

TỔNG QUAN VỀ ẢNH HƯỞNG CỦA LIÊN KẾT HYDRO MẠNH LÊN TÍNH CHẤT VẬT LIỆU SINH HỌC: CHUẨN HÓA PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU, KẾT QUẢ ĐẠT ĐƯỢC, ĐỊNH HƯỚNG PHÁT TRIỂN VÀ TIỀM NĂNG ỨNG DỤNG THỰC TẾ

MAI BÍCH DUNG

*Viện Công nghệ Sinh học và Thực phẩm, Trường Đại học Công nghiệp thành phố Hồ Chí Minh
maibichdung@iuh.edu.vn*

Tóm tắt. Mặc dù liên kết hydro đã rất quen thuộc với các nhà nghiên cứu nhưng liên kết hydro mạnh vẫn còn nhiều điều bí ẩn cần khám phá. Số lượng nghiên cứu về hydro mạnh cho đến nay vẫn còn rất hạn chế. Trong bài báo này, tác giả trình bày tổng quan về vai trò của liên kết hydro mạnh đối với tính chất của vật liệu, đặc biệt là vật liệu sinh học trên cơ sở phân tích các công trình đã công bố, trong đó có sự đóng góp bằng những công trình nghiên cứu của chính tác giả liên quan đến sự cải tiến phương pháp nghiên cứu cùng các kết quả đạt được cho đến giai đoạn hiện nay. Từ đó chỉ ra các vấn đề còn tồn đọng và những ý tưởng triển khai nghiên cứu ứng dụng trong thời gian sắp tới.

Từ khóa. Liên kết hydro mạnh, phổ hồng ngoại, phương pháp động học phân tử, phương pháp hàm mật độ, chuyển pha.

AN OVERVIEW OF INFLUENCE OF STRONG HYDROGEN BONDS ON BIOMATERIAL PROPERTIES: STANDARDIZATION OF RESEARCH METHODS, RESULTS, DEVELOPMENT ORIENTATION AND POTENTIAL PRACTICAL APPLICATIONS

Abstract. Despite the fact that hydrogen bonds have been becoming a common subject to researchers, but strong hydrogen bonds still contain mysteries to discover. The article aims at presenting an overview of the role of strong hydrogen bonds in materials, especially, in biomaterials based on analyzing the published data, to that there is a contribution of the own author, in relation to the improvement of research methods, the initial results obtained so far, as well as pointing out outstanding problems and ideas to deploy application-oriented researches in the near future.

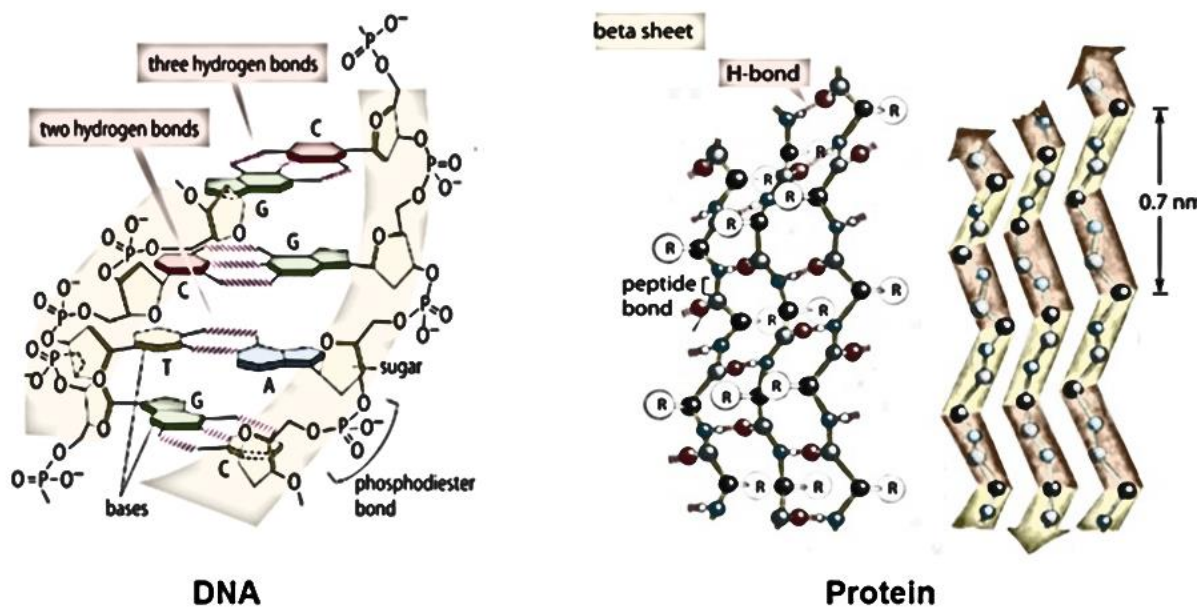
Keywords. Strong hydrogen bonds, IR, molecular dynamics methods, DFT method, phase transition.

1. GIỚI THIỆU TỔNG QUAN VỀ LIÊN KẾT HYDRO MẠNH

Khái niệm về liên kết hydro đã không còn xa lạ vì tính phổ cập của nó không chỉ trong giới hạn hàn lâm khoa học mà cả trong đời sống hằng ngày. Liên kết hydro xuất hiện xung quanh chúng ta như một phần không thể thiếu trong cấu tạo vật chất nói chung và trong các cấu trúc sinh học nói riêng, đặc biệt là DNA và protein (Hình 1). Liên kết hydro giúp duy trì sự ổn định cấu trúc protein [1-3]. Trong DNA, liên kết hydro trong các cặp Watson-Crick chịu trách nhiệm cho quá trình sao chép, phiên mã và dịch mã [4-6]. Hiện nhiên rằng, liên kết hydro mạnh là một phần trong bức tranh tổng thể đó nhưng hầu như chưa được xác định rõ ràng trong các nghiên cứu đối với vật liệu sinh học.

Dựa vào năng lượng liên kết hoặc khoảng cách giữa các phân tử nguyên tử, cấu trúc liên kết hydro được chia thành 3 mức là yếu, trung bình và mạnh [8]. Trong đó, liên kết hydro được gọi là mạnh khi năng lượng liên kết đạt ≥ 15 kcal mol⁻¹, đặc biệt, trên 40 kcal mol⁻¹ còn được gọi là rất mạnh “very strong”. Tuy nhiên, các giá trị này chưa có sự thống nhất, trong một số nghiên cứu lại cho rằng chỉ cần đạt ≥ 10 kcal mol⁻¹ cũng có thể xem là liên kết hydro mạnh [9]. Trong bài báo này, tác giả chỉ gọi chung là “mạnh” trong suốt quá trình phân tích. Điều khiến liên kết hydro mạnh khác biệt với liên kết hydro thông thường là sự ổn định về định năng lượng liên kết của nó. Liên kết hydro mạnh không chỉ duy trì sự ổn định cấu trúc, mà còn giữ vai trò cực kỳ quan trọng đối với phản ứng sinh hóa, xúc tác của enzyme... trong các hoạt động sống [10-12]. Liên kết hydro mạnh được đề cập đến lần đầu tiên vào năm 1967 [13], muộn hơn rất nhiều so với liên kết hydro (năm 1912) [14]. Ngay sau đó là hàng loạt các công trình nghiên cứu chất lượng và bài bản, các nhà khoa học đã tự hài lòng với những hiểu biết của mình. Tuy nhiên, cho đến nay, một lần nữa, các nhà nghiên cứu lại nhận ra rằng họ đã hiểu rất ít về liên kết hydro mạnh, đặc biệt là trong cơ thể sống. Trong khi đó các

phương pháp nghiên cứu cũng chưa hoàn thiện và hơn nữa là tiềm năng ứng dụng của nó vẫn chưa được gọi mở. Một vấn đề khác cũng khá thú vị ở đây là việc ứng dụng các phương pháp vật lý vào nghiên cứu các hiện tượng sinh học cũng là một chủ đề cần được xem xét nghiêm túc đối với các nhà sinh học vì tính hiệu quả của nó.



Hình 1. Liên kết hydro trong cấu trúc DNA và protein [7]

Năm 1997, Charles và các cộng sự đã tổng hợp những hiểu biết ban đầu về liên kết hydro mạnh trong lĩnh vực hóa sinh [15]. Tiếp sau đó vào năm 2001, Perry A.F. tiếp tục tổng hợp và phân tích những thành tựu đạt được về vai trò của liên kết hydro mạnh trong các tổ hợp enzyme, đánh dấu một sự thật không thể chối cãi về vai trò liên kết hydro mạnh trong các quá trình sống [16].

