

MODELOWANIE MOLEKULARNE JAKO NARZĘDZIE W BADANIU AKTYWNOŚCI ANTYOKSYDACYJNEJ: ANALIZA MECHANIZMÓW REAKCJI Z UWZGLĘDNIENIEM PARAMETRÓW TERMODYNAMICZNYCH I KINETYCZNYCH

MOLECULAR MODELLING AS A TOOL FOR
STUDYING ANTIOXIDANT ACTIVITY: ANALYSIS OF
REACTION MECHANISMS TAKING INTO ACCOUNT
THERMODYNAMIC AND KINETIC PARAMETERS

Kacper Czaja^{1*}, Aneta Buczek²

¹*Wydział Chemii i Farmacji, Uniwersytet Opolski,
ul. Oleska 48, 45-052 Opole, Polska*

²*Wydział Wychowania Fizycznego i Fizjoterapii, Politechnika Opolska, ul.
Prószkowska 76, 45-758 Opole, Polska*

**e-mail: 127872@student.uni.opole.pl*

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wprowadzenie

1. Klasy antyoksydantów

2. Mechanizmy działania antyoksydantów

2.1 HAT – transfer atomu wodoru

2.2 PCET – sprzężony transfer protonu i elektronu

2.3 SET-PT – sekwencyjny transfer elektronu i protonu

2.4 SPELT – sekwencyjna utrata protonu i transfer elektronu

2.5 RAF – tworzenie adduktu rodnikowego

2.6. Inne mechanizmy działania antyoksydantów

3. Termodynamika i kinetyka mechanizmów antyoksydacyjnych

Uwagi końcowe

Podziękowanie

Piśmiennictwo cytowane

Mgr Kacper Czaja jest absolwentem studiów magisterskich na Wydziale Chemii Uniwersytetu Opolskiego. W 2024 roku obronił pracę magisterską pt. „Modelowanie molekularne kompleksów inkluzyjnych β -cyklodekstryny z wybranymi lekami przeciwastmatycznymi”. Obecnie jest doktorantem nauk chemicznych. W swoich badaniach koncentruje się na modelowaniu molekularnym i obliczeniach kwantowo-chemicznych. Analizuje oddziaływania międzycząsteczkowe leków z nośnikami, takimi jak β -cyklodekstryny. Dodatkowo zajmuje się oceną właściwości antyoksydacyjnych wybranych leków, badając mechanizmy zmiatania wolnych rodników.



<https://orcid.org/0009-0008-7359-0984>

Dr Aneta Buczek studiowała chemię w latach 2003 – 2008 na Uniwersytecie Opolskim, (Wydział Chemii, kierunek Chemia Podstawowa i Stosowana). W 2008 uzyskała tytuł magistra chemii (promotor: dr hab. Małgorzata Broda, prof. UO). W latach 2008 – 2014 - doktorantka Środowiskowego Studium Doktoranckiego Uniwersytetu Opolskiego i Politechniki Wrocławskiej. W 2014 uzyskała tytuł doktora nauk chemicznych. Obecnie zatrudniona na stanowisku adiunkta na wydziale Wychowania Fizycznego i Fizjoterapii Politechniki Opolskiej. Działalność naukowa obejmuje badania właściwości konformacyjnych pochodnych α,β -dehydrofenyloalaniny, analizę siły i charakteru wiązań wodorowych tworzonych przez modelowe dehydropeptydy, wyznaczanie anharmonicznych częstości drgań małych molekuł metodami kwantowochemicznymi, badania mechanizmów aktywności przeciwutleniającej związków biologicznie aktywnych oraz analizę kompleksów inkluzyjnych cyklodekstryn z substancjami farmaceutycznymi.



<https://orcid.org/0000-0003-1311-6945>

ABSTRACT

Molecular modeling has become an important tool for investigating antioxidant activity at the molecular level and for understanding the mechanisms responsible for free radical scavenging. This review presents the current theoretical approaches used to analyze antioxidant mechanisms with particular emphasis on thermodynamic and kinetic aspects of radical reactions. The major pathways involved in antioxidant activity are discussed, including hydrogen atom transfer (HAT), proton-coupled electron transfer (PCET), sequential electron transfer–proton transfer (SET-PT), sequential proton loss electron transfer (SPLET), and radical adduct formation (RAF). Special attention is devoted to the thermodynamic descriptors commonly applied in computational studies, such as bond dissociation enthalpy (BDE), ionization potential (IP), proton affinity (PA), proton dissociation enthalpy (PDE), electron transfer enthalpy (ETE), and Gibbs free energy changes (ΔG). The review also highlights the importance of kinetic parameters, particularly activation free energy ($\Delta G^\ddagger$) and reaction rate constants obtained from transition state theory (TST), for reliable prediction of antioxidant efficiency. The role of solvent effects, stabilization of ionic species in polar media, and quantum tunneling corrections in proton and hydrogen atom transfer reactions is discussed in detail. Furthermore, the advantages and limitations of density functional theory (DFT) methods in the description of antioxidant reactivity are addressed. The presented analysis demonstrates that a comprehensive evaluation of antioxidant activity requires the integration of both thermodynamic and kinetic approaches as well as consideration of environmental effects. Molecular modeling therefore provides valuable insight into structure–activity relationships and supports the rational design of new compounds with potential antioxidant and biological properties.

Keywords: antioxidant properties, antioxidant mechanisms, thermodynamics, kinetics
Słowa kluczowe: właściwości antyoksydacyjne, mechanizmy antyoksydacyjne, termodynamika, kinetyka

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

ArO•	– rodnik fenoksylowy
ArO⁻	– anion fenolanowy
ArOH	– cząsteczka antyoksydantu
ArOH•⁺	– kationorodnik
BDE	– entalpia dysocjacji wiązania
CAT	– katalaza
CoQ10	– koenzym Q10
DFT	– teoria funkcjonału gęstości
ET	– transfer elektronu
ETE	– entalpia transferu elektronu
E°	– standardowy potencjał elektrochemiczny
GPx	– peroksydaza glutationowa
GR	– reduktaza glutationowa
GSH	– glutation
H•	– atom wodoru (rodnikowy)
H⁺	– proton
HAT	– transfer atomu wodoru
IP	– potencjał jonizacji
k	– stała szybkości reakcji
k_{HAT}	– stała szybkości dla mechanizmu HAT
k_{PCET}	– stała szybkości dla mechanizmu PCET
k_{RAF}	– stała szybkości dla mechanizmu RAF
k_{SET}	– stała szybkości dla mechanizmu SET
k_{SPLET}	– stała szybkości dla mechanizmu SPLET
PA	– powinowactwo protonowe
PCET	– sprzężony transfer protonu i elektronu
PDE	– entalpia dysocjacji protonu
PRX	– peroksydazy
R•	– rodnik
RAF	– tworzenie adduktu rodnikowego
RNS	– reaktywne formy azotu
ROS	– reaktywne formy tlenu
SET-PT	– sekwencyjny transfer elektronu i protonu
SOD	– dysmutaza ponadtlenkowa
SPLET	– sekwencyjna utrata protonu i transfer elektronu
TST	– teoria stanu przejściowego
ΔG	– zmiana energii swobodnej Gibbsa
ΔG‡	– energia swobodna aktywacji
ΔH	– zmiana entalpii
κ	– współczynnik tunelowania

WPROWADZENIE

Antyoksydacyjność na poziomie molekularnym odnosi się do zdolności cząsteczki do przeciwdziałania procesom oksydacyjnym wywoływanym przez reaktywne formy tlenu i azotu, czyli reactive oxygen species (ROS) oraz reactive nitrogen species (RNS) [1,2], które mogą inicjować kaskady uszkodzeń lipidów, białek oraz DNA [1–6]. Mechanizm działania antyoksydantów nie jest jednolity i obejmuje różne sposoby ochrony organizmu, takie jak: bezpośrednie zmiatanie wolnych rodników poprzez transfer atomu wodoru lub elektronu [7–10], chelatację jonów metali przejściowych katalizujących reakcje Fentona [11], wygaszanie tlenu singletowego [12,13] czy regenerację utlenionych biomolekuł [14,15]. Spośród tych strategii szczególne znaczenie w chemii obliczeniowej ma bezpośrednia neutralizacja rodników (direct radical scavenging), polegająca na reakcji antyoksydanta z wolnym rodnikiem, prowadzącej do powstania bardziej stabilnych produktów nierodnikowych lub mniej reaktywnych rodników wtórnych [16–20]. Proces ten może zachodzić różnymi ścieżkami elementarnymi, najczęściej poprzez przeniesienie atomu wodoru (*ang. hydrogen atom transfer*, HAT), sprzężony transfer protonu i elektronu (*ang. proton-coupled electron transfer*, PCET) sekwencyjny transfer elektronu i protonu (*ang. single electron transfer followed by proton transfer*, SET-PT), sekwencyjną utratę protonu i transfer elektronu (*ang. sequential proton loss electron transfer*, SPLET) lub tworzenia adduktu rodnikowego (*ang. radical adduct formation*, RAF). Preferencja danego mechanizmu zależy od struktury antyoksydanta, środowiska reakcji oraz właściwości rodnika.

Preferencja poszczególnych ścieżek reakcji może być analizowana na podstawie parametrów termodynamicznych opisujących elementarne etapy reakcji rodnikowych. Do najczęściej stosowanych wielkości należą: entalpia dysocjacji wiązania (*ang. bond dissociation enthalpy*, BDE), potencjał jonizacji (*ang. ionization potential*, IP), entalpia dysocjacji protonu (*ang. proton dissociation enthalpy*, PDE), powinowactwo protonowe (*ang. proton affinity*, PA) oraz entalpia transferu elektronu (*ang. electron transfer enthalpy*, ETE). Parametry te pozwalają określić energetyczne uwarunkowania poszczególnych etapów reakcji oraz ocenić zdolność badanych cząsteczek do neutralizacji wolnych rodników w różnych warunkach środowiskowych. Jednak sama charakterystyka energetyczna procesu nie przesądza o rzeczywistej aktywności antyoksydacyjnej, ponieważ kluczową rolę odgrywają również czynniki kinetyczne [21], dlatego w badaniach obliczeniowych analizuje się także energię swobodną aktywacji ($\Delta G^\ddagger$) oraz wyznacza stałe szybkości reakcji w oparciu o teorię stanu przejściowego (*ang. transition state theory*, TST). Podejście to umożliwia ocenę szybkości reakcji pomiędzy antyoksydantem a rodnikami oraz określenie, czy dany proces może skutecznie konkurować z reakcjami utleniania zachodzącymi w środowisku biologicznym.

