

# Vitamini s antioksidativnim djelovanjem

---

**Benić, Mihaela**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, Faculty of Science / Sveučilište u Splitu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:166:556755>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-03**

*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Science](#)



Sveučilište u Splitu  
Prirodoslovno-matematički fakultet  
Odjel za kemiju

Mihaela Benić  
**VITAMINI S ANTIOKSIDATIVNIM  
DJELOVANJEM**  
Završni rad

Split, 2023.

Sveučilište u Splitu  
Prirodoslovno-matematički fakultet  
Odjel za kemiju

Mihaela Benić  
**VITAMINI S ANTIOKSIDATIVNIM  
DJELOVANJEM**  
Završni rad

Split, 2023.

Ovaj rad, izrađen u Splitu, pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Ivice Ljubenkova, predan je na ocjenu Odjelu za kemiju Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Splitu radi stjecanja zvanja prvostupnik/prvostupnica biologije i kemije.

## **ZAHVALA**

*Zahvaljujem se mom mentoru prof. dr. sc. Ivici Ljubenkovu na pomoći i savjetima tijekom pisanja ovoga rada, također želim zahvaliti svim profesorima na fakultetu koji su ulagali trud u moje obrazovanje, a najviše od svega se zahvaljujem mojim roditeljima bez čije podrške bi ovo sve bilo puno teže.*

## Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Splitu

Završni rad

Prirodoslovno-matematički fakultet

Odjel za kemiju

Ruđera Boškovića 33, 21000 Split, Hrvatska

### VITAMINI S ANTIOKSIDATIVNIM DJELOVANJEM

Mihaela Benić

U živim organizmima, pa tako i kod čovjeka, slobodni radikali su proizvodi normalne respiracije i staničnih procesa.

Antioksidansi su tvari koje sprječavaju reakcije oksidacije/autooksidacije kojima mogu nastati slobodni radikali. Najvažniji prirodni antioksidansi su vitamin C, tokoferoli (vitamin E) i vitamin A. Vitamin C je jedini u vodi topljivi vitamin koji djeluje kao elektron donor i esencijalni nutrijent te je ključan u regeneraciji vitamina E. Vitamin E i vitamin A su u mastima topljivi vitamini. Vitamin E nalazi se u membrani stanice i štiti je od oksidacije. Vitamin A nastaje od pro-vitamina A (najviše  $\beta$ -karotena). I vitamin E i vitamin A ključni su u zaštiti od peroksilnih radikala.

Suplementacija prehrane vitaminima pokazala se u brojnim slučajevima neučinkovita, pa čak i štetna. Puno bolje rješenje je održavanje zdravih navika, raznovrsne prehrane i tjelovježbe što će pomoći u održavanju zdravlja i čime možemo zadovoljiti sve potrebe organizma, pa tako i toliko nam važne vitamine s antioksidativnim djelovanjem.

**Ključne riječi:** antioksidans, vitamini, slobodni radikali, oksidativni stres

Rad je pohranjen u knjižnici Prirodoslovno-matematičkog fakulteta, Sveučilište u Splitu

**Rad sadrži:** 21 stranica, 0 grafičkih prikaza, 0 tablica i 14 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

**Mentor:** Dr. sc. Ivica Ljubenković, izvanredni profesor

**Neposredni voditelj:** Dr. sc. Ivica Ljubenković, izvanredni profesor

**Ocjenjivači:** Dr. sc. Ivica Ljubenković, izvanredni profesor

Dr. sc. Barbara Soldo, docent

Dr. sc. Marina Kranjac, docent

Rad prihvaćen: 15. rujna 2023.

## Basic documentation card

University of Split

B. Sc. Thesis/Diploma Thesis

Faculty of Science

Department of Chemistry

Ruđera Boškovića 33, 21000 Split, Croatia

### VITAMINS WITH ANTIOXIDANT ACTIVITY

Mihaela Benić

In living organisms, including humans, free radicals are products of normal respiration and cellular processes.

Antioxidants are substances that can prevent oxidation/autooxidation reactions that can produce free radicals. The most important natural antioxidants are vitamin C, tocopherols (vitamin E) and vitamin A. Vitamin C is the only water-soluble vitamin that acts as an electron donor and essential nutrient and is crucial in the regeneration of vitamin E. Vitamin E and vitamin A are fat-soluble vitamins. Vitamin E is found in the cell membrane and protects it from oxidation. Vitamin A is formed from pro-vitamin A (mostly  $\beta$ -carotene). Both vitamin E and vitamin A are crucial in protecting against peroxy radicals.

Dietary supplementation with vitamins has been shown to be ineffective and even harmful in numerous cases. A much better solution is to maintain healthy habits, a varied diet and exercise, which will help maintain health and with which we can meet all the needs of the body, including vitamins with antioxidant activity, which are so important for us.

**Keywords:** antioxidants, vitamins, free radicals, oxidative stress

Thesis deposited in the library of Faculty of Science, University of Split

**Thesis consists of:** 21 pages, 0 figures, 0 tables and 14 references. original in: Croatian

**Mentor:** Ivica Ljubenkov, Ph.D., Associate professor

**Assistant Supervisor:** Ivica Ljubenkov, Ph.D. Associate professor

**Reviewers:** Ivica Ljubenkov, Ph.D., Associate professor

Barbara Soldo, Ph.D., Assistant professor

Marina Kranjac, Ph.D., Assistant professor

Thesis accepted: September 15<sup>th</sup> 2023

# SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Slobodni radikali .....	1
1.2. Antioksidansi .....	2
2. VITAMINI TOPLJIVI U VODI.....	5
2.1. Vitamin C.....	5
2.1.1. Uloge u tijelu .....	7
2.1.2. Antioksidativna svojstva .....	7
2.1.3. Deficijencija vitamina C .....	9
2.1.4. Prooksidativno djelovanje vitamina C .....	9
3. VITAMINI TOPLJIVI U MASTIMA .....	10
3.1. Tijek lipidne oksidacije.....	10
3.2. Vitamin E.....	11
3.2.1. Sinteza i biosinteza.....	12
3.2.2. Utjecaj na zdravlje čovjeka .....	12
3.2.3. Antioksidativno djelovanje .....	13
3.2.4. Tokoferoli i vitamin C.....	14
3.2.5. Oblici vitamina E .....	15
3.3. Karotenoidi.....	15
3.3.1. Vitamin A.....	16
3.3.1.1. Djelovanje vitamina A .....	17
3.3.1.2. Antioksidativno djelovanje .....	18
3.3.1.3. Prooksidativno djelovanje $\beta$ -karotena .....	19
3.3.1.4. Deficijencija .....	19
4. ZAKLJUČAK .....	20
5. LITERATURA .....	21



# 1. UVOD

## 1.1. Slobodni radikali

Da bi mogli objasniti temu prirodnih antioksidansa i način na koji djeluju, prvo moramo objasniti nastanak i pojam slobodnog radikala. Slobodni radikal je atom ili molekula koja sadrži jedan ili više nesparenih elektrona i kao takva ima veliku reaktivnost i postoji samostalno. U živim organizmima, pa tako i kod čovjeka, slobodni radikali su proizvodi normalne respiracije i staničnih procesa. (DasGupta & Klein, 2014.). U metabolizmu čovjeka slobodne radikale dijelimo u dvije skupine, reaktivne kisikove spojeve (engl. reactive oxygen species-ROS) i reaktivne dušikove spojeve (engl. reactive nitrogen species-RNS). Javljaju se u enzimski kataliziranim reakcijama, prijenosu elektrona u mitohondriju, provođenju signala, genskoj ekspresiji itd. Slobodni radikali mogu uzrokovati oksidativna oštećenja molekula, stanica i tkiva, a time i starenje i razne bolesti. (DasGupta & Klein, 2014.). To stanje nazivamo oksidativni stres. On se definira kao metaboličko stanje organizma koje karakterizira povećana količina reaktivnih kisikovih spojeva ili slobodnih radikala koji u suvišku uzrokuju navedena oštećenja. (Poliklinika Bonifarm, n.d.).

Neki od najčešćih slobodnih radikala u tijelu čovjeka su superoksidni radikal, hidroksilni radikal, dušikovi oksidi, peroksilni radikal i drugi. Kisik je, kao što je poznato, vrlo važan za organizam te je i on sam slobodni radikal, ali ne smatra se štetnim jer ima dva nesparena elektrona istog spina (tzv. tripletni kisik). Mnogo reaktivniji je tzv. singletni kisik koji ima dva (nesparena) elektrona suprotnog spina i nije slobodni radikal. Međutim, iz singletnog kisika nastaju opasniji radikali, superoksidni i hidroksilni radikal koji su još jači oksidansi. Dušikov oksid je slobodni radikal koji se proizvodi u organizmu i sudjeluje kod vazodilatacije te provođenja signala prema mozgu. Kod upalnih procesa povećava se njegova sinteza te velika koncentracija dušikovog oksida povećava mogućnost reakcije sa superoksidom pri čemu nastaje jako toksični peroksinitril. Snažan je oksidans koji može oštetiti proteine i DNA. (DasGupta & Klein, 2014.).

