



DOI:10.22144/ctujos.2024.373

KHẢO SÁT HOẠT TÍNH KHÁNG OXI HÓA CỦA TROLOX, CYSTEAMINE VÀ PHỨC HỢP TROLOX-CYSTEAMINE BẰNG PHƯƠNG PHÁP TÍNH TOÁN HÓA LƯỢNG TỬ

Nguyễn Thị Như Ý^{1,2}, Đỗ Thị Tuyết Nhung², Lê Thanh Phước¹ và Phạm Vũ Nhật^{1*}¹Khoa Khoa học Tự nhiên, Trường Đại học Cần Thơ²Trường Đại học Kỹ thuật - Công nghệ Cần Thơ*Tác giả liên hệ (Corresponding author): nhat@ctu.edu.vn

Thông tin chung (Article Information)

Nhận bài (Received): 08/06/2024

Sửa bài (Revised): 02/07/2024

Duyệt đăng (Accepted): 05/08/2024

Title: Investigation of antioxidant potential of trolox, cysteamine and trolox-cysteamine complex using quantum chemical computation method

Author(s): Nguyen Thi Nhu Ý^{1,2}, Do Thi Tuyet Nhung², Le Thanh Phuoc¹ and Pham Vu Nhat^{1*}

Affiliation(s): ¹Can Tho University;

²Can Tho University of Technology

TÓM TẮT

Stress oxy hóa phá hủy các phân tử sinh học như protein, lipid và DNA, đồng thời có liên quan đến sự phát triển của các bệnh như ung thư, bệnh tim mạch, rối loạn thần kinh, tiểu đường....Thiết kế các hợp chất kháng oxy hóa mới có tác dụng phòng ngừa và điều trị stress oxy hóa với tính sinh khả dụng tốt thu hút được sự quan tâm đặc biệt trong vài thập kỷ qua. Trong nghiên cứu này, hoạt tính kháng oxy hóa của trolox, cysteamine và phức hợp trolox-cysteamine được khảo sát bằng phương pháp lý thuyết phiếm hàm mật độ DFT, kết hợp phiếm hàm B3LYP, bộ cơ sở aug-CC-pVTZ để tối ưu hóa cấu trúc và tính toán các giá trị năng lượng. Đồng thời, ảnh hưởng của dung môi đến hoạt tính kháng oxy hóa được khảo sát sử dụng mô hình IEF-PCM. Kết quả khảo sát cho thấy cả ba hợp chất đều thể hiện hoạt tính kháng oxy hóa trong nước và pentyl ethanoate. Đáng lưu ý, phức hợp trolox-cysteamine với cấu trúc dẫn xuất amide bền và hoạt tính kháng oxy hóa tốt nhất trong môi trường nước và pentyl ethanoate.

Từ khóa: Cysteamine, kháng oxy hóa, tính toán hóa lượng tử, trolox, trolox-cysteamine

ABSTRACT

Oxidative stress damages biological molecules such as proteins, lipids and DNA, and is associated with the development of diseases such as cancer, cardiovascular disease, neurological disorders, diabetes,... Designing new antioxidants that prevent and treat oxidative stress with good bioavailability has attracted special attention for several decades. This study investigated the antioxidant activity of trolox, cysteamine and trolox-cysteamine complex using DFT density functional theory method, combining B3LYP functional, aug-CC-pVTZ basis set to optimize structures and calculate energy values. Besides, solvent effects on antioxidant activity were investigated using the IEF-PCM model. Calculated results showed that all three compounds showed antioxidant activity in water and pentyl ethanoate. Notably, the stable trolox-cysteamine complex with amide derivative structure showed the highest antioxidant capacity in water and pentyl ethanoate media.

Keywords: Cysteamine, antioxidant, quantum chemical calculation, trolox, trolox-cysteamine

1. GIỚI THIỆU

Trong những năm gần đây, các hợp chất kháng oxy hóa tự nhiên và tổng hợp ngày càng được quan tâm nghiên cứu do các ứng dụng rộng rãi của chúng trong nhiều lĩnh vực khác nhau như công nghệ thực phẩm, công nghệ sinh học, mỹ phẩm, y học,... nhờ vào các đặc tính phòng ngừa và điều trị có hiệu quả lên cả gốc tự do nội sinh và ngoại sinh trong cơ thể sống.