Modelowanie molekularne stanowi obecnie jedno z kluczowych narzędzi w badaniu mechanizmów antyoksydacyjnych, ponieważ umożliwia analizę reaktywności cząsteczek na poziomie atomowym oraz identyfikację najbardziej reaktywnych miejsc w cząsteczce. Metody chemii kwantowej pozwalają przewidywać parametry termodynamiczne i kinetyczne reakcji rodnikowych, a także analizę wpływu środowiska reakcji, efektów rozpuszczalnikowych oraz struktury cząsteczki na aktywność antyoksydacyjną badanych związków. Badania te mają szczególne znaczenie ze względu na kluczową rolę stresu oksydacyjnego w patogenezie wielu chorób, takich jak choroby neurodegeneracyjne [22,23], nowotwory [24,25] czy schorzenia układu sercowo-naczyniowego [26,27]. Zrozumienie mechanizmów neutralizacji wolnych rodników na

poziomie molekularnym umożliwia racjonalne projektowanie nowych związków o właściwościach antyoksydacyjnych oraz ocenę ich potencjalnej aktywności biologicznej już na etapie badań teoretycznych.

1. KLASY ANTYOKSYDANTÓW

Antyoksydanty stanowią zróżnicowaną grupę związków chemicznych oraz układów biologicznych, które można klasyfikować zarówno ze względu na ich budowę, jak i pochodzenie [28,29]. W niniejszym opracowaniu uwzględniono przede wszystkim związki naturalnie występujące w organizmach żywych oraz w produktach spożywczych, wiele z nich posiada swoje syntetyczne analogi stosowane w formie suplementów. Przyjęty podział obejmuje niskocząsteczkowe związki organiczne, metabolity wtórne roślin oraz endogenne składniki organizmu, takie jak peptydy i enzymy. Zestawienie tych klas, wraz z reprezentatywnymi przykładami oraz najczęstszymi źródłami ich występowania, przedstawiono w

Tabela 1.

Wśród antyoksydantów szczególnie miejsce zajmują związki pochodzenia roślinnego, które stanowią podstawowe źródło tych substancji w diecie [28,30]. Do najważniejszych należą polifenole, obejmujące liczne podgrupy, takie jak flawonoidy, antocyjany czy kwasy fenolowe [30,31]. Ich szerokie występowanie w owocach, warzywach, herbacie, kakao oraz produktach zbożowych sprawia, że odgrywają istotną rolę w codziennej podaży antyoksydantów. Kolejną ważną grupę związków stanowią karotenoidy, odpowiedzialne za intensywne zabarwienie wielu roślin, które są obecne w warzywach i owocach oraz stanowią istotny składnik diety [32,33]. Fitosterole, choć mniej zróżnicowane strukturalnie, również występują powszechnie w produktach roślinnych, zwłaszcza w olejach, orzechach i nasionach [34,35].

Istotną grupę antyoksydantów stanowią witaminy i kofaktory, które pełnią funkcje ochronne zarówno w środowisku wodnym, jak i lipidowym [36,37]. Ich obecność w diecie, zwłaszcza w świeżych produktach roślinnych oraz tłuszczach roślinnych, odgrywa kluczową rolę w utrzymaniu równowagi oksydacyjnej organizmu. Niektóre antyoksydanty, takie jak koenzym Q10 mogą być zarówno dostarczane z pożywieniem (tzw. antyoksydanty egzogenne), jak i syntetyzowane w organizmie (tzw. antyoksydanty endogenne) [38,39]. Do antyoksydantów endogennych należą między innymi enzymy oraz peptydy. Enzymy antyoksydacyjne, takie jak dysmutaza nadadtlenkowa, katalaza czy peroksydaza glutationowa, stanowią integralny element systemu obrony komórkowej przed stresem oksydacyjnym i występują we wszystkich organizmach tlenowych [40]. Ich aktywność zależy od obecności jonów metali oraz odpowiednich warunków środowiskowych. Z kolei peptydy antyoksydacyjne, zarówno endogenne, takie jak glutation czy karnozyna, jak i powstające w wyniku hydrolizy białek pokarmowych, stanowią istotne uzupełnienie tego systemu [41,42].

Związki zawierające siarkę stanowią odrębną klasę antyoksydantów, obejmującą zarówno związki endogenne, jak i składniki diety. Występują między innymi w warzywach kapustnych oraz roślinach z rodzaju *Allium*, a ich właściwości antyoksydacyjne wynikają głównie z obecności grup tiolowych lub innych form siarki o wysokiej reaktywności chemicznej [43,44].

Uzupełnieniem zestawienia są inne naturalne związki o właściwościach antyoksydacyjnych, takie jak melatonina, bilirubina czy ergotioneina, które choć mniej rozpowszechnione, pełnią istotne funkcje w organizmie [45–47]. Występują one

Takie uporządkowanie klas antyoksydantów podkreśla ich dużą różnorodność strukturalną oraz wskazuje na szerokie spektrum źródeł, zarówno dietetycznych, jak i endogennych.

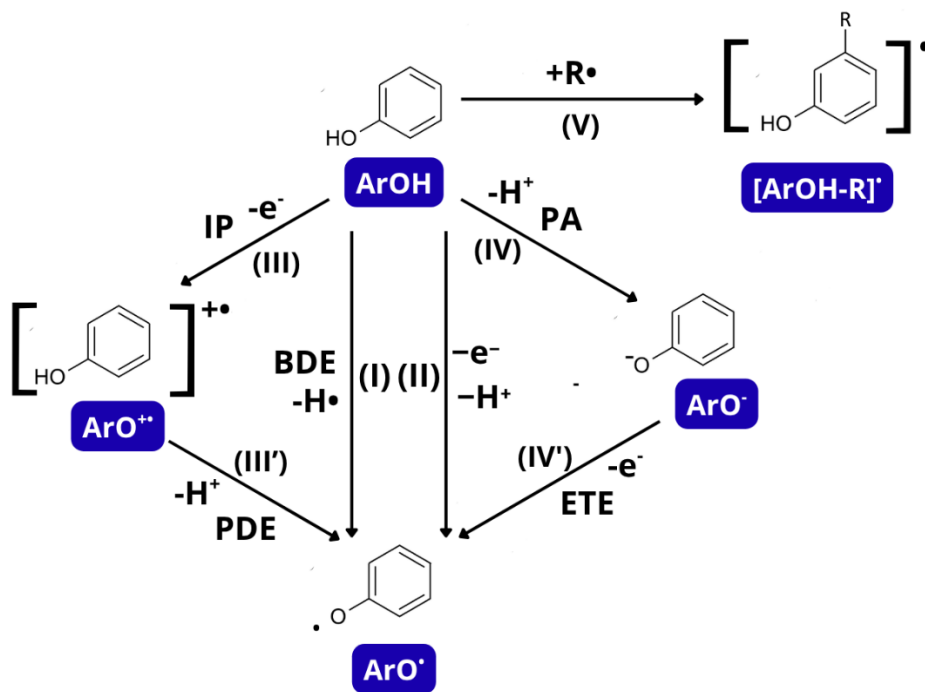
Tabela 1. Klasy antyoksydantów, reprezentatywne związki oraz ich główne źródła występowania.

Table 1. Classes of antioxidants, representative compounds, and their main sources of occurrence.

Klasa antyoksydantów	Związki / układy	Źródła występowania	Cytowanie
Polifenole	kwercetyna, kemferol, myricetyna, fisetyna, katechina, epikatechina, epigallocatechina, luteolina, apigenina, naringenina, hesperetyna, genisteina, daidzeina, cyjanidyna, delphinidyna, malwidyna, pelargonidyna, resweratrol, pterostilben, kwas galusowy, kwas kawowy, kwas ferulowy, kwas p-kumarynowy, kwas rozmarynowy	owoce, warzywa, herbata, kakao, wino, zboża, rośliny strączkowe, orzechy i nasiona, zioła i przyprawy, oliwki i oliwa z oliwek, kawa	[30,31,48–69]
Koenzym Q10	ubichinon (CoQ10), ubichinol (zredukowana forma CoQ10)	mięso (szczególnie podroby – serce, wątroba), ryby, oleje roślinne (sojowy, rzepakowy), orzechy, nasiona, produkty pełnoziarniste	[38,39,70–72]
Fitosterole	β -sitosterol, kampesterol, stigmasterol, $\Delta 5$ -avenasterol, sitostanol	oleje roślinne (słonecznikowy, rzepakowy, kukurydziany), orzechy, nasiona, produkty pełnoziarniste, rośliny strączkowe	[34,35,73–76]
Enzymy antyoksydacyjne	dysmutaza nadadtlenkowa (SOD), katalaza (CAT), peroksydaza glutationowa (GPx), reduktaza glutationowa (GR), peroksydazy (PRX), tioredoksyna, reduktaza tioredoksyny	endogenna synteza, produkty bogate w Se, Zn, Cu, Mn: mięso, ryby, jaja, orzechy	[29,40,77–84]
Peptydy antyoksydacyjne	glutation (GSH), karnozyna, anseryna, balenina, inne peptydy histydynowe, peptydy cysteinowe, bioaktywne peptydy z hydrolizatów białek (np. Val-Tyr, Ile-Tyr, Leu-Leu-Pro-His)	mięso, ryby, produkty mleczne, jaja, hydrolizaty białek (serwatka, kazeina), rośliny strączkowe, zboża	[28,41,42,85–91]
Witaminy i kofaktory	witamina C, witamina E (α -, β -, γ -tokoferol, tokotrienole), kwas liponowy,	owoce, oleje roślinne, orzechy, zielone warzywa liściaste, produkty zwierzęce	[36,37,92–96]
Karotenoidy	β -karoten, α -karoten, likopen, luteina, zeaksantyna, astaksantyna, kryptoksantyna, fucoxantyna	marchew, pomidory, papryka, dynia, zielone warzywa liściaste, algi, owoce cytrusowe	[32,33,97–99]
Związki siarkowe	allicyna, ajoen, sulforafan, izotiocyjaniiny, diallilodisulfid	czosnek, cebula, por, brokuł, kapusta, kalafior, brukselka	[43,44,100–104]
Inne naturalne	melatonina, kwas moczowy, bilirubina, tauryna, kreatyna, kwas ferulowy (wolny), ergotioneina	endogenna synteza, mięso, ryby, zboża, grzyby, owoce	[45–47,105–108]

2. MECHANIZMY DZIAŁANIA ANTYOKSYDANTÓW

Aktywność antyoksydacyjna związków chemicznych jest wynikiem złożonej konkurencji różnych mechanizmów reakcji, których znaczenie zależy zarówno od struktury cząsteczki, jak i środowiska reakcji. W podejściu teoretycznym kluczowe jest jednocześnie uwzględnienie aspektów termodynamicznych oraz kinetycznych, ponieważ same parametry energetyczne nie są wystarczające do przewidywania rzeczywistej reaktywności układu [21]. Podstawowe mechanizmy działania antyoksydantów fenolowych przedstawiono na Rysunek 1



Rysunek 1. Schemat głównych mechanizmów działania antyoksydacyjnego związku (ArOH). Schemat obejmuje bezpośredni transfer atomu wodoru (HAT) (I), sprzężony transfer protonu i elektronu (PCET) (II), sekwencyjny transfer elektronu i protonu (SET-PT) (III, III'), sekwencyjną utratę protonu i transfer elektronu (SPLET) (IV, IV') oraz tworzenie adduktu rodnikowego (RAF) (V). $\text{R}^\bullet$ oznacza wolny.