Izvor slobodnih radikala može biti endogeni i egzogeni. Slobodni radikali endogenih izvora su superoksidni radikal koji uglavnom nastaje pri prijenosu elektrona na kisik u elektron transportnom lancu u mitohondriju te enzimatski u redukciji kisika od strane NADPH oksidaze i ksantin oksidaze također u mitohondriju, a u velikoj mjeri superoksidni radikal stvaraju i imunološke obrambene stanice. Druga vrsta radikala endogenog izvora su hidroksilni radikali, poznati kao najopasniji i najreaktivniji, a nastaju iz vodikovog peroksida (Fentonovom reakcijom) koji je relativno stabilan i sam ne može oksidirati biomolekulu. (DasGupta & Klein,

2014.). Dušikov oksid (NO) je također radikal endogenog izvora koji nastaje enzimatski iz L-arginina te je topljiv u vodi, kratkoživući slobodni radikal koji u organizmu služi kao signalna molekula. U tu skupinu također pripada i još jedan kratkoživući oksidans, a to je hipokloritna kiselina (HClO) koja je zadužena za uništavanje mikroorganizama. Ona u organizmu nastaje također enzimatskim putem. (DasGupta & Klein, 2014.).

Druga skupina radikala je ona iz egzogenih izvora. Jedan od tih izvora je zagađeni zrak koji je rezultat rada industrije gdje male čestice imaju ulogu slobodnih radikala koje također uzrokuju oksidativni stres i to osobito ako zrak sadrži mineralnu prašinu s kvarcom ili azbestom. Poznati egzogeni izvor slobodnih radikala je dim cigarete koji sadrži više od 400 sastavnica uključujući razne oksidanse i ROS. Nadalje egzogeni izvori su razni lijekovi, UV zračenje, industrijska otapala, pa čak i alkohol koji u umjerenj količini može biti koristan (kao crno vino koje je puno antioksidansa), ali je pri prekomjernom korištenju uzrok oksidativnog stresa. (DasGupta & Klein, 2014.).

Slobodni radikali nastali iz različitih izvora oštećuju biomolekule. Lipidi su glavne sastavnice organizma koje trpe oksidativnu štetu te se njihovom peroksidacijom uzrokuje oštećenje stanične membrane i tako utječe na njenu fluidnost i propusnost. Proteini su također podložni oksidaciji, osobito aminokiseline cistein i metionin koji sadrže sumpor te cikličke aminokiseline. (DasGupta & Klein, 2014.).

## **1.2. Antioksidansi**

Za suzbijanje djelovanja slobodnih radikala važno je djelovanje tvari koje se nazivaju antioksidansi. Antioksidansi su tvari koje odgađaju početak ili usporavaju napredak oksidacije. (Anon., n.d.). Oni mogu biti prirodni sastojci hrane, namjerno dodani kao prirodne ili sintetske sastavnice ili čak mogu nastati tijekom procesa pripreme hrane. (DasGupta & Klein, 2014.). Dije se u dvije skupine, a to su primarni i sekundarni ovisno o njihovoj funkciji i načinu djelovanja. Postoje i neki s više mehanizama djelovanja tj. multifunkcionalni antioksidansi. Primarni antioksidansi su akceptori slobodnih radikala koji inhibiraju ili odgađaju inicijacijski korak ili čak prekidaju propagacijski korak oksidacije/autooksidacije molekule doniranjem vodika/elektrona radikalima koji se zatim pretvara u stabilni, neradikalni produkt. Radikali antioksidansa koji pri tome nastaju su stabilniji i ne potiču daljnju oksidaciju/autooksidaciju, odnosno imaju slabu reaktivnost. Oni imaju slabu reaktivnost prema lipidima što smanjuje propagaciju jer je reakcija antioksidantnog radikala s kisikom ili lipidima spora u usporedbi s

reaktivnosti lipidnih slobodnih radikala. Djelotvornost takvih primarnih antioksidansa ovisi o sposobnosti da doniraju vodik/elektron i najučinkovitiji od njih tvore niskoenergetske slobodne radikale s rezonantnom delokalizacijom nesparenih elektrona. (Eitenmiller & Lee, 2004.).

S druge strane, sekundarni ili preventivni antioksidansi djeluju različitim mehanizmima kao što je deaktivacija prooksidativnih metala keliranjem, nadoknada vodika primarnim antioksidansima, neutralizacija (engl. quenching) singletnog kisika ili apsorpcijom UV zračenja. Sekundarni se još nazivaju i sinergistima jer potpomažu aktivnost primarnih antioksidansa. (Eitenmiller & Lee, 2004.).

Osim antioksidansa koje unosimo hranom naš organizam ima antioksidacijske sustave. Oni se dijele u tri skupine i to su antioksidacijski enzimi, antioksidansi koji prekidaju lanac oksidacije te proteini koji vežu metale. Od antioksidacijskih enzima najvažniji su superoksid dismutaza koja neutralizira superoksidni anion prevodeći ga u vodikov peroksid, katalaza koja nastali vodikov peroksid pretvara u vodu i tako potpuno neutralizira superoksidne radikale te glutation peroksidaze kojih ima 8 vrsta i imaju važnu ulogu kod oporavka stanice nakon oksidativnog stresa te zaštite stanica od malignih promjena i neurodegenerativnih bolesti. Kada govorimo o antioksidansima koji prekidaju lančane reakcije, mislimo na male molekule koje neutraliziraju slobodne radikale prekidanjem lančane reakcije inicirane slobodnim radikalima. Takvi antioksidansi djeluju na način da doniraju elektron ili ga prihvate od radikala te se on tako prevodi u stabilnu vrstu. U tu skupinu spojeva spadaju glutation, koenzim Q10, lipoična i mokraćna kiselina koje organizam u dovoljnoj količini sintetizira te najvažniji prirodni antioksidansi, askorbinska kiselina (vitamin C), tokoferol (vitamin E) i karotenoidi (vitamin A). (DasGupta & Klein, 2014.).

I kao zadnja skupina su proteini koji vežu metale i to su feritin, transferin i ceruloplazmin koji vežu bakrove i željezove ione i time sprječavaju Fentonovu reakciju. (DasGupta & Klein, 2014.).

Važno je spomenuti i polifenole, grupu fenola koja se dijeli na flavonoide i neflavonoidne spojeve kao što su tanini, lignini i stilbeni. Osnova građe flavonoida je struktura sastavljena od 15 ugljikovih atoma raspoređenih u dva aromatska prstena spojena mostom od 3 ugljikova atoma koja obično čine heterociklički prsten s kisikom. Prema stupnju oksidacije mosta dijele se na flavone, flavonole, antocijanine i izoflavone. Polifenoli su poznati po svom antioksidativnom, antimutagenom i protuupalnom učinku. To su sekundarni biljni metaboliti koji efektivno *in vitro* djeluju kod neutralizacije ROS i RNS.

Utvrđeno je da polifenoli djeluju kao inhibitori transkripcijskog faktora Nrf2 koji ima važnu ulogu u obrambenom mehanizmu stanice od oksidativnog stresa. Pretpostavlja se da Nrf2 štiti stanice, uključujući i maligne, kod radioterapije, kemoterapije te od djelovanja antitumorskih lijekova zahvaljujući antioksidativnom djelovanju. Zbog dvojakog djelovanja Nrf2 faktora, i njegovi aktivatori i inhibitori mogu se koristiti u liječenju malignih oboljenja. Polifenoli djeluju antikancerogeno tako da inhibiraju Nrf2 faktor i time sprječavaju pojavu rezistencije malignih stanica na propisane terapijske lijekove. Takvo djelovanje teoretski je od pomoći u liječenju, ali treba uzeti u obzir i neželjeni efekt gdje se uklanja antioksidativno djelovanje Nrf2 faktora. Iz navedenog razloga lijekovi koji utječu na Nrf2 faktor sporo se razvijaju i potrebna su dodatna istraživanja da se utvrdi točan način djelovanja. (Sharifi-Rad et al., 2023.).

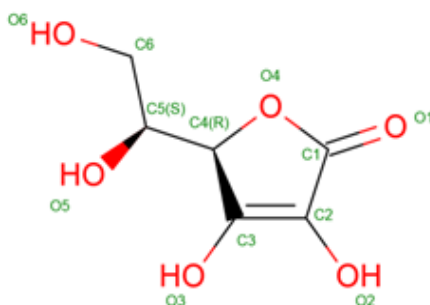
Zbog spomenutog djelovanja antioksidansa i njihove važnosti za organizam važno je korištenje prirodnih antioksidansa, bilo direktno iz hrane ili uzimanjem suplemenata ako je to potrebno. Svježe voće i povrće povećava količinu antioksidativnih vitamina u krvi povećavajući razinu  $\beta$ -karotena (izvor vitamina A) i vitamina C i E te tako povećava kapacitet krvi da neutralizira kisikove radikale i prepozna antioksidanse koji štite tijelo. Navedeni vitamini su mikronutrijenti tj. organske tvari koje tijelo treba u jako maloj količini i potrebno ih je unositi prehranom jer ih tijelo samo ne može sintetizirati. (DasGupta & Klein, 2014.).

