köztük a *beriberi* kialakulásáért felelős B₁-vitamint is. Ennek hiányában ugyanis a szénhidrátok (glükóz) lebontása nem tud teljesen végbemenni, ami a szervezet energiaellátásban, elsősorban az izmok és az agy működését érintően okoz zavarokat.

Egy hónappal később EIJKMANN a tyúkudvarban sétálva észrevette, hogy a konyhai maradékon – azaz hántolt rizsen – élő tyúkokon is jelentkeznek a *beriberi* tünetei. Később a beteg tyúkok hozzá sem nyúltak a hántolt rizshez. Azok az állatok viszont, amelyeknek volt még elég ereje, kibújtak az elkerített rész dróthálója alatt, és mohón ették a kapirgálva talált magvakat, gilisztákat, bogarakat, gyomokat, leveleket. Amelyik állat



1.4. ábra. Christiaan EIJKMANN (1858–1930)
fiatalkori képe

kijutott a szabad rétre, nem lett beteg, sőt a beteg állatok is meggyógyultak. Lehetőséges, hogy a rizs héja olyan anyagot tartalmaz, ami fontos az emberek és az állatok táplálkozásában?!

Amikor hónapok múlva megérkezett a hántolatlan takarmányrizs-szállítmány, etetésével néhány nap alatt valamennyi beteg tyúk meggyógyult!

Ezek után EIJKMANN új asszisztense, Gerrit GRIJNS (1865–1944) segítségével szisztematikus kísérletekbe kezdett: hántolt rizsszel etetett tyúkokon hetek alatt *beriberit* váltott ki, majd rizshéjból készített pépet adott az állatoknak, amitől azok 3–4 óra alatt észrevehetően javultak. A rizs héja gyógyította a *beriberit*!

Kísérletei alapján EIJKMANN egyértelműen elvetette, hogy a *beriberit* mikroba okozza. Kezdetben azonban még arra gondolt – amivel több kutató is egyetértett –, hogy a hántolt rizs valamifajta mérget tartalmaz, vagy a nagy keményítőtartalma miatt keletkezik a szervezetben mérgező anyag, ami aztán tartósan *beriberit* vált ki, és ezt a mérget képes közömbösíteni a rizs héjában lévő ellenmérget.

Sokkal nyilvánvalóbb volt azonban az a következtetés, hogy a *beriberit* egy, a rizs héjában jelenlevő ismeretlen anyag hiánya okozza. Ezt azonban a legtöbb tudós és kutató akkor képtelenségnek tartotta.

Jóllehet 1890-ben EIJKMANN állatokon már gyógyítani tudta a *beriberit*, az emberekre vonatkozóan nem volt biztos a dolgában a rizshéjat illetően, ezért átfogó statisztikát készített a holland gyarmatokon lévő börtönök élelmezéséről, összevetve a rabok halálozási arányával: azok között a rabok között, akik hántolatlan rizst kaptak csak 0,0093% volt a halálozási arány, akik viszont hántolt rizst ettek, 2,8%-ban haltak meg. A hántolt rizst fogyasztó rabok számára – a börtönigazgatók elmondása szerint – minden 3 hónapnál hosszabb büntetés szinte egyenlő volt a halállal. EIJKMANN számára ez az adat azt jelentette, hogy emberi szervezet kb. ennyi ideig képes tolerálni a rizskorpában lévő anyag hiányát.

EIJKMANN eredményei és statisztikái azonban ez idő tájt még egyáltalán nem győzték meg sem a gyarmati vezetőket, sem az orvosokat, sem pedig a tudóstársadalmat.

EIJKMANN azt is megállapította (1896), hogy újszülött patkányokat hántolt rizs diétán tartva fejlődésük szinte azonnal megáll, de ismét növekedni kezdenek, ha tejet, kukoricát vagy élesztőt adnak nekik. Ebből arra következtetett, hogy a rizs héjában lévő hatóanyag nemcsak a beriberi ellenszere, hanem a növekedést befolyásoló faktor is. Rájött, hogy a LIEBIG-triász három tápanyaga mellett még legalább egy további anyag is szükséges a szervezet normális működéséhez.

Miután EIJKMANN az egészségi állapota miatt – maláriát kapott, és szívpanaszai is voltak – visszatért Hollandiába, GRIJNS folytatta a *beriberivel* kapcsolatos vizsgálatokat.

Ha hántolt rizsen tartott csirkéknek enyhén főzött húst is adott, nem betegedtek meg. Ha viszont a hántolt rizs mellé hosszan főzött húst kaptak, kialakult náluk a *beriberi*. Ezzel GRIJNS egyértelműen megcáfolta a *méreg – ellenméreg* elméletet.

Kimutatta, hogy a szokásos élelmiszerek mennyire hatásosak a beriberi gyógyításában: a sokáig főzött hús és a tapióka hatástalan, a katjang-hidjoe bab (= jávai bab) viszont ugyanúgy gyógyít, mint a rizs héja.

1901-ben a **rizskorpából vizes kivonatot** készített, amit sikeresen alkalmazott a *beriberi* ellen, bizonyítva, hogy a rizskorpában olyan anyag található, aminek **hiánya váltja ki a betegséget**.

1909-ben elvileg is helyesen értelmezte azokat az állatkísérleti eredményeit, melyekkel azt igazolta, hogy a rizshéjban található, vízben oldódó anyag **fontos szerepet játszik az idegsejtek anyagcseréjében**, s hiányában ezért válnak olyan súlyossá a beriberi tünetei.

Ennél tovább azonban nem jutott. Mivel eredményeit ő is, akárcsak EIJKMANN, egy kis példányszámú holland szaklapban közölte, felfedezéseikre nem igazán figyelt fel a tudományos világ.

A *beriberi* elleni hatásos szer kristályos változatát majd csak 1912-ben állítja elő a lengyel FUNK.

EIJKMANN és GRIJNS *beriberivel* kapcsolatos kutatásai akkor kaptak nagyobb nyilvánosságot orvosi körökben, amikor angolul is megjelentek a munkáikra és eredményeikre való hivatkozások.

1905-ben Malaya fővárosában, Kuala Lumpurban is kitört a *beriberi*, ami az elme-egógyógyintézeti betegek felét érintette, közülük sokan meg is haltak. William FLETCHER kezelőorvos, aki tudott EIJKMANN kísérleteiről, úgy próbálta fékezni a megbetegedéseket – mivel mást nem tehetett –, hogy a betegek fele étkezéskor hántolt rizst, a másik fele pedig hántolatlan rizst kapott, hátha igazolódik EIJKMANN hihetetlennek hangzó beszámolója a rizshéjban lévő gyógyító hatású anyagról. Egy év elteltével a kimutatás szerint a hántolatlan rizzsel táplált betegek között egyáltalán nem fordult elő *beriberi*, míg a hántolt rizst evők fele megbetegedett, és a betegek közül minden második meg is halt. FLETCHER pedig egy nagy példányszámú angol orvosi lapban közölte tapasztalatait.

FLETCHER közlése alapján 1907-ben két angol orvos próbálkozott hasonló eljárással egy maláj-félszigeti útépitésen dolgozó 300 bennszülött munkásnál, akiket két csoportra osztva hántolt, ill. hántolatlan rizzsel etettek. A hántolt rizst kapók között a szokásos arányú volt a *beriberi* fellépése, a hántolatlan rizzsel tápláltak között viszont egyetlenegy sem fordult elő. Mivel ők is angol szaklapban publikálták megfigyeléseiket, a rizshéj „csodatevő ereje” egyre ismertebbé vált.

A tényleges hatóanyagot azonban nem sikerült felfedezni, ezért sokan szkeptikusak maradtak.

A LIEBIG-triász elméletét és a táplálkozásra vonatkozó elégtelenségét pedig nem a Jáva szigetén dolgozó két holland orvos, hanem egy angliai kutató, F. HOPKINS munkássága döntötte meg a 20. század elején.

1900-ban Cambridge-ben az angol Frederick HOPKINS (1867–1947) fehérjeetetéssel végzett állatkísérletek során azt tapasztalta, hogy bizonyos aminosavak feltétlenül fontosak a szervezet számára, mert ezeket az aminosavakat a szervezet nem képes előállítani, a táplálékkal kell a szervezetbe juttatni, különben **hiányukban betegség léphet fel**. Ezzel bevezette az „*esszenciális aminosavak*” fogalmát.

(HOPKINS fedezte fel a *triptofán* nevű aminosavat is, valamint a *glutacion* nevű tripeptidet, melynek a szervezet redox folyamataiban, az antioxidánsok működtetésében van szerepe.)

1906-ban HOPKINS azt is megállapította, hogy patkányokat tejfehérjéből, szénhidrátból, zsírból és sóból álló keverékkel etetve az állatok növekedése lelassul annak ellenére, hogy az akkor alapvetőnek tartott valamennyi tápanyag jelen van a táplálékban. Az étrendet friss tejjel kiegészítve az állatok növekedése normális lett.

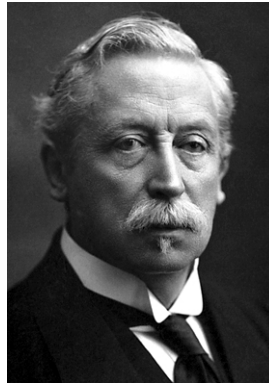
Kísérletei alapján HOPKINS arra a következtetésre jutott, hogy a szervezetben bizonyos anyagok – bár 'meghökkenően' kis mennyiségben – feltétlenül szükségesek ahhoz, hogy a szervezetbe kerülő fehérje hasznosuljon a növekedéshez: *„Egyetlen állat sem élhet olyan keveréken, ami csak tiszta fehérjét, zsírt és szénhidrátot tartalmaz, sőt akkor sem, ha a szerves anyagokat pótoljuk. Az állati szervezetnek vagy növényi szöveteknek vagy más állatokon kell élősködni, melyek a fehérjében, szénhidrátokban és zsírokon kívül még számtalan egyéb anyagot tartalmaznak”*.

Javasolta, hogy a táplálék azon komponenseit, melyek a fehérjék, zsírok, szénhidrátok és sók mellett a táplálkozáshoz elengedhetetlenül szükségesek, **'járulékos táplálkozási faktorok'**-nak nevezzék.

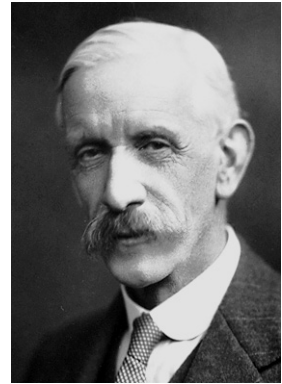
A **tej életfontosságú** voltáról már korábban is születtek tanulmányok. Például 1871-ben a francia J-B. DUMAS arról számolt be, hogy a párizsi közműt követő francia–porosz háború során a bekerített Párizsban az ostrom alatt az éhínség enyhítésére a gyerekeknek tej helyett édesített emulziót adtak, aminek tömeges halál lett a következménye. DUMAS meg volt győződve arról, hogy a **tej bizonyos összetevői** már elenyészően kis mennyiségben is **létfontosságúak** az élethez.

1907-ban Axel HOLST (1861–1931) és Theodore FRÖHLICH (1870–1947) összefoglaló közleményt jelentetett meg, melyben tengerimalacokon kiváltott **hiánybetegségekről** (pl. a skorbut) számoltak be.

1912-ben HOPKINS gondosan tervezett és végrehajtott patkánykísérletekben megismételte LUNIN munkáit, melynek során az állatok növekedési görbéit felvéve bemutatta, hogy a tej nélküli szintetikus diétán tartott állatok fejlődése bizonyos idő elteltével megáll, majd az állatok megbetegszenek és elpusztulnak. Frissen fejt tej kis mennyiségének adagolásával viszont ez a folyamat megállítható, sőt visszafordítható. A tej tehát olyan **járulékos faktort** tartalmaz, amely gyógyítja a hiánybetegségeket.



1.5. ábra. Christiaan EIJKMANN (1858–1930) időskori képe



1.6. ábra. Sir Frederick G. HOPKINS (1861–1947)

Mivel azt tapasztalta, hogy a tejszín még a tejnél is hatékonyabb az állatok gyógyítása és növekedése szempontjából, úgy gondolta, hogy a járulékos faktor zsírnemű anyag (lipoid), mivel a tej zsír-fázisában található. Ennek analógiájára többféle, a zsírhoz kémiaiilag hasonló, növényi olajjal is kísérletezett (pálmaolaj, szezámogolaj, olívaolaj), ezek azonban hatástalanok voltak. Egyes állati zsíradékok (halhús, halmájolaj) viszont nagyon hatásosnak bizonyultak, sokkal inkább, mint a tejszír különböző formái.

HOPKINS szerint ezért a **járulékos táplálkozási faktorok** bizonyos élelmiszerekben, főleg állati eredetű zsíradékokban kis mennyiségben jelenlévő olyan anyagok, melyek nélkülözhetetlenek az állatok növekedéséhez és túléléséhez. Úgy vélte, leginkább katalizátorok lehetnek, melyek gyorsítják a szervezetben lejátszódó kémiai folyamatokat.

Ezek a **járulékos faktorok** – mint később kiderült – azonosak a **vitaminokkal**. A növekedési faktor pedig minden valószínűség szerint a később felfedezett A-vitamin.

Főleg ezen a kísérletsorozat eredményei és az ezekből levont következtetések alapján HOPKINS jóval később, 1929-ben „a növekedést serkentő vitaminok felfedezéséért” orvosi **Nobel-díjat** kapott megosztva EIJKMANN-nal, akit „a neuritis elleni vitamin felfedezéséért” honoráltak (1.5., 1.6. ábra).

1910-ben a japán Umetaro SUZUKI a rizshéj *beriberit* gyógyító hatását tanulmányozva a feltételezett hatóanyagának először az *aberisav* (= *beriberi*-ellenes sav), majd később az *oryzanin* nevet adta. Munkái azonban nem kaptak nagy nyilvánosságot.



1.7. ábra. Casimir Funk
(1884–1967)

1911-ben a Londonban élő lengyel kémikus, Casimir FUNK (1887–1967), miután arról olvasott EIJKMANN egyik cikkében, hogy a hántolatlan rizs fogyasztása kedvezően hat a *beriberi* ellen, megpróbálta kinyerni a *beriberi* ellenszerét rizskorpából. Néhány hónap alatt sikerült is neki rizshéjból kivonni a hatóanyagot, amit kémiai tulajdonságai alapján bázikus karakterű, nitrogéntartalmú aminként azonosított. Ezért kapta az új anyag FUNK-tól 1912-ben a '*vita amine*' (= *vitális*, azaz életfontosságú amin) elnevezést (*vita* (latin) = élet). Ebből alakult ki aztán a *vitamin* kifejezés (1.7. ábra).

A későbbiekben kialakuló elnevezési rendszerben a FUNK-féle '*vita amine*' hatóanyaga lett a **B₁-vitamin**, amit azonban máig is gyakran a funkció vagy az összetétel alapján kialakított fantázianeveken említene: *aneurin* (= az ideggyulladás (*neuritis*) ellenszere) vagy *tiamin* (= kéntartalmú (*tio-*) amin).

Néhány év elteltével, amikorra már az újonnan felfedezett, hasonló hatású, létfontosságú anyag némelyikéről kiderült, hogy nem amin, sőt nitrogént sem tartalmaz, a szó végi 'e' elhagyásával, DRUMMND javaslatára, 1920-ban véglegesült a *vitamin* szó (lásd alább).

FUNK azt is olvasta, hogy még 1890-ben EIJKMANN galambokon is *beriberit* idézett elő egyik kísérletében. A leírás szerint a *beriberiben* szenvedő galambok lábai és ujjai merevek, képtelenek voltak állni, hátsó felükön „ültek”; fejüket sem tudták egyenesen tartani, nyakuk mereven hátrafeszült egészen a hátukig, csőrük hegye felfelé nézett, begyük magasabbra került a fejüknél.

FUNK maga is kiváltott *beriberit* galambokon, melyeket aztán egy előadására is elvitt. Miután elkezdte az előadását, és beszámolt arról, hogy sikerült kinyernie a rizshéj hatóanyagát, beinjekciózta vele a repülésre képtelen, merev, vegetáló galambokat. Az előadás végére a galambok állapota látványosan javult, néhány még a repüléssel is megpróbálkozott. FUNK vitaminját ezért később *repülési vitaminnak* is nevezték.

1911-ben a német Wilhelm STEPP (1882–1964) közzétette a korábbi években Gieszenben végzett kutatási eredményeit a lipoidok táplálékként való alkalmazásával kapcsolatban. (Lipoidoknak, azaz zsírnemű anyagoknak a zsírhoz hasonló tulajdonságú anyagokat nevezzük: *liposz* (görög) = zsír, *eidesz* = hasonló.)

Miután étterrel és alkohollal kenyérből kioldotta a lipoidokat (zsírnemű anyagok), az extrahált kenyérral egereket etetett. A lipoidmentes diétán tartott egerek 3 hétig éltek, aztán elpusztultak. Ha az extrahált kenyér mellé az éteres kivonatból is adott, az egerek életben maradtak. Következtetése, hogy a **lipoidok** és/vagy a **bennük lévő egyéb anyagok létfontosságúak a szervezet számára.**

Hasonlóan HOPKINS-hoz, STEPP is rájött arra, hogy **az élelem zsír-fázisában** az élet számára nélkülözhetetlen anyagok lehetnek.

Ez a felfedezés azért is fontos, mert a *beriberi* ellenszere vízben oldódik, tehát úgy gondolták, hogy kell lennie egy másik létfontosságú anyagnak is, ami zsírnemű.

1913-ban Elmer McCOLLUM (1879–1967) és Marguerite DAVIS (1887–1967) amerikai táplálkozástudósok azt közölték, hogy étterrel extrahált táplálékkal etetett fiatal patkányok növekedése megáll, kötőszövet-gyulladás, szemszárazság (*xerophthalmia*) és farkasvakság (*hemeralopia*) lép fel. A tünetek halmájolaj adagolásával megszűnnek.

Érdemes megemlíteni, hogy McCOLLUM kezdetben még arra gondolt, hogy a kísérleti állatok azért nem növekednek, mert az étel rossz ízű – az éter kivonta belőle az ízanyagokat –, ha viszont természetes olajokkal és zsiradékokkal megízesítik, akkor többet fogyasztanak belőle az állatok, és emiatt növekednek ismét.

Hasonló kísérleteket végzett szintén 1913-ban az ugyancsak amerikai Thomas OSBORNE (1859–1929) és Lafayette MENDEL (1872–1935) is, akik szerint a szembetegségek ellen a tej, a tojássárgája és a vaj szintén igen hatásos, míg a növényi olajok (pl. mandulaolaj) és a sertészsír hatástalanok.

A fenti és további kísérleti eredmények összegzéséből 1915-ben McCOLLUM úgy vélte, hogy egyes állati eredetű zsírokban és olajokban (lipoidok) létfontosságú **növekedési faktor** (*growth promoting factor*) van, melyet 'A'-faktornak nevezett el.

1915-ben McCOLLUM és DAVIS kukoricából, rizsből és számos természetes táplálékból készült vizes kivonat etetésével állatkísérletek során bizonyították egy **vízben oldódó növekedési faktor** jelenlétét is, mely a 'B' faktor nevet kapta.

Kimondták azt a nézetet, hogy az állati szervezet helyes táplálásához két járulékos táplálékfaktor, egy zsírban oldódó 'A' faktor és egy vízben oldódó 'B' faktor is szükséges és elengedhetetlen.

Jóllehet az I. világháború (1914–1918) időszakában a táplálkozással kapcsolatos kutatások a többi tudományterülethez hasonlóan háttérbe szorultak (főleg Európában), a táplálkozási növekedési faktorok fogalma eléggé elterjedt annak ellenére, hogy tényleges, tiszta hatóanyagot még senki sem látott, mert addig senkinek sem sikerült izolálnia.

1920-ban J.C. DRUMMOND (1891–1952) azt javasolta, hogy a FUNK-féle vitamin elnevezés és a HOPKINS–McCOLLUM-féle faktor-koncepció összevonásával a **zsiroidé-**

kony 'A' faktor és a vízdoldékony 'B' faktor kategóriák helyett A-vitamin, illetve B-vitamin (*beriberi ellen hat*) legyen az elnevezés.

Az új elnevezés több szempontból is szerencsésnek bizonyult: egyrészt a 'vitamin' kifejezés hangzatosabb, figyelemfelkeltőbb, valamint konkrétabb is az általános és „megfoghatatlan” 'faktor'-hoz képest, másrészt pedig a B-vitamin betűjele és az általa gyógyítható *beriberi* kezdőbetűje megegyezik, és így könnyebb volt megjegyezni.

Ezért aztán az A-vitamin, B-vitamin elnevezés hamar ismertté vált – jöllehet sokan nem értettek vele egyet, és inkább más kifejezéseket preferáltak (pl. *komplettin*, *nutramin*) –, széles körökben elterjedt, és máig is ezt használjuk.

McCOLLUM például kezdetben azért ellenezte a *vitamin* nevet, mert szerinte a vitamin mellett még vannak további, a szervezet számára fontos anyagok, és nem a vitamin a legfontosabb, továbbá nem is igazi amin, „csak” ammónia-származék.

Végül McCOLLUM is kibékült az új elnevezéssel, sőt 1922-ben a skorbut mint hiánybetegség gyógyítását segítő *antiskorbut-vitaminként* a C-vitamin elnevezést javasolta, az általa felfedezett, az angolkór ellen ható *antiractitis-vitaminnak* pedig az abc-ben következő betű szerint a D-vitamin nevet adta.

Ennek folytatásaként a Herbert EVANS (1882–1971) által 1922-ben felfedezett, a szaporodást elősegítő *termékenységi faktort* mint *antisterilitás* vitamint 1925-ben Barnett SURE (1891–1960) E-vitaminnak nevezte el.

A betegség nevével és elé tett *anti*- előtaggal való együttes elnevezések sokáig divatban voltak a vitaminkutatók körében. Az 1926-ban B. JANSEN és W. DONATH által kristályos formában is azonosított *beriberi*-ellenes B-vitamint is jó ideig *antineuritis* vitaminnak (= *aneurin*) nevezték.

Az 1920–30-as években a nagy lendületet kapott vitaminkutatások során számos további anyagot is felfedeztek, melyeknek vitaminhatást tulajdonítottak, és a fentiek analógiájára nevezték el: F-vitamin, H-vitamin, K-vitamin, M-vitamin, P-vitamin, T-vitamin, Q-vitamin, U-vitamin stb. Ezek némelyikéről azonban bebizonyosodott, hogy nincs vitaminhatása, vagy éppen azonos egy már korábban felfedezett anyaggal, így ma már csak a tudománytörténetben szerepelnek. Az egyes vitaminok részletes tárgyalásakor egy részüket e tankönyv is említi (lásd ott).

A vízben oldódó *beriberi*-ellenes B-vitamint tartalmazó tápanyagok elemzése során viszont kiderült, hogy nemcsak egyetlen hatásos komponenst tartalmaznak, hanem a *beriberi* mellett más betegségek kezelésére is alkalmazhatók. Ezek az élettanilag aktív hatóanyagok izolálásukat és/vagy előállításukat követően természetesen új, az elő-

fordulásra, a szerkezetre vagy a biológiai hatásra utaló neveket is kaptak (pl. niacin, laktoflavin, folsav, pantoténsav, piridoxin, kobalamin).

Mivel azonban ragaszkodtak ahhoz, hogy a **vízben oldódó hatóanyagokra a B-vitamin** elnevezés vonatkozzon, ezért a vízoldható új vitaminok mindegyike B-vitamin lett, és ezen belül a felfedezés/előállítás időrendjének megfelelően sorszámot kapott, melyet jobb alsó indexben szokás jelölni: a **beriberi-ellenes** szer (aneurin) mint elsőként felfedezett B-vitamin kapta a **B₁-vitamin** nevet, majd rendre a többi az alábbiak szerint:

laktoflavin = **B₂-vitamin**,
 niacin = **B₃-vitamin**,
 folsav = **B₄-vitamin**,
 pantoténsav = **B₅-vitamin**,
 piridoxin = **B₆-vitamin**,
 ⋮
 kobalamin = **B₁₂-vitamin**,
 ⋮
 pangaminsav = **B₁₅-vitamin**.

A köztes sorszámú vitaminokról időközben kiderült, hogy nem egységes anyagok vagy nincs vitaminhatásuk, ill. megegyeznek egy korábban azonosított anyaggal.

Azt azért mindenképpen el kell mondani, hogy az elnevezések kategorizálása és egységesítése nem ment könnyen. Számos kutató fenntartotta magának a jogot, hogy az általa felfedezett anyagnak ő maga adjon nevet, ami persze nem illett a fenti rendszerbe, sőt sok szakember a **vitamin** szó **helyett** is másik kifejezést használt:

HOPKINS, HOFMEISTER és SCHAUMANN: járulékos tápanyag (*accessorius food*)

BORUTTAN: kiegészítő tápanyag

BERG: *komplettin*

FLÜGGE, ABDERHALDEN: *nutramin*

LICHTWITZ: *táphormon*

McCOLLUM: *growth promoting factor* (növekedési faktor)

McCOLLUM: védőétel (*protective food*)

A tényleges és célirányos vitaminkutatások az 1920-as években indultak Európában – miután az I. világháború befejezését követően több támogatást kapott a tudomány –, és az 1930–1940-es években teljesedtek ki. A II. világháború azonban ezt a folyamatot némiképp lelassította, mivel a katonai célú kutatások kerültek előtérbe.

A kémiai és fizikai analitikai és elválasztástechnikai módszerek ekkorra érték el ugyanis azt a színvonalat, ami a természetes biológiai/biokémiai anyagokban kis koncentrációban, esetenként nyomokban jelenlévő szerves molekulák kivonását, elkülönítését és egyértelmű azonosításának lehetőségét biztosította. Ez az időszak volt a 'klasszikus' vitaminok izolálásának és előállításának korszaka; amint egy vitamint azonosítottak és meghatározták összetételét, szerkezetét, azonnal megindultak a molekula mesterséges előállítását célzó kísérletek is, rendszerint eredményesen. Több vitamin esetében nemcsak a laboratóriumi szintézist dolgozták ki, hanem az ipari mértékű előállítást is megoldották.

A SZENT-GYÖRGYI Albert által paprikából kivont C-vitamin végleges szerkezetét 1933-ban állapították meg, de ugyanebben az évben már szintetikusán is előállították xilózból a Bázeli Egyetemen, sőt 1934-ben a svájci Hoffmann–LaRoche Vegyiművek szabadalmaztatott egy glükózból kiinduló ipari szintézist is.

Mindezekkel együtt néhány évtizednek el kellett telnie ahhoz, amíg a vitamin elnevezés „egyeduralkodóvá” vált a hatóanyagok jelölésére, ám a vitaminok fontosságának teljes körű elismeréséhez, valamint a tudományos és orvosi körökben való elismertetéséhez 40–50 évre volt szükség.

McCOLLUM egyike volt azoknak, akik már a kezdetekben felismerték a vitaminok jelentőségét és fontosságát a táplálkozásban. Őt tartják az A-vitamin felfedezőjének. Nagy szerepe volt a vitamin-nevezéktan kialakításában és elfogadtatásában is. Miután felfedezte a D-vitamint is, és felismerte, hogy mekkora jelentősége van a gyermekkori angolkór kialakulásában és a csontanyagcsere szabályozásában, rengeteget tett azért, hogy D-vitamin tartalmú ételek és kiegészítők (csukamájolaj) is bekerüljenek a lakosság és főleg a gyermekek étrendjébe. A baltimori John Hopkins Egyetem Higiéniai Tanszékén dolgozva nemcsak kutatásokat végzett és eredményeket publikált, hanem iskolákban, árvaházakban tartott felvilágosító előadásokat a helyes táplálkozás fontosságáról. Arra biztatta az amerikaiakat, hogy változtassák meg étkezési szokásaikat: fogyasszanak kevesebb finomított cukrot és cukrozott ételt, helyette inkább egyenek természetes táplálékokat, tejet, tojást,



1.8. ábra. Elmer V. McCOLLUM (1879–1967), akit az amerikai sajtó „Dr. Vitamin”-nak nevezett

vajat, gyümölcsöket és zöldséget. Amikor pedig rájött, hogy a búza őrlésekor a korpában lévő fontos B-vitaminok nem kerülnek be a lisztbe, javasolta olyan jogszabályok elfogadását az USA-ban, melyek alapján a búzalisztet tej-szárazanyaggal kell kiegészíteni, hogy a kenyér gazdagabb legyen vitaminokban. A 20. század két világháború közti időszakában és az 1950-es években McCOLLUM volt a vitaminok legnagyobb és legismertebb szószólója; 1951-ben az amerikai *Time* magazin 'Dr. Vitamin'-nak nevezte. Kutatási eredményei alapján meg volt győződve róla, hogy számos ismeretlen eredetű megbetegedés és mentális probléma a táplálékkomponensek elégtelenségében keresendő, és ehhez kapcsolódóan a vitaminok mellett a szervetlen makro- és mikroelemek (kalcium, magnézium, nátrium, kálium, foszfor, vas, réz, cink, mangán kobalt, bór) fontosságát is hangsúlyozta (1.8. ábra).

Németországban a nemzeti szocializmus időszakában (1933–1945) a vezetők kifejezetten támogatták a lakosság vitaminokkal való ellátását. Meg voltak győződve

1.1. táblázat. A vitaminok felfedezésének és izolálásának időrendje

| A felfedezés éve | Vitamin | Miből izolálták |
|------------------|---------------------------------------|-----------------|
| 1909 | A-vitamin (retinol) | halmájolaj |
| 1912 | B ₁ -vitamin (tiamin) | rizshéj |
| 1912 | C-vitamin (aszcorbinsav) | citrom |
| 1918 | D-vitamin (kolekalciferol) | halmájolaj |
| 1920 | B ₂ -vitamin (riboflavin) | tojás |
| 1922 | E-vitamin (tokoferol) | búzacsíraolaj |
| 1926 | B ₁₂ -vitamin (kobalamin) | máj |
| 1929 | K-vitamin (fillokinon) | lucerna |
| 1931 | B ₅ -vitamin (pantoténsav) | máj |
| 1931 | H-vitamin (biotin) | máj |
| 1934 | B ₆ -vitamin (piridoxin) | rizshéj |
| 1936 | B ₃ -vitamin (niacin) | máj |
| 1941 | B ₄ -vitamin (folsav) | máj |

róla, hogy Németország I. világháborús vereségében az elégtelen táplálkozás is erősen közrejátszott, ezért „belülről akarták erősíteni a néptestet”. Mivel ekkorra már sikerült egyes vitaminok szintézisét megoldani, és a fejlett német vegyipar nagy mennyiségben is képes volt előállítani ezeket, főleg gyerekeket, anyákat, fizikai munkát végzőket és katonákat láttak el velük. Különösen fontosnak tartották a C-vitamin szerepét, melyből a hadsereg számára még 1944-ben is 200 tonnát gyártottak (1.1. táblázat).

2. A vitaminok jellemzése

Mivel kémiai szerkezetüket tekintve a vitaminok nem egységesek, alapvető csoportosításuk, kategorizálásuk sem egyszerű.

Mivel elnevezésük is jórészt a hagyományokon alapul, ami nem korrelál sem a szerkezetükkel, sem pedig az élettani funkciójukkal, az alábbiakban néhány általános szempont alapján jellemezzük őket. Részletes tárgyalásukra majd ezt követően külön-külön kerül sor.

A vitaminok definíciója

A vitaminok olyan fontos biológiai hatású természetes szénvegyületek (szerves molekulák), melyeket az emberi szervezet nem képes előállítani, azonban ezen anyagok kis mennyiségére az emberi szervezetnek állandóan szüksége van a sejttálmány fenntartása vagy gyarapodása, valamint a szervek működésének biztosítása és a normális anyagcsere folytatása érdekében.

A vitaminok tehát esszenciális (= létfontosságú) anyagok, melyek megfelelő mennyiségben a táplálkozás során kerülnek a szervezetbe.

A vitaminok fogalmi lényegének megértése és helyes értelmezése csak a biokémia és a genetika segítségével lehetséges igazán. A növények és számos más egyszerű organizmus kémiai elemekből (C, H, O, N), egyszerű molekulákból (CO₂, H₂O stb.) és ásványi anyagokból energiaforrások (pl. a Nap fénye) segítségével minden szükséges vázanyagot és az életfolyamatok működtetéséhez szükséges anyagokat (enzimek, koenzimek, hormonok) képesek szintetizálni. A magasabb rendű szervezetek azonban ezen képességek némelyikét elvesztették – valószínűleg mutáció következtében. Ezért az anyagcsere vagy más életfunkció szempontjából fontos, egyes anyagok előállításához szükséges útvonal teljesen vagy részleges eltűnt, így ezen útvonal végtermék-molekulái többé nem keletkezhetnek a szervezetben, hanem a táplálékkal kell őket bevinni.

Amíg az ember a természetes környezetben élt, a törzsfajlás során csak olyan anyagok szintézisének hiányát volt képes elviselni és túlélni, melyek a természetes, friss, zöld táplálékban rendelkezésre álltak. Amikor azonban a társadalmi fejlődés

az emberiség nagy részét kivonta természetes közegéből, a megváltozott táplálkozási szokások révén a mesterséges környezetben már nem volt elérhető számára minden olyan anyag, melyeket a szervezet nem tud előállítani: ezek a hiányzó anyagok a vitaminok.

Vitaminnak azonban csak azok az anyagok tekinthetők, melyek olyan **kis mennyiségben is hatékonyak**, hogy a biológiai oxidáció folytán belőlük esetlegesen nyerhető 'energiamennyiség' a sejtanyagcsere szempontjából jelentéktelen és teljesen figyelmen kívül hagyható.

Ezért nem sorolhatók a vitaminok közé például az esszenciális aminosavak vagy a kolin, melyek a vitaminokhoz képest nagyságrendekkel nagyobb mennyiségben szükségesek az emberi szervezet számára.

A definícióban azért fontos hangsúlyozni, hogy **a vitaminok az emberi szervezet számára fontosak**, mert a különböző fajok esetében más-más anyagok nevezhetők vitaminoknak.

A C-vitamint az emlősök többsége képes előállítani, de például az ember, a majom, a tengerimalac, a denevér és a csontos halak szervezete nem, mert a szintézis útvonalán hiányzik egy enzim. Számunkra és a felsorolt állatfajok számára tehát a C-vitamin valóban esszenciális vitamin, a legtöbb állatfaj számára azonban nem számít vitaminnak, csupán metabolitnak.

A macskáknak az emberhez hasonlóan szüksége van A-vitaminra, azonban az emberi szervezettel ellentétben a macska szervezete nem képes az A-provitamint (β -karotin) A-vitaminná alakítani.

Az általánosan elfogadott felfogás szerint manapság 13-féle vitaminról szokás beszélni:

| | |
|---|------------------------|
| tiamin, aneurin = B ₁ -vitamin | retinol = A-vitamin |
| riboflavin = B ₂ -vitamin | kalciferol = D-vitamin |
| niacin = B ₃ -vitamin | tokoferol = E-vitamin |
| folsav = B ₄ -vitamin | fillokinon = K-vitamin |
| pantoténsav = B ₅ -vitamin | |
| piridoxamin = B ₆ -vitamin | |
| (ciano)kobalamin = B ₁₂ -vitamin | |
| aszkorbinsav = C-vitamin | |
| biotin = H-vitamin | |

Ma **már nem sorolják a vitaminok közé** az évtizedekkel ezelőtt még vitaminként említett alábbi anyagokat, mert kiderült róluk, hogy azonosak egy korábban már azo-

nosított vitaminnal, illetve mennyiségi vagy egyéb szempontból nem felelnek meg a vitaminfogalom kritériumainak:

- B₇-vitamin = biotin: azonos a H-vitaminnal
- B₈-vitamin = adenzin-monofoszfát (AMP)
- B₈-vitamin = kolin
- B₉-vitamin vagy M-vitamin: azonos a folsavval = B₄-vitamin
- B₉-vitamin = inozit(ol)
- B₁₀-vitamin vagy Bx-vitamin = *p*-amino-benzoészav
- B₁₁-vitamin = azonos a B₄-vitaminnal (folsav)
- B₁₃-vitamin = orotsav
- B₁₅-vitamin = pangaminsav
- B₁₆-vitamin = piridoxin, azonos a B₆-vitaminnal
- B₁₇-vitamin = amigdalin
- B₂₂-vitamin = Aloevera-kivonat
- BH-vitamin = azonos a H-vitaminnal (biotin)
- F-vitamin = esszenciális zsírsavak: linolsav, linolénsav
- I-vitamin, ill. J-vitamin = tulajdonságaik megegyeznek a C-vitaminéival
- M-vitamin = azonos B₄-vitaminnal (folsav)
- PP-vitamin (*pellagra preventiv*) = azonos a B₃-vitaminnal (niacin)
- Q-vitamin = ubikinon, Q10
- R-vitamin = azonos a B₁₀-vitaminnal (*p*-amino-benzoészav)
- S-vitamin = azonos a B₁₁-vitaminnal
- T-vitamin vagy BT-vitamin = L-karnitin

Viszont 2 további vegyület 'sorsa' még nem dőlt el olyan értelemben, hogy a vitaminok közé tartozzon-e vagy sem:

- P-vitamin (*permeabilitást* segítő) = citrin, kvercetin, flavonoidok
- U-vitamin (*ulcus* elleni) = S-metil-metionin

A vitaminok többsége a szervezetben kisebb-nagyobb kémiai átalakuláson megy keresztül, amíg tényleges hatóanyaggá, biológiailag/biokémiaiilag aktív molekulává válik.

A B₁-vitamin (tiamin) tiamin-pirofoszfáttá (TPP) alakul, hogy koenzimként működjön.

A B₅-vitaminból (pantoténsav) koenzim-A molekula keletkezik, és transzferáz koenzimként vesz részt az acetyl-csoportok szállításában (Ac-CoA).

Azokat a **vitamin-előanyagokat**, melyek eredeti formájukban hatástalanok, azonban a szervezetbe kerülve hatékony vitamin-molekulákká alakulnak, **provitaminok**-nak nevezzük.

A β -karotinból (provitamin) a szervezetben A-vitamin (*retinol*) képződik.

A 7-dehidro-koleszterin a szervezetben D2-vitaminná (*kolekalciferol*) alakul.

Fontos továbbá azt is megemlíteni, hogy a **vitaminok egy részét a bélbaktériumok is szintetizálják**, így ezeket a szervezet belülről megkapja, ezáltal viszont a teljes szükségletnek csak egy részét kell a táplálékkal bejuttatni.

Valamely szervezet **aktuális vitaminszükségletét** számos tényező befolyásolja (kor, nem, terhesség, szoptatás, táplálkozási szokások, életmód, környezet, dohányzás, alkoholfogyasztás, fizikai és szellemi megterhelés, stressz), melyekről a későbbiekben részletesen szólunk.

A vitaminok elnevezése

A vitaminok elnevezésére nincs egységes, nemzetközileg is elfogadott szabály vagy ajánlás. Ezért napjainkban is leginkább a DRUMMOND és McCOLLUM által 1920-ban javasolt elnevezési rendszert használjuk, amely a vitaminok felfedezésének története során alakult ki.

Eszerint – a hagyományoknak megfelelően – az egyes vitaminokat a latin ábécé nagybetűivel jelöljük, annak megfelelően, ahogyan azokat az 1920–1930-as években elnevezték: A-, B-, C-, D-, E-vitamin stb.

Ezen jelölésmód szerint azonban a sorból számos betű hiányzik (pl. G-, L-, M-vitamin), mivel ezekről bebizonyosodott, hogy azonosak egy másik, korábban felfedezett vitaminnal, vagy biológiailag hatástalanok, illetve nem felelnek meg a vitaminok definíciójának.

A **hasonló élettani hatású**, de kisebb-nagyobb mértékben eltérő molekulaszervezetű vitaminokat az **azonos betű jobb alsó indexében feltüntetett számmal** különböztetjük meg.

Például az A₁-vitamin, A₂-vitamin, A₃-vitamin mindegyike mutatja az A-vitaminra jellemző fiziológiás hatásokat, de molekulaszervezetük kis mértékben különbözik, és emiatt hatékonyságuk is eltérő.