Gốc tự do là những nguyên tử hay nhóm nguyên tử có một hoặc nhiều electron chưa ghép đôi. Chúng thường kém ổn định, có xu hướng kết hợp với các nguyên tử hay phân tử khác để tạo thành liên kết, hoặc tạo ra hàng loạt gốc tự do mới (Lobo et al., 2010). Tình trạng mất cân bằng giữa sự tạo thành các gốc tự do với hệ thống kháng oxy hóa được gọi là stress oxy hóa. Nếu stress oxy hóa xảy ra ở mức độ nhẹ, các phân tử sinh học bị tổn thương có thể tự điều chỉnh hoặc thay thế. Tuy nhiên, stress oxy hóa xảy ra ở mức độ nặng có thể gây ra các tổn thương hoặc gây chết tế bào. Điều này dẫn đến nhiều bệnh mãn tính như xơ vữa động mạch, tiểu đường, ung thư, lão hóa.

Chất kháng oxy hóa là những hợp chất có khả năng ngăn ngừa, ức chế hoặc làm chậm quá trình tự oxy hóa của phân tử khác, phá vỡ chuỗi phản ứng dây chuyền bằng cách loại bỏ các gốc tự do và làm kết thúc chuỗi phản ứng oxy hóa (Lobo et al., 2010; Li et al., 2015). Các chất kháng oxy hóa tự nhiên tồn tại trong thực vật như các loại rau, củ, ngũ cốc, trái cây - có rất nhiều lợi ích đối với sức khỏe con người (Pandey et al., 2009). Trong số đó, vitamin E là chất kháng oxy hóa ưa dầu quan trọng, thường hoạt động theo hai cơ chế khác nhau: trực tiếp loại bỏ các gốc tự do oxy hoạt động (ROS), các gốc tự do nitơ hoạt động (RNS) và điều chỉnh các enzyme kháng oxy hóa. Tuy nhiên, hiệu quả ứng dụng của vitamin E còn hạn chế do bản chất kỵ nước. Trolox là một dẫn xuất tan tốt trong nước của vitamin E, có hoạt tính kháng oxy hóa cao và cải thiện hiệu quả hấp thu. Ngoài ra, Trolox được sử dụng làm chất chuẩn để xác định hàm lượng phenol và đánh giá hoạt tính kháng oxy hóa của chất khác (Boulebd et al., 2020).

Cysteamine, một amino thiol được chuyển hóa nội sinh trong cơ thể sống từ coenzyme A, được sử dụng với liều lượng cho phép nhất định trong lĩnh vực mỹ phẩm và dược phẩm, để điều trị các bệnh da liễu, u nang, viêm phổi, viêm thấp khớp, viêm bàng quang, ngộ độc kim loại,... (Besouw et al., 2013). Đáng lưu ý, cysteamine được đặc biệt quan tâm nhờ vào tính kháng oxy hóa, tính tương thích sinh học,

khả năng kết hợp với các phối tử khác tạo phức hợp có hoạt tính chữa bệnh tốt hơn phối tử tự do và có khả năng điều trị nhắm mục tiêu hiệu quả. Điển hình, cysteamine kết hợp với các kim loại chuyển tiếp như Zinc(II) và oxo-vanadium(IV) được chứng minh hiệu quả trong điều trị đái tháo đường, phức hợp cysteamine-oxo-rhenium(V) được sử dụng làm tác nhân chẩn đoán phóng xạ,... Bên cạnh đó, các phối tử dựa trên cysteamine với kim loại làm tăng hoạt tính chữa bệnh của phức hợp so với các ion kim loại hoặc phối tử tự do nhờ tính tương thích sinh học. Điều này được giải thích do các hoạt động trao đổi chất carbohydrate và lipid thường liên quan đến các phức hợp kim loại sinh hóa (Yasarawan et al, 2018).

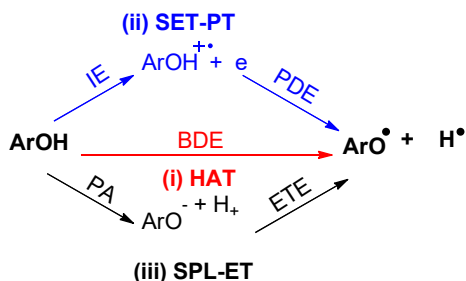
Nie et al. (2007) đã tổng hợp thành công phức hợp trolox-cysteamine-nano vàng và xác định hoạt tính kháng oxy hóa của phức hợp tăng gấp tám lần so với trolox theo phương pháp thử nghiệm di-phenyl-picrylhydrazyl (DPPH). Tuy nhiên, việc cải thiện tính năng của phức hợp chưa được giải thích rõ ràng. Bất kể chức năng của phức hợp là gì, hiệu quả y học của nó không chỉ phụ thuộc vào các ion kim loại mà còn phụ thuộc vào phối tử, liên kết giữa các phối tử, sự tương quan giữa cấu trúc và hoạt tính, và tính bền của phức hợp. Trong thực tế, không phải mọi phức hợp y học đều có thể dễ dàng tổng hợp, tinh chế và đánh giá hoạt tính sinh học.