Vitamini s antioksidativnim djelovanjem dijele se na vitamine topljive u vodi i topljive u mastima. Najvažniji i jedini antioksidativni vitamin topljiv u vodi je vitamin C ili askorbinska kiselina, a vitamin topljiv u mastima koji je od najveće važnosti kao antioksidans je vitamin E. O njima, te o vitaminu A kao još jednom bitnom vitaminu topljivom u mastima, ćemo nešto više reći u sljedećim poglavljima gdje će biti više informacija o strukturi i njihovom antioksidativnom djelovanju te će se objasniti važnost vitamina s antioksidativnim djelovanjem i način kako oni koriste u održavanju zdravlja organizma što je ujedno i cilj ovoga rada.

## 2. VITAMINI TOPLJIVI U VODI

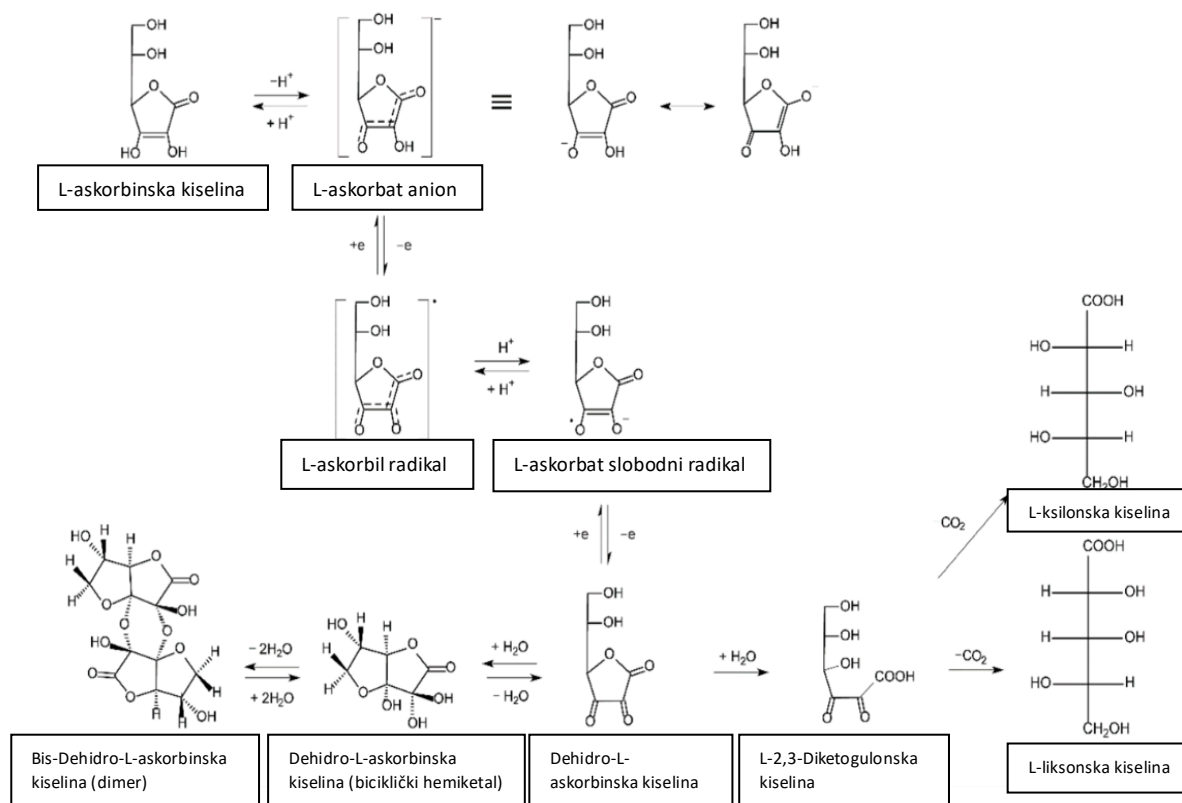
### 2.1. Vitamin C

Vitamin C ili askorbinska kiselina je, kao što je prethodno spomenuto, jedini u vodi topljivi antioksidativni vitamin koji je izoliran između 1928. i 1930. godine iz kupusa, naranče, paprike i adrenalne žlijezde. (Seib & Tolbert, 1980.). Strukturno je lakton od 6 ugljikovih atoma, molekulske formule  $C_6H_8O_6$  (slika 1.). To je planarni gama-laktonski prsten s bočnim lancem gdje se esterske grupe mogu nalaziti na položaju C2 ili C3 (na C2 je stabilniji). Može se reverzibilno oksidirati do dehidroaskorbinske kiseline, kao stabilnog oksidacijskog produkta, koji se javlja u različitim izomernim formama (slika 2.). (Seib & Tolbert, 1980.).



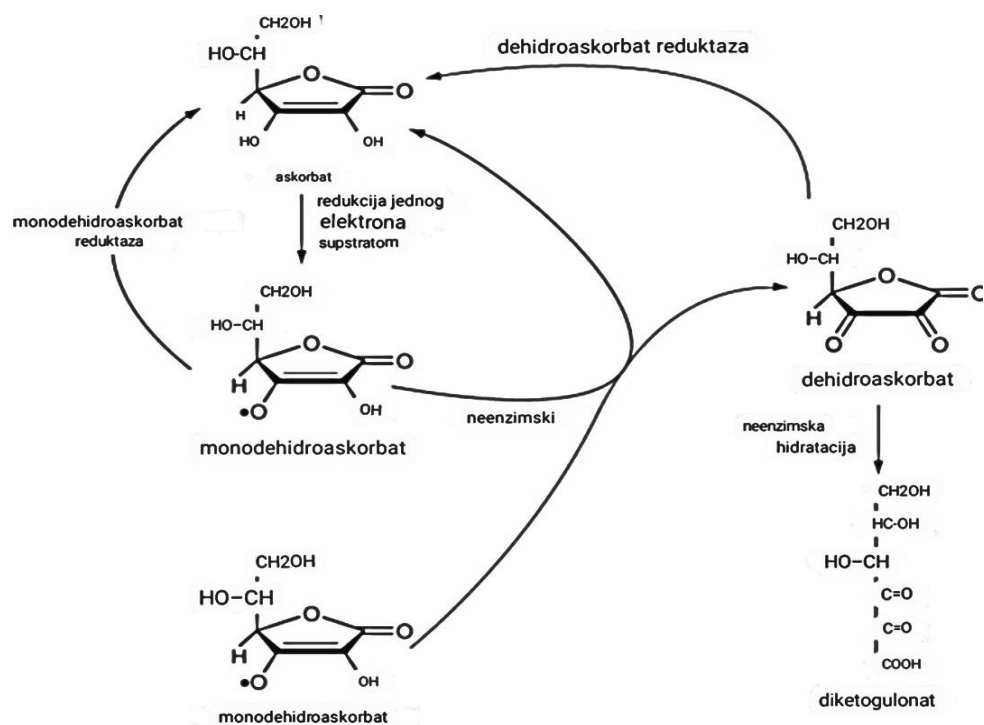
Slika 1: Struktura vitamina C (Preuzeto s <https://www.rcsb.org/ligand/asc>)

Askorbinska kiselina je slaba kiselina te pri fiziološkom pH prevladava u deprotoniranom obliku ( $AH^-$ , askorbat anion). (Blažević et al., 2020.). Gubitkom jednog elektrona dobiva se askorbilni radikal, a gubitkom drugog njen oksidirani produkt dehidroaskorbinska kiselina. Njena oksidacija dodatno se može potaknuti povećanjem temperature ili pH vrijednosti. Redukcija dehidroaskorbinske kiseline u askorbinsku kiselinu provodi se različitim reagensima. Neki od njih koji mogu reducirati dehidroaskorbinsku kiselinu su hidrogensulfid ili cistein. (Seib & Tolbert, 1980.). Zahvaljujući elektron donirajućoj sposobnosti i sposobnosti redukcije, vitamin C je sposoban kelirati metale ili neutralizirati ROS i time spriječiti oksidativna oštećenja. (Blažević et al., 2020.).



Slika 2: Schema oksidacije askorbinske kiseline koja gubitkom jednog elektrona prelazi u askorbatni radikal, a gubitkom drugog u dehidroaskorbinsku kiselinu (Preuzeto i prilagođeno iz Bender, B. A., ASCORBIC ACID | Physiology, Dietary Sources and Requirements, in Encyclopedia of Human Nutrition, 2. izdanje, 2005.)

Askorbat, kao aktivni oblik, prevodi se u dehidroaskorbinsku kiselinu prilikom neke enzimatske reakcije ili antioksidativne aktivnosti, te se može regenerirati u askorbat uz djelovanje dehidroaskorbat reduktaze. Dehidroaskorbat reduktaza je glutation ovisni enzim. Zbog mogućnosti regeneracije, oba oblika, i askorbatni radikal i dehidroaskorbinska kiselina su biološki aktivni (slika 3). (Bender, 2005.). Dehidroaskorbinska kiselina može se razgraditi do diketogulonske kiseline koja nije biološki aktivna i njena prisutnost predstavlja nedostatak vitamina C. (Brody, 1999.).