A D-vitamin fogalom pedig tulajdonképpen 'gyűjtőnév', ami a D₁–D₇-vitaminokat foglalja magában. Közülük ugyanis csak a D₂- és D₃-vitaminnak van kellő biológiai hatékonysága, a többié ezekéhez képest nagyon kicsi. Kémiai szerkezetük azonban rendkívül hasonló.

Ugyanez a helyzet K_1 – K_4 -vitaminoknál is, azzal a különbséggel, hogy a K_2 -vitaminból is többféle forma létezik (pl. K_2 (20), K_2 (30), K_2 (35)) – a K_2 -vitamin is gyűjtőfogalom –, melyek között nagyfokú a szerkezeti analógia.

A hasonló élettani hatású, azonos betűjelű, de eltérő számindeksű vitaminok általában **különböző eredetűek**, ettől függetlenül azonban **egymás 'helyettesítésére' alkalmasak**; természetesen a hatékonyságot is figyelembe kell venni, amikor mennyiségi összehasonlításokat vizsgálunk.

Például a K_1 -vitamin növényekben fordul elő, a K_2 -vitaminokat baktériumok termelik, a K_3 -vitamint pedig szintetikusán állítják elő, azonban mindegyik a véráramlásra hat.

A **B-vitaminok esetében** viszont – szintén a történeti hagyományok miatt – a **számindeks nem azonos biológiai hatású vegyületeket jelöl**, hanem nagyon is különböző funkcióval bíró molekulák tartoznak ide. A B-vitaminokat az a vitaminkutatás korai időszakából megmaradt közös jellemző köti össze, hogy vízben oldódnak.

A B-vitamincsalád egyes vitaminjainak kémiai szerkezete jelentősen különbözik, és ebből adódóan természetesen eltérő a biológiai funkció is.

A nagybetűs jelölés mellett elterjedten használják még a vitaminok **fantázianeveit** is, melyeket ugyancsak a felfedezésük és azonosításuk idején kaptak. Ezek általában a kémiai szerkezetre a biológiai/biokémiai hatásirányra vagy az előfordulásra, esetleg valamilyen jellemző tulajdonságra utalnak

| | |
|--|--|
| Pl. A-vitamin: <i>retinol, retinal</i> | → a retinában fordul elő, alkohol (-ol) vagy aldehid (-al) szerkezetű |
| D-vitamin: <i>kolekalciferol</i> | → koleszterinből képződő, a kalcium beépülését elősegítő, alkohol (-ol) jellegű vegyület |
| K-vitamin: <i>fillokinon</i> | → a növényekben előforduló kinoidális szerkezetű molekula |
| B_6 -vitamin: <i>piridoxamin</i> | → piridin-gyűrűt tartalmazó, oxidatív hatású amin |
| B_{12} -vitamin: <i>cianokobalamin</i> | → kobalt-tartalmú amin-származék |

(Szerencsésebb lett volna a *cianokobalamid* elnevezés, mert a kémiai szerkezet alapján a molekula nem amin, hanem amid.)
(Részletesen lásd még az egyes vitaminok tárgyalásánál.)

A nagybetűs jelölés és a fantázianév gyakran együtt fordul elő.

A vitaminok csoportosítása

Mivel a vitaminok összetett szerves molekulák, és szerkezetük nagymértékben eltér, a kémiai összetétel alapján való besorolásuk nem célszerű. Hatásmechanizmusuk is különböző, sőt némelyik kifejezetten egyedi funkciót lát el a szervezetben (pl. az A-vitamin a látás mechanizmusában). Ezért leginkább az **oldhatóságuk alapján** szokás őket csoportosítani.

Vízben oldódó vitaminok: B₁, B₂, B₃, B₄, B₅, B₆, B₁₂, C, H, (K)

Zsírban oldódó vitaminok: A, D, E, K

A vízben oldódó vitaminokat a szervezet nem képes tárolni, ezért folyamatos, napi utánpótlásukra van szükség.

Ez alól kivétel a B12-vitamin, amely a májban hosszú ideig (akár 1–2 évre elegendően) raktározódik.

A zsírban oldódó vitaminok – a K-vitamin kivételével – a szervezetben hónapokig is raktározódnak.

A kis mértékben vízben is oldódó K-vitamint a szervezet csak minimális mennyiségben képes tárolni.

Szerencsésebb a vitaminoknak az a fajta csoportosítása, ami a vitaminok funkciójára is utal. Funkció szerint megkülönböztethetünk ún. **enzimogén vitaminokat** és **induktív vitaminokat**.

Az **enzimogén vitaminok** enzimek koenzimjeként szerepelnek, ezért hiányuk az adott enzim működési területétől függően az anyagcsere egy részét vagy akár annak csaknem egészét érintheti.

Az enzimogén vitaminokat ritkábban **prosztetikus vitaminoknak** is nevezik a proszтетikus csoportok analógiájára. **Prosztetikus csoportnak** nevezik ui. azokat az **enzimekhez igen szorosan kapcsolódó molekulákat** vagy csoportokat, melyek az enzimmel funkcionális egységet képeznek, és a koenzimektől eltérően az enzimiről nem választhatók le (1.9. ábra).

Enzimogén vitaminok (prosztetikus vitaminok):

B₁, B₂, B₃, B₄, B₅, B₆, B₁₂, C, H, K

- koenzimként vesznek részt az anyagcsere folyamatokban:
 - oxido redukáz koenzimek: B₂, B₃, C

1.9. ábra. Az enzimogén vitaminok koenzim-szerepe az anyagcsere-folyamatokban

- transzferáz koenzimek: B₁, B₄, B₅, B₆, H
- hidroxiláz koenzim: C
- izomeráz koenzim: B₁₂
- karboxiláz koenzim: K

Az **induktív vitaminok** szerepe specifikusabb, hiányuk jellemzően nem közvetlenül az energiatermelő anyagcserehez kapcsolódóan mutatkozik, hanem egyéb helyeken indukál jellegzetes tüneteket.

Induktív vitaminok: A, C, D, E, K

- egyedi funkciójuk van:
 - hormonhatás: D, E
 - antioxidáns hatás: A, C, E
 - véralvadás: K
- hiányuk 'jellegzetes' megbetegedéseket okoz

Mindezekkel együtt a funkció szerinti és az oldhatóság szerinti besorolás hasonló összetételű vitamincsoportokat eredményez.

A vitaminok felszívódása és kiválasztódása

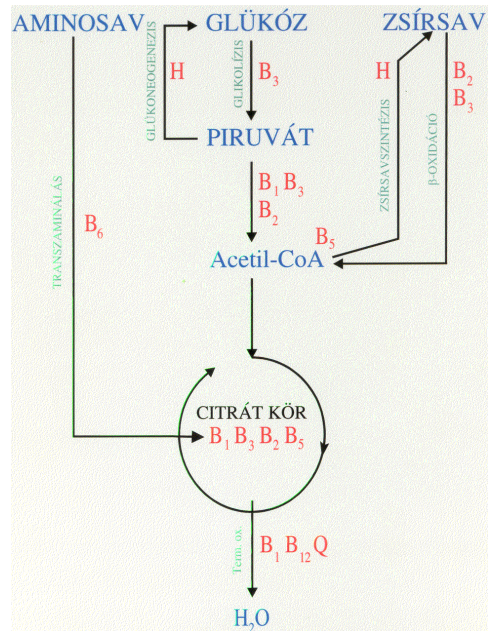
a) **Vízben oldódók:** könnyen, gyorsan felszívódnak

- diffúzióval vagy
- foszforilációval egybekötött aktív transzporttal

Kiválasztódás: a vesén keresztül a vizeletbe.

b) **Zsírban oldódók:**

- felszívódásukhoz általában **epesavak és/vagy zsírsavak** szükségesek, de a felszívódás módja lehet passzív diffúzió is, mint pl. az E-vitamin felszívódása az epesav-micellákban



- a K1- és K2-vitamin csak epesavak segítségével képes felszívódni, mert hosszú apoláros oldalláncuk miatt zsíroldékonyak; az oldallánc nélküli K3-vitamin azonban eléggé poláros ahhoz, hogy vízben is oldódjon, ezért a vízoldékony vitaminokhoz hasonlóan diffúzióval szívódik fel (lásd a K-vitamin részletes bemutatása)

Kiválasztódás: a széklettel.

(Az E- és a K-vitamin a bizonyos fokú vízoldhatóság miatt a vesén át a vizeletbe is kiválasztódhat.)

A felszívódás során a vitaminok **antagonista hatást fejthetnek ki**, és jelenlétükkel gátolhatják egymás felszívódását. Például az E-, D- és K-vitamin mindegyike gátolja a másik kettő felszívódását.

A vitaminok összetétele, fizikai és kémiai tulajdonságai

A vitaminokról már az 1920-as években kiderült, hogy nem amin(NH₂)-származékok, sőt némelyik még N-atomot sem tartalmaz (pl. C-vitamin, D-vitamin, E-vitamin, K-vitamin).

Két vitamin tartalmaz viszont kén(S)-atomot: B1-vitamin, H-vitamin.

Kémiai szerkezetük azonban nem mutat semmiféle rokonságot, többféle, mindegyik más-más funkciós csoporttal rendelkezik, ezért kémiai karakterük is eltérő. Mindössze annyi bennük a közös vonás, hogy a B5-vitamin (pantoténsav) kivételével valamennyi szerkezetében egy vagy több gyűrű is található, melyek többsége telítetlen, ill. heteroatomot is tartalmazó aromás, kinoidális vagy konjugált rendszerű (lásd az egyes vitaminok részletes tárgyalásánál a képleteket).

A vitaminmolekulák többsége rendelkezik aszimmetriás szénatommal – egyes molekulában több aszimmetriacentrum is van –, emiatt optikai izomerjeik is vannak, melyek közül rendszerint csak egyetlennek van biológiai/biokémiai aktivitása.

A vitaminok savakkal, lúgokkal szemben kevésbé ellenállóak, hatásukra gyorsan bomlanak. Ennek a konyhai műveteknél (pl. ecet jelenléte az ételekben) és a tartósításhoz (zöldségek savanyítása) van szerepe és jelentősége.

A természetes környezetükből való izolálás, kivonás szempontjából, valamint a sütés-főzés és tárolás miatt fontos továbbá a hőre és fényre való érzékenység is.

Hőstabilnak mondható – 150-200 °C-t „kibír” – a B₃-, B₁₂-, A-, D-, E-, H- és K-vitamin.

Hőre érzékeny viszont a B₁-, B₂-, B₄-, B₅-, B₆- és a C-vitamin.

Fényérzékeny a B₁-, B₂-, B₆-, B₁₂-, C-, A-, D-, E-, H- és K-vitamin.

A vitaminok szállítódása a szervezetben

A vitaminok egy része nem szabadon szállítódik, hanem – főleg a zsírban oldódókat – kötő és transzportáló fehérjék, illetve lipidfrakciók szállítják.

Pl.: A-vitamin: *RBP* (= *Retinol Binding Protein*)

D-vitamin: *DBP* (= *D-vitamin Binding Protein*)

E-vitamin: *lipoprotein frakciókban* (CM, VLDL, IDL, HDL), továbbá a májon belül *tokoferolszállító fehérje* is működik

B12-vitamin: fehérjékhez kötötten

[nyálban: R-protein,

gyomorban: *Intrinzik Faktor* (= *IF*),

vérben a különböző szervekhez: *Transzcobalamin* (= *TC*)]

A vitaminszükségletet befolyásoló tényezők

Az emberi szervezet vitaminszükségletét számos tényező befolyásolja, ezek azonban nagyon eltérő mértékben járulnak hozzá az igényhez.

- **Kor:** A vitaminszükséglet általában az életkorral növekszik, időskorban azonban már kevésbé változik.
- **Nem:**
 - **testtömeg:** férfiak esetében a nagyobb testtömeg miatt nagyobb a vitaminszükséglet is egy-egy vitaminfélésegből;
 - **nőknél a gesztációs állapotban, ill. a laktációs periódusban** fokozott igény jelentkezik.

- **Fizikai állapot:** nagyobb fizikai terhelés alatt a vitaminigény is nő:
 - fizikai munkavégzés
 - mozgás
 - sportolás
 } növekszik a vitaminszükséglet
- **Életvitel:**
 - **konfliktusokkal teli életmód** során vagy **stresszhelyzetekben** nagyobb mennyiségű vitaminra van szüksége a szervezetnek
 - dohányzás
 - fokozott alkoholfogyasztás
- **Betegségek, fertőzések, műtétek utáni lábadozás idején** a tapasztalatok szerint fokozott vitaminigény mutatkozik.
- **Fokozott veszteség** esetén nagyobb a felvételi igény.
- **Táplálkozási szokások, étrend:**
 - monodiétás étkezés
 - szigorú vegetarianizmus

A fenti szempontok mellett fontos azt is megemlíteni, hogy a **szervezet aktuális állapota** nagy mértében befolyásolhatja a pillanatnyi vitaminszükségletet. Ebbe többek között a **bélflóra állapota** is beleértendő, mivel a bélbaktériumok több vitamint is képesek szintetizálni: közülük a K- és a H-vitamin a legfontosabb.

Külső fertőzések ellen szedett antibiotikumok gyakran a bélbaktériumok egy részét is elpusztítják, aminek következtében az általuk addig megfelelő mennyiségben biztosított vitaminok esetében is nagyobb mértékű bevitelre van szükség (*lásd még A vitaminhiány kialakulásának lehetséges okai c. részt is*).

A frissen született csecsemő bélflórája még steril, nincs bakteriális tevékenysége, így például vérzések esetén a csecsemőknél csak a későbbiekben lehet számítani a bélbaktériumok termelte K-vitamin véralvadást segítő hatására.

A vitaminhiány kialakulásának lehetséges okai

A **vitaminhiány** alapvetően **exogén** (táplálkozási) vagy **endogén okokra** vezethetők vissza.

Ha a táplálékkal bekerülő vitaminmennyiség nem fedezi a szükségletet, **elsődleges hiányról** beszélünk. Meg kell azonban jegyezni, hogy egyes vitaminokat – elsősorban

a B₁₂- és a K-vitamint – a bélbaktériumok is számottevő mértékben termelik, így ezek esetében nem lehet csak a táplálékkal való elégtelen bevitelhez kötni az elsődleges hiányt.

Másodlagos hiány akkor állhat elő, ha az emésztőrendszerbe kerülő és/vagy ott termelődő vitamin nem képes felszívódni, aminek számos **endogén eredetű** oka lehet.

Exogén vagy táplálkozási eredetű vitaminhiányt okozhat:

- **Tartós éhezés**
 - nem megfelelő mennyiségű (kevés) az étel
 - nem megfelelő minőségű az étel
- **Monodiétás, egyoldalú táplálkozás**
 - esszenciális aminosavak hiánya, ill. fehérjehiány
 - szénhidrátok túlzott fogyasztása
- **Koplálás, eltúlzott diéta, fogyókúra**
- **Hosszú ideig tartó parentális táplálás**
- **Krónikus alkoholizmus.** Az alkoholizmus egyszerre több hatás összegződése miatt okozhat vitaminhiányt. A szenvedélybetegek ugyanis az alkoholon kívül alig vesznek magukhoz más ételt vagy italt. Emiatt a gyomor és bélrendszer emésztési szakaszának nyálkahártyája súlyosan károsodhat, hasonlóan a hasnyálmirigy is. Nem lesz elégséges enzim- és epetermelődés, ami emésztési és felszívódási zavarok okozta rosszulléthez, émelygéshez, hasmenéshez, hányáshoz vezet. Ettől aztán a beteg egyáltalán nem is akar táplálkozni, ami tovább súlyosbítja a hiányt. Csökken a bélflóra vitamintermelése is, epesavak hiányában pedig a kevés zsírolékony vitamin sem tud felszívódni. A B₁-, B₄-, B₆- és B₁₂-vitamin hiánya idegszöveti károsodásokhoz és vérképzési zavarokhoz vezet. A fertőzésekkel szembeni ellenállóképesség romlik. A K-vitamin hiánya miatt zavart lesz a véralvadási kaszkád folyamatsora is.

Endogén eredetű vitaminhiány állhat elő:

- **Emésztési zavarok esetén**
 - kóros máj-, vese- és hasnyálmirigy-működés
 - epe hiánya, ill. nem megfelelő mennyisége
 - fibrózis
 - a nyirokrendszer elzáródása

- limfoma
- tumor(ok)
- **Felszívódási zavaroknál**
 - **gyomor- és bélpanaszok, -gyulladások**
 - gyomor- és bélrészek eltávolítása
 - **bélben élősködő paraziták, bélférges jelenléte**
 - **enzimdefektusok miatt**
 - genetikai eredetű vagy szerzett enzimműködési zavarok (hasnyálmirigy, máj, bélrendszer termeli ezeket), melyek a felszívódásban vagy a provitamin → vitamin átalakulásban részt vevő enzimeket érintik – például az *1- α -hidroxiláz* enzim hiányában vagy csökkent aktivitású működésekor a kolekalciferol nem képes átalakulni 1α , 25-dihidroxi-kolekalciferollá.
- **A bélflóra (bélbaktériumok) részleges vagy teljes pusztulása idején**
 - hosszan tartó antibiotikum-kúra esetén.
- **Hosszan tartó gyógyszeres kezeléskor**
 - **citosztatikumok** a B4-vitamin (folsav) képződését akadályozzák
 - **orális antikoagulánsok** szedése a K-vitamin aktív formájának kialakulását gátolja
 - egyes **fájdalomcsillapítók** szedése (pl. aszpirin = acetil-szalicilsav) kedvezőtlen pl. a K-vitamin hatásmechanizmusára
 - gyakran alkalmazott **hashajtók hatására** a B12-vitamint és a K-vitamint termelő baktériumok is nagy mértékben ürülnek.

A **vitaminhiány** vagy az esetleges **vitamintöbblet** mértékét jellemző fogalmak:

- **avitaminózis:** nagyfokú, teljes vitaminhiány
 - ritkán fordul elő, legfeljebb egy-egy vitaminra vonatkozóan hosszan tartó koplalás, éhezés (éhségstrájk) idején
 - állatkísérleteknél szokták kiváltani – főleg a vitaminkutatások korai szakaszában – a vitaminhiány tüneteinek tanulmányozására
 - az avitaminózis általános jellemzője, hogy a fejlődés lelassul, a növekedés megáll
- **hipovitaminózis:** csökkent mértékű vitaminellátottság, részleges vitaminhiány vagy vitaminszegényes állapot, amely olyan mértékű, hogy a szervezetben működési zavarok keletkeznek.

Ennél konkrétabb megfogalmazás nem igazán lehetséges, mert az egyes vitaminok hiánya eltérő módon jelentkezik, amit ráadásul az egyéni tolerancia is befolyásol.

Egyes felmérések alapján feltételezhető, hogy az emberiség igen nagy részénél fordul elő hipovitaminózis elsődleges vitaminhiány miatt. A harmadik világ és a fejlődő országok lakosai (Afrika, Közel-Kelet, Délkelet-Ázsia, Dél-Amerika) ugyanis napjainkban sem jutnak hozzá a megfelelő mennyiségű élelmiszerhez és tápanyaghoz. Ezekben a térségekben különösen a gyermekek veszélyeztetettek, mert számukra a vitaminhiány a növekedésben, fejlődésben való elmaradást jelenti, amint az a vitaminkutatások kezdeti időszakában állatkísérletek révén egyértelműen bebizonyosodott. A felnőttek számára a vitaminhiányos táplálkozás a munkaképesség gyengülésében és az egészség romlásában jut elsősorban kifejezésre, ami a társadalom és az állam számára jelent nagy terheket a munkaerő és a gyógyítás költségeinek előteremtésében.

A fejlett nyugati államokban a hipovitaminózis kisebb néprétegeket érint. Itt is előfordulhat azonban az elégtelen táplálkozás miatti hiány azoknál, akik nagyobb részt előrecsomagolt, tartósított, kémiaileg kezelt, gyorsan elkészíthető (*fast food*) ételeket fogyasztanak. Ezek vitamintartalma ugyanis a technológiai műveletek során (hevítés, sterilizálás, tartósítás stb.) jelentősen csökkenhet a természetes, friss élelmiszerekhez, húsokhoz, belsőségekhez, tejhez, tojáshoz, zöldségekhez, gyümölcsökhöz képest.

Az Európai Parlament és a Tanács 1925/2006/EK rendelete (2006. december 20.) 8. szakasza az alábbiak szerint fogalmaz:

„Jelenleg, bár nem túl nagy gyakorisággal, a Közösség területén kimutatható némi tápanyaghiány. A Közösség területén a társadalmi-gazdasági helyzetben, valamint a különböző népességcsoportok életstílusában bekövetkezett változások különböző táplálkozási igényekhez és változó étkezési szokásokhoz vezettek. Ezek pedig a különböző lakosságcsoportok esetén az energia- és tápanyagigény változásának bekövetkezéséhez és e csoportoknál egyes vitaminok és ásványi anyagok a különböző tagállamokban javasolt mértékünél alacsonyabb bevitelhez vezettek. Továbbá a tudományos ismeretek fejlődésével láthatóvá vált, hogy az optimális egészség és jó közérzet fenntartásához egyes tápanyagok bevitelére a jelenleg javasoltnál magasabb lehetne.”

Ugyancsak előállhat egy-egy vitamin latens hiánya – a manapság főleg a nők körében divatos – szigorú diéta következtében is.

Nagyobb mértékű hipovitaminózis állhat elő a társadalom perifériájára sodródott embereknél – alkoholisták, drogosok, szegények, hajléktalanok –, amit elégtelen táplálkozás és felszívódási rendellenesség egyaránt okozhat.

Megjegyzendő, hogy embereknél B₁₂- és K-vitamin esetében nem lehet nagy mértékű hipovitaminózist kiváltani 'csak' elégtelen táplálkozással, mert a bélbaktériumok ezeket a vitaminokat megfelelő mennyiségben képesek előállítani. Felléphet viszont ezeknél is hipovitaminózis másodlagos hiány következtében, például felszívódási zavarok miatt.

Érdeemes megemlíteni továbbá, hogy a bőr különösen érzékenyen reagál a különböző vitaminhiányokra.

- **hipervitaminózis:** a vitaminok túladagolása a szervezetben olyan mértékben, ami **hiánytünetek megjelenéséhez** és egészségkárosodáshoz vezethet. Hiperitaminózis okozta kóros állapot ritkán alakul ki jellemzően egyoldalú, mono-diétás táplálkozás esetén vagy étrendkiegészítő vitaminkészítmények, koncentrátumok hosszabb ideig tartó, eltúlzott szedésekor fordulhat elő a raktározható, zsírban oldódó A-, D-, E-vitaminokra, illetve a B₁₂-vitaminra nézve. A vízoldható vitaminokat – a B₁₂-vitamin kivételével – a szervezet nem képes tárolni, ezért ezeknél hipervitaminózis sem léphet fel. A megfelelő vitamin(ok) adagolásával a hiányállapot általában reverzibilis módon, gyorsan megszüntethető.

Az ember vitaminszükséglete

Vitaminokat naponta kell magunkhoz venni; még akkor is, ha tudjuk, hogy a zsírban oldódó vitaminokat akár hónapokig is tudja raktározni a szervezet (elsősorban a májban).

Ez az ún. **becsült átlagos szükséglet** vagy **EAR-érték** (= *Estimated Average Requirement*), ami azt a becsült vitaminmennyiséget fejezi ki, melynek fogyasztásával a vitaminhiány kialakulásának (az emberek elégtelen vitaminbevitelének) valószínűsége 50%.

Ebből hosszú évtizedek tapasztalatai alapján a táplálkozási szakemberek meghatározták minden vitaminra azt a tömegegységekben kifejezett vitaminmennyiséget, ami biztonsággal elegendő a szervezet normális működéséhez.

RDA-érték (*Recommended Dietary Allowance*) = **ajánlott napi bevitel** (az USA-ban: **RDI** = *Recommended Daily Intake*): **az az átlagos szintű napi bevitel egy adott vita-**

minra vonatkoztatva, ami elég ahhoz, hogy az egészséges emberek túlnyomó többsége (97–98%) számára megfeleljen a szükséges tápanyag-követelményeknek, de ne legyen annál sokkal nagyobb.

Az RDA értéket úgy határozták meg, hogy az kortól és nemtől függetlenül fedezze csaknem minden egészséges felnőtt ember vitaminszükségletét.

Ma már szerte a világon és így Magyarországon is számos, ún. étrendkiegészítő kapható, melyek leginkább vitaminokat és ásványi anyagokat tartalmaznak. Ezek vitamintartalma általában akkora, hogy a szokásos napi étkezések során a szervezetbe jutó vitaminmennyiségeket – főleg a téli időszakban – kiegészíthetik a RDA-nak megfelelő értékekre. Ügyelni kell azonban arra, hogy a túlzott vitaminbevitel is káros lehet (hipervitaminózis).

Az Európai Parlament és az Európai Tanács 1925/2006/EK rendelete (2006. december 20.) 14. szakaszát idézve:

„A vitaminok és ásványi anyagok túlzott fogyasztása káros hatással lehet az egészségre, ezért szükséges a rájuk vonatkozó biztonságos maximális mennyiségek meghatározása az egyes esetek függvényében, amennyiben élelmiszerekhez adják hozzá ezeket. Ezeknek a mennyiségeknek biztosítaniuk kell, hogy az élelmiszergyártó utasításainak betartásával és változatos étrend keretében a termékek normális használata biztonságos legyen a fogyasztóra nézve. Ezért ezeket a maximális mennyiségeket úgy kell megállapítani, hogy azok az élelmiszerekben természetesen előforduló és/vagy az élelmiszerekhez bármely célból – beleértve a technológia használatát is – hozzáadott vitaminok és ásványi anyagok legfelső biztonságos szintjét jelentse.”

A kapszulák, tabletták vagy pezsgő- és rágótabletták formájában forgalmazott vitaminkiegészítők rendszerint egy-egy adott vitamin RDA-értékének 30–50%-át tartalmaznak az étrendből esetlegesen hiányzó vitaminok pótlására. Előfordulhatnak azonban bennük az RDA-érték 100–150%-ának megfelelő vitamintartalmak is, de a készítmények napi fogyasztásra ajánlott adagjában a vitaminok mennyisége nem haladhatja meg az RDA értéket.

A többféle vitamint is tartalmazó *multivitamin* jelző azonban csak akkor használható valamely termékre, ha benne legalább 4 különböző vitamin található, és közülük legalább kettőnek a mennyisége az egyszeri alkalommal fogyasztott adagban eléri a felnőttek számára ajánlott napi mennyiséget, azaz az RDA 10 %-át (2.1. táblázat).

Magyarországon az *étrendkiegészítő vitaminkészítmények forgalmazása* 2004. január 1. óta nincs engedélyhez kötve, csupán bejelenteni szükséges a forgalmazás elindítását.

2.1. táblázat. A vitaminok jelenleg elfogadott RDA-értékei az EU-ban, az USA-ban és Magyarországon

| Vitamin | RDA-értékek az EU-ban | RDI-értékek az USA-ban | RDA-értékek Magyarországon* |
|--------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------------|
| B ₁ -vitamin | 1,4 mg | 1,5 mg | 1,4 mg |
| B ₂ -vitamin | 1,6 mg | 1,7 mg | 1,6 mg |
| B ₃ -vitamin | 18 mg | 20 mg | 18 mg |
| B ₄ -vitamin | 0,2 mg | 0,4 mg | 0,2 mg |
| B ₅ -vitamin | 2 mg | 2 mg | 2 mg |
| B ₆ -vitamin | 2 mg | 2 mg | 2 mg |
| B ₁₂ -vitamin | 0,001 mg | 0,006 mg | 0,001 mg |
| A-vitamin | 0,8 mg | 0,8 mg | 0,8 mg |
| C-vitamin | 60 mg | 60 mg | 60 mg |
| D-vitamin | 0,005 mg | 0,005 mg | 0,005 mg |
| E-vitamin | 10 mg | 10 mg | 10 mg |
| H-vitamin | 0,15 mg | 0,3 mg | – |
| K-vitamin | – | 0,08 mg | – |

*A magyar RDA-értékeket utoljára 2000-ben módosította az Élelmiszer-szabályozási Törvény

Olyan esetekben, amikor nincs elég bizonyíték vagy megfelelő kísérleti eredmény az RDA megállapítására, használják a *megfelelő bevitel* (AI) kategóriát is.

AI (*Adequate Intake*) = **megfelelő bevitel: az AI az a tapasztalati szint, melyről úgy vélik, hogy biztosítja az elegendő bevitelt.**

Ha vitaminkészítményeket fogyasztunk, mindig tájékozódjunk, hogy a gyártó által a dobozon feltüntetett vitaminforma ténylegesen milyen molekulát takar. Az egyes vitaminoknak ugyanis többféle molekulaformája is lehet – erre utal a nagybetű jobb alsó indexében feltüntetett szám (pl. A1- és A2- vagy K1-, K2-, K3-vitamin: **lásd A vitaminok definíciója c. részt**) –, melyek akár konstitúciós izomerek, akár más molekula-összetételűek, hatékonyságuk általában nem azonos; így hiába szedi be az ember az RDA-érték 50–100%-ának megfelelő mennyiséget, a tényleges hatás a vártnál kisebb lesz.

A vitaminkészítmények egy része ugyanis mesterségesen előállított termék, és előfordulhat, hogy a hatékonyabb forma szintézise vagy izolálása sokkal többbe kerülne a gyártónak.

Azoknál a vitaminoknál pedig, melyeknek optikai izomerjeik is vannak (*D*- és *L*-enantiomer vagy másképpen *R*- és *S*-formák pl. az E-vitaminok esetében), általában mindig csak az egyik enantiomer rendelkezik biológiai/biokémiai hatékonysággal, így a mindkét enantiomert tartalmazó *dl*-racém elegy hatékonysága csak fele a jelzett össz mennyiség által elvárhatónak.

Például az E-vitamin tokoferolnak nevezett kémiai molekulája 7 lehetséges konstitúciós izomerként fordulhat elő, melyek közül azonban csupán az α -, β -, γ - és δ -tokoferol hatékony; sőt közülük az α -tokoferol hatékonysága messze felülmúlja a többiét. Az α -tokoferolnak ezenkívül 8-féle optikai izomerje van négy enantiomer-párt alkotva, ám közülük az *R*-izomerek a hatékonyabbak. Az optikai izomerek elválasztása viszont rendkívül drága, jelentősen növeli az előállítás költségeit. Ha tehát az E-vitamin „csak” *dl*-tokoferol néven van feltüntetve, nem tudhatjuk, hogy egyrészt mennyi belőle az α -tokoferol, másrészt pedig ezen belül mennyi a hatékony *R*-izomerek aránya.

Többek között ezért vezették be a hatékonyság mértékére utaló nemzetközi egység fogalmát.

A vitaminok nemzetközi egységei

A különböző vitaminokra vonatkozó **Nemzetközi Egységek (NE) anyagmennyiségeket** – általában tömeget – **határoznak meg** annak érdekében, hogy a biológiai/életteni hatás összehasonlítható legyen.

A nemzetközi egység angolul *International Unit* (IU), németül *Internationale Einheit* (IE), franciául *Unité Internationale* (UI). spanyolul *Unidad Internacional* (UI).

A vitaminok mellett használják a nemzetközi egységet más területeken is, például hormonok, vakcinák, vérkészítmények hatásának vizsgálata esetén.

A nemzetközi egység nem keverendő össze az enzimek aktivitásának jelölésére szolgáló *unit* (U) egységgel.

A nemzetközi egység elsősorban egy-egy vitamin különböző molekulaformái által keltett életteni hatások összehasonlíthatóságára szolgál.

Ahhoz, hogy valamely vitamin különböző formáinak életteni hatása(i) egymáshoz képest meghatározható(k) legyen(ek), a WHO Szakértői Bizottsága által ajánlott referenciakészítményhez képest bekövetkező hatás(oka)t veszik alapul:

Azokra a vitaminokra állítottak fel nemzetközi egységeket, melyek életteni hatásai nem érintik az anyagcsere egészét, azaz nem általában az anyagcsere-útvonalakon

fejtik ki hatásukat, hanem hiányuk következtében sokkal inkább sajátos kórtünetek jelentkeznek.

A-vitamin

- 1 NE \equiv 0,3 μ g all-transz-retinol vagy retinal
- 1 NE \equiv 0,344 μ g all-transz-retinol-acetát
- 1 NE \equiv 0,55 μ g all-transz-palmitát (retinol-palmitát)
- 1 NE \equiv 1,2 μ g α -karotin, β -kriptoxantin, likopin, lutein és zeaxantin
- 1 NE \equiv 0,6 μ g béta-karotin (A-provitamin)

Mivel leghatékonyabb a retinol forma, a többi hatékonyságát meg szokták adni ehhez képest is *Retinol Ekvivalens* (RE) formában.

- 1 RE (Retinol Ekvivalens) \equiv 1 μ g all-transz-retinol

B3-vitamin

- 1 NE \equiv 1 mg niacin (nikotinsav vagy nikotinsav-amid)
- 1 NE 60 mg triptofán

C-vitamin

- 1 NE \equiv 50 μ g aszkorbinsav

D-vitamin

- 1 NE \equiv 0,025 μ g kolekalciferol

E-vitamin

- 1 NE \equiv 0,666 mg *d*- α -tokoferol
- 1 NE \equiv 0,9 mg *dl*- α -tokoferol
- 1 NE \equiv 1 mg *dl*- α -tokoferol-acetát

Fontos hangsúlyozni, hogy a **különböző vitaminok azonos nemzetközi egységei által okozott hatások semmilyen formában és mértékben nem hasonlíthatók össze!**

Például az A-vitamin valamelyik formájának 1 nemzetközi egysége vagy az annak megfelelő tömegű vitamin élettani hatása semmilyen formában és módon nem hasonlítható az E-vitamin bármelyik formájának nemzetközi egységéhez vagy az általa kiváltott biológiai hatáshoz.

A-vitamin

Retinol

- *a retinában található*
- *alkohol jellegű*

Történeti áttekintés

I.e. 1600 táján az ókori Egyiptomban a szürkületi vakságot (farkasvakság) nílusi halak májával gyógyították a papok.

Az ókori orvosok (DIOSKURIDES GALANUS, OREIBASUS, AETIUS, a görög CELSIUS, az arab ALI ben ISA) a farkasvakság gyógyítására különböző állatok máját javasolják.

1904. MORI (Japán) beszámol arról, hogy a megelőző években Japán belső, szárazföldi területein több ezer rosszul táplált kisgyereket sújtott a *hikan*-kórnak nevezett súlyos szembetegség, mely számos áldozatot is követelt.

A tünetek között először a kötőhártya kiszáradása, majd farkasvakság, végül teljes vakság jelentkezik.

Gyógyításuk halmájolajjal, angolnászírral és csirkemájjal lehetséges.

1906. HOPKINS (Cambridge). Megállapítja, hogy patkányokat tejfehérjéből, szénhidrátból, zsírból és sóból álló keverékkel etetve az állatok növekedése lelassul. Az étrendet friss tejjel kiegészítve az állatok növekedése normális lesz.

1912. HOPKINS. Javasolja, hogy a táplálék azon komponenseit, melyek a szénhidrátok, zsírok, fehérjék és sók mellett a táplálkozáshoz elengedhetetlenül szükségesek, 'járulékos komponensek'-nek nevezzék.

1913. MCCOLLUM és DAVIS (New Haven, USA, YALE Egyetem). Éterrel extrahált táplálékkal etetett fiatal patkányok növekedése megáll, sőt az állatoknál kötőszövet-gyulladás, szemszárazság (*xerophthalmia*) és farkasvakság (*hemeralopia*) is megfigyelhető. A szembetegségek tünetei halmájolaj etetésével megszüntethetők.

A tej, tojássárgája, vaj (OSBORN és MENDEL, 1913) szintén igen hatásos, míg egyes növényi olajok (mandulaolaj) és a sertészsír kevésbé hatékony.

A zsírokban és olajokban egy *létfontosságú növekedési faktor* van, melyet 1915-ben McCOLLUM zsíroldékony 'A' faktornak nevez el.

1920-ban DRUMMOND javaslatára ez az 'A' faktor az A-vitamin nevet kapja a CASIMIR FUNK által 1912-ben alkotott 'vita amine' fantáziánév alapján.

Az 1920-as évektől a kutatók között már általánosan elterjedt az a vélemény, hogy a helytelen és hiányos táplálkozás következtében kialakuló A-vitamin-hiány a fejlődés/növekedés lassulásához, majd leállásához, valamint súlyos szembetegség kialakulásához vezet.

Ez utóbbi neve: *xerophthalmia*. Ez az oka, hogy az A-vitamint *antixerophthalmia*-faktorként is említik.

GREEN és MELLANBY (1928) megállapítja, hogy A-vitamin hiányában csökken az ember fertőzésekkel szembeni ellenálló-képessége.

A humán orvosi gyakorlatban csak az 1940-es évektől kezdődően válik elfogadottá az a nézet, hogy A-vitamin hiányában az ektodermából fejlődött részek károsodhatnak.

Ha a beteg étrendje megfelelő mennyiségben kiegészül bizonyos zsírnemű ételekkel (tej, vaj, tojás, halzsír, különböző olajok), a tünetek megszüntethetők, ill. visszafordíthatók (*repalábilisek*).

A betegséget a vitamin hiánya okozza: hiánybetegség!

1919. STEENBOCK (Wisconsin, USA). A sárgarépbából étterrel kivont vörös színű karotin az 'A' faktorhoz hasonló élettani hatású. Úgy gondolja, hogy a hatást nem a karotin, hanem a mellette szennyezőként jelenlévő 'A' faktor okozza.

1920. OSBORN és MENDEL. Egyes zöld növények pigmentanyagai viszonylag magas A-vitamin-aktivitást mutatnak. Szerteágazó kutatások indulnak a növényekből korábban már előállított karotin és karotinoid-származékok hatékonyságának vizsgálatára.

1920. Kutatások az állati eredetű A-vitamin és a növényi eredetű pigmentek (karotinoidok) kinyerésére és azonosítására. Az A-vitaminhoz és a karotinhoz kapcsolódó kutatások a továbbiakban összefonódnak, számos félreértéssel, rész eredménnyel és *ellentmondással*.

Az izolálási kísérletek főképp tengeri halak – elsősorban tonhal – májából és vajból történtek.

1922. TAKAHASHI (Japán). Tonhal májából előállított, igen hatékonyan alkalmazható koncentrátumát tiszta A-vitaminnak tartja, és BIOSTERIN-nek nevezi el. Megállapítja telítetlen alkohol jellegét, összegképletét ($C_{27}H_{24}O_2$) viszont helytelenül adja meg.

Megállapítják, hogy a halmájolaj oxigén jelenlétében végzett 100 °C feletti hevítésével elveszti vitaminhatását. Ugyanakkor hatásos marad az angolkórral szemben → McCOLLUM (1922): a halmájolajban *D-vitamin* is van.

Mivel a legaktívabb vitaminhordozó anyagok színesek (vaj, tojássárgája, halolaj, kukorica, paradicsom, barack), a sárga színű karotint számos kutató helytelenül A-vitaminként azonosította.

1930. A *karotinoidek* felfedezése már a XIX. században elkezdődött, de jelentőségük csak az A-vitaminhoz kapcsolódó kutatások révén nőtt meg. Szerkezetük azonosítása és szintézisük kidolgozása az 1930–40-es években folyó kitartó munkák eredménye.

- A *karotint* 1831-ben WACKENRODER különítette el sárgarépából, és nevezte el annak latin neve (*Daucus carota*) alapján.
- Az őszi lomb sárga színét adó *xantofill* (*lutein*) nevű pigmentet először BERZELIUS állította elő kristályos formában 1837-ben.
- A *likopint*, a paradicsom (*Lycopersicum exculentum*) piros színanyagát elsőként HARTSEN kristályosította ki 1873-ban.

WILLSTÄTTER meghatározza előbb a karotin (1907), majd a likopin és a xantofil helyes összegképletét (1914); részben e munkákért 1915-ben Nobel-díjat kapott.

karotin: $C_{40}H_{56}$

likopin: $C_{40}H_{56}$

xantofill: $C_{40}H_{56}O_2$

1928. KARRER és mtsai (Zürich). Tiszta, kristályos karotint használva bizonyítja STEENBOCK állítását, hogy a karotinnak A-vitamin-hatása van.