Trong bối cảnh đó, phương pháp tính toán dựa trên lý thuyết hàm mật độ (DFT) là một kỹ thuật tính toán ngày càng được nghiên cứu rộng rãi nhằm cung cấp nhiều thông tin có giá trị, định hướng cho các thí nghiệm và nghiên cứu lâm sàng, cho phép định lượng sự ảnh hưởng của cấu trúc lên tính chất của các hợp chất cần nghiên cứu (Mahmoudi et al., 2021). DFT được đánh giá là phương pháp hiệu quả, tiết kiệm thời gian và chi phí để nghiên cứu hợp chất kháng oxy hóa với độ tin cậy cao (Shaker et al., 2024).

Nhằm thiết kế các chất kháng oxy hóa hiệu quả, góp phần bổ sung nguồn tài liệu hữu ích cho tổng hợp thực nghiệm, và làm cơ sở cho các nghiên cứu tiếp theo, nghiên cứu này khảo sát hoạt tính kháng oxy hóa của trolox, cysteamine và phức hợp trolox-cysteamine. Bên cạnh đó, ảnh hưởng của dung môi đến hoạt tính kháng oxy hóa cũng được khảo sát nhằm đề xuất môi trường ứng dụng phù hợp để phát huy tối đa tính sinh khả dụng của hợp chất. Các phương pháp tính toán hóa học lượng tử được sử dụng thay vì các phương pháp thực nghiệm truyền thống.

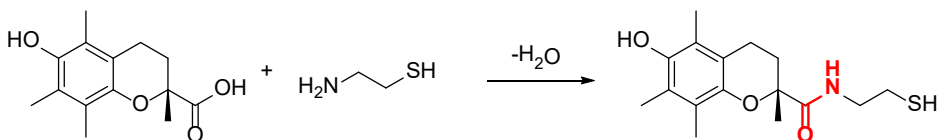
2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Tính toán lý thuyết hàm mật độ (DFT) được thực hiện bằng phần mềm Gaussian 09 (Frisch et al., 2009). Phiếm hàm B3LYP và bộ cơ sở aug-CC-pVTZ được sử dụng để tối ưu hóa hình học cũng như tính toán các giá trị nhiệt động. Ảnh hưởng của dung môi đặc trưng cho môi trường sinh lý giả định gồm nước và pentyl ethanoate được khảo sát cùng mức lý thuyết bằng phương pháp IEF-PCM. Tất cả các trạng thái cơ bản được xác nhận bằng phân tích tần số dao động (không có tần số ảo). Các thông số nhiệt động của chất kháng oxy hóa (BDE, IP, PDE, PA và ETE) được tính toán như công thức trong nghiên cứu của Urbaniak et al. (2013).



Hình 1. Sơ đồ các cơ chế kháng oxy hóa

Theo Nhật (2019) chất kháng oxy hóa loại bỏ các gốc tự do thông qua ba cơ chế chính là chuyển nguyên tử hydro (HAT), chuyển proton - chuyển



Hình 2. Phản ứng tạo dẫn xuất amide của trolox và cysteamine

3.2. Phân bố và năng lượng orbital biên

Năng lượng của orbital phân tử bị chiếm cao nhất (HOMO) và orbital phân tử không bị chiếm thấp nhất (LUMO) là một trong các thông số quan trọng để đánh giá hoạt tính kháng oxy hóa của một hợp chất. Hình dạng của HOMO xác định vị trí tấn công của gốc tự do. Trong khi đó, mức năng lượng HOMO liên quan đến khả năng cho electron của hợp chất. Các phân tử có mức năng lượng HOMO cao hơn có khuynh hướng cho electron tốt hơn (Boulebd, H., 2020). Hình dạng và năng lượng của các orbital biên trong pha khí của trolox, cysteamine và trolox-cysteamine được trình bày trong Hình 4.