Slika 3: Proces regeneracije askorbata iz dehidroaskorbinske kiseline uz djelovanje dehidroaskorbat reduktaze (Preuzeto i prilagođeno iz <https://www.sciencedirect.com/topics/nursing-and-health-professions/dehydroascorbic-acid-reductase>)

### 2.1.1. Uloge u tijelu

Organizam čovjeka ne može proizvoditi vitamin C zbog nedostatka L-gulono oksidaze, pa se mora unositi prehranom te je esencijalni nutrijent. Preporučeni dnevni unos za žene je 75 mg i za muškarce 90 mg. (DasGupta & Klein, 2014.). On je sveprisutni vitamin koji djeluje kao elektron donor, ima različita specifična i nespecifična djelovanja zbog čega je prihvaćen kao najvažniji hidrofilni antioksidans i specifični kofaktor u enzimatskim reakcijama ili pak kao regulatorna molekula. (Carr & Lykkesfeldt, 2018.). Osim antioksidativne, ima i druge uloge u metabolizmu proteina, biosintezi kolagena i L-karnitina te apsorpciji željeza. S vremenom se počeo proizvoditi i sintetski oblik koji je prema istraživanjima iste iskoristivosti kao i prirodni. (DasGupta & Klein, 2014.). Djelovanje s drugim tvarima je također jako bitno, osobito proces u kojem regenerira stanične i membranske antioksidanse glutation i vitamin E, povećava apsorpciju selena te inhibira nastajanja nitrozamina (kancerogeni spojevi). (Carr & Lykkesfeldt, 2018.) (DasGupta & Klein, 2014.).

### 2.1.2. Antioksidativna svojstva

Antioksidativno djelovanje vitamina C temelji se na procesu prijenosa elektrona na kisik ili vodikov peroksid što znači da je elektron donor tj. donira visokoenergetske elektrone da bi neutralizirao slobodne radikale te se oksidira do dehidroaskorbinske kiseline. Smatra se da je askorbinska kiselina tako dobra u zaštiti od slobodnih radikala zbog stabilnosti njenih

radikala, a tome pridonosi činjenica da radikal askorbinske kiseline u neenzimatskoj reakciji s drugim monodehidroaskorbatom daje askorbinsku kiselinu i dehidroaskorbat i time prekida daljnje stvaranje slobodnih radikala (slika 3.). (Carr & Lykkesfeldt, 2018.).

Vitamin C ima ulogu neutralizacije slobodnih radikala u tekućim dijelovima stanice i cirkulatornom sustavu te ih tako štiti od oštećenja, a tome pridonosi već spomenuta uloga regeneracije vitamina E čime snižava koncentraciju tokoferolnih radikala. Time štiti membrane i druge komponente stanice. Također štiti dvostruke veze na način da veže kisik iz vodenih otopina ili spojeva koji ga sadrže. (DasGupta & Klein, 2014.). Djelotvoran je antioksidans koji štiti bitne molekule (ugljikohidrate, proteine, nukleinske kiseline...) od oštećenja izazvanih oksidansima koji se redovno proizvode metabolizmom stanica te zbog izloženosti toksinima i onečišćenjima. (Carr & Lykkesfeldt, 2018.).

Vitamin C sudjeluje i u djelovanju imunološkog sustava pri čemu se akumulira u fagocitima kao što su neutrofil i poboljšava kemotaksiju, fagocitozu, štiti stanice od stvaranja ROS iz fagocita te potpomaže uništavanje mikroba. Razne infekcije aktiviraju fagocite pri čemu se otpuštaju ROS koji onda djeluju kod deaktivacije virusa i uništavanja bakterija, ali su ujedno i štetni za zdrave stanice. Upravo tu štetu na zdravim stanicama sprječava vitamin C koji se specifičnim transportom kao dehidroaskorbinska kiselina prenosi u fagocit i tamo se reducira u aktivni oblik tj. askorbinsku kiselinu. Takav proces potvrđen je promatranjem količine vitamina C u plazmi, urinu i leukocitima koji primjetno padne pri raznim infekcijama te se vrati u normalu oko tjedan dana nakon oporavka. Utvrđeno je da suplementacija od 0,2 g/danu nije dovoljna da bi normalizirala količinu vitamina C u leukocitima nakon prehlade već je potrebno je barem 6 g/danu da bi se spriječio nagli pad. (Carr & Lykkesfeldt, 2018.).

Povećani oksidativni stres javlja se i prilikom jače tjelesne aktivnosti pri čemu vitamin C smanjuje količinu slobodnih radikala proizvedenih tokom vježbanja. Također sudjeluje u apoptozi i čišćenju neutrofila s mjesta infekcije, a uloga u limfocitima je manje jasna, ali se smatra da pojačava diferencijaciju i proliferaciju B i T stanica preko regulacije genske ekspresije. Uz to podržava i epitelnu barijeru protiv patogena tj. štiti od oksidativnog stresa iz okoliša. (Carr & Lykkesfeldt, 2018.).

Mnoge bolesti koje se pojavljuju kod ljudi kao ateroskleroza, moždani udar ili razne vrste raka povezane su s većim oksidativnim stresom organizma. Prema tome stvorila se pretpostavka da se to može prevenirati suplementacijom vitamina C, kao važnog antioksidansa, jer se pokazalo da se unošenjem veće količine voća i povrća smanjuje učestalost pojave tih



stanja, ali nije potvrđeno dali je to zbog njihovog sadržaja vitamina C, nekih drugih antioksidansa ili kombinacije. Mnoga ispitivanja su pokazala da suplementacija vitaminom C nije od pomoći za takva stanja. (Carr & Lykkesfeldt, 2018.).

S druge strane, L. Pauling tvrdio je da uzimanje velikih doza vitamina C može prevenirati prehladu, te je na temelju te pretpostavke proveo dva istraživanja, prvo je bilo na skupini djece školske dobi. Istraživanje je pokazalo manju učestalost pojave prehlade i kraće trajanje simptoma kod djece koja su uzimala 1 g vitamina C dnevno. Drugo istraživanje je proveo nad grupom zdravih odraslih osoba gdje nije uočen poseban učinak doze iz prethodnog istraživanja (od 1 g vitamina C po danu), te je zaključio da suplementacija može samo smanjiti ozbiljnost i trajanje prehlade, ali ne i smanjiti učestalost pojave iste. Zaključak je da suplementacija može povećati otpornost tijela, ali ne i potpuno ga zaštititi osim ako se ne radi o jako velikoj dozi koja onda nanosi štetu organizmu, osobito za mokraćni sustav. (DasGupta & Klein, 2014.).

Najveće količine askorbinske kiseline nađene su u jetri, mozgu i slezeni. No bez obzira na dovoljno unošenje vitamina C, ta količina može se smanjiti djelovanjem stresa, cigareta i sličnih uzročnika, a iz tijela se izlučuje kao oksalat ili sulfat najčešće urinom. (DasGupta & Klein, 2014.). Vitamin C ima brojne uloge, vrlo korisne za naše zdravlje od čega je najvažnija zaštita stanica od oksidativnih oštećenja, ali i mnoge druge uloge i interakcije zbog čega ga je vrlo je važno održavati njegovu koncentraciju u plazmi na željenom nivou i dalje istraživati benefite njegovog korištenja.

### **2.1.3. Deficijencija vitamina C**

Kronični nedostatak vitamina C je stanje koje još nazivamo i skorbut, a koje dovodi do različitih problema, kako fizičkih tako i psihičkih. Nastaje zbog dužeg perioda deficijencije tj. unošenja manje od 10 mg/danu vitamina C. Skorbut je karakteriziran slabljenjem kolagenih struktura tijela, teškim zarastanjem rana i slabim imunitetom zbog kojeg dolazi do raznih infekcija kao što je upala pluća. Nedostatku su više podložni muškarci nego žene, a tome naravno pridonose i već prije spomenuti faktori, osobito stres i loša prehrana. (Carr & Lykkesfeldt, 2018.).

### **2.1.4. Prooksidativno djelovanje vitamina C**

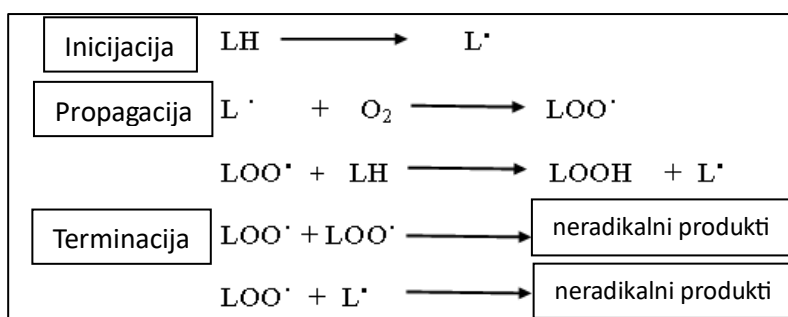
Vitamin C, osim kao antioksidans, može djelovati i prooksidativno. Prooksidansi imaju suprotno djelovanje od antioksidansa, to su tvari koje potiču lanac reakcija oksidacije i dovode do oštećenja DNA molekule i razmatanja proteina. Kod vitamina C takvo djelovanje javlja se pri velikim dozama gdje on djeluje citotoksično i time oštećuje mnoge organe u tijelu.