Figure 1. Schematic diagram of the main mechanisms of the antioxidant action of the compound (ArOH). The diagram illustrates direct hydrogen atom transfer (HAT) (I), coupled proton and electron transfer (PCET) (II), sequential electron and proton transfer (SET-PT) (III, III'), sequential proton loss and electron transfer (SPLET) (IV, IV') and the formation of a radical adduct (RAF) (V). $\text{R}^\bullet$ denotes free.

2.1 HAT – TRANSFER ATOMU WODORU

Jednym z najczęściej rozpatrywanych mechanizmów jest transfer atomu wodoru (HAT), przedstawiony na Rysunek 1 (mechanizm (I)) i opisany równaniem (1)). W procesie tym dochodzi do homolitycznego rozerwania wiązania O–H i bezpośredniego przeniesienia atomu wodoru (H•) do rodnika:



Proces ten prowadzi do powstania rodnika fenoksylogowego $\text{ArO}\bullet$, którego stabilność odgrywa kluczową rolę w efektywności działania antyoksydacyjnego. Stabilizacja tego rodnika zachodzi przede wszystkim poprzez delokalizację niesparowanego elektronu w obrębie układu aromatycznego, a także dzięki obecności podstawników donorowych lub akceptorowych, które mogą wpływać na rozkład gęstości elektronowej [109]. Mechanizm HAT ma szczególne znaczenie w przypadku związków zawierających grupy fenolowe lub wiązania X–H o niskiej energii dysocjacji, takich jak polifenole, witaminy (np. tokoferole) oraz peptydy o właściwościach antyoksydacyjnych. W tego typu układach niska wartość energii dysocjacji wiązania (BDE) O–H lub N–H sprzyja efektywnemu przekazaniu atomu wodoru oraz stabilizacji powstającego rodnika. Mechanizm ten może również odgrywać istotną rolę w przypadku związków siarkowych zawierających grupy S–H, a także niektórych leków o charakterze fenolowym lub benzylicznym. Zestawienie klas związków, w których mechanizm HAT odgrywa istotną rolę, przedstawiono w tabeli 2.

Podstawowym parametrem termodynamicznym opisującym mechanizm HAT jest energia dysocjacji wiązania O–H (BDE), która bezpośrednio odzwierciedla energię potrzebną do oderwania atomu wodoru. Niższe wartości BDE wskazują na większą zdolność związku do działania jako donor atomu wodoru, a tym samym na potencjalnie wyższą aktywność antyoksydacyjną [109]. Należy jednak podkreślić, że sama wartość BDE nie jest wystarczająca do pełnej oceny reaktywności, ponieważ nie uwzględnia ona czynników kinetycznych [21]. W ujęciu termodynamicznym BDE definiuje się jako różnicę entalpii pomiędzy produktami a substratem reakcji homolitycznego rozerwania wiązania O–H, co opisuje równanie 2:

$$\text{BDE} = H(\text{ArO}\bullet) + H(\text{H}\bullet) - H(\text{ArOH}) \quad (2)$$

gdzie H oznacza entalpię układu, ArOH jest cząsteczką antyoksydantu, $\text{ArO}\bullet$ odpowiada powstałemu rodnikowi fenoksylogowemu, natomiast $\text{H}\bullet$ oznacza atom wodoru.

Z punktu widzenia kinetyki kluczowym parametrem opisującym mechanizm HAT jest energia aktywacji ($\Delta G^\ddagger$), która bezpośrednio determinuje szybkość reakcji. W wielu przypadkach obserwuje się, że procesy HAT mogą być dodatkowo przyspieszane przez efekty tunelowania kwantowego protonu, szczególnie w układach, w których transfer wodoru zachodzi na krótkich dystansach oraz przy sprzyjającej geometrii kompleksu reakcyjnego. W związku z tym analiza kinetyczna, obejmująca zarówno klasyczne podejście teorii stanu przejściowego, jak i poprawki uwzględniające tunelowanie (np. korekcję Wignera), jest niezbędna do wiarygodnego opisu mechanizmu HAT [21].

Istotnym czynnikiem wpływającym na przebieg reakcji HAT jest również środowisko reakcji. W fazie gazowej mechanizm ten często dominuje ze względu na brak stabilizacji jonowych form pośrednich. Natomiast w środowiskach polarnych

konkurencyjne mechanizmy, takie jak SPLET czy SET-PT, mogą stać się bardziej uprzywilejowane energetycznie [110,111]. Niemniej jednak, nawet w roztworach polarnych mechanizm HAT może pozostawać dominującą ścieżką, jeśli bariera aktywacji jest niższa niż dla alternatywnych mechanizmów [111,112].

2.2 PCET – SPRZĘŻONY TRANSFER PROTONU I ELEKTRONU

Sprzężony transfer protonu i elektronu (PCET) stanowi kolejny istotny mechanizm działania antyoksydacyjnego. Został on przedstawiony na rysunku 1 (mechanizm (II)) i opisany równaniem (1)). W odróżnieniu od klasycznego mechanizmu HAT, proces PCET polega na jednoczesnym lub skorelowanym przeniesieniu protonu (H^+) i elektronu (e^-), które mogą być przekazywane zarówno do tego samego, jak i do różnych akceptorów [113]. Choć formalnie równanie reakcji jest identyczne jak w przypadku mechanizmu HAT, mechanizm PCET różni się naturą procesu elementarnego, ponieważ transfer protonu i elektronu nie musi zachodzić jako pojedynczy, nierozdzielny etap. W zależności od układu reakcyjnego oraz środowiska, proces ten może przebiegać w sposób synchroniczny lub asynchroniczny. Stopień sprzężenia obu transferów wpływa zarówno na wysokość bariery energetycznej, jak i na charakter stanu przejściowego. Mechanizm PCET jest szczególnie istotny w układach biologicznych, gdzie rozbudowana sieć wiązań wodorowych oraz obecność cząsteczek rozpuszczalnika ułatwiają sprzężony transfer protonu i elektronu. W takich warunkach ścieżka PCET może być energetycznie korzystniejsza od klasycznego mechanizmu HAT [113,114].

Podobnie jak w mechanizmie HAT, produktem reakcji jest rodnik fenoksyłowy $ArO\bullet$, którego stabilność w dużym stopniu determinuje efektywność antyoksydacyjną związku. Jednak w przypadku mechanizmu PCET kluczową rolę odgrywają również właściwości elektronowe układu, takie jak potencjał jonizacji (IP), powinowactwo elektronowe rodnika oraz zdolność do tworzenia wiązań wodorowych, które mogą stabilizować kompleks reakcyjny i ułatwiać transfer protonu [113,115].

Z punktu widzenia termodynamiki proces PCET nie może być opisany wyłącznie przez energię dysocjacji wiązania (BDE), ponieważ obejmuje zarówno komponent protonowy, jak i elektronowy. Dlatego jego charakterystyka wymaga analizy energii swobodnej reakcji (ΔG) oraz potencjałów redoks [116]. Z kolei w ujęciu kinetycznym kluczowym parametrem pozostaje energia aktywacji ($\Delta G^\ddagger$), która podobnie jak w przypadku mechanizmu HAT może być obniżana przez efekty tunelowania, szczególnie w odniesieniu do transferu protonu [117,118].

Mechanizm PCET jest szczególnie istotny w środowiskach, w których występują oddziaływania wodorowe oraz możliwości stabilizacji ładunków, takich jak roztwory polarne czy układy biologiczne. W takich warunkach sprzężony transfer protonu i elektronu może prowadzić do obniżenia bariery energetycznej w porównaniu z procesami sekwencyjnymi (SET-PT lub SPLET), co czyni PCET konkurencyjną, a niekiedy nawet dominującą ścieżką reakcji [113,115].

Tabela 2 Przegląd mechanizmów antyoksydacyjnych oraz odpowiadających im parametrów termodynamicznych i kinetycznych dla wybranych klas związków o działaniu przeciwutleniającym.

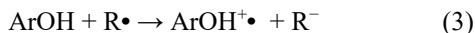
Table 2. Overview of antioxidant mechanisms and their corresponding thermodynamic and kinetic parameters for selected classes of antioxidant compounds.