Kết quả tính toán từ Hình 4 cho thấy, HOMO của trolox được định vị trên toàn bộ phân tử đặc biệt là vòng phenol, ngoại trừ nhóm carboxylic. Tương tự, HOMO của cysteamine định vị trên toàn bộ phân tử

electron (SETPT) và chuyển electron - chuyển proton (SPLET). Các cơ chế này được đặc trưng bởi các giá trị nhiệt động như BDE (enthalpy phân ly liên kết), IP (thế ion hóa), PDE (enthalpy phân ly proton), PA (ái lực proton) và ETE (enthalpy chuyển điện tử). HAT đặc trưng bởi giá trị BDE, SPLET đặc trưng bởi các giá trị IP và PDE và SETPT đặc trưng bởi các giá trị PA và ETE. Giá trị nhiệt động càng thấp thì hoạt tính kháng oxy hóa càng cao.

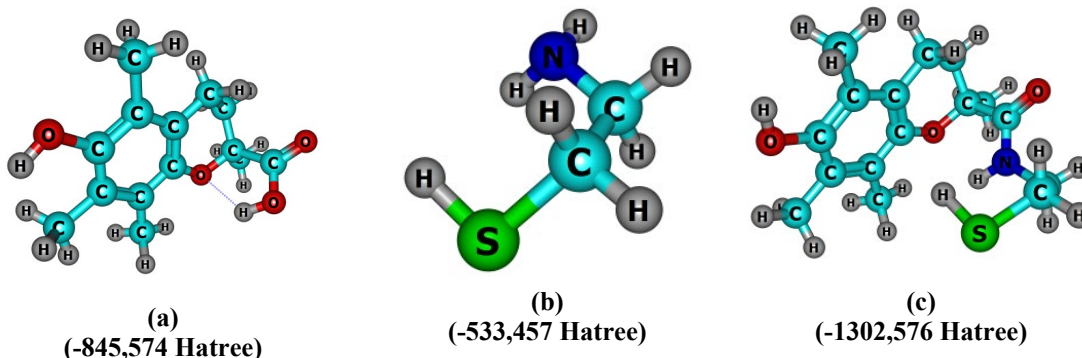
3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Hình học tối ưu và năng lượng

Tối ưu hóa hình học để chọn cấu trúc hình học tối ưu là cơ sở cần thiết để thực hiện mọi tính toán và khảo sát. Cấu dạng hình học bền được chọn lọc trong số nhiều cấu dạng đề xuất tính toán cho mỗi phân tử với giá trị năng lượng cực tiểu và không có tần số âm. Theo đó, cấu trúc liên kết giữa trolox và cysteamine như Hình 2. Điều này phù hợp với tính ưu tiên của phản ứng acid-base là sản phẩm tạo thành dẫn xuất amide với liên kết peptide CO-NH.

Cấu dạng hình học bền của trolox, cysteamine và phức hợp trolox-cysteamine tại mức lý thuyết B3LYP/ aug-CC-pVTZ được trình bày như Hình 2. Theo kết quả tính toán, năng lượng tương đối của các cấu trúc này có giá trị thấp nhất so với các cấu trúc được đề xuất tính toán và các tần số dao động đều dương.

và tập trung nhiều ở nhóm -SH. Trong khi đó, HOMO của trolox-cysteamine tập trung toàn bộ trên phối tử trolox, điều này cho thấy, về bản chất cysteamine là phối tử tiềm năng để liên kết với phối tử kim loại mà không ảnh hưởng đến khả năng kháng oxy hóa của nhóm phối tử ban đầu. LUMO có sự phân bố tương tự HOMO đối với tất cả các hợp chất được nghiên cứu. Mức năng lượng HOMO cao hơn và mức năng lượng LUMO thấp hơn biểu thị hoạt tính kháng oxy được tăng cường. So sánh năng lượng orbital HOMO của các hợp chất cho thấy khả năng cho electron của trolox-cysteamine là tốt nhất, tiếp đến là trolox và sau cùng là cysteamine với mức chênh lệch đáng kể. Do đó, về bản chất cấu trúc trolox-cysteamine và trolox có khả năng kháng oxy hóa mạnh. Trong khi đó, cysteamine cho thấy khả năng cho electron là kém nhất, đồng nghĩa hoạt tính kháng oxy hóa thấp hơn.