(Kumar & Singh, 2022.). Prooksidativno djelovanje vitamina C povezuje se s njegovom interakcijom s određenim ionima metala (najviše željezovim i bakrovim). Prema tome, kada je prisutna velika koncentracija vitamina C, on katalizira redukciju slobodnih iona metala i uzrokuje stvaranje kisikovih radikala. Reducirani ioni metala zatim reagiraju s vodikovim peroksidom i stvaraju hidroksilne radikale i peroksidne ione. Navedeni proces uzrokuje smanjenu apsorpciju željeza i bakra. Prooksidativno djelovanje vitamina C istraženo je *in vitro*, ali za ovakav proces *in vivo* još nema dokaza. (Kazmierczak-Baranska et al., 2020.).

### **3. VITAMINI TOPLJIVI U MASTIMA**

#### **3.1. Tijek lipidne oksidacije**

Radi boljeg razumijevanja djelovanja vitamina topljivih u mastima, čije se antioksidativno djelovanje koncentrira oko lipidnih radikala, bitno je znati osnovni tijek lipidne oksidacije koji se sastoji od tri koraka, a to su inicijacija, propagacija i terminacija. Inicijacija, kao prvi korak autooksidacije, rezultira nastajanjem lipidnog radikala ( $R\bullet$ ) nakon što su lipidi bili izloženi toplini, svjetlu i metalnim ionima ili radi djelovanja enzima lipooksigenaze. Tako nastali lipidni radikal je vrlo reaktivan te s molekulom kisika nastaje peroksilni radikal ( $ROO\bullet$ ) što je ujedno i propagacijski dio procesa. Nakon toga, peroksilni radikal reagira s nezasićenom masnom kiselinom i tvori hidroperoksid i novi lipidni radikal. Nastali hidroperoksid je također nestabilan i može se raspasti te proizvesti radikale koji dodatno ubrzavaju propagacijske reakcije i to se naziva onda korak grananja ili sekundarna reakcija razgradnje koja se brzo odvija pri povišenoj temperaturi. Novonastali lipidni radikal opet reagira s kisikom i proizvodi novi peroksilni radikal te tako stvara samokatalizirajući oksidacijski mehanizam ili autooksidaciju. Antioksidansi koji djeluju na dva načina, ovisno o tome jesu li primarni ili sekundarni, reakcijom s lipidnim radikalima tvore svoje radikale te radikali antioksidansa mogu također sudjelovati u terminacijskim reakcijama s raznim lipidnim radikalima. (Eitenmiller & Lee, 2004.).

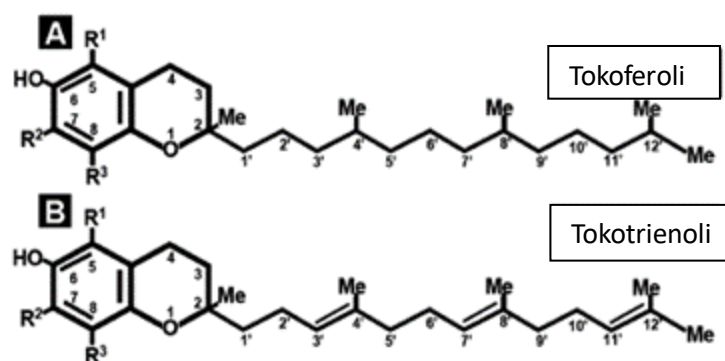


Slika 4: Tri koraka tijekom oksidacije lipida koji uključuju inicijacijske (stvaranje lipidnog radikala), propagacijske (lipidni radikal reagira s kisikom i tvori peroksilni radikal) i terminacijske reakcije (antioksidantni radikali djeluju s lipidnima i prekidaju autooksidaciju) (Preuzeto i prilagođeno iz Baky, A. E., El-Baroty, G. H. (2013) *Healthy Benefit of Microalgal Bioactive Substances. J. Aquatic Sci.* 1, 11-23.)

Sve dok je antioksidans aktivan, terminacijske reakcije zaustavljaju autooksidacijske reakcije, ali naravno ovim procesom smanjuje se koncentracija antioksidansa. (Eitenmiller & Lee, 2004.).

### 3.2. Vitamin E

Vitamin E je topljiv u mastima i vrlo važan zbog utjecaja na zdravlje i uloge u prevenciji oksidacije na razini stanice. Prvi put je izoliran iz ulja pšeničnih klica 1936. godine i nazvan  $\alpha$ -tokoferol te su nakon njega ubrzo izolirani i  $\beta$ - te  $\gamma$ -tokoferoli iz biljnih ulja, a kao zadnji izolirani bio je  $\delta$ -tokoferol iz ulja soje te tokotrienoli kojih ima također 4 vrste. Strukturno vitamin E je 6-hidroksikroman, ima 6-kromanolni prsten koji može biti metilirani na tri, dva ili na samo jednom mjestu (na položajima 5,7 i 8) (slika 5.), a na C2 položaju nalazi se zasićeni bočni lanac od 16 ugljikovih atoma. Tokotrienoli, za razliku od tokoferola, imaju dvostruke veze na položajima 3,7 i 11 bočnog lanca. Stereokemijski, tokoferoli imaju 3 asimetrična ugljikova atoma i 8 mogućih optičkih izomera od kojih je samo jedan nađen u prirodi (RRR-) (slika 5.). (Eitenmiller & Lee, 2004.).



Slika 5: Struktura tokoferola i tokotrienola (Preuzeto i prilagođeno s [https://www.researchgate.net/figure/Vitamin-E-variations-and-nomenclature-A-R1-R2-R3-Me-known-as-a-tocopherol-is\\_fig1\\_6210392](https://www.researchgate.net/figure/Vitamin-E-variations-and-nomenclature-A-R1-R2-R3-Me-known-as-a-tocopherol-is_fig1_6210392))

### 3.2.1. Sinteza i biosinteza

Sinteza  $\alpha$ -tokoferola provodi se prvo formacijom kromanolnog prstena te Friedl-Crafts reakcijom alkilacije koja veže alkilni bočni lanac fitola, izofitola ili fitil-halogenida na benzenski prsten trimetilhidrokinona (TMHQ) uz zatvaranje prstena. Ostale vrste tokoferola sintetiziraju se na isti način samo je početni spoj metiliran na različitim mjestima hidrokinonskog prstena. (Eitenmiller & Lee, 2004.).

Vitamin E sintetiziraju svi fotosintetski organizmi, dok  $\alpha$ -tokoferol nastaje u fotosintetskom i nefotosintetskom tkivu viših biljaka. (Eitenmiller & Lee, 2004.).

Sinteza tokotrienola provodi se tako da se *trans*-geranillinalool kondenzira s TMHQ uz borov trifluorid eterat kao katalizator te oksidaciju uz srebrov oksid da bi se formirao geranil-geranil-trimetil benzokinon i zatim se prsten zatvara zagrijavanjem u piridinu te se dobije kromanolni prsten. Sinteza se završava redukcijom s natrijem u zagrijanom etanolu što na kraju dovodi do racematne smjese tokotrienola. (Eitenmiller & Lee, 2004.).

### 3.2.2. Utjecaj na zdravlje čovjeka

Izvor vitamina E su pretežno namirnice koje sadrže ulje, žitarice, sirove rajčice i njihovi produkti, biljna ulja (suncokretovo, kikiriki, rižino, palmino...). Smatra se jednim od najmanje toksičnih vitamina čija je preporučena dnevna doza 12-15 mg, a suplementacija nije preporučena jer prema istraživanjima nije dala nikakve dokazane učinke, pa ga je najbolje unositi putem hrane. Što se tiče utjecaja na zdravlje, kao i drugi prirodni antioksidansi smanjuje utjecaj slobodnih radikala i peroksidativnih promjena vezanih za starenje, također je bitan za zdravlje kardiovaskularnog sustava gdje smanjuje posljedice oksidacije LDL-a tako što inhibira

kinazu C i time proliferaciju glatkih mišićnih stanica, inhibira adheziju trombocita te stvaranje trombina u plazmi koji se veže na trombocite i izaziva agregaciju, smanjuje proizvodnju superoksida od strane monocita, potiče sintezu prostaciklina kao vazodilatatora i kao ključno djelovanje smanjuje mogućnost same oksidacije LDL-a. Veliki utjecaj ima uz vitamin C kod neurodegenerativnih bolesti osobito ako mu je razina u organizmu stalna i dovoljna već od mlađe dobi, ali i drugih stanja kao autoimune bolesti, pa čak i bolesti koje dovode do gubitka vida gdje, uz cink, djeluje u obrani leće i retine oka od oštećenja uzrokovanih slobodnim radikalima. Deficijencija ovog vitamina događa se najviše zbog genetičke greške u stvaranju  $\alpha$ -tokoferol transfer proteina, zatim sindroma malapsorpcije masti te manjka proteinske energije. Do malapsorpcije masti može doći zbog abnormalnosti štitnjače ili jetre gdje se mast onda manje apsorbira, zatim zbog abnormalnosti crijevnih resica, dužine crijeva, abnormalnosti lipoproteinskog metabolizma i time nastajanje manje hilomikrona. (Eitenmiller & Lee, 2004.).