Từ đầu thế kỷ 21 cho đến nay, nghiên cứu về liên kết hydro mạnh đã đạt được những bước tiến vượt bậc nhờ việc ứng dụng những phương pháp mới, trong đó, các phương pháp hóa - lý (hàm mật độ, động học phân tử, phổ điện môi, cộng hưởng từ, phổ hồng ngoại, phổ X-ray...) được sử dụng phổ biến nhất. Đặc biệt, nhóm nghiên cứu của chúng tôi đã thành công trong việc giải mã liên kết hydro mạnh trong cầu muối – một mắc xích quan trọng giúp ổn định cấu trúc protein – nhờ kết hợp đồng thời phương pháp phổ hồng ngoại, động học phân tử và hàm mật độ [17,18]. Tiếp sau đó, nhờ sự kết hợp linh hoạt các phương pháp phổ điện môi, phổ hồng ngoại và phổ X-ray giúp chúng tôi nghiên cứu sâu hơn về vai trò của liên kết hydro mạnh trong axit amin, protein và sự chuyển pha của vật liệu [19-23]. Những vấn đề này sẽ được phân tích chi tiết trong bài viết này.

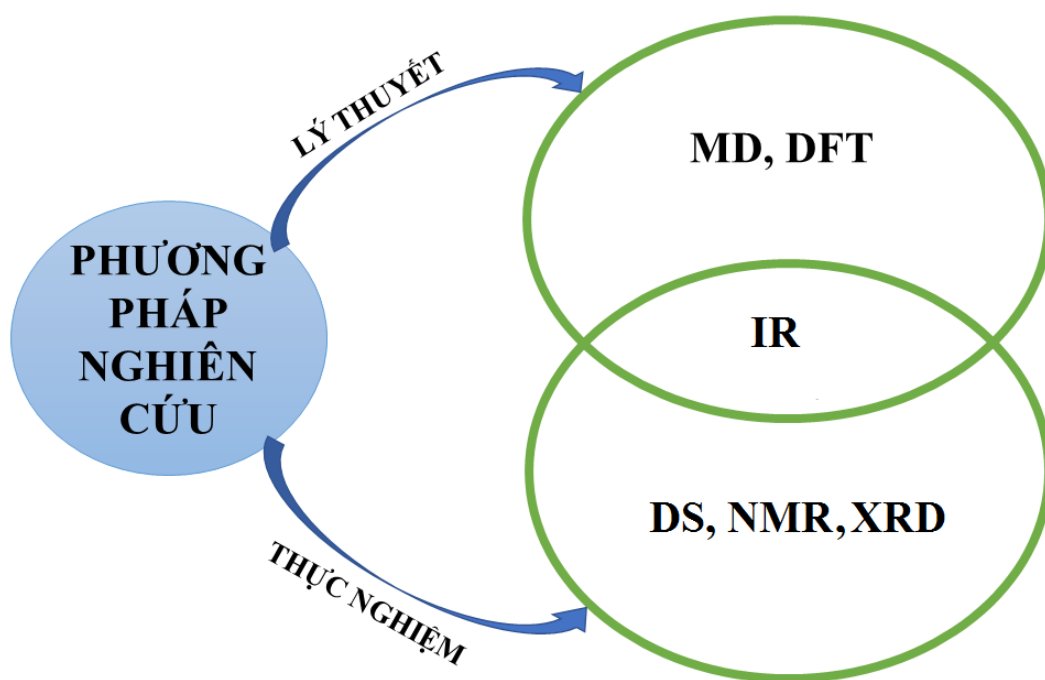
Trong giới hạn hiểu biết của chúng tôi, kể từ đầu thế kỷ 20 cho đến nay, mặc dù đã có nhiều bài viết tổng hợp các kết quả nghiên cứu về liên kết hydro nhưng không có một phân tích riêng nào dành cho liên kết hydro mạnh. Chính vì vậy, bài viết này nhằm mục đích giúp cho độc giả thấy được những thành tựu mà các nhà nghiên cứu đạt được trong nỗ lực khám phá vai trò của liên kết hydro mạnh trong gần hơn hai thập kỷ. Bài viết tập trung vào các khía cạnh sau:

- 1) Các bước đột phá trong việc chuẩn hóa phương pháp nghiên cứu liên kết hydro mạnh;
- 2) Tổng hợp những hiểu biết mới về vai trò của liên kết hydro mạnh trong vật liệu nói chung và cấu trúc sinh học nói riêng;
- 3) Phân tích những hạn chế và tồn đọng về cả phương pháp nghiên cứu, kết quả đạt được và ứng dụng thực tế;
- 4) Phân tích tiềm năng ứng dụng liên kết hydro mạnh trong đời sống.

2. CHUẨN HÓA PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU LIÊN KẾT HYDRO MẠNH

Cho đến nay, các phương pháp vật lý lại tỏ ra hiệu quả hơn khi nghiên cứu liên kết hydro mạnh. Hơn thế nữa, cách thức hiệu quả nhất để nghiên cứu liên kết hydro mạnh không nằm cụ thể ở một phương pháp nào

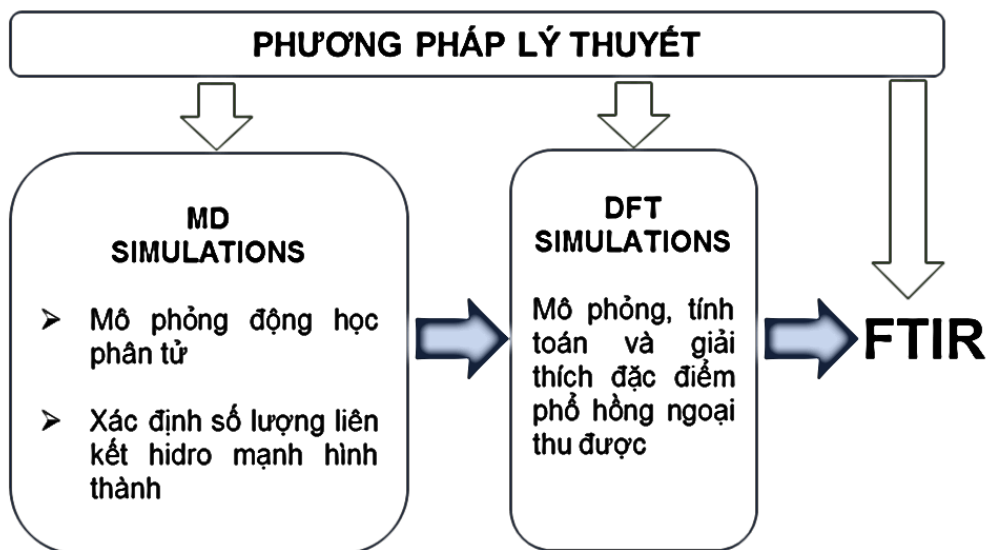
mà là sự kết hợp của nhiều phương pháp lý thuyết và thực nghiệm cùng một lúc như động học phân tử (MD), lý thuyết hàm mật độ (DFT), phổ hồng ngoại (IR), phổ điện môi (DS), cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) và phổ nhiễu xạ (XRD) (Hình 2). Các phương pháp tính toán như động học phân tử và lý thuyết hàm mật độ thường có sự trợ giúp của máy tính thông qua mô hình hóa. Phương pháp phổ điện môi và cộng hưởng từ hạt nhân thường sử dụng thuần túy dưới dạng thực nghiệm, trong khi đó phổ hồng ngoại có sự đan xen giữa lý thuyết và thực nghiệm vì vừa có thể đo trực tiếp bằng máy quang phổ, vừa có thể xuất ra từ lý thuyết thông qua MD và DFT. Phổ nhiễu xạ XRD được sử dụng hiếm hơn khi cần kiểm tra sự biến dạng cấu trúc tinh thể của chủ thể nghiên cứu. Đặc điểm của từng phương pháp và những phương án kết hợp hiệu quả mà các nhà nghiên cứu thường sử dụng được phân tích chi tiết hơn dưới đây.