Hình 3. Cấu trúc tối ưu của trolox (a), cysteamine (b) và trolox-cysteamine (c) trong pha khí tại mức lý thuyết B3LYP/ aug-CC-pVTZ

3.3. Hoạt tính hóa học

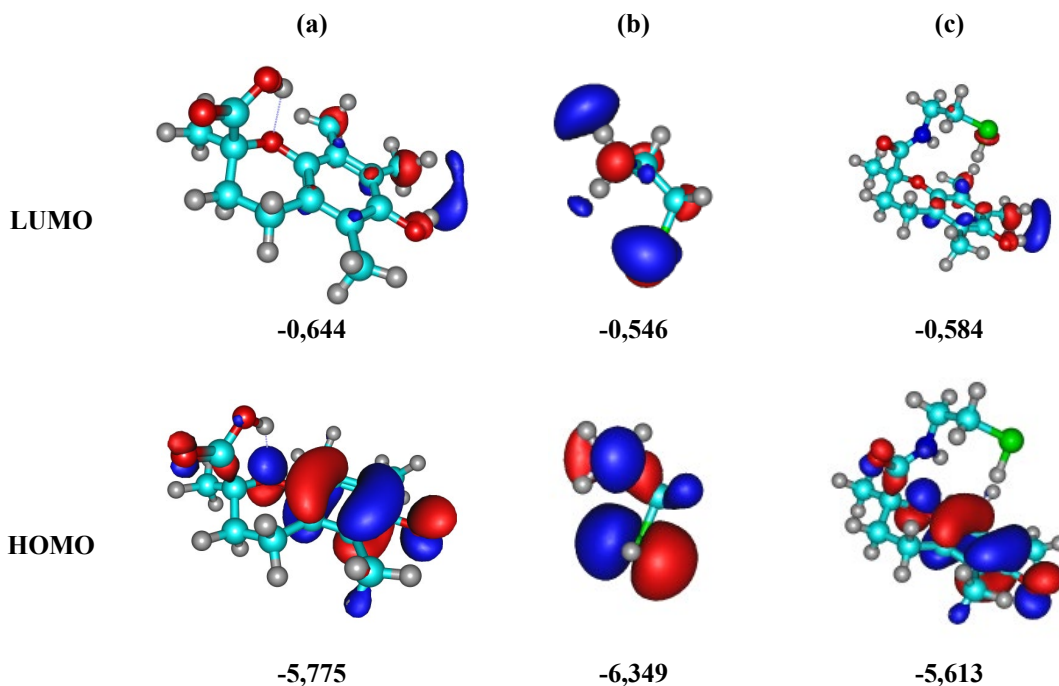
Shaker et al. (2024) đã chỉ ra mối liên hệ giữa hoạt tính kháng oxi hóa và hoạt tính hóa học của hợp chất như khoảng cách năng lượng giữa mức năng lượng HOMO và LUMO (Eg), độ mềm (S), moment lưỡng cực (μ), tính thân điện tử (ω), HOMO và LUMO của trolox, cysteamine và trolox-cysteamine được trình bày như Hình 4. Kết quả cho thấy, khoảng cách Eg hẹp theo thứ tự trolox-cysteamine (5,029) < trolox (5,131) << cysteamine (5,803). Điều này có thể giải thích khoảng cách năng lượng hẹp hơn có nghĩa là hợp chất có nhiều khả năng trải qua các phản ứng chuyển điện tử, tính chất này rất quan trọng đối với hoạt tính kháng oxi hóa. Bảng 1 trình bày kết quả chỉ số lượng tử (eV) của trolox, cysteamine và trolox-cysteamine. Tương tự, giá trị moment lưỡng cực cho thấy hoạt tính kháng oxi hóa của các hợp chất theo thứ tự thống nhất. Moment lưỡng cực là thước đo sự phân bố điện tích trong phân tử, tỷ lệ thuận với hoạt tính kháng oxi hóa. Điều này có thể giải thích các hợp chất có moment lưỡng cực cao hơn có xu hướng tương tác mạnh hơn với các gốc tự do, dẫn đến hoạt động kháng oxi hóa tốt hơn. Giá trị độ mềm một lần nữa cho thấy hoạt tính kháng oxi hóa của ba hợp chất theo thứ tự trolox-cysteamine > trolox >> cysteamine. Thật vậy, độ mềm đặc trưng cho mức độ dễ dàng chuyển electron, do vậy các hợp chất có giá trị độ mềm cao hơn có xu hướng thể hiện hoạt tính kháng oxi hóa tốt hơn, vì chúng có nhiều khả năng cho electron và hoạt động như chất khử hơn.