### **3.2.3. Antioksidativno djelovanje**

Kao antioksidans vitamin E djeluje s drugim u mastima ili vodi topljivim antioksidansima u borbi protiv slobodnih radikala i oštećenja koja oni uzrokuju.  $\alpha$ -tokoferol je primarni u mastima topljivi antioksidans u sisavaca koji se nalazi u membranama stanica i štiti lipoproteine. On je vrsta antioksidansa koji prekida lanac reakcija i uklanja peroksilne radikale. Peroksilni radikali, kao što je već prije navedeno, nastaju od nezasićene masne kiseline zbog prisustva katalizatora (svijetlo, toplina, metalni ioni...) te tvore lipidni radikal koji onda reagira s kisikom i tvori peroksilni radikal. Slobodni radikali proizvedeni od lipida prije će se vezati na  $\alpha$ -tokoferol nego na polinezasićenu masnu kiselinu u membrani. U membrani fitilni bočni lanac tokoferola ugrađen je unutar dvosloja s kromanolnim prstenom i 6 hidroksilnom skupinom prema površini membrane zbog čega se vodikove i hidrofobne veze pojavljuju između kromanolnog prstena, fitilnog repa i masnih kiselina i na taj način se stabilizira membrana i pozicionira kromanolni prsten da bi se olakšala donacija vodikovog atoma lipidnim radikalima. Nakon toga se  $\alpha$ -tokoferol radikal premješta na površinu membrane i regenerira se u interakciji s u vodi topljivim reduktivnim agensima koji su donori vodikovog atoma  $\alpha$ -tokoferol radikal. Smatralo se da *in vivo* askorbinska kiselina reducira  $\alpha$ -tokoferol radikal u  $\alpha$ -tokoferol, ali za to nema direktnih dokaza. Ono što je poznato je da su glavni mogući donori vodikovog atoma askorbinska kiselina i glutation, čiji će se radikali nastali doniranjem vodika s vremenom kroz oksido-redukcijske procese vratiti u reducirano stanje. (Eitenmiller & Lee, 2004.).

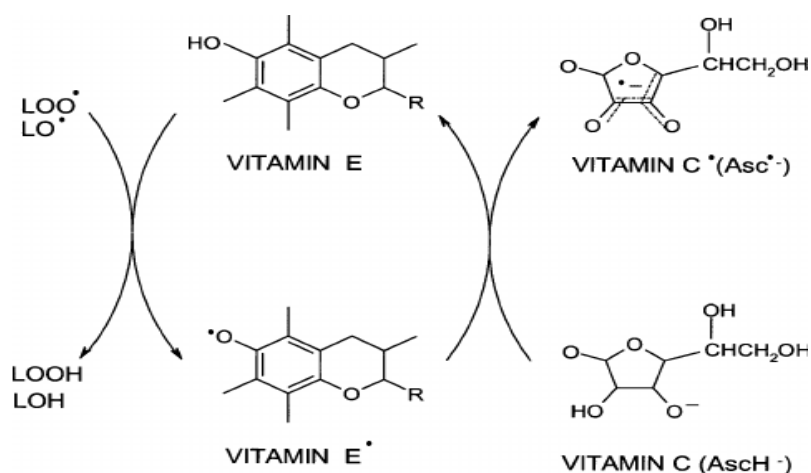
Nezasićeni oblik tj. tokotrienoli smatraju se još boljim antioksidansima od tokoferola na temelju nekoliko razloga kao što su efikasnije uklanjanje radikala u liposomima, zaštita

citokroma P-450 od oksidacije uspješnije nego tokoferoli,  $\alpha$ -tokotrienol je u membrani bliže površini, pa se automatski brže reciklira, zatim u većoj mjeri smanjuje viskoznost stanične membrane (povećava fluidnost) i ravnomjernije je raspoređen u membrani što mu povećava mogućnost sudara s radikalima. Eksperimentalno je uspoređena antioksidativna aktivnost  $\alpha$ -tokoferola i  $\alpha$ -tokotrienola u dipalmitoleil-fosfatidil liposomalnom sistemu kao mjera sinteze luminola gdje je dokazano da je  $\alpha$ -tokotrienol 4-33 puta efikasniji u gašenju peroksilnih radikala od tokoferola. (Eitenmiller & Lee, 2004.).

Antioksidativna aktivnost vitamina E ovisi o određenim faktorima, npr. nesupstituirani fenol je inaktivan kao donor vodika, pa će hidroksilna grupa na položaju C-6 kromanolnog prstena potpomoći donaciju vodika lipidnom slobodnom radikalumu te je nastanak esterske veze na tom položaju problematična jer uklanja tu antioksidativnu aktivnost i  $\alpha$ -tokoferol se pretvara u tokoferil ester. Neke od najvažnijih antioksidativnih karakteristika koje pridonose njihovom djelovanju su kromanolni prsten koji ih čini najučinkovitijim prirodnim antioksidansima te fitilni rep koji omogućava topljivost u mastima. Također kromanolni prsten rezonantnom delokalizacijom stabilizira kromanoksilni radikal na poziciji C-6 nakon donacije fenolnog vodika, ta delokalizacija nesparenih elektrona potpomaže stvaranje radikalnih mjesta na *orto* i *para* položaju u odnosu na hidroksilnu grupu, a elektron donorske grupe na *orto* i *para* položaju prema hidroksilu (na položaju C-6) povećavaju gustoću elektrona aktivnog centra što olakšava homolitičko cijepanje -OH veze, povećava stabilnost fenoksilnih radikala i poboljšava šanse za reakciju s peroksilnim radikalom. Nadalje, radikal nastao od antioksidansa ne smije reagirati sa stabilnim molekulama kao kisik ili lipidi, što je vrlo bitna karakteristika. (Eitenmiller & Lee, 2004.).

#### **3.2.4. Tokoferoli i vitamin C**

Od velikog broja mogućih sinergija vitamina međusobno, ali i s drugim tvarima, najbitnija za spomenuti je sinergija tokoferola s askorbinskom kiselinom. Pretpostavlja se da je vitamin E primarni antioksidans u biomembranama koji rezultira stvaranjem njegovog radikala koji zatim reagira s askorbatom koji ga regenerira. Spomenuta regeneracija događa se donacijom vodikovog atoma, od strane askorbinske kiseline, tokoferolnom radikalumu te je za njeno odvijanje bitna lokacija tokoferolnog radikala koji mora biti u miceli u blizini vodene faze u kojoj je askorbinska kiselina pravilno raspoređena (slika 6.). Nastali askorbatni radikal može se enzimatski reducirati do vitamina C uz pomoć NADH ovisnom sistemu (slika 3.). Navedena sinergija jako je bitna za kontrolu autooksidacije prehrambenih proizvoda. (Eitenmiller & Lee, 2004.).



Slika 6: Mehanizam regeneracije vitamina E uz askorbinsku kiselinu (Preuzeto s [https://www.researchgate.net/figure/Reaction-of-vitamin-E-with-peroxyl-free-radicals-and-regeneration-of-vitamin-E-radical\\_fig10\\_8085488](https://www.researchgate.net/figure/Reaction-of-vitamin-E-with-peroxyl-free-radicals-and-regeneration-of-vitamin-E-radical_fig10_8085488))

### 3.2.5. Oblici vitamina E

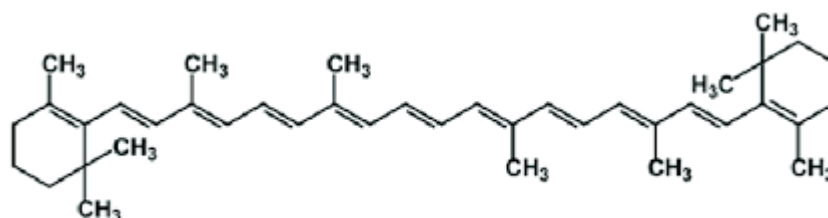
Vitamin E dostupan je na tržištu, kao ulje tj. koncentrat, granulirani prašci za upotrebu u obliku tableta, želatinozne kapsule, želatinozne mikrokapsule za kozmetičku upotrebu, prašci koji se mogu raspršiti u vodi. U vodi topljivi oblik vitamina E omogućuju stvaranje micela u vodi koje povećavaju iskoristivost kod ljudi te povećanje apsorpcije lijekova što je bitno za liječenje kronične koleostaze. (Eitenmiller & Lee, 2004.).