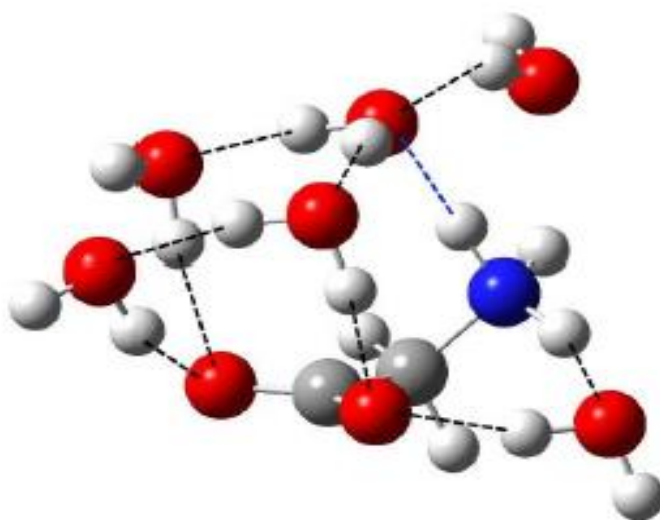
Hình 2. Phương pháp nghiên cứu liên kết hydro mạnh

2.1. Sự kết hợp của các phương pháp động học phân tử (MD), lý thuyết hàm mật độ (DFT) và phổ hồng ngoại (IR)

Ý tưởng này được phát triển như sau. Đầu tiên, mẫu nghiên cứu sẽ được đo bằng máy quang phổ (thực nghiệm) để thu được phổ IR. Kết quả này giúp chúng ta xác định được các nhóm chức thông qua các dải và đỉnh hấp phụ, từ đó có thể dự đoán được liên kết nào là liên kết hydro. Tuy nhiên, điều đó vẫn chưa thể giúp phân loại liên kết hydro thành mạnh, yếu hoặc trung bình. Bước tiếp theo phải nhờ đến phương pháp lý thuyết (MD – phương pháp động học phân tử, DFT – phương pháp hàm mật độ) để mô phỏng cấu trúc ở cấp độ phân tử, nguyên tử. MD sử dụng các nguyên lý và định luật vật lý để mô tả chuyển động và tương tác của các vật thể (trong trường hợp này là phân tử và nguyên tử ở thế giới vi mô) theo định luật Newton. Trong khi đó, DFT giúp tính toán sâu hơn về cấu trúc điện tử của phân tử nguyên tử trong vật liệu. Mục đích của việc sử dụng hai công cụ này là để xuất ra phổ IR tương đồng với phổ thu được từ thực nghiệm (Hình 3, 4), từ đó có thể dùng để giải thích thực nghiệm. Các phần mềm được sử dụng bao gồm Gaussian, GaussView và Gromacs. Do tất cả các tham số từ khoảng cách phân tử, nguyên tử, mức năng lượng liên kết và nhiều tham số cấu trúc khác đều được xuất ra từ phần mềm, liên kết hydro mạnh dễ dàng được xác định [17,18,24].



Hình 3. Miêu tả quy trình sử dụng phương pháp MD và DFT

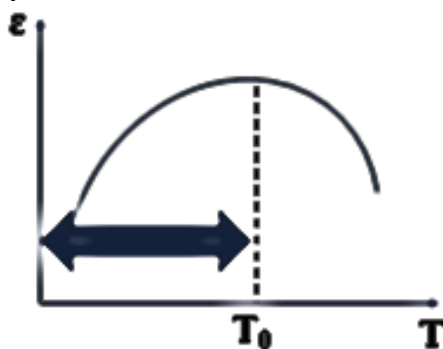


Hình 4. Liên kết hydro mạnh được hình thành giữa glyxin và nước (đường đứt nét) được mô phỏng bằng phương pháp DFT.

2.2. Sự kết hợp của phương pháp phổ hồng ngoại (IR) và phổ điện môi (DS)

Phương pháp phổ hồng ngoại bao gồm cả thực nghiệm (đo bằng máy quang phổ) và lý thuyết (xuất ra từ phần mềm) đã được trình bày ở trên. Vấn đề ở chỗ các phương pháp trên cần rất nhiều thời gian thực hiện. Trong thực tế nghiên cứu đôi khi chúng ta cần thêm những phương pháp thực nghiệm nhanh để cung cấp trong tin bước đầu về vấn đề nghiên cứu, từ đó định hướng các bước nghiên cứu tiếp theo. Ở đây chúng tôi muốn đề cập đến phương pháp dùng phổ điện môi (dielectric spectroscopy). Đây là phương pháp vật lý nhưng được chúng tôi linh hoạt sử dụng để nghiên cứu liên kết hydro trong 3 năm trở lại đây và đã được chấp nhận. Ý tưởng của phương pháp này nằm ở chỗ, hằng số điện môi đặc trưng cho sự phân cực, tức là sự tách điện tích âm và dương về hai phía trong một giới hạn nhất định. Đặc tính này hoàn toàn tương ứng với liên kết hydro. Khi tăng nhiệt độ đến một nhiệt độ nhất định, liên kết hydro trở nên kém bền vững và dễ vỡ, dẫn đến sự chuyển pha ở một số chất mà tính chất của nó được quy định bởi liên kết hydro, từ đó dẫn đến sự thay đổi đột ngột của hằng số điện môi (Hình 5). Nói một cách khác, nếu liên kết hydro bị thay đổi do chịu sự tác động nào đó, độ bền liên kết hydro bị thay đổi, nhiệt độ chuyển pha T_o sẽ dịch chuyển.

Như vậy, bằng cách đo phổ điện môi $\epsilon(T)$ và ghi nhận được sự dịch chuyển của T_0 , chúng ta có thể phán đoán được liên kết hydro của vật liệu đã thay đổi. Đây là kênh thông tin quan trọng bước đầu trước khi triển khai các phương pháp nghiên cứu sâu hơn như đã trình bày ở trên. Hơn thế nữa, đối với các vật liệu cấu thành trên nền tảng liên kết hydro, độ bền của vật liệu sẽ thay đổi theo nhiệt độ chuyển pha. Nhiệt độ chuyển pha càng cao thì độ bền vật liệu càng cao. Chính vì thế phương pháp này còn có giá trị trong việc nghiên cứu độ bền vật lý của vật liệu, đặc biệt là vật liệu rắn nơi tập hợp nhiều liên kết hydro mạnh. Tuy nhiên, nhược điểm của nó là chỉ sử dụng được cho những chất mà bản chất chuyển pha của nó có liên quan đến sự thay đổi của cấu trúc hydro. Siệc sử dụng phương pháp phổ điện môi được chúng tôi công bố trên nhiều tạp chí khác nhau [19,20,25]. Kết quả chi tiết hơn được mô tả chi tiết hơn bên dưới trong bài báo này.



Hình 5. Sự phụ thuộc của hằng số điện môi và nhiệt độ

2.3. Sự kết hợp của phổ hồng ngoại (IR), cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) và phổ nhiễu xạ (XRD)

Cộng hưởng từ hạt nhân là phương pháp vật lý giúp thu hình ảnh cấu trúc vật liệu và cũng rất hiệu quả trong nghiên cứu liên kết hydro mạnh [26-32] kể cả trong các cấu trúc phức tạp như enzyme [31] và protein [12]. Mặc dù vậy, nhược điểm thường thấy sẽ phương pháp này là ở độ nhạy đôi khi không cao do tín hiệu tạo ra thường nhỏ, từ đó các tham số cấu trúc thu được đôi khi chưa có độ tin cậy cao. Để khắc phục điểm này, phương pháp phổ hồng ngoại (lý thuyết và thực nghiệm) có thể hỗ trợ hiệu quả. Tuy nhiên, trong sự hiểu biết của tác giả, cho đến nay phương pháp phổ hồng ngoại khi kết hợp với cộng hưởng từ hạt nhân thường được đo thuận túy bằng thực nghiệm mà không có phổ hồng ngoại mô phỏng xuất ra từ lý thuyết nên kết quả nghiên cứu thu được chưa được giải thích một cách triệt để về mặt khoa học.

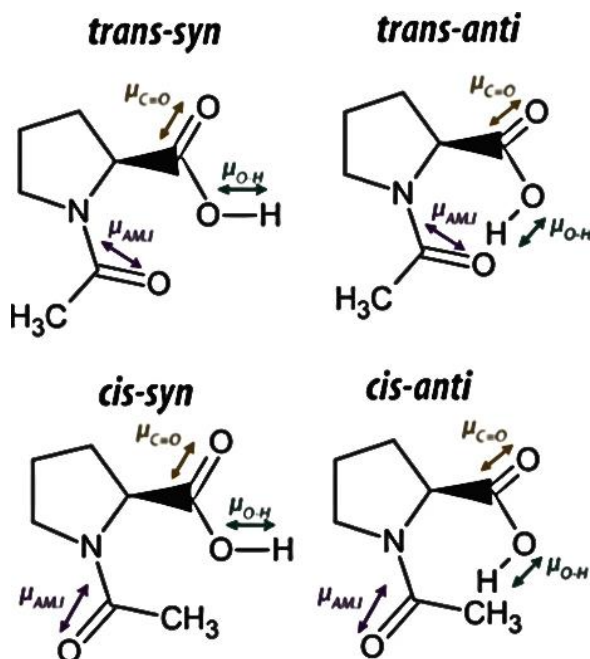
Nhiễu xạ XRD là phương pháp dùng cộng hưởng tia X để xác định cấu trúc tinh thể của vật liệu. Trong các nghiên cứu liên kết hydro nói chung, XRD thỉnh thoảng được sử dụng khi cần kiểm tra sự biến dạng cấu trúc tinh thể khi liên kết hydro thay đổi hoặc khi chủ thể nghiên cứu có cấu trúc tinh thể [12, 21, 33].