3.4. Hoạt tính kháng oxi hóa

Kết quả đánh giá hoạt tính kháng oxi hóa của trolox, cysteamine và trolox-cysteamine dựa vào các tham số nhiệt động được trình bày trên Hình 5. Theo đó, cả ba hợp chất đều có khuynh hướng bắt gốc tự do dễ dàng theo cơ chế HAT. Cụ thể, giá trị BDE của trolox và trolox-cysteamine thấp và chênh lệch chỉ khoảng 2 kcal/mol. Điều này chỉ ra rằng trolox và trolox-cysteamine có hoạt tính bắt gốc tự do rất tốt và hoạt tính của trolox-cysteamine tốt hơn trolox mặc dù không chênh lệch nhiều. Trong khi đó, cả 2 cơ chế SETPT và SPLET xảy ra kém thuận lợi hơn do mức năng lượng cao. Điều này có thể khẳng định đây là các hợp chất kháng oxi mạnh, quá trình bắt gốc tự do xảy ra theo một bước, ưu tiên theo cơ chế HAT.

Bảng 1. Chỉ số lượng tử (eV) của trolox, cysteamine và trolox-cysteamine trong pha khí tại mức lý thuyết B3LYP/ aug-CC-pVTZ

Chỉ số lượng tử (eV)	Trolox	Cysteamine	Trolox-cysteamine
HOMO	-5,775	-6,349	-5,613
LUMO	-0,644	-0,546	-0,584
Eg	5,131	5,803	5,029
μ	-3,209	-3,447	-3,098
η	2,565	2,901	2,514
S	0,389	0,344	0,397
ω	2,008	2,048	1,908



Hình 4. HOMO-LUMO của trolox (a), cysteamine (b) và trolox-cysteamine (c) trong pha khí tại mức lý thuyết B3LYP/aug-CC-pVTZ

3.5. Ảnh hưởng của dung môi

Bên cạnh việc phân tích mối quan hệ giữa cấu trúc-hoạt tính kháng oxi hóa giúp thiết kế các hợp chất mới có hoạt tính kháng oxi hóa được cải thiện hơn, dung môi là một yếu tố quan trọng cần được xem xét. Thật vậy, dung môi ảnh hưởng trực tiếp hiệu quả kháng oxi hóa của hợp chất do liên quan đến độ phân cực, khả năng hòa tan, dạng tồn tại của hoạt chất theo môi trường pH, sự hình thành liên kết và các tương tác ưa nước, kỵ nước, ... của hoạt chất và dung môi. Vì vậy, hiểu được tác dụng của dung môi là rất quan trọng để phát triển các hợp chất kháng oxi hóa hiệu quả.

Ảnh hưởng của dung môi đến cấu trúc hình học của trolox được trình bày như Hình 6. Kết quả cho thấy cấu dạng hình học bền của phân tử không bị ảnh hưởng đáng kể bởi dung môi. Điện hình trong phân tích cấu trúc phân tử của trolox, độ dài liên kết hydrogen nội phân tử có thay đổi nhưng không đáng kể, không ảnh hưởng đến khả năng cắt đứt liên kết của phân tử.

Kết quả khảo sát ảnh hưởng của dung môi đến đặc tính của hợp chất thông qua các chỉ số lượng tử được trình bày như Bảng 2. Theo đó, hoạt tính kháng oxi hóa của trolox mạnh hơn trong môi trường nước.

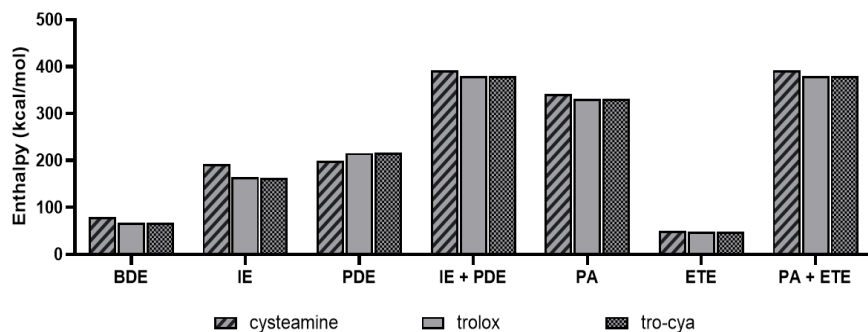
Ngược lại hoạt tính của cysteamine được ưu đãi hơn trong môi trường pentyl ethanoate. Đáng lưu ý, hoạt tính của trolox-cysteamine đều thể hiện thuận lợi trong cả môi trường phân cực và kém phân cực.

Phân tích ảnh hưởng của môi trường sinh lý giả định gồm nước (dạng uống, tiêm vào máu) và pentyl ethanoate (thoa, tiêm dưới da) đến hoạt tính kháng oxi hóa của trolox và trolox-cysteamine được thể hiện như Hình 7.