Kao ulje tj. koncentrat može se izolirati iz jestivih ulja i to je ustvari destilat koji se dobije procesom rafiniranja jestivih ulja gdje vakuum i visoka temperatura dovode do isparavanja molekula male molekularne mase iz ulja, a s njima i drugih takvih molekula kao što su biljni steroli te se koncentriraju u destilatu. Takav destilat se može dalje obrađivati te izdvajati  $\alpha$ -tokoferol koji je poželjan oblik za suplemente, a koncentracija samih tokoferola u ulju varira ovisno o vrsti ulja npr. ulje soje sadrži više  $\gamma$ -tokoferola dok suncokretovo ima više  $\alpha$ -tokoferola. Dobiveni koncentрати koriste se u prehrambenoj i farmaceutskoj industriji kao prirodni izvor antioksidansa i koji se prevodi u  $\alpha$ -tokoferol acetat koji je stabilniji zbog velike podložnosti tokoferola oksidaciji. Sličan postupak se provodi i s tokotrienolima, a kao najčešća sirovina za koncentriranje koristi se ulje soje. (Eitenmiller & Lee, 2004.).

### 3.3. Karotenoidi

Karotenoidi su još jedna skupina spojeva koja ima antioksidativno djelovanje, to su žuto-crveni izoprenoidni polieniski pigmenti koji su široko rasprostranjeni u prirodi. Dijele se na karotene koji su ugljikovodici dok ksantofili imaju kisik u svojoj strukturi. (Krinsky et al., 2019.).

Karoteni su građeni kao dugi centralni lanac s konjugiranim dvostrukim vezama te s dva prstena koji sadrže po jednu dvostruku vezu na svakom kraju koji su kod npr.  $\beta$ -karotena identični. Sustav prstenova može imati tri strukture:  $\alpha$ -,  $\beta$ - i  $\gamma$ -. O poziciji dvostruke veze ovisi da li će karotenoid biti prekursor vitamina A. Da bi to bio mora imati bar jedan krajnji  $\beta$ -prsten. Središnji lanac karotenoida je uobičajeno nepromijenjen dok je supstitucija prstenova česta i to najčešće dodatkom keto, epoksi ili hidroksilne skupine. Modificiranje prstenova unutar nekog karotenoida može biti različito te se tvore različiti nesimetrični proizvodi/karotenoidi. Do danas je poznato više od 600 karotenoida. (Krinsky et al., 2019.). Takva struktura je bitna za funkciju jer su elektroni iz konjugiranih dvostrukih veza delokalizirani i imaju niže osnovno energetsko stanje što uz ostalo omogućava apsorpciju vidljivog svjetla. Konjugirani polienski lanac odgovoran je za različitost boja, pa karotenoidi daju boju voću, povrću i cvijeću te tako pomažu privlačenje ptica i kukaca. Osim toga odgovoran je i za nestabilnost karotenoida za oksidaciju na zraku, osjetljivost na jake kiseline, toplinu i svjetlo. (Preedy, 2012.). Za razliku od biljnih karotenoida kod životinja se može modificirati njihova osnovna struktura, pa tako nastaju karotenoidi kao što je astaksantin u lososu.  $\beta$ -karoten (slika 7.), kao prekursor vitamina A, ali i neki drugi fotosintetski karotenoidi kao lutein i zeaksantin imaju razne uloge kao što je zaštita fotosintetskih molekula i stabilizacija membrane. Iako postoje i složenije strukturirani karotenoidi, oni važni za zdravlje i nutritivne vrijednosti su pretežno jednostavne strukture. (Preedy, 2012.).



Slika 7: Struktura  $\beta$ -karotena (Preuzeto s [https://www.researchgate.net/figure/Chemical-structure-of-beta-carotene\\_fig2\\_327981139](https://www.researchgate.net/figure/Chemical-structure-of-beta-carotene_fig2_327981139))

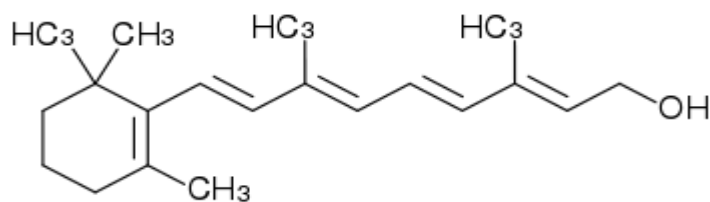
Biosinteza karotenoida provodi se iz izoprena tj. razgranatih molekula s 5 ugljikovih atoma na način da kao međuprodukt nastaje geranil-geranilfosfat koji ima 20 ugljikovih atoma te se iz njega dalje sintetiziraju karotenoidi. Najveći su od 40 ugljikovih atoma ili 8 izoprenskih jedinica. Sintetiziraju ih svi fotosintetski organizmi dok životinje i ljudi ne. (Krinsky et al., 2019.).

### 3.3.1. Vitamin A

Vitamin A (slika 8.), čini grupa spojeva uključujući retinol, retinal, retinoičnu kiselinu i retinil estere. (Preedy, 2012.). To je u mastima topljivi vitamin koji nastaje iz provitamina A,



a to su  $\beta$ -karoten u najvećoj mjeri, zatim  $\alpha$ -karoten,  $\beta$ -kriptoksantin,  $\beta$ -kantaksantin i  $\beta$ -ehinenon. (Krinsky et al., 2019.). Prehranom se može dobiti iz dva izvora, kao retinalni esteri iz hrane životinjskog podrijetla (npr. jaja i mliječni proizvodi) te kao prije spomenuti provitamin A iz biljne hrane. U obliku estera se dobro apsorbira kod ljudi, oko 70-90%, dok se biljnog podrijetla apsorbira dosta slabije. Vitamin A<sub>1</sub> ili retinol je strukturno diterpenoid i dobiva se oksidativnim cijepanjem, najčešće  $\beta$ -karotena, po središtu lanca zbog čega mu je polinezasićeni lanac upola kraći nego onaj središnji kod karotena te je na kraju lanca alkoholna skupina, a prsten na drugom kraju molekule ima  $\beta$ - strukturu. Kao izvor se najčešće koristi  $\beta$ -karoten jer ima  $\beta$ - strukturu na oba kraja, pa cijepanjem nastaju dvije molekule vitamina A<sub>1</sub> te se proces događa u crijevima gdje oksidativno cijepanje provodi enzim BCO1 (engl.  $\beta$ -Carotene 15–15'-Oxygenase). Najstabilniji je u *trans*- obliku, ali postoje i *cis*- oblici kao 9-*cis*-retinol ili 13-*cis*-retinol i za njegov prijenos je zadužen specifični protein RBP ( engl. retinol binding protein). Dalje od retinola može nastati retinal kada se terminalni alkohol pretvara u aldehid, a zatim i retinoična kiselina koja je najvažniji retinoid jer je važna za zdravlje kože te rast i remineralizaciju kostiju. (Preedy, 2012.).



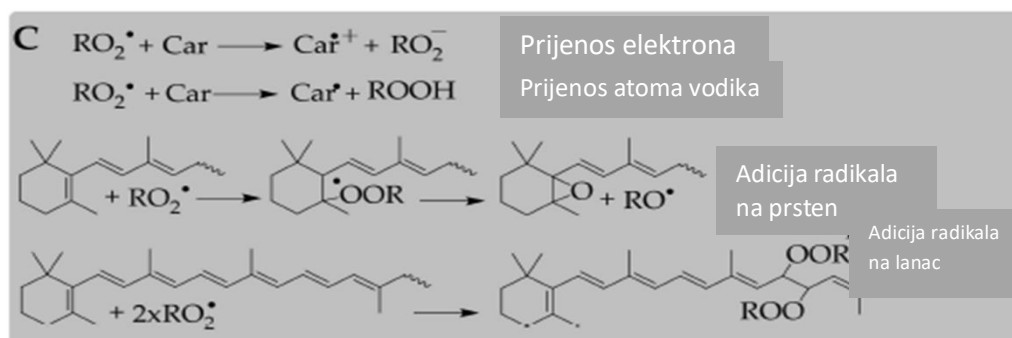
Slika 8: Struktura vitamina A<sub>1</sub> (Preuzeto s [https://www.newworldencyclopedia.org/entry/Vitamin\\_A](https://www.newworldencyclopedia.org/entry/Vitamin_A))

### 3.3.1.1. Djelovanje vitamina A

Vitamin A ima različita djelovanja, a jedno od najpoznatijih je da je važan za vid i to je zbog toga što je retinal sastavni dio rodopsina, proteina koji se nalazi u receptorima retine oka te potpomaže normalnu diferencijaciju i funkciju konjuktivnih membrana i rožnice. Retinol, koji se dobiva redukcijom retinala ili hidrolizom retinil estera, je važan za komunikaciju među stanicama i imunološki sustav. Dnevna doza potrebna kod muškaraca je 900  $\mu$ g, a za žene 700  $\mu$ g. (Preedy, 2012.).

### 3.3.1.2. Antioksidativno djelovanje

Vitamin A je, kao i vitamin E, antioksidans koji prekida lanac autooksidacije i na taj način neutralizira, (engl. scavenger, hvatač), slobodne radikale lipidnih oksida i peroksida uz što se pokazao dobar i za neutraliziranje singletnog kisika (engl. quenching). Postoje tri vrste reakcija kojima vitamin A djeluje, a to su prijenos elektrona, prijenos atoma vodika i adicija radikala (slika 9.).