Từ phân tích trên cho thấy rằng, các phương pháp vật lý thật sự rất hiệu quả trong việc nghiên cứu liên kết hydro mạnh. Tuy nhiên đây là một hạn chế thường thấy ở các nhà sinh học, đặc biệt là các phương pháp vật lý này chỉ thật sự hiệu quả khi có sự kết hợp đồng bộ.

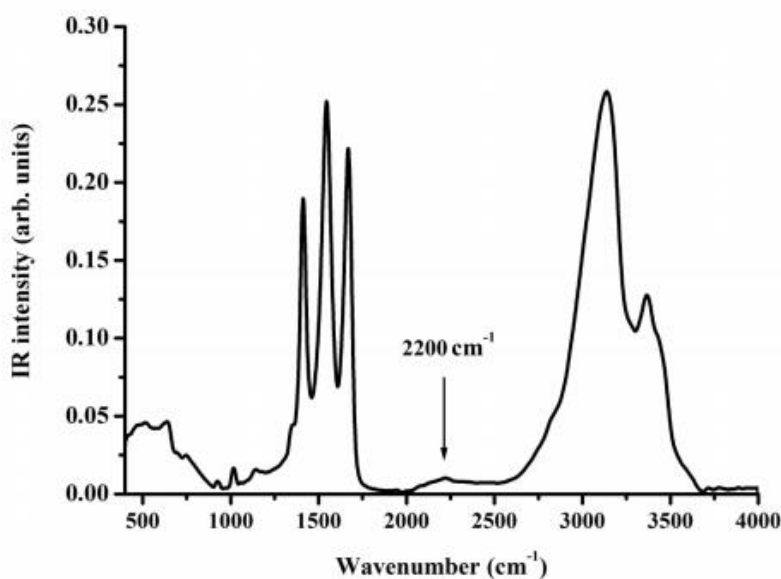
3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU LIÊN KẾT HYDRO MẠNH

3.1. Liên kết hydro mạnh trong dung dịch axit amin

Các nghiên cứu liên kết hydro mạnh hiện nay tập trung chủ yếu vào axit amin – đơn phân của protein. Axit amin chứa các nguyên tố chính là C, H, O và N, đặc điểm và vai trò liên kết hydro hình thành giữa chúng với nhau là chìa khóa quan trọng giúp chúng ta hiểu rõ hơn về cấu trúc và cách vận hành của protein, từ đó đặt ra các bài toán trong việc tác động và điều chỉnh quá trình vận hành đó. Trong các nghiên cứu [9, 12, 17, 18, 34-39] chỉ ra rằng, chính liên kết hydro mạnh do quá trình tương tác giữa nhóm cacboxyl và amit giúp duy trì sự ổn định cấu trúc của protein (Hình 6). Bằng cách sử dụng đơn lẻ hoặc kết hợp hàng loạt các phương pháp nghiên cứu khác nhau (MD, DFT, IR, NMR) áp dụng đối với nhiều mô hình cấu trúc khác nhau như mô hình cầu muối [17,18,24], mô hình axit amin N-acetylproline trong dung dịch [32], đặc tính quang phổ và tham số cấu trúc của các liên kết hydro mạnh trong protein được xác định.



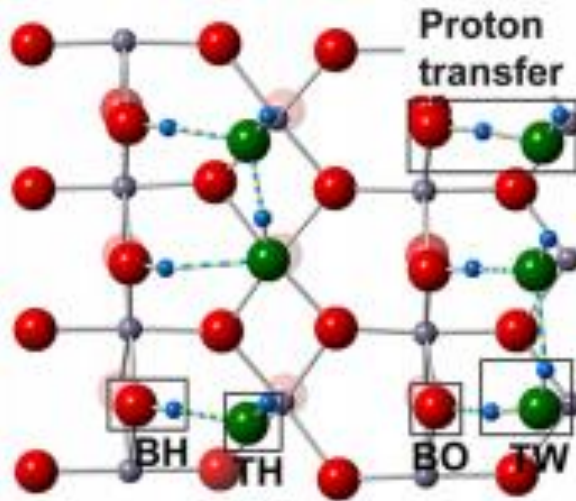
Hình 6. Sơ đồ minh họa về các đồng phân cấu tạo khác nhau xác định bởi cấu trúc của nhóm amid và cacboxyl [34].



Hình 7. Phổ hồng ngoại của dung dịch guanidinium axetat [17].

Có thể điểm qua một số điểm đặc biệt ở các nghiên cứu trên. Elena O.L., Vener M.V. và cộng sự đã sử dụng dung dịch guanidinium axetat [17] và Arg-Glu [18] dùng làm mô hình cầu muối trong protein thông qua phương pháp mô hình hóa MD, DFT và phổ hồng ngoại đã xác định được vùng hấp thụ yếu ở 2200 cm^{-1} tương ứng với liên kết hydro mạnh N-H...O trong axit amin cấu thành protein (Hình 7). Trước đó, N-H...O cũng đã được xác định là liên kết hydro mạnh với mức năng lượng khoảng 50 kJ/mol [39]. Một nhóm nghiên cứu khác [24] sử dụng cặp axit amin Arg/Asp, Lys/Asp, and His(+)/Asp dùng để xác định hằng số liên kết hydro mạnh trong protein. Nghiên cứu này cũng chỉ ra được những điểm yếu của các phương pháp mô hình hóa. Ở cấp độ sâu hơn liên quan đến quá trình dịch chuyển điện tử, proton – yếu tố then chốt làm nên bản chất tính điện trong liên kết hydro mạnh N-H...O được trình bày trong các nghiên cứu [9, 37, 40] bằng cách sử dụng phương pháp hàm mật độ DFT hỗ trợ bởi phần mềm máy tính hoặc tính toán lý thuyết thông thường.

Liên kết hydro mạnh cũng đóng vai trò quan trọng trong quá trình cuộn gập protein (protein folding). Ở đây, tương tác ở cấp độ phân tử ở bề mặt phân cách protein/nước là không thể bỏ qua [41]. Nước vừa là chất cho vừa là chất nhận proton, và có thể hoạt động như một chất phản ứng trong các quá trình sinh hóa. Ở bề mặt phân cách protein, các phân tử nước hình thành liên kết hydro với các nhóm phân cực (amid, cacboxyl) nằm trên trục “xương sống” hoặc ở mặt bên (Hình 8). Trong giới hạn hiểu biết của tác giả, cho đến nay chỉ có một công trình đề cập đến vấn đề này [35]. Trong nghiên cứu này, các giả sử dụng mô hình bề mặt của oxit – nước. Mặc dù còn rất xa với những gì diễn ra các hoạt động sống, bài báo này là một bước đi cần thiết trong việc giải mã sự ảnh hưởng của liên kết hydro mạnh trong các quá trình sinh học.



Hình 8. Mô phỏng sự hình thành liên kết hydro mạnh trên bề mặt phân cách SnO₂ – nước [41].

Như vậy, liên kết hydro mạnh không chỉ tồn tại trong cấu trúc của protein, mà còn giữa protein với nước. Trong cấu trúc protein, liên kết hydro mạnh xuất hiện giữa các chuỗi polypeptide cùng với các liên kết khác giúp ổn định cấu trúc protein. Trong quá trình hoạt động của protein, nước sẽ tương tác trên bề mặt thông qua các liên kết hydro (Hình 8) và chi phối quá trình trao đổi chất diễn ra trong cơ thể sống.

3.2. Ảnh hưởng liên kết hydro mạnh lên sự chuyển pha vật liệu

Những nghiên cứu trong vài năm trở lại đây cũng chỉ ra rằng, sự điều chỉnh về độ mạnh yếu của liên kết hydro mạnh có thể làm ảnh hưởng đến sự chuyển pha của vật liệu. Sự chuyển pha ở đây không phải là sự chuyển đổi giữa 3 trạng thái rắn, lỏng, khí quen thuộc, mà là sự chuyển đổi pha cấu trúc. Cụ thể ở đây, pha rắn của vật liệu vẫn không thay đổi nhưng cấu trúc bên trong đã thay đổi do sự tác động vào liên kết hydro của vật liệu. Vấn đề này được công bố trong hàng loạt các nghiên cứu [19,20,22,23,25,42,43].