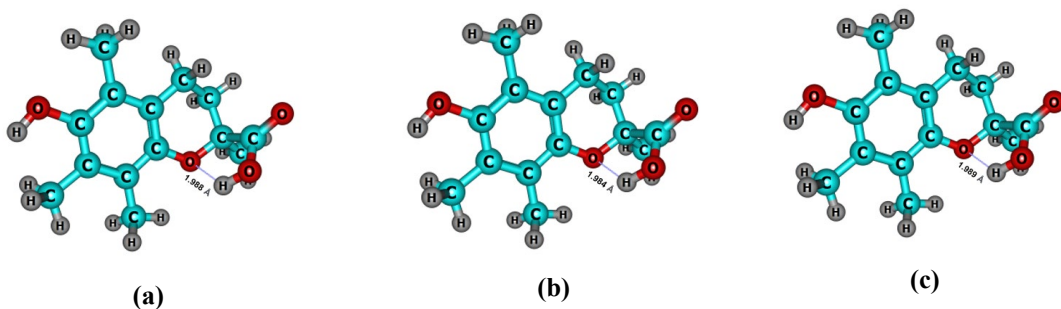
Kết quả nghiên cứu cho thấy trolox-cysteamine thể hiện hoạt tính kháng oxi hóa tốt hơn trolox mặc dù các thông số nhiệt động không chênh lệch nhiều (1-3 kcal/mol) trong cả pha khí, nước và pentyl ethanoate. Bên cạnh đó, hoạt tính kháng oxi hóa của trolox trong môi trường nước tốt hơn trong môi trường lipid, và thấp nhất trong pha khí. Trong khi đó, hoạt tính kháng oxi hóa của trolox - cysteamine thể hiện đều tốt trong cả môi trường nước và lipid, tương ứng với các giá trị nhiệt động giảm. Trong trường hợp này dung môi có ảnh hưởng mạnh mẽ. Điều này có thể giải thích trolox có khả năng hình thành liên kết hydrogen, giúp ổn định dạng gốc của chất kháng oxi hóa. Bên cạnh đó, tác dụng của pentyl ethanoate có thể được giải thích do tương tác kỵ nước giữa chất kháng oxi hóa và các phân tử dung môi.

Bảng 2. Ảnh hưởng của dung môi đến hoạt tính hóa học của trolox, cysteamine và trolox-cysteamine trong nước (W) và pentyl ethanoate (P E) tại mức lý thuyết B3LYP/aug-CC-pVTZ

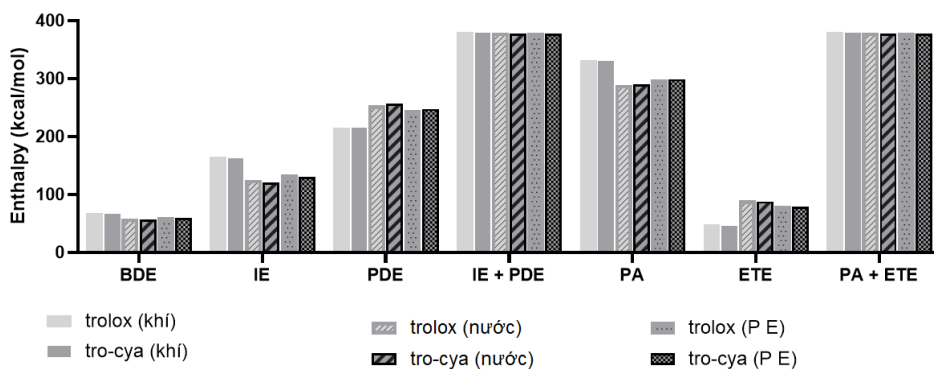
Chỉ số lượng tử (eV)	Trolox		Cysteamine		Trolox-cysteamine	
	Nước	P E	Nước	P E	Nước	P E
HOMO	-5,747	-5,739	-6,640	-6,541	-5,622	-5,607
LUMO	-0,573	-0,521	-0,347	-0,380	-0,507	-0,512
Eg	5,175	5,218	6,293	6,161	5,115	5,096
μ	-3,160	-3130	-3,493	-3,460	-3,065	-3,060
η	2,587	2,609	3,146	3,080	2,557	2,548
S	0,386	0,383	0,317	0,324	0,390	0,392
ω	1,930	1,878	1,939	1,943	1,836	1,837