1929. KARRER és mtsai (Zürich). Kukoricából (*Zea mays*) zeaxantint különít el, és vizsgálja vitaminhatását.

1929-30. EULER és mtsai. A karotin és származékai tulajdonképpen A-provitaminok (MOORE), melyek a szervezetben alakulnak át vitaminná (DRUMMOND és mtsai).

1930. KARRER és mtsai (Zürich)

- Vizsgálja a likopin vitaminhatását.
- Megállapítja a *likopin szerkezeti képletét*, felismerve, hogy 8 izoprén-egységből épül fel.

1931. KUHN. Bebizonyítja, hogy a tojássárgája színanyaga azonos a sárga ibolya (*Viola lutea*) színanyagával: mindkettő luteint tartalmaz.

- 1931-1933. **KARRER és mtsai (Zürich)**. Az A-vitamin izolálása viszonylag tiszta – de nem kristályos – formában csukamájolajból.
1931. **KUHN**. Kimutatja, hogy a karotin nem egységes, hanem 3 vegyület keveréke. A CVET által 1903-ban felfedezett kromatográfias módszer bevezetésével és továbbfejlesztésével 1931 és 1933 között sikerül elkülönítenie az α -, β - és γ -karotint. Megállapítja, hogy a β -karotin vitaminhatása kétszer akkora, mint az α -karotiné vagy a γ -karotiné.
1931. **KARRER**. Katalitikus hidrogénezési és oxidatív lebontási reakciókból következtet a β -karotin poliizoprén-vázás szerkezetére.
1933. **KARRER és mtsai**
- Meghatározzák az A-vitamin szerkezeti képletét.
 - Megállapítják, hogy az A-vitamin a szervezetben a β -karotin kettéhasadásával alakul ki.
1937. **KUHN és MORRIS**. Az A-vitamin szintézise β -jonon kiindulási anyagból.
1937. **HEILBRON**. Az édesvízi halak májából készül kivonat is rendelkezik A-vitamin-aktivitással, de a tengeri halak májkivonatához képest kevésbé hatékony.

A₂-vitamin

1952. **JONES**. Az A₂-vitamin a 3,4-dehydro retinolnak felel meg.
- 1938-1939. **WALD**. A békaszemben egy sárga színű karotinoid található. A *retinén*nek elnevezett vegyület később *retinal*nak bizonyult.
1947. **ARENS, ISLER és mtsai**. A-vitamin-szintézisek az ipari méretű gyártáshoz (gyógyszeripar) **CAWLEY és mtsai**.
1950. **KARRER és EUGSTER**. A β -karotin szerkezetigazoló szintézise.
- 1952-1957. **WALD és HUBBARD**. Az A-vitamin (retinol) szerepének felderítése a látás mechanizmusában.
1967. **BLOMSTRAND és WERNER**. Igazolják, hogy a β -karotin a C₁₅ = C_{15'} kettőskötés között hasad retinollá.
1972. **OLSON**. A *karotin-15, 15'-dioxigenáz* specifikus a β -karotin hasítására.
1989. **VOGT**. A duplaszárnyú lepkék szemében felfedezi az A₃-vitamint (3-hidroxi-retinol), melyet aztán különböző légyfajták és ún. héjas állatok szemében is kimutatnak.
1937. **PAUL KARRER**: kémiai Nobel-díj „a karotinoidok és flavinok, az A- és B₂-vitamin kutatásaiért”

1938. RICHARD KUHN: kémiai Nobel-díj „a karotinoidok és vitaminok kutatásáért”

1967. GEORG WALD: orvosi és biológiai Nobel-díj „a látás elsődleges retinális vegyi és élettani folyamatainak vizsgálataiért”

Kémiai szerkezet, lehetséges átalakulások

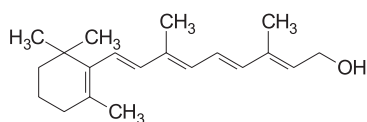
Az A-vitamin izoprén-egységeket és β -jonon-gyűrűt (lásd alább) tartalmazó, többszörösen telítetlen, konjugált szerkezetű, egyértékű alkohol.

Kémiai összetétel szempontjából kétféle A-vitamint ismerünk: az A_1 -vitamin (retinol, $C_{20}H_{29}$ -OH) tengeri halak májában és szemében található, az A_2 -vitamin (dehidro-retinol, $C_{20}H_{27}$ -OH) viszont az édesvízi halakban fordul elő.

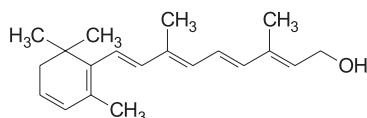
Érdeemes megemlíteni, hogy a tengeri és édesvízi halak között átmenetet képező *Eurythalin* hal-faj szeme mind az A_1 -, mind az A_2 -vitamint tartalmazza.

Az A_2 -vitamin humán élettani hatása kisebb, csak mintegy 30–40% az A_1 -vitaminéhoz képest.

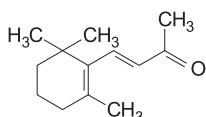
Az 1990-es években felfedezték, hogy egyes lepkefajok és héjas állatok szemének látási mechanizmusában 3-hidroxi-retinol (lásd alább) működik, melyet A_3 -vitaminnak neveztek el.



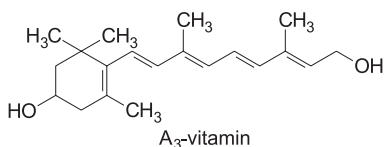
A-1. ábra. A_1 -vitamin (retinol)



A-2. ábra. A_2 -vitamin (dehidro-retinol)



A-3. ábra. β -jonon. A gyűrű és a rajta lévő csoportok minden A-vitaminban és karotin-provitaminban megtalálhatók; ez a csoport a vitaminhatás feltétele

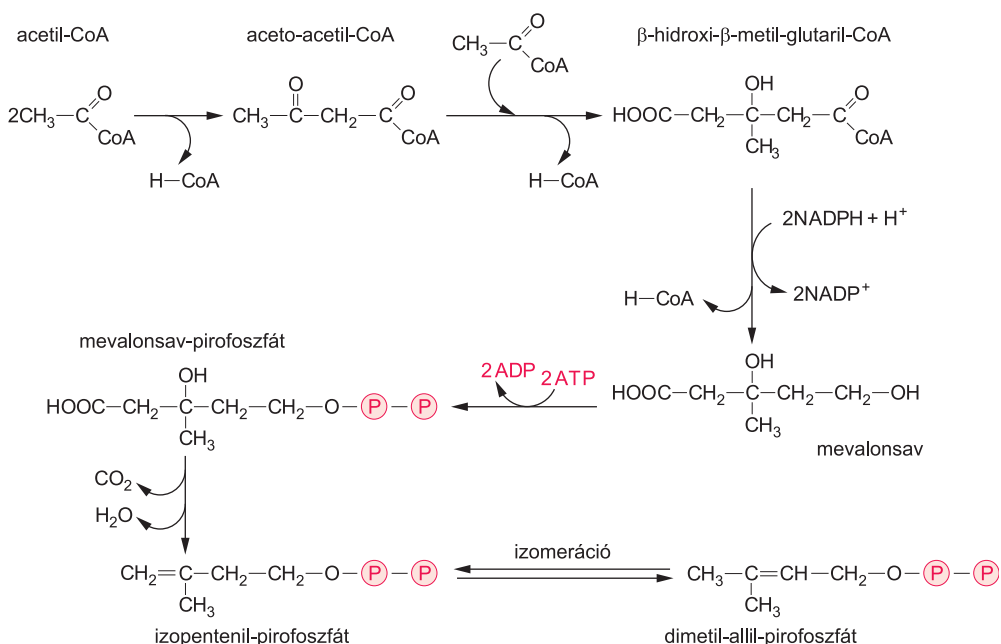


A-4. ábra. A_3 -vitamin. Szerkezetében a β -jonon gyűrűhöz OH-csoport is kapcsolódik, ilyenformán a későbbiekben tárgyalandó xantink szerkezetével analóg. Humán vonatkozásai is a xantinkhoz köthetők. Jelentősége az A_1 - és A_2 -vitaminhoz képest kicsi

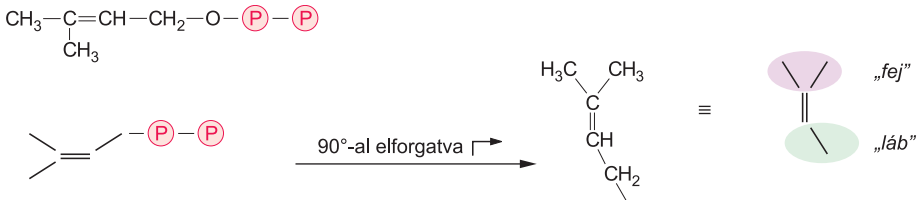
A jelenleg ismert kb. 700 karotinoid két nagy csoportba sorolható: karotin- vagy xantofill-származék. A karotinok szénhidrogén-vegyületek, a xantofilok pedig oxigénatomo(ka)t is tartalmaznak. Az oxigénatom többféle funkciós csoportban is előfordulhat, része lehet alkoholos OH-csoportnak (karotinoid-alkoholok), keto-csoportnak (oxo-karotinoidok), epoxid-gyűrűnek (karotinoid-epoxidok). A vitaminhatás szempontjából leginkább a karotinoid-alkoholok érdekesek, ezért az alábbiakban csak az OH-csoportot tartalmazó oxigéntartalmú karotinoidok fontosabb képviselőit említjük.

Bioszintézis

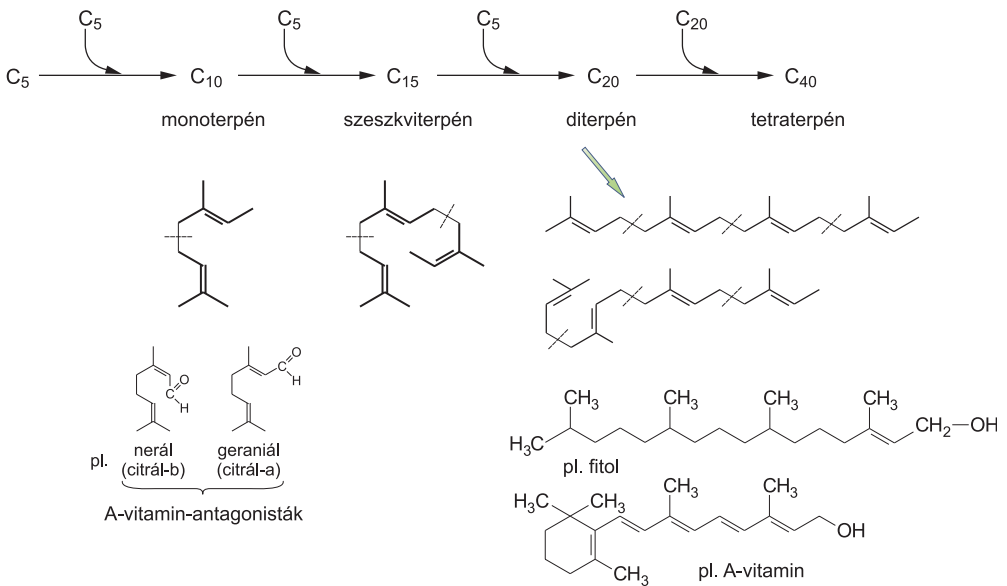
A karotinoidok bioszintézisére csak néhány baktérium, a magasabb rendű növények és tengeri algák képesek; az állati és emberi szervezet ilyen molekulákat nem képes előállítani, ám ha a szervezetbe kerül, további átalakulások már lehetségesek.



A-6. ábra. A növényekben végbemenő bioszintézis 3 molekula acetil-CoA kapcsolódása révén kialakuló 6 szénatomos *L*-mevalonsavból indul. Dekarboxileződés és vízeliminációt követően előbb izopentenil-pirofoszfát, majd aktív reaktánsként dimetil-allil-pirofoszfát molekulák keletkeznek



A-7. ábra. A dimetil-allil-pirofoszfátot egyszerűsített jelölésmóddal ábrázolva a kettőskötés egyik oldalát *fej*, a másikat *láb* elnevezéssel szokás megkülönböztetni (az analógia egy mindkét kezét feltartó, behajlított lábú vonalemberekre emlékeztet, amelyek törzse a kettőskötés)



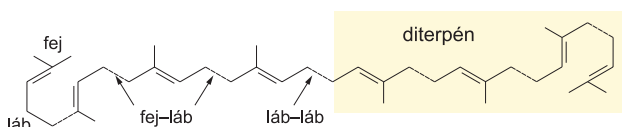
A-8. ábra. A dimetil-allil-pirofoszfát molekulák *fej-láb* típusú összekapcsolódásával *mono-* és *diterpének* jönnek létre. A diterpének összekapcsolódása eredményezi aztán a tetraterpén-származéknak is tekinthető karotinoidokat. Az A-vitamin ilyen értelemben diterpénnek tekinthető. Az ábrán a szintézis általános sémája látható

Mind a karotin-, mind pedig a xantofill-származékok szerkezete 5 szénatomos (C_5) izoprén-egységek kapcsolódásaként fogható fel, a valóságban azonban dimetil-allil-pirofoszfátból szintetizálódnak.

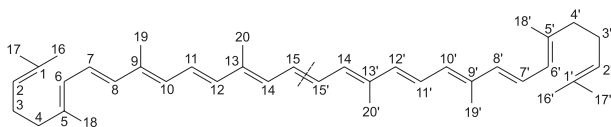
A *terpének* a növényvilágban igen elterjedt vegyületek, számuk több ezerre tehető. Molekuláik szerkezete formailag C_5 -egységekre, *izoprén*-részekre tagolható. Nevük

a folyékony fenyőgyanta latin nevéből (*terebenthium*, azaz terpentín) származik. A számos fenyő- (pl. tuja), eukaliptusz-, citrus-, boróka- és kámforfaféleség különböző részeiben való előfordulás mellett megtalálhatók egyes déligyümölcsök virágszirmaiban (pl. narancs), termésének héjában (citrom, narancs), sokféle fűszernövényben (kömény, kapor, citromfű, borsmenta, levendula, rozmaring, babér, kamilla, komló, gyömbér stb.). Jellegetes illatuk és olajos halmazállapotuk miatt *illóolajok*nak is nevezik e csoport tagjait, melyeket főképp a kozmetikai ipar, kisebb mértékben a gyógyszeripar és az élelmiszeripar használ.

A-9. ábra. Két diterpén molekula láb–láb típusú kapcsolódásával alakul ki a tetraterpén jellegű karotinoid-váz

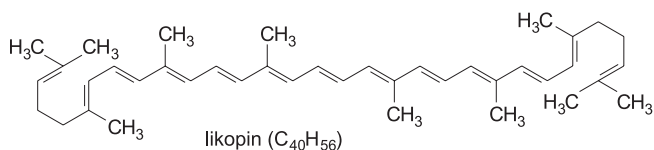


A 8 izoprén-egység a szokásos *fej–láb* érintkezéssel kapcsolódik, kivéve a molekula közepét (15–15' kötés), ahol *láb–láb* az irányultság. Ezáltal egy középpontosan szimmetrikus szerkezetű molekula jön létre (legalábbis rajzolt képletében).

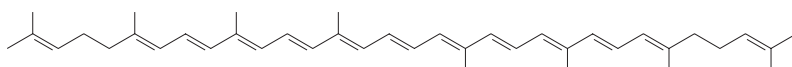


A-10. ábra. A hasonló, szimmetrikus jellegű vegyületekben a megállapított szabályok szerint a lánc két végéről indulva a molekula közepe felé halad a szénatomok szokásos számozása. A két rész szénatomjai azonos számokat kapnak, melyeket a 'felül vessző' jelölés különböztet meg

A-11. ábra. A bemutatott képlettel azonos szerkezetű molekula a paradicsom és a görögdió nye piros színét adó likopin

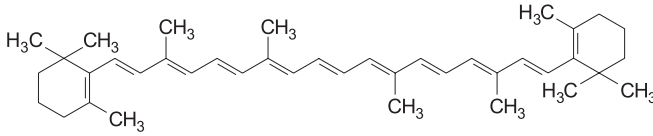


Az 5,6 és az 5',6' kettőskötések helyzetét csak azért szokás a fenti módon jelölni, hogy a karotinokkal való rokonság hangsúlyozottabb legyen. Ha ettől eltekintünk, az alábbi képlet jobban szemlélteti a csupa *transz* helyzetű kettőskötést:

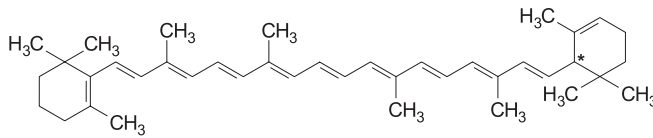


A-12. ábra. A likopin valamennyi kettőskötése *transz* konfigurációjú (all-*transz*-likopin)

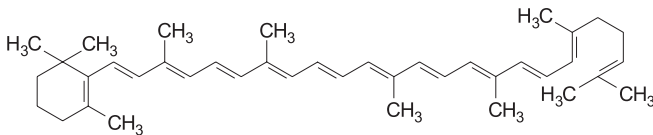
Karotinok



A-13. ábra. β -karotin ($C_{40}H_{56}$)



A-14. ábra. α -karotin

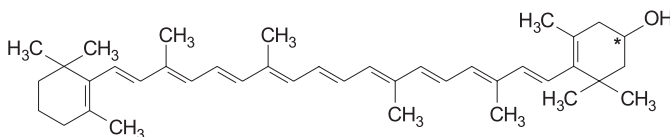


A-15. ábra. γ -karotin

A karotinoidok főképp a növényvilág színanyagaiként fordulnak elő (sárgarépa, paprika, spenót), de halak, madarak, emlősök zsírszöveteiben is megtalálhatók. Legelterjedtebb közülük β -karotin.

Mindhárom karotinból képződhet A-vitamin, az átalakulás azonban elég rossz hatásfokú, mert a β -karotinból – melynek 1 molekulájából „félbevágva” elvileg 2 A-vitamin-molekula keletkezhet – csak 25%-os mértékben megy végbe az átalakulás, azaz egyetlen A-vitamin-molekula „termelődéséhez” két β -karotin-molekulára van szükség; α - és γ -karotinból pedig még rosszabb az átalakulás hatásfoka.

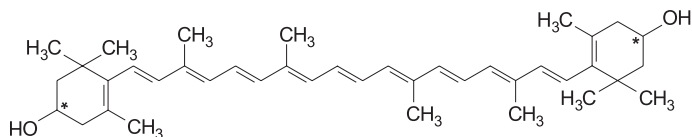
Hasonló szerkezetűek a hidroxilcsoportot tartalmazó xantinok is:



A-16. ábra. Kriptoxantin

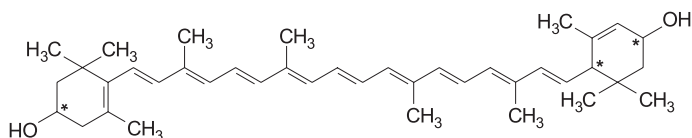
Főképp az őszibarack, narancs, mandarin és papaya tartalmazza.

A-17. ábra. Zeaxantin



Elsősorban a kukoricában (*Zea mays*), tökben, zellerben és spenótban fordul elő.

A-18. ábra. Lutein
(xantofill) {*lutea* (latin) =
sárga}



Főleg leveles zöldségekben, spenótban, kelkáposztában, petrezselyemben, ill. a fehérrépában, brokkoliban, cukkiniben, borsóban található.

Nagy koncentrációban van jelen továbbá a **retina sárgafoltjában**, ahol a nagy energiájú UV-sugarak elnyelésében van szerepe. Vizsgálatok szerint, ha kellő mennyiségben van jelen, csökken az időskori látásromlás.

Felszívódás, átalakulások, transzport

A karotinok a bélhámsejteken keresztül szívódnak fel. A felszívódás határfoka ~40%. Nem kötődnek speciális szállító fehérjéhez. Ennek a „szabad” karotinnak csak a kb. fele alakul át A-vitaminná, mert nem elégségesek az epesavas sók, enzimek v. más fontos segédanyagok.

Az A-vitaminná történő átalakulást β -karotinból a *karotináz* enzim végzi a bélfalban, illetve a májban és tejmirigyben. A *karotináz* enzim működését a pajzsmirigy hormonjai szabályozzák.

Az A-vitamin felszívódást követő transzportjában több speciális fehérje mint szállító molekula vesz részt.

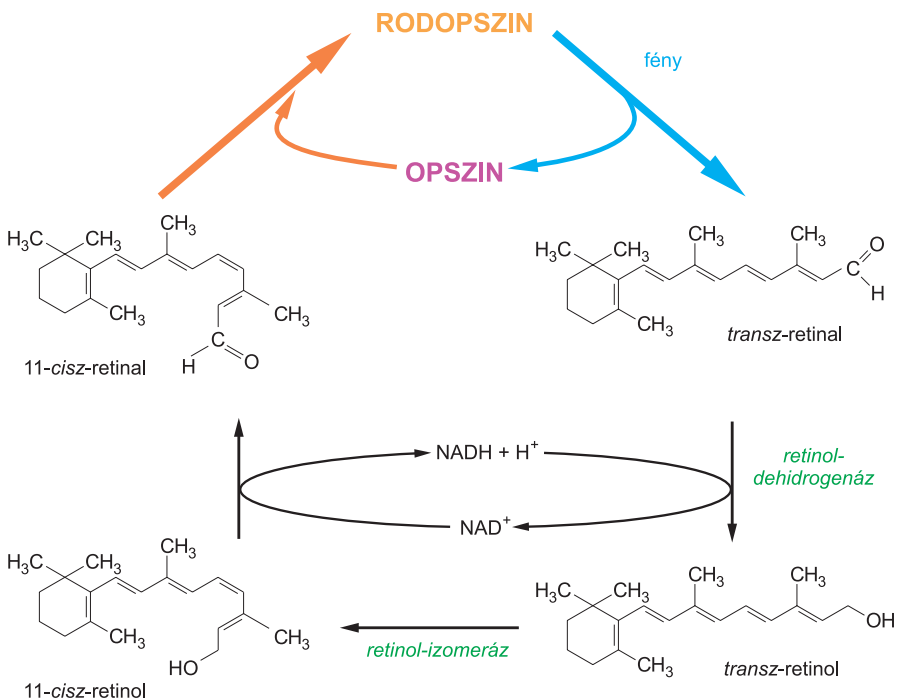
Az A-vitamin a vérben vagy retinil-észter formában a lipidek kilomikron frakciójában, vagy all-transz-retinol molekulaként ún. RBP (*Retinol Binding Protein*) **retinolkötő fehérjéhez** kötődve szállítódik.

A sejtekben a transzport speciálisabb:

Az *all-transz-retinol* és az *all-transz-retinal* két intracelluláris izoforma, a CRBP-I és a CRBP-II (Cellular Retinoid Binding Protein) asszociálja és szállítja. Mindkét fehérje képes megkötni az alkohol és aldehid formát is, de a CRBP-I affinitása a retinolhoz kb. 100-szor nagyobb, mint a retinalhoz. A CRBP-II mindkét retinoid formát közel azonos erősséggel köti. Mind a CRBP-I, mind a CRBP-II a legtöbb szövetben expresszálódik már a magzati kor kezdetétől.

Raktározása a májban történik retinol formában. A raktárkészlet akár fél évig elegendő, ezért A-vitamin-hiány csak hosszan tartó hiányos táplálkozás vagy tartós zsírfel szívódási zavar következtében alakul ki.

Élettani funkciójában mind az alkohol forma (retinol), mind az aldehid (retinál), mind pedig a sav (retinolsav) szerepet játszik.



A-19. ábra. A *transz-retinált* $\text{NADH} + \text{H}^+$ segítségével a *retinol-dehidrogenáz* enzim redukálja *transz-retinollá*, amiből izomerizációval előbb *cisz-retinol*, majd belőle oxidációval ismét *cisz-retinal* keletkezhet az ábrán bemutatott séma szerint

A látás folyamatában elsődlegesen **retinalra** van szükség.

A fény abszorpciója a fehérje alapú pigmentek – ún. opszin típusú *kromoproteinek* – és a 11-*cisz*-retinal alkotta komplexekben megy végbe.

A látási folyamat során a 11-*cisz* **retinal** sötétben egyesül az **opszin** nevű fehérjével, *rodopszin* képződik, ami a retina fényérzékenységét biztosítja. A fotokémiai reakció során a rodopszinban lévő 11-*cisz*-retinál izomerizálódik és *transz*-retinállá alakul, amely leválik az opszinról.

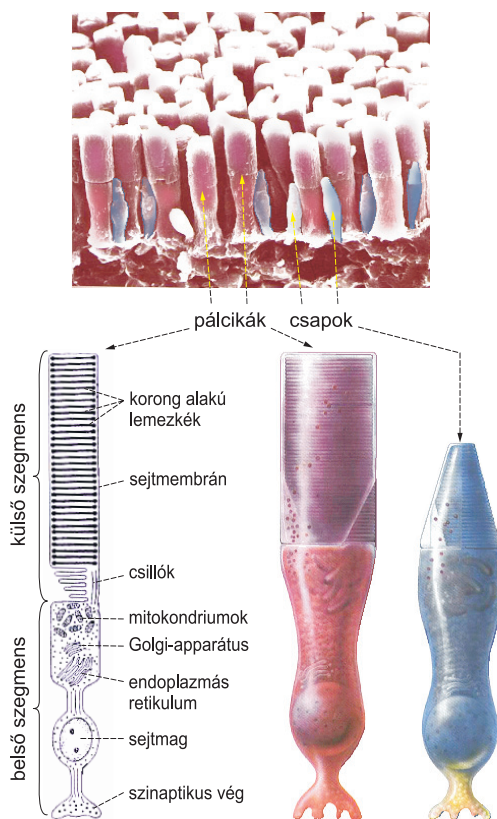
A ciklus nem megy végbe kvantitatíven, mindig fellép bizonyos veszteség, ami a vérben lévő retinolból pótlódik. Emiatt a retinol (A-vitamin) folyamatos bevitelére van szükség.

A retina a kb. 60 μm hosszú, 2 μm átmérőjű pálcikasejtből mintegy 125 milliót, a feleakkora csapósejtekből pedig 6 milliót tartalmaz.

Mindkét sejttípus két részre tagolható: a pálcikáknál henger alakú, a csapoknál kúpszerű külső szegmens a fény érzékeléséhez szükséges rendszert, a belső szegmens pedig az energia előállítására szolgáló egységeket tartalmazza, végén a jelátadó szinapszissal.

A pálcikák külső szegmense egymás fölött elhelyezkedő, különálló, korong alakú lemezekből áll, melyek membránja tartalmazza a fényt elnyelő rodopszint. A csapok membránrendszere viszont összefüggő, és egyúttal sejthártyaként is szolgál.

A fény kiváltotta kémiai jel mindkét típusnál a sejtmembránban alakul át elektromos jellé, melyet aztán a szinaptikus vég továbbít más sejtek felé.



A-20. ábra. Az emberi szem fotoreceptorai

A látási folyamat lényege, hogy a fény elektromágneses energiája elektromos potenciált hoz létre a retina érzékelő sejtjeiben, a *pálcikák* és *csapok* fényérzékeny receptoraiban.

Az emberi szemben kétfajta fotoreceptor található: a retina érzékelő sejtjei közül nappali fényben a színlátásra is alkalmas **csapok**, gyenge fényben vagy sötétben pedig a **pálcikák** működnek.

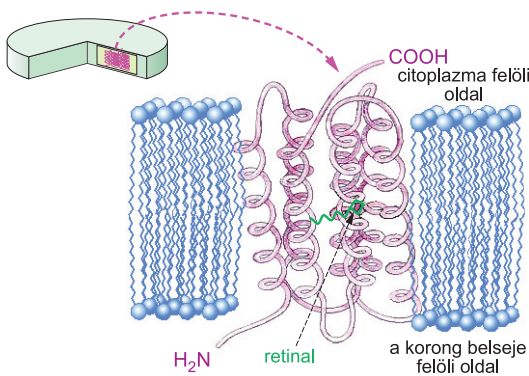
A pálcikák fényérzékelő vegyülete a külső szegmens korongjainak membránjában található *látóbíbor* v. **rodopszin** (= piros szem (görög)), amely az **opszin** nevű fehérjéből és a hozzá kofaktorként kovalens kötéssel kapcsolódó 11-*cisz*-retinalból áll.

Az opszin 348 aminosavból álló, $M \approx 38\,000$ molekulatömegű, hét spirális transzmembrán domennel rendelkező fehérje, amelynek egyik hélice képes megkötni a 11-*cisz*-retinalt. A helikális szakaszok iránya merőleges a membrán felületének síkjára, a retinal pedig kb. a membrán belsejének közepén helyezkedik el úgy, hogy hossz tengelye párhuzamos a membrán felületével.

A látás molekuláris mechanizmusa a retinal *cisz* \rightleftharpoons *transz* izomerizációs átalakulásán és az ezzel együtt járó konformációváltozásán alapul.

Fény hatására fotokémiai *cisz* \rightarrow *transz* izomerizáció játszódik le. A keletkező *all-transz*-retinal térigénye a *cisz*-változathoz képest eltérő, így konformációváltozást okoz a fehérjében, és „kiegyenesedve” eltolja magától a fehérjeláncot, miközben megszűnik az elektrosztatikus rögzítés.

Ez az állapot az ún. *meta*-rodopszin.

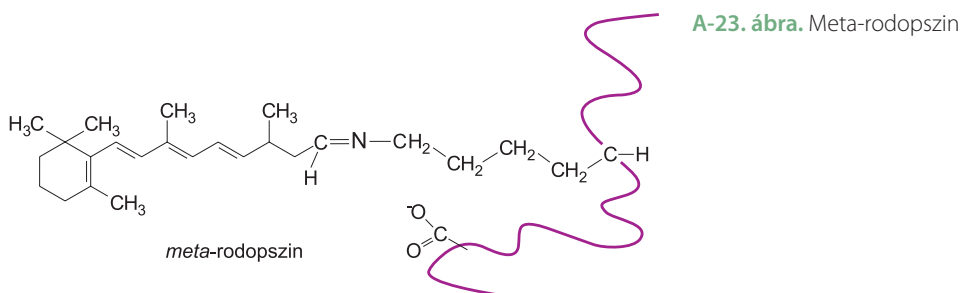
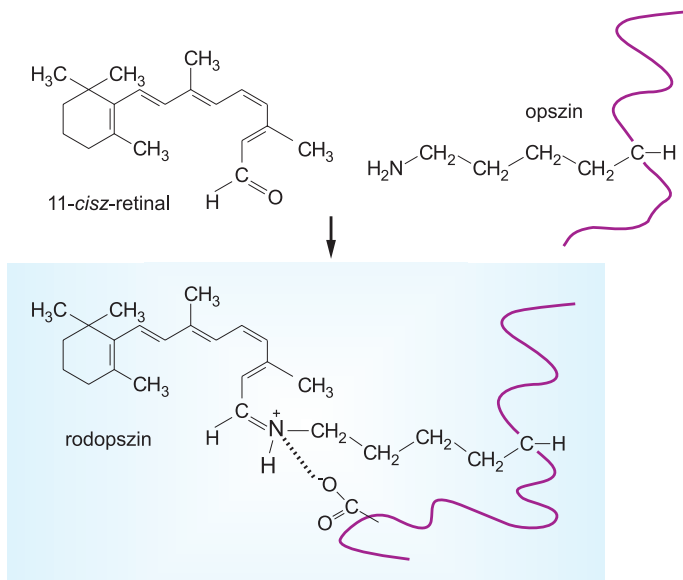


A-21. ábra. Ez az elrendeződés biztosítja, hogy a retinal fényelnyelésének maximuma

$\lambda_{\text{max}}^{\text{cisz-retinal}} = 380 \text{ nm}$ -ről – ez az UV és látható tartomány határa – áttolódik

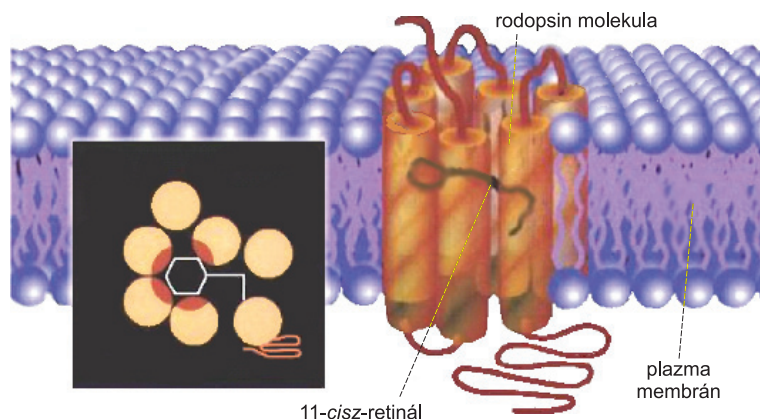
$\lambda_{\text{max}}^{\text{rodopszin}} = 507 \text{ nm}$ -re, azaz a látható tartomány közepére

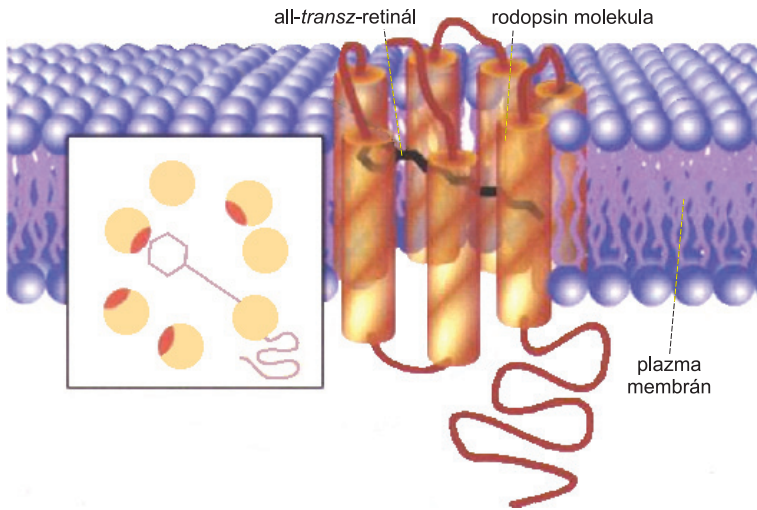
A-22. ábra. Az opszin egyik lizin oldalláncának végén lévő NH₂-csoporthoz kovalens kötéssel, Schiff-bázis képződése révén kapcsolódik a 11-*cisz*-retinal aldehid-csoportja, és alakul ki ezáltal a *rodopszin*. A szerkezetet az opszin egy másik részén lévő savas aminosav oldallanc negatív töltése és a kvaterner N-atom pozitív töltése között ható elektrosztatikus vonzás stabilizálja



A-23. ábra. Meta-rodopszin

A-24. ábra.
A rodopszin és a retinál szerkezete SÖTÉT-ben





A-25. ábra. A retinál alakja a rodopszinban FÉNY hatására

A *meta*-rodopszin olyan aktivált állapotú, enzim jellegű tulajdonságokkal bíró forma, amely aktiválja a GTP-kötő fehérjék (G-fehérjék) közé tartozó, jelátvivő molekulának számító transzducint, és általa szekunder messengerek (cGMP) közvetítésével kaskádreakciót indít el a korongmembrán és a plazmamembrán között, melynek végén a pálcikák sejtmembránján záródnak a Na^+ és Ca^{2+} -ioncsatornák. Ennek következtében megváltozik a sejtmembrán két oldala között fennálló potenciálkülönbség, az ún. membránpotenciál. A Na^+ és Ca^{2+} -ionok beáramlásának megakadályozása a sejtek belsejében negatív töltésű hiperpolarizációt eredményez, amely a plazmamembrán mentén gyorsan átterjed a szinaptikus végződésekre, ahol neurotranszmitterek felszabadulását eredményezi; így a jel áttevődik más sejtekbe és idegi impulzust hoz létre.

A *rodopszin* elnyelési maximuma $\lambda_{\text{max}} = 507 \text{ nm}$, ami a természetes fény spektrumának legnagyobb intenzitású részén, a zöld színű tartományban van (lásd ábra). A fényabszorpció a 11-*cisz*-retinal konjugált kettőskötésű rendszere által valósul meg. 500 nm környezetében a 11-*cisz*-retinal moláris abszorpciós együtthatója igen magas ($\epsilon_{500} \approx 40\,000$), ami kifejezetten nagy érzékenységet biztosít. Ez azt jelenti, hogy a folyamatot már egyetlen foton is elindíthatja.

A retinal fotokémiai *cisz* \rightarrow *transz* izomerizációja hihetetlenül rövid idő alatt, mindössze néhány pikoszekundum alatt ($= 10^{-12} \text{ sec}$) megy végbe. Ezzel biztosítva van a folyamatosan érkező fotonok fogadása, azaz a látás folyamatossága is. (Érdeemes megemlíteni, hogy sötétben kb. 1000 év alatt történik meg egyetlen spontán *cisz*-ret-

inal → *transz*-retinal izomerizáció, ami azt jelenti, hogy a kiváltó inger csak és kizárólagosan a fény lehet!

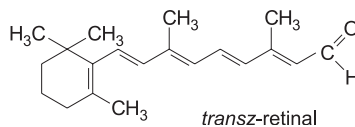
Az egyetlen foton által kiváltott kaszkádreakció során kialakuló hiperpolarizáció kb. egymilliószorosára erősíti fel a jelet.

A *meta*-rodopszin a folyamatsor végén elbomlik: opszin és *transz*-retinal keletkezik.

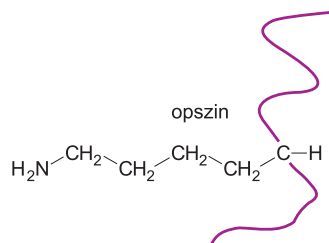
A *transz*-retinal a korábban vázolt ciklusos séma szerint képes ismét 11-*cisz*-retinallá átalakulni, hogy ismét részt vehessen a látási folyamatban.

Az ember és a magasabb rendű állatok szeme színlátásra is képes. Ezt az teszi lehetővé, hogy a retinában a pálcikák mellett különböző hullámhosszúságú fényre érzékenyített csapok is találhatóak. A csapok működéséhez a pálcikákhoz képest nagyobb intenzitású, nappali fényre van szükség, ezért nem vagyunk képesek sötétben és szürkületben felismerni a színeket.

A csapok fényérzékeny pigmentjei ugyancsak az opszinhoz hasonló kromoproteinek, de a 11-*cisz*-retinallal alkotott komplexeik elnyelési maximuma más-más hullámhossz-tartományba esik. Segítségükkel megkülönböztethetők a fény egyes hullámhosszai, illetve hullámhossz-tartományai.

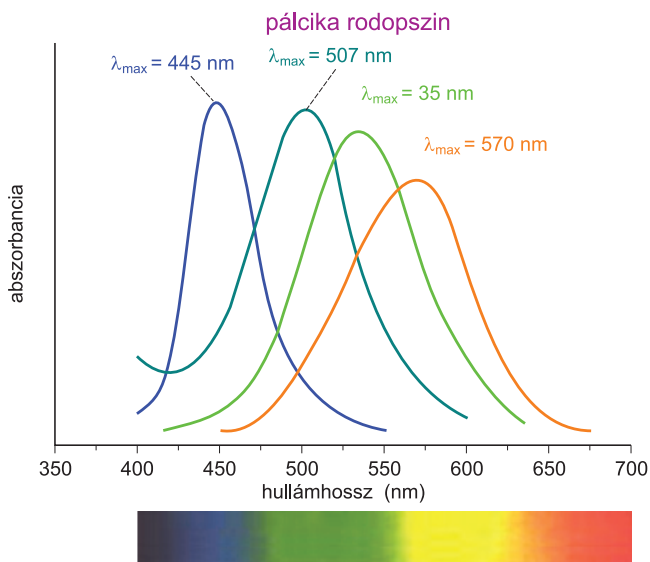


A-26. ábra. *Transz*-retinal



A-27. ábra. Opszin

A-28. ábra. A színlátáshoz legalább három alapszínre – vörös, zöld, kék – érzékeny fotopigment szükséges. Az emberi szem retinájában ennek megfelelően 3 különböző színre érzékeny csap működik, melyekben a kromoproteinek abszorpciós maximuma rendre $\lambda = 570$ nm (vörös-sárga), 535 nm (zöld) és 445 nm (kék) hullámhossznál található. Ezek a spektrumok azonban részben átfedésben vannak, tehát mindegyikkel lehet érzékelni más színeket is, csak eltérő érzékenységgel



A különböző hullámhosszúságú fény a retina más-más helyein kelt ingerületet, melyek aztán az agyban összegződnek, és bonyolult idegi feldolgozásuk után alakul ki a színérzet. A folyamat attól is függ, hogy mekkora a megvilágító fény erőssége, továbbá az egyes emberek szeme mennyire érzékeny az alapszínekre és milyen jól működik. Mindezek együtt azt eredményezik, hogy még az egyetlen hullámhosszat tartalmazó, ún. tiszta színeket is minden ember más árnyalatúnak látja.