Các chất được chọn để khảo sát sự chuyển pha trong các nghiên cứu này thuộc họ vật liệu sắt điện như triglyxin sunphat (TGS), muối Rochelle (RS), Diisopropylammonium Bromide (DIPAB) (Bảng 1). TGS chứa 3 nhóm glyxin có thể được dùng làm mô hình để nghiên cứu ảnh hưởng của liên kết hydro mạnh lên tính chất của axit amin và protein. Nhiệt độ chuyển pha trong TGS khi cấu trúc mạng liên kết thay đổi được phát hiện ở 49 °C, trong khi đó RS có nhiệt độ chuyển pha ở 24 °C. Tính chất RS cũng được quy định bởi liên kết hydro được dùng trong một số thuốc nhuận tràng. Như vậy, nhiệt độ chuyển pha của TGS và RS không quá cao có thể dễ dàng khảo sát trong phòng thí nghiệm là một ưu điểm quan trọng để nghiên cứu bản chất liên kết hydro. DIPAB cũng chứa liên kết hydro nhưng lại có nhiệt độ chuyển pha cao (tầm 152 °C) được dùng để khảo sát ảnh hưởng của liên kết hydro ở nhiệt độ cao. Ngoài TGS và RS, một số chất khác như NaNO₂ không có liên kết hydro cũng được chọn để so sánh.

Bảng 1: Tổng hợp các hợp chất dùng để nghiên cứu ảnh hưởng của liên kết hydro mạnh lên nhiệt độ chuyển pha

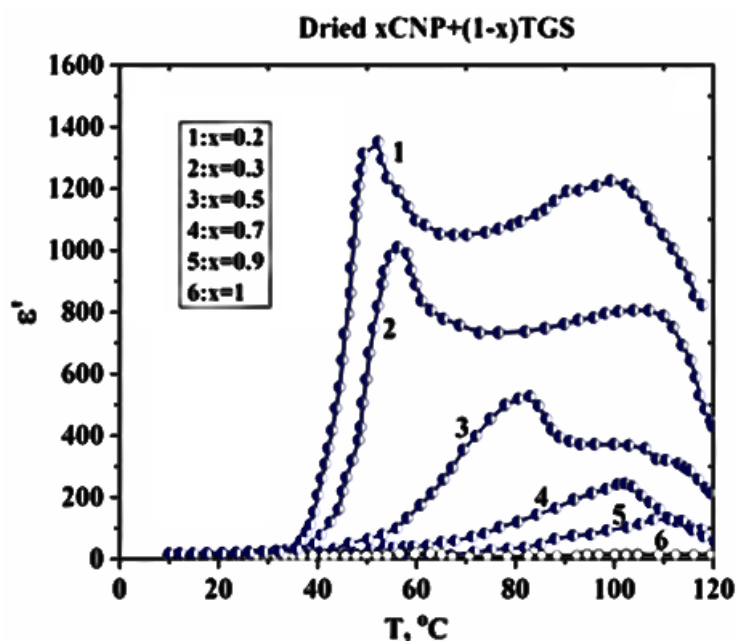
Chất thêm vào	Chất nền	Composit
<ul style="list-style-type: none"> • Xenlulo (CNP) • nSiO₂ 	<ul style="list-style-type: none"> • Triglyxin sunphat (TGS) • Muối Rochelle (RS) 	CNP+TGS [44]
		CNP+RS [22]
		nSiO ₂ +TGS [22,23]
		CNP+NaNO ₂ [42]

	<ul style="list-style-type: none"> • Diisopropylammonium Bromide (DIPAB) • Natri Nitrit (NaNO_2) 	$\text{nSiO}_2 + \text{DIPAB}$ [45]
--	--	-------------------------------------

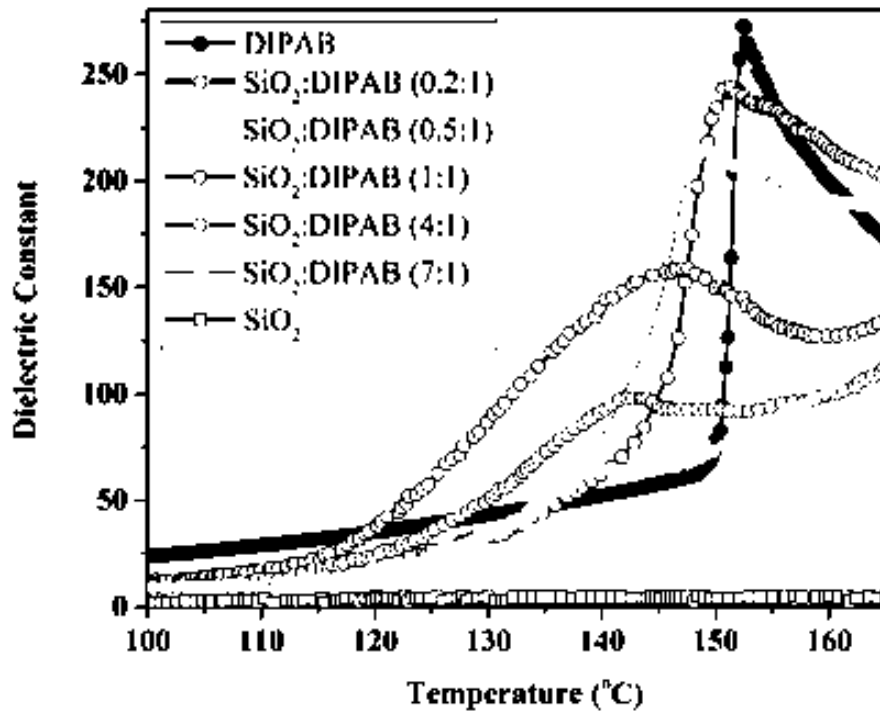
Ý tưởng ở đây là, các chất trên được dùng làm chất nền, liên kết hydro của chúng bị tác động khi trộn với một chất thêm vào khác như hạt nano xenlulo (CNP) hoặc nano SiO_2 (nSiO_2) tạo thành vật liệu composit. Xenlulo đặc trưng bởi các nhóm hydroxyl có thể dễ dàng hình thành nên liên kết hydro với các liên kết hydro của chất khác, đặc biệt là nước. Xenlulo được sử dụng có hàm lượng pha tinh thể cao có thể kết dính thành khối khá bền sau khi được sấy khô. Thêm vào đó, xenlulo hình thành dưới dạng hạt có diện tích bề mặt cao nên dễ dàng tương tác với các chất khác. Đối với SiO_2 , các hạt nano của nó có khả năng hấp thụ nước ở nhiệt độ thường trên bề mặt cho nên cũng dễ dàng tạo thành liên kết hydro liên phân tử trong các hợp chất composit. Trong các nghiên cứu được thực hiện, SiO_2 được tổng hợp dưới dạng “sol”, sau khi tổng hợp sẽ biến thành “gel” có độ bền vật lý cao.

Chất thêm vào có thể tạo thành liên kết hydro liên phân tử với chất nền, dẫn đến nhiệt độ chuyển pha của vật liệu sẽ bị dịch chuyển. Để khảo sát nhiệt độ chuyển pha, các tác giả sử dụng phương pháp phổ điện môi DS kết hợp với phổ hồng ngoại IR.

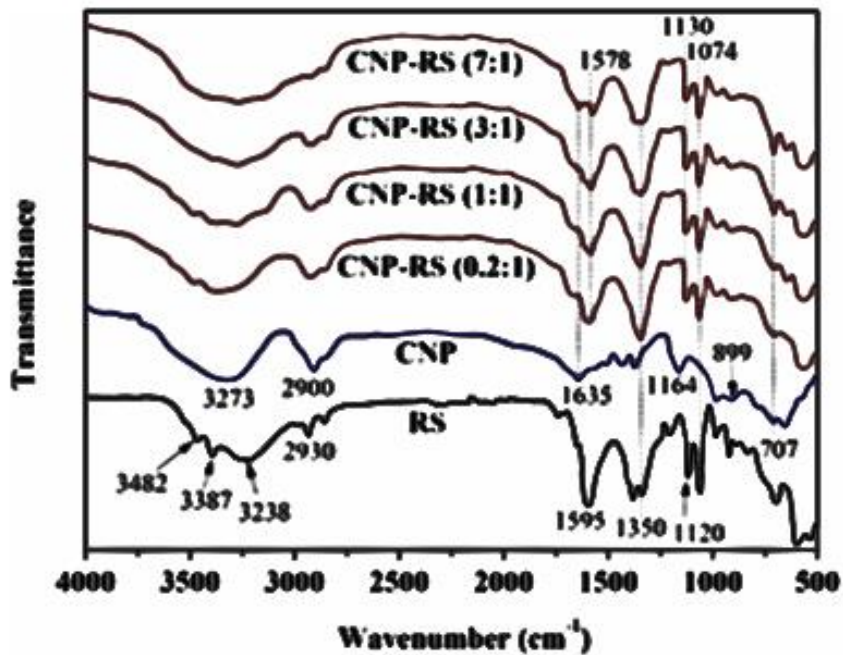
Hình 9 là một ví dụ về sự dịch chuyển nhiệt độ chuyển pha của TGS từ 49 lên đến hơn 100 °C khi tăng hàm lượng xenlulo. Do sự chuyển pha trong TGS về bản chất liên quan trực tiếp đến liên kết hydro tạo thành bởi 3 nhóm glyxin với SO_4^{2-} , một khi cấu trúc này bị tác động mới dẫn đến sự tăng của nhiệt độ chuyển pha. Điều này cũng đúng đối với nhiều chất khác như DIPAB (Hình 10) và RS. Rõ ràng, tác động này đến từ chất thêm vào là xenlulo hoặc nSiO_2 do sự hình thành liên kết liên phân tử. Để khẳng định điều này, phổ hồng ngoại (Hình 11) cho thấy sự mở rộng của vùng từ 3000 – 3500 cm^{-1} khi tăng hàm lượng chất thêm vào. Nguyên nhân của sự mở rộng này không liên quan đến sự tồn tại của nước hay nhóm OH trong xenlulo hoặc SiO_2 mà là sự tăng lên đáng kể của số lượng liên kết hydro mới. Đối với một số chất khác như NaNO_2 khi mà sự chuyển pha không liên quan đến liên kết hydro, nhiệt độ chuyển pha hoàn toàn không thay đổi (Hình 12). Cần phải nhấn mạnh thêm rằng, DIPAB và NaNO_2 có nhiệt độ chuyển pha rất cao (trên 140 °C), ở nhiệt độ này, liên kết hydro thường kém bền vững. Chính vì vậy, liên kết hydro liên phân tử hình thành giữa nSiO_2 , xenlulo với các chất nền khả năng bị đứt gãy. Nói một cách khác, liên kết hydro mạnh khó gây ảnh hưởng lên tính chất của vật liệu ở nhiệt độ chuyển pha cao. Đây cũng là một hạn chế nếu chúng ta muốn sử dụng phương pháp vật lý phổ điện môi để xác định về mặt định tính sự biến đổi của cấu trúc hydro bên trong vật liệu.