Klasa antyoksydantów	Mechanizmy reakcji	Parametry termodynamiczne	Parametry kinetyczne	Cytowanie
Polifenole	HAT, SET-PT, SPLET, PCET, RAF	BDE, IP, PDE, PA, ETE	$\Delta G^\ddagger$, k_{HAT} , k_{SFET} , k_{PCET} , k_{RAF} , efekty tunelowania	[54,58,61,69,109,119–123]
Koenzym Q10	Cykl redoks (ubichinon/ubichinol, obejmujący procesy transferu elektronów (ET) i sprzężonego transferu proton–elektron (PCET)	Potencjał redoks (E°)	$\Delta G^\ddagger$, k_{PCET} , efekty tunelowania	[52, 118, 119, 123–125]
Fitosterole	Autooksydacja lipidowa	Potencjał utleniania (E°_{ox}), BDE	Brak danych	[129–131]
Enzymy antyoksydacyjne	Dysmutacja, rozkład nadtlenków, cykle redoks	Potencjał redoks (E°)	k , $\Delta G^\ddagger$	[132–136]
Peptydy antyoksydacyjne	HAT, SET-PT, SPLET, PCET, dekarboksylacja rodnikowa	BDE, IP, PDE, PA, ETE	$\Delta G^\ddagger$, k_{HAT} , k_{SET} , k_{PCET} , efekty tunelowania	[120,137–141]
Witaminy i kofaktory	HAT, SPLET, SET-PT, PCET	BDE, PA, ETE, PDE, IP	$\Delta G^\ddagger$, k_{HAT} , k_{SET} , k_{PCET} , efekty tunelowania	[124,142–145]
Karotenoidy	SET, PCET, RAF	IP, EA	kinetyka ET (teoria Marcusa)	[146–149]
Związki siarkowe	HAT, SET, PCET	BDE (S–H), IP, E°	$\Delta G^\ddagger$, k_{HAT} , k_{PCET} , efekty tunelowania	[150–152]

2.3 SET-PT – SEKWENCYJNY TRANSFER ELEKTRONU I PROTONU

Mechanizm sekwencyjnego transferu elektronu i protonu (ang. *Single Electron Transfer - Proton Transfer*, SET-PT), pokazany na rysunku 1 (mechanizmy (III) i (III')), stanowi alternatywną ścieżkę neutralizacji wolnych rodników, szczególnie w środowiskach sprzyjających stabilizacji form jonowych. W odróżnieniu od mechanizmu HAT, proces ten przebiega etapowo i obejmuje najpierw transfer elektronu z cząsteczki antyoksydantu do rodnika (równanie 3), prowadzący do powstania kationorodnika

$\text{ArOH}^{\bullet+}$, a następnie jego deprotonację (równanie 3'), w wyniku której powstaje rodnik fenoksylový $\text{ArO}^{\bullet}$. W końcowym etapie proton H^+ reaguje z anionem rodnikowym R^- , prowadząc do utworzenia cząsteczki RH (równanie 3''):



Kluczowym czynnikiem determinującym przebieg mechanizmu SET-PT jest stabilność kationorodnika powstającego w pierwszym etapie, która warunkuje możliwość zajścia dalszej deprotonacji. W konsekwencji o efektywności tego mechanizmu decydują właściwości elektronowe cząsteczki, w tym zdolność do oddawania elektronu oraz stabilizacja form naładowanych w danym środowisku [109–111,120].

Mechanizm SET-PT obserwuje się głównie w przypadku związków o korzystnych właściwościach redoks, takich jak wybrane polifenole, witaminy czy inne układy aromatyczne zdolne do stabilizacji kationorodnika poprzez rezonans [109,120]. Może on również odgrywać istotną rolę w przypadku niektórych leków o charakterze donorowym lub zawierających sprzężone układy π [120]. Odpowiednie klasy związków, dla których mechanizm ten ma istotne znaczenie, zestawiono w tabeli 2.

Opis termodynamiczny mechanizmu SET-PT opiera się przede wszystkim na dwóch wielkościach: potencjale jonizacji (IP), związanym z etapem oderwania elektronu (równanie 4) oraz entalpii dysocjacji protonu (PDE), odpowiadającej drugiemu etapowi reakcji (równanie 5). Niska wartość IP sprzyja inicjacji procesu, natomiast korzystna wartość PDE ułatwia przejście do produktu końcowego [120,142,144]. W ujęciu termodynamicznym parametry te definiuje się następująco:

$$\text{IP} = H(\text{ArOH}^{\bullet+}) + H(\text{e}^-) - H(\text{ArOH}) \quad (4)$$

$$\text{PDE} = H(\text{ArO}^{\bullet}) + H(\text{H}^+) - H(\text{ArOH}^{\bullet+}) \quad (5)$$

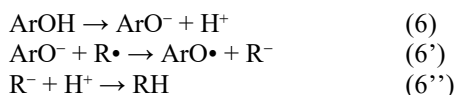
gdzie H oznacza entalpię układu, ArOH jest cząsteczką antyoksydantu, $\text{ArOH}^{\bullet+}$ odpowiada kationorodnikowi powstającemu po oderwaniu elektronu, $\text{ArO}^{\bullet}$ jest rodnikiem fenoksylovým, natomiast e^- i H^+ oznaczają odpowiednio elektron oraz proton.

Z kinetycznego punktu widzenia etap transferu elektronu często stanowi krok decydujący o szybkości całego procesu. Jego przebieg może być istotnie modulowany przez oddziaływania z otoczeniem, w tym przez reorganizację rozpuszczalnika oraz stabilizację stanów przejściowych [110,112].

Wpływ środowiska reakcji jest w przypadku mechanizmu SET-PT szczególnie wyraźny. W warunkach gazowych proces ten jest zazwyczaj niekorzystny energetycznie ze względu na brak stabilizacji jonów. Natomiast w rozpuszczalnikach polarnych, takich jak woda czy alkohole, efektywna solwatacja kationorodnika oraz protonu prowadzi do obniżenia barier energetycznych, co sprzyja realizacji tej ścieżki reakcji i może czynić ją konkurencyjną względem mechanizmu HAT [112,119].

2.4 SPLET – SEKWENCYJNA UTRATA PROTONU I TRANSFER ELEKTRONU

Mechanizm sekwencyjnej utraty protonu i transferu elektronu (SPLET), przedstawiony na rysunku 1 (mechanizm (IV) i (IV')), stanowi jedną z kluczowych alternatywnych ścieżek neutralizacji wolnych rodników, szczególnie w środowiskach polarnych sprzyjających stabilizacji anionów [16,109–111,120]. W przeciwieństwie do mechanizmu SET-PT, proces SPLET rozpoczyna się od deprotonacji cząsteczki antyoksydantu (równanie 6), prowadzącej do powstania anionu fenolanowego ArO^- . Następnie anion ten ulega transferowi elektronu do rodnika (równanie 6'), co prowadzi do powstania rodnika fenoksyłowego $\text{ArO}^\bullet$ [16,111,120]. W końcowym etapie proton reaguje z anionem rodnikowym R^- , prowadząc do utworzenia stabilnej cząsteczki RH (równanie 6''):



Kluczowym etapem mechanizmu SPLET jest początkowa deprotonacja, która umożliwia powstanie reaktywnego anionu zdolnego do efektywnego transferu elektronu. W konsekwencji przebieg całego procesu jest w dużej stopniu determinowany przez stabilność anionu ArO^- oraz łatwość jego tworzenia [109–111,120]. Stabilizacja ta jest szczególnie efektywna w przypadku związków zawierających grupy hydroksylowe sprzężone z układem aromatycznym, gdzie ładunek ujemny może być delokalizowany poprzez rezonans [48,109,111].

Mechanizm SPLET obserwuje się przede wszystkim w środowiskach o wysokiej polarności oraz dużej zdolności do solwatacji jonów, takich jak woda czy alkohole [110,119,120]. W takich warunkach proces deprotonacji jest energetycznie uprzywilejowany, co wyraźnie odróżnia mechanizm SPLET od mechanizmu HAT, który częściej dominuje w fazie gazowej lub środowiskach niepolarnych [110,111,119,120]. Mechanizm SPLET ma szczególne znaczenie w przypadku związków o charakterze kwasowym, takich jak polifenole, flawonoidy czy inne antyoksydanty zawierające grupy $-\text{OH}$ zdolne do dysocjacji (Tabela 2) [16,18,19,28,48,120].

Opis termodynamiczny mechanizmu SPLET opiera się na dwóch podstawowych parametrach: powinowactwie protonowym (PA), związanym z etapem deprotonacji (równanie 7), oraz entalpii transferu elektronu (ETE), odpowiadającej drugiemu etapowi reakcji (równanie 8). Niska wartość PA sprzyja oderwaniu protonu, natomiast niska wartość ETE ułatwia przekazanie elektronu do rodnika [111,120,142,144]. Parametry te definiuje się jako:

$$\begin{aligned}\text{PA} &= \text{H}(\text{ArO}^-) + \text{H}(\text{H}^+) - \text{H}(\text{ArOH}) & (7) \\ \text{ETE} &= \text{H}(\text{ArO}^\bullet) + \text{H}(\text{e}^-) - \text{H}(\text{ArO}^-) & (8)\end{aligned}$$

gdzie H oznacza entalpię układu, ArOH jest cząsteczką antyoksydantu, ArO^- odpowiada anionowi fenolanowemu, $\text{ArO}^\bullet$ jest rodnikiem fenoksyłowym, natomiast H^+ i e^- oznaczają odpowiednio proton oraz elektron.

Z kinetycznego punktu widzenia etap deprotonacji może stanowić etap determinujący szybkość reakcji, zwłaszcza w środowiskach o niższej polarności. Jednak w rozpuszczalnikach polarnych, gdzie deprotonacja zachodzi łatwo, kluczowe znaczenie może mieć drugi etap, czyli transfer elektronu. Podobnie jak w mechanizmie SET-PT, przebieg tego etapu jest silnie zależny od oddziaływań z otoczeniem, w tym reorganizacji rozpuszczalnika i stabilizacji stanów przejściowych [110,120].

Wpływ środowiska reakcji na przebieg mechanizmu SPLET jest szczególnie istotny. W fazie gazowej proces ten jest zazwyczaj niekorzystny energetycznie ze względu na brak stabilizacji jonów, natomiast w rozpuszczalnikach polarnych ulega wyraźnemu uprzywilejowaniu [110,119,120]. W konsekwencji SPLET często dominuje jako główna ścieżka działania antyoksydacyjnego w roztworach wodnych i alkoholowych, stanowiąc konkurencyjną, a niekiedy preferowaną alternatywę względem mechanizmów HAT i SET-PT [17–19,48,110,120].

2.5 RAF – TWORZENIE ADDUKTU RODNIKOWEGO

Mechanizm tworzenia adduktu rodnikowego (*ang.* *Radical Adduct Formation*, RAF), przedstawiony na rysunku 1 (mechanizm (V)), stanowi kolejną możliwą ścieżkę neutralizacji wolnych rodników przez związki antyoksydacyjne. Jest on szczególnie istotny w przypadku układów zawierających wiązania nienasycone lub pierścienie aromatyczne o podwyższonej gęstości elektronowej [120,153,154]. W odróżnieniu od wcześniej opisanych mechanizmów, proces RAF nie polega na przeniesieniu atomu wodoru, protonu ani elektronu jako odrębnego etapu, lecz na bezpośrednim przyłączeniu rodnika $R\bullet$ do cząsteczki antyoksydantu $ArOH$, co prowadzi do powstania stabilniejszego adduktu rodnikowego $[R-ArOH]\bullet$ (równanie 9) [120,153,154].