Mindezekkel együtt fényintenzitás vonatkozásában a szem érzékelő képessége hihetetlenül nagy tartományt fog át: $10^5 - 10^{-9}$ lux.

- A **retinol** a csont növekedéséhez, a reprodukciós folyamatokhoz és az embriónális fejlődéshez szükséges, de befolyásolja a membránok permeabilitását is. A retinában az aldehid játszik szerepet.
- A **11-cisz retinál** a látási folyamat során sötétben egyesül az opszin nevű fehérjével, rodopszin képződik, ami a retina fényérzékenységét biztosítja. A fotokémiai reakció során a rodopszinban lévő 11-cisz-retinál izomerizálódik és transz-retinállá alakul, majd leválik az opszinről, amely spontán egyesül a 11-cisz-retinállal.
- A **retinoidok** valószínűleg speciális fehérjék képzésében és a transzkripció kontrolljában is szerepelnek, mivel A-vitamin hiányában állatokban csökken a sejtmag RNS-szintézise.

B₁-vitamin

Aneurin, tiamin – a *neuritisz* (= idegyulladás) ellenszere – *tio-amin* (= kéntartalmú) amin.

A B₁-vitamint fedezték fel elsőként a vitaminok közül; felfedezésével indultak el a vitaminkutatások.

A B₁-vitamin felfedezése a *beriberi* nevű népbetegséghez kapcsolódik (lásd 1. fejezet *A vitaminok felfedezése c. részt*), melyet az 1885–1897. közti időszakban **Christiaan EIJKMANN** malájföldi holland katonaoorvos vizsgálta részletesen a jávai Batáviában. Munkatársával Gerrit GRIJNS-sel együtt állatkísérletek sorával bizonyították, hogy a *beriberi* hiánybetegség, melyet egy, a rizshéjban jelenlévő komponens hiánya okoz.

EIJKMANN azt is megállapította, hogy a rizs héjában lévő hatóanyag nemcsak a *beriberi* ellenszere, hanem a növekedést is befolyásolja.

1906-ban az angol Frederick G. HOPKINS kísérletei azt bizonyították, hogy az élelmi anyagokban olyan járulékos táplálkozási faktorok vannak, melyek hiánya betegségeket okoz; később kiderült, hogy ezek a járulékos faktorok azonosak a vitaminokkal.

1910-ben a japán Umetaro SUZUKI rizshéjból sikeresen izolált egy *beriberi*-ellenes anyagot, melyet előbb *aberisav*-ként, később az *oryzanin*-ként említ.

1912-ben a lengyel Casimir FUNK rizskorpából olyan kivonatot készített, ami gyógyította a *beriberit*. A hatóanyagot bázisos jellegű amin-származékként azonosította, ezért a számára '*vita amine*' (= *vitális*, amin) elnevezést adta, ebből alakult ki később a *vitamin* szó.

1926-ban Barend C. JANSEN és Willem DONATH holland kémikusok először állították elő kristályos formában a B₁-vitamint, melyet *aneurin*-nak nevezték el.

1932-ban a Nobel-díjas német analitikus vegyész, Adolf WINDAUS megállapította az aneurin elemi összetételét, és a kéntartalma alapján a vegyületnek a *tiamin* nevet javasolta.

1936-ban az amerikai Robert R. WILLIAMS, valamint a német Rudolf GREWE, A. WINDAUS és R. KUHN egyidőben, egymástól függetlenül tisztázta a B₁-vitamin molekulaszervezetét. Ugyanebben az évben Robert R. WILLIAMS sikeresen megoldotta a szintézisét is.

1937-ben Hans ANDERSAG és Kurt WESTPHAL is szintetizálta a B₁-vitamint; azóta szintetikusán állítják elő.

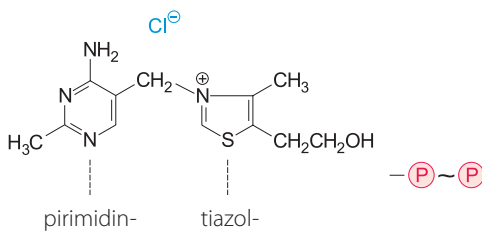
Ugyancsak 1937-ben Karl LOHMANN és Philipp SCHUSTER kimutatta, hogy a tiamin élettanilag hatékony formája a difoszforilezett (pirofoszfát) származék.

1952-ben a FUJIWARA és WATANABE vezette japán kutatócsoport felfedezte a *tiamin* zsírolékony analogonját, a *benfotiamint*, melyet egyes célszervek a tiaminhoz képest sokkal nagyobb mértékben képesek felvenni, ezáltal bizonyos terápiás célokra hatékonyabban alkalmazható. Később több tiamin-analógot és előállítottak.

1958-ban Ronald BRESLOW tisztázta a tiamin-pirofoszfát szerepét és koenzim-funkciójának működési mechanizmusát: megállapította, hogy az enzimatis reakcióban a szubsztrát a tiazol-gyűrűhöz kapcsolódik.

A tiamin kémiai szerkezete és tulajdonságai

A tiaminmolekula alapszerkezete egy metilén-híddal összekapcsolt pirimidin- és egy tiazol-gyűrűből áll (N-heterociklusos karbén). A piridin-gyűrűn egy amino- és egy metilcsoport is található egymáshoz képest meta-helyzetben, a tiazol-gyűrűt pedig egy metil-csoport és egy hidroxietilén-csoport szubsztituálja.



B₁-1. ábra. A tiaminmolekula alapszerkezete

Hivatalos kémiai neve: 3-[(4-amino-2-metil-5-pirimidinil)metil]-5-(2-hidroxi-til)-4-metil-tiazolium.

A tiamin az élő szövetekben legnagyobb részben **tiamin-pirofoszfát (TPP)** formában van jelen (tiamin-difoszfának is nevezik (TDP)). Egyes állati szövetekben kis mennyiségben monofoszfátként (TMP) és trifoszfátként (TTP) is előfordul.

A szabad vegyület amorf jellegű, sósavas sója – klorid-forma – azonban színtelen (fehéres), higroszkópos kristályokat alkot. Ebben a formában stabil.

A tiszta anyag jellegzetes élesztőszagot áraszt.

A tiamin vízben, alkoholban és glicerinnben jól oldódik – vízoldható vitamin –, apoláros oldószerekben, zsírokban és olajokban viszont gyakorlatilag oldhatatlan.

A pirimidin-gyűrű amino-csoportja és a tiazol-gyűrű pozitív töltésű nitrogénje miatt bázikus karakterű.

Savas pH-n stabil, lúgos oldatokban – különösen levegő jelenlétében – bomlik. Például sütőpor használata esetén (=lúgos pH) a liszt elveszti tiamintartalmának 50%-át.

Vizes oldata $\lambda = 235$ nm-nél és $\lambda = 267$ nm-nél abszorpciós maximumot mutat.

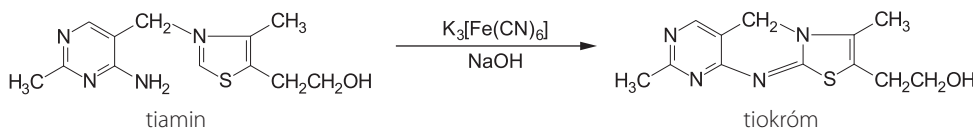
Olvadáspontja ~ 220 °C; ennél nagyobb hőmérsékleten már bomlani kezd; a B-vitaminok közül a leginkább hőérzékeny. A fehérjék némiképp védik a szerkezetét, így pl. húsookban ellenállóbb a hővel szemben, mint vizes közegben. Élelmiszerekben való stabilitását a szárítás fokozza.

Mélyhűtés során sem változik; ennek az élelmiszerek fagyasztása és fagyasztva tárolása során van jelentősége.

Az UV- és γ -sugárzással szemben instabil.

Oxidatív hatásoknak nem képes ellenállni, oxidálószer (pl. H_2O_2), kénessav (SO_3^{2-}) és nehézfémionok (Cu^{2+} , Pb^{2+} , Cd^{2+}) jelenlétében gyorsan inaktíválódik.

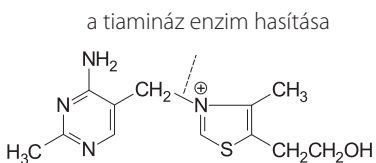
Oxidációja során a pirimidin- és a tiazol-gyűrű között egy második híd is létrejön, ami miatt elveszti biológiai hatékonyságát: ilyen vegyülete pl. a *tiokróm*, *tiazolon*, *tio-tiazolon*. Közülük a *tiokróm* UV-fényben fluoreszkál, ezáltal könnyen kimutatható, és kvantitatív meghatározásokra is alkalmas pl. a tiamin-szinteket illetően. Az oxidáció hexaciano-ferrát (III) jelenlétében, lúgos közegben könnyen végbemegy.



B₁-2. ábra. A pirimidin-gyűrű oxidációja során létrejövő tiokróm

A szulfitek viszont – melyek az élelmiszerekben és a borokban vannak jelen viszonylag nagy mennyiségben tartósítószerként és/vagy a C-vitamin oxidációjának megakadályozása végett – megszüntetik a metilén-hidat a pirimidin- és a tiazol-gyűrű között, így a molekula széthasad. Savas körülmények között a reakció hatékonyabb.

Elbontja a tiaminmolekulát a hidrolázok közé tartozó *tiamináz* enzim is (EC 3.5.99.2), ami a tiazol-gyűrű és a metilén-csoport közötti C–N kötést hasítja.



B₁-3. ábra. A tiaminmolekulát a hidrolázok köz tartozó *tiamináz* enzim is elbontja

A *tiamináz* főleg nyers halakban és egyes kagylóféleségekben fordul elő. Jelentősége akkor került előtérbe, amikor az 1960-as években a skandináv államokban a bundájukért tenyésztett és elsősorban nyers hulladék-hallal etetett prémes állatok nagy számban elhullottak a szervezetükben kialakuló tiaminhiány okozta *beriberi* miatt.

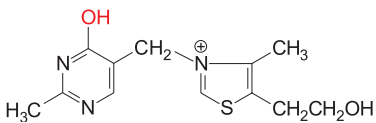
Viszonylag magas ui. a *tiamináz*-tartalom például a sósvízű lazacok húsában és a heringben, de az édesvízi halak húsa (pl. kárász) is tartalmazza.

Egyes zsurló- és páfrányfélékben (mocsári zsurló, mezei zsurló, saspáfrány) is előfordul a *tiamináz*; ezek nagy mennyiségeinek etetése lovaknál, szarvasmarháknál, szabadtartású disznóknál okozhat akut mérgezést.

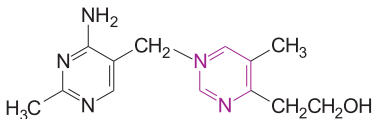
A saspáfrány-kivonatot a népi gyógyászat reumaellenes teákban alkalmazza, így ennek rendszeres fogyasztása a *tiamináz*-tartalom miatt emberre is veszélyes lehet.

Főzés során a *tiamináz* elbomlik. Ezért általában nem okoz problémát a lilakáposzta magas *tiamiáz*-tartalma.

A tiaminnak ún. **antivitaminjai** is ismertek, melyek kompetitív gátlás révén akadályozzák a tiamin koenzimfunkcióját.



B₁-4. ábra. Az oxi-tiamin a pirimidin-gyűrűn amino-csoport (-NH₂) helyett hidroxil-csoportot (-OH) tartalmaz

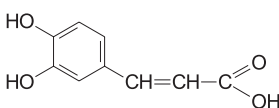


B₁-5. ábra A piritimin szerkezetében tiazol-gyűrű helyett pirimidin-gyűrű van

A különféle növényekben, zöldségekben és gyümölcsökben előforduló **antioxidáns hatású vegyületek** ugyancsak **antagonistaként** hatnak, mert a tiamin tiazolgyűrűjével kapcsolatba lépve gátolják a felszívódást.

Ezek a vegyületek jellemzően *orto*- és *para*-dihydroxifenol-, ill. polifenol-származékok.

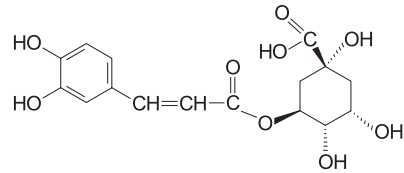
Kávésav. A kávésav előfordulási helye többek között a kávé (babkávé), borsfű, kakukkfű, bazsalikom, áfonya, bodza.



B₁-6. ábra. Kávésav

Klorogénsav. A klorogénsav előfordulása: kávébab, áfonya, alma, körte, paradicsom, padlizsán- és napraforgómag, bodza. Előfordul továbbá az újborban, a csonthéjas gyümölcsök fájának leveleiben és a burgonyában (ez okozza a burgonya barnulását).

A klorogénsav a kávésav kinasavval alkotott észtere.

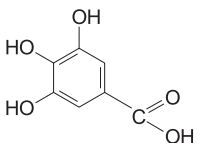


B₁-7. ábra. Klorogénsav

Tannin (csersav). A tannin keserű ízű növényi polifenol származék, melynek fő komponense a galluszsav.

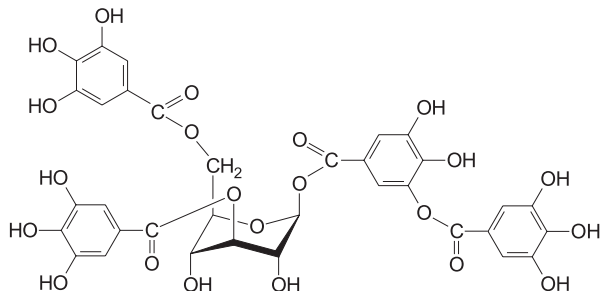
A tannin nem egységes anyag, az egyes növényfajokban különféle izomerje fordulnak elő. Megtalálható a (cser)gubacsokban, a különféle fák rostjai között, a kínafa kérgében a teában, kávéban.

A szőlő is tartalmazza (főleg a kékszőlők), ezáltal a vörösborok ízét és állagát is meghatározó fontos komponens, ami egyrészt a forrás során a szőlőszemek héjából és a fürtök kocsányából oldódik ki, másrészt pedig a tárolás során a tölgyfahordók don-gáiból. (A *tannin* szó a tölgyfa kelta-ónémet nevéből ered: *tanna*.)

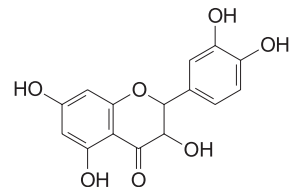


galluszsav

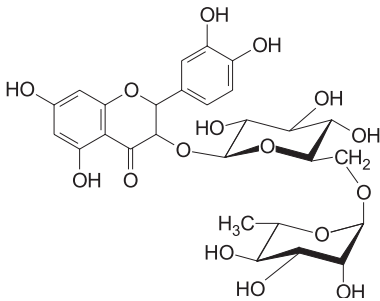
B₁-8. ábra. Tannin (csersav)



Kvercetin. Előfordulás: kapribogyó, lestyán, sóska, vizitorma, kapor, szentjánoskenyér, vöröshagyma, koriander, magyarbors, édeskömény, hajdina, kelkáposzta, fekete és vörös áfonya, kék szilva, homoktövis, berkenye, brokkoli, a kaktusz gyümölcse.



B₁-9. ábra. Kvercetin

B₁-10. ábra. Rutin

Rutin. Főleg különféle citrusfélék gyümölcseiben és a hajdinában fordul elő.

A **tiamin teljes bioszintézisére** képesek a baktériumok, néhány véglény, a gombák és a növények. Az egyes élőlényekben a bioszintézis útvonala eltérő, de a pirimidin- és a tiazol-gyűrű előbb külön-külön készül el és csak aztán kapcsolódik.

A tiamin felszívódása és szállítódása a szervezetben

Az élelmiszerekből a tiamin szabad formában kerül az emésztőrendszerbe.

A vékonybél proximális szakaszán szívódik fel; kis koncentráció esetén szaturációval, nagyobb koncentrációk esetén passzív diffúzióval. Tiaminhiány esetén a felszívódás fokozódik. Az abszorpció legnagyobb mértékű az éhbél és a csípőbél szakaszon.

A túlzott mértékű alkoholfogyasztás és a folsavhiány jelentősen csökkentheti az abszorpció mértékét.

A tiroxin (pajzsmirigyhormon) és az esetleges diabétesz ugyancsak csökkenti a tiamin felvételét.

Az életkor előrehaladtával romlik a tiamin felvételének határfoka.

Megállapították, hogy a bélnyálkahártya sejtjeinek van ugyan *tiamin-pirofoszfátáz-kináz* aktivitása, de egyelőre nem egyértelmű, hogy a felszívódás során kapcsolódik-e a tiaminhoz pirofoszfát. Valószínű, hogy a **pirofoszfát-csoport felvétele csak intracellulárisan** megy végbe.

A tiamin a vérben a szérumfehérjékhez kötődve szállítódik, leginkább az albuminhoz. A vér teljes albumintartalmának kb. 90%-át a vörösvértestek tartalmazzák.

Patkányszérumból már sikerült elkülöníteni egy speciális tiaminkötő fehérjét (TBP = *Thiamine-Binding Protein*), ami hormonális szabályozás alatt áll, és vélhetően felelős a tiamin szöveti eloszlásáért.

A tiamin enterocitákba való passzív transzport általi bejutását erőteljesen gátolják, ill. meg is akadályozhatják a tiamin-antagonisták, a kijutás viszont az ATP-függő

K-Na-pumpa révén valósul meg, ezért a tiamin-antagonisták ebben az esetben hatástalanok. Bizonyos típusú szövetekben feltételezik egy tiamin-traszipporter létezését is.

Az **intracelluláris tiamin mintegy 80%-a foszforilált formában** van jelen (monofoszfátként, ill. főként pirofoszfátként), és **tiamin-pirofoszfát** formában hat. A sejtekben a tiamin legnagyobb része fehérjékhez kötötten fordul elő.

Az emberi szervezetben lévő tiamin mennyisége mintegy 25-30 mg, ez kb. 3 hétre elegendő. Legnagyobb koncentrációban a sok szénhidrátot fogyasztó szervezetben fordul elő: izmok, szív, agy, máj, vesék. Az agy sokkal több tiamint igényel – különösen a nagyagy és a törzsganglionok sejtjei –, mint a többi szerv, ráadásul a tiamin nagyon nehezen jut át passzív diffúzióval a vér-agy gáton

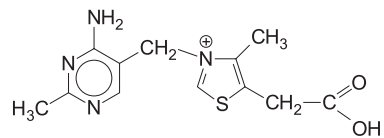
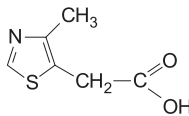
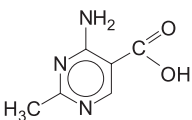
Mivel a humán szervezet nem képes tárolni a tiamint, folyamatos napi utánpótlásra van szükség.

A vér normál szérumszintje 5-10 µg/l.

A tiamin ürítése

Kumuláció hiányában a tiaminfelesleg naponta ürül a szervezetből. Nagyobbik része a széklettel (75–85%), kisebbik része a vizelettel ürül.

Metabolitjai oxidált formák, melyek a tiazol-gyűrű pozitív töltésű nitrogénje mellett N–C-kötés hasításával keletkező karboxil-származékok (2-metil-4-amino-pirimidin-5-karbonsav és 4-metil-tiazol-5-ecetsav), ill. tiamin-ecetsav.



B₁-11. ábra. A tiamin metabolitjai

A tiamin szerepe

Az emberi szervezetben a tiamin enzimgén vitaminként **tiamin-pirofoszfát formában** alapvetően fontos enzimek koenzimje.

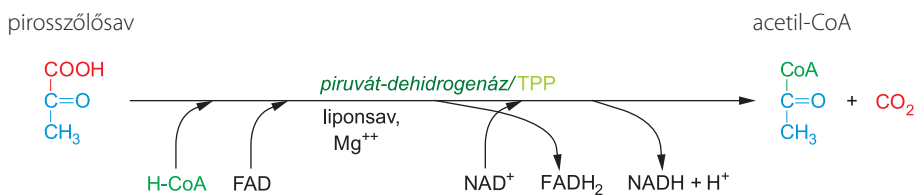
Szerepe elsősorban a szénhidrátháztartásban kiemelkedő jelentőségű, hiányában a szőlőcukor (glükóz) lebontása nem teljes, az aerob működésű sejtek energiellátásában mutatkoznak számottevő zavarok.

Működésének másik területe az elágazó láncú, a hidroxil- és a ketosavak lebontását/átalakítását végző enzimek reakcióihoz kapcsolódik.

A tiamin-pirofoszfát (TPP) koenzimet használó enzimek:

- a) *Piruvát dehidrogenáz* (EC. 1.2.4.1)
 - b) α -*keto-gutarát-dehidrogenáz* (EC. 1.2.4.2)
 - c) *Elágazó láncú α -ketoacil- dehidrogenázok*
3-metil-2-oxobutanoát-dehidrogenáz (EC. 1.2.4.4)
2-oxo-izovalerát-dehidrogenáz (EC. 1.2.1.25)
 - d) *Transzketoláz* (EC. 2.2.1.1)
 - e) *2-hidroxiacil-koenzim-A-liáz* (EC. 4.1.2.-)
- a) *Piruvát-dehidrogenáz*. A *piruvát-dehidrogenáz* a glükóz lebontásának útvonalán a glikolízis során keletkező **pirosszőlősav oxidatív dekarboxilezését** végzi – CO₂ felszabadításával – a mitokondriumban egy multienzim-komplex részeként, melynek többek között a **tiamin-pirofoszfát (TPP)** is kofaktora. A keletkező acetyl-CoA a citrátkörbe lépve alakul tovább, ezért a folyamat tulajdonképpen a kapcsolatot biztosítja a cukorlebontás és citromsavciklus között. A piruvát oxidációja mindig a citrátkörhöz koordináltan zajlik.

Mivel a glükóz a sejtek alapenergia-ellátásáért felelős, lebontásának zavara főleg a sok cukrot használó izom- máj- és agysejtek működésében kritikus.



B₁-12. ábra. Piruvát-dehidrogenáz

A *piruvát-dehidrogenáz* tulajdonképpen egy olyan multienzimkomplex, melyet meghatározott térbeli elrendeződés szerint 3 katalizáló és két szabályozó enzim alkot; szabályozó enzim a *piruvát-dehidrogenáz*, a *dihidrolipoil transzacetiláz*

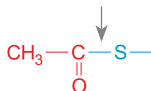
és a *dihidrolipoil-dehidrogenáz* (EC. 1.8.1.4), míg egy *protein-kináz* és egy *foszfoprotein-foszfátáz* szabályozó feladatokat lát el. Az átalakítási reakciólépéseket a szabályozó enzimek végzik.

A különböző csoportok átviteléhez és az oxidációs lépésekhez összesen 5 különböző kofaktor szükséges, melyek közül 3 prosztetikus csoport (**tiamin-pirofoszfát** (TPP), liponsav, FAD), 2 pedig koenzim (HCoA, NAD⁺). (A prosztetikus csoport elválaszthatatlan az enzimfehérjétől.) A **tiamin-pirofoszfát** a multienzimkomplex működési sorában sorban első *piruvát-dehidrogenáz* prosztetikus csoportja, míg a liponsav a *dihidrolipoil-transzacetilázé*, melyhez egy lizin-oldalláncon keresztül kapcsolódik peptidkötéssel. A reakciósorban harmadik *dihidrolipoil-dehidrogenáz* enzim prosztetikus csoportja a FAD.

A piroszőlősav szubsztrát a tiamin-pirofoszfáton keresztül kötődik a *piruvát-dehidrogenáz* multienzimkomplex *piruvát-dehidrogenáz* enzimjének fehérjeláncához (lásd alábbi ábra). A reakcióban a piroszőlősav dekarboxileződik és szén-dioxid (CO₂) keletkezik. A piroszőlősav maradék C₂-es része hidroxietil-formában marad a TPP-n.

Ezt a hidroxietil-csoportot a *dihidrolipoil-transzacetiláz* enzim oxidálódva viszi át a liponsavra, és annak gyűrűjében lévő -S-S- diszulfid-híd redukciós felbomlásakor keletkező egyik HS-csoporton rögzíti **acetil-csoportként** nagy energiájú tioészter kötéssel.

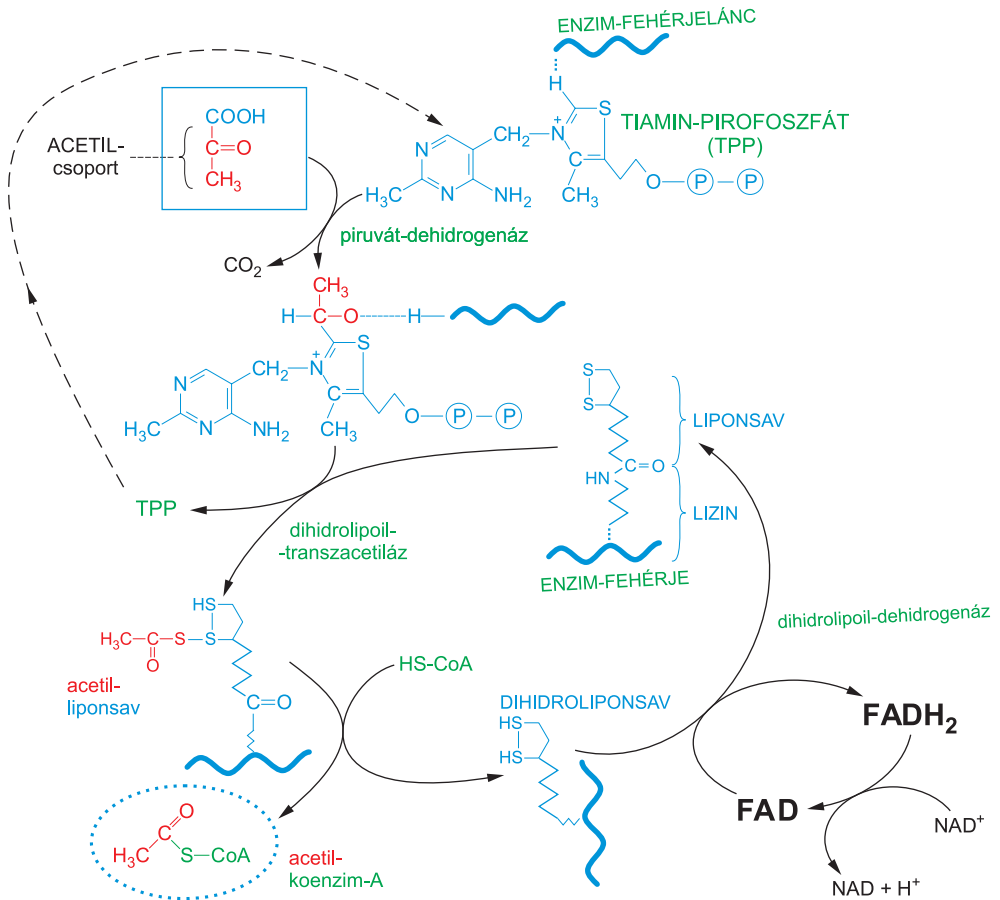
tioészter kötés



Az „üresen” maradt TPP- ezáltal ismét „fogadóképes” lesz.

Az **acetil-csoportot** ezután a *dihidrolipoil-transzacetiláz* a **koenzim-A**-nak (H-CoA) adja át és **acetil-CoA** keletkezik, miközben dihidro-liponsav keletkezik. A dihidro-liponsavat (redukált alak) a *dihidrolipoil-dehidrogenáz* oxidálja vissza diszulfid-hidas gyűrűvé FAD koenzim közreműködésével, ami redukált FADH₂-vé alakul. A FADH₂ hidrogénjeit végül redox-reakcióban átveszi a NAD⁺, melyből így NADH + H⁺ keletkezik.

Az **acetil-CoA** a **citrátkörbe** kerülve bomlik tovább (ami további oxidációt jelent az energiaszabadítást előkészítendő), vagy kilép a citoszolba és **szintézisekhez használódik fel** (elsősorban zsírsav- és lipidszintézisekben, pl. koleszterin-szintézisben vesz részt), a NADH + H⁺ hidrogénjei pedig a terminális oxidáció folyamatsorában vízzé oxidálódnak, melynek során energia termelődik.



A **piruvát-dehidrogenáz** multienzimkomplex a sejtek mitokondriumaiban van lokalizálva; minden olyan sejt típusban megtalálható, melyek mitokondriumokkal rendelkeznek.

Különösen fontos a **piruvát-dehidrogenáz** működése a **szívizomban**, a **májban** és a **vesében**, valamint **agyban**. Ezen szervek ugyanis szinte állandóan glükózt igényelnek az energiatermeléshez, ezért számukra a **TPP** hiánya azonnal működésbeli zavarokat okoz.

A fentiekben felsorolt, további **TPP**-vel dolgozó enzim vagy enzimkomplex működésének mechanizmusa hasonló a fentiekhez.

A **piruvát-dehidrogenáz** multienzimkomplex működésének szabályozása részben alloszterikus szabályozás, részben kovalens módosítások (foszforiláció → defoszforiláció) révén érvényesül.

A keletkező acetyl-CoA, az ATP és a NADH + H⁺ megfelelően nagy koncentrációja alloszterikusan gátolja a **piruvát-dehidrogenázt**. Hosszú láncú zsírsavak (zsíracil-CoA) jelenlétében az alloszterikus gátlás sokkal erőteljesebb.

Ugyanezek a molekulák egyúttal alloszterikusan aktiválják a *protein-kináz* szabályozó enzimét is, ami a **piruvát-dehidrogenáz** enzim egyes szerin aminosavait foszforilálja, és ezáltal inaktíválja az enzimet.

Ha viszont csökken az acetyl-CoA, az ATP és a NADH + H⁺ koncentrációja, illetve nő az a H-CoA, az ADP és a NAD⁺ mennyisége és/vagy aránya, a *foszfoprotein-foszfatáz* lesz aktív és defoszforilálva ismét aktívvá teszi a **piruvát-dehidrogenázt**, ami növeli az acetyl-CoA termelődését, és fokozza belépését citrátkörbe.

A különböző típusú szövetekben további lehetőségek is vannak az acetyl-CoA előállításának növelésére: pl. a májban a piruvát nagy mennyisége inhibálja a *protein-kinázt*, az izmokban pedig az inzulin fokozza a *foszfoprotein-foszfatáz* aktivitását. Mindez jellemzően a rendelkezésre álló glükóz mennyiségének függvénye: ha több a glükóz, növelni kell a lebontását: ilyen áll elő rendszeresen étkezések után. Étkezések között azonban a kevesebb glükózhoz a kisebb aktivitású **piruvát-dehidrogenáz** is megfelelő a szövettípusok többségében, kivéve az agyat, aminek állandóan szüksége van a cukorlebontásból származó energiára, mivel más táplálék-komponensből (zsír/olaj, fehérje) nem képes energiát nyerni.

Ha a **piruvát-dehidrogenáz** valamilyen oknál fogva állandóan és tartósan csökkent aktivitással dolgozik – pl. tiaminhiányból eredő B₁-hipovitaminózis következtében –, a glükózból nem szabadítható fel az aerob lebontásban lehetséges 36 ATP, hanem csak az anaerob glikolízis 2ATP-je szolgáltat energiát. A glikolízis végén keletkező piruvát felszaporodik, és mivel nem tud dekarboxileződve továbbalakulni, belőle tejsav képződik, ami viszont savanyodást, acidózist okoz (*laktoacidosis*). A glükózból keletkező acetyl-CoA molekulák pótlására megindul a zsírsavak lebontása; a belőlük keletkező acetyl-CoA molekulák nagy mennyiségét azonban a citrátkör nem képes fogadni, ezért ketontestekké alakulnak, ami tovább súlyosbítja az acidózist (*ketoacidosis*). A szív és agy a ketontesteket részben fel tudja használni energiatermelésre, viszont mérgező hatásuk miatt, valamint az acidózisból eredő oxigénhiány következtében (savasodó pH-n a hemoglobin oxigénfelvétele gátolt) mindenekelett az agy szenved károsodásokat, ami később eszméletvesztéshez vezethet, sőt kóma is előállhat.

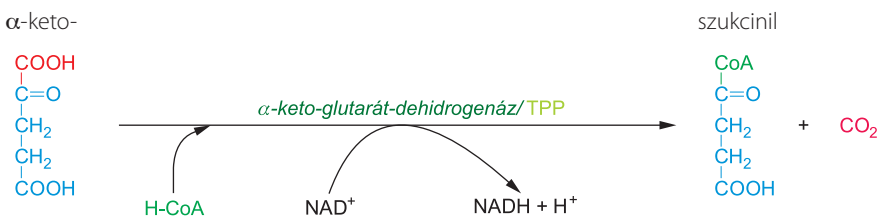
Mindezek a folyamatok és klinikai tünetek származhatnak táplálkozásból eredő tiaminhiányból – pl. a *beriberi* esetében a fentiek alapján érthetőek az izomrendszeri (gyengeség, járásképtelenség, ataxia), kardiológiai (szívműködési zavarok) és idegrendszeri/agyi (neurológiai) szimptómák –, de kialakulhatnak mindezek kró-

nikus alkoholizmus esetén is felszívódási zavarok és/vagy hiányos, gyenge táplálkozás következtében.

- b) *α -keto-gutarát-dehidrogenáz*. Az *α -keto-gutarát-dehidrogenáz* a mitokondriumban folyó citrátköri átalakulások egyik lépéseként *α -keto-glutársavból* szukcinil-CoA-t hoz létre, egyúttal a keletkező szén-dioxid távozásával tovább rövidül a szénlánc.

Az *α -keto-gutarát-dehidrogenáz szintén multienzimkomplex*, szerkezete és működése hasonló a *piruvát-dehidrogenázé*hez. Multienzimkomplekként azonban csak katalizáló enzimeket tartalmaz, szabályozókat nem; a 3 katalizáló enzim: *α -keto-glutarát-dehidrogenáz*, *dihidrolipoil-transzszukciniláz*, *dihidrolipoil-reduktáz*. Működéséhez ugyanazok a kofaktorok szükségesek, mint a *piruvát-dehidrogenáz* esetében.

A keletkező szukcinil-CoA nem csak a citrátkörben alakulhat tovább, a citrátkörből kilépve prekürzora lehet számos szintézisnek. Közülük kiemelt jelentősége van a porfin-váz szintézisének, amennyiben az a hem, hemoglobin, citokrómok stb. előállítását jelenti. Ezek ugyanis akár az oxigénszállítás miatt, akár a citokrómok révén a terminális oxidációban zajló energiefel szabadítási folyamatokat tekintve, vagy a zsírsavak desaturációját vizsgálva, netán a biotanszformációs (mérgeztelenítési) reakciókat nézve, különösen fontos a szukcinil-CoA szerepe. Hiányában az energiatermelést végző és/vagy ahhoz felhasználandó vegyületekből, illetve a porfinvázat tartalmazó molekulákból nem termelődik a szükséges mennyiség, ami előbb-utóbb a szervezet működésének összeomlásához vezet.



B₁-14. ábra. *α -keto-gutarát-dehidrogenáz*

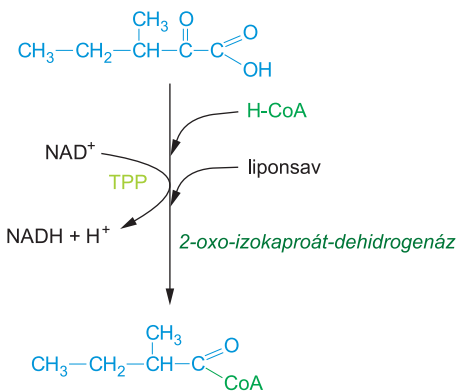
- c) *Elágazó láncú α -ketoacil- dehidrogenázok*. Az *α -ketoacil- dehidrogenázok* az α -helyzetben keto-csoportot tartalmazó, elágazó láncú zsírsavak lebontását/átalakítását végzik a mitokondriumban egy **multienzimkomplex** részeként. Műkö-

désük analóg a *piruvát-dehidrogenáz* enzim működésével. Az általuk katalizált reakciók során rövidül a szénlánc, miközben szén-dioxid is keletkezik.

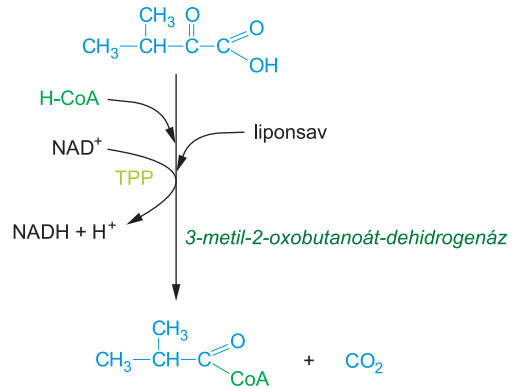
A *3-metil-2-oxobutanoát-dehidrogenáz* 2-metil-propanoil-csoportot visz át dhidrolipoil-csoport kénatomjára (2-metil-propanoil-transzferáz), mely az enzim-fehérje egyik lizin-oldalláncához van kötve.

Az enzimnek szubsztrátja a *4-metil-2-oxopentánsav* (2-oxo-izokapronsav) is, ekkor alternatív elnevezésként *2-oxo-izokaproát-dehidrogenáz* néven említik ugyanezt az enzimet.

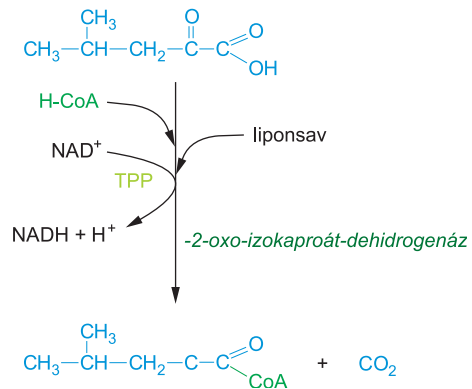
A *3-metil-2-oxopentánsavat* szintén képes átalakítani az enzim.



B₁-17. ábra. 3-metil-2-oxopentánsav



B₁-15. ábra. 3-metil-2-oxobutánsav
(2-oxo-izovaleriánsav)



B₁-16. ábra. 4-metil-2-oxopentánsav
(2-oxo-izokapronsav)

Elágazó láncú α-ketoacil-dehidrogenázok működnek pl. az elágazó oldalláncú fehérjeépítő aminosavak (valin, leucin, izoleucin) lebomlásának útvonalán is.