Hình 5. Thông số nhiệt động tương ứng với các cơ chế kháng oxy hóa của trolox, cysteamine và trolox-cysteamine (tro-cya) trong pha khí tại mức lý thuyết B3LYP/aug-CC-pVTZ



Hình 6. Ảnh hưởng của dung môi đến cấu trúc hình học của Trolox: (a) Pha khí, (b) Nước và (c) P E



Hình 7. Ảnh hưởng của dung môi đến kháng oxy hóa của trolox và trolox-cysteamine (tro-cya) trong các hệ dung môi tại mức lý thuyết B3LYP/aug-CC-pvtz

4. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã tính toán và phân tích tính chất cấp độ phân tử đối với trolox, cysteamine và trolox-cysteamine, làm rõ ảnh hưởng của cấu trúc và dung môi đến hoạt tính kháng oxi hóa của hợp chất. Bên cạnh đó, phối tử cysteamine tương tác tốt với trolox, phức hợp trolox-cysteamine thể hiện tính sinh khả dụng tốt trong cả môi trường nước và lipid. Ngoài

ra, phối tử cysteamine cho thấy tiềm năng tương tác tốt với trolox và kim loại, tạo cơ sở cho việc thiết kế phức hợp trolox-cysteamine-kim loại trong các nghiên cứu tiếp theo nhằm cải thiện hoạt tính kháng oxi hóa và tính sinh khả dụng của phức hợp.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được tài trợ bởi Bộ Giáo dục và Đào tạo (MOET), Mã số đề tài: B2024-TCT-06.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Besouw, M., Masereeuw, R., Van Den Heuvel, L., & Levtschenko, E. (2013). Cysteamine: an old drug with new potential. *Drug Discovery Today*, 18(15-16), 785-792. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2013.02.003>
- Boulebd, H. (2020). Comparative study of the radical scavenging behavior of ascorbic acid, BHT, BHA and Trolox: Experimental and theoretical study. *Journal of Molecular Structure*, 1201, 127210. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.127210>
- Frisch, A. (2009). Gaussian 09w reference. Wallingford, Usa, 25p, 470.
- Li, B., & Pratt, D. A. (2015). Methods for determining the efficacy of radical-trapping antioxidants. *Free Radical Biology and Medicine*, 82, 187-202. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.01.020>
- Mahmoudi, S., Dehkordi, M. M., & Asgarshamsi, M. H. (2021). Density Functional Theory Studies Of The Antioxidants—A Review. *Journal Of Molecular Modeling*, 27(9), 271. <http://dx.doi.org/10.1007/s00894-021-04891-1>
- Nie, Z., Liu, K. J., Zhong, C. J., Wang, L. F., Yang, Y., Tian, Q., & Liu, Y. (2007). Enhanced Radical Scavenging Activity By Antioxidant-Functionalized Gold Nanoparticles: A Novel Inspiration For Development Of New Artificial Antioxidants. *Free Radical Biology And Medicine*, 43(9), 1243-1254. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2007.06.011>
- Nhật, P. V. (2019). Cơ chế kháng oxy hóa của các polyphenols. *Tạp chí Khoa học trường Đại học Cần Thơ*, 55,(1a), 54-58 <https://doi.org/10.22144/ctu.jvn.2019.007>
- Lobo, V., Patil, A., Phatak, A., & Chandra, N. (2010). Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacognosy reviews*, 4(8), 118. <http://dx.doi.org/10.4103/0973-7847.70902>
- Pandey, K. B., & Rizvi, S. I. (2009). Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2, 270-278.
- Shaker, L. M., Al-amiery, A. A., Abed, T. K., Al-azzawi, W. K., Kadhum, A. A., Sulaiman, G. M., & Khan, R. A. (2023). An overview of the density functional theory on antioxidant bioactivity predictive feasibilities: insights from natural antioxidant products. *Journal of molecular structure*, 137393. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.137393>
- Urbaniak, A., Szeląg, M., & Molski, M. (2013). Theoretical investigation of stereochemistry and solvent influence on antioxidant activity of ferulic acid. *Computational and Theoretical Chemistry*, 1012, 33-40. <https://doi.org/10.1016/j.comptc.2013.02.018>
- Yasarawan, N., & Thipyapong, K. (2018). Complexation reactions, electronic properties, and reactivity descriptors of cysteamine-based ligands in aqueous solution: a PCM/DFT study. *Structural Chemistry*, 29, 1723-1737. <https://link.springer.com/article/10.1007/s11224-018-1151-z>