Slika 9: Tri vrste reakcija kod vitamina A: prijenos elektrona, prijenos atoma vodika i adicija radikala. Kod prijenosa elektrona proizvodi se karotenoidni radikalni kation i elektron se prenosi s peroksilnog radikala na karotenoidni antioksidans. Kod reakcije prijenosa atoma vodika proizvodi se neutralni karotenoidni radikal i na peroksilni radikal dodaje vodik, a kod adicije radikala na prsten dobiva se neutralni radikalni spoj. (Preuzeto i prilagođeno iz A. Perez-Galvez et al., Carotenoids and Chlorophylls as Antioxidants, MDPI, 2020.)

Kod reakcije prijenosa elektrona nastaje karotenoidni radikalni kation te se elektron prenosi sa peroksilnog radikala ( $\text{ROO}\bullet$ ) na karotenoidni antioksidans (CAR) pri čemu  $\text{ROO}$  postaje negativan, a  $\text{CAR}\bullet$  pozitivno nabijen. Druga vrsta djelovanja je prijenos atoma vodika gdje se proizvodi neutralni karotenoidni radikal pri čemu se na  $\text{ROO}\bullet$  dodaje vodik i zadnja vrsta je adicija pri čemu nastaje neutralni radikalni spoj. Koja od te tri reakcije će se dogoditi, ovisi o puno faktora kao što su struktura samog karotenoida o kojoj ovisi lokacija i orijentacija u membrani te priroda slobodnog radikala. (Krinsky et al., 2019.).

Iako se vitamin A smatra važnim antioksidansom kao i njegov prekursor,  $\beta$ -karoten, istraživanja pokazuju da njihova suplementacija u prevenciji bolesti kod zdravih osoba, osobito kod većih doza, uzrokuje toksičnost, pa čak i povećava rizik stanja kao što su prijelom kuka ili urođeni defekti zbog čega ga nikako ne bi trebale uzimati trudnice. Također je zabilježeno da suplementacija 20-30 mg/danu  $\beta$ -karotena povećava rizik od raka pluća i želuca. Situacija u kojoj je suplementacija od pomoći je kod deficijencije djece mlađe od 5 godina, gdje vitamin A smanjuje smrtnost, sprječava bolesti i sljepilo kod djece. (Preedy, 2012.).

### **3.3.1.3. Prooksidativno djelovanje $\beta$ -karotena**

$\beta$ -karoten osim antioksidativnog djelovanja može djelovati kao prooksidans *in vivo* gdje je njegova količina dosta manja nego pri *in vitro* istraživanjima. Dali će djelovati kao antioksidans ili prooksidans ovisi o njihovim svojstvima i redoks potencijalu biološkog okruženja u kojem se nalaze. Neka njihova svojstva koja utječu na djelovanje su struktura, prisutna koncentracija i lokacija unutar membrane, a faktori iz okoline su tlak kisika, redoks status stanice te interakcija s drugim redoks tvarima. (Krinsky et al., 2019.).

Prooksidativna aktivnost karotenoida može se otkriti uz pomoć markera za oksidativni stres. Neki od njih su povećana sinteza slobodnih radikala, promjene antioksidativnog statusa stanice, oksidativna oštećenja DNA, lipida ili proteina i slično. Smatra se da  $\beta$ -karoten potiče oksidaciju ulja u hrani čime ih čini neupotrebljivima. S druge strane, nađeni su i neki benefiti prooksidativnog djelovanja karotenoida za zdravlje, kao npr. povećavanje oksidativnog stresa u tumorskim stanicama kojim se potiče antitumorska aktivnost gdje čak mogu poremetiti ciklus stvaranja takvih stanica i poticati apoptozu postojećih. Prema tome možemo reći da antioksidativno djelovanje karotenoida i nije uvijek uspješno, ali ni prooksidativno djelovanje nije u svakome pogledu loše. Također, ovakvo djelovanje  $\beta$ -karotena još uvijek nije skroz istraženo niti potvrđeno da bi se moglo govoriti o takvom njegovom utjecaju na organizam. (Krinsky et al., 2019.).

### **3.3.1.4. Deficijencija**

Kada govorimo o nedostatku (deficijenciji) vitamina A, najčešće se s njome povezuje s noćnim sljepilom koje se više pojavljuje u slabo razvijenim zemljama iz razloga slabe prehrane, gdje najčešće oboljevaju djeca mlađa od 5 godina. Osim toga, deficijencija može biti povezana i sa slabom apsorpcijom masti u probavnom sustavu. Osim noćnog sljepila dolazi i do oslabljene imunološke funkcije koja onda rezultira gastrointestinalnim i respiratornim infekcijama, a liječi se suplementacijom vitamina A. (Preedy, 2012.).

## 4. ZAKLJUČAK

Znamo da su slobodni radikali dio našeg normalnog metabolizma, sastavni dio našeg funkcioniranja, ali mogu biti uzrokovani raznim vanjskim faktorima kao sunčeva svjetlost ili zagađenje zraka koji povećavaju razinu oksidativnog stresa. Da bi spriječili njihov negativan utjecaj na zdravlje te što više smanjili preuranjeno starenje koje je njima uzrokovano uz već postojeće antioksidativne sustave i molekule u organizmu, koristimo i razne prirodne antioksidanse koje naše tijelo ne može proizvoditi. Njih unosimo zdravom i uravnoteženom prehranom kojom možemo zadovoljiti potrebne količine svih antioksidansa, ali također postoje gornje granice iznad kojih ti isti korisni vitamini postaju toksični. Upravo to je problem današnjice gdje ljudi u neznanju svakodnevno koriste razne vitamine i minerale u obliku suplemenata koji im u dosta slučajeva nisu potrebni te im čak mogu štetiti zdravlju. To je potvrđeno i istraživanjima koja su pokazala da unošenjem suplemenata npr.  $\beta$ -karotena i vitamina E nanosimo tijelu više štete nego koristi jer za njih ne postoji konkretan dokaz da smanjuju mogućnost pojave bolesti, a pri tome uklanjaju sve ROS što nije dobro jer je dio radikala ipak bitan organizmu radi psihološke funkcije, komunikacije među stanicama i nekih metaboličkih funkcija. Puno bolje rješenje je održavanje zdravih navika, raznovrsne prehrane i tjelovježbe što će pomoći u održavanju zdravlja i čime možemo zadovoljiti sve potrebe organizma, pa tako i toliko važne vitamine s antioksidativnim djelovanjem.

## 5. LITERATURA

*Poliklinika Bonifarm*. Oksidativni stres. <https://bonifarm.hr/laboratorij/strucnici-clanci/oksidativni-stres/> (pristupljeno 13.09.2023).

Anon., *Wikipedia*. *Antioxidant*. <https://bs.wikipedia.org/wiki/Antioksidant> (pristupljeno 13.09.2023).

Bender, D. A.. *ScienceDirect*. *ASCORBIC ACID | Physiology, Dietary Sources and Requirements*. <https://www.sciencedirect.com/topics/nursing-and-health-professions/dehydroascorbic-acid-reductase> (pristupljeno 13.09.2023).

Blažević, J. et. al., (2020.). Electrochemical detection of vitamin C in real samples. *Food in health and disease*, str. 1.

Brody, T.. *ScienceDirect*. *Vitamins*. <https://www.sciencedirect.com/topics/nursing-and-health-professions/dehydroascorbic-acid-reductase> (pristupljeno 13.09.2023.).

Carr, A. C. & Lykkesfeldt, J., (2018.). *Vitamin C in health and disease*. New Zeland: MDPI.

DasGupta, A. & Klein, K., (2014.). *Antioxidants in food, vitamins and supplements*. 1. ur. s.l.:Elsevier.

Eitenmiller, R. & Lee, J., (2004.). *Vitamin E: Food chemistry, composition and analysis*. 1. ur. Boca Raton: CRC Press.

Kazmierczak-Baranska, J. et. al.. *National Library of Medicine*. *Two Faces of Vitamin C—Antioxidative and Pro-Oxidative Agent*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7285147/> (pristupljeno 13.09.2023.).

Krinsky, N. et. al., (2019.). *Carotenoids in health and disease*. 1. ur. New York: CRC Press.

Kumar, M. & Singh, M. K.. *ScienceDirect*. *Vitamin C*. <https://www.sciencedirect.com/topics/agricultural-and-biological-sciences/pro-oxidant> (pristupljeno 13.09.2023.).

Preedy, V. R., (2012.). *Vitamin A and carotenoids: chemistry, analysis, function and effects*. 1. ur. London: Royal society of chemistry.

Seib, P. A. & Tolbert, B. M., (1980.). *Ascorbic acid: chemistry, metabolism and uses*. Las Vegas: American chemical society.

Sharifi-Rad, J. et. al.. *BMC*. Phenolic compounds as Nrf2 inhibitors: potential applications in cancer therapy. <https://biosignaling.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12964-023-01109-0> (pristupljeno 13.09.2023.).