



สารบัญ

	หน้า
หลักสูตรวิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต	
สาขาวิชาเคมี	
การเพิ่มประสิทธิภาพการตรวจวัดไตรกลีเซอไรด์บนอุปกรณ์ตรวจวิเคราะห์ของไหลจุลภาค ฐานกระดาษที่สร้างขึ้นโดยเทคนิคการตัดร่วมกับการใช้อินดิเคเตอร์แบบผสมเพื่อการปรับปรุง การวิเคราะห์ทางสีในตัวอย่างเลือดครบส่วน	1
ผู้วิจัย: นิญาดา ขุนคง	
สาขาวิชาเทคโนโลยีสารสนเทศ	
แพลตฟอร์มการทำเกษตรแบบเอื้อประโยชน์ร่วมกันโดยใช้เทคโนโลยีอินเทอร์เน็ตของสรรพสิ่ง	5
ผู้วิจัย: เลิศศักดิ์ หงษ์จันทร์	
การพัฒนาแอนิเมชันด้วยเทคนิคโมชันกราฟิกเพื่อจัดการเรียนรู้แบบผสมผสานในห้องเรียนกลับด้าน รายวิชาวิทยาการคำนวณสำหรับนักเรียนชั้นมัธยมศึกษาปีที่ 2	8
ผู้วิจัย: สิทธิพงศ์ บุญเพิ่ม	
การพัฒนาแบบจำลองวิเคราะห์ความเสี่ยงของการเกิดโรคไตในผู้ป่วยเบาหวานด้วยเทคนิคโครงข่าย ประสาทเทียมแบบเพอร์เซพตรอนแบบหลายชั้น	12
ผู้วิจัย: อัครพล วุฒิสেলা	
หลักสูตรปรัชญาดุษฎีบัณฑิต	
สาขาวิชาเคมี	
การพัฒนาอิมมูโนเซนเซอร์และเซนเซอร์ทางสีสำหรับตรวจวัดอะพลาทอกซินปี 1 ในผลิตภัณฑ์อาหาร	15
ผู้วิจัย: จุฬาลักษณ์ คำพะอิก	
การออกแบบโมเลกุลด้วยการคำนวณและการค้นหาของสารยับยั้งเอนไซม์ <i>M. tuberculosis</i> InhA และ GyrB เพื่อประยุกต์ใช้เป็นสารต้านวัณโรคที่มีศักยภาพสูง	20
ผู้วิจัย: นฤตล ภูศรี	
การออกแบบโมเลกุลด้วยการคำนวณของสารยับยั้งเอนไซม์ DNA gyrase เพื่อเป็นสารต้านวัณโรค ชนิดใหม่และมีความจำเพาะสูง	25
ผู้วิจัย: บัณฑิต คำศรี	

สารบัญ

หน้า

<p>การค้นหาและออกแบบสารยับยั้งเอนไซม์ DNA gyrase และเอนไซม์ PknB ตัวใหม่เพื่อใช้เป็นสารต้านวัณโรคคือยา: การจำลองแบบ การสังเคราะห์ การทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพ และระบบนำส่งยาโดยใช้อนุภาคนาโน</p> <p>ผู้วิจัย: ภาพตะวัน ทองดี</p> <p>สาขาวิชาฟิสิกส์</p> <p>การศึกษาสมบัติการกำบังรังสีของโพตอน อนุภาคที่มีประจุ และเทอร์มอลนิวตรอนของแก้วบอเรตที่เติมด้วยแบเรียมออกไซด์โดยใช้วิธีการจำลองแบบมอนติคาร์โลและการทดลอง</p> <p>ผู้วิจัย: เฉลิมพล มุฑวงค์</p> <p>สาขาวิชาวิทยาศาสตร์ศึกษา</p> <p>การพัฒนากิจกรรมการจัดการเรียนรู้ตามแนวทางสะเต็มศึกษาบนฐานการสืบเสาะหาความรู้ในวิชาชีววิทยา เพื่อยกระดับผลสัมฤทธิ์ทางการเรียน ความสามารถในการออกแบบเชิงวิศวกรรม และเจตคติต่อสะเต็มศึกษา</p> <p>ผู้วิจัย: ฉัตรมงคล สีประสงค์</p> <p>การศึกษารูปแบบการเรียนรู้ของผู้เรียนที่มีต่อการพัฒนาผลสัมฤทธิ์ทางการเรียนและทักษะการทำงานร่วมกับผู้อื่นของนักศึกษาระดับอาชีวศึกษาในการจัดการเรียนรู้แบบร่วมมือผ่านเครือข่ายสังคมออนไลน์</p> <p>ผู้วิจัย: ปรีชา ปันดี</p> <p>วิธีทางเลือกเพื่อการพัฒนาหลักสูตรเชิงโมดูลในระดับอุดมศึกษาโดยใช้ออนโทโลยีและการประมวลผลภาษาธรรมชาติ</p> <p>ผู้วิจัย: ปัทมาภรณ์ พิริยะพงศ์พิพัฒน์</p> <p>การพัฒนาอุปกรณ์วิเคราะห์อย่างง่ายบนเส้นด้ายสำหรับเสริมการเรียนรู้ในห้องเรียนเคมี</p> <p>ผู้วิจัย: เพชรวิไล ชัตติยวงศ์</p>	<p>30</p> <p>35</p> <p>39</p> <p>41</p> <p>45</p> <p>47</p>
---	---

บทคัดย่อ

- เรื่อง : การเพิ่มประสิทธิภาพการตรวจวัดไตรกลีเซอไรด์บนอุปกรณ์ตรวจวิเคราะห์ของไหลจุลภาคฐานกระดาษที่สร้างขึ้นโดยเทคนิคการตัดร่วมกับการใช้อินดิเคเตอร์แบบผสมเพื่อการปรับปรุงการวิเคราะห์ทางสีในตัวอย่างเลือดครบส่วน
- ผู้วิจัย : นิญาดา ขุนคง
- ชื่อปริญญา : วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต
- สาขาวิชา : เคมี
- อาจารย์ที่ปรึกษา : รองศาสตราจารย์ ดร.ปฐิมา จารุจรัส
- คำสำคัญ : ไตรกลีเซอไรด์, อุปกรณ์ตรวจวัดของไหลจุลภาคที่ประดิษฐ์มาจากกระดาษ X-Y พล็อตเตอร์แบบใบมีด, การตรวจวัดทางสีเพื่อใช้เป็นอุปกรณ์ที่ใช้ในการทดสอบ ณ จุดดูแลผู้ป่วย

วิทยานิพนธ์นี้นำเสนอการเพิ่มประสิทธิภาพการตรวจวัดไตรกลีเซอไรด์โดยการใช้อินดิเคเตอร์แบบผสมเพื่อการปรับปรุงการวิเคราะห์ทางสีในเลือดครบส่วนบนอุปกรณ์ตรวจวัดของไหลจุลภาคฐานกระดาษแบบสามมิติอย่างง่าย (3D- μ PAD) ไตรกลีเซอไรด์เป็นอนุภาคไขมันชนิดหนึ่ง ที่มีบทบาทสำคัญในการเป็นตัวขนส่งไขมันและเป็นแหล่งพลังงาน โดยส่งผ่านกระแสเลือด อย่างไรก็ตามสำหรับวิธีการตรวจวัดแบบดั้งเดิมนั้นมีข้อจำกัดในการตรวจวัดคือ ใช้เวลาในการตรวจวัดนาน ต้องอาศัยผู้ที่มีความรู้ความชำนาญ อีกทั้งยังมีขั้นตอนที่มีความซับซ้อนที่เกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาเอนไซม์ ปฏิกิริยาในการตรวจวัดอาศัยเอนไซม์ที่มีความจำเพาะหลายชนิด และเครื่องมือที่ใช้มีราคาแพง ซึ่งในงานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จในการพัฒนา 3D- μ PAD สำหรับตรวจวัดปริมาณไตรกลีเซอไรด์ทางสีในตัวอย่างเลือดครบส่วน โดยอาศัยการเปลี่ยนแปลงพีเอช ซึ่งเป็นผลมาจากการไฮโดรไลซิสของไตรกลีเซอไรด์ ที่ถูกเร่งปฏิกิริยาโดยเอนไซม์ไลเปส ซึ่งงานวิจัยนี้ใช้เพียงเอนไซม์เพียงชนิดเดียวเท่านั้น ในการทำปฏิกิริยาจะได้ผลิตภัณฑ์เป็นไฮโดรเนียมไอออน (H^+) ที่เกิดจากกรดไขมัน โดยในงานวิจัยนี้ใช้ฟีนอลเรดเป็นอินดิเคเตอร์ร่วมกับการใช้น้ำหมึกสีน้ำเงินเขียว (cyan ink) เพื่อปรับสีและลดการรบกวนของพื้นหลัง อย่างไรก็ตามข้อจำกัดหลักในการสร้างอุปกรณ์ที่ผลิตมาจากกระดาษ (μ PAD) แบบดั้งเดิมนั้นมีความทนต่อตัวทำละลายต่ำและจำเป็นต้องมีการใช้สารไม่ชอบน้ำเพื่อสร้างช่องทางการไหล ดังนั้นจึงได้เลือกใช้เครื่อง X-Y พล็อตเตอร์แบบใบมีดที่ควบคุมด้วยเครื่องคอมพิวเตอร์มาใช้ในการสร้างอุปกรณ์ 3D- μ PAD ที่สร้างช่องทางการไหลโดยไม่ใช้สารไม่ชอบน้ำด้วยเทคนิคการตัด ซึ่งมีความรวดเร็ว มีความสามารถในการทำซ้ำสูง ใช้งานง่าย และมีต้นทุนต่ำ สำหรับปฏิกิริยาการตรวจวัดทางสีของไตรกลีเซอไรด์บน 3D- μ PAD โดยใช้เลือดครบส่วนเพียง 1 หยดโดยใช้เมมเบรน LF1 ที่ติดอยู่

บริเวณรองรับตัวอย่างโดยไม่มีการเตรียมตัวอย่าง โดย LF1 ทำหน้าที่แยกพลาสมาออกจากตัวอย่างเลือดครบส่วนและได้พลาสมาออกมาสำหรับการเกิดปฏิกิริยาของเอนไซม์ หลังจากการเกิดปฏิกิริยาของเอนไซม์ ไฮโดรเนียมไอออนที่เกิดขึ้นทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงสีของอินดิเคเตอร์ซึ่งเปลี่ยนเป็นสีเขียวโดยจะแปรผันตรงกับความเข้มข้นของไตรกลีเซอไรด์ และตรวจวัดโดยใช้เครื่องสเปกโตรโฟโตมิเตอร์ขนาดเล็ก (i1 Pro mini spectrophotometer) ในการวัดค่าสีที่สังเกตเห็นบนอุปกรณ์ตรวจวัดได้โดยตรงภายในเวลา 10 นาที และค่าที่ตรวจวัดได้มีความสอดคล้องกับเกณฑ์ในการตรวจวัดตามวิธีมาตรฐานในโรงพยาบาล โดยมีปริมาณต่ำสุดที่สามารถตรวจวัดได้ (LOD) เท่ากับ 0.182 มิลลิโมลาร์ หรือ 16.12 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร โดย 3D- μ PAD ที่พัฒนาขึ้นนี้เป็นต้นแบบที่ช่วยให้สามารถประดิษฐ์อุปกรณ์ได้อย่างรวดเร็ว ต้นทุนต่ำ มีความง่าย ใช้เวลาในการวิเคราะห์สั้น และใช้งานง่ายสำหรับการวินิจฉัยก่อนการรักษา โดยคาดว่าจะเป็นต้นแบบของอุปกรณ์พกพาสำหรับตรวจวัดสารบ่งชี้ทางชีวภาพอื่น ๆ ที่น่าสนใจ และสามารถนำไปใช้ในพื้นที่ที่จำกัดด้วยทรัพยากรซึ่งขาดแคลนบุคลากรและเครื่องมือเฉพาะทางในการตรวจวิเคราะห์

ABSTRACT

TITLE : ENHANCING PERFORMANCE IN TRIGLYCERIDE DETECTION:
 FABRICATION OF MICROFLUIDIC PAPER-BASED ANALYTICAL
 DEVICES (μ PADs) USING CUTTING METHODS AND A MIXED
 INDICATOR FOR IMPROVED COLORIMETRIC ANALYSIS OF WHOLE
 BLOOD SAMPLES

AUTHOR : NIYADA KHUNKHONG

DEGREE : MASTER OF SCIENCE

MAJOR : CHEMISTRY

ADVISOR : ASSOC. PROF. PURIM JARUJAMRUS, Ph.D.