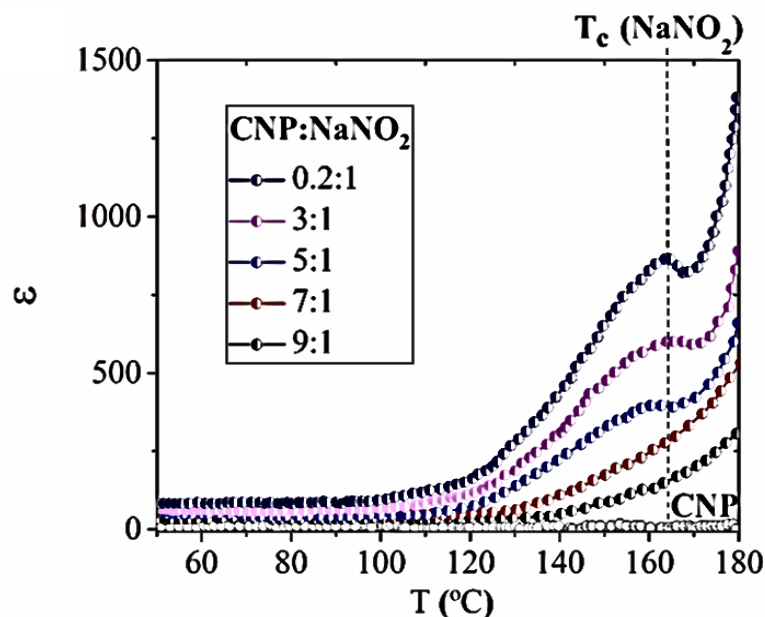
Hình 9. Sự dịch chuyển của đỉnh chuyển pha vật liệu khi tăng hàm lượng xenlulo [44].



Hình 10. Sự dịch chuyển của đỉnh chuyển pha vật liệu khi tăng hàm lượng SiO₂ [45].



Hình 11. Sự mở rộng của vùng từ 3000 – 3500 cm⁻¹ khi tăng hàm lượng xenlulo [46].



Hình 12. Sự chuyển pha của NaNO_2 khi hàm lượng xenlulo thay đổi [42].

Kết quả nghiên cứu về sự tác động của liên kết hydro mạnh lên nhiệt độ chuyển pha của vật liệu hiện tại vẫn còn rất hạn chế về số lượng nghiên cứu. Cái hay ở đây là, dựa vào sự dịch chuyển của nhiệt độ chuyển pha có thể suy đoán được sự thay đổi của cấu trúc liên kết hydro. Mặt khác, sự tăng nhiệt độ chuyển pha đi đôi với độ bền nhiệt của vật liệu cũng tăng theo. Hạn chế của các nghiên cứu hiện tại cũng nằm ở chỗ chưa kết hợp được với các phương pháp mô hình hóa chuyên sâu ở cấp độ phân tử, nguyên tử để làm rõ bản chất tạo thành liên kết liên phân tử trong các vật liệu composit trên.

4. CÁC VẤN ĐỀ TỒN ĐONG VÀ GIẢI PHÁP

Dựa vào những phân tích trên, có 3 vấn đề lớn còn tồn đọng đối với liên kết hydro mạnh như sau:

- **Chưa hoàn thiện về phương pháp:** mặc dù các phương pháp như MD, DFT, IR, NMR và DS đã cho thấy hiệu quả trong việc nghiên cứu liên kết hydro mạnh để làm sáng tỏ đặc tính cấu trúc và tính năng của các hệ sinh học phức tạp, sự kết hợp của chúng chưa thật sự hiệu quả. Nguyên nhân nằm ở chỗ, các nhà nghiên cứu thường chỉ nắm rõ một vài phương pháp trong số đó hoặc do hạn chế về điều kiện nghiên cứu. Chính vì vậy, chỉ có thể làm sáng tỏ một khía cạnh nhất định của chủ thể nghiên cứu. Trên cơ sở đó, để đạt được hiệu quả cao nhất, sự kết hợp đồng thời của tất cả các phương pháp trên là cực kỳ cần thiết. IR cho thông tin thực nghiệm về sự tồn tại của nhóm chức kết hợp với NMR để thu thập thông tin thực nghiệm sâu hơn về cấu trúc phân tử, nguyên tử và hạt nhân. Cuối cùng là mô phỏng lý thuyết nhờ MD và DFT để kiểm chứng và giải thích thực nghiệm. Phương pháp phổ điện môi DS sẽ được sử dụng không bắt buộc nhưng sẽ rất hiệu quả đối với những vật liệu có đặc tính chuyển pha liên quan đến cấu trúc hydro nhờ sự thay đổi nhiệt độ chuyển pha.

Phổ điện môi như đã trình bày ở trên chỉ áp dụng trên những chất mô hình như TGS chứa 3 nhóm axit amin là glyxin nên hiệu quả thực sự của phương pháp này đối với các cấu trúc sinh học phức tạp vẫn là một câu hỏi lớn. Vấn đề nằm ở chỗ, trong các cấu trúc sinh học nhiệt độ chuyển pha liên quan đến rất nhiều yếu tố, trong đó có sự đứt gãy liên kết hydro mạnh. Chính vì vậy, phương pháp này cần mở rộng với nhiều vật liệu sinh học khác, từ đó rút ra tính hiệu quả của phương pháp.

- **Hạn chế về số lượng nghiên cứu đối với vật liệu sinh học:** do liên kết hydro mạnh nói riêng và liên kết hydro nói chung là chìa khóa quan trọng trong việc tìm hiểu về tính năng hoạt động của các cấu trúc sinh học nhưng cho đến hiện nay số lượng nghiên cứu còn khá hạn chế. Sự hạn chế rõ ràng nhất nằm ở chỗ làm thế nào để tác động và làm thay đổi cấu trúc hydro trong cấu trúc sinh học, cũng như sự thay đổi đó sẽ dẫn đến thay đổi gì trong quá trình vận hành của nó. Hiểu được vấn đề này không chỉ nâng tầm sự hiểu biết của chúng ta về mặt cơ bản, mà cả khía cạnh ứng dụng thực tiễn.

- **Hạn chế về cách tiếp cận nghiên cứu:** Liên kết hydro yếu, trung bình và mạnh đều có vai trò riêng trong cùng một hệ thống cấu trúc. Tuy nhiên, cho đến giai đoạn hiện nay, các nhà nghiên cứu thường bỏ qua sự phân loại rõ ràng các loại liên kết hydro trong các nghiên cứu của mình. Ngay từ đầu, cách tiếp cận đã mang tính chung chung không rõ ràng cũng là nguyên nhân dẫn đến các kết quả nghiên cứu đôi khi chưa có chiều sâu. Để giải quyết vấn đề này, theo ý kiến chủ quan của tác giả, các nhà nghiên cứu cần tập trung xác định vai trò và ảnh hưởng của từng loại liên kết hydro trong đó có liên kết hydro mạnh lên từng tính năng cụ thể của một cấu trúc sinh học cũng như các quá trình diễn ra trong cơ thể sống. Để làm được điều đó, sự kết hợp đồng thời các phương pháp như đã trình bày ở trên là tối quan trọng.
- **Hạn chế về mặt nghiên cứu ứng dụng:** liên kết hydro mạnh nói riêng và liên kết hydro nói chung đã có nhiều ứng dụng như tăng độ bền vật lý của thuốc [38, 47] hay điều khiển tương tác phối tử với protein [48], tuy nhiên bấy nhiêu đó vẫn còn rất khiêm tốn. Mặc dù liên kết hydro mạnh có thể tạo nên những hiệu ứng mạnh hơn trong việc tạo nên độ bền liên kết, từ đó ảnh hưởng mạnh mẽ lên tính chất vật liệu và cấu trúc sinh học nhưng cho đến nay việc ứng dụng là chưa rõ ràng.