A *2-oxo-izokaproát-dehidrogenáz enzim* defektusa az izoleucin lebomlásának zavarát okozza. Hiányában vagy csökkent

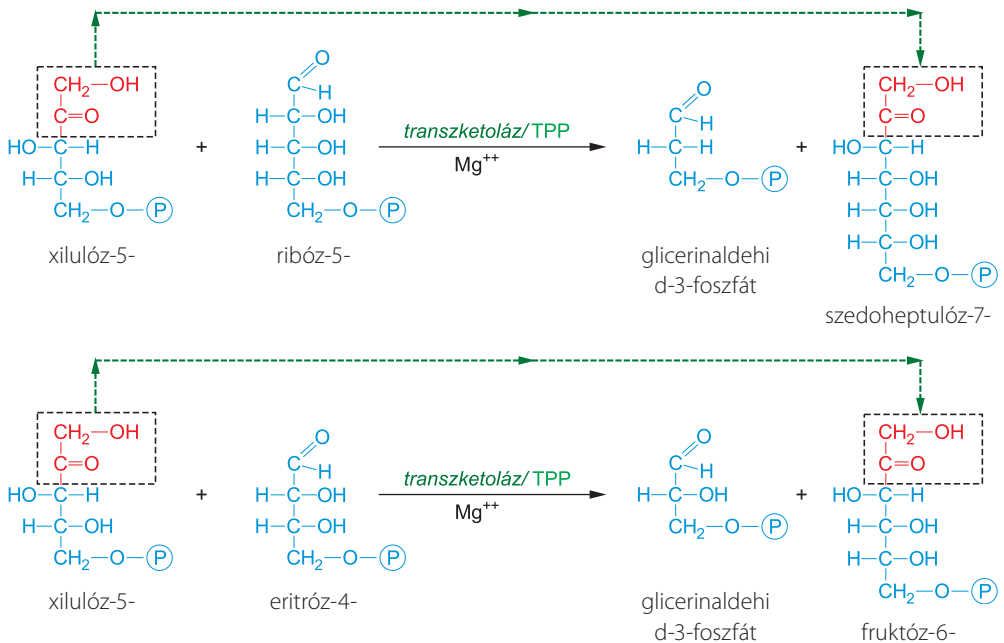
működése esetén kialakul ugyanis az ún. *jávorfaszirup* (vagy *juharfaszörp*) *betegség* (*maple syrup*), amit a liquorban és a vérben felhalmozódó, nagy mennyiségű, lebomlatlan leucin és α -keto-izokaprónsav okoz. (Nevét onnan kapta, hogy beteg veritéke, fülzsírja és vizelete jávorfaszirup szagú.)

Elesettség, kimerültség, étvágytalanság, fogyás tapasztalható, velük együtt állandó aluszékonyosság. Egy-egy izomcsoportot érintően hirtelen, rohamszerűen, gyors rágások jelentkeznek, ataxia, dystonia áll elő.

Rendkívül gyors és súlyos mentális hanyatlás következik be, ami olyan mértékű károsodásokkal jár, hogy kezelése nélkül 1 éven belül halált okoz.

- d) **Transzketoláz.** Az *transzketoláz* enzimek a citizsolban zajló **pentóz-foszfát ciklus** – nevezik a **glükóz direkt oxidációjának** is – középső szakaszában C_2 -s hidroximetilén-karbonil-csoportot visznek át aldózokra.

A *transzketoláz* enzim működésének hiánya a **WERNICKE–KORSAKOFF-szindróma** kialakulásához vezet, ami főleg alkoholistákon és rosszul táplált embereken mutatkozik. Ebben az esetben az akut zavart állapot (**WERNICKE-encephalopathia**) együtt jelentkezik az amnéziával (**KORSAKOFF-szindróma**).



B₁-18. ábra. Pentóz-foszfát ciklus

A betegnek működik a pillanatnyi emlékezete, azonban károsodott a közép- és hosszú távú memória, és az elmúlt időszakra (napok, hetek, hónapok) vonatkozó emlékek elvesztek, a jóval régebbi emlékek viszont megmaradtak. Képes társas kapcsolatokra és kommunikációra, de mivel nem emlékszik, hogy mi történt néhány órával vagy néhány nappal korábban, hajlamos képzelgésekre és dolgokat, eseményeket kitalálni. Nem ismeri be, hogy képtelen emlékezni, viszont az emlékezés hiányosságai összezavarják, míg végül nem tudja elkülöníteni a valódi és a kitalált emlékeket. Gyakran hallucinál is, és olyan dolgokat lát vagy hall, amik nincsenek jelen; emiatt aztán könnyen befolyásolható és félrevezethető. A zavart állapot fáradékonysággal, levertséggel, aluszékonysággal, ingerlékenységgel is párosul. Romlanak a motoros képességek, egyensúlyzavarok lépnek fel. Retinabevérzések jelentkeznek, kettős látás alakul ki, zavart a szemgolyó mozgása is, mert a szemek néha gyorsan kimozdulnak egy irányba, és onnan csak lassan térnek vissza. Szemizombénulás, látás- és hallásromlás következik be. Mindezekkel együtt amnézia, depresszió és pszichózis is felléphet, gyakran igen súlyos következményekkel.

Mivel a pentóz-foszfát ciklus termeli a nucleotidszintézisekhez (pl. ATP, koenzim-A) és az örökítő anyag (DNS, RNS) szintéziséhez szükséges cukor-foszfátokat (ribóz-foszfát) a tiaminnak ezen keresztül jelentős hatása van az energiatermelésre és -raktározásra, a sejtosztódásra, amennyiben a fenti reakcióterületek folyamatai erősen sérülnek, ha tiaminhiány miatt a *transzketoláz* enzim működése elégtelen.

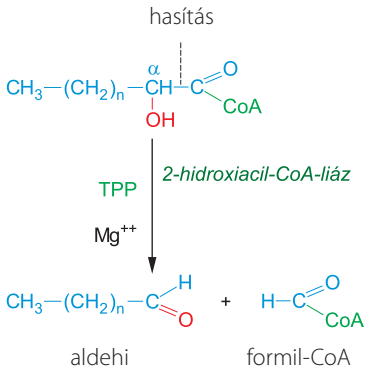
A pentóz-foszfát ciklus további a feladata, hogy szintézisekhez „megtermelje” a ’redukáló erőt’, azaz a NADPH + H⁺ molekulákat, melyek elsősorban az energiaktározás szempontjából alapvető fontosságú zsírsavak és a máj-glikogén szintéziséhez szolgáltatnak hidrogént. B₁-vitamin hiányában ezek a folyamatok is módosulnak.

Jelentős mennyiségű NADPH + H⁺ szükséges továbbá a koleszterin szintéziséhez, és a belőle kiinduló szteroidszintézisekhez, mint például a szexuálhormonok, mellékvesekéreg-hormonok és epesavak szintéziséhez. Ezen szabályozó hormonok csökkent termelődése vagy kiesése nemcsak bizonyos típusú sejtek működésére, hanem a szervezet egészére kihat.

Ugyancsak NADPH + H⁺-ra van szükség a máj méregtelenítő funkcióihoz; az ún. biotranszformációs folyamatokban NADPH + H⁺-t igényel a *P450-citokrom-monooxygenáz* enzimek működtetése (pl. gyógyszerek, drogok, alkohol lebontása), így a tiaminhiány ezeket a folyamatok is gyengíti vagy lehetetlenné teszi.

e) **2-hidroxiacil-koenzim-A-liáz.** A peroxiszómákban működő **2-hidroxiacil-koenzim-A-liáz** az α -hidroxiacil-CoA származékokat hasítja az 1-es és 2-es szénatom között; ez az ún. **α -oxidáció.**

A lehasított 1 szénatomos láncvégi részből formil-CoA keletkezik, a maradék szénlánc pedig 'aktív alkoholon' át aldehiddé alakul.



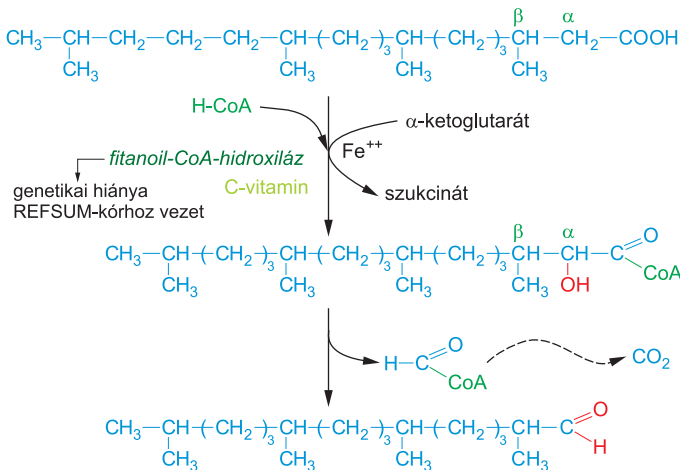
B₁-19. ábra.
2-hidroxiacil-koenzim-A-liáz

Többek között így módon megy végbe a **hosszú láncú 2-hidroxi-zsírsvak** lerövidítése, melyek a szfingolipidek és a cerebrozidok részeként fontos alkotói a mielinnek, s ezáltal az idegingerület-vezetés és az idegi szabályozás szempontjából is kritikus szerepük van.

Egyes állati eredetű termékekben (hús, hal, tej) zsír-fázisában található, 3-metil-elágazásos szerkezetű **fitánsav** szintén ezen az útvonalon bomlik/degradálódik a máj-peroxiszómákban, mert az elágazás nélküli zsírsvak β -oxidációjához hasonló útvonal ebben az esetben gátolt, és csak akkor tud elindulni, ha az α -szénatom előbb egy OH-csoport kerül, majd dekarboxileződés is végbemegy.

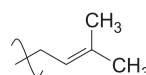
A ritkán előforduló **REFSUM-kórban** nem történik meg az α -hidroxileződés, emiatt a fitánsav nem bomlik le, hanem felhalmozódik a szérumban és a szövetekben, ami súlyos neurológiai szindrómákat okoz jellemzően a 4-20 év közötti korosztályban: idegrendszeri zavarok (*perifériás neuropathia*), ügyetlen és koordi-

nálatlan mozgás (*cerebelláris ataxia*), csont- és bőrelváltozások, szaglászhiány (*anosmia*), szempanaszok (*retinitis pigmentosa*), halláskárosodás.



B₁-20. ábra. Fitánsav

A lizozómákban található, a fehérje–fehérje és a fehérje–membrán kölcsönhatás szempontjából fontos, **prenil-oldalláncot** tartalmazó fehérjék is részben ezen az útvonalon bomlanak, de bomlásuk a fentiektől eltérő termékekhez is vezethet.



B₁-21. ábra.
Prenil-oldallánc

Általánosságban elmondható, hogy a tiamin kedvező hatást gyakorol az energiatermelésre, a növekedésre, az éhségérzetre és a tanulási képességekre.

Antioxidáns hatása is van, mivel védi a szervezetet az alkoholfogyasztás és a dohányzás káros hatásaitól.

Kedvezően hat továbbá az öregedés ellen.

A tiamin serkenti a tanulási képességet, és segít leküzdeni – főképp gyerekek esetében – a tanulási nehézségeket.

Felnőttek esetében gyorsabb lesz a reakcióidő és logikusabb a gondolkodás.

Segíti az értelmi fogyatékosokat a szellemi képességeik hatékonyabb kihasználásában és a koncentrációban.

Hatékonyan felhasználható a viselkedési problémák kezelésében is.

A B₁-vitamin hiánya okozta megbetegedések

A B₁-avitaminózis tünetei a szív- az izom- az emésztő- és az idegrendszert érintik az alábbi jellemző biokémiai területeken:

- **Szénhidrát-anyagcsere:** piruvát oxidatív dekarboxilezése, pentóz-foszfát ciklus, citrátkör. Ez utóbbi működése a központi szerepe miatt az anyagcsere egészére kihat.
- **Lipid-anyagcsere** (zsírsavak és szteránvázas vegyületek szintézise).
- **Aminosav anyagcsere** (elágazó láncú aminosavak lebomlása).
- **Mielintermelés** (idegsejtek működtetése). A neuronok rendkívül érzékenyek a közvetlen környezetük változásaira (pl. töltésváltozások, depolarizáció, neurotranszmitterek felszabadulása), melyek befolyásolhatják az anyagcserét is.
- **Neurotranszmitterek képződése** (glutaminsav és GABA szintézise). Az idegsejtekben a neurotranszmitterek (acetil-kolin) felszabadulása korrelál a tiaminfelszabaduláshoz. A tiamin ezáltal fokozhatja az acetil-kolin hatását, és meggyorsítja az idegingerület átjutását a szinaptikus résen az egyes neuronok között. Hiányában ez a serkentő hatás elmarad, és részben erre vezethetők vissza a B₁-vitaminhiány okozta idegrendszeri tünetek.

Még napjainkban is előállhat **elsődleges tiaminhiány**, amikor a **B₁-vitamin bevétele elégtelen**.

Egyes távol-keleti országokban (pl. Indonézia) a jobbára csak hántolt rizsből álló szegényes étrend miatt tartós tiaminhiány alakulhat ki, mert nem jutnak hozzá a rizshéjban található tiaminhoz.

2007-ben a túlsúlyfolt haiti börtönökben jelentkezett magas megbetegedési és halálozási aránnyal a beriberi, mert az étkezési rizst a főzés előtt áztatásos mosással tisztították.

Súlyos táplálkozási hiányosságok, háborús helyzet miatti nélkülözés, éhínség is kiválthat *beriberit* (Afrika egyes térségeiben).

A nyugati világ országaiban a krónikus alkoholizmus is okozhat tiaminhiányt. Az alkoholbetegségben szenvedők ugyanis táplálék helyett is alkoholos italokat fogyasztanak, melynek következtében a szervezetben lévő B₁-vitamin 3-4 hét alatt teljesen kiürül, és utánpótlás hiányában B₁-hipovitaminózis vagy súlyosabb esetben B₁-avitaminózis lép fel.

Az élelmiszer arányának csökkenése miatt kialakuló hiánytól azonban meg kell különböztetni az alkohol által kiváltott másodlagos hiányt: az alkohol tönkreteszi azokat a bélszakaszokat, ahol korábban intenzív tiaminfelvétel folyt, savképződést, hányást, hasmenést, vatagbélgyulladást és bevezéseket okoz, melyek csökkentik, ill. gátolják a tiamin abszorpcióját.

Az alkohol gátolja a tiamin foszforilációját is, rontva ezáltal az aktív koenzimforma (tiamin-pirofoszfát) kialakulását.

Ugyancsak a fejlett országok lakosainál fordulhat elő, hogy a csak magasan feldolgozott szintű, konyhakész állapotú, előfőzött, tartósított, konzervált, sterilizált, pasztörizált, besugárzott és egyéb módon előkezelt ételek tiamintartalma gyakran nem fedezi a szükségletet, mert időközben elbomlott, vagy az élelmiszerek azon részei, melyek a tiamin fő tömegét adnák, az előkészítési műveletek során elvesznek (pl. a cereáliák héja).

Extrém szigorú, tartós és folyamatos fogyókúrás diéta szintén okozhat elsődleges tiaminhiányt.

Másodlagos tiaminhiányról akkor beszélünk, ha a normális mennyiségű táplálékkal a szervezetbe kerülő tiamin a bélrendszerből nem tud felszívódni (pl. tartós hasmenés, hányás esetén), romlik a hasznosulása (pl. májbetegségben, alkoholizmusban), vagy a szervezet tiaminigénye nő meg (pl. pajzsmirigy túlműködés, terhesség, szoptatás, magas lázzal járó állapot, erős fizikai igénybevétel, sportolás stb.).

Előállhat tiaminhiány krónikus bélbetegségek, részleges gyomor- és/vagy béletávolítás, béloperáció miatt is (nem elégséges a felszívódás), illetve művesekezelés,

mesterséges táplálás esetén, továbbá rendszeres hányás miatt is (pl. a terhesség korai szakában).

Egyes gyógyszerkölcsönhatások is akadályozhatják a tiamin hatékonyságát:

- antiepileptikumok csökkentik a vér tiaminszintjét
- a vizelethajtó gyógyszerek (*diureticum*) hatására csökken a tiamin felvétele, mivel fokozott az ürülése a bélből
- savkötők (*antacid*) – étkezés alatt vagy után szedve – elbontják az ételben lévő tiamint, mert az lúgos pH-n nem stabil
- bizonyos rák elleni szerek gátolják a tiamin foszforilálódását (pl. 5-fluor-uracil)

Vannak megfigyelések arra nézve is, hogy tartós stresszhelyzet is okozhat B₁-vitaminhiányt.

Embernél a B₁-vitamin markáns hiánya okozza a már régóta ismert *beriberi* nevű betegséget, melynek lefolyása időben különböző tünetekkel jár.

A *beriberi* első tünetei közé tartozik a kéz elerőtlenedése, majd a kézgörcs, mely főleg éjjeli görcsök formájában jelentkezik. Ezután nyaki, kari, ágyéki és keresztcsonti fájdalmak, isiász jelentkezik, majd neurotikus fogfájdalmak. Az étvágy fokozatosan csökken, hasi fájdalmak, bélfelszívódási zavarok, székrekedés, hányás, anorexia alakul ki és, a beteg fogyni kezd, emiatt az egészségi állapota látványosan romlik, fáradtság, gyengeség erőtlenség, kimerültség (*asthenia*) áll elő. Mindehhez apátia, fokozott érzékenység, lehangoltság, aluszékonyság társul, a figyelem és a koncentráltóság csökken, sőt memóriazavarok is felléphetnek.

Ettől a stádiumtól kezdve a betegség előrehaladása két típusra osztható:

A **száraz forma** (*kak-ke* típus) **főképp idegrendszeri tünetekkel** jár. A perifériás idegek mielinhüvely-károsodása (*polyneuritis*) miatt részleges bénulás, járási nehézségek, a kéz és láb zsibbadása, az alsó lábszár (vádli) érzéketlensége; az érzékelés folyamatos vesztese következtében később egyensúlyzavarok, koordinációs problémák, a végtagok mozgásának összerendezetlensége és mozgásképtelenség (*ataxia*) tapasztalható. Amikor a mozgatóidegek károsodása eléri a felső végtagokat is, a kéz ujjai karomszerűen begömbölnék. A betegen zavartság lesz úrrá, emlékezet- és beszédzavar alakul ki nála, akaratlan szemmozgások (*nystagmus*) indulnak. (Ezt a formát nevezik *endémiás neuritisnek* is.)

A **nedves forma** (*shoshi* (japán) = *ödémás* típus) **elsősorban a szívet és a keringési rendszert** érinti. Jellemző rá a szívujjéki fájdalom, szapora szívverés (*tachycardia*), fizikai terhelés esetén szívritmuszavar, szívnagyobbodás, szívelégtelenség, emelkedett vérnyomás, nehézlégzés (főleg éjszaka), légszomj, köhögés. A máj megnagyobbodik, a vizelet mennyisége csökken. Az egész testet ödémák lepik el. A lábikra folyamato-

san görcsöl, állandó izomfájdalom, izomsorvadás lép fel. Az ínreflexek fokozatosan eltűnnek, a bőr lassan érzéketlenné válik (*paraesthesia*).

A beteg egyre inkább képtelen térben és időben eligazodni, emlékezetkimaradás, tompultság, kiegyensúlyozatlanság, lelki zavarodottság jelentkezik nála.

Mivel a B₁-vitaminhiány következtében kialakult kórképekben a **felnőtt korosztály** mellett főleg az **1-6 hónapos gyermekek** érintettek, szokás **infantil beriberit** is megkülönböztetni.

Az **infantil beriberi** arra vezethető vissza, hogy az édesanya szervezetében nincs megfelelő mennyiségű tiamin, ezáltal az anyatejjel nem tudja azt a csecsemő számára szükséges mennyiségben átadni. Az ilyen babák étvágytalanok, gyakran hánynak, hasmenésük van, soványak, testtömeg-gyarapodásuk nem megfelelő, alkalmanként izomgörcsök tapasztalhatók, köhögnek, nehézlégzés jelentkezik náluk, szívverésük szapora (*tachycardia*), szederjes, kékülő bőrükön (*cyanosis*) ödémák jelentkeznek.

A **beriberi B₁-vitamin adagolásával viszonylag gyorsan megszüntethető**, és gyakorlatilag **teljes regenerálódás érhető** és, kivéve a szívizom-károsodásokat.

Az **idegi rendellenességek** nagyon sok esetben tiaminhiánnyal kapcsolatosak és nagyobb mennyiségű tiamin adagolásával kezelhetők.

A tiaminhiány rontja – főleg gyerekkorban – a tanulási képességet. Tiamin adagolásával a tanulás határfoka gyerekeknél akár 20–25%-kal is növelhető, egyúttal gyorsul a tanulási folyamat.

Felnőtteknél a napi tiaminszükséglet 20-30-szorosának hónapokon át tartó rendszeres szedése világosabb, logikusabb gondolkodást és energikusabb életvitelt eredményezett.

Értelmi fogyatékosoknál a tiaminkezelés hatására javult koncentrációkészség és a meglévő alacsony szellemi képességek kihasználása is fokozottabb lett. Esetükben a tiaminanalógok (lásd alább) alkalmazása esetén erőteljesebb a pozitív hatás.

Igen gyakran tiaminhiányra vezethetők vissza a szenvedélybetegségek, a személyiségzavarok és az elmebetegségek. Egyes felmérések szerint a pszichiátriai osztályon kezelt betegek 30%-ánál tapasztalható B₁-vitaminhiány.

Az agresszív viselkedés és a depresszió egyes típusai is jól kezelhetők B₁-vitamin adagolásával.

Extrém magas, 300-400 mg/nap bevitellel az agy által termelt acetil-kolin neurotransmitter molekulák termelődése megfelelővé válik.

Az ALZHEIMER-kóros betegek vérében a B₁-vitamin szintje mindig kisebb a normális értéknél. Ez esetben azonban a nagy dózisu tiaminbevitel sem javít a betegek állapotán, viszont feltételezhetően segít a további romlás megelőzésében.

A tiaminnak fájdalomcsillapító hatása is van bizonyos idegi eredetű betegségeknél.

A *diabéteszes neuropathia* tünetei és a *migrénes fejfájás* igen nagy dózisú tiamin vagy allitiamin (lásd *Tiamin analógok*) alkalmazásával enyhíthetők.

Ízületi fájdalmakra szintén hatásos ellenszer a tiamin nagy adagja.

Tiamin-analógok

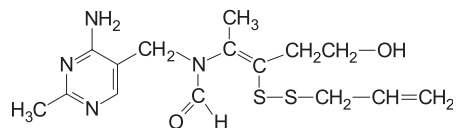
Az 1950-es évek elején Japánban a *beriberit* gyógyító tiaminhoz hasonló vegyületeket, ún. **tiamin-analógok**at fedeztek fel. Ezek – a tiaminnal ellentétben – zsíroldékony vegyületek, ezért könnyebben átjutnak a biológiai membránokon, jobb hatásfokkal szívódnak fel és jutnak el az egyes célszervekbe.

A tiamin analógok szerkezetében eredendően nincs tiazol-gyűrű, csak annak nyitott kezdeménye. Az ilyen molekulák a felszívódást követően a sejthártyánál redukálódnak, majd a sejten belül az intracelluláris térben kialakul a tiazol-gyűrű, és ezáltal létrejön a tiaminnak megfelelő szerkezet. A tiazol-gyűrűn a metil-csoport helyén azonban más csoportok vannak, melyek a tiamin eredeti funkcióján kívül további hatásokat is okozhatnak.

Közülük elsőként az alli-tiamint izolálták fokhagymából, a későbbiekben pedig szintetikusán is előállítottak különböző lipofil jellegű tiamin-származékokat.

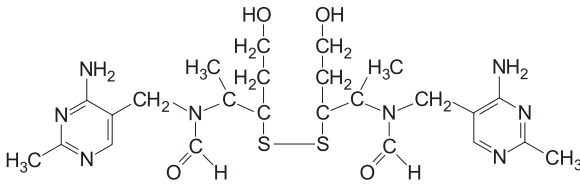
Alli-tiamin (más néven tiamin-allil-diszulfid –TAD)

Az alli-tiamin zsíroldékonyasága jobb, mint a tiaminé, ezért a felszívódás hatásfoka is nagyobb. B₁-vitaminhiány esetén tiamin helyett alkalmazzák, amikor nagyobb dózisokra van szükség. Autizmus esetén is alkalmazzák gyerekeknél tiamin helyett. Elősegíti a sejtekben a szulfatálást (szulfát-csoport felvitele szerves szubsztrátra), könnyítve ezáltal bizonyos biotranszformációs (mérgegtelenítési) folyamatok végbemenetelét.



B₁-22. ábra. Alli-tiamin

Tiamin-diszulfid (Algoneurina, Daiomin)



Hatása és alkalmazása az all-ti-aminhoz hasonló.

B₁-23. ábra. Tiamin-diszulfid

Benfotiamin (S-benzoiltiamin-O-monofoszfát)

Az elsőként felfedezett szintetikus tiamin-analóg.

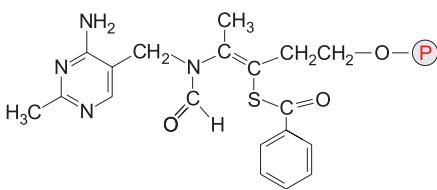
A **benfotiamin lipofil jellegű**, tehát jobban felszívódik, könnyebben átjut a sejtek lipid-kettősrétegből álló membránján, mint a tiamin.

Felszívódása dóziszfüggő, azaz ha nagyobb mennyiségben kerül az emésztőrendszerbe, nagyobb mennyiség szívódik fel belőle.

A benfotiamin **sokkal jobban tolerálja a tiamináz enzimet**, így az a tiaminhoz képest kevésbé tudja inaktíválni.

A benfotiamin hatásosan alkalmazható gyulladáshoz vezető idegi fájdalmak (pl. diabétesz miatti *retinopathia*, *nephropathia* és *neuropathia*, a motoros rendszer és a vegetatív idegek károsodása) esetén, valamint **alkoholizmus okozta idegbántalmak és migrén ellen**.

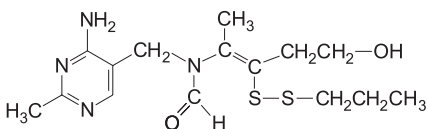
A kutatások szerint a benfotiamin hatására növekszik az intracelluláris tiamin-pirofoszfát (TPP) mennyisége, ami kedvezően hat a *transzketoláz* enzim működésére a pentóz-foszfát ciklusban (lásd *A tiamin szerepe /d. szakaszt*).



Sportolóknak is ajánlják, mert csökkenti az izmokban a tejsav mennyiségét –ezáltal az izomlázat – és az elsavasodás (*laktoacidosis*) mértékét.

B₁-24. ábra. Benfotiamin

Prosultiamin (más néven **tiamin-propil-diszulfid – TPD**) (további fantázianevek: Alinamin, Binova, Jubedel, Taketron, Thiobeta, Thiotiamina)



B₁-25. ábra. Prosultiamin

Potenciális HTLV-ellenes szerként is számon tartják, mert a tapasztalatok alapján csökkenti a vírusterhelést és a kórokozó virulenciáját.

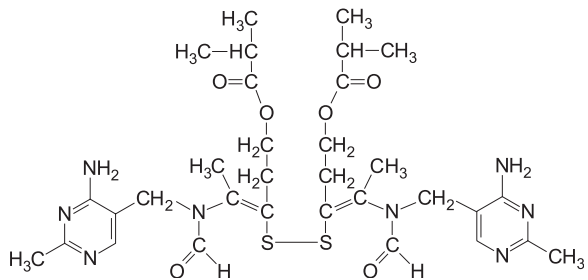
Sulbutiamin (Arcalion)

Hasznosulása sokkal jobb, mint a tiaminé.

A tiaminhoz képest könnyebben átjut a vér-agy gáton is, és úgy vélik – bár a hatásmechanizmus még nem ismert pontosan –, hogy a koling és glutamáterg transzmisszió növelésével fokozza az agy motivációs központjának működését, javítva ezzel a memóriát.

A vizsgálatok alapján csökkenti a pszichés eredetű viselkedési gátlásokat és a féltékenységet, könnyítve ezzel a pszichés zavarokban szenvedő betegek szociális környezetbe való visszatérését.

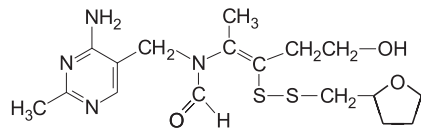
Hatásosan alkalmazható a pszichogén eredetű erekciós zavarok kezelésére is.



B₁-26. ábra. Sulbutiamin

Fursultiamin (tiamin-tetrahydrofurfuril-diszulfid – TTFD) (egyéb fantázianevek: Adventan, Alinamin-F, Benlipoid, Bevitol, Lipophil, Judolor). Az ALZHEIMER-kór és az autizmus kezelésére próbálták alkalmazni, de igazán előnyös hatásai a többi analogonnal szemben nem voltak.

Az anyagcsere energiahatékonyság-vizsgálatában a mindennapi fáradtság csökkentésére való alkalmazása szintén ellentmondásos eredményeket hozott.



B₁-27. ábra. Fursultiamin

A tiamin napi szükséglete

A felmérések és tapasztalatok szerint az emberek különböző életkorú csoportjai számára napi legfeljebb 1-2 mg tiamin fedezi a szükségletet.

Gyerekeknek és fiataloknak a kisebb testtömegük miatt kevesebb tiaminra van szükségük.

A szervezetet terhelő hatások a vitaminszükségletet növelik: nőknél ez főképp a terhességi és laktációs időszakot jelenti, férfiaknál pedig elsősorban a fizikai munkát.

Az alkoholfogyasztás szintén jelentős tiamin-többletbevítelt kíván.

B₁-1. táblázat. A napi B₁-vitamin szükséglet

| Életkor | B ₁ vitamin szükséglet [mg/nap] | |
|----------------------|--|-------|
| | nő | férfi |
| félévesnél fiatalabb | 0,3 | |
| 7-12 hónapos | 0,5 | |
| 1-3 éves | 0,7 | |
| 4-6 éves | 0,9 | |
| 7-10 éves | 1,2 | |
| 11-14 éves | 1,3 | 1,4 |
| 15-18 éves | 1,3 | 1,4 |
| 19-30 éves | 1,3 | 1,4 |
| 31-60 éves | 1,2 | 1,3 |
| 60 évnél idősebb | 1,1 | 1,3 |
| Terhesség | 1,5 | – |
| Szoptatás | 1,6 | – |
| Menopausa | 1,2 | – |
| Nehéz fizikai munka | – | 2,0 |
| Dohányzás | 1,4 | 1,4 |
| Alkoholfogyasztás | 1,8 | 1,8 |
| Stressz | 1,4 | 1,4 |

A **sportolás** – főleg a fizikai számok és az élsport – ugyancsak sokkal több tiamint igényel, részben a fizikai terhelés, részben a versenyek okozta stressz leküzdésére.

Gyorsasági és erősportokban: 2-4 mg/nap

Állóképességi sportokban az edzési időszakban: 3-5 mg/nap
versenyidőszakban: 5-10 mg/nap

A tiamin túladagolására visszavezethető, hipervitaminózisból eredő mérgező hatás(ok) jelenleg nem ismert(ek), a fölösleg ugyanis gyorsan kiürül a szervezetből, a szövetek és a szervek nem tárolják.

Gyakori túladagolás esetén – 50 mg/testtömeg kg-ot meghaladó dózisok rendszeres fogyasztásakor – ugyanakkor ritkán előfordulhat idegesség, szívdobogás, remegés, herpesz és allergia.

Bizonyos kutatási eredmények arra engednek következtetni, hogy a nagy dózisú tiaminbevitel fokozhatja a sejtek osztódását, és ezáltal növelhetik a rákos megbetegedések kockázatát.

A B₁-vitamin forrásai

A B₁-vitamin **fontosabb előfordulási helyei: sörélesztő, szárított élesztő hántolatlan rizs, korpás búza és a belőle készült pékáruk, korpa, hüvelyesek, gomba, máj, sertés- és baromfiús, olajos magvak, tej és tejtermékek, tojás, továbbá a zöldségfélések.**

B₁-2. táblázat. B₁-vitamin-források

| | mg/100 g | | mg/100 g |
|--------------------------|-----------|----------------------|----------|
| Élesztők | | Búzaliszt | 0,10 |
| Sörélesztő (szárított) | 12,0 | Búzacsíra | 2,0 |
| Sütőélesztő (nedves) | 1,4 | Hántolatlan rizs | 0,40 |
| Tojás | | Hántolt rizs | 0,06 |
| Tojássárgája | 0,30 | Kukorica | 0,35 |
| Tojásfehérje | 0,02 | Olajos magvak | |
| Gabonafélék | | Napraforgómag | 1,9 |
| Teljes kiőrlésű gabona (| | Szója | 1,1 |
| búza, árpa, rizs) | 0,35-0,46 | Pisztácia | 0,65 |
| Búza (teljes őrlésű) | 0,55 | Dió | 0,4 |
| Búzakorpa | 0,5-1,0 | Mogyoró | 0,4 |

B₁-2. táblázat. B₁-vitamin-források (folytatás)

| | mg/100 g | | mg/100 g |
|---------------------------|-----------|---------------------|----------|
| Húások, belsőségek | | Kajsziбарack | 0,02 |
| Marhahús | 0,01 | Szilva | 0,05 |
| Sertéshús | 0,9 | Szőlő | 0,05 |
| Máj (sertés) | 0,30 | | |
| Sertés (vese) | 0,35 | Zöldségek | |
| Baromfi (csirke) | 1,0 | Fejessaláta | 0,06 |
| Hal (különböző) | 0,05-0,15 | Káposzta (fehér) | 0,05 |
| Tej és tejtermék | | Sárgarépa | 0,07 |
| Teljes tej (tehén) | 0,04 | Petrezselyem | 0,19 |
| Vaj | 0,005 | Spenót | 0,09 |
| Sajt (camembert) | 0,04 | Sütőtök | 0,05 |
| | | Zeller | 0,05 |
| Gyümölcsök | | Zöldborsó | 0,2 |
| Csipkebogyó | 0,09 | Bab (fehér) | 0,15 |
| Narancs | 0,08 | Paradicsom | 0,06 |
| Feketeribizli | 0,05 | Zöldpaprika | 0,05 |
| Meggy | 0,05 | Lencse (száritott) | 0,48 |
| Eper | 0,03 | Burgonya | 0,10 |
| Málna | 0,02 | Gomba (termesztett) | 0,10 |
| Alma | 0,05 | | |

B₁₂-vitamin

A cianokobalamin – *ciano-* és *kobalt*-tartalmú *amin* – felfedezése a vészes vérszegénység (*anaemia perniciosa*) gyógyítására tett kísérletek során történt.

17. sz. PAULLINI. Nyers máj gyógyszerként való felhasználása.

1917. WHIPPLE. Nyers máj adagolása a vészes vérszegénység gyógyítására.

1926. MINOT és MURPHY. Nyers máj és teljes májkivonattal a vérszegénység kezelhető – beadás injekcióval (1934 orvosi Nobel-díj). DE a hosszan tartó kezelés allergiás reakciókat vált ki.

1930. DAY, LANGSTON és SUKERS. Hiányos étrenden tartott majmok (*monkey*) nem mutatnak hiánytüneteket, ha máját vagy sörélesztőt is kapnak – a máj és a sörélesztő vitamint is tartalmaz: *M-vitamin*?

1938. CASTLE. Azt tapasztalta, hogy a szájon adagolt májkivonat egyes esetekben nem hatásos, ilyenkor a gyomornedv mindig kóros – a gyomor olyan anyagot termel (*intrinszik* faktor – egy fehérje, melyet a gyomornyálkahártya termel), ami a májkivonatban és a táplálékban lévő hatóanyag (*extrinszik* faktor = B₁₂-vitamin) felszívódását segíti.

Az *intrinszik* és *extrinszik* faktor a bélben egyesül, majd a májban tárolódik.

Megfigyelte, hogy a vérképzés során a csontvelőben érési folyamat megy végbe, melynek során a megaloblasztok normális vörös vértestekké alakulnak. Ez az érési folyamat nem megy végbe tökéletesen valamelyik faktor hiányában.

1947. SHORB. A májkivonatok hatóanyaga megegyezik bizonyos tejsav-baktériumok (*Lactobacillus lactis*) növekedési faktorával.

1948. FOLKERS. A *sztreptomycin* gyártásánál kapott anyalúg is nagy mennyiségben tartalmazza a hatóanyagot.

1948. VICKES, FOLKERS és mtsai (Merck, USA), SMITH és mtsai (Glaxo, ANGLIA). Tiszta, kristályos állapotban való előállítás: B₁₂-vitamin elnevezés.

1950-54. TODD. Lebontási termékek vizsgálata. HODGKIN (röntgendiffrakciós vizsgálatok) → szerkezetfelderítés: kobalttartalmú korrinvázas szerkezet: kobalamin.

1955-57. TODD. A szerkezet igazolása kémiai módszerekkel.

1971. WOODWARD. Teljes szintézis megvalósítása – csak elméleti jelentőségű, ipari vonatkozása nincs, mert rendkívül drága.

Az izolálások során több fajta kobalamint is felfedeztek, melyekben az azonos korrin-váz- és kobalttartalom mellett eltérő csoportok találhatók:

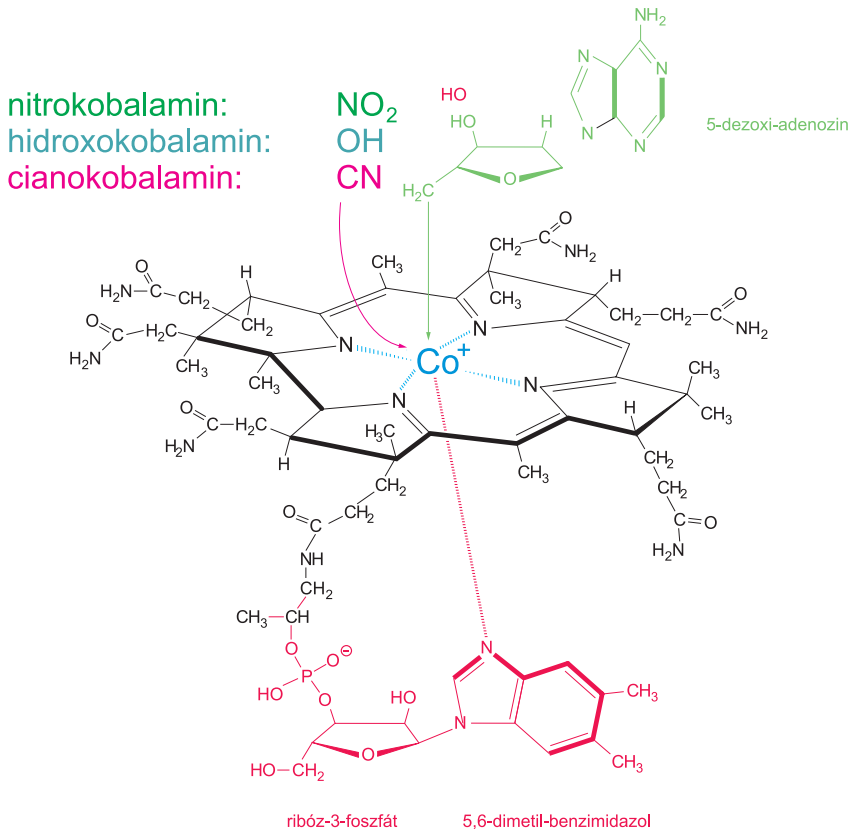
CN-csoport: cianokobalamin \rightarrow B₁₂-vitamin

OH-csoport: hidroxokobalamin \rightarrow B_{12a}-vitamin

NO₂-csoport: nitrokobalamin \rightarrow B_{12b}-vitamin

Kiderült, hogy az állati takarmányokban lévő, korábban az állatok számára növekedést fokozó komponensként számon tartott ún. APF-faktor (= állati (animal) protein faktor) is azonos a B₁₂-vitaminnal (1945. WHITESON és mtsai, ill. 1948. RUBIN és BIRD, 1948. LILLIE és mtsai, OTT és mtsai).

A B₁₂-vitaminná való elnevezés előtt a következő nevekkel is szerepelt: Zooferin, X-faktor, Erytrotin, Physin, Extrinsic faktor.



B₁₂-1. ábra. Cianokobalamin, hidroxokobalamin, nitrokobalamin

A *kobalamin* több hasonló szerkezetű vegyület összefoglaló neve – cianokobalamin, hidroxokobalamin, nitrokobalamin.

A B₁₂-vitamin szendvics szerkezetű, összetett molekula. Szerkezetének alapja a porfirinváza emlékeztető korrinváz, melyet 4 pirrolgyűrű alakít ki.

A váz metil-, acetamid és propionsav-amid szubsztituenseket tartalmaz, közepén a nitrogénatomok egy kobaltiont rögzítenek. A Co⁺-ionhoz a korrinváz síkjára merőleges irányból ötödik koordinációs ligandumként egy további nitrogénatom kapcsolódik, amely az 5,6-dimetil-benzimidazol molekula része. A benzimidazol ribóz-3-foszfáton keresztül is kapcsolódik a korrinváz egyik szubsztituenséhez.