W mechanizmie tym wolny rodnik atakuje reaktywne centrum cząsteczki antyoksydantu, najczęściej zlokalizowane w obrębie wiązania podwójnego, układu aromatycznego lub innego obszaru o wysokiej gęstości elektronowej. W wyniku tego procesu powstaje produkt pośredni (addukt rodnikowy), w którym niesparowany elektron ulega częściowej delokalizacji, co może prowadzić do stabilizacji powstałego układu. Skuteczność tego mechanizmu zależy przede wszystkim od zdolności cząsteczki do stabilizacji powstałego adduktu oraz od dostępności sterycznej miejsca addycji [69,122,155]. Mechanizm RAF jest szczególnie istotny m.in. dla niektórych polifenoli, flawonoidów, karotenoidów oraz innych antyoksydantów zawierających rozbudowane układy sprzężone (Tabela 2) [8,12,69,146].

Znaczenie mechanizmu RAF zależy również od charakteru rodnika oraz środowiska reakcji. Mechanizm ten może być uprzywilejowany w przypadku rodników zdolnych do addycji do układów nienasyconych, zwłaszcza gdy proces oderwania atomu wodoru jest termodynamicznie lub kinetycznie mniej korzystny. W środowiskach zarówno polarnych, jak i niepolarnych udział RAF może być zróżnicowany, jednak w przeciwieństwie do mechanizmów jonowych, takich jak SET-PT i SPLET, jego przebieg nie wymaga bezpośredniego powstawania swobodnych jonów, dlatego może on

zachodzić również w warunkach, w których stabilizacja form naładowanych jest ograniczona [8,110,120,153].

Z kinetycznego punktu widzenia o efektywności mechanizmu RAF decyduje wysokość bariery aktywacji związanej z przyłączeniem rodnika do określonego miejsca w cząsteczce [112,120]. W związku z tym, podobnie jak w przypadku mechanizmu HAT, istotnym parametrem jest energia swobodna aktywacji ($\Delta G^\ddagger$), która pozwala ocenić szybkość procesu i porównać reaktywność poszczególnych centrów addycji. Nawet jeśli utworzenie adduktu jest termodynamicznie korzystne, wysoka bariera energetyczna może ograniczać znaczenie tej ścieżki w rzeczywistych warunkach reakcji. Z tego względu pełna ocena udziału mechanizmu RAF w aktywności antyoksydacyjnej wymaga uwzględnienia zarówno parametrów termodynamicznych, jak i kinetycznych [69,121,123].

2.6 INNE MECHANIZMY DZIAŁANIA ANTYOKSYDANTÓW

Oprócz klasycznych mechanizmów neutralizacji wolnych rodników, takich jak HAT, SET-PT, SPLET, PCET czy RAF, wiele związków wykazuje aktywność antyoksydacyjną poprzez alternatywne procesy chemiczne i biologiczne, które nie polegają bezpośrednio na zmiataniu wolnych rodników. Mechanizmy te mogą działać pośrednio, ograniczając powstawanie reaktywnych form tlenu (RFT), stabilizując inne antyoksydanty lub modulując przebieg reakcji utleniania w układach biologicznych.

Istotnym przykładem są układy redoks, takie jak ubiquinon i ubiquinol (koenzym Q10), obejmujący odwracalne procesy transferu elektronów (ET) oraz sprzężonego transferu protonu i elektronu (PCET). Aktywność antyoksydacyjna w tym przypadku wynika z możliwości regeneracji formy zredukowanej oraz udziału w łańcuchach transportu elektronów, co pozwala do ograniczenie powstawania reaktywnych form tlenu. Kluczowym parametrem opisującym właściwości takich układów jest potencjał redoks (E°), determinujący zdolność cząsteczki do oddawania lub przyjmowania elektronu. Niższe wartości potencjału utleniania sprzyjają procesom transferu elektronu, co może zwiększać efektywność działania antyoksydacyjnego związku [64,119,125].

W przypadku fitosteroli ich wpływ na aktywność antyoksydacyjną wiąże się przede wszystkim z oddziaływaniem na przebieg procesów utleniania lipidów. Związki te mogą modyfikować kinetykę reakcji łańcuchowych oraz stabilność produktów pośrednich, wpływając tym samym na ogólny przebieg autooksydacji lipidów [129–131].

Istotną rolę odgrywają również enzymy antyoksydacyjne, takie jak dysmutaza ponadtlenkowa czy katalaza, które działają poprzez specyficzne reakcje chemiczne obejmujące dysmutację rodników oraz rozkład nadtlenu. Procesy te mają charakter katalityczny i opierają się na cyklach redoks, w których enzymy przechodzą między różnymi stanami utlenienia, umożliwiając wielokrotne i efektywne usuwanie reaktywnych form tlenu [132–135].

W przypadku peptydów antyoksydacyjnych obserwuje się także alternatywne ścieżki reakcji, takie jak dekarboksylacja rodnikowa, prowadząca do neutralizacji reaktywnych cząstek bez udziału klasycznych mechanizmów transferu atomu wodoru.

Karotenoidy wykazują aktywność antyoksydacyjną głównie poprzez wygaszanie stanów wzbudzonych, w tym tlenu singletowego, oraz poprzez mechanizmy transferu energii i elektronów. Kinetyka tych procesów opisywana jest często w ramach teorii Marcusa, uwzględniającej reorganizację układu oraz energię aktywacji transferu elektronu [120,137,141].

Związki siarkowe, zawierające grupy tiolowe, wykazują aktywność antyoksydacyjną poprzez kombinację mechanizmów, obejmujących zarówno transfer atomu wodoru, jak i reakcje redoks. Ich wysoka reaktywność wynika z obecności łatwo

utleniających się grup –SH, które mogą uczestniczyć w reakcjach z rodnikami i nadtlennkami [150–152].

Przedstawione procesy wykazują, że aktywność antyoksydacyjna nie ogranicza się wyłącznie do bezpośredniego zmiatania wolnych rodników, lecz obejmuje szerokie spektrum oddziaływań chemicznych i biochemicznych, które pośrednio wpływają na równowagę oksydacyjno-redukcyjną układu.

3. TERMODYNAMIKA I KINETYKA MECHANIZMÓW ANTYOKSYDACYJNYCH

4.

Ocena aktywności antyoksydacyjnej związków chemicznych wymaga jednoczesnego uwzględnienia aspektów termodynamicznych oraz kinetycznych. W ujęciu termodynamicznym podstawowym parametrem opisującym możliwość zajścia reakcji jest zmiana energii swobodnej Gibbsa (ΔG), która determinuje kierunek procesu. W przeciwieństwie do entalpii (ΔH), wielkość ta uwzględnia również wkład entropowy, co czyni ją bardziej adekwatną do opisu reakcji zachodzących w warunkach rzeczywistych, zwłaszcza w roztworach [8,58,109,112].

Dla mechanizmu HAT zmiana energii swobodnej reakcji może być zapisana równaniem 10:

$$\Delta G_{\text{HAT}} = G(\text{ArO}\bullet) + G(\text{RH}) - G(\text{ArOH}) - G(\text{R}\bullet) \quad (10)$$

W przypadku mechanizmu PCET formalny zapis termodynamiczny pozostaje identyczny (równanie 11), jednak mechanizm reakcji jest odmienny, ponieważ transfer protonu i elektronu zachodzi w sposób skorelowany, a nie jako pojedynczy transfer atomu wodoru:

$$\Delta G_{\text{PCET}} = G(\text{ArO}\bullet) + G(\text{RH}) - G(\text{ArOH}) - G(\text{R}\bullet) \quad (11)$$

Dla mechanizmu SET-PT proces przebiega dwuetapowo i obejmuje kolejno transfer elektronu (równanie 12) oraz deprotonację kationorodnika (równanie 12'):

$$\Delta G_{\text{SET } 1} = G(\text{ArOH}^{+\bullet}) + G(\text{R}^-) - G(\text{ArOH}) - G(\text{R}\bullet) \quad (12)$$

$$\Delta G_{\text{SET } 2} = G(\text{ArO}\bullet) + G(\text{H}^+) - G(\text{ArOH}^{+\bullet}) \quad (12')$$

Analogicznie, mechanizm SPLET obejmuje najpierw deprotonację (równanie 13), a następnie transfer elektronu (równanie 13'):

$$\Delta G_{\text{SPLET } 1} = G(\text{ArO}^-) + G(\text{H}^+) - G(\text{ArOH}) \quad (13)$$

$$\Delta G_{\text{SPLET } 2} = G(\text{ArO}\bullet) + G(\text{R}^-) - G(\text{ArO}^-) - G(\text{R}\bullet) \quad (13')$$

Dla mechanizmu RAF zmiana energii swobodnej reakcji przyjmuje postać zgodną z równaniem 14:

$$\Delta G_{\text{RAF}} = G([\text{ArOH-R}]\bullet) - G(\text{ArOH}) - G(\text{R}\bullet) \quad (14)$$

Interpretacja wartości ΔG pozwala na ocenę termodynamicznej możliwości zajścia reakcji. Ujemna wartość ΔG wskazuje na proces egzoergiczny i potencjalnie spontaniczny, natomiast dodatnia wartość ΔG oznacza proces endoergiczny, który w

danych warunkach jest niekorzystny energetycznie. W praktyce przyjmuje się, że reakcje o wysokich dodatnich wartościach ΔG (powyżej około 20 kcal/mol) nie zachodzą w istotnym stopniu [8,112,156]. Należy jednak podkreślić, że sprzyjający charakter termodynamiczny nie jest wystarczającym kryterium oceny aktywności antyoksydacyjnej. Nawet reakcje egzoergiczne mogą być kinetycznie nieistotne, jeśli związane są z wysoką barierą energetyczną. Kluczowym parametrem kinetycznym jest energia swobodna aktywacji ($\Delta G^\ddagger$), która determinuje szybkość reakcji [21,69,112]. W ramach teorii stanu przejściowego stała szybkości reakcji może być opisana równaniem Eyringa (równanie 16):

$$k = \kappa \frac{k_B T}{h} \exp\left(-\frac{\Delta G^\ddagger}{RT}\right) \quad (16)$$

W tym równaniu k_B oznacza stałą Boltzmanna, h stałą Plancka, T temperaturę, R stałą gazową, natomiast κ jest współczynnikiem tunelowania uwzględniającym kwantowy efekt przejścia cząstki przez barierę energetyczną. Zależność ta wskazuje, że niewielkie zmiany wartości $\Delta G^\ddagger$ mogą prowadzić do znacznych różnic w szybkości reakcji. W reakcjach obejmujących transfer protonu lub atomu wodoru istotną rolę odgrywają efekty tunelowania kwantowego, które umożliwiają przejście przez barierę energetyczną nawet przy energii niższej niż jej wysokość. Efekty te mogą znacząco zwiększać wartości stałych szybkości, szczególnie w układach o sprzyjającej geometrii i niewielkiej odległości transferu [118,121,124]. W obliczeniach teoretycznych efekty tunelowania uwzględnia się poprzez odpowiednie poprawki do teorii stanu przejściowego. Najczęściej stosowanym przybliżeniem jest poprawka Wignera, która zakłada paraboliczny kształt bariery i daje niewielką korektę stałej szybkości. Jest łatwa w użyciu, ale mało dokładna dla wysokich lub asymetrycznych barier. Bardziej zaawansowanym podejściem jest poprawka Eckarta, pozwalająca na dokładniejsze odwzorowanie rzeczywistego kształtu bariery potencjału i jej asymetrię. Dzięki temu lepiej opisuje tunelowanie, szczególnie w reakcjach z udziałem transferu protonu lub atomu wodoru [112,120,121,124]. Dla poszczególnych mechanizmów definiuje się charakterystyczne stałe szybkości (k_{HAT} , k_{SET} , k_{PCET} , k_{SPLET} , k_{RAF}), które umożliwiają porównanie reaktywności różnych centrów molekularnych oraz identyfikację dominujących ścieżek reakcji w danych warunkach [112,120,121,128].

W konsekwencji wiarygodna charakterystyka aktywności antyoksydacyjnej wymaga jednoczesnej analizy parametrów termodynamicznych i kinetycznych. Parametr ΔG określa, dostępną energetyczną procesowi, natomiast $\Delta G^\ddagger$ decyduje o jego szybkości. Dopiero połączenie obu podejść pozwala na identyfikację rzeczywiście dominujących mechanizmów reakcji.

WNIOSKI I PERSPEKTYWY

Przeprowadzona analiza mechanizmów antyoksydacyjnych jednoznacznie wskazuje, że ocena aktywności przeciwutleniającej związków chemicznych wymaga jednoczesnego uwzględnienia aspektów termodynamicznych i kinetycznych. Parametry termodynamiczne, takie jak energia swobodna (ΔG) oraz wielkości opisujące poszczególne etapy reakcji (BDE, IP, ETE, PDE, PA), dostarczają informacji o możliwości zajścia procesu i jego kierunku. Nie są one jednak wystarczające do oceny rzeczywistej efektywności antyoksydanta. Ostateczna reaktywność determinowana jest

przez parametry kinetyczne, w szczególności energię swobodną aktywacji $\Delta G^\ddagger$ oraz odpowiadające jej stałe szybkości reakcji. Dopiero połączenie tych dwóch podejść umożliwia pełną i wiarygodną charakterystykę reaktywności antyoksydacyjnej oraz identyfikację mechanizmów dominujących w danych warunkach.

W analizie kinetycznej szczególne znaczenie mają efekty tunelowania kwantowego, które odgrywają kluczową rolę w procesach związanych z transferem protonu lub atomu wodoru. Zjawisko to może prowadzić do istotnego zwiększenia szybkości reakcji, nawet w przypadku relatywnie wysokich barier energetycznych, co powoduje, że procesy pozornie niekorzystne z punktu widzenia klasycznej mechaniki mogą zachodzić z zauważalną szybkością.

Istotnym czynnikiem determinującym preferowany mechanizm reakcji jest również środowisko chemiczne, w szczególności charakter rozpuszczalnika. Mechanizmy takie jak SPLET oraz SET-PT są silnie zależne od polarności środowiska, które stabilizuje formy jonowe i sprzyja procesom deprotonacji oraz transferu elektronu. W konsekwencji ten sam związek może wykazywać odmienną aktywność antyoksydacyjną w zależności od warunków reakcji, co podkreśla konieczność uwzględniania efektów rozpuszczalnikowych w analizach teoretycznych.

Pomimo szerokiego zastosowania metod obliczeniowych, należy podkreślić, że podejście oparte na teorii funkcyjnego gęstości (DFT) ma charakter przybliżony. Obliczone parametry termodynamiczne i kinetyczne odnoszą się do warunków modelowych i nie odzwierciedlają w pełni złożoności rzeczywistych układów chemicznych i biologicznych. Niemniej jednak dostarczają one cennych informacji o trendach reaktywności oraz mechanizmach molekularnych i stanowią istotne uzupełnienie badań eksperymentalnych. Integracja podejść obliczeniowych z metodami eksperymentalnymi (np. DPPH, ABTS, FRAP) [157–160] umożliwia bardziej kompleksową ocenę właściwości antyoksydacyjnych oraz lepsze zrozumienie zależności między strukturą chemiczną a aktywnością biologiczną związku. Modelowanie molekularne może również odgrywać istotną rolę w projektowaniu nowych związków o właściwościach antyoksydacyjnych. Analiza zależności między strukturą chemiczną a reaktywnością umożliwia racjonalną modyfikację cząsteczek oraz wstępną ocenę ich potencjału biologicznego jeszcze przed przeprowadzeniem badań eksperymentalnych. Podejście to pozwala ograniczyć liczbę syntezowanych i testowanych związków, wspierając rozwój nowych antyoksydantów o potencjalnym zastosowaniu farmaceutycznym i biomedycznym.

W perspektywie dalszych badań szczególnie istotny jest rozwój metod uwzględniających bardziej realistyczny opis środowiska reakcji, w tym zastosowanie jawnych modeli rozpuszczalnika oraz symulacji metodami dynamiki molekularnej. Integracja różnych poziomów teorii z danymi eksperymentalnymi stanowi kluczowy kierunek rozwoju badań nad aktywnością antyoksydacyjną i projektowaniem nowych związków o zoptymalizowanych właściwościach przeciwutleniających.

PODZIĘKOWANIE:

Autorzy składają podziękowania za wsparcie finansowe udzielone przez Uniwersytet Opolski.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] A.K. Aranda-Rivera, A. Cruz-Gregorio, Y.L. Arancibia-Hernández, E.Y. Hernández-Cruz, J. Pedraza-Chaverri, *Oxygen*, 2022, **2**, 437.
- [2] C.A. Juan, J.M. Pérez de la Lastra, F.J. Plou, E. Pérez-Lebeña, *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, **22**.
- [3] G. Pizzino, N. Irrera, M. Cucinotta, G. Pallio, F. Mannino, V. Arcoraci, F. Squadrito, D. Altavilla, A. Bitto, *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2017, **2017**, 8416763.
- [4] Y. Hong, A. Boiti, D. Vallone, N.S. Foulkes, *Antioxidants*, 2024, **13**.
- [5] H.J. Shields, A. Traa, J.M. Van Raamsdonk, *Front. Cell Dev. Biol.*, 2021, **9**.
- [6] N. Chandimali, S.G. Bak, E.H. Park, H.-J. Lim, Y.-S. Won, E.-K. Kim, S.-I. Park, S.J. Lee, *Cell Death Discov.*, 2025, **11**, 19.
- [7] D. Vuzem, V. Pilepić, *Hydrogen*, 2025, **6**, 39.
- [8] F. Di Meo, V. Lemaure, J. Cornil, R. Lazzaroni, J.-L. Duroux, Y. Olivier, P. Trouillas, *J. Phys. Chem. A*, 2013, **117**, 2082.
- [9] C. Ragi, K. Muralaeeharan, *Comput. Theor. Chem.*, 2025, **1248**, 115207.
- [10] I.O. Alisi, A. Uzairu, S.E. Abechi, *Heliyon*, 2020, **6**, e03683.
- [11] V.A. Timoshnikov, O.Yu. Selyutina, N.E. Polyakov, V. Didichenko, G.J. Kontoghiorghes, *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, **23**, 1247.
- [12] C.G. Monsour, A.C. Tadde, B.J. Tafolla-Aguirre, N. Lakshmanan, J.H. Yoon, R.B. Sabio, M. Selke, *Photochem. Photobiol.*, 2023, **99**, 672.
- [13] C.S. Foote, R.W. Denny, *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, **90**, 6233.
- [14] C.F. Manful, E. Fordjour, D. Subramaniam, A.A. Sey, L. Abbey, R. Thomas, *Int. J. Mol. Sci.*, 2025, **26**.
- [15] G. Lusvardi, F. Fraulini, S. D'Addato, A. Zambon, *ACS Biomater. Sci. Eng.*, 2022, **8**, 2890.
- [16] P. Alov, I. Tsakovska, I. Pajeva, *Curr. Top. Med. Chem.*, 2015, **15**, 85.
- [17] M. Antonijević, E. Avdović, D. Simijonović, Ž. Milanović, M. Žižić, Z. Marković, *Sci. Total Environ.*, 2024, **912**, 169307.
- [18] X.-Q. Lu, S. Qin, J. Li, *Molecules*, 2023, **28**.
- [19] X.-Q. Lu, J. Li, B. Wang, S. Qin, *Antioxidants*, 2024, **13**, 1117.
- [20] Ş. Erdoğan, D. Özbakır Işın, *J. Biomol. Struct. Dyn.*, 2022, **40**, 10802.