KEYWORDS : TRIGLYCERIDES, MICROFLUIDIC PAPER-BASED ANALYTICAL
 DEVICES (μ PADs), X-Y KNIFE PLOTTER, COLORIMETRIC DETECTION
 FOR POINT-OF-CARE TESTING

This thesis presents the enhancement of triglyceride detection using mixed indicators for improved colorimetric analysis in whole blood samples on a three-dimensional microfluidic paper-based analytical device (3D- μ PAD). Triglycerides (TG) are the primary transporters of dietary fats throughout the bloodstream. However, the traditional detection methods are time-consuming, require expertise, and involve complicated steps requiring many enzymes and high-cost instruments. This research successfully developed a 3D- μ PAD for quantitative colorimetric analysis of TG in whole blood samples based on the pH change resulting from the hydrolysis of TG catalyzed by only lipase enzyme to generate an H^+ product. Phenol red, as an indicator combined with cyan ink, was used to adjust the background color and reduce background interference. However, the main limitations are the low solvent resistivity and the use of hydrophobic reagents of the traditional μ PAD. Therefore, an in-house computer-controlled X-Y knife plotter was used to fabricate the non-hydrophobic reagent 3D- μ PAD, resulting in rapidity, high reproducibility, simplicity, and low cost. For TG detection, we performed colorimetric reactions on the 3D- μ PAD by applying a single drop of whole blood on the LF1 membrane attached to the sample

support without sample preparation. The LF1 membrane separates plasma from whole blood and yields plasma for further enzymatic reaction. After the enzymatic reaction, the green color product corresponding to the TG concentrations in the sample was easily observed and detected using an i1 Pro mini spectrophotometer directly on the 3D- μ PAD in approximately 10 minutes. The results agreed with the hospital method, with a detection limit (LOD) of 0.182 mM (16.12 mg/dL). The 3D- μ PAD was developed as a prototype that enables rapid, low-cost, simple fabrication and short analysis time and is easy to apply for pre-clinical and point-of-care diagnostic testing. It could contribute to expanding the applicability of well-known markers in diagnosis that deal with a whole blood sample and can be used in areas with limited resources and lacking specialized personnel and tools.

บทคัดย่อ

เรื่อง	: แพลตฟอร์มการทำเกษตรแบบเอื้อประโยชน์ร่วมกันโดยใช้เทคโนโลยีอินเทอร์เน็ตของสรรพสิ่ง
ผู้วิจัย	: เลิศศักดิ์ หงษ์จันทร์
ชื่อปริญญา	: วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชา	: เทคโนโลยีสารสนเทศ
อาจารย์ที่ปรึกษา	: ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ชัชวิน นามมัน
คำสำคัญ	: การเกษตรแบบเอื้อประโยชน์ร่วมกัน, อินเทอร์เน็ตของสรรพสิ่ง, แพลตฟอร์มเกษตรอัจฉริยะ

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนาแพลตฟอร์มตัวกลางให้บริการการทำเกษตร เพื่อให้ผู้ที่ต้องการทำการเกษตรแต่ยังขาดทรัพยากรมาใช้บริการจากเกษตรกรที่มีทรัพยากร และเป็นแหล่งตลาดออนไลน์ ในการจำหน่ายผลผลิตทางการเกษตรที่ทราบข้อมูลที่มาให้แก่ผู้บริโภค ซึ่งทุกฝ่ายได้ประโยชน์ร่วมกันตามแนวคิดเศรษฐกิจแบ่งปัน (Sharing Economy)

แพลตฟอร์มที่พัฒนาขึ้นประกอบไปด้วย 2 ส่วน ส่วนแรกคือระบบบริหารจัดการทำหน้าที่เป็นตัวกลาง พัฒนาขึ้นในรูปแบบเว็บแอปพลิเคชัน (Web Application) ด้วยภาษาพีเอชพี (PHP) ฐานข้อมูล มายเอสคิวแอล (MySQL) ออกแบบให้เปลี่ยนการแสดงผลให้เหมาะสมกับหน้าจอหลายขนาด ส่วนที่สองคือระบบอินเทอร์เน็ตของสรรพสิ่ง (Internet of Things : IoT) ที่สามารถติดตามสภาพแวดล้อมและควบคุมอุปกรณ์ต่าง ๆ ในพื้นที่การทำเกษตร โดยพัฒนาระบบจัดการอุปกรณ์และแดชบอร์ด (Dashboard) ที่สามารถปรับแต่งโมดูลต่าง ๆ ให้เหมาะสมกับประเภทของการเกษตร และพัฒนาชุดอุปกรณ์ต้นแบบ 2 ชุด สำหรับการปลูกผักและการเลี้ยงจิ้งหรีด ที่สื่อสารระหว่างแอปพลิเคชันเซิร์ฟเวอร์ (Application Server) โดยใช้โพรโทคอลเอ็มคิวทีที (Message Queuing Telemetry Transport: MQTT)

ผลการทดสอบการใช้งานด้วยวิธีการทดสอบแบบกล่องดำ (Black Box Testing) พบว่าระบบทำงานได้ถูกต้องครบตามความต้องการ ระบบอินเทอร์เน็ตของสรรพสิ่งทำงานร่วมกับชุดอุปกรณ์ต้นแบบทั้ง 2 ชุดได้เป็นอย่างดี ผลการประเมินประสิทธิภาพจากผู้เชี่ยวชาญ 5 คน อยู่ในระดับมากที่สุด (ค่าเฉลี่ย เท่ากับ 4.72 ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน เท่ากับ 0.50) และผลการประเมินความพึงพอใจผู้ใช้งาน 20 คน อยู่ในระดับมากที่สุด (ค่าเฉลี่ย เท่ากับ 4.74 ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน เท่ากับ 0.55) บ่งชี้ถึงประสิทธิภาพและความสามารถของแพลตฟอร์ม ในการทำหน้าที่เป็นตัวกลางการดำเนินการทางการเกษตรตามแนวคิดเศรษฐกิจแบ่งปัน

ABSTRACT

TITLE : CO-FARMING PLATFORM USING INTERNET OF THINGS
TECHNOLOGY

AUTHOR : LERTSAK HONGJAN

DEGREE : MASTER OF SCIENCE

MAJOR : INFORMATION TECHNOLOGY

ADVISOR : ASS. PROF. CHATCHAWIN NAMMAN, Ph.D.

KEYWORDS : CO-FARMING, INTERNET OF THINGS, SMART FARMING PLATFORM

This research aims to develop a centralized platform to facilitate agricultural services, allowing individuals lacking resources but desiring to engage in agriculture to access services provided by farmers who possess these resources. Additionally, it serves as an online marketplace for agricultural products, providing consumers with information about the sources of these products. The concept is aligned with the principles of the Sharing Economy, benefiting all parties involved.

The platform comprises two main components. The first component is a management system acting as an intermediary, developed as a web application using PHP language and a MySQL database. It is designed to support various screen sizes. The second component is an Internet of Things (IoT) system that monitors the agricultural environment and controls devices in the farming area. This system involves developing device management and customizable dashboard modules tailored to different agricultural practices. Furthermore, two prototype equipment sets will be developed for vegetable cultivation and cricket farming, respectively. These sets will communicate with the application server using the MQTT (Message Queuing Telemetry Transport) protocol.

Results of testing by the Black Box Testing method confirmed the system operates correctly as required. The IoT system effectively collaborates with both prototype sets. Performance evaluation by five experts rated it as excellent ($\bar{X} = 4.72$ SD = 0.50). User satisfaction evaluation from 20 users was also excellent ($\bar{X} = 4.74$ SD = 0.55). These results indicate the efficiency and capability of the platform in serving

as a central intermediary for agricultural operations in line with the principles of the Sharing Economy.

บทคัดย่อ

- เรื่อง : การพัฒนาแอนิเมชันด้วยเทคนิคโมชันกราฟิกเพื่อจัดการเรียนรู้แบบผสมผสานในห้องเรียนกลับด้านรายวิชาวิทยาการคำนวณสำหรับนักเรียนชั้นมัธยมศึกษาปีที่ 2
- ผู้วิจัย : สิทธิพงศ์ บุญเพิ่ม
- ชื่อปริญญา : วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต
- สาขาวิชา : เทคโนโลยีสารสนเทศ
- อาจารย์ที่ปรึกษา : ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ณัฐ ติษเจริญ
- อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม : ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.สุภาวดี หิรัญพงศ์สิน
- คำสำคัญ : แอนิเมชัน, ชุดการเรียนรู้, การเรียนรู้แบบผสมผสาน, ห้องเรียนกลับด้าน, ทักษะการคิดเชิงคำนวณ

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงทดลองซึ่งมีวัตถุประสงค์เพื่อ 1) ออกแบบและสร้างแอนิเมชันสำหรับพัฒนาทักษะการคิดเชิงคำนวณสำหรับนักเรียนชั้นมัธยมศึกษาปีที่ 2 ด้วยรูปแบบโมชันกราฟิก 2) ศึกษาประสิทธิภาพของชุดการเรียนรู้รายวิชาวิทยาการคำนวณบูรณาการกับแอนิเมชันที่สร้างขึ้นสำหรับการจัดการเรียนรู้แบบผสมผสานในห้องเรียนกลับด้าน 3) พัฒนาทักษะการคิดเชิงคำนวณและผลสัมฤทธิ์ทางการเรียนของนักเรียนชั้นมัธยมศึกษาปีที่ 2 หลังได้รับการจัดการเรียนรู้ด้วยชุดการเรียนรู้แบบผสมผสานในห้องเรียนกลับด้านบูรณาการกับแอนิเมชัน และ 4) ศึกษาความพึงพอใจของนักเรียนชั้นมัธยมศึกษาปีที่ 2 ที่มีต่อการจัดการเรียนรู้แบบผสมผสานในห้องเรียนกลับด้านบูรณาการกับแอนิเมชัน กลุ่มตัวอย่างที่ใช้คือ นักเรียนชั้นมัธยมศึกษาปีที่ 2 โรงเรียนแห่งหนึ่งในอำเภอเดชอุดม จังหวัดอุบลราชธานี ซึ่งศึกษาอยู่ในภาคเรียนที่ 2 ปีการศึกษา 2565 จำนวน 30 คน ได้มาโดยการกำหนดขนาดการสุ่มตัวอย่างแบบเจาะจง เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย ได้แก่ แอนิเมชันที่พัฒนาในรูปแบบโมชันกราฟิก และชุดการเรียนรู้รายวิชาวิทยาการคำนวณบนฐานการจัดการเรียนรู้แบบผสมผสานในห้องเรียนกลับด้านบูรณาการกับแอนิเมชัน ทำการวิเคราะห์ข้อมูลด้วยร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และการทดสอบค่าที จากแบบวัดผลสัมฤทธิ์ทางการเรียน แบบวัดทักษะการคิดเชิงคำนวณ และแบบสอบถามความพึงพอใจ ผลการวิจัยพบว่า 1) แอนิเมชันและชุดการเรียนรู้รายวิชาวิทยาการคำนวณบนฐานการจัดการเรียนรู้แบบผสมผสานในห้องเรียนกลับด้านบูรณาการกับแอนิเมชันที่พัฒนาขึ้น มีค่าประสิทธิภาพเท่ากับ 81.11/81.00 ซึ่งเป็นไปตามเกณฑ์ที่กำหนด 2) นักเรียนมีทักษะการคิดเชิงคำนวณโดยเฉลี่ยอยู่ในระดับดี (ร้อยละ 81.11) 3) ค่าเฉลี่ยผลสัมฤทธิ์ทางการเรียนหลังเรียนสูงกว่าก่อนเรียน ($p < 0.05$) และ 4) นักเรียนมีเจตคติต่อการจัดการเรียนรู้แบบผสมผสานใน