A benzimidazzal ellentétes oldalon hatodik koordinációs ligandumként CN⁻, OH⁻ vagy NO₂-csoport alakítja ki a B₁₂-vitamin provitamin formáját.

A kobalaminok a májban CN⁻, OH⁻ vagy NO₂-csoport helyett dezoxi-adenozint vesznek fel, ezáltal a vitamin aktív koenzimmé alakul:

- a *cianokobalamin* sötétvörös, tű alakú kristályos anyag; higroszkópos
- vízben, alkoholban jól oldódik, éterben, acetonban, kloroformban nem
- erősen balra forgató, diamágneses vegyület
- hevítésnek jól ellenáll (210 °C felett feketedik, 300 °C felett bomlik)
- lúgok és savak gyorsan bontják
- fényre érzékeny, hatására bomlik; UV-elnyelés: $\lambda_{\max} = 361 \text{ nm}$

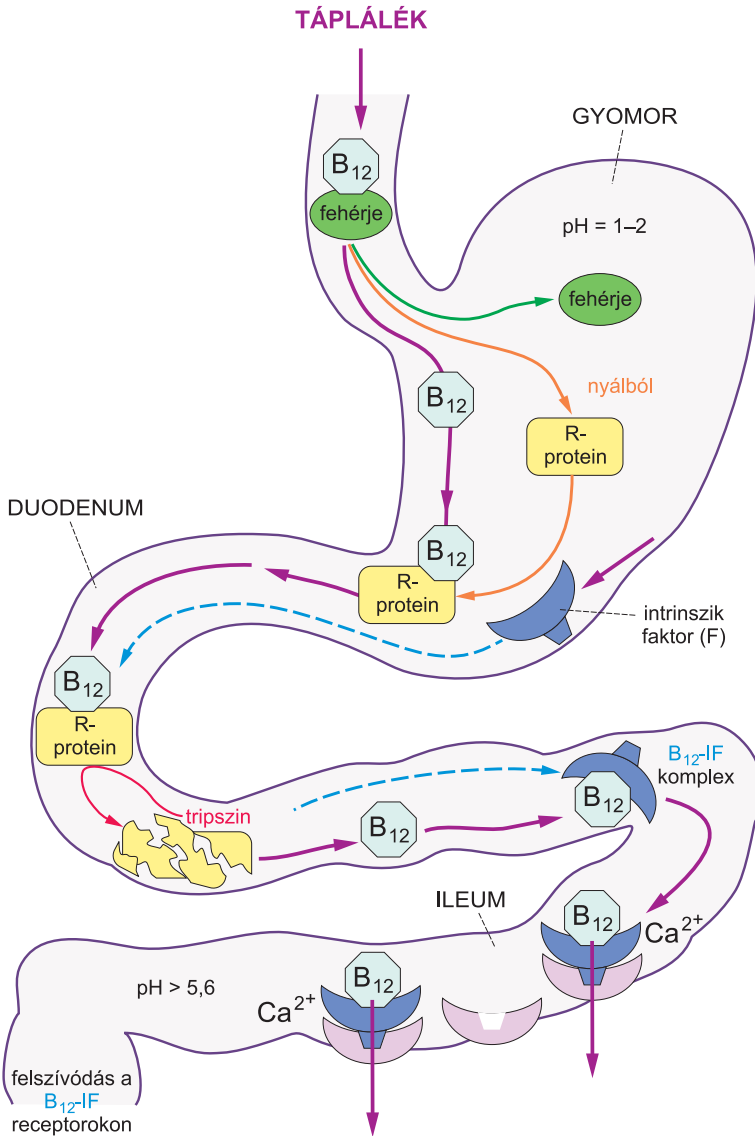
Felszívódás, átalakulások

A szervezetbe kerülő kobalamin a felszívódás előtt, majd a felszívódást követően többféle fehérjéhez kötődik és általuk szállítódik.

- A *gyomor* savas pH-ján (pH = 1-2) a táplálékfehérjéhez kötött B₁₂-vitamin a gyomorsav hatására leválik a fehérjéről, és a nyálból származó R-fehérjéhez kapcsolódik.
- A *duodenumban* a R-fehérjét a *tripszin* eldarabolja, a felszabaduló vitamin így hozzá tud kapcsolódni a gyomornyálkahártya által termelt *intrinszik faktor* (IF) fehérjéhez, amelyet a tripszin nem képes lebontani.
- Az IF-B₁₂ komplex aztán az *ileum* falán pH > 5,6 közegben fajlagos és nagy specificitású receptorok segítségével szívódik fel; a felszívódáshoz Ca²⁺-ionok jelenléte is szükséges.

A vérbe került B₁₂ a plazmában szintén specifikus transzportfehérjékkel szállítódik (TC = *transzkobalamin* fehérje).

- A TC-I-hez kötődött B_{12} átmenetileg a plazmában maradva raktárként funkcionál.
- A TC-II a szervezet valamennyi mitotikus sejtjéhez szállítja a B_{12} -t a sejtanyag-cseréhez szükséges mennyiségben.

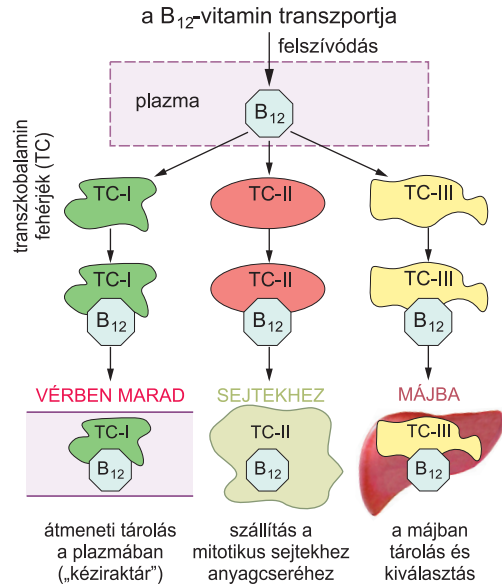


B₁₂-2. ábra. A B₁₂-vitamin felszívódása

- A TC-III granulocita eredetű, a májba transzportálja a B₁₂-t tartóstárolás és átalakítás/kiválasztás végett (a májban a feltétlenül szükséges napi mennyiség kb. 1000-szerese raktározódik, ami 3-5 mg).

A májban a CN-, OH- vagy NO₂-csoport kicserélődik dezoxi-adenozin csoportra, és kialakul a koenzim forma.

Ürítés: vizelettel piridoxinsav formában.



B₁₂-3. ábra. A B₁₂-vitamin transzportja

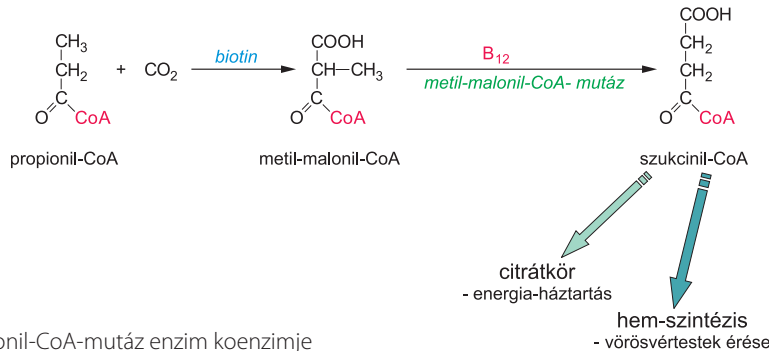
A B₁₂-vitamin élettani szerepe

A B₁₂-vitamin a B₁₂-koenzim előanyaga!

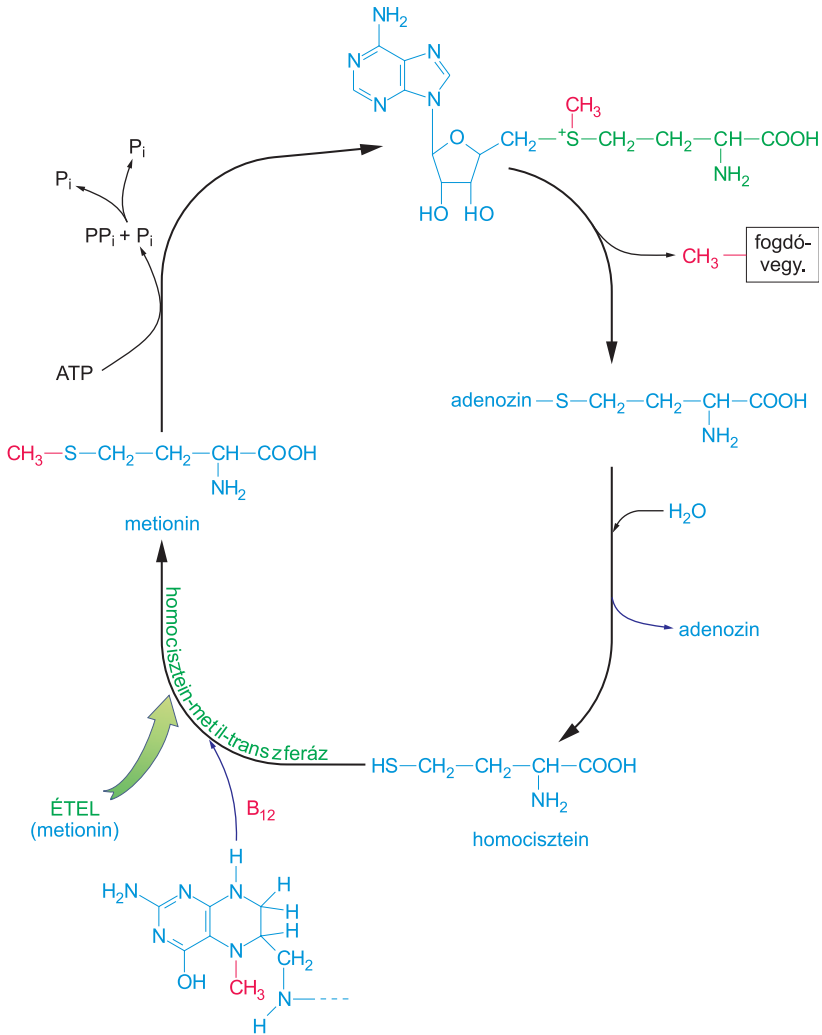


Transzferáz koenzimként C₁-csoportok (fragmensek) molekulán belüli átvitelét végzi: elágazó lánc ↔ egyenes lánc közti belső átalakítás.

- metil-malonil-CoA-mutáz enzim koenzimje.
- homocisztein-metil-transzferáz enzim koenzimje



B₁₂-4. ábra. Metil-malonil-CoA-mutáz enzim koenzimje



B₁₂-5. ábra. A SAM átalakulásai

A B₁₂-vitamin-hiány jelei

- Sápadság, étvágytalanság.
- Étvágytalanság.
- Gyomorproblémák, emésztési zavarok.

- Nyelvgyulladás: *glossitis* (sima felszínű nyelv) – ízlelőbimbók hiánya.
- Mérsékelt sárgaság (citromsárga bőr).

A fenti tünetek utalhatnak *vészes vérszegénységre* (anaemia perniciosa), mely az alábbi elváltozásokkal járhat:

- súlyos elváltozások a gerincvelőben,
- a postlateralis köteg degenerációja,
- a környéki idegek károsodása,
- funicularis myelosis.
- *Idegrendszeri tünetek:*
 - egyensúlyzavarok,
 - a végtagok remegése,
 - kéz és láb érzéketlenné válása.

Az eddig említett tünetek mind *reverzibilis* (haematológiai) elváltozások.

- *Neuropszichiátriai tünetek:*
 - elbutulás (dementia),
 - depresszió,
 - nyugtalanság, ingerlékenység,
 - rögeszme, hóbort (mania).

A fenti elváltozások B₁₂-kezeléssel már *nem fordíthatók vissza*.

A kialakulás évekig tart, sokáig enyhe tünetekkel.

A B₁₂-vitamin-hiány kialakulásának fokozatai:

1. Negatív B₁₂-egyensúly (*subklinikai hypovitaminozis*) (a szérum homocisztein és metilmalonsav szintje normális).
2. B₁₂-vitamin-hiány (*avitaminozis*) (a szérum homocisztein és metilmalonsav szintje normális).
3. B₁₂-vitamin-hiányos vörösvértest-képzés (*erythropoesis*) (hiperszegmentált neutrofil sejtek megjelenése).
4. B₁₂-vitamin-hiányos anémia (*anaemia perniciosa*) (valamennyi haematológiai laboreredmény kóros).

A *vészes vérszegénység* a B₁₂-vitamin felszívódásának elégtelensége vagy hiánya.

Okai:

- az *intrinszc faktort* termelő gyomornyálkahártya fali (*parietalis*) sejtjei sérültek;
- a gyomor teljes vagy részleges eltávolítása (*gastrectomia*) – *intrinsic* faktor hiánya ($M = 59000$ molekulatömegű fehérje);
- felszívódási zavar az *ileum* eltávolítása vagy sérülése miatt – *releasing* faktor hiánya;
- bélbetegség esetén vagy a bél baktériumflórájának változása miatt – antibiotikumos kezelés után.

Hosszú ideig tartó elégtelen kobaltbevitel esetén a bélbaktériumok nem képesek szintetizálni a B_{12} -t.

A B_{12} -vitamin bevitele

Az ember számára szükséges napi mennyiség: 3-4 μg kobalamin.

Fokozott igény jelentkezhethet:

- menstruáció előtt és alatt,
- fogamzásgátlók szedésekor,
- terhes és szoptató anyáknál,
- alkoholistáknál,
- májműködés zavara esetén.

A kobalaminok növényekben nem találhatóak meg, kizárólag bakteriális és állati anyagcsere termékei, és minden esetben fehérjéhez kötötten fordulnak elő.

Sokat tartalmaz a:

- máj (0,5-1 $\mu\text{g/g}$),
- vese (0,15-0,25 $\mu\text{g/g}$),
- tojás (0,005 $\mu\text{g/g}$; de a sárgájában 0,018 $\mu\text{g/g}$),
- húsféleségek (sertés, marha: 0,02-0,05 $\mu\text{g/g}$; baromfi: 0,004-0,006 $\mu\text{g/g}$),
- halhús (ponty: 0,015 $\mu\text{g/g}$; szardínia: 0,1 $\mu\text{g/g}$),
- tej, sajt.

Csökken az élelmiszerekben a B₁₂-vitamin

- tartósítási eljárások következtében:
 - redukáló anyagok (aszcorbinsav, SO₂) inaktiválják,
 - savas közegben (pl. ecet) gyorsan bomlik;
- ételkészítési eljárások során (akár 20-40%-a is elbomlik):
 - sütés és főzés,
 - tejforralás,
 - tojássütés.

A normális táplálék fedezi a B₁₂-szükségletet. A bevitel elégtelenségének hiánya sem okoz problémát, mert a bélbaktériumok is elegendő mennyiségben termelik.

Súlyos táplálkozási hiány, monodiétás étkezés, szigorú vegetarianizmus vagy krónikus alkoholizmus okozhat bevitelből eredő B₁₂-hiányt.

A szükséges napi adag pótlására orvosilag ellenőrzött kezelésként általában 50-2000 µg/adag tartalmú készítményeket forgalmaznak tablettában vagy injekcióban, melyek többsége *cianokobalamin*, kisebb része pedig *hidroxo-kobalamin* forma.

- Tablettában: 100-500–1000 µg/tabletta a gyakori.
- Injekcióban: 500 v. 1000 µg/ampulla a szokásos adag.

A multivitamin-komplexek, ill. az ásványi anyag és vitamin-kiegészítők általában 1-6 µg cianokobalamin tartalmazznak kapszulánként.

Túladagolás esetén hipervitaminózis nem alakul ki, toxicitási esetet eddig nem regisztráltak.

A B₁₂-vitamin előállítása

A cianokobalamin szintézise megoldott (1971 WOODWARD), de rendkívül drága és gazdaságtalan.

A B₁₂-vitamin felfedezésének és szerkezet-meghatározásának időszakában számos kinyerési és extrahálási módszert dolgoztak ki.

Főképp:

- májból,
- állati trágyákból (tehén, baromfi, sertés, patkány) – az állatok számára növekedési faktor: APF,
- baktériumtenyészetekből.

Gazdaságosan ma is ezekből nyerik – több száz szabványosított módszer ismert, de biotechnológiában a gazdaságos törzseket használják (*Streptomyces* fajok):

1. *Rhodopseudomonas protamicus*: 135 mg/dm³ fermentlé
2. *Propionil-bacterium shermanii*: 65 mg/dm³ fermentlé
3. *Pseudomonas denitrificans*: 60 mg/dm³ fermentlé

C-vitamin

Aszkorbinsav: a *skorbut* ellenszere, savas jellegű.

18-19. sz. Az angol flotta hajóin a hosszabb tengeri utakon (1795. LIND) ajánlott a citromlé fogyasztása a skorbut megelőzésére.

1907. **HOLST és FRÖLICH** norvég orvosok tengerimalacokon a *beri-beri* kialakulását szerették volna indukálni fehér kenyér és árpadara etetésével, de helyette skorbut kialakulását tapasztalták → a skorbut is hiánybetegség!

1920. **DRUMMOND** vitaminkategóriái alapján az antiskorbut-vitamin elnevezésére a C-vitamin nevet javasolja 1922-ben **McCOLLUM** (a „B-vitamin” név ekkor már foglalt).

1920–1928. **ZILVA** (London/Anglia), **BESSZONOV és AGOPIAN** (Franciaország), **KING és VAUGH** (Pittsburg/USA): kinyerési próbálkozások citrom- és narancsléből – nagy koncentrátumú citromlé-sűrítmény előállítása, melynek a cukrokhoz hasonló tulajdonságai és redukáló jellege van → redukáló faktor. A vitaminhatás és a redukálóképesség azonban együtt nem volt mindig tapasztalható, ezért **ZILVA** úgy vélte, hogy a koncentrátumában lévő *redukáló faktor csak egy védőanyag*, ami a tulajdonképpeni vitamin védelmére szolgál.

1928. **SZENT-GYÖRGYI** (Cambridge/Anglia: **HOPKINS laboratóriuma**): mellékveséből (marha) és káposztaléből kristályos formában előállítja a hexuronsavat, melynek összetétele: $C_6H_8O_6$.

1929–1930. **SZENT-GYÖRGYI** (Minnesota/USA: **MAYO-egyetem**): a szerkezetanalízishez nagy mennyiség (20 g!) szükséges, ezért Amerikába megy **KENDALL**hoz, hogy a chicagói vágóhidáról szerezhessen be nagy tömegű mellékvesét a hexuronsav kivonásához.

1930. **HAWORT** Angliában (Birmingham) elkezd az analízist.

1931. **SZENT-GYÖRGYI**: kivonás és kristályosítás paprikából már Magyarországon.

1932. **KING**: citromléből is sikerül tiszta, kristályos C-vitamint nyerni.

1932. **SZENT-GYÖRGYI és SVIRBÉLY**: a hexuronsav redukáló jellege és a cukrokhoz hasonló tulajdonságai miatt úgy véli, hogy a hexuronsav és a **ZILVA**-féle redukáló faktor azonos.

1933. **KARRER és mtsai**

1933. **MICHEEL és KRAFT**: az első javasolt képlet: szerkezetanalízis

933. HERST és mtsai: klasszikus módszerekkel

1933. VARGHA és EULER

1933. COX: krisztallográfiai és röntgendiffrakciós vizsgálatok

1933. HAWORT és SZENT-GYÖRGYI: a végleges képlet megállapítása

1933–34. HAWORT, HIRST és mtsai: szerkezetigazoló szintézis

1933. REICHSTEIN, GEISSNER, OPPENAUER (Bázeli Egyetem/Svájc): szintetikus előállítás előbb L-xilózból, majd

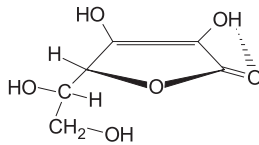
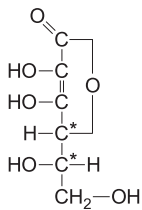
1934-ben D-glükózból → szabadalmaztás – ipari szintézis megindítása Svájcban (Hoffmann–LaRoche gyár) (1934 végére 50 kg-ot állítanak elő).

1937. SZENT-GYÖRGYI: orvosi és biológiai Nobel-díj: „a biológiai égszfolyamatok tén tett felfedezéseiért, különösen a C-vitamin és a fumárav-katalízis vonatkozásában”.

1947. HAWORT és KARRER: kémiai Nobel-díj: „a szénhidrátok és a C-vitamin szerkezetével kapcsolatos kutatásaiért”, „a karotinoidok és flavinok, az A- és B₂-vitamin-kutatásaiért”.

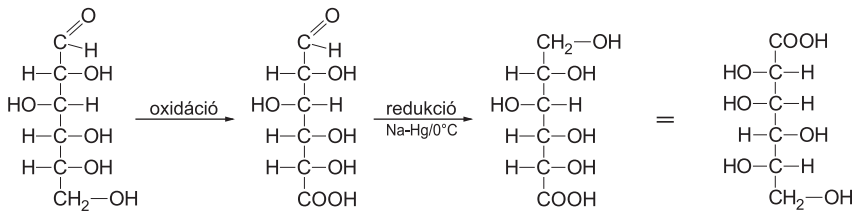
1950. KENDALL, REICHSTEIN, HENCH: orvosi és biológiai Nobel-díj: „a mellékvesekéreg hormonjainak, szerkezetüknek és biológiai hatásuknak felfedezéseiért”.

L-aszkorbinsav



C-1. ábra. Telítetlen L-szénhidrát-származék (jobbra forgat: $[\alpha]_D^{20} = 22^\circ$) (2,3-dehidro-L-gulonsav- γ -lakton)

Szerkezetét egyrészt a glükóz oxidációs termékeként lehet levezetni.

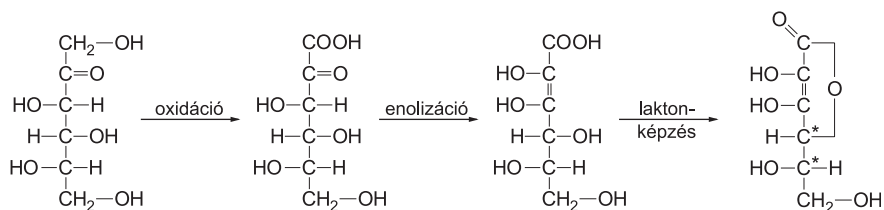


C-2. ábra. D-glükóz

D-glükuronsav

L-gulonsav

De felfogható az L-szorbóz származékának is.



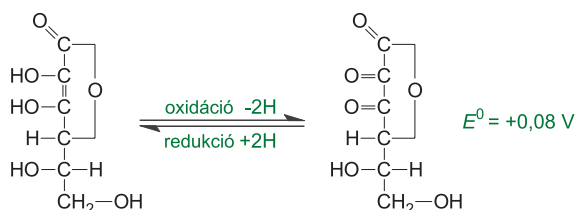
C-3. ábra. L-szorbóz

2-dezoxi-2-keto-L-gulonsav

L-aszkorbinsav

Az L-aszkorbinsav

- színtelen, kristályos anyag, olvadáspontja 190 °C
- vízben jól oldódik
- érzékeny a hőre és a lúgokra
- erősen redukáló hatású, könnyen oxidálódik
 - az oxidációt egyes fémionok (pl. Fe^{3+} , Cu^{2+} , Al^{3+}) katalizálják
 - jellegzetes tulajdonsága, hogy reverzibilisen oxidálódik dehidro-aszkorbinsavvá

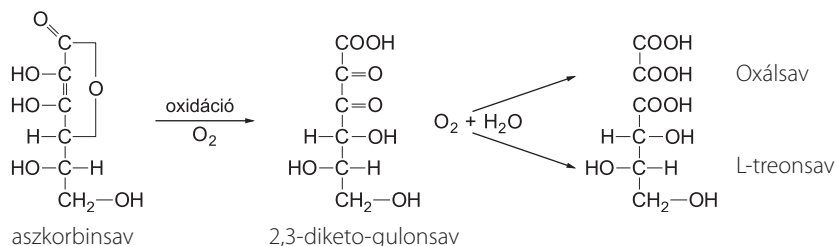


C-4. ábra.

L-aszkorbinsav

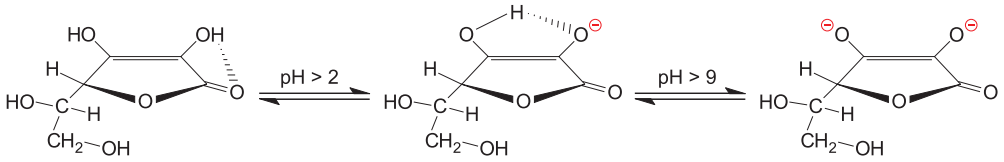
dehidro-L-aszkorbinsav

- levegőn könnyen túloxidálódik, ekkor oxálsav és L-treonsav keletkezik, melyek már inaktívak



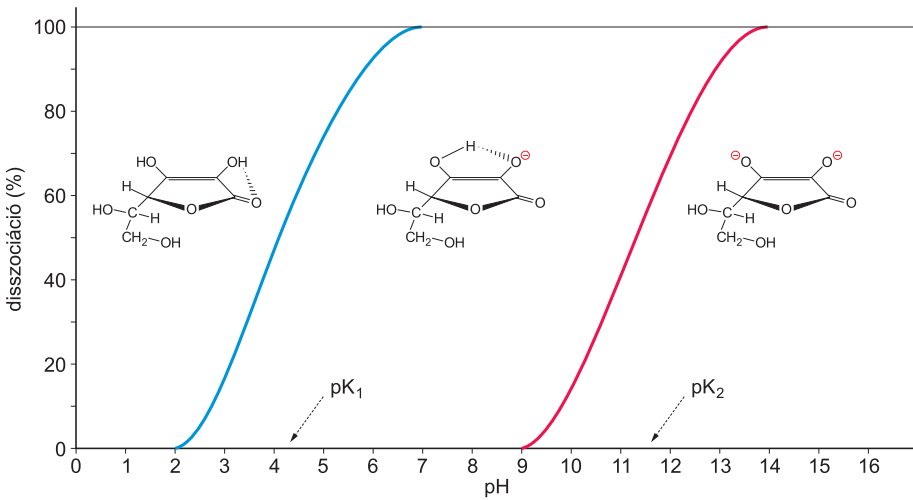
C-5. ábra

- erősen savas jellegű, savas oldatban állandó ($pK_1 = 4,1$; $pK_2 = 11,5$)
 - a 2., ill. a 3. szénatomon lévő OH-csoport disszociál



C-6. ábra. Az L-aszorbinsav erősen savas jellegű, savas oldatban állandó

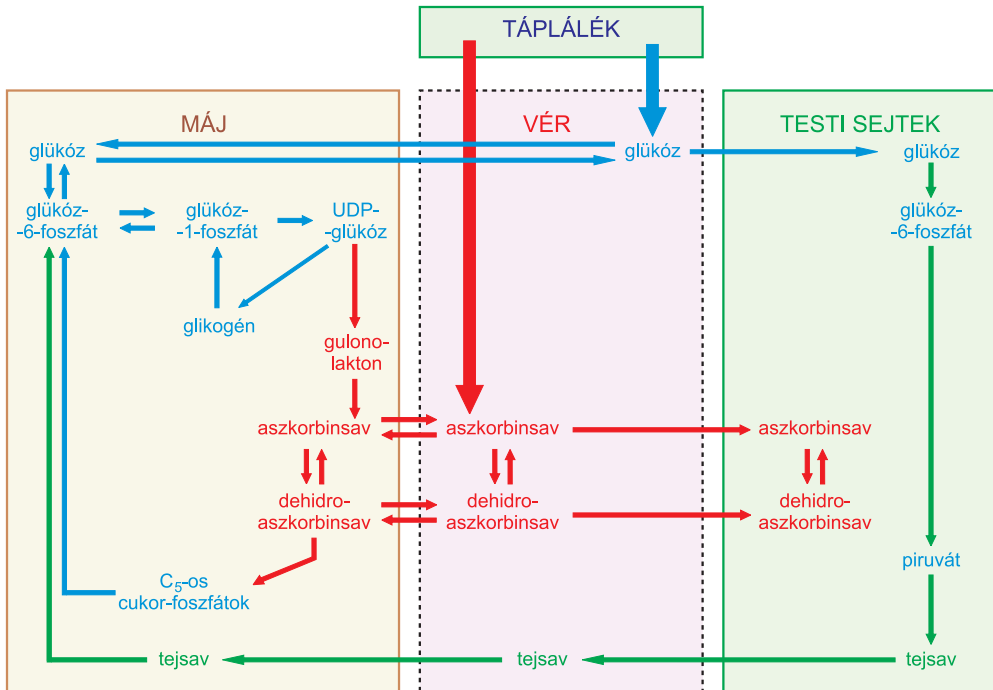
Az aszorbinsav disszociációs viszonyai



C-7. ábra. Az aszorbinsav disszociációs viszonyai

Felszívódás, átalakulások

Az élelemből származó aszkorbinsav a gyomorban nem változik, a duodenumban és a vékonybélben szívódik fel.



C-8. ábra. Az élelemből származó aszkorbinsav felszívódása

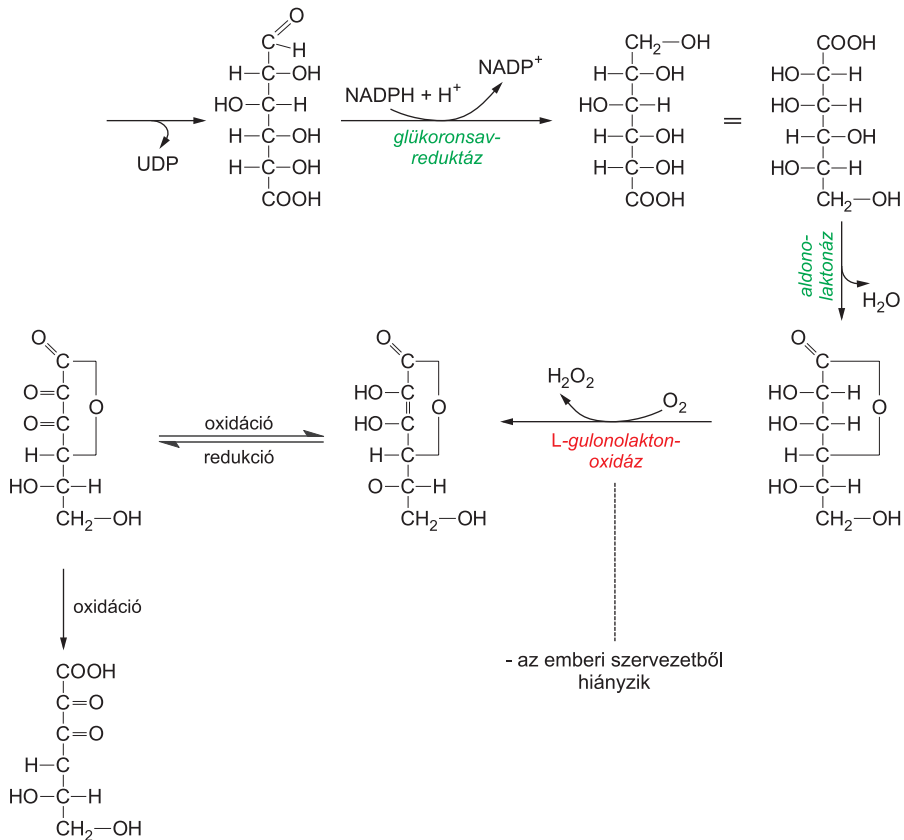
Az aszkorbinsav a glükóz körforgalmával áll kapcsolatban. Átalakulási útvonala átfe-
 fedésben van a pentóz-foszfát ciklussal.

Ürítés

Vizelettel: a felesleges mennyiség dehidro-askorbinsav formában a metabolikus termékek formájában ürül.

Az askorbinsav szintézise állati szervezetekben

Az UDP-glükuronsav-ból induló átalakítások az *L*-gulonolakton-ig az emberi szervezetben is végbemennek; csupán az utolsó enzim hiányzik az emberiségnél: az *L*-gulo-



C-9. ábra. Az askorbinsav szintézise állati szervezetekben

nolakton-oxidáz hiánya miatt vagyunk képtelenek az aszkorbinsav előállítására. Génvizsgálatok alapján az *L-gulonolakton-oxidáz* génje kb. 25-70 millió évvel ezelőtt került ki az emberi genomból.

Az aszkorbinsav élettani szerepe

Szerepe rendkívül összetett és ma még nagy részben tisztázatlan!

- a szervezet redox állapotával van kapcsolatban, segíti a redukált állapot fenntartását, ezáltal az oxidatív gyökök keletkezését akadályozza
- védelmet nyújt a rákkeltő anyagok hatásával szemben
- megakadályozza egyes rákkeltő anyagok endogén képződését
- szinergistaként hat az E-vitaminnal

- Az emésztőcsatornában segíti a kalcium és a vas felszívódását.
- Részt vesz a mellékvese hormonjainak szintézisében.
- Koenzimje a tirozin lebontásának.
- Szerepe van a lizin, prolin és triptofán anyagcseréjében.
 - szerotonin képződése.
- Egyes biokémiai folyamatokban hidrogéndonorként működik
 - kötőszöveti kollagénképződés.
- Fokozza a véredények falában a sejtközi állomány szintézisét.
- Elősegíti a fogíny és a dentin (fogak) képződését.
- Enyhíti az allergiás tüneteket
 - antihisztamin hatás,
 - asztmás tünetek csökkentése.
- Segít megelőzni és kivédeni a depressziót.
- Gyorsítja a sebgyógyulást és a szövetek regenerációját.

- Csökkenti a szív- és érrendszeri megbetegedések okozta halálozás kockázatát.
- Javítja az immun- és neuroendokrin rendszer működését.
- Csökkenti az alkohol, a levegővel bejutó szennyezések és a dohányzás káros hatásait.

Hatását a P-vitamin jelentős mértékben erősítheti.

Az aszkorbinsav-hiány jelei

- *Általános gyengeség*
- Levertség
- Izom- és csontfájdalmak
- Ízületi fájdalmak
 - duzzadt ízületek
- *A szív működés zavarai*
- Légszomj
- Betegségekkel szembeni csökkent ellenálló képesség
- Rossz stressztűrés
- Könnyen sérülő hajszálerek
- *Bevérzések az alsó végtagokon*
- A fogíny jelentős vérzékenysége
- A fogak meglazulása, fogínysorvadás
- Csontosodási zavarok, törékeny csontok
- A sebek nehezen, ill. nem gyógyulnak
- Vérzékenység
- Idegrendszeri panaszok
- Az ellenállóképesség romlása

} skorbut

Az aszkorbinsav javasolt napi bevitele

Gyerekek: 14 év alatt: 45 mg
14 év felett: 50-60 mg

Felnőttek: 60-80 mg (?)
Terhes és szoptató anyák: 100-200 mg (?)

Tartós túladagolása káros lehet az egészségre!?

C-1. táblázat. Az élelmiszerek aszkorbinsav-tartalma

| | mg/100 g | | mg/100 g |
|-------------------------------------|----------|----------------------------|----------|
| Csipkebogyó (friss) | 400 | Dió | 25 |
| Csipkebogyó (szárított) | 100 | Sütőtök | 25 |
| Ribiszke (fekete) | 160-180 | Spárga | 25 |
| Ribiszke (piros) | 30-35 | Zöldbab, zöldborsó | 20-25 |
| Zöldpaprika | 150 | Zeller | 20 |
| Bimbós kel | 90-100 | Retek | 20 |
| Karalábé | 60-80 | Paradicsom | 10-25 |
| Szamóca | 40-60 | Burgonya | 10-20 |
| Káposzta | 45-55 | Cékla | 15 |
| Káposzta (savanyított) | 15 | Meggy | 10-12 |
| Zöldhagyma | 60 | Banán | 10 |
| Karfiol | 60 | Kajszibarack | 10 |
| Torma | 50 | Cseresznye | 8 |
| Citrom, narancs, mandarin, grépfrút | 40-50 | Őszibarack, görögdinnye | 7 |
| Paraj | 40-50 | Alma, körte, szőlő, szilva | 5-6 |
| Sóska | 40 | | |
| Gesztenye | 30 | Borjú- és marhamáj | 30-35 |
| Málna | 30 | Sertésmáj | 23-25 |
| Köszméte | 30 | Teljes tej (tehén) | 1,1-1,7 |
| Sárgadinnye | 25-35 | | |

A konyhai műveletek és a tárolás során az aszkorbinsav 10–90%-a is tönkremehet!

- A burgonya havonta C-vitamin tartalmának szobahőmérsékleten tárolva 15%-át veszti el, pincében 6-8 °C-on a veszteség minimális.
- Az alma C-vitamin tartalma 3 hónap alatt 30%-kal csökken.
- A kelkáposzta két nap alatt elveszti C-vitamin tartalmának 95%-át.
- A zöldségeket lehetőleg nyersen vagy párolva együk!
- A hosszú áztatás, főzés, a főzővíz leöntése, az ételek ismételt felmelegítése jelentősen csökkenti a C-vitamin tartalmat.
- A hőkezelt, savanyított ételek aszkorbinsav-tartalma az eredetihez képest sokkal kisebb!

D-vitamin

A **kalciferol** a kalciumbeépülést serkentő, hidroxil-csoportot tartalmazó vegyület.

1650. GLISSON angol orvos összegzi először a fénytelen, sötét helyen élő, rosszul táplált kisgyerekeken jelentkező angolkór (*rachitis*) tünetegyüttesét:

- koponyacsontok lágyulása,
- meghajlott végtagok,
- elferdülő gerinc.

1807. BARDSLEY (angol). A halmájolaj gyógyítja az angolkórt.

1906. HOPKINS (angol). A táplálékban olyan ismeretlen, vitaminhatású anyag jelenléte feltételezhető, amely megakadályozza az angolkór kialakulását.

1918. MELLANBY (angol). Kutyákon végzett állatkísérletében angolkóros tüneteket hoz létre.

1913. RACZYNSKI. Napfényes helyen tartott kutyák 6 hét alatt több kalciumot és foszfort építenek be a csontjukba, mint a sötétben élők.

1919. HULDSCHINSKY (német). Az angolkór napfényel is gyógyítható – angolkóros kisgyerekek mesterséges UV-fény hatására 1-2 hét alatt jelentős mértékben gyógyulnak.

1920. HESS és mtsai, STEENBOCK (USA). Egyes élelmiszerekben (olajok) UV-fény hatására olyan vegyületek képződnek, melyek alkalmasak az angolkór gyógyítására. Pozitív eredményű állatkísérletekkel igazolja a szer hatásosságát. Ablaküveg mögött tartott angolkóros kutyák nem gyógyulnak (1922).

1924. HESS és mtsai. Az UV-sugárzásnak kitett bőrben fotokémiai úton egy ismeretlen anyag, *antirachitis faktor* (provitamin) is képződik, amely gyógyítja az angolkórt. Eközben:

1922. McCOLLUM Halmájolajból rachitis elleni vegyületet különít el, amely zsírban oldódik, és a zsírnemű anyagok *szterin*-frakciójában található. *D-vitaminnak* nevezi el.