- [21] A. Amić, D. Milenković, Z. Marković, D. Cagardová, J. Rodríguez-Guerra Pedregal, J.M. Dimitrić Marković, *New J. Chem.*, 2021, **45**, 7977.
- [22] G.H. Kim, J.E. Kim, S.J. Rhie, S. Yoon, *Exp. Neurobiol.*, 2015, **24**, 325.
- [23] B. Uttara, A.V. Singh, P. Zamboni, R.T. Mahajan, *Curr. Neuropharmacol.*, 2009, **7**, 65.
- [24] S. Reuter, S.C. Gupta, M.M. Chaturvedi, B.B. Aggarwal, *Free Radic. Biol. Med.*, 2010, **49**, 1603.
- [25] M.D. Jelic, A.D. Mandic, S.M. Maricic, B.U. Srdjenovic, *J. Cancer Res. Ther.*, 2021, **17**.
- [26] W. Wang, P.M. Kang, *Antioxidants*, 2020, **9**.
- [27] S. Jin, P.M. Kang, *Antioxidants*, 2024, **13**, 923.
- [28] E.D.N.S. Abeyrathne, K. Nam, X. Huang, D.U. Ahn, *Antioxidants*, 2022, **11**.
- [29] L.A. Pham-Huy, H. He, C. Pham-Huy, *Int. J. Biomed. Sci.*, 2008, **4**, 89.
- [30] S. Dudonné, X. Vitrac, P. Coutière, M. Woillez, J.-M. Mérillon, *J. Agric. Food Chem.*, 2009, **57**, 1768.
- [31] I. Sadowska-Bartos, G. Bartosz, *Int. J. Mol. Sci.*, 2024, **25**, 12001.
- [32] A. Milani, M. Basirnejad, S. Shahbazi, A. Bolhassani, *Br. J. Pharmacol.*, 2017, **174**, 1290.
- [33] B.S. Gebregziabher, H. Gebremeskel, B. Debesa, D. Ayalneh, T. Mitiku, T. Wendwessen, E. Habtemariam, S. Nur, T. Getachew, *J. Agric. Food Res.*, 2023, **14**, 100834.
- [34] G. Bai, C. Ma, X. Chen, *Grain Oil Sci. Technol.*, 2021, **4**, 33.
- [35] B. Salehi, C. Quispe, J. Sharifi-Rad, N. Cruz-Martins, M. Nigam, A.P. Mishra, D.A. Kononov, V. Orobinskaya, I.M. Abu-Reidah, W. Zam, F. Sharopov, T. Venneri, R. Capasso, W. Kukula-Koch, A. Wawruszak, W. Koch, *Front. Pharmacol.*, 2020, **11**, 599959.
- [36] S.J. Padayatty, A. Katz, Y. Wang, P. Eck, O. Kwon, J.-H. Lee, S. Chen, C. Corpe, A. Dutta, S.K. Dutta, M. Levine, *J. Am. Coll. Nutr.*, 2003, **22**, 18.
- [37] E. Niki, *Free Radic. Biol. Med.*, 2014, **66**, 3.
- [38] E. Niki, *Mol. Aspects Med.*, 1997, **18**, 63.
- [39] I. Pravst, K. Zmitek, J. Zmitek, *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 2010, **50**, 269.
- [40] O.M. Ighodaro, O.A. Akinloye, *Alexandria J. Med.*, 2018, **54**, 287.
- [41] R. Kohen, Y. Yamamoto, K.C. Cundy, B.N. Ames, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1988, **85**, 3175.
- [42] H. Ozawa, T. Miyazawa, G.C. Burdeos, T. Miyazawa, *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 2022, **68**, 162.
- [43] S.M. de Figueiredo, S.A.V. Filho, J.A. Nogueira-Machado, R.B. Caligorne, *Recent Pat.*

- Endocr. Metab. Immune Drug Discov., 2013, **7**, 213.
- [44] J.W. Fahey, A.T. Zalcman, P. Talalay, *Phytochemistry*, 2001, **56**, 5.
- [45] R.J. Reiter, J.C. Mayo, D.-X. Tan, R.M. Sainz, M. Alatorre-Jimenez, L. Qin, *J. Pineal Res.*, 2016, **61**, 253.
- [46] R. Stocker, Y. Yamamoto, A.F. McDonagh, A.N. Glazer, B.N. Ames, *Science*, 1987, **235**, 1043.
- [47] L. Servillo, N. D'Onofrio, M.L. Balestrieri, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2017, **69**, 183.
- [48] W. Qi, W. Qi, D. Xiong, M. Long, *Molecules*, 2022, **27**.
- [49] F. Alrumaihi, S.A. Almatroodi, H.O.A. Alharbi, W.M. Alwanian, F.A. Alharbi, A. Almatroudi, A.H. Rahmani, *Molecules*, 2024, **29**.
- [50] M. Fernanda Arias-Santé, J. Fuentes, C. Ojeda, M. Aranda, E. Pastene, H. Speisky, *Food Chem.*, 2024, **435**, 137487.
- [51] Y. Sheng, Y. Sun, Y. Tang, Y. Yu, J. Wang, F. Zheng, Y. Li, Y. Sun, *Front. Pharmacol.*, 2023, **14**, 1144878.
- [52] R. Zhang, J. Wang, R. Xia, D. Li, F. Wang, *Front. Plant Sci.*, 2022, **13**.
- [53] J. He, L. Xu, L. Yang, X. Wang, *Med. Sci. Monit.*, 2018, **24**, 8198.
- [54] A.S. de Aguiar, L.B. de Carvalho, C.M. Gomes, M.M. Castro, F.S. Martins, L.L. Borges, *Pharmaceuticals*, 2025, **18**, 410.
- [55] P. Kashyap, D. Shikha, M. Thakur, A. Aneja, *J. Food Biochem.*, 2022, **46**, e13950.
- [56] A. Ahmad, R. Prakash, M.S. Khan, N. Altwaijry, M.N. Asghar, S.S. Raza, R. Khan, *ACS Omega*, 2022, **7**, 34476.
- [57] A. Khan, M. Ikram, J.R. Hahm, M.O. Kim, *Antioxidants*, 2020, **9**.
- [58] L. Wang, F. Yang, X. Zhao, Y. Li, *Food Chem.*, 2019, **275**, 339.
- [59] K. Dwiecki, G. Neunert, P. Polewski, K. Polewski, *J. Photochem. Photobiol. B*, 2009, **96**, 242.
- [60] S. Guo, X. Liu, F. Wang, Y. Jiang, L. Chen, M. Yuan, L. Zhao, C. Bai, *Biology*, 2025, **14**, 1392.
- [61] L. Estévez, R.A. Mosquera, *J. Phys. Chem. A*, 2008, **112**, 10614.
- [62] X. Liu, F. Zheng, S. Li, Z. Wang, X. Wang, L. Wen, Y. He, *Food Funct.*, 2021, **12**, 7198.
- [63] I.G. Fernandes, L. de M. Oliveira, M.M. de S. Andrade, R.W. Alberca, J.C. Lima, E.S. de Sousa, A.J. Pietrobon, N.Z. Pereira, A.C. Castelo Branco, A.J. Duarte, M.N. Sato, *Int. J. Mol. Sci.*, 2025, **26**, 2345.
- [64] D. McCormack, D. McFadden, *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2013, **2013**, 575482.

- [65] J.H. Chen, C.-T. Ho, *J. Agric. Food Chem.*, 1997, **45**, 2374.
- [66] M. Srinivasan, A.R. Sudheer, V.P. Menon, *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 2007, **40**, 92.
- [67] S. Roychoudhury, B. Sinha, B.P. Choudhury, N.K. Jha, P. Palit, S. Kundu, S.C. Mandal, A. Kolesarova, M.I. Yousef, J. Ruokolainen, P. Slama, K.K. Kesari, *Antioxidants*, 2021, **10**, 1205.
- [68] A. Kola, G. Vigni, S. Lamponi, D. Valensin, *Antioxidants*, 2024, **13**.
- [69] A. Kowalska-Baron, *Int. J. Mol. Sci.*, 2024, **25**, 12753.
- [70] S. Sifuentes-Franco, D.C. Sánchez-Macías, S. Carrillo-Ibarra, J.J. Rivera-Valdés, L.Y. Zuñiga, V.A. Sánchez-López, *Healthcare*, 2022, **10**.
- [71] S.V. Silva, M.C. Gallia, J.R. Luz, A.A. Rezende, G.A. Bongiovanni, G. Araujo-Silva, M.D. Almeida, *Nutrients*, 2022, **14**, 3265.
- [72] T. Sanclemente, A. Carazo, T. Silvestre-Muñoz, J. Montoya, E. Ruiz-Pesini, J. Puzo, D. Pacheu-Grau, *Nutrients*, 2025, **17**.
- [73] L. Arivarasu, *Cureus*, 2023, **15**, e45617.
- [74] Y. Yoshida, E. Niki, *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 2003, **49**, 277.
- [75] S. Bakrim, N. Benkhaira, I. Bourais, T. Benali, L.-H. Lee, N. El Omari, R.A. Sheikh, K.W. Goh, L.C. Ming, A. Bouyahya, *Antioxidants*, 2022, **11**.
- [76] T. Wang, K. Hicks, R. Moreau, *J. Oil Fat Ind.*, 2002, **79**, 1201.
- [77] A. Nandi, L.-J. Yan, C.K. Jana, N. Das, *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2019, **2019**, 9613090.
- [78] E. Lubos, J. Loscalzo, D.E. Handy, *Antioxid. Redox Signal.*, 2011, **15**, 1957.
- [79] N. Couto, J. Wood, J. Barber, *Free Radic. Biol. Med.*, 2016, **95**, 27.
- [80] H. Zhu, A. Santo, Y. Li, *Exp. Biol. Med.*, 2012, **237**, 143.
- [81] C. Ding, X. Fan, G. Wu, *J. Cell. Mol. Med.*, 2017, **21**, 193.
- [82] J. Lu, A. Holmgren, *Free Radic. Biol. Med.*, 2014, **66**, 75.
- [83] A.A. Hasan, E. Kalinina, V. Tatarskiy, A. Shtil, *Biomedicines*, 2022, **10**.
- [84] J.K. Bird, R.A. Murphy, E.D. Ciappio, M.I. McBurney, *Nutrients*, 2017, **9**.
- [85] D.A. Averill-Bates, *Vitam. Horm.*, 2023, **121**, 109.
- [86] V.P. Reddy, M.R. Garrett, G. Perry, M.A. Smith, *Sci. Aging Knowledge Environ.*, 2005, **2005**, 12.
- [87] A.A. Boldyrev, G. Aldini, W. Derave, *Physiol. Rev.*, 2013, **93**, 1803.
- [88] M. Muraoka, M. Ohno, M. Tateishi, H. Matsuura, K. Nagano, Y. Hirata, K. Hirata, *Biol. Pharm. Bull.*, 2021, **44**, 1832.
- [89] J. Borawska, M. Darewicz, M. Pliszka, G.E. Vegarud, *J. Sci. Food Agric.*, 2016, **96**,

2764.