5. ĐỊNH HƯỚNG ỨNG DỤNG

Mặc dù những hiểu biết của chúng ta về liên kết hydro mạnh vẫn chưa hoàn thiện nhưng dưới góc nhìn của tác giả, khả năng ứng dụng thực tế của nó lại rất triển vọng nhờ sự gia tăng độ bền của vật liệu có chứa liên kết hydro mạnh. Có thể điểm qua hai ý tưởng sau:

- **Tăng độ bền của thực phẩm, thuốc, ... ở điều kiện bảo quản thông thường.** Như đã phân tích ở trên, liên kết hydro mạnh không chỉ giúp ổn định và tăng độ bền trong các cấu trúc sinh học mà còn trong vật liệu nói chung nếu vật liệu đó có liên kết hydro mạnh. Vật liệu nanocomposit có chứa xenlulo và glyxin sunphat là một ví dụ [22,23,42]. Nhờ liên kết hydro mạnh, cấu trúc của tổ hợp xenlulo/glyxin trở nên bền hơn và đây nhiệt độ chuyển pha lên cao hơn. Xenlulo lại là một thành phần rất thân thiện môi trường, tương thích sinh học tốt và được sử dụng rất nhiều trong thuốc, thực phẩm và nhiều hợp chất khác nhau trong đời sống hàng ngày. Trên cơ sở đó, chúng ta có thể nghĩ đến việc thêm chất hỗ trợ có tính an toàn sinh học cao như xenlulo vào các vật liệu có sẵn như thuốc, thực phẩm, v.v. để tăng nhiệt độ bảo quản, chống bức xạ ánh sáng trong điều kiện thông thường.
- **Điều chỉnh khả năng giải phóng dược chất thuốc.** Có rất nhiều loại thuốc khi uống không được phép bẻ hoặc nghiền vì dược chất được giải phóng từ từ khi đi vào cơ thể. Nếu uống sai, thuốc sẽ không phát huy hiệu quả, thậm chí còn ảnh hưởng đến sức khỏe người bệnh. Điều đó đặt ra một giả thiết rằng, nếu liên kết hydro mạnh được hình thành bên trong, dược chất sẽ được giải phóng theo một lộ trình được tính toán trước dưới các điều kiện sinh – hóa trong cơ thể. Từ đó giúp tiết kiệm thuốc và khắc phục được các sai sót mà người bệnh có thể mắc phải.

6. KẾT LUẬN

Các phân tích trên giúp chúng ta định hình được trạng thái hiện tại về liên kết hydro mạnh mà các nhà nghiên cứu đã đạt được cho đến giai đoạn hiện nay, từ đó có thể rút ra ba kết luận quan trọng sau đây:

- **Cần tiếp tục cải tiến phương pháp nghiên cứu:** các phương pháp lý – hóa tỏ ra hiệu quả hơn so với các phương pháp sinh học trong việc nghiên cứu liên kết hydro mạnh. Mặc dù vậy, tính hiệu quả lại không tập trung ở một phương pháp mà là sự vận dụng linh hoạt nhiều phương pháp cùng một lúc đối với từng đối tượng nghiên cứu cụ thể. Đặc biệt, đối với đối tượng nghiên cứu là các cấu trúc sinh học phức tạp cho đến nay vẫn chưa có cách tiếp cận hiệu quả. Chính vì vậy, tiếp tục cải tiến phương pháp nghiên cứu là nhiệm vụ cần đặt ra trước tiên.
- **Mở rộng nghiên cứu ở cấp độ hàn lâm:** đây là việc làm cấp thiết giúp chúng ta có những hiểu biết đầy đủ hơn về liên kết hydro mạnh, đặc biệt là vai trò của nó trong các hệ thống sinh học.
- **Triển khai nghiên cứu ứng dụng:** Cần triển khai nghiên cứu ứng dụng, đặc biệt ở khâu cải thiện độ bền vật liệu trong thuốc, thực phẩm và những nguyên vật liệu hàng ngày.

Những vấn đề nêu trên là một nhiệm vụ phức tạp nhưng thú vị đặt ra cho các nhà nghiên cứu. Với ý kiến chủ quan của tác giả, nó hoàn toàn khả thi và rất có triển vọng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] R. E. Hubbard and M. K. Haider, Hydrogen Bonds in Proteins: Role and Strength, In: *Encyclopedia of Life Sciences* (ELS). John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, 2010.
- [2] Y. Itoh, Y. Nakashima, S. Tsukamoto, T. Kurohara, M. Suzuki, Y. Sakae, M. Oda, Y. Okamoto and T. Suzuki, N⁺-C-H...O Hydrogen bonds in protein-ligand complexes, *Scientific Reports*, vol. 9, pp. 767, 2019.
- [3] G. Bulusu and G. R. Desiraju, Strong and Weak Hydrogen Bonds in Protein–Ligand Recognition, *Journal of the Indian Institute of Science*, vol. 100, pp. 31-41, 2020.
- [4] G. A. Jeffrey and W. Saenger. The Role of Hydrogen Bonding in the Structure and Function of the Nucleic Acids. In: *Hydrogen Bonding in Biological Structures*, Springer, Berlin, Heidelberg, 1994.
- [5] S. E. Harding, G. Channell and M. K. Phillips-Jones, The discovery of hydrogen bonds in DNA and a re-evaluation of the 1948 Creeth two-chain model for its structure, *Biochemical Society Transactions*, vol. 46, pp. 1171-1182, 2018.
- [6] S. A. Coulocheri, D. G. Pigis, K. A. Papavassiliou and A. G. Papavassiliou, Hydrogen bonds in protein–DNA complexes: Where geometry meets plasticity, *Biochimie*, vol. 89, pp. 1291-1303, 2007.
- [7] R. Milo and R. Phillips, *Cell Biology by the Numbers*, New York: Garland Science, 2015, 400 p.
- [8] M. J. Minch, An Introduction to Hydrogen Bonding, *Journal of Chemical Education*, vol. 76, pp. 759, 1999.
- [9] A. H. Pakiari and K. Eskandari, The chemical nature of very strong hydrogen bonds in some categories of compounds, *Journal of Molecular Structure: Theochem*, vol. 759, pp. 51-60, 2006.
- [10] A. Warshel, A. Papazyan and P. A. Kollman, On low-barrier hydrogen bonds and enzyme catalysis, *Science*, vol. 269, pp. 102, 1995.
- [11] S. Vishveshwara, M. S. Madhusudhan and J. V. Maizel Jr, Short-strong hydrogen bonds and a low barrier transition state for the proton transfer reaction in RNase A catalysis: a quantum chemical study, *Biophysical Chemistry*, vol. 89, pp. 105-117, 2001.
- [12] A. Langkilde, S. M. Kristensen, L. Lo Leggio, A. Molgaard, J. H. Jensen, A. R. Houk, J.-C. Navarro Poulsen, S. Kauppinen and S. Larsen, Short strong hydrogen bonds in proteins: a case study of rhamnogalacturonan acetyltransferase, *Acta Crystallographica Section D*, vol. 64, pp. 851-863, 2008.
- [13] D. G. Tuck, Structures and Properties of HX₂⁻ and HXY⁻ Anions, *Progress in Inorganic Chemistry*, vol. 9, pp. 316, 1967.
- [14] T. S. Moore and T. F. Winmill, The state of amines in aqueous solution. *Journal of the Chemical Society Transactions*, vol. 101, pp. 1635-1676, 1912.
- [15] C. L. Perrin and J. B. Nielson, “Strong” hydrogen bonds in chemistry and biology, *Annual Review of Physical Chemistry*, vol. 48, pp. 511-544, 1997.
- [16] P. A. Frey, Review: Strong hydrogen bonding in molecules and enzymatic complexes, *Magnetic Resonance in Chemistry*, vol. 39, pp. S190-S198, 2001.
- [17] E. O. Levina, B. V. Lokshin, B. D. Mai and M. V. Vener, Spectral features of guanidinium-carboxylate salt bridges. The combined ATR-IR and theoretical studies of aqueous solution of guanidinium acetate, *Chemical Physics Letters*, vol. 659, pp. 117-120, 2016.