1925. WINDAUS (német). Felfedezi, hogy az élesztő *ergoszterin*-tartalma UV-besugárással D-vitaminná alakul.

1926. WINDAUS. Próbálkozik a már ismert szerkezetű koleszterin UV-besugárzásával is – a koleszterin nem aktiválható, de egyik szennyezője abszorbeál a $\lambda = 262\text{-}294$ nm-es UV-tartományban.
1931. WINDAUS. Élesztőből kivont ergoszterint UV-besugárzásnak tett ki, majd ebből állította elő a D-vitamint – az észter formájú terméket később D₁-vitamin-nak nevezi, mert mások is előállítják; ez tulajdonképpen keverék: D₂-vitamin + lumiszterin
1931. BOURDILLON és mtsai (angol). Élesztőből kivont, UV-sugárzásnak kitett ergoszterinből vákuumdesztillációval nyeri ki az általa kalciferolnak nevezett anyagot, ami végül is kristályos D₂-vitamin-nak bizonyult WINDAUS analízise nyomán (1932).
A D₂-vitamin végül az *ergokalciferol* nevet kapja.
Az ergoszterin tehát D-provitamin!
1934. WADDEL. Állati eredetű, „nyers” koleszterin UV-fény hatására az ergoszterinhez hasonló D-vitamin-aktivitást mutat.
1935. WINDAUS és mtsai. A koleszterintől dehidrogénezéssel előállítják a 7-dehidro-koleszterint, ami UV-besugárzásra D-vitamin-aktivitást mutat.
A 7-dehidro-koleszterin is D-provitamin!
1936. WINDAUS és mtsai. A 7-dehidro-koleszterin UV-besugárzásával kapott anyag a D₃-vitamin, amely hasonlóan nagy *antirachitisz* aktivitást mutat, mint a D₂.
1936. WINDAUS és mtsai. Amorf észter-származékként kinyerik a D₃-vitamint a 7-dehidro-koleszterin UV-besugárzásával kapott termékek közül.
1937. SCHENC (WINDAUS munkatársa). Kristályos D₃-vitamint állít elő a 7-dehidro-koleszterin termékelegyből → *kolekalciferol*.
1936. WINDAUS és mtsai. Megállapítják a D₂-vitamin vázának szerkezetét: (a B-gyűrűben felnyílt szteránváz)
1936. BROCKMANN. Halmából izolálja a *kolekalciferolt*.
- 1948 és 1963. HODGKIN. A D₂-vitamin végső szerkezetének megállapítása röntgen-diffrakciós módszerrel (a váz térszerkezete) és infravörös spektroszkópiával (a kettőskötések konfigurációja) (JONES, 1950)
- 1955-1959. INHOFFER. A D₂-vitamin teljes szintézise (csak elméleti, tudománytörténeti szempontból érdekes, ma már nincs gyakorlati jelentősége).
1928. WINDAUS. Kémiai Nobel-díj: „a szteroidok szerkezetének felderítésében és a vitaminokkal való kapcsolatuk terén végzett kutatásaiért”

D-vitamin

A D-vitamin fogalom gyűjtőnév, amely több hasonló szerkezetű molekulát jelent, melyek közül főképp a D₂-vitamin és a D₃-vitamin fontos.

A D-vitaminok a természetes táplálékban csak ritkán és kis mennyiségben fordulnak elő, a szükségletek kielégítése a D-provitaminokból a bőrben a napfény UV-sugárzásának hatására keletkező D-vitaminok szolgálnak.

A két legfontosabb D-provitamin a növényi eredetű ergoszterin és az állati eredetű 7-dehidro-koleszterin, melyekből UV-besugárzásra képződik az ergokalciferol (D₂), illetve a kolekalciferol (D₃).

- D-provitaminok:
 - ergoszterin
 - 7-dehidro-koleszterin
- D-vitaminok:
 - ergokalciferol (D₂)
 - kolekalciferol (D₃)

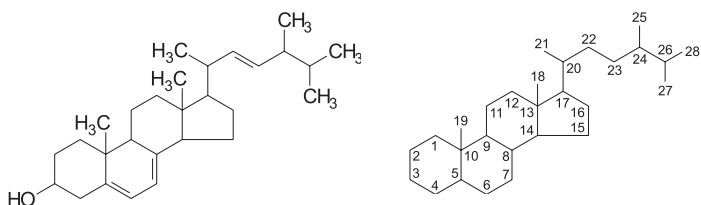
Az ergoszterint először 1889-ben TANRET izolálta az anyarozsból (*Claviceps purpurea*), majd később számos gombában, pl. az élesztőkben is felfedezték. Előállítását ma is élesztőből való kivonással végzik.

Az ergoszterin C₂₈H₄₄O összegképletű, a gombák által termelt szterinek közé tartozó szteránvázis vegyület (mikoszterin).

Szobahőmérsékleten fehér színű, lemezes vagy tű alakú kristályokat alkot (kristályvizet is tartalmazó, Op. 165 °C), amelyek levegőn állva, napfény hatására lassan sárgás-zöldekre színeződnek.

Szerkezetét ADOLF OTTÓ WINDAUS határozta meg 1925-1934 között, miután felfedezte, hogy az élesztőgombák ergoszterin-tartalma UV-besugárzásra D-vitaminná alakul át.

D-1. ábra. Ergoszterin – a szénatomok számozása



Az ergoszterin UV-spektruma négy abszorpciós maximumot mutat:

$\lambda_{\max} = 262 \text{ nm}, 269 \text{ nm}, 282 \text{ nm}$ és 293 nm .

A D_2 -vitamin mesterséges gyártásakor az ergoszterin UV-kezelése során izomerizációs reakcióban több szterin típusú köztitermék (tachiszterin, lumiszterin) is képződik, melyekből végül kialakul a D_2 -vitamin. Hosszabb idei tartó besugárzás azonban a vitamint dezaktiválja, és belőle további, már mérgező, toxikus szterinek (toxiszterin, szupraszterin) is képződhetnek.

A *7-dehidro-koleszterin* a koleszterin telítetlen származéka, a 7. és 8. szénatom között is tartalmaz kettőskötést. Összegképlete $C_{27}H_{44}O$.

Először 1935-ben WINDAUS, LETTRÉ és SCHENCK állította elő a koleszterin dehidrogénezésével kifejezetten abból a célból, hogy megvizsgálják, keletkezhet-e belőle UV-fény hatására *antirachitisz* hatású, D-vitamin jellegű vegyület.

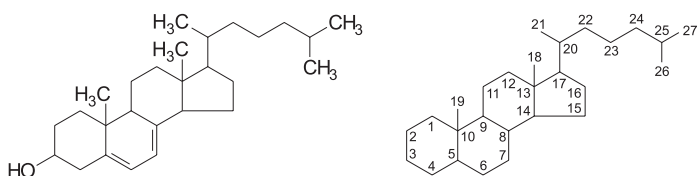
Szintelen kristályainak olvadáspontja $143 \text{ }^\circ\text{C}$.

Az UV-tartományban az ergoszterinnel azonos hullámhosszon vannak abszorpciós maximumai: $\lambda_{\max} = 271 \text{ nm}, 281 \text{ nm}$ és 293 nm .

Természetes környezetben az állati eredetű anyagok között fordul elő (*zooszterin*), pl. a magasabb rendű állatok és az ember bőrében és a bőr alatti zsírban a koleszterin kísérőjeként, továbbá a tojássárgájában, egyes halakban, valamint férgekben és kukacokban.

Először éppen disznóbőr kivonatból készült ún. „nyers” koleszterin mellől sikerült kivonni (WINDAUS és BOCK, 1937).

Manapság mesterségesen állítják elő koleszterinből, és ezt használják a D_3 -vitamin gyártásának alapanyagaként.



D-2. ábra. 7-dehidro-koleszterin – a szénatomok számozása

Mind az *ergoszterint*, mind a *7-dehidro-koleszterint* napjainkban is felhasználják a D_2 - és D_3 -vitamin UV-besugárzással való mesterséges előállítására, pótlandó a természetes táplálékban lévő D-vitaminoknak a szükségesnél kisebb mennyiségét.

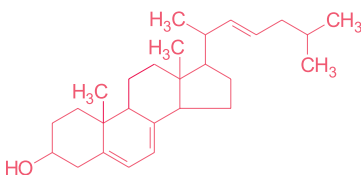
Az UV-fénnyel történő kezelést általában alkoholos oldatban $275\text{-}300 \text{ nm}$ hullámhosszúságú sugárzással kvarcból készült berendezésben végzik több órán át. A fotokémiai reakció előrehaladását spektroszkópiai módszerekkel figyelik, hogy kiküszö-

bőljük „túlsugárzás” okozta toxikus szterinek képződését. (A D₂- és D₃-vitaminnak a kiindulási anyagokhoz képest máshol van elnyelési maximuma.)

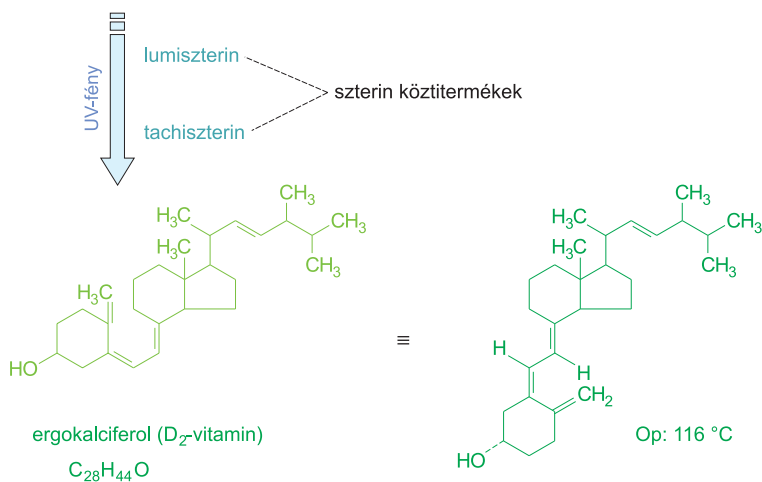
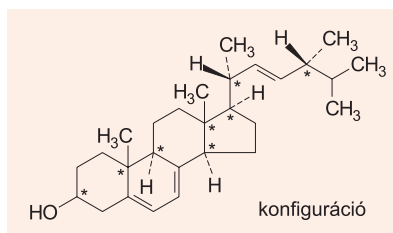
D₂-provitamin → D₂-vitamin átalakulás

Ergokalciferol (D₂-vitamin) Op: 116 °C C₂₈H₄₄O:

- gombákban (pl. élesztő) fordul elő
- tú vagy prizma alakú színtelen kristályokat alkot
- savakkal és lúgokkal szemben ellenálló
- fényérzékeny, UV-elnyelés maximuma: $\lambda_{\max} = 265 \text{ nm}$ (alkoholban)
- optikailag aktív $[\alpha]_{\text{D}} = +82,6^\circ$ (aceton/20 °C)



D-3. ábra. Ergosterin (D₂-provitamin)

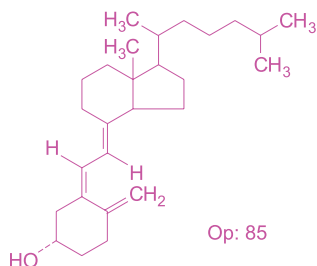
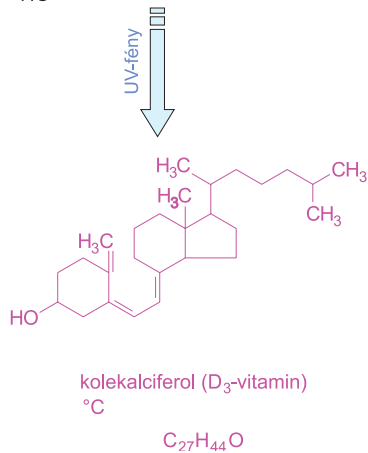
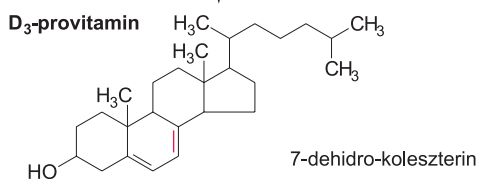
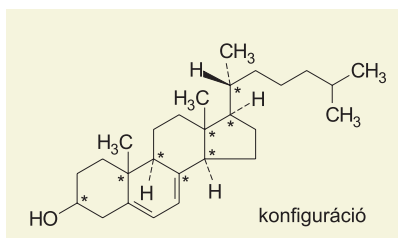
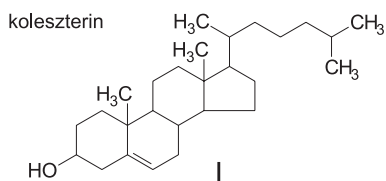


D-4. ábra. Szterin köztitermékek

D₃-provitamin → D₃-vitamin átalakulás

Kolekalciferol (D₃-vitamin) Op: 85 °C C₂₇H₄₄O

- állati eredetű
- hosszú, színtelen, tű alakú kristályokat alkot
- savakkal és lúgokkal szemben ellenálló
- fényérzékeny, UV-elnyelés maximuma: $\lambda_{\text{max}} = 264,5 \text{ nm}$ (alkoholban)
- optikailag aktív $[\alpha]_{\text{D}} = +83,3^\circ$ (aceton/20 °C)



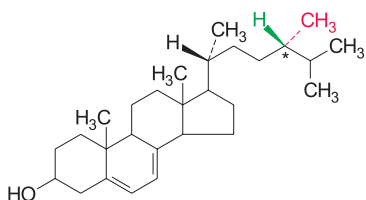
D-5. ábra. D₃-provitamin → D₃-vitamin átalakulás

A teljesség kedvéért mindenképpen meg kell említeni, hogy az *ergoszterin* és a *7-dehidro-koleszterin* mellett vannak más természetes vegyületek is, melyek *D-provitamin-ként* szerepelhetnek.

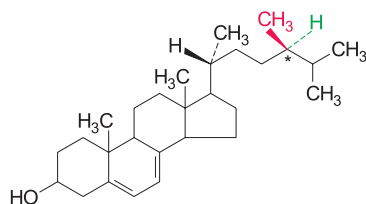
Jellemzően egyes növényi eredetű olajokban (gyapotmag-, szójaolaj, kalabár-bab) fordulnak elő olyan további, a fenti két vegyülethez hasonló telítetlen molekulák, ún. *fitoszterinek*, melyeket az UV-sugárzás D-vitamin hatású termékekké alakíthat (D_4 – D_7 -vitaminok). Ezek biokémiai hatékonysága azonban a D_2 - és D_3 -vitaminéhoz képest csekély.

| Provitamin | | Vitamin |
|--------------------------|---|----------------|
| 22-dihidro-ergoszterin | → | D_4 -vitamin |
| 7-dehidro-szitoszterin | → | D_5 -vitamin |
| 7-dehidro-sztigmaszterin | → | D_6 -vitamin |
| 7-dehidro-kampaszterin | → | D_7 -vitamin |

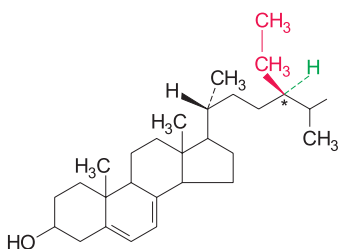
Mivel a szteránvázis epesavak szintén rendelkeznek némi D-vitamin-hatással, fontos a kémiai szerkezet és az élettani funkció kapcsolatának ismerete.



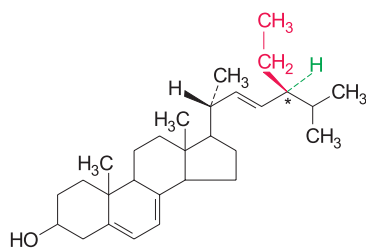
D-6. ábra. 22-dihidro-ergoszterin



D-7. ábra. 7-dehidro-kampaszterin



D-8. ábra. 7-dehidro-szitoszterin



D-9. ábra. 7-dehidro-sztigmaszterin

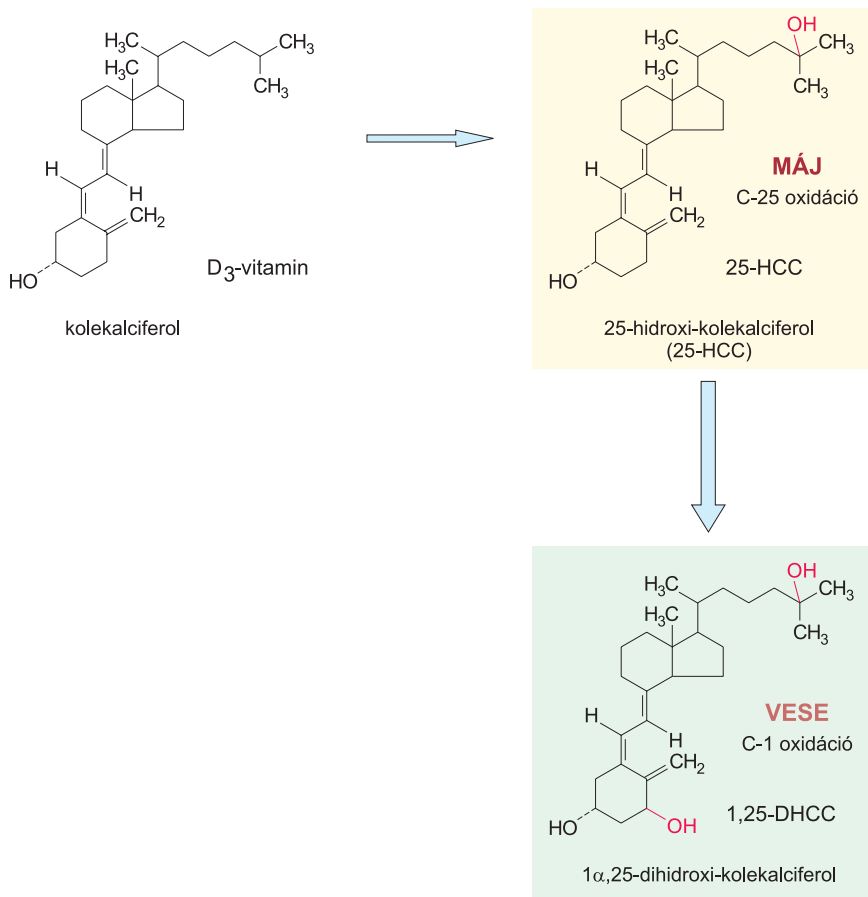
Felszívódás, átalakulások

A szervezetbe jutó, zsírban oldódó D-vitamin a belekben epesavas sók jelenlétében kioldódik a táplálékból, az esetleges észterformákat hasnyálmirigy-enzimek hidrolizálják.

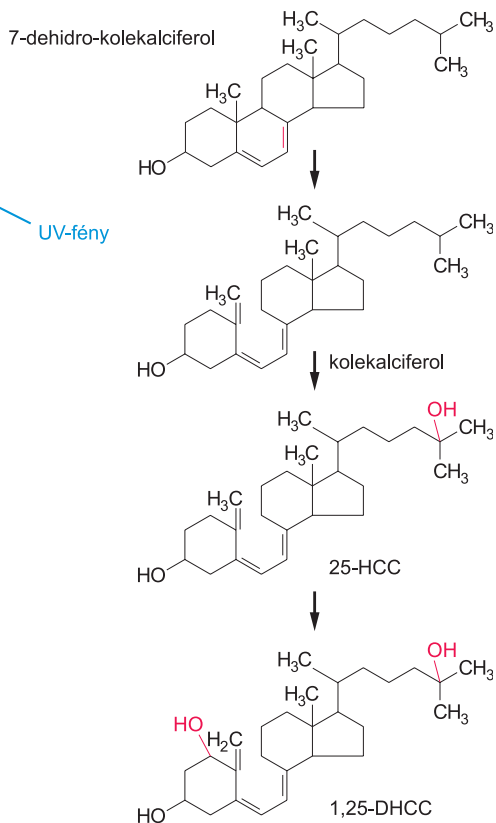
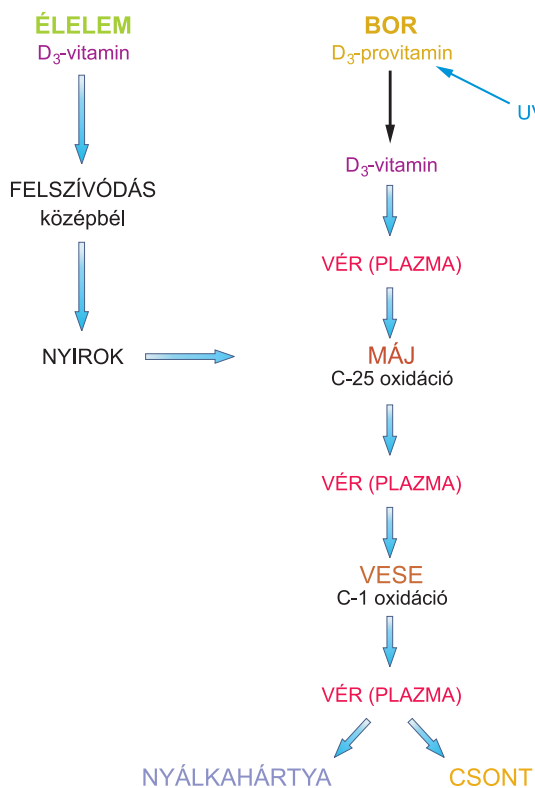
Felszívódását a többi zsírban oldódó vitamin (A, E, K) gátolja.

A felszívódás után lipoprotein formában a kilomikron frakcióban jut el a májba.

A D-vitamin aktív formáinak kialakulása és azok hatása



A D-vitamin felszívódása és átalakulásai



Élelmiszerek D-vitamin-tartalma

A természetben a D-vitaminok előfordulása meglehetősen ritka és kis mennyiségben található, jobbra provitamin formában (*D-1. táblázat*).

Angliában a tej D-vitamin-tartalmát UV-besugárzással fokozzák.

D-1. táblázat. Az élelmiszerek D-vitamin-tartalma

| | D-vit. vagy provit. µg / 100 g | | D-vit. vagy provit. µg / 100 g |
|--------------|-----------------------------------|--|-----------------------------------|
| Csukamájolaj | 250-350 | RAMA margarin (D ₂ -vel dúsított) | 7,5 |
| Lazac | 10 | Tejszín | 0,8-1,1 |
| Kaviár | 6 | Tej | 0,06-0,1 |
| Marhamáj | 1,5-2,0 | Sajtok | 0,2-1,1 |
| Csirkemáj | 1,2-1,5 | Tojássárgája | 0,06-0,1 |
| Vaj | 1,2-2,0 | | |

E-vitamin

A tokoferol *tokosz pherein* alkohol jellegű, „a gyermek születését elősegítő” (görög) – azaz antisterilitás vitamin.

Történeti áttekintés

1911. **HART és mtsai.** Állatkísérletek alapján egy antisterilitás-faktort feltételeztek, amely segíti a szaporodást.
1922. **EVANS és BISHOP** amerikai orvosok. Patkányok szaporodási képességét az olajok egyik komponense befolyásolja. A patkányok tejfehérjéből, kukoricakeményítéből, állati zsírból, vajból és élesztőből összeállított tápot kaptak. Néhány hét után a hímek terméketlenné váltak, a vemhes nőstényekben pedig felszívódtak a fejlődésnek indult magzatok. A táphoz adott növényi olajok megszüntették a szaporodási rendellenességeket, amiből arra következtek, hogy az olajokban a szaporodást elősegítő, esszenciális anyag van. Ezt az esszenciális faktort *termékenységi faktornak* nevezték el.
1924. **MARTILL és CARMAN.** Hasonló eredmények.
- 1924-1925. **SURE.** Az új faktorra az *E-vitamin* elnevezést vezeti be (a vitaminok sorában ez következett az ABC-ben).
1927. **EVANS és BURR.** Az E-vitamin a növényi olajok elszappanosíthatatlan részének alkotórésze.
- 1928-1931. **EVANS, GOETSCH és PAPPENHEIMER.** Az E-vitamin hiánya következtében megjelenő tünetek leírása: tengerimalacok és patkányok táplálkozási rendellenesség miatt kialakult izomdisztrófiái, melyet *kreatinuria* kísér.
1936. **EVANS és EMERSON.** Az E-vitamin előállítása kristályos formában búzacsíraolajokból – az anyagot *tokoferolnak* nevezték el – a kivonat nem egységes anyag, több vegyületet is tartalmaz, többek között az α - és β -tokoferolt.
- 1936-37. **FERNHOLZ.** Megállapítja, hogy a tokoferol a *6-hidroxi-kromán* származéka.
1938. **TODD és mtsai, továbbá KARRER és SITH.** A tokoferol feltételezett szerkezetének igazolása szintézissel. (A KARRER által kidolgozott eljárást manapság is használják.)

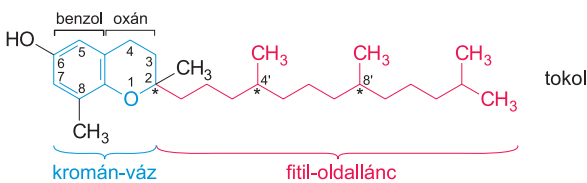
1939. EMERSON. Kukoricacsíraolajból és gyapotmagolajból elkülöníti a γ -tokoferolt.
 1943. BAXTER és mtsai szójaolajból nyertek elsőként tiszta, kristályos tokoferolt.
 1943. FERNHOLZ. A tokoferol teljes kémiai szerkezetének bizonyítása.
 1945. *Antioxidáns hatás feltételezése állatkísérletek alapján.*
 1947. STERN és mtsai a szójaolajban felfedezik a δ -tokoferolt.
 1953. EGGIT és WARD. Kukoricacsíra-olajból izolálják ϵ -tokoferolt. GREEN és mtsai árpa, zab és rizs csíraolajában is megtalálják.
 1955. GREEN és mtsai rizs csíraolajából előállítják a ζ -tokoferolt.
 1960. Kukoricacsíra- és pálmaolajban is megtalálják.
 1956. GREEN és MARCIENKIEWICZ. Rizs csíraolajából nyerik a η -tokoferolt.

Kémiai szerkezet

A *tokoferol* elnevezés gyűjtőfogalom, amely több hasonló szerkezetű vegyületet takar. A vegyületek két nagy csoportja a *tokoferolok* és a *tokotrienolok*.

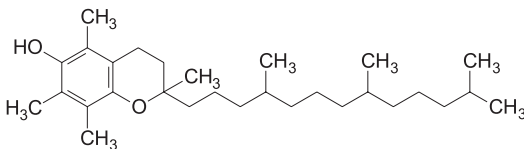
Tokoferolok

A szerkezet alapvegyülete a *tokol*, amely egy OH- és CH₃-csoportot tartalmazó, két hattagú gyűrűből álló *kromán-vázból* és a *fitil-oldalláncból* tevődik össze (2-metil-,2-2-til-,6-hidroxi-kromán).

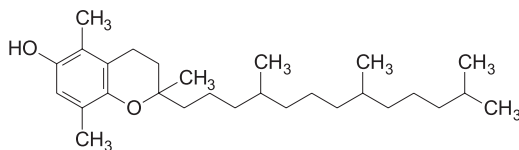
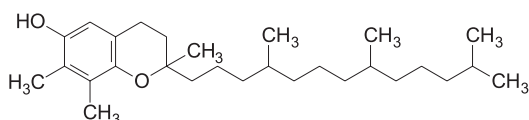
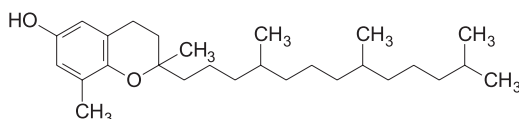


E-1. ábra. Kromán-váz, fitil-oldallánc

Az egyes tokoferol molekulák a benzolgyűrűn lévő metil-csoportok számában és helyzetében különböznek.



E-2.ábra. α -tokoferol (5,7,8-trimetil-tokol)

E-3. ábra. β -tokoferol (5,8-dimetil-tokol)**E-4. ábra.** γ -tokoferol (7,8-dimetil-tokol)**E-5. ábra.** δ -tokoferol (8-metil-tokol)

Elvileg 7 tokoferol konstitúciós izomer lehetséges, de biológiai-biokémiai jelentősége csak a felsorolt 4 tokoferolnak van (α -, β -, γ -, δ -tokoferol).

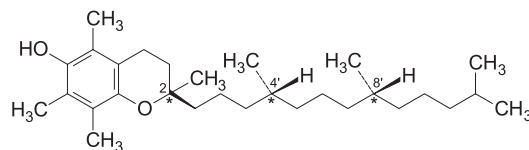
A biológiai-biokémiai hatás szempontjából a kromán-váz benzolgyűrűjén három metil-csoportot tartalmazó α -tokoferol a *leghatékonyabb*.

A benzolgyűrűn két metil-csoporttal rendelkező β - és γ -tokoferol hatása az α -tokoferoléhoz képest csak kb. 50%, ill. 10%, az egy metil-csoportot tartalmazó δ -tokoferol pedig csupán 1-3%.

Valamennyi tokoferol-izomer (α -, β -, γ -, δ -tokoferol) *optikailag aktív vegyület*, mert a kromán-váz 2-es szénatomja, valamint a fitil-oldallánc 4' és 8' szénatomja aszimmetriás, ezért enantiomerek fellépésére van lehetőség.

A három aszimmetriacentrumból adódóan tehát mind a négyféle tokoferol esetében $2^3 = 8$ optikai izomer, azaz 4 enantiomer-pár fellépésével kell számolni.

Az optikai izomerek közül a biológiai aktivitást tekintve *leghatékonyab-bak* a CIP-féle besorolás szerinti *R*-formák pl. az α -tokoferol esetében a *2R, 4'R, 8'R*- α -tokoferol.

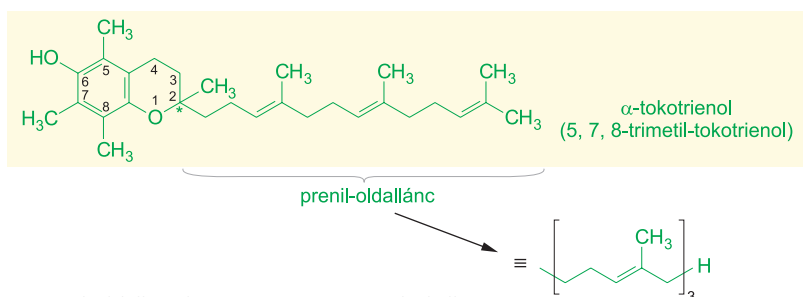
E-6. ábra. Az α -tokoferol esetében a *2R, 4'R, 8'R*- α -tokoferol

A természetes tokoferolok jobbra forgató *d* (+) változatok, míg a szintetikus készítmények általában (\pm)*dl* racém elegyek.

Tokotrienolok

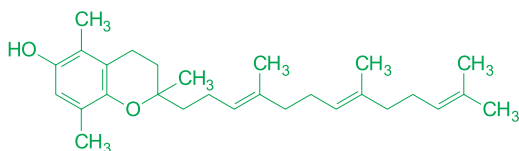
A tokotrienolok abban különböznek a tokoferoloktól, hogy apoláros oldalláncukban három telítetlen kötés található; ún. *prenil-oldalláncuk* van.

A prenil-oldallánc tulajdonképpen három izoprén egységből áll.

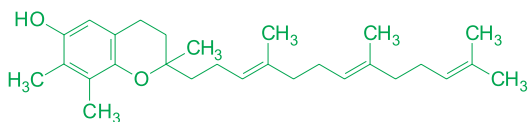


E-7. ábra. A prenil-oldallánc három izoprén egységből áll

A tokotrienolok esetében is – hasonlóan a tokoferolokhoz – 7 konstitúciós izomer keletkezése lehetséges, de a biológiai hatás eredményességét tekintve az α -tokotrienol mellett csak további két változat jöhet szóba:



E-8. ábra. β -tokotrienol
(5,8-dimetil-tokotrienol)



E-9. ábra. γ -tokotrienol
(7,8-dimetil-tokotrienol)

A tokotrienolok hatása jelentősen kisebb, mint a megfelelő tokoferoloké.

A tokotrienolok is optikailag aktív vegyületek, de mivel a csupán a kromán-váz 2-es szénatomja aszimmetriás, egyetlen tükörképi pár keletkezése várható, melynek két molekulája közül az *R*-változat mutat biológiai aktivitást.

A természetes tokotrienolok – akárcsak a tokoferolok – jobbra forgató *d* (+) molekulák. Szintetikus előállításuk a kis mértékű biológiai hatékonyságuk miatt nem jellemző.

Felszívódás, átalakulások

Passzív diffúzióval a bélből, kizárólag alkohol formában.

- a tápláléklipidek hasnyálmirigy-enzimek által hidrolizált termékeiből az epe-savak által képzett micellákban,
- együtt az A-, D- és K-vitaminnal, valamint a β -karotinnal és a koleszterinnel – gátolják egymás felszívódását.

A felszívódás mértéke 20-40%, a többi a széklettel kiürül.

- zsírfelszívódási zavarok,
- epeproblémák (pl. pangás) rontják a felszívódás hatásfokát,
- sok rost (pl. pektin) (esetenként jelentősen),
- az acetát-, palmitát-, szukcinát-, nikotinát észtereket a bélnyálkahártya *koleszterinészteráz* enzimje alkohol-formára hidrolizálja.

A bélsejtekben abszorbeálódott E-vitamint a bélfodor nyirokhálózatának kapillárisain át *kilomikronok (CM)* szállítják a májba.

A májsejtekbe kerülő E-vitamint egy speciális *tokoferolszállító fehérje* köti meg és juttatja el az endoplazmás retikulumba, ahol *VLDL-egységekhez* kapcsolódik.

A tokoferolszállító fehérje affinitása az egyes tokoferolféleségek-hez, ill. tokotrienolokhoz nagyon eltérő; leginkább az α -tokoferolt köti, ehhez képest kb. fele az affinitása a β -tokoferolhoz, tizednyi a γ -tokoferol-hoz és csupán századrésnyi a δ -tokoferolhoz. A tokotrienolokhoz való kötődési affinitás pedig még ennél is rosszabb. Ezzel magyarázható a különböző tokoferolok és tokotrienolok eltérő hatékonysága: a rosszabbul kötődő tokoferol-formák az epével gyorsan kiürülnek.

A *májban* nincs igazán E-vitamin-raktározás, csak a felesleg mindig ide kerül vissza, innen indul újra felhasználódásra.

A *VLDL-egységek* szállítják az E-vitamint a májból a plazmába, ahol legnagyobb részt az *IDL-frakció* veszi át.

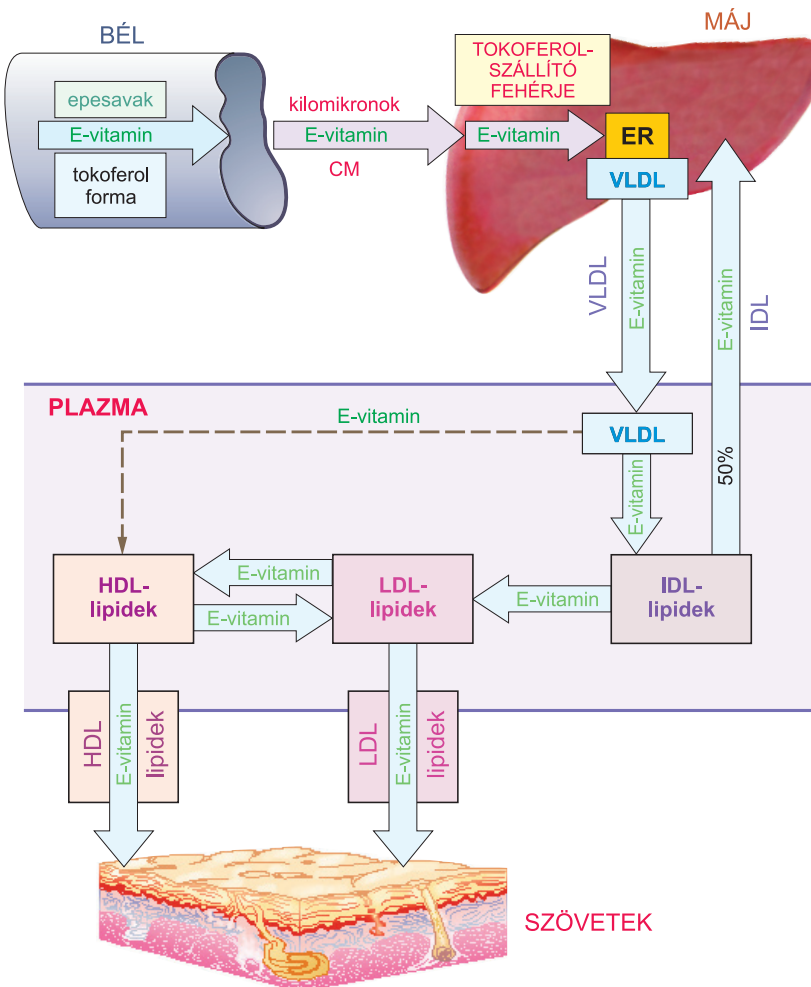
A plazmába *VLDL*-l kerülő E-vitamin-mennyiség kb. felét az *IDL-lipidek* visszajuttatják a májba, a másik fele pedig részben *LDL-egységekbe*, illetve rajtuk keresztül

részben a *HDL-frakcióba* kerülve jut el a különböző szövetekbe. A HDL-frakcióba közvetlenül a VLDL-ből is kerülhet E-vitamin.

Az LDL- és HDL-frakciók között az E-vitamin-molekulák gyors cseréje is lehetséges.

A HDL- és LDL-frakciók plazmamembránon való átjutása történhet speciális, nagy affinitású receptorok segítségével vagy receptorfüggetlen endocitózissal is.

Az E-vitamin transzportja



E-10. ábra. Az E-vitamin transzportja

A plazma E-vitamin-tartalma a lipidkoncentrációtól függ.

Az E-vitamin nagyobb része (65%) a HDL-frakcióban, kisebb része az LDL-egységekben (25%) és a VLDL-fázisban (8%) található.

Nagy HDL-szint esetén inkább a HDL szállítja, az LDL-be ekkor csak kisebb rész jut.

Az egyes formák közötti transzportot a foszfolipidtranszfer-plazmaprotein nevű fehérje (M = 75 000) végzi.

Megállapították, hogy a HDL-t kivéve a legtöbb lipidfrakcióban (CM, VLDL, LDL) az E-vitamint jellemzően az apolipoprotein-B komponens köti. Ennek hiányában (ami lehet pl. örökletes hiány) az E-vitamin főképp a HDL-frakcióban található, ahol az apolipoprotein-B amúgy sem fordul elő, így másik komponens felelős a kötődésért.

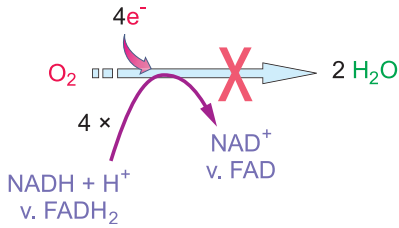
E-1. táblázat. A fontosabb lipoprotein frakciók

| | lipoprotein-frakciók | | | | |
|------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|-------|--|---|
| | CM | VLDL | IDL | LDL | HDL |
| Sűrűség (g/cm ³) | 0,95 | 0,96-1,006 | | 1,006-1,063 | 1,063-1,21 |
| A micella mérete (nm) | 100-1000 | 0,3-70 | | 0,15-25 | 1,5-10 |
| A micella rel. tömege | 4×10 ⁶ -2×10 ⁸ | 4×10 ⁶ -10 ⁸ | | 2,3×10 ⁶ -3,5×10 ⁶ | 1,75×10 ⁵ -3,6×10 ⁵ |
| Összetétel (%) | | | | | |
| Triglicerid | 85-90 | 50 | | 10 | 2-5 |
| Koleszterin | 6 | 19 | | 45 | 18 |
| Foszfolipid | 4 | 18 | | 23 | 30 |
| Fehérje | 1-2 | 8-10 | 15-20 | 20-25 | 45-55 |
| Apolipoprotein fajtája | AI, AIV, B, C, E | B, CI, CII, CIII | B, E | B | AI, AII, AIV, CI, CII, CIII, D, E, J |

Funkció (mechanizmus)

Az E-vitamin antioxidáns jellegű, gyökfogó hatású és membránvédő tulajdonságú.

1. Reagál a káros oxigéntartalmú (×O₂⁻, OH, O-R, O-OH, H₂O₂), nitrogéntartalmú (NO, O-O-NO₂), kéntartalmú (S-R) szabad gyökökkel.

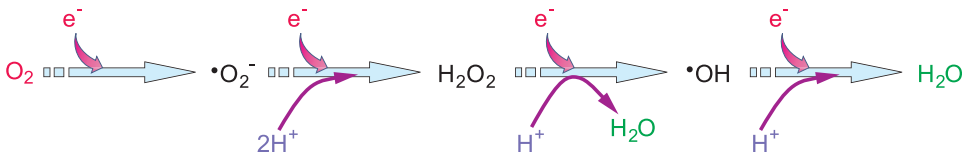


E-11. ábra

Az oxigéntartalmú szabad gyököket összefoglaló néven röviden *ROS*-nak nevezik (*ROS* = *Reaktiv Oxigen Species*), ritkábban *ROI*-ként (*ROI* = *Reaktiv Oxigen Intermediar*) említik.

Az ilyen gyökök a molekuláris oxigén nem tökéletes redukciója során képződnek, azaz az O_2 molekula redukciója vízzé (H_2O) nem megy végbe teljesen.

Helyette a redukció valamilyen fázisban „elakad”.



E-12. ábra

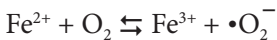
O_2^- = szuperoxid-anion (szingulett oxigén-molekulaion)

Keletkezhet *enzimatis* úton és *nem enzimes reakciókban* is.

Enzimes folyamatokban pl. a flavinenzim jellegű *NADPH-oxidáz* hatására jöhet létre, amely a *NADPH*-ről az O_2 molekulára való elektronátvitelt katalizálja bizonyos mikroorganizmusok megjelenése esetén azzal a céllal, hogy a keletkező szuperoxid-anion (O_2^-) elpusztítsa ezeket a baktériumokat. Hibás működése esetén azonban a szuperoxid-ionok felszabadulnak és főképp membránkárosító, valamint DNS-károsító hatást fejtenek ki.

Ugyancsak enzimatis folyamatban képződhet az $\bullet O_2^-$ -ion a mikroszomális légzési láncban is a biotranszformációs folyamat során.

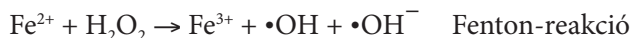
Nem enzimes reakcióban $\bullet O_2^-$ -ion a különböző Fe^{2+} -komplexek (hem, *ADP-Fe²⁺*-komplex) oxigénfelvétele során képződhet.



Az összes belélegzett O_2 -nek feltételezhetően kb. 1-2%-a valamilyen módon O_2^- -ionná alakul, melynek eliminálása igen fontos feladat a szervezet számára. Gyulladásos folyamatokban ez a mennyiség többszörös is lehet, és ha az antioxidánsok nem tudják kivédeni, ún. *oxidatív stressz* lép fel, melynek következtében gyakorlatilag minden típusú molekula (enzim, fehérje, szénhidrát, lipid, DNS, nukleinsavak stb.) károsodik.

•OH = hidroxil-gyök

A természetes kozmikus sugárzás és radioaktív γ -sugárzás hatására képződik vízből, amely a vízzel együtt kerül be a szervezetbe. A szervezetben belül is keletkezhet azonban hidrogén-peroxid hatására nem enzimatis reakciókban:



H_2O_2 = hidrogén-peroxid

NO = nitrogén-monoxid-gyök

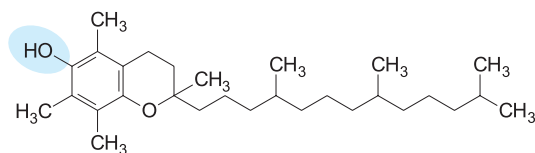
2. Védi a membránokat a lipidperoxidációtól. Reagál zsírsavakból keletkező lipid-gyökökkel (L), és a többszörösen telítetlen zsírsavakból (pl. linolénsavból) képződő lipid-peroxidokkal (L-O-O•).

A szabad gyökök és a lipid-peroxidok a tokoferol (T-OH) kromán vázának OH-csoportját oxidálják.

A reakció során az oxidatív ágensek H-atomot vonnak el, ezáltal a tokoferolból *tokoferoxil-gyök* (T-O•) képződik.



A *tokoferoxil-gyököt* természetes (pl. C-vitamin, glutation, β -karotin) vagy mesterséges redukálószer (H-szolgáltatók) alakítják vissza tokoferollá.



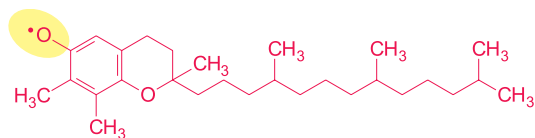
E-13. ábra. A tokoferoxil-gyököt természetes vagy mesterséges redukálószerrel alakítják vissza tokoferollá

oxidatív gyökök
által oxidáció

redukció

C-vitamin
Koenzim-Q
Glutation
 β -karotin
Szintetikus antioxidánsok
(pl. élelmiszerekben)

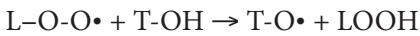
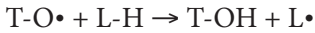
által
 $\text{T-O}\bullet + \text{Red-H} \rightarrow \text{T-OH} + \text{Red}\bullet$



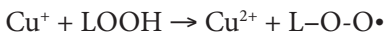
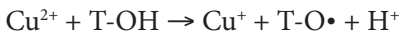
E-14. ábra. A kromán-váz oxán-gyűrűjének felnyílásával a tokoferoxil-gyök átrendeződik az ubikinonhoz (Koenzim-Q) hasonló kinon-formává

A *tokoferoxil-gyök* reakciókészsége is igen nagy, és mind a reaktív lipid-gyököket (L), mind a lipid-peroxidokat (L–O–O) képes stabil molekulákká átalakítani.

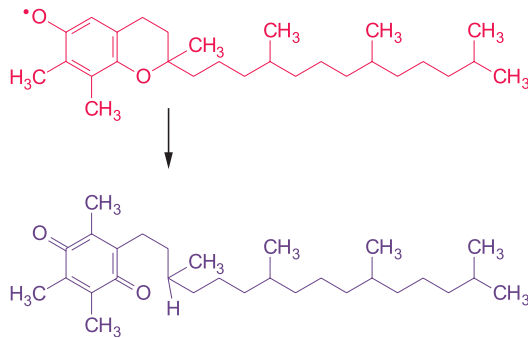
Ezen gyökökkel szemben – amennyiben azok csak kis koncentrációban vannak jelen és nincs más antioxidáns – érvényesül továbbá az ún. *prooxidáns hatása* is, melynek során *tokoferoxil-gyök* gyökös láncreakcióban vesz részt és ennek segítségével képződik újjá, miközben a képződött gyököket is megsemmisíti.



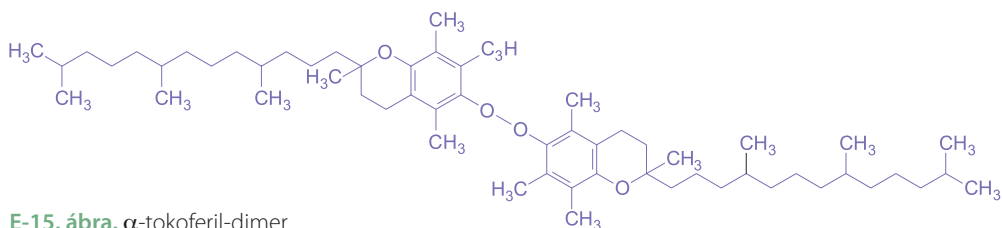
Egyes átmeneti fémek (pl. Cu^{2+} , Fe^{2+}) a prooxidáns hatást fokozzák azáltal, hogy katalizálják a tokoferoxil-gyök és a lipid-peroxid-gyökök képződését:



Ha a redukálószernek nem tudják kifejteni hatásukat – pl. nincsenek jelen kellő mennyiségben – a kromán-váz oxán-gyűrűjének felnyílásával a tokoferoxil-gyök átrendeződik az ubikinonhoz (Coenzim-Q) hasonló kinon-formává, amely azonban már hatástalan, nem mutat vitamin-aktivitást.



A tokoferoxil-gyök másik lehetséges stabilizációja a dimerizáció, melynek eredményeképpen ugyancsak hatástalan dimer-adduktum képződik.



E-15. ábra. α -tokoferil-dimer

Az oxidációs termékeket a májban a *glutation-S-transferáz* enzim szállítja.

Átalakulási formák, ürités, élettani szerep

Az E-vitamin *antioxidáns jellegű, gyökfogó hatású és membránvédő tulajdonságú.*

1. Reagál a káros

- oxigéntartalmú (O_2^- , $\bullet OH$, $\bullet O-R$, $\bullet O-OH$, H_2O_2),
- nitrogéntartalmú ($\bullet NO$, $\bullet O-O-NO$),
- kéntartalmú ($\bullet S-R$)

szabad gyökökkel.

2. Védi a membránokat a lipidperoxidációtól

- Reagál zsírsavakból keletkező lipid-gyökökkel (L), és a többszörösen telítetlen zsírsavakból (pl. linolénsavból) képződő lipid-peroxidokkal (L-O-O•).
- Védi a sejtmembránban, ill. extracelluláris térben lévő telítetlen zsírsavakat az oxidatív avasodástól.
- Lipofil jellege miatt közvetlen kapcsolatban van a különböző membránok foszfolipidjeivel, így védi azokat a károsodástól.

3. Az idegrendszer fokozottan érzékeny az E-vitamin-szintre, mivel a neuronoknak és a gliasejteknek kicsi az antioxidáns védelme, viszont a membránjaikban nagy mennyiségben vannak a telítetlen zsírsavak (főleg arachidonsav).

4. Az izomszövet oxidatív anyagcseréje miatt szintén érzékeny a tokoferol-szintre.

5. Sokoldalú hatása van a *vérkeringésre* is:

- védi a vörösvértesteket, elősegíti képződésüket, ezáltal fokozza a szervezet oxigénellátását;

- kedvez a zsírrészecskék lebomlásának, amelyek különösen a vérerek falára rakódnak le;
- a vérereket stabilizálja;
- véralvadásgátló, értágító;
- segíti a szív és a vérkeringés egyéb szerveinek fejlődését;
- magas vérnyomás leküzdése ellen is hatásos lehet;
- a gonadotrop hormon elválasztását stimulálja (a hypofízis elülső lebenyében és a placentában nagyobb mennyiségben megtalálható a tokoferol).

6. Jelentős a *szaporodásbiológiai* hatása:

- nőknél csökkenti a vetélés arányát;
- hatással van a prosztaglandinok szintézisére, így befolyásolja az immunmechanizmust;
- mivel a prosztaglandin fokozott szintézise immunszuppresszív hatású, a szintézis gátlása E-vitamin hatására fontos lehet az infekciók elleni védelemben;
- az agyalapi mirigy elülső lebenyén át a nemi mirigyeken kívül a pajzsmirigy és más belső elválasztású mirigyek működését is fokozza.

Egyéb:

- megakadályozza a durva hegesedéseket;
- a tüdőt védi levegőszennyeződés káros hatásairól;
- egyes kutatók szerint az öregedés kapcsolatban áll a szervezetben kialakuló peroxidképződéssel, így, mivel az E-vitamin gátolja a peroxidok kialakulását, öregedéskésleltető hatása is van;
- befolyásolja a szervezet A-vitamin-háztartását, védi az A-vitamint az oxidációtól.

E-2. táblázat. Az élelmiszerek E-vitamin-tartalma

| mg/100 g | | mg/100 g | |
|--------------------|---------|--------------|-----------|
| Tökmag | 38-40 | Hagyma | 0,2 |
| Mogyoró | 28-30 | Pulykahús | 2,5 |
| Mandula | 25-26 | Marhahús | 1,1 |
| Dió | 24-25 | Sertéshús | 0,4 |
| Halmájolaj (csuka) | 20-22 | Csirkehús | 0,1 |
| Margarin (RAMA) | 20,0 | Marhamáj | 0,7 |
| Zsír (sertés) | 2,2 | Sertésmáj | 0,5 |
| Vaj | 2,2 | Csirkemáj | 0,4 |
| Gesztenye | 7-7,5 | Harcসা | 2,0 |
| Borsó (száraz) | 4,8-5,0 | Rák | 1,9 |
| Rozskenyér | 2,5 | Ponty | 0,3 |
| Fehér kenyér | 0,1 | Tojás | 1,2 |
| Zeller (gumó) | 2,5-2,6 | Tojássárgája | 3,0 |
| Brokkoli | 1,9-2,0 | Tej | 0,09 |
| Paraj | 1,3-2,5 | Túró | 0,11 |
| Lencse | 1,3-1,5 | Tejföl | 0,4 |
| Sárgarépa | 0,7 | Sajt | 0,4-0,8 |
| Paradicsom | 0,5 | Gombák | 0,05-0,08 |
| Saláta | 0,4 | Gyümölcsök | 0,2-1,5 |
| Paprika | 0,2 | Barna kenyér | 0,5-0,8 |
| Uborka | 0,2 | | |

E-3. táblázat. Olajok E-vitamin tartalma

| Olaj | Tokoferoltartalom (mg/100 g) | Tokoferol összetétel (%) | | | |
|---------------|---------------------------------|--------------------------|-----------|------------|------------|
| | | α - | β - | γ - | δ - |
| Napraforgó | 75 | 100 | – | – | – |
| Paprikamag | 29 | 100 | – | – | – |
| Oliva | 5 | 100 | – | – | – |
| Repce | 60 | 45 | 8,5 | 46,5 | - |
| Szója | 127 | 13 | 2,5 | 62 | 22 |
| Pálma | 74 | 28 | – | 59,5 | 13 |
| Lenmag | 72 | 87,5 | 12,5 | – | – |
| Kukoricacsíra | 144 | 9,5 | – | 90 | – |
| Tökmag | 58 | 7,5 | – | 90 | 3,2 |

K-vitamin

A *fillokinon* a klorofillban is megtalálható koaguláltató vitamincsoportot tartalmazó *kinon* (*coagulation* = véralvadás).

1929. DAM. Koleszterin-anyagcsere vizsgálata lipidmentes táplálékkal.

1931. McFARLANE és mtsai. Lipidmentes diétán és zöld növényi anyagoktól is mentesített étrenden tartott csirkék bőrén és az emésztőszerveik nyálkahártyáján vérzések (*haemorrhagia*) lépnek fel ('DAM-kór'). Zöld növények etetésével gyógyulnak, de az akkor már ismert zsírolédkony vitaminok (A, D, E) ilyen szempontból hatástalanok. A zöld növények *anti-haemorrhagiás faktort* tartalmaznak. Emlősökben a lipidmentes diéta nem vált ki hemorragiát!

1931-1933. McFARLANE és SCHONHEYDER. A DAM-kóros csirkéknél a *véralvadás lelassul*.

1934. DAM. A véralvadáshoz szükséges egy olyan komponens is, amely a zöld növényekben (pl. lucerna, csalán) található meg: koagulációs komponens → K-vitamin.

1936. SCHONHEYDER. A véralvadás lassulása a vér csökkenett protombinszintjének következménye.

1933-1939. Próbálkozások a K-vitamin kivonására növényekből.

1939. DAM, KARRER és mtsai, McKEE és mtsai, MCCORQUODALE és mtsai. A K-vitamin izolálása zöld növényekből (lucerna): K₁-vitamin (olajszerű).

1939. DOISY és mtsai. A K-vitamin izolálása romlott hallisztból (állati eredetű!): olajszerű = K₁-vitamin + szilárd termék = K₂-vitamin
Többféle K-vitamin létezik!

1939. DOISY és mtsai, FIESER és mtsai, ALMQUIST és KLOSE, DAM, KARRER és mtsai. A K₁-vitamin összetételének és szerkezetének azonosítása: 2-metil-3-fitil-1,4-naftokinon (szerkezetigazoló szintézisek is!)

1940. BINKLEY és mtsai. A K₂-vitamin feltételezett szerkezete: 2-metil-3-(all-transz)-di-farnezil-1,4-naftokinon.

1948. TISCHLER és SAMPSON. A K₂-vitamin kinyerése baktériumokból (*Bacillus brevis*).

1957. ISLER és mtsai. A K₂-vitamin szintézise.

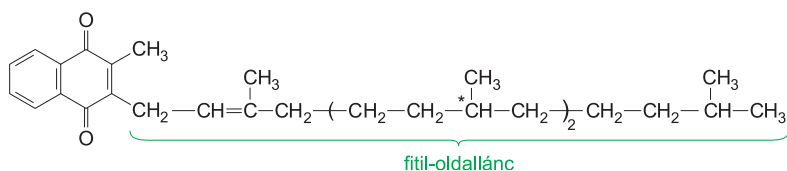
1959. DOISY és mtsai. A K₂-vitamin szerkezetének véglegesítése.

1964. MAYER. A K_1 -vitamin oldalláncában lévő két aszimmetriacentrum mindegyikének konfigurációja *R*.

1943. DAM, CARL PETER HENRIK, DOISY, EDWARD ADALBERT. Orvosi és biológiai Nobel-díj: „a *K*-vitamin szerkezetének, sajátságainak és hatásainak felfedezéséért”.

Kémiai szerkezet

K_1 -vitamin (*fillokinon*): 2-metil-3-fetil-1,4-naftokinon $C_{31}H_{46}O_2$



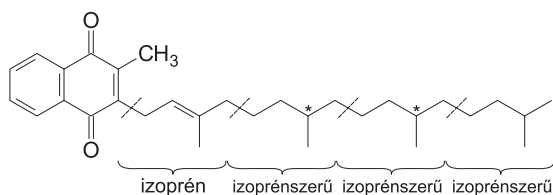
K-1. ábra. K_1 -vitamin (fillokinon) kémiai szerkezete

Fillokinon:

- növényekben fordul elő,
- sárga viszkózus olaj,
 - hőálló, de fényre érzékeny,
 - a fényérzékenységet NaCl jelenléte csökkenti.

Fitil-oldallánc:

- a klorofillban is megtalálható,
- 4 izoprényszerű egységből áll.

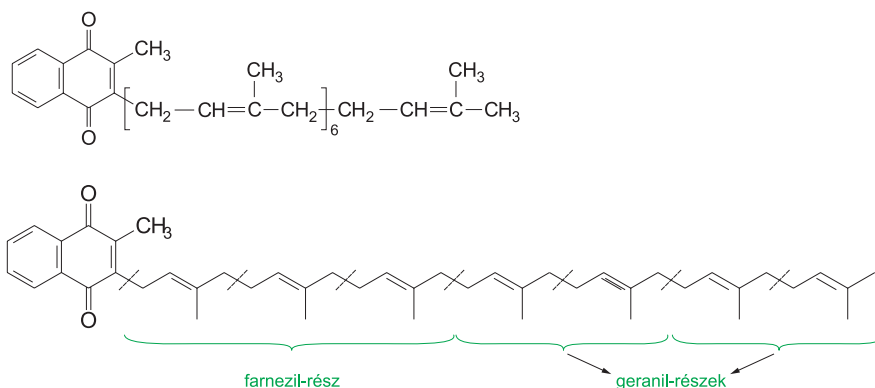


K-2. ábra. A fitil-oldallánc 4 izoprényszerű egységből áll

Az oldallánc két aszimmetriacentrumot is tartalmaz.

A 4 lehetséges optikai izomer közül a természetes *fillokinon* mindkét szénatomjának konfigurációja *R*.

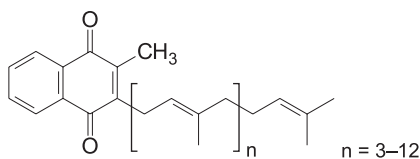
$K_{2(35)}$ -vitamin (menakinon): 2-metil-3-(all-transz)-farnezil-digeranil-1,4-naftokinon $C_{46}H_{64}O_2$



K-3. ábra. K_2 (35)-vitamin (menakinon)

A K_2 -vitamin elnevezés végeredményben gyűjtőfogalom, amely az oldalláncuk hosszában eltérő, több hasonló, K -vitamin hatású vegyületet jelent.

Ezek általánosan a K-4. ábrán látható képlettel jellemezhetők.



K-4. ábra. K-vitamin hatású vegyületek

Az oldallánc $n+1$ számú, 5 szénatomos izoprén-egységből épül fel, ahol $n = 3-12$ értékű lehet. Ennek megfelelően az oldallánc szénatomszáma 20-65 közé esik. A szénatomok számát a jobb alsó indexben szokás megadni.

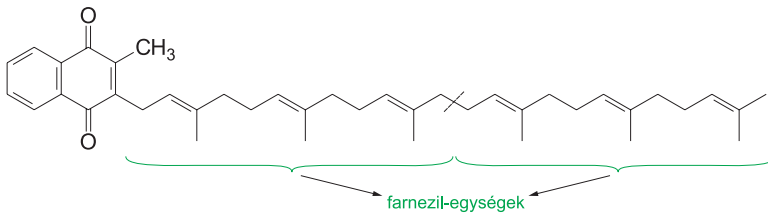
A természetes eredetű anyagokból kivont fontosabb K_2 -vitamin formák:

$K_{2(20)}$ -vitamin $n = 3$

$K_{2(45)}$ -vitamin $n = 8$

$K_{2(30)}$ -vitamin $n = 5$ farnokinon $C_{41}H_{56}O_2$ 2-metil-3-(all-transz)-difarnezil-1,4-naftokinon

$K_{2(35)}$ -vitamin $n = 6$ menakinon 2-metil-3-(all-transz)-farnezil-digeranil-1,4-naftokinon



K-5. ábra.

K₂-vitamin formák

A K₂-vitaminokat baktériumok termelik.

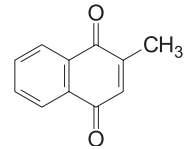
Humán vonatkozásban jelentősége igazán csak a *menakinon*nak van, mert a bélrendszerünkben – elsősorban a vastagbélben – lévő baktériumok főképp ezt termelik.

Menakinon

- sárga kristályos anyag, Op: 53-54 °C
- hőálló, fényérzékeny

K₃-vitamin (*menadion*): 2-metil-1,4-naftokinon C₁₁H₈O₂

- szintetikus változat, nincs oldallánca,
- vízben oldódik!



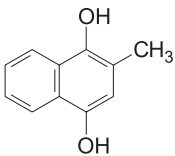
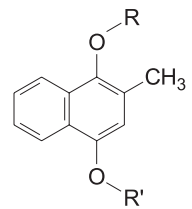
K-6. ábra.

K₃-vitamin (menadion)

Hatása során a májban oldallánc szintetizálódik rá.

K₄-vitamin (*menadiol*): 2-metil-1,4-naftohidrokinon C₁₁H₁₀O₂

- vízben oldódik,
- levegőn könnyen oxidálódik K₃-kinonná,
- jellemzően észterek formájában alkalmazzák.

K-7. ábra. K₄-vitamin
(menadiol)K-8. ábra. K₄-vitamin
észter-formája

Tablettában:

Monoacetát: R ≡ - CO-CH₃; R' ≡ - H

Diacetát: R ≡ - CO-CH₃; R' ≡ - CO-CH₃

Dibutirát: R = R' ≡ - CO-CH₂-CH₂-CH₃

Diszulfid-Na-só: R = R' ≡ - SO₃⁻ Na⁺

Difoszforsav-tetra-Na-só: R = R' ≡ - PO₃²⁻ 2Na⁺

Injekcióban:

Diszukkínát: $R = R' \equiv -CO-CH_2-CH_2-COOH$

Felszívódás, átalakulások

A K_1 - és K_2 -vitamin bélből (jejunum) való felszívódásához epesavak (dezoxikolsav) szükségesek. Az epesavak hiánya (pl. elzáródásos *icterus*) is vérzékenységet okozhat.

A K_3 -vitamin (menadion) felszívódásához nem szükséges epesav, mert vízoldékony, így a portális rendszeren keresztül szívódik fel.

A felszívódott K-vitamin először a nyirokba kerül, majd a vérben a lipoproteinek szállítják. Főleg a nagy triglicerid-tartalmú lipoproteinekben (kilomikron) található meg. A zsíremésztés zavarai hiányállapotot okozhatnak

- a vér szállítja a különböző szervekhez,
- a vérben töltött idő jelentősen befolyásolhatja a csontok K-vitamin-tartalmát.

A bevitel után 2 órával 70-80%-a már a májban található. A májban tárolódik felhasználásra. A májban a K_3 -vitaminra (menadion) is oldallánc szintetizálódik.

A K-vitamin viszonylag rövid idő elteltével bomlik, ezért folyamatos bevitelre van szükség. A K-vitamin felezési ideje a szervezetben 17-20 óra, ezért naponta folyamatos utánpótlás szükséges a bélből (táplálékból + bélbaktériumok terméke).

Ürítés

Főképp a vizelettel bomlástermékek formájában ürül. A K_3 -vitamin ürülése gyorsabb.

A K-vitamin élettani szerepe

- A *véralvadáshoz* nélkülözhetetlen, *hiánya vérzékenységet okoz!*
 - a vérplazmából hiányzik a véralvadás néhány fontos tényezője: csökken, ill. megszűnik a máj protrombintermelése (II. faktor): a II., VII., IX. és X. véralvadási faktorok *K-vitamin-dependens* fehérjék, melyek N-terminális végükön

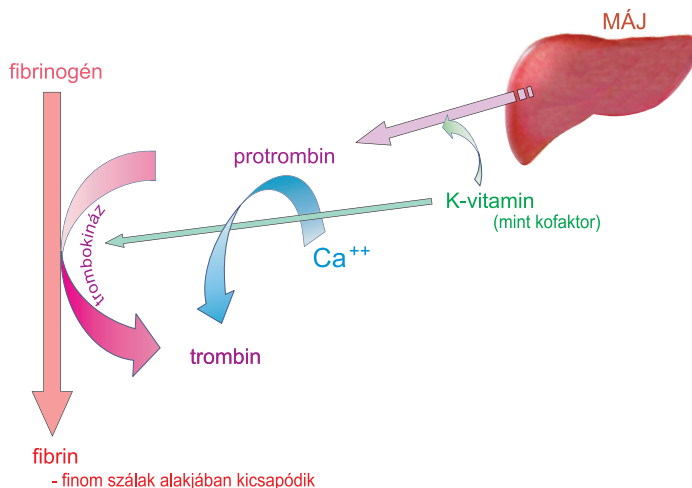
γ -karboxi-glutaminsav található, melynek kialakítása már a kész fehérjében glutaminsavból CO_2 felvételével *redukált K-vitamin jelenlétében* megy végbe (lásd ábra): ez a K-vitamin-ciklus;

- a γ -karboxi-glutaminsav nagy affinitással rendelkezik a Ca^{2+} -ionokra, így általa a négy faktor képes Ca^{2+} -ionokat megkötni és rajta keresztül a trombocita-membránok negatív töltésű foszfolipidjeihez kötődni (lásd ábra).
- *Sebgyógyulásra* hat: hiányában tartós vérzések lépnek fel.
 - Több, a véralvadás folyamatában részt nem vevő *K-vitamin dependens fehérjét* is ismerünk, melyek a *csontokban, vesében, hasnyálmirigyben, lépben, tüdőben, placentában* működnek.
- A K-vitaminnak szerepe van a *csontok képződésében és anyagcseréjében* is. A véralvadás folyamatában rész nem vevő K-vitamin dependens fehérjék közül egyik legjelentősebb a kalciumkötő *oszteokalcin*.
 - Az oszteokalcint az oszteoblasztok termelik; a csontszövet nem kollagén jellegű Ca^{2+} -ionokat kötő fehérjéje.
 - 47-50 aminosavból álló, genetikailag konzervatív fehérje, melynek 3 egymáshoz közeli helyén (17., 21. és 24. aminosav) γ -karboxi glutamát található. Ezek az aminosavak kötik az *oszteokalcint* a csont hidroxipapatit mátrixához
- *Osteoporosis* kialakulása? A combnyaktörést szenvedett betegek plazma fillokinon-szintje alacsony.
- Szerepe van az egészséges fogak kialakulásában.
- A máj normális működéséhez K-vitamin szükséges.
- Fontos a szénhidrátok tárolásához is.

Véralvadás

Véralvadási faktorok:

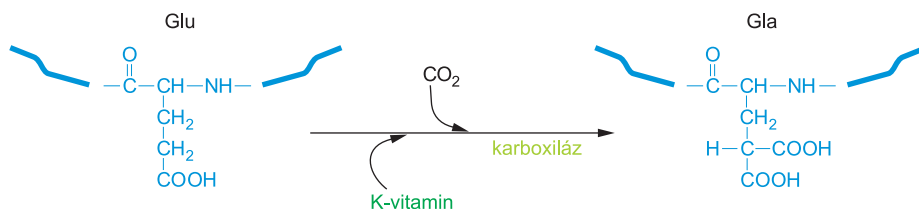
- I. fibrinogén
- II. protrombin (szintéziséhez K-vitamin szükséges)
- III. tromboplasztin (szöveti faktor)
- IV. Ca^{++}



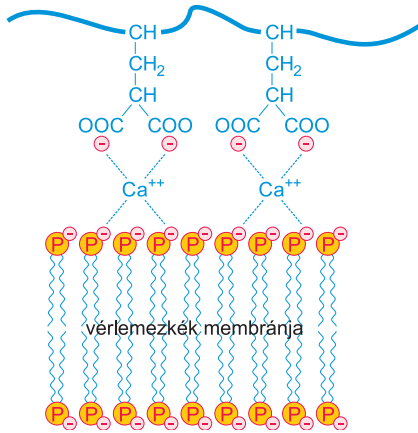
K-9. ábra. Véralvadás

- V. labilis faktor (akcelerin)
- VI.
- VII. stabil faktor (prokonvertin) (szintéziséhez K-vitamin szükséges)
- VIII. antihemofiliás faktor 'A'
- IX. antihemofiliás faktor 'B' (Christmas-faktor) (szintéziséhez K-vitamin szükséges)
- X. STUART-POWER-faktor (szintéziséhez K-vitamin szükséges)
- XI. plazma tromboplasztin antecedens (PTA)
- XII. HAGEMAN-faktor (kontakt faktor)
- XIII. fibrinstabilizáló faktor (LAKI-LÓRÁNT-faktor)

A γ -karboxi-glutaminsav (Gla) képződése

K-10. ábra. A γ -karboxi-glutaminsav (Gla) képződése

A γ -karboxi-glutaminsav (Gla) szerepe



A K-vitamin-függő alvadási faktor (fehérje) N-terminális része több *Gla*-t is tartalmaz. Ezek Ca^{++} -ionokon keresztül kötődnek, rögzülnek a vérlemezzék membránjainak negatív töltésű foszfolipidjeihez.

K-11. ábra. A γ -karboxi-glutaminsav (Gla) szerepe

A K-vitamin antagonistái

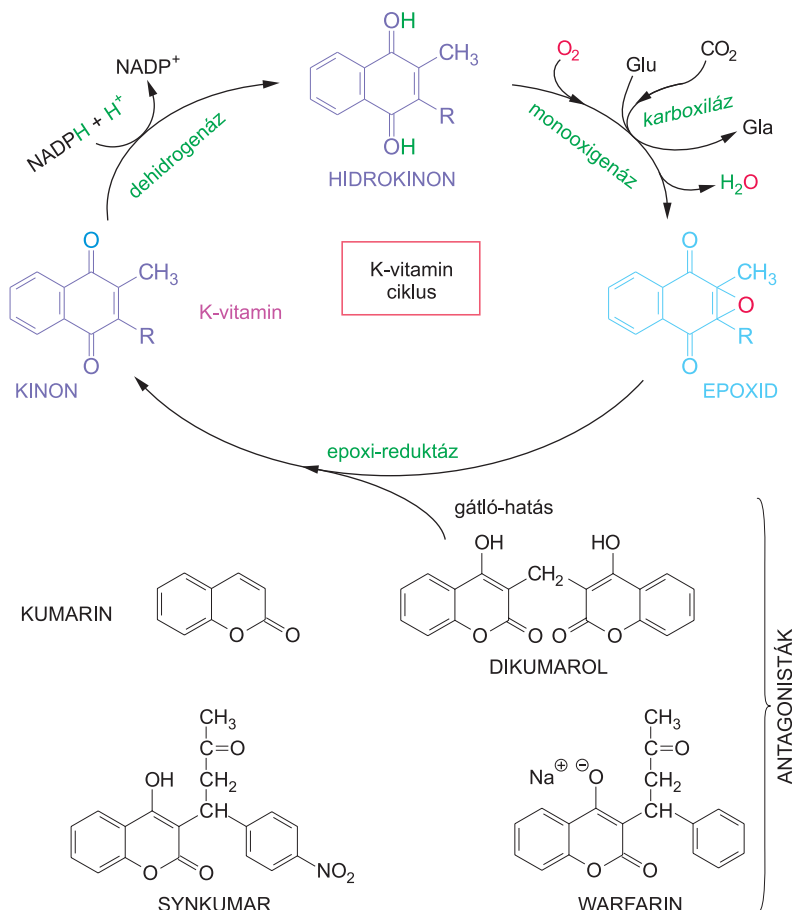
A K-vitamin antagonistáinak felfedezése a *dikumarollal* kezdődött, melyet helytelenül tárolt, rothadó lóhere-féleség (édeshere) szénájában fedeztek fel.

Az 1930-as években közöltek először olyan tapasztalatokat, hogy a tartósan rothadt édeshere-szénával etetett tehenek súlyos belső vérzések következtében elpusztulnak. 1940-ben izolálták először rothadó lucernából és rosszul silózott lóheréből a dikumarolt, amelyről aztán kiderült, hogy más néven már régóta ismerik, sőt ANSCHÜTZ 1903-ban szintetikusán is előállította. 1941-ben H. A. CHAMBELL ismerte fel, hogy ez a vegyület okozza a marhák elhullását. Véralkodástgátló (*antikoaguláns*) hatását azonban csak 1942-ben fedezték fel.

Szarvasmarhák takarmányozása során azóta is többször előfordult dikumarol-mérgezés, főképp rossz minőségű *somkóró* etetésekor, melynek számottevő a dikumarol-tartalma.

A dikumarolnak *bakteriosztatikus hatása* is van. Már kis koncentrációban adagolva ($0,01 \text{ mg/cm}^3$) is teljesen gátolja a *lépfenebacillus* (*B. anthracis*) és a *Staphylococcus aureus* növekedését.

A növényekben a dikumarol a kumarinból képződik.



K-12. ábra. A K-vitamin antagonistái

A *kumarin* kellemes és átható szénaillatú, szintelen, kristályos anyag, melyet természetesnek ható aromája miatt korábban a dohány, egyes szappanok és spray-k illatosítására, valamint műanyagok szagának elfedésére használtak.

A kumarin igen elterjedt a növényvilágban, a *szagos müge* (*Asperula odorata*) illatanyaga. Legnagyobb mennyiségben a *tonkabab* és a lóherefélék tartalmazzák. Előfordul számos más növény levelében és virágjában is, gyakran kötött glikozid-formában, melyből a növény elhalásakor enzimes hatásra (hidrolízis) szabadul fel a kumarin, és ezért csak később érezhető a szénaillat.

A *Synkumart* és a *dikumarolt* az orvosi gyakorlatban terápiás célokra, a trombózis megelőzésére használják.

A Warfarin állati takarmányba keverve patkányirtásra is alkalmazható. A patkányok ugyanis gyakran véres harcot vívnek egymással a táplálékért, így a korábban Warfarint evett, sérült, vérző patkány a véralvadás gátlása miatt egyszerűen elvérzik.

A módszer azért hatásos, mert a patkányoknál mindig van egy „előkóstoló” állat, ami először egyedül eszik az ismeretlen táplálékból. A többi állat csak azután kezd enni, ha az „előkóstoló”-nak viszonylag rövid idő elteltével nem lesz baja. Az azonnal ható mérgek tehát legfeljebb 1-2 állatot pusztítanak el, a többi életben marad. A Warfarin viszont tömegesen hat minden vérző patkányra, csak sokkal később, amikor már minden állat evett belőle.

A Warfarin antikoaguláns hatása a dikumaroléhoz képest 10-szer nagyobb.

A K-vitamin-hiány

Jelei:

- Fáradékonyság, levertség.
- Gyengeség.
- Bélpanaszok.
- Nehezen gyógyuló sebek.
- Gyakori és ismétlődő vérzések a különböző szervekben és szövetekben (haemorrágia).
- *A véralvadás nagyon lelassul*, az alvadási idő megnyúlik és a normális 5-7 perc helyett akár 10-12 órát is igénybe vehet.
- Vérzékenységi hajlam kialakulása.
- Orrvérzés.
- Menstruációs rendellenességek.
- Csecsemőknél agyvérzés léphet fel.

Emberben *K-avitaminózis* ritkán alakul ki, mert a vastagbél baktériumai nagyszámú részt fedezik a szükségletet, amely a táplálékban lévő K-vitaminnal együtt biztosítja az elégséges mennyiséget.

Bizonyos esetekben azonban *hipovitaminózis* előállhat.

K-vitamin-túladagolás is lehetséges, pl. terápia esetén.

Tünetei:

- Hányás.

- Fokozott verejtékezés.
- Bőrpír.
- Haemolízis (korán elpusztult eritrocyták).
- Porfirinuria.
- Trombózis.

Csak a mesterséges K-vitaminok okozhatnak hipervitaminózist, a természetes K-vitaminok nem mérgezők!

A K-vitamin-hiány kialakulásának lehetséges okai:

- Belsőrendszeri, felszívódási zavarok a K-vitamin felszívódását is akadályozhatják vagy csökkenthetik a felszívódás mértékét. Mivel a csirkék és tyúkوك vastagbélje az emberéhez és általában az emlősökéhez képest sokkal rövidebb, az ott folyó bakteriális K-vitamin-szintézis is csökkent mértékű, és a felszívódás lehetősége is jóval kisebb, mert a bélsár a kevés termelődött K-vitaminnal együtt hamar kiürül. Ezért a baromfik kénytelenek a saját ürüléküket ismét elfogyasztani a szükséges K-vitamin-igény kielégítéséhez (*kaprofágia*). Tulajdonképpen ez a *kaprofágia* egyik oka, aminek felfedezése elég sokba került. Az iparszerű baromfitenyésztés kezdetekor ugyanis higiéniai szempontból folyamatosan vízzel öblítették az istállókat és ketrecek padozatát, megfosztva ezzel az állatokat az ürülékük felvételétől, aminek tömeges elhullás lett a következménye belső vérzések (*hemorragia*) miatt.
- Hosszabb időn át orálisan alkalmazott *antibiotikumok* (szulfonamidok, tetraciklinek) elpusztítják a K-vitamint előállító bélbaktériumokat, és hipovitaminózis léphet fel.
- Egyes *fájdalomcsillapítók* (pl. acetyl-salicilsav) kedvezőtlen hatással vannak a K-vitamin anyagcseréjére.
- Ha túl gyakran alkalmazunk pl. olajos *hashajtókat*, ezek hatására gyakran és gyorsan ürül a bélsár és vele együtt a K-vitamin-termelő bélbaktériumok is.
- Az *epeürítés zavara* K-vitamin-hiányt okozhat (másodlagos hiány), mert a K-vitamin felszívódásához epesavak szükségesek.
- Újszülöttkorban fokozott igény jelentkezik, mert
 - az újszülöttek K-vitamin-készlete csekély, mivel a K-vitamin csak korlátozott mértékben jut át a méhlepényen;
 - a frissen született csecsemők bélrendszere még steril, *nincs bakteriális tevékenység*, amely K-vitamint állítana elő.
- *Antagonisták* jelenlétében a K-vitamin ciklusa nem működik tökéletesen.

- Nagy mennyiségű *kalciium bevitele* (pl. oszteoporózis megelőzésére és kezelésére alkalmazott Ca^{++}) esetén a bélbaktériumok K-vitamin-termelése biztosan nem fedezi a szükségletet.

A K-vitamin ajánlott napi bevitele

- Gyerekek: 15–30 μg
- Férfiak: 80 μg
- Nők, terhes és szoptató anyák: 65–70 μg

A terápiás értékek ennél jóval nagyobbak is lehetnek.

- Újszülöttek esetében (egyszeri bevétel): 300–600 μg

Megnövekszik a táplálékkal bevitt K-vitamin-igény:

- Antibiotikum-kezelés alatt.
- Fájdalomcsillapítók folyamatos szedése során.
- Menstruáció előtt.
- Fogamzásgátlók szedésekor.

Élelmiszerek K-vitamin-tartalma ($\mu\text{g}/100\text{ g}$):

- Paradicsom: 650
- Kelbimbó: 600
- Kelkáposzta: 500
- Paraj: 400
- Búzacsíra: 350
- Brokkoli: 210
- Saláta: 200
- *Máj (borjú, marha): 150*
- *Máj (sertés): 20*
- Karfiol: 80
- Sárgarépa: 80
- Vaj: 60
- Zöldbab: 45

- Uborka, cukkini: 30
- Szamóca: 20

A növényi eredetű élelmiszerek K_1 -vitamint, az állati eredetűek pedig K_2 -vitamint tartalmaznak.