- [90] R. Uenoyama, M. Miyazaki, T. Miyazaki, Y. Shigeno, Y. Tokairin, H. Konno, T. Yamashita, *J. Chromatogr. B*, 2019, **1132**, 121826.
- [91] T.A. Aderinola, K.G. Duodu, *Biofactors*, 2022, **48**, 972.
- [92] A.C. Carr, S. Maggini, *Nutrients*, 2017, **9**.
- [93] L. Packer, E.H. Witt, H.J. Tritschler, *Free Radic. Biol. Med.*, 1995, **19**, 227.
- [94] M. Abdullah, R.T. Jamil, F.N. Attia, *Vitamin C (Ascorbic Acid)*, StatPearls, 2026.
- [95] K. Szewczyk, A. Chojnacka, M. Górnicka, *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, **22**.
- [96] B. Salehi, Y. Berkay Yılmaz, G. Antika, T. Boyunegmez Tumer, M. Fawzi Mahomoodally, D. Lobine, M. Akram, M. Riaz, E. Capanoglu, F. Sharopov, N. Martins, W.C. Cho, J. Sharifi-Rad, *Biomolecules*, 2019, **9**.
- [97] E.R. Bakac, E. Percin, A. Gunes-Bayir, A. Dadak, *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, **24**.
- [98] A.C.M. Hacke, Q. Litke, R. Sestric, B. Hardy, S. Kuss, S. Liu, D. Levin, J.L. Sorensen, *Food Chem.*, 2025, **495**, 146338.
- [99] M. Shanaida, O. Mykhailenko, R. Lysiuk, N. Hudz, R. Balwierz, A. Shulhai, N. Shapovalova, V. Shanaida, G. Bjørklund, *Pharmaceuticals*, 2025, **18**, 403.
- [100] K. Prasad, V.A. Laxdal, M. Yu, B.L. Raney, *Mol. Cell. Biochem.*, 1995, **148**, 183.
- [101] H.Y. Kay, J. Won Yang, T.H. Kim, D.Y. Lee, B. Kang, J.-H. Ryu, R. Jeon, S.G. Kim, *J. Nutr.*, 2010, **140**, 1211.
- [102] E.A. Klomparens, Y. Ding, *Brain Circ.*, 2019, **5**, 74.
- [103] M. Yin, S. Hwang, K. Chan, *J. Agric. Food Chem.*, 2002, **50**, 6143.
- [104] P. Rose, M. Whiteman, P.K. Moore, Y.Z. Zhu, *Nat. Prod. Rep.*, 2005, **22**, 351.
- [105] B.N. Ames, R. Cathcart, E. Schwiers, P. Hochstein, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1981, **78**, 6858.
- [106] S. Baliou, M. Adamaki, P. Ioannou, A. Pappa, M.I. Panayiotidis, D.A. Spandidos, I. Christodoulou, A.M. Kyriakopoulos, V. Zoumpourlis, *Mol. Med. Rep.*, 2021, **24**, 605.
- [107] J.M. Lawler, W.S. Barnes, G. Wu, W. Song, S. Demaree, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2002, **290**, 47.
- [108] E. Graf, *Free Radic. Biol. Med.*, 1992, **13**, 435.
- [109] J.S. Wright, E.R. Johnson, G.A. DiLabio, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, **123**, 1173.
- [110] G. Litwinienko, K.U. Ingold, *Acc. Chem. Res.*, 2007, **40**, 222.
- [111] M. Leopoldini, T. Marino, N. Russo, M. Toscano, *J. Phys. Chem. A*, 2004, **108**, 4916.
- [112] A. Galano, J.R. Alvarez-Idaboy, *J. Comput. Chem.*, 2013, **34**, 2430.
- [113] S. Hammes-Schiffer, A.A. Stuchebrukhov, *Chem. Rev.*, 2010, **110**, 6939.

- [114] D.R. Weinberg, C.J. Gagliardi, J.F. Hull, C.F. Murphy, C.A. Kent, B.C. Westlake, A. Paul, D.H. Ess, D.G. McCafferty, T.J. Meyer, *Chem. Rev.*, 2012, **112**, 4016.
- [115] A. Kumar, M.D. Sevilla, *Chem. Rev.*, 2010, **110**, 7002.
- [116] J.J. Warren, T.A. Tronic, J.M. Mayer, *Chem. Rev.*, 2010, **110**, 6961.
- [117] S. Hammes-Schiffer, *J. Am. Chem. Soc.*, 2015, **137**, 8860.
- [118] J.P. Klinman, *Philos. Trans. R. Soc. B*, 2006, **361**, 1323.
- [119] J. Lu, H. Gao, Q. Lu, G. Wang, J. Lü, J. Wang, W. Zuo, *Food Sci.*, 2024, **45**, 52.
- [120] A. Galano, *Chem. Sci.*, 2025, **16**, 19570.
- [121] J. Tošović, U. Bren, *Antioxidants*, 2020, **9**, 587.
- [122] Y.-S. Liu, G.-Y. Zhang, Y. Hou, *Molecules*, 2023, **28**, 380.
- [123] X. Li, X. Ouyang, M. Liang, D. Chen, *Molecules*, 2019, **24**, 2769.
- [124] T. Inagaki, T. Yamamoto, *J. Phys. Chem. B*, 2014, **118**, 937.
- [125] V.E. Kagan, J.P. Fabisiak, P.J. Quinn, *Protoplasma*, 2000, **214**, 11.
- [126] J. Ameixa, E. Arthur-Baidoo, J. Pereira-da-Silva, M. Ončák, J.C. Ruivo, M.T. do N. Varella, F. Ferreira da Silva, S. Denifl, *Comput. Struct. Biotechnol. J.*, 2023, **21**, 346.
- [127] E. Tekin, S. Erkoç, *Mol. Simul.*, 2010, **36**, 763.
- [128] T. Yamamoto, S. Kato, *J. Chem. Phys.*, 2007, **126**, 224514.
- [129] B. Yang, B. Lu, Y. Zhao, J. Luo, X. Hong, *Food Chem.*, 2020, **333**, 127430.
- [130] J. Lengyel, J. Rimarčík, A. Vagánek, J. Fedor, V. Lukeš, E. Klein, *Food Chem.*, 2012, **133**, 1435.
- [131] E. Hovenkamp, I. Demonty, J. Plat, D. Lütjohann, R.P. Mensink, E.A. Trautwein, *Prog. Lipid Res.*, 2008, **47**, 37.
- [132] M. Alfonso-Prieto, P. Vidossich, C. Rovira, *Arch. Biochem. Biophys.*, 2012, **525**, 121.
- [133] C. Bayse, A. Pavlou, *Org. Biomol. Chem.*, 2011, **9**, 8006.
- [134] J. Azadmanesh, G.E.O. Borgstahl, *Antioxidants*, 2018, **7**.
- [135] M. Srnc, F. Aquilante, U. Ryde, L. Rulišek, *J. Phys. Chem. B*, 2009, **113**, 6074.
- [136] M.R.A. Blomberg, T. Borowski, F. Himo, R.-Z. Liao, P.E.M. Siegbahn, *Chem. Rev.*, 2014, **114**, 3601.
- [137] A. Torkova, O. Koroleva, E. Khrameeva, T. Fedorova, M. Tsentalovich, *Int. J. Mol. Sci.*, 2015, **16**, 25353.
- [138] A. Galano, J. Alvarez-Idaboy, *RSC Adv.*, 2011, **1**, 1763.
- [139] J.C. Luque-Ceballos, P. Rodríguez-Zamora, J.C. López-Olivos, I.L. Garzón, *Comput. Theor. Chem.*, 2023, **1227**, 114227.
- [140] A. Yadav, P.C. Mishra, *J. Mol. Model.*, 2013, **19**, 767.

- [141] P. Hesamzadeh, A. Seif, K. Mahmoudzadeh, M. Ganjali Koli, A. Mostafazadeh, K. Nayeri, Z. Mirjafary, H. Saeidian, *Sci. Rep.*, 2024, **14**, 6473.
- [142] D.R. Pandithavidana, S.B. Jayawardana, *Molecules*, 2019, **24**, 1646.
- [143] Y. Liu, C. Liu, J. Li, *ACS Omega*, 2020, **5**, 25467.
- [144] E. Klein, V. Lukeš, M. Ilčin, *Chem. Phys.*, 2007, **336**, 51.
- [145] S. Gutiérrez-Oliva, *J. Mol. Model.*, 2011, **17**, 593.
- [146] F. Himo, *J. Phys. Chem. A*, 2001, **105**, 7933.
- [147] L. Xing, Z. Dou, X. Cao, P. Ren, W. Zhang, S. Wang, C. Sun, Z. Men, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2023, **25**, 9373.
- [148] C.-Y. Tu, W.-H. Guo, C.-H. Hu, *J. Phys. Chem. A*, 2008, **112**, 117.
- [149] H. Cheng, R.-M. Han, J.-P. Zhang, L.H. Skibsted, *J. Agric. Food Chem.*, 2014, **62**, 942.
- [150] B. Fiser, M. Szőri, B. Jójárt, R. Izsák, I.G. Csizmadia, B. Viskolcz, *J. Phys. Chem. B*, 2011, **115**, 11269.
- [151] R. Kakkar, B. Badhani, M. Bhandari, *Comput. Theor. Chem.*, 2023, **1230**, 114374.
- [152] J. Zhao, D. Xu, K. Zhang, X. Cheng, *J. Mol. Struct.: THEOCHEM*, 2009, **909**, 9.
- [153] A. Galano, J. Alvarez-Idaboy, *Int. J. Quantum Chem.*, 2018, **119**.
- [154] N. Russo, *Annu. Rev. Food Sci. Technol.*, 2016, **7**, 335.
- [155] B. Chen, J. Su, Y. Hu, S. Liu, X. Ouyang, R. Cai, X. Li, *RSC Med. Chem.*, 2022, **14**.
- [156] A. Galano, *J. Phys. Chem. B*, 2007, **111**, 12898.
- [157] Y. Chen, H. Xiao, J. Zheng, G. Liang, *PLOS ONE*, 2015, **10**, e0121276.
- [158] S.C. Santos, G.A.C. Fortes, L.T.F.M. Camargo, A.J. Camargo, P.H. Ferri, *LWT*, 2021, **137**, 110366.
- [159] N. Nenadis, L.-F. Wang, M. Tsimidou, H.-Y. Zhang, *J. Agric. Food Chem.*, 2004, **52**, 4669.
- [160] J. Chen, J. Yang, L. Ma, J. Li, N. Shahzad, C.K. Kim, *Sci. Rep.*, 2020, **10**, 2611.

Praca wpłynęła do Redakcji 18 maja 2026 r.