- [18] M. V. Vener, A. V. Odinkov, C. Wehmeyer and D. Sebastiani, The structure and IR signatures of the arginine-glutamate salt bridge. Insights from the classical MD simulations, *Journal of Chemical Physics*, vol. 142, pp. 215106, 2015.
- [19] H. T. Nguyen, B. D. Mai and A. Y. Milinskiy, Dielectric properties of an eco-friendly ferroelectric nanocomposite from cellulose nanoparticles mixed with Rochelle salt, *Ferroelectrics*, vol. 560, pp. 27-32, 2020.
- [20] B. D. Mai, H. T. Nguyen, T. K. A. Nguyen, D. H. Ta and T. N. Luu, Effects of composition ratio on structure and phase transition of ferroelectric nanocomposites from silicon dioxide nanoparticles and triglycine sulfate, *Phase Transitions*, vol. 92, pp. 563-570, 2019.
- [21] M. B. Dung and H. T. Nguyen, Influence of Gamma Irradiation on Properties of Ferroelectric Composite from Cellulose Nanoparticles and Triglycine Sulfate, *Materials Transactions*, vol. 60, pp. 1902-1907, 2019.
- [22] B. D. Mai, H. T. Nguyen, M. T. Chau, Effects of hydrogen bonds on dielectric relaxation of composites based on hydrogen-bonded ferroelectrics, *Phase Transitions*, vol. 93, pp. 228-235, 2020.
- [23] B. D. Mai, H. T. Nguyen and A. Y. Milinskiy, Influence of silicon dioxide nanoparticles on dielectric relaxation of triglycine sulfate, *Ferroelectrics*, vol. 559, pp. 141-149, 2020.
- [24] K. T. Debiec, A. M. Gronenborn and L. T. Chong, Evaluating the Strength of Salt Bridges: A Comparison of Current Biomolecular Force Fields, *The Journal of Physical Chemistry B*, vol. 118, pp. 6561-6569, 2014.
- [25] S. D. Milovidova, O. V. Rogazinskaya, A. S. Sidorkin, E. V. Vorotnikov, K. T. Nguen and A. P. Lazarev, Dielectric properties of mixed composites prepared from nanodisperse silica and triglycine sulfate, *Physics of the Solid State*, vol. 57, pp. 510-512, 2015.
- [26] E. A. Johnson and G. R. Rossman, An infrared and ^1H MAS NMR investigation of strong hydrogen bonding in ussingite, $\text{Na}_2\text{AlSi}_3\text{O}_8(\text{OH})$. *Physics and Chemistry of Minerals*, vol. 31, pp. 115-121, 2004.
- [27] M. Ballbio, S. D. Nero and A. Vigevani, Evidence for strong intramolecular hydrogen bonding in some quinoline derivatives, *Organic Magnetic Resonance*, vol. 14, pp. 538-539, 1980.
- [28] M. Z. El-Faer, A. R. Al-Arfaj and M. S. W. Hussain, Short Intramolecular Hydrogen Bonds: Proton-NMR and IR Spectra as a Function of O...O Distance, *Journal of Coordination Chemistry*, vol. 25, pp. 283-289, 1992.
- [29] P. E. Hansen and J. Spanget-Larsen, NMR and IR Investigations of Strong Intramolecular Hydrogen Bonds, *Molecules*, vol. 22, pp. 552, 2017.
- [30] R. S. Elias, B. A. Saeed, F. S. Kamounah, F. Duus and P. E. Hansen, Strong intramolecular hydrogen bonds and steric effects involving C=S groups: An NMR and computational study, *Magnetic Resonance in Chemistry*, vol. 58, pp. 154-162, 2020.
- [31] T. K. Harris, Q. Zhao and A. S. Mildvan, NMR studies of strong hydrogen bonds in enzymes and in a model compound, *Journal of Molecular Structure*, vol. 552, pp. 97-109, 2000.
- [32] C. Viragh, T. K. Harris, P. M. Reddy, M. A. Massiah, A. S. Mildvan and I. M. Kovach, NMR Evidence for a Short, Strong Hydrogen Bond at the Active Site of a Cholinesterase, *Biochemistry*, vol. 39, pp. 16200-16205, 2000.
- [33] M. Elias, D. Liebschner, J. Koepke, C. Lecomte, B. Guillot, C. Jelsch and E. Chabriere, Hydrogen atoms in protein structures: high-resolution X-ray diffraction structure of the DFPase, *BMC Research Notes*, vol. 6, pp. 308, 2013.

- [34] G. Giubertoni, O. O. Sofronov and H. J. Bakker, Effect of intramolecular hydrogen-bond formation on the molecular conformation of amino acids, *Communications Chemistry*, vol. 3, pp. 84, 2020.
- [35] H.-W. Wang, M. J. DelloStritto, N. Kumar, A. I. Kolesnikov, P. R. C. Kent, J. D. Kubicki, D. J. Wesolowski and J. O. Sofo, Vibrational Density of States of Strongly H-Bonded Interfacial Water: Insights from Inelastic Neutron Scattering and Theory, *The Journal of Physical Chemistry C*, vol. 118, pp. 10805-10813, 2014.
- [36] M. V. Vener, A. N. Egorova, D. P. Fomin and V. G. Tsirelson, Hierarchy of the non-covalent interactions in the alanine-based secondary structures. DFT study of the frequency shifts and electron-density features, *Journal of Physical Organic Chemistry*, vol. 22, pp. 177-185, 2009.
- [37] S. Kong, I. G. Shenderovich and M. V. Vener, Density Functional Study of the Proton Transfer Effect on Vibrations of Strong (Short) Intermolecular O–H···N/O⁻···H–N⁺ Hydrogen Bonds in Aprotic Solvents, *The Journal of Physical Chemistry A*, vol. 114, pp. 2393-2399, 2010.
- [38] S. Chakraborty, S. Ganguly and G. R. Desiraju, Synthron transferability probed with IR spectroscopy: cytosine salts as models for salts of lamivudine, *CrystEngComm*, vol. 16, pp. 4732-4741, 2014.
- [39] A. Martyniak, I. Majerz and A. Filarowski, Peculiarities of quasi-aromatic hydrogen bonding, *RSC Advances*,
- [40] P. Gilli, V. Bertolasi, V. Ferretti and G. Gilli, Evidence for resonance-assisted hydrogen bonding. 4. Covalent nature of the strong homonuclear hydrogen bond. Study of the O–H···O system by crystal structure correlation methods, *Journal of the American Chemical Society*, vol. 116, pp. 909-915, 1994.
- [41] Y. Levy and J. N. Onuchic, Water mediation in protein folding and molecular recognition, *Annual Review of Biophysics and Biomolecular Structure*, vol. 35, pp. 389-415, 2006.
- [42] B. D. Mai, H. T. Nguyen and D.-Q. Hoang, Influence of Cellulose Nanoparticles on Structure and Electrophysical Properties of Ferroelectrics, *Materials Transactions*, vol. 60, pp. 2499-2505, 2019.
- [43] H. T. Nguyen, A. S. Sidorkin, S. D. Milovidova and O. V. Rogazinskaya, Influence of humidity on dielectric properties of nanocrystalline cellulose – triglycine sulfate composites, *Ferroelectrics*, vol. 501, pp. 180-186, 2016.
- [44] B. D. Mai, H. T. Nguyen and D. H. Ta, Effects of Moisture on Structure and Electrophysical Properties of a Ferroelectric Composite from Nanoparticles of Cellulose and Triglycine Sulfate, *Brazilian Journal of Physics*, vol. 49, pp. 333-340, 2019.
- [45] B. D. Mai, H. T. Nguyen and D.-Q. Hoang, A Novel Composite from Nanodispersed Silica and an Organic Ferroelectric of Diisopropylammonium Bromide: Preparation, Characterization and Dielectric Properties. *Materials Transactions*, vol. 60, pp. 2132-2136, 2019.
- [46] H. T. Nguyen and B. D. Mai, Study on structure and phase transition of an eco-friendly ferroelectric composite prepared from cellulose nanoparticles mixed with Rochelle salt, *Phase Transitions*, vol. 92, pp. 831-838, 2019.
- [47] K. Kothari, V. Ragoonanan and R. Suryanarayanan, The Role of Drug–Polymer Hydrogen Bonding Interactions on the Molecular Mobility and Physical Stability of Nifedipine Solid Dispersions, *Molecular Pharmaceutics*, vol. 12, pp. 162-170, 2015.
- [48] D. Chen, N. Oezguen, P. Urvil, C. Ferguson, S. M. Dann and T. C. Savidge, Regulation of protein-ligand binding affinity by hydrogen bond pairing, *Science Advances*, vol. 2, pp. e1501240, 2016.

Ngày nhận bài: 28/09/2020

Ngày chấp nhận đăng: 04/03/2021