ห้องเรียนกลับด้านบูรณาการกับแอนิเมชันอยู่ในระดับดี (ค่าเฉลี่ย 4.28 ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 0.73)

ABSTRACT

TITLE : DEVELOPMENT OF ANIMATIONS WITH MOTION GRAPHIC
TECHNIQUES FOR BLENDED LEARNING MANAGEMENT IN FLIPPED
CLASSROOM TO LEARN COMPUTING SCIENCE OF 8TH GRADE
STUDENTS

AUTHOR : SITIPONG BOONPERM

DEGREE : MASTER OF SCIENCE

MAJOR : INFORMATION TECHNOLOGY

ADVISOR : ASST. PROF. NADH DITCHAROEN, Ph.D.

CO-ADVISOR : ASST. PROF. SUPAWADEE HIRANPONGSIN, Ph.D.

KEYWORDS : ANIMATION, LEARNING PACKAGE, BLENDED LEARNING, FLIPPED
CLASSROOM, COMPUTATIONAL THINKING SKILLS

This research was experimental research aimed to 1) design and create animations to develop computational thinking skills for 8th grade students using graphic motion formats, 2) study the effectiveness of an integrated computational science learning package with animations created for blended learning management in a flipped classroom, 3) develop the computational thinking skills and learning achievement of 8th grade students after receiving the computational science learning package based on blended learning management in the flipped classroom integrated with animations and 4) study the satisfaction of 8th grade students towards the learning management with the blended learning in the flipped classroom integrated with animations. The sample group consisted of 30 8th grade students from a school in Det Udom District, Ubon Ratchathani Province, studying in the second semester of the academic year 2022. They were selected using purposive sampling method. The research tools include the motion graphic - based animations, and the learning packaged based on blended learning management in the flipped classroom integrated with animations. Data analysis was conducted using percentage, mean, standard deviation, and *t*-tests from measures of learning achievement test, computational thinking skill test, and questionnaire. The research findings were as

follows: 1) the developed animations and computational science learning package based on blended learning management in the flipped classroom integrated with animations were found to have an effectiveness score of 81.11/81.00, which met the specified criteria, 2) students demonstrated computational thinking skills at a good level, with an average of 81.11%, 3) the average learning achievement after the intervention was higher than before learning achievement score ($p < 0.05$), 4) students' attitudes towards the learning management with the blended learning in the flipped classroom integrated with animations were at a high level (mean = 4.28, SD = 0.73).

บทคัดย่อ

- เรื่อง : การพัฒนาแบบจำลองวิเคราะห์ความเสี่ยงของการเกิดโรคไตในผู้ป่วยเบาหวาน ด้วยเทคนิคโครงข่ายประสาทเทียมแบบเพอร์เซพตรอนแบบหลายชั้น
- ผู้วิจัย : อัครพล วุฒิเสลา
- ชื่อปริญญา : วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
- สาขาวิชา : เทคโนโลยีสารสนเทศ
- อาจารย์ที่ปรึกษา : ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.วงกต ศรีอุไร
- คำสำคัญ : วิเคราะห์ความเสี่ยง, โรคไต, การปรับความสมดุลของข้อมูล, โครงข่ายประสาทเทียมแบบเพอร์เซพตรอนหลายชั้น

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อ 1) พัฒนาแบบจำลองประเมินความเสี่ยงการเกิดโรคไตในผู้ป่วยเบาหวานโดยใช้เทคนิคโครงข่ายประสาทเทียมแบบเพอร์เซพตรอนแบบหลายชั้น 2) พัฒนาระบบประเมินความเสี่ยงการเกิดสภาวะแทรกซ้อนโรคไตของผู้ป่วยเบาหวาน และ 3) เพื่อศึกษาความพึงพอใจผู้ใช้งานระบบที่พัฒนาขึ้น ข้อมูลที่นำมาศึกษารวบรวมมาจากสำนักงานสาธารณสุขจังหวัดอำนาจเจริญ ระหว่าง พ.ศ. 2562 – 2565 จำนวน 3,317 ระเบียบ ซึ่งข้อมูลประกอบไปด้วยข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ น้ำหนัก ข้อมูลมีโรคประจำตัวในกลุ่ม ความดัน โรคไตอักเสบ โรคหัวใจทางเดินปัสสาวะ ข้อมูลใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs ข้อมูลการตรวจโปรตีนในปัสสาวะ ข้อมูลระดับความเสื่อมทางไต ข้อมูลค่าความดันโลหิตสูงสุด ข้อมูลค่าความดันโลหิตต่ำสุด ข้อมูลการตรวจดูความเข้มข้นของเม็ดเลือดแดง และข้อมูลการตรวจระดับน้ำตาลสะสมในเลือด ข้อมูลนำมาปรับความสมดุลด้วยวิธี SMOTE โดยเพิ่มจำนวนข้อมูลตั้งแต่ 50% ถึง 300% และ ปรับความสมดุลด้วยวิธี Spread Subsample จากนั้นนำข้อมูลเหล่านี้มาพัฒนาแบบจำลองด้วยวิธีโครงข่ายประสาทเทียมแบบเพอร์เซพตรอนหลายชั้น

ผลการประเมินประสิทธิภาพแบบจำลองด้วยวิธี 10-fold cross validation พบว่าแบบจำลองที่สร้างด้วยเทคนิค SMOTE ร่วมกับโครงข่ายประสาทเทียมแบบเพอร์เซพตรอนหลายชั้น ให้ประสิทธิภาพในการจำแนกข้อมูลสูงสุด โดยมีค่าความถูกต้องคือ 98.45 % ค่าความแม่นยำ 98.50 % และค่าระลอก 98.50 % ผลการประเมินความพึงพอใจจากผู้ใช้งานจำนวน 2 กลุ่ม คือ ผู้เชี่ยวชาญจำนวน 4 คน และผู้ใช้ทั่วไปจำนวน 32 คน โดยใช้แบบสอบถาม พบว่าผู้เชี่ยวชาญมีค่าเฉลี่ยความพึงพอใจอยู่ในระดับมาก ($\bar{X}=4.15$, $SD=0.42$) และผู้ใช้ทั่วไปมีค่าเฉลี่ยความพึงพอใจอยู่ในระดับมาก

(\bar{X} =4.38, SD=0.57)

ABSTRACT

TITLE : DEVELOPMENT OF RISK ANALYSIS MODEL OF KIDNEY DISEASE IN DIABETIC PATIENTS USING MULTILAYER PERCEPTRON NEURAL NETWORK TECHNIQUE

AUTHOR : AKARAPOL WOOTTISERA

DEGREE : MASTER OF SCIENCE

MAJOR : INFORMATION TECHNOLOGY

ADVISOR : ASST. PROF. WONGKOT SRIURAI, Ph.D.

KEYWORDS : RISK ANALYSIS, KIDNEY DISEASE, DATA IMBALANCE, MULTILAYER PERCEPTRON NEURAL NETWORK

This research aimed to: 1) develop a classification model for identifying the risk of kidney disease in diabetic patients using a multi-layer perceptron neural network technique, 2) develop a system to assess the risk of kidney disease complications in diabetic patients and 3) study user satisfaction with the developed system. The data for this study was collected from the Amnat Charoen Provincial Public Health Office between 2019 - 2022, comprising a total of 3,317 records. The data includes general patient information such as age, weight, information, chronic diseases in the pressure group, nephritis, urinary stones, drug use data in the NSAIDs group, Urine protein examination data, kidney degeneration data, maximum blood pressure data, minimum blood pressure data, red blood cell concentration monitoring data, and blood glucose detection data. These data will be adjusted to balance using the SMOTE method increased the amount of data from 50% to 300% and adjusting Spread Subsample method together with data classification using multi-layer perceptron neural network.

The performance evaluation of the model using the 10-fold cross-validation method revealed that the model created with the SMOTE technique combined with a multi-layered perceptron neural network achieved the highest classification accuracy. The results include an accuracy of 98.45%, a precision of 98.50%, and a

recall of 98.50%. The satisfaction evaluation results from two user groups, namely 4 experts and 32 general users, using a questionnaire, showed that the experts had a high level of satisfaction ($\bar{X}=4.15$, $SD.=0.42$) and the general users had a high level of satisfaction ($\bar{X}=4.38$, $SD.=0.57$).

บทคัดย่อ

- เรื่อง : การพัฒนาอิมมูโนเซนเซอร์และเซนเซอร์ทางสีสำหรับตรวจวัดอะฟลาทอกซินปี 1 ในผลิตภัณฑ์อาหาร
- ผู้วิจัย : จุฬาลักษณ์ ตำพะธิก
- ชื่อปริญญา : ปรัชญาคุณภักดิ์
- สาขาวิชา : เคมี
- อาจารย์ที่ปรึกษา : รองศาสตราจารย์ ดร.อัญชลี สำเภา
- คำสำคัญ : อิมมูโนเซนเซอร์, อะฟลาทอกซินปี 1, แอนติบอดี, การตรวจวัดทางสี, พอลิเมอร์ที่มีรอยพิมพ์ประทับโมเลกุล, วัสดุโครงข่ายโลหะอินทรีย์

วิทยานิพนธ์เรื่องนี้เกี่ยวข้องกับการพัฒนาเซนเซอร์สำหรับตรวจวัดสารพิษอะฟลาทอกซินปี 1 ในตัวอย่างอาหารและผลิตภัณฑ์ทางการเกษตร โดยแบ่งออกเป็น 2 ส่วน คือ การพัฒนาอิมมูโนเซนเซอร์โดยอาศัยวัสดุผสมระหว่างคาร์บอนนาโนฮอ์นผนังเดี่ยวร่วมกับโพลีเอทิลีนออกไซด์และทองอนุภาคนาโนปรับปรุงบนขั้วไฟฟ้าคาร์บอนพิมพ์สกรีน นอกจากนี้ ทำการตรึงแอนติโมโนโคลนอลแอนติบอดี-อะฟลาทอกซินปี 1 เพื่อเพิ่มความจำเพาะเจาะจงต่อการตรวจวัดสารอะฟลาทอกซินปี 1 และใช้เทคนิคดิฟเฟอเรนเชียลพัลส์โวลแทมเมตรีโดยมีสารละลายต้นแบบเฮกซะไซยาโนเฟอร์เรตเป็นตัวบ่งชี้สัญญาณทางไฟฟ้าเคมี ผลการศึกษาการพิสูจน์เอกลักษณ์ทางกายภาพและทางเคมีไฟฟ้า พบว่า มีองค์ประกอบของวัสดุผสมที่สังเคราะห์ขึ้นอยู่บนผิวหน้าขั้วไฟฟ้าและพบหมู่ฟังก์ชันที่สำคัญของวัสดุผสมอยู่จริงสำหรับผลการพิสูจน์เอกลักษณ์ด้วยเทคนิคไซคลิกโวลแทมเมตรีพบว่า วัสดุผสมที่สังเคราะห์ขึ้นสามารถเพิ่มสภาพไวของเซนเซอร์ได้ดี ศึกษาสภาวะที่เหมาะสมของอิมมูโนเซนเซอร์ที่พัฒนาขึ้น ได้แก่ ปริมาณคาร์บอนนาโนฮอ์นผนังเดี่ยวร่วมกับโพลีเอทิลีนออกไซด์ที่เหมาะสมสำหรับปรับปรุงบนผิวหน้าขั้วไฟฟ้า เท่ากับ 1.30 มิลลิกรัมต่อตารางเซนติเมตร ความเข้มข้นของสารละลายทองที่เหมาะสมสำหรับการพอกพูนบนผิวหน้าขั้วไฟฟ้าเท่ากับ 1.0 มิลลิโมลาร์ เวลาที่เหมาะสมในการบ่มแอนติบอดีและสารอะฟลาทอกซินปี 1 คือ 20 นาที และ 30 นาที ตามลำดับ ภายใต้สภาวะที่เหมาะสม ศึกษาการประเมินประสิทธิภาพของอิมมูโนเซนเซอร์ที่พัฒนาขึ้น พบว่าให้ช่วงความเป็นเส้นตรงสำหรับวิเคราะห์ปริมาณสารอะฟลาทอกซินปี 1 สองช่วง คือ 0.01–1 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรและ 1–100 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ด้วยค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์เท่ากับ 0.9972 และ 0.9846 และสภาพไวของการวิเคราะห์คือ 15.393 และ 0.195 ไมโครแอมแปร์.มิลลิลิตรต่อนาโนกรัม ตามลำดับ เซนเซอร์นี้มีขีดจำกัดต่ำสุดในการตรวจพบและตรวจวัดปริมาณสารอะฟลาทอกซินปี 1 ที่ 0.0019 นาโนกรัมต่อ

มิลลิลิตรและ 0.01 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ ยิ่งไปกว่านั้น อิมมูโนเซนเซอร์ที่พัฒนาขึ้นให้ผลการวิเคราะห์ซ้ำและผลการสร้างเซนเซอร์ (3 ครั้ง) คิดเป็นร้อยละการเบี่ยงเบนมาตรฐานสัมพัทธ์เท่ากับ 0.87 และ 1.55 ตามลำดับ นอกจากนี้ ผู้วิจัยประยุกต์ใช้เซนเซอร์ที่พัฒนาขึ้นตรวจวัดปริมาณอะฟลาทอกซินปี 1 ใน สารมาตรฐานหรือวัสดุอ้างอิงรับรองที่ระบุความเข้มข้นของอะฟลาทอกซินปี 1 ที่ 206 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมในถั่วลิสง และตัวอย่างจริง ได้แก่ ถั่วลิสง อาหารไก่และข้าวโพด ผลการศึกษาพบว่า อิมมูโนเซนเซอร์ที่พัฒนาขึ้นให้ค่าการวิเคราะห์ที่ไม่แตกต่างกับเทคนิคมาตรฐานอย่างมีนัยสำคัญและให้การตรวจวัดที่มีความถูกต้องและน่าเชื่อถือ งานวิจัยส่วนที่สอง ผู้วิจัยพัฒนาเซนเซอร์ทางสีสำหรับตรวจวัดสารอะฟลาทอกซินปี 1 โดยอาศัยวัสดุผสมพอลิเมอร์ที่มีรอยประทับบนฐานวัสดุโครงข่ายโลหะอินทรีย์นาโนสำหรับตรวจวัดสารอะฟลาทอกซินปี 1 ปนเปื้อนในตัวอย่างผลผลิตทางการเกษตร วัสดุผสมที่พัฒนาขึ้นได้แก่ Ce-MOF@MIP อาศัยหลักการตรวจวัดสีโดยใช้ไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ซึ่งช่วยเร่งการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันของซัสเตรท TMB ให้อยู่ในรูปที่เกิดสีน้ำเงินขึ้น (oxTMB) ในกรณีที่มีสารอะฟลาทอกซินปี 1 สารนี้จะเข้าไปเกิดอันตรกิริยาอย่างจำเพาะเจาะจงในช่องว่างของ Ce-MOF@MIP ที่มีรอยพิมพ์ประทับโมเลกุลไว้จึงทำให้คุณสมบัติการเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาของ Ce-MOF@MIP ลดลงและยับยั้งการออกซิเดชันของซัสเตรท TMB ดังนั้น สีที่สังเกตได้จึงจางลงแปรผันตรงตามความเข้มข้นของอะฟลาทอกซินปี 1 ที่เพิ่มขึ้น ศึกษาสถานะที่เหมาะสมของการตรวจวัดทางสี ได้แก่ ความเข้มข้นของวัสดุผสม Ce-MOF@MIP เป็น 75 มิลลิกรัมต่อลิตร ความเข้มข้นของไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์เป็น 10 มิลลิโมลาร์ ความเข้มข้นของซัสเตรท TMB เป็น 1 มิลลิโมลาร์ พีเอชของสารละลายบัฟเฟอร์เท่ากับ 3 และเวลาในการเกิดปฏิกิริยาเท่ากับ 5 นาที ภายใต้สภาวะที่เหมาะสม เซนเซอร์ทางสีที่พัฒนาขึ้นตอบสนองต่ออะฟลาทอกซินในช่วง 0.5 – 5 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร และ 5 – 50 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ให้ค่าขีดจำกัดต่ำสุดของการตรวจพบและตรวจวัดปริมาณที่ 0.26 และ 0.88 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ นอกจากนี้ ผู้วิจัยได้ศึกษาความจำเพาะเจาะจงของเทคนิคการตรวจวัดทางสีที่พัฒนาขึ้นพบว่า ตัวรับกวนในกลุ่มไมโคทอกซินไม่ส่งผลกระทบต่อผลการวิเคราะห์ ยิ่งไปกว่านั้น ผู้วิจัยประยุกต์ใช้เซนเซอร์ที่พัฒนาขึ้นตรวจวัดปริมาณอะฟลาทอกซินปี 1 ในสารมาตรฐานหรือวัสดุอ้างอิงรับรองที่ระบุความเข้มข้นของอะฟลาทอกซินปี 1 ที่ 206 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมในถั่วลิสง และตัวอย่างจริง ได้แก่ ถั่วลิสง อาหารไก่และข้าวโพด ผลการศึกษาพบว่า เซนเซอร์ทางสีที่พัฒนาขึ้นให้ค่าการวิเคราะห์ที่ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับเทคนิคมาตรฐาน

จากที่กล่าวมาข้างต้น การพัฒนาเซนเซอร์สำหรับตรวจวัดอะฟลาทอกซินปี 1 โดยใช้อิมมูโนเซนเซอร์และการตรวจวัดทางสีสามารถตรวจวัดปริมาณอะฟลาทอกซินปี 1 ในตัวอย่างจริงได้ และให้ผลการทดลองที่มีความถูกต้องและน่าเชื่อถือเมื่อเปรียบเทียบกับเทคนิคมาตรฐาน ยิ่งไปกว่านั้น เซนเซอร์ที่พัฒนาขึ้นสามารถประยุกต์ใช้เป็นรูปแบบการตรวจวัดหาปริมาณสารพิษต่าง ๆ ในอาหารได้

ABSTRACT

TITLE : DEVELOPMENT OF AN IMMUNOSENSOR AND A COLORIMETRIC SENSOR FOR THE DETERMINATION OF AFLATOXIN B1 IN FOOD PRODUCTS

AUTHOR : CHULALAK DAMPHATHIK

DEGREE : DOCTOR OF PHILOSOPHY

MAJOR : CHEMISTRY

ADVISOR : ASSOC. PROF. ANCHALEE SAMPHAO, Ph.D.

KEYWORDS : IMMUNOSENSOR, AFLATOXIN B1, ANTIBODY, COLORIMETRIC DETECTION, MOLECULARLY IMPRINTED POLYMER, METAL ORGANIC FRAMEWORKS

This dissertation involves the development of a sensor for the detection of aflatoxin B1 in food and agricultural products, which is divided into two parts. The first part aims to fabricate an immunosensor based on single-walled carbon nanohorns and cobalt oxide with gold nanoparticles modified screen-printed electrode. Additionally, the anti-monoclonal antibody aflatoxin B1 was immobilized to improve the selectivity for aflatoxin B1 detection. Differential pulse voltammetry technique was used with the model solution, hexacyanoferrate, as an electrochemical signal indicator. For the physical and chemical characterizations, the modified electrode was composed of the prepared composite elements and the significant functional groups of the composite material. The cyclic voltammetry characterization revealed that the synthesized composite material can improve the sensitivity of the sensor. Moreover, the optimum conditions for the proposed immunosensor were studied. The optimum amount of single-walled carbon nanohorns-cobalt oxide composite and the optimized gold concentration modified electrode were 1.30 mg cm^{-2} and 1.0 mM , respectively. The incubation time and the immunoreaction time were 20 and 30 minutes, respectively. Under the optimal conditions, the analytical performance of the proposed immunosensor was investigated. The two linear ranges for aflatoxin B1

detection were $0.01 - 1 \text{ ng mL}^{-1}$ ($r^2 = 0.9972$) and $1 - 100 \text{ ng mL}^{-1}$ ($r^2 = 0.9846$) with a sensitivity of 15.393 and $0.195 \text{ } \mu\text{A mL}^{-1} \text{ ng}^{-1}$, respectively. The limit of detection and quantification of the prepared sensor were 0.0019 and 0.01 ng mL^{-1} , respectively. Furthermore, the repeatability and reproducibility of the proposed aflatoxin B1 sensor in triplicate times were obtained to be 0.87 and 1.55 \%RSD , respectively. Lastly, we applied the proposed sensor for the determination of aflatoxin B1 in real samples including the certified reference material of peanut (CRM $206 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1}$ of aflatoxin B1), peanut, chicken feed, and corn. The study results indicate that no significant differences between the results from the developed sensor and those from the reference technique. It provided the accuracy and precision for aflatoxin B1 detection in real samples. In the second part of the research, it is based on the development of the colorimetric sensor using metal-organic frameworks and molecularly imprinted polymer composite (Ce-MOF@MIP) for the detection of aflatoxin B1 residue in agricultural products. The principle of colorimetric detection is based on the catalytic of the dye TMB substrate by using hydrogen peroxide to change in color form. In the presence of aflatoxin B1, the interaction between the analyte target and the prepared material occurred resulting inhibition of hydrogen peroxide activity. Therefore, the color form of the oxidized substrate will be generated in small amounts. The observed color of the solution was disproportionate to the increase in aflatoxin B1 concentration. The optimal conditions for the colorimetric detection of aflatoxin B1 were studied. The optimal concentration of the prepared material, concentration of hydrogen peroxide, and concentration of substrate were obtained to be 75 mg L^{-1} , 10 mM , and 1 mM , respectively. Moreover, the optimum pH buffer solution and the appropriate reaction time were 3.0 and 5 minutes. The linear response ranges of the proposed colorimetric sensor for aflatoxin B1 detection were $0.5 - 5$ and $5 - 50 \text{ ng mL}^{-1}$ with the limit of detection and the limit of quantification at 0.26 and 0.88 ng mL^{-1} , respectively. Additionally, we investigated the selectivity of the developed colorimetric sensor. It can be seen that other mycotoxins did not interfere with the AFB1 detection. Lastly, the proposed colorimetric method was applied to detect AFB1 content in real samples such as the certified reference material of peanut (CRM $206 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1}$ of aflatoxin B1) in peanut, peanut, chicken feed, and corn samples that

obtained acceptable accuracy and precision when compared the results to those obtained from the standard technique. From the above discussion, developing sensors for detecting aflatoxin B1 using both immunosensors and colorimetric detection techniques has been successful. These sensors demonstrated the ability to accurately measure aflatoxin B1 concentrations in samples, providing experimental results that are both accurate and reliable when compared to standard techniques. Furthermore, the developed sensors may be used as a detection platform for various toxic substances in food.

บทคัดย่อ

- เรื่อง : การออกแบบโมเลกุลด้วยการคำนวณและการค้นหาของสารยับยั้งเอนไซม์ *M. tuberculosis* InhA และ GyrB เพื่อประยุกต์ใช้เป็นสารต้านวัณโรคที่มีศักยภาพสูง
- ผู้วิจัย : นฤตล ภูศรี
- ชื่อปริญญา : ปรัชญาดุษฐ์บัณฑิต
- สาขาวิชา : เคมี
- อาจารย์ที่ปรึกษา : รองศาสตราจารย์ ดร.พรพรรณ พิงโพธิ์
- คำสำคัญ : สารยับยั้งเอนไซม์ InhA, สารยับยั้งเอนไซม์ GyrB, วัณโรค, การออกแบบโมเลกุลด้วยการคำนวณ, การทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพ, สารต้านวัณโรค

งานวิจัยนี้ได้นำเอาระเบียบวิธีทางด้านการออกแบบโมเลกุลด้วยการคำนวณและการทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพ มาประยุกต์ใช้ในการศึกษาความต้องการทางโครงสร้างและฤทธิ์ทางชีวภาพที่มีประสิทธิภาพของสารยับยั้งชนิดใหม่ที่มีศักยภาพสูงในการยับยั้งโรควัณโรค เอนไซม์เป้าหมายแรก คือ เอนไซม์ enoyl-ACP reductase หรือเอนไซม์ InhA ของเชื้อ *M. tuberculosis* ซึ่งเป็นเอนไซม์เป้าหมายในการออกฤทธิ์ยับยั้งของตัวยาหลักในการรักษาโรควัณโรคอย่างยาไอโซไนอาซิด จากปัญหาการดื้อยาไอโซไนอาซิดที่เกิดจากการกลายพันธุ์ของเอนไซม์ catalase-peroxidase สารอนุพันธ์ heteroaryl benzamide สารอนุพันธ์ pyridine สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ และสารอนุพันธ์ 3-nitropropanoic acid ถูกพัฒนาเพื่อใช้เป็นสารยับยั้งเอนไซม์ InhA โดยตรง วัตถุประสงค์เพื่อค้นหาสารต้านวัณโรคชนิดใหม่ที่สามารถยับยั้งการทำงานของ InhA ได้อย่างมีประสิทธิภาพ ด้วยการ ใช้ GSK-SB713 และ NITD-916 เป็นต้นแบบสำหรับการคัดสรรเสมือน ซึ่งยืนยันด้วยการทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพ เพื่อระบุสารยับยั้ง InhA จาก *M. tuberculosis* ที่มีค่า MIC ต่ำกว่าสาร triclosan ที่เป็นสารอ้างอิงในการยับยั้งเอนไซม์ InhA โดยเฉพาะอย่างยิ่ง สารที่ได้รับไม่แสดงความเป็นพิษต่อเซลล์ Caco-2 ที่ความเข้มข้นสูงกว่าค่า MIC ซึ่งบ่งชี้ถึงความไม่เป็นพิษต่อเซลล์ การค้นหาสารยับยั้งในครั้งนี้เพิ่มประสิทธิภาพของสารยับยั้งตัวใหม่ในการทดสอบการยับยั้งทั้งเซลล์และเอนไซม์ InhA โดยบ่งชี้ว่า ฤทธิ์ต้านวัณโรคเกิดขึ้นจากการยับยั้ง InhA ในขณะเดียวกันได้ดำเนินการคัดสรรเสมือนจริงควบคู่ไปกับการทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพ เพื่อค้นหาสารยับยั้งเอนไซม์ InhA ชนิดใหม่จากผลิตภัณฑ์ธรรมชาติในฐานข้อมูลทางการค้า Specs ได้รับ 2 สารประกอบจาก 11 สารประกอบที่มีฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์ InhA และผลิตภัณฑ์ธรรมชาติของไทย ได้รับผลิตภัณฑ์ธรรมชาติของไทย 10 ชนิด โดยที่

α -mangostin มีค่า MIC และ IC_{50} ที่ดีที่สุด สารนี้คล้ายกับสารประกอบจากการศึกษาก่อนหน้า โดยสารที่ได้รับไม่แสดงความเป็นพิษต่อเซลล์ Caco-2 ที่ความเข้มข้นสูงกว่าค่า MIC ศึกษาข้อมูลเชิงลึกเพิ่มเติมเกี่ยวกับอันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์ InhA และสารประกอบที่พัฒนาแล้วที่ได้มาจากการคำนวณ fragment molecular orbital หรือ FMO ของสารอนุพันธ์ heteroaryl benzamide และสารอนุพันธ์ pyridine โดยการคำนวณค่าพลังงานการจับของสารประกอบที่มีค่าพลังงานการจับที่ดี ดังนั้น สารประกอบนี้จึงได้รับเลือกให้เป็นตัวแทนสำหรับการออกแบบสารยับยั้งเอนไซม์ InhA ที่มีศักยภาพ นอกจากนี้ ยังออกแบบและสังเคราะห์ของสารอนุพันธ์ 3-nitropropanoic acid ชนิดใหม่ สารอนุพันธ์เหล่านี้แสดงฤทธิ์ยับยั้งด้วยค่า IC_{50} และไม่แสดงความเป็นพิษต่อเซลล์ Caco-2 เอนไซม์เป้าหมายที่สองคือ เอนไซม์ DNA gyrase หน่วยย่อย B หรือเอนไซม์ GyrB ซึ่งเป็นเอนไซม์นี้ทำหน้าที่ตัดและคลายเกลียวของสายดีเอ็นเอของเชื้อ *M. tuberculosis* การจำลองแบบพลวัตเชิงโมเลกุลถูกประยุกต์ใช้ในการทำนายรูปแบบการจับและอันตรกิริยาที่เกิดขึ้นของสารอนุพันธ์ piperazinoquinoline การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างกับค่ากัมมันตภาพในเชิงสามมิติถูกใช้ในการศึกษาความต้องการทางโครงสร้างของสารอนุพันธ์ piperazinoquinoline เพื่อออกแบบสารยับยั้งเอนไซม์ GyrB ชนิดใหม่ที่มีศักยภาพในการยับยั้งสูง ดังนั้น ข้อมูลที่ได้จากการศึกษา ทำให้ทราบถึงรูปแบบการวางตัวในโพรงการจับของตัวยับยั้ง อันตรกิริยาที่สำคัญที่เกิดขึ้นในโพรงการจับและความต้องการทางโครงสร้างของสารอนุพันธ์ piperazinoquinoline ที่เป็นสารยับยั้งเอนไซม์ GyrB ซึ่งเป็นแนวทางในการออกแบบตัวยับยั้งเอนไซม์ GyrB มีศักยภาพสูงและแก้ไขปัญหาในการดื้อยาของเชื้อ *M. tuberculosis* โดยเฉพาะอย่างยิ่ง พลังงานการจับด้วยการคำนวณ FMO นั้นมีความสอดคล้องกับค่า IC_{50} จากการทดลอง ซึ่งยืนยันถึงความแม่นยำในการคำนวณ สารยับยั้งเอนไซม์ GyrB ที่ถูกออกแบบผ่านคุณสมบัติทางเคมีกายภาพและการทำนายค่าความเป็นยา ซึ่งแสดงค่าพลังงานการจับที่สูงกว่าสารต้นแบบ จากผลการศึกษาทำให้ทราบว่าสารประกอบที่ถูกออกแบบมีเป็นสารต้านวัณโรคที่มีประสิทธิภาพ นอกจากนี้ การออกแบบและการสังเคราะห์ของสารอนุพันธ์ 2-phenylindole ตัวใหม่ แสดงฤทธิ์ยับยั้งด้วยค่า IC_{50} ที่ดีกว่าสาร novobiocin ซึ่งเป็นสารอ้างอิงในการยับยั้งเอนไซม์ GyrB และไม่แสดงความเป็นพิษต่อเซลล์ Caco-2 ดังนั้น ผลการศึกษาที่ได้ทั้งหมดจากการทำการคัดสรรเสมือนจริง ทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพ การจำลองแบบพลวัตเชิงโมเลกุล การคำนวณ FMO การออกแบบอย่างมีเหตุผลและการสังเคราะห์ของสารยับยั้งเอนไซม์ InhA และเอนไซม์ GyrB สามารถให้ข้อมูลทางโครงสร้างที่เป็นประโยชน์ทางโมเลกุลและได้นำเสนอเป็นสารยับยั้งวัณโรคตัวใหม่ที่มีศักยภาพในอนาคต

ABSTRACT

TITLE : COMPUTER AIDED MOLECULAR DESIGN AND DISCOVERY OF
M.TUBERCULOSIS INHA AND GYRB INHIBITORS FOR APPLICATION
 AS HIGHLY POTENT ANTI-TUBERCULOSIS AGENTS

AUTHOR : NARUEDON PHUSI

DEGREE : DOCTOR OF PHILOSOPHY

MAJOR : CHEMISTRY

ADVISOR : ASSOC. PROF. PORNPAN PUNGPO, Ph.D.

KEYWORDS : INHA INHIBITOR, GYRB INHIBITOR, TUBERCULOSIS, COMPUTER
 AIDED MOLECULAR DESIGN, BIOLOGICAL ASSAY, ANTI-
 TUBERCULOSIS AGENTS

This research has applied computer-aided molecular design (CAMD) techniques combined with biological assays to explore the structural requisites and biological efficacy of novel inhibitors with high potency against tuberculosis. Our investigation focused on enoyl-ACP reductase (InhA), a primary target for combating *M. tuberculosis*, as demonstrated by its role as the primary target of isoniazid. Due to isoniazid resistance linked to catalase-peroxidase mutations, we developed novel direct InhA inhibitors, including heteroaryl benzamide derivatives, pyridine derivatives, natural products, and novel 3-nitropropanoic acid derivatives. The objective was to search for new anti-tuberculosis agents that effectively inhibit InhA activity. By utilizing GSK-SB713 and NITD-916 as templates for virtual screening, supported by subsequent biological assays, we identified InhA inhibitors from *M. tuberculosis* with MIC values surpassing those of the reference inhibitor triclosan. Notably, our lead compounds exhibited no cytotoxicity to Caco-2 cells at concentrations well above their MIC values, indicating their potential safety. These findings underscore the effectiveness of our lead compounds in both whole cell and enzyme inhibition assays, suggesting their anti-tubercular activity arises from InhA inhibition. Concurrently, we conducted structure-based virtual screening combined with biological assays to identify novel

InhA inhibitors from the natural products in the Specs database. Out of eleven compounds tested, two exhibited InhA inhibition. Ten Thai natural products were discovered as InhA inhibitors. α -mangostin was found to be an outstanding compound due to its significant MIC and IC₅₀ values. These lead compounds, similar to those from our prior study, maintained their non-cytotoxic nature toward Caco-2 cells, even at concentrations exceeding MIC values. Further insights into the crucial interactions between InhA and the discovered compounds were gained through *ab initio* fragment molecular orbital (FMO) calculations of heteroaryl benzamide derivatives and pyridine derivatives. Our investigations highlighted a particularly promising compound, designated as the template, which exhibited the highest binding affinity to InhA. This compound was thus selected as the primary candidate for the design of potent InhA inhibitors. In addition, we designed and synthesized novel 3-nitropropanoic acid derivatives. These derivatives exhibited remarkable inhibitory activity with IC₅₀ values while retaining their non-cytotoxic attributes toward Caco-2 cells, even at maximal concentrations. Shifting focus to the second enzyme target, DNA gyrase subunit B (GyrB) is responsible for DNA supercoiling during *M. tuberculosis* DNA unwinding. Molecular dynamics (MD) simulations aided in predicting the binding mode and interactions of piperazinoquinoline derivatives. Through three-dimensional quantitative structure-activity relationship (3D-QSAR) studies, we delineated the structural requirements for potent GyrB inhibitors were elucidated, guiding rational design. Therefore, the insights gained from our study regarding inhibitor binding modes, critical interactions within binding pockets, and the structural necessities for piperazinoquinoline derivatives as GyrB inhibitors provided a roadmap for crafting new, more potent inhibitors to counter *M. tuberculosis* drug resistance. Notably, the binding energies assessed via FMO calculations closely aligned with IC₅₀ values from experiments, confirming the robustness of our approach. The designed compounds were passed physicochemical properties, and medicinal predictions, which exhibited the highest binding affinity compared to the template. The obtained results indicate that our designed compounds have potential for further development as anti-tuberculosis agents. Furthermore, our exploration extended to novel 2-phenyl indole derivatives through rational design and synthesis. These novel compounds

were then subjected to biological assays, leading to the identification of inhibitors of *M. tuberculosis* DNA Gyrase with IC_{50} values superior to novobiocin, a reference compound, and demonstrated non-cytotoxicity toward Caco-2 cells. Therefore, the integrated results from virtual screening, biological assays, MD simulations, FMO calculations, and the rational design and synthesis of InhA inhibitors and GyrB inhibitors provide valuable structural information and hold promise as future potent anti-tuberculosis agents.

บทคัดย่อ

- เรื่อง : การออกแบบโมเลกุลด้วยการคำนวณของสารยับยั้งเอนไซม์ DNA gyrase เพื่อเป็นสารต้านวัณโรคชนิดใหม่และมีความจำเพาะสูง
- ผู้วิจัย : บัณฑิต คำศรี
- ชื่อปริญญา : ปรัชญาดุษฐ์บัณฑิต
- สาขาวิชา : เคมี
- อาจารย์ที่ปรึกษา : รองศาสตราจารย์ ดร.พรพรรณ พิงโพธิ์
- คำสำคัญ : วัณโรค, การออกแบบโมเลกุลด้วยการคำนวณ, สารยับยั้งเอนไซม์ DNA gyrase, สารต้านวัณโรค

การจำลองแบบและการออกแบบโมเลกุลด้วยการคำนวณเป็นเครื่องมือที่สำคัญในการช่วยค้นหาสารยับยั้งอย่างรวดเร็วและมีประสิทธิภาพ การกลายพันธุ์ของเอนไซม์ DNA gyrase ของเชื้อ *M. tuberculosis* ทำให้เกิดการดื้อต่อ fluoroquinolones ซึ่งเป็นยาปฏิชีวนะในกลุ่ม second-line drug การค้นหาสารต้านวัณโรคชนิดใหม่ที่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ DNA gyrase ATPase ของเชื้อ *M. tuberculosis* เป็นกลยุทธ์หนึ่งที่จะเอาชนะสิ่งนี้ การออกแบบโดยใช้หลัก Bioisosteric design ซึ่ง pyrollamide ใช้เป็นสารต้นแบบ นำมาใช้เพื่อดัดแปลงเป็นสารยับยั้งเอนไซม์ DNA gyrase ตัวใหม่ สารดัดแปลงนี้ใช้เป็นต้นแบบสำหรับการคัดสรรเสมือนจริง และสารที่ได้นำมาทดสอบการออกฤทธิ์ทางชีวภาพในการยับยั้งเอนไซม์ DNA gyrase ATPase ของเชื้อ *M. tuberculosis* สารยับยั้งที่ได้มีค่า IC_{50} ต่ำกว่า novobiocin ซึ่งเป็นสารอ้างอิงในการยับยั้งเอนไซม์ DNA gyrase ATPase นอกจากนี้ สารยับยั้งชนิดใหม่ยังแสดงความไม่เป็นพิษต่อเซลล์ต่อเซลล์ Caco-2 ที่ความเข้มข้นสูงกว่าค่า IC_{50} อย่างมีนัยสำคัญ การจำลองพลวัตเชิงโมเลกุลและนำโครงสร้างที่ได้มาศึกษาพลังงานอันตรกิริยาของระบบด้วยการคำนวณกลศาสตร์ควอนตัม/กลศาสตร์เชิงโมเลกุล ซึ่งระบุว่าสารยับยั้งตัวใหม่ในโพรงการจับตำแหน่ง ATP ของเอนไซม์ GyrB ของเชื้อ *M. tuberculosis* สารยับยั้งชนิดใหม่ที่มีส่วนของ benzoinole เป็นโครงสร้างใหม่ที่มีศักยภาพ สำหรับการค้นหาเพิ่มเติมและการปรับให้เหมาะสมในการยับยั้งเอนไซม์ DNA gyrase ATPase ของเชื้อ *M. tuberculosis* เพื่อเป็นสารต้านวัณโรค และเพื่อค้นหาสารยับยั้งเอนไซม์ DNA gyrase ชนิดใหม่ สารสกัดผลิตภัณฑ์จากธรรมชาติ จากลำต้น Knema อยู่ในสกุล (*K. globularia*) เป็นที่รู้จักในท้องถิ่นประเทศไทยว่า “เลือดแรด” เป็นที่น่าสนใจ ได้รับการทดสอบการออกฤทธิ์ทางชีวภาพในการยับยั้งเอนไซม์ DNA gyrase ATPase ของเชื้อ *M. tuberculosis* และการทดสอบการต้านวัณโรค ผลที่ได้สารยับยั้งตัวใหม่

ที่ได้มีค่า IC_{50} ในออกฤทธิ์ทางชีวภาพในการยับยั้งเอนไซม์ DNA gyrase ATPase ของเชื้อ *M. tuberculosis* และการต้านวัณโรคดีกว่า novobiocin การจำลองพลวัตเชิงโมเลกุลของสารยับยั้งตัวใหม่นี้ในโปรแกรมจับตำแหน่ง ATP ของเอนไซม์ DNA gyrase ของเชื้อ *M. tuberculosis* แสดงให้เห็นว่าสารยับยั้งที่มีแนวโน้มเกิดอันตรกิริยาที่แข็งแกร่งกับเอนไซม์ GyrB และยังคงคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ดี การคำนวณโมเลกุลาร์ต็อกกิ้งและการจำลองพลวัตเชิงโมเลกุลถูกนำมาใช้เพื่อศึกษาอันตรกิริยาที่สำคัญและพลังงานการจับของสารอนุพันธ์ benzo[d]isothiazole ในโปรแกรมจับตำแหน่ง ATP ของเอนไซม์ DNA gyrase ของเชื้อ *M. smegmatis* จากผลลัพธ์ที่ได้สามารถสรุปความต้องการเชิงโครงสร้างของสารอนุพันธ์ benzo[d]isothiazole เพื่อออกแบบสารยับยั้งชนิดใหม่ในการออกฤทธิ์ทางชีวภาพในการยับยั้งเอนไซม์ DNA gyrase ATPase นอกจากนี้โครงสร้างแบบ dimeric ของ *M. tuberculosis* DNA gyrase ATPase ที่มี ATP สามารถกระตุ้นการเกิด negative supercoils ของ DNA การจำลองแบบ D-NEMD เพื่อศึกษาผลกระทบเชิงโครงสร้าง *M. tuberculosis* GyrB ของการ hydrolysis ของ ATP และวิธีการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวแพร่กระจายผ่านเส้นทางการสื่อสารที่เชื่อมต่อกับโปรแกรมจับ ATP กับภูมิภาคอื่น ๆ ที่มีความสำคัญของ GyrB ATPase domain การจำลองแสดงให้เห็นรูปแบบการสื่อสารที่โดดเด่นระหว่างโปรแกรมจับ ATP กับบริเวณ GHKL และ Transducer domain ซึ่งทั้งสอง domain นี้มีความสำคัญต่อการดื้อยาต้านวัณโรค การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างที่เกิดจากการ hydrolysis ของ ATP จะถูกส่งผ่าน ATP-lid ของ GHKL และกรดอะมิโน Lys372 ของ Transducer domain อยู่ในระยยะพันธะไฮโดรเจนกับ γ -phosphate ของ substrate อาจทำให้ประจุลบเสถียรได้ในสภาวะ transition state การใช้แบบจำลอง D-NEMD เพื่อศึกษา ATPase domain ของ GyrB มีความสำคัญสำหรับการพัฒนาสารต้านวัณโรคชนิดใหม่ การค้นพบนี้เน้นถึงความสำคัญของการทำความเข้าใจกลไกที่อยู่เบื้องหลังการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างใน ATPase domain ของเอนไซม์ GyrB ซึ่งเป็นสิ่งสำคัญสำหรับการทำงานของเอนไซม์ โดยผลที่ได้สามารถนำมาแนวทางในการออกแบบสารยับยั้งที่มีประสิทธิภาพในการต้านวัณโรค

ABSTRACT

TITLE : COMPUTER AIDED MOLECULAR DESIGN OF *M. TUBERCULOSIS* DNA GYRASE INHIBITORS AS NOVEL AND HIGHLY SELECTIVE ANTI-TUBERCULOSIS AGENTS

AUTHOR : BUNDIT KAMSRI

DEGREE : DOCTOR OF PHILOSOPHY

MAJOR : CHEMISTRY

ADVISOR : ASSOC. PROF.PORNPAN PUNGPO, Ph.D.

KEYWORDS : TUBERCULOSIS, COMPUTER AIDED MOLECULAR DESIGN, DNA GYRASE INHIBITORS, ANTI-TUBERCULOSIS AGENTS

Molecular modeling and computer-aided molecular design approaches has become an essential tool in assisting fast and cost-efficient lead discovery and optimization. In the present study, molecular modeling and computer-aided molecular design approaches were applied to understand the molecular basis for developing new and more potent anti-tuberculosis agents. Mutations in DNA gyrase confer resistance to fluoroquinolones, second-line antibiotics for *M. tuberculosis* infections. The discovery of new anti-tuberculosis agents that inhibit *M. tuberculosis* DNA gyrase ATPase activity is one strategy to overcome this. Herein, bioisosteric designs using the known pyrrolamide inhibitor as a template were employed to define novel DNA gyrase inhibitors. Utilization of this modified compound as the template for virtual screening, supported by subsequent biological assays, identified *M. tuberculosis* DNA gyrase ATPase inhibitors with IC₅₀ values better than that of the reference ATPase inhibitor novobiocin. In addition, the new compounds showed non-cytotoxicity to Caco-2 cells at concentrations significantly higher than their IC₅₀ values. MD simulations, followed by decomposition energy calculations identified that the promising compounds occupy the ATP binding site of *M. tuberculosis* GyrB. A compound containing the benzoindeole fragment represents a potential new scaffold for further exploration and optimization as an *M. tuberculosis* DNA gyrase ATPase

inhibitor and a candidate anti-tuberculosis agent. Discovery of novel DNA gyrase inhibitors, increasing attention has been paid to ATPase active against *M. tuberculosis* DNA gyrase of natural products. *Knema belongs* genus (*K. globularia*) is locally known as “lueat raet” in Thailand. The isolated compounds from the stems of *K. globularia* were tested for *M. tuberculosis* DNA gyrase ATPase activity and subsequent by anti-tuberculosis activity. These results were comparable to novobiocin, the reference ATPase inhibitor. The new compounds showed active in both whole cell and enzyme inhibition assays. Then, MD simulations was performed to investigate the binding mode of the promising compounds in the ATP binding site of *M. tuberculosis* GyrB. The results demonstrated that the promising compounds interact strongly with the GyrB enzyme and that displayed good pharmacokinetic properties. Molecular docking calculations and MD simulations were applied to predict binding mode and binding interactions of benzo[d]isothiazole derivatives in the ATP binding site of *M. smegmatis* GyrB. The obtained results can be summarized to identify the structural requirements of benzo[d]isothiazole derivatives for the novel design of DNA gyrase ATPase inhibitors. Moreover, the dimeric structure of *M. tuberculosis* DNA gyrase ATPase in complex with the substrate ATP can catalyze negative supercoils into DNA. D-NEMD simulations were used to identify the structural effects of *M. tuberculosis* GyrB on ATP hydrolysis and how such changes are propagated through communication pathways connecting the ATP site to other functionally important regions of the GyrB ATPase domain. The simulations showed a striking pattern of communication between the ATP site and the GHKL and transducer regions, both of which are important to anti-tuberculosis drug resistance. The structural changes induced by ATP hydrolysis are transmitted through cooperative coupling of the ATP-lid of the GHKL domain and portions of the transducer domain. The amino side chain of Lys372 is in hydrogen bonding distance to the γ -phosphate of the substrate analog and, thus, probably capable to stabilize the negative charge of the transition state. The use of D-NEMD simulations to study the ATPase domain of GyrB has significant implications for the development of new antituberculosis agents. These findings highlight the importance of understanding the mechanism behind the conformational changes in the ATPase domain of GyrB, which is crucial for enzyme function. By exploring valuable

information, effective inhibitors can be designed as promising candidates for creating innovative classes of antituberculosis agents.

บทคัดย่อ

- เรื่อง : การค้นหาและออกแบบสารยับยั้งเอนไซม์ DNA gyrase และเอนไซม์ PknB ตัวใหม่เพื่อใช้เป็นสารต้านวัณโรคดื้อยา: การจำลองแบบ การสังเคราะห์ การทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพและระบบนำส่งยาโดยใช้อนุภาคนาโน
- ผู้วิจัย : ภาพตะวัน ทองดี
- ชื่อปริญญา : ปรัชญาดุษฐ์บัณฑิต
- สาขาวิชา : เคมี
- อาจารย์ที่ปรึกษา : รองศาสตราจารย์ ดร.พรพรรณ พิงโพธิ์
- คำสำคัญ : ไมโคแบคทีเรียม ทูเบอร์คูโลซิส, วัณโรค, การออกแบบโมเลกุลด้วย คอมพิวเตอร์, แบบจำลองเชิงโมเลกุล, สารยับยั้งเอนไซม์ DNA gyrase, สารยับยั้งเอนไซม์ PknB

งานวิจัยนี้ ได้นำแบบจำลองเชิงโมเลกุลร่วมกับการทดสอบค่าการออกฤทธิ์ทางชีวภาพ ในการคัดเลือกสารยับยั้งเอนไซม์ DNA gyrase หน่วยย่อย B หรือเอนไซม์ GyrB และเอนไซม์ protein kinase B หรือ เอนไซม์ PknB จากฐานข้อมูลทางการค้า Specs และฐานข้อมูลผลิตภัณฑ์ธรรมชาติของไทยของกลุ่มงานวิจัย จากนั้นศึกษารูปแบบการจับระหว่างสารยับยั้งที่มีประสิทธิภาพ สูงสุดกับเอนไซม์เป้าหมายด้วยวิธีการจำลองแบบทางพลวัตเชิงโมเลกุลเพื่อนำข้อมูลที่ได้เป็นแนวทาง ในการออกแบบอย่างมีเหตุผลและสังเคราะห์สารเพื่อเป็นสารยับยั้งเอนไซม์ GyrB และ เอนไซม์ PknB ตัวใหม่ที่มีประสิทธิภาพต่อไป นอกจากนี้ได้นำระเบียบวิธีการคำนวณ *ab initio* fragment molecular orbitals หรือ FMO เพื่อป้องกันการเกิดอันตรกิริยาที่เฉพาะเจาะจงระหว่างเอนไซม์ GyrB และสารอนุพันธ์ pyrrolamide จากการคัดสรรเสมือนจริงจากฐานข้อมูลทางการค้า Specs โดยใช้ calodenin B สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ GyrB เป็นสารต้นแบบและทดสอบ ค่าการออกฤทธิ์ทางชีวภาพที่ได้จากการคัดสรรเสมือนจริง พบสาร 6 โครงสร้างที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง เอนไซม์ DNA gyrase และศึกษาความเป็นพิษต่อเซลล์ Caco-2 พบว่าทั้ง 6 โครงสร้างไม่แสดง ความเป็นพิษต่อเซลล์ นอกจากนี้ดำเนินการออกแบบอย่างมีเหตุผลโดยใช้ eugenol สารผลิตภัณฑ์ ธรรมชาติที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ GyrB เป็นสารต้นแบบ พบว่าสารสังเคราะห์ ทั้ง 7 โครงสร้าง มีประสิทธิภาพในการยับยั้งเอนไซม์ DNA gyrase และไม่แสดงความเป็นพิษต่อเซลล์ Caco-2 และ การศึกษาอันตรกิริยาที่เฉพาะเจาะจงและพลังงานการจับโดยใช้การคำนวณ FMO ระหว่างเอนไซม์ GyrB และสารอนุพันธ์ pyrrolamide การคำนวณพลังงานการจับของ pyrrolamide สอดคล้องกับค่า IC_{50} จากการทดลองของงานวิจัยก่อนหน้า จากนั้นเลือกโครงสร้าง 1 ที่ดีที่สุดสำหรับใช้เป็นต้นแบบใน

การออกแบบอย่างมีเหตุผลสารอนุพันธ์ pyrrolamide ตัวใหม่ พบว่าสารอนุพันธ์ที่ออกแบบใหม่เกิดอันตรกิริยาที่สำคัญกับกรดอะมิโน Glu56 Asp79 Ile84 และ Arg141 ของเอนไซม์ GyrB และสามารถทำให้เข้าใจอย่างมีนัยสำคัญของอันตรกิริยาที่เฉพาะเจาะจงระหว่างโครงสร้างที่ออกแบบใหม่และเอนไซม์ GyrB นอกจากนี้พบว่าค่าพลังงานการจับของโครงสร้างที่ออกแบบใหม่ที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ได้รับ 3 โครงสร้างที่เป็นสารอนุพันธ์อินโดลได้แก่ โครงสร้าง 2 4 และ 10 จากฐานข้อมูลทางการค้า Specs โดยใช้ในการคัดสรรเสมือนจริงและมีค่าการยับยั้งเชื้อวัณโรคโมโคแบคทีเรียม ทูเบอร์คูลอซิส H37Ra (*M. tuberculosis* H37Ra) หรือเชื้อวัณโรค โดยมีค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อวัณโรค หรือ MIC ที่ความเข้มข้น 6.2 12.5 และ 6.2 $\mu\text{g/mL}$ ตามลำดับ จากนั้นศึกษาการยับยั้งเอนไซม์ PknB โดยมี 2 โครงสร้างที่ยับยั้งเอนไซม์ PknB ได้ คือ โครงสร้าง 2 และ 10 ที่มีค่า IC_{50} คือ 14.4 μM และ 12.1 μM ตามลำดับ การจำลองแบบทางพลวัตเชิงโมเลกุลถูกประยุกต์ใช้ในการศึกษาการจับระหว่างเอนไซม์ PknB กับโครงสร้าง 2 4 และ 10 ผลที่ได้จากการศึกษาพบว่าค่าพลังงานการจับของโครงสร้าง 4 มากกว่าโครงสร้าง 2 และ 10 ซึ่งสอดคล้องกับค่า IC_{50} จากนั้นการจับระหว่างเอนไซม์ PknB และสารยับยั้งโครงสร้าง 10 ถูกศึกษาเบื้องต้นโดยใช้เทคนิคการตกผลึกเอกซเรย์ circular dichroism หรือ CD และการไตเตรตแบบความร้อนด้วยไอโซเทอร์มอล (ITC) และนำโครงสร้าง 10 ใช้เป็นต้นแบบในการระบุสารยับยั้งเอนไซม์ PknB จากฐานข้อมูลทางการค้า Specs โดยใช้ในการคัดสรรเสมือนจริงร่วมกับการทดสอบค่าการออกฤทธิ์ทางชีวภาพ พบ 4 โครงสร้างได้แก่ MS03 MS04 MS05 และ MS09 ถูกระบุเป็นสารยับยั้งเอนไซม์ PknB ที่มีประสิทธิภาพและมีเพียงโครงสร้าง MS03 สามารถยับยั้งเชื้อวัณโรคได้ นอกจากนี้ได้นำโครงสร้าง 2 เป็นต้นแบบในการออกแบบอย่างมีเหตุผลเพื่อนำไปสังเคราะห์และพบว่าสารที่สังเคราะห์ได้ทั้ง 2 โครงสร้าง โครงสร้าง P01 และ P04 ตัวใหม่ มีประสิทธิภาพในการยับยั้งเอนไซม์ PknB และเชื้อวัณโรคและพบว่าโครงสร้าง P01 มีค่าการยับยั้งเอนไซม์ PknB ดีกว่าต้นแบบ นอกจากนี้ได้รับโครงสร้าง NSP06 และ brazilin จากฐานข้อมูลผลิตภัณฑ์ธรรมชาติทางการค้า Specs และการรวบรวมผลิตภัณฑ์ธรรมชาติของไทยจากการคัดสรรเสมือนจริงร่วมกับการทดสอบค่าการออกฤทธิ์ทางชีวภาพ และทดสอบความเป็นพิษของสารยับยั้งเอนไซม์ PknB ได้แก่ โครงสร้าง 2 4 10 MS03 MS04 MS05 MS09 P01 P04 NSP06 และ brazilin พบว่าไม่มีความเป็นพิษต่อเซลล์ Caco-2 ดังนั้นผลการศึกษาที่ได้ทั้งหมดจากการคัดสรรเสมือนจริงการจำลองแบบทางพลวัตเชิงโมเลกุล การคำนวณ FMO การทดสอบค่าการออกฤทธิ์ทางชีวภาพ ร่วมกับการออกแบบอย่างมีเหตุผลและการสังเคราะห์สามารถให้ข้อมูลทางโครงสร้างที่เป็นประโยชน์ทางโมเลกุลและได้นำเสนอสารยับยั้งตัวใหม่ที่มีประสิทธิภาพจำนวน 20 โครงสร้างที่น่าสนใจสำหรับนำมาใช้เป็นสารต้นแบบในการต้านวัณโรค

ABSTRACT

TITLE : DISCOVERY AND DESIGN OF NOVEL DNA GYRASE AND PKNB INHIBITORS AS ANTI-TUBERCULOSIS AGENTS AGAINST DRUG RESISTANCE: MOLECULAR MODELING, SYNTHESIS, BIOLOGICAL ASSAY EVALUATIONS AND NANOPARTICLE-BASED DRUG DELIVERY SYSTEM

AUTHOR : PAPTAWAN THONGDEE

DEGREE : DOCTOR OF PHILOSOPHY

MAJOR : CHEMISTRY

ADVISOR : ASSOC. PROF. PORNPAN PUNGPO, Ph.D.

KEYWORDS : *M. TUBERCULOSIS*, TUBERCULOSIS, COMPUTER-AIDED DRUG DESIGN, MOLECULAR MODELING, DNA GYRASE INHIBITOR, PKNB INHIBITOR

Our research has utilized a molecular modelling, validated by biological activity evaluations, to select candidate inhibitors of *M. tuberculosis* DNA gyrase subunit B (GyrB) and protein kinase B (PknB) from both the Specs compound library and in-house Thai natural product database. Subsequently, we performed molecular dynamics (MD) simulations on the complexes of the most active inhibitors bound to their respective targets to identify the binding mode. This information was used for rational design and further synthesis of more potent and novel PknB and DNA gyrase inhibitors. Furthermore, specific interactions between GyrB residues and pyrrolamide derivatives were identified using *ab initio* fragment molecular orbital (FMO) calculations. Calodenin B obtained from natural product targeting *M. tuberculosis* DNA gyrase, was used as template for virtual screening approach from Specs database, validated by biological activity evaluation. Six hit compounds exhibited low IC₅₀ values against *M. tuberculosis* DNA gyrase ATPase, and their cytotoxicity towards Caco-2 cells was studied. These compounds showed non-cytotoxicity to Caco-2 cells. In addition, rational design was performed using eugenol obtained from natural product as a template against *M. tuberculosis* DNA gyrase. The seven synthesized

compounds were identified as potent inhibitors of *M. tuberculosis* DNA gyrase and showed non-cytotoxicity to Caco-2 cells. Furthermore, the specific interactions and binding affinities between GyrB and pyrrolamide derivatives were investigated using FMO calculations. The calculated binding affinities are consistent with the IC₅₀ values obtained from previous experiments. Subsequently, compound 1, the most potent compound, was used as a template for rational design of novel pyrrolamide derivatives. The results revealed that novel designed compounds exhibited crucial interactions with Glu56, Asp79, Ile84 and Arg141 of GyrB, offering significant insight into specific interactions between these compounds with GyrB. Moreover, the binding affinities of the designed compounds were significantly enhanced. Furthermore, utilizing a virtual screening method, three indole derivatives (compounds 2, 4 and 10) obtained from Specs database using virtual screening were identified and selected for biological assays. These compounds showed inhibitory effects on the growth of *M. tuberculosis* H37Ra, with minimal inhibitory concentrations (MIC) of 6.2 µg/mL, 12.5 µg/mL and 6.2 µg/mL, respectively. It was discovered that two compounds, compound 2 and 10 showed inhibitory activity against *M. tuberculosis* PknB, with half maximal inhibitory concentration (IC₅₀) values of 14.4 µM and 12.1 µM, respectively. MD simulations of modeled complexes of compounds 2, 4 and 10 bound to *M. tuberculosis* PknB, indicated that compound 4 shows lower affinity for *M. tuberculosis* PknB in comparison to compounds 2 and 10, as evidenced by higher calculated binding free energies, consistent with experiment. Consequently, the PknB–ligand binding between compound 10 and PknB obtained from MD simulations was preliminarily studied using X-ray crystallography, circular dichroism (CD) and isothermal titration calorimeters (ITC) approaches. Then, compound 10 was used as a template for identifying inhibitors from Specs database using virtual screening, validated by biological activity evaluation. Four compounds known as MS03, MS04, MS05 and MS09 were identified as potential PknB inhibitors against *M. tuberculosis* PknB, with only compound MS03 showing activity against *M. tuberculosis* cells. In addition, compound 2 was used as template for rational design and synthesis. The two synthesized compounds (compounds P01 and P04) were identified as novel and potent PknB inhibitors against both *M. tuberculosis* PknB and *M. tuberculosis* cells.

Notably, P01 exhibited an IC_{50} value lower than the template. In addition, we contained compounds NSP06 and brazilin, obtained from the Specs natural product and in-house Thai natural product database, respectively. It was inhibited *M. tuberculosis* PknB activity *in vitro* by virtual screening and conducted biological activity evaluations. The obtained PknB inhibitors (compounds 2, 4, 10, MS03, MS04, MS05, MS09, P01, P04, NSP06 and brazilin), were evaluated for their cytotoxicity towards Caco-2 cells and all these compounds showed non-cytotoxic towards Caco-2 cells. Therefore, the integrated results from virtual screening, MD simulations, FMO calculations, biological activity evaluation, rational design and synthesis provide useful structural information and twenty novel inhibitors discovered from our study potentially provide attractive starting templates for further optimization as antitubercular agents.

บทคัดย่อ

เรื่อง : การศึกษาสมบัติการกำบังรังสีของโพตอน อนุภาคที่มีประจุ และเทอร์มอลนิวตรอนของแก้วบอเรตที่เติมด้วยแบเรียมออกไซด์โดยใช้วิธีการจำลองแบบมอนติคาร์โลและการทดลอง

ผู้วิจัย : เฉลิมพล มุขวงศ์

ชื่อปริญญา : ปรัชญาดุษฎีบัณฑิต

สาขาวิชา : ฟิสิกส์

อาจารย์ที่ปรึกษา : รองศาสตราจารย์ ดร.เชิดศักดิ์ บุตรจอมชัย

คำสำคัญ : สมบัติการกำบังรังสี, แก้วบอเรต, แบเรียมออกไซด์, มอนติคาร์โล

การใช้วัสดุป้องกันรังสีมีความสำคัญอย่างยิ่งในการลดอันตรายที่เกิดจากรังสี งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบคุณสมบัติการกำบังรังสีของแก้วบอเรตที่เติมแบเรียมออกไซด์ โดยเน้นไปที่ประสิทธิภาพในการกำบังรังสีเอกซ์ รังสีแกมมา อนุภาคที่มีประจุ (โปรตอนและอัลฟา) และเทอร์มอลนิวตรอน การศึกษานี้ดำเนินการโดยใช้การจำลองแบบมอนติคาร์โลและการทดลอง นอกจากนี้ปริมาณรังสีที่ได้รับในมนุษย์จำลองเพศชาย (MRCP-AM) ก่อนและหลังการใช้แก้วป้องกันได้รับการประเมินโดยการจำลองแบบมอนติคาร์โล แก้วสูตร $x\text{BaO}-20\text{Al}_2\text{O}_3-20\text{CaF}_2-(60-x)\text{B}_2\text{O}_3$ (โดยที่ $0 \leq x \leq 30$ เปอร์เซ็นต์โมล) ถูกเตรียมโดยใช้วิธีการหลอมแล้วทำให้เย็นตัวลงอย่างรวดเร็ว เทคนิควิเคราะห์การเลี้ยวเบนของรังสีเอ็กซ์ (XRD) ถูกใช้เพื่อตรวจสอบคุณสมบัติเชิงโครงสร้างของตัวอย่างแก้ว ผลการทดลองพบว่าแก้วที่ถูกเติมในงานวิจัยนี้มีโครงสร้างอสัณฐาน การเติมแบเรียมออกไซด์ส่งผลให้ความหนาแน่นและดัชนีของแก้วมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น จากการศึกษาการกำบังรังสีเอกซ์ รังสีแกมมา และอนุภาคที่มีประจุ พบว่าการเติมแบเรียมออกไซด์ลงในแก้วส่งผลให้แก้วมีศักยภาพในการกำบังรังสีดังกล่าวได้ดียิ่งขึ้น เมื่อพิจารณารังสีแกมมาที่มีพลังงาน 15 เมกะอิเล็กตรอนโวลต์ การเติมแบเรียมออกไซด์ 30 เปอร์เซ็นต์ โมลลงในแก้วจะช่วยลดความหนาแน่นที่จำเป็นในการลดพลังงานโพตอนที่ตกกระทบลงครึ่งหนึ่ง (ประมาณ 52.54 เปอร์เซ็นต์ เมื่อเทียบกับแก้วที่ไม่มีแบเรียมออกไซด์) อย่างไรก็ตาม การเติมแบเรียมออกไซด์ลงในแก้วส่งผลให้ความสามารถในการป้องกันเทอร์มอลนิวตรอนลดลง จากผลการวิจัยจึงสรุปได้ว่า แก้วสูตร $30\text{BaO}-20\text{Al}_2\text{O}_3-20\text{CaF}_2-30\text{B}_2\text{O}_3$ เหมาะสำหรับการป้องกันโพตอนและอนุภาคที่มีประจุ และแก้วสูตร $20\text{Al}_2\text{O}_3-20\text{CaF}_2-60\text{B}_2\text{O}_3$ มีความเหมาะสมในการลดทอนเทอร์มอลนิวตรอนที่สุด การศึกษาเปรียบเทียบปริมาณรังสีในมนุษย์จำลองเพศชายทั้งก่อนและหลังการใช้กระจกป้องกันโดยการจำลองมอนติคาร์โลแสดงให้เห็นว่าแก้ว 30BaO สามารถลดความเสียหายต่อสมอง ตับ ปอดซ้าย ปอดขวา ต่อมลูกหมาก ผิวหนัง และต่อม

ไทรอยด์ซึ่งมีค่าเท่ากับ 15.91%, 14.81%, 15.65%, 14.92%, 11.90%, 11.96% และ 11.55% ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับที่ไม่มีวัสดุกำบัง นอกจากนี้โดสยังผลในมนุษย์จำลองเพศชาย (MRCP-AM) ระหว่างที่ไม่มีแก้วกำบังแสดงให้เห็นความเสียหายมากกว่าการใช้แก้วกำบังรังสีได้อย่างชัดเจน

ABSTRACT

TITLE : INVESTIGATION OF THE PHOTON, CHARGED PARTICLE, AND THERMAL NEUTRON SHIELDING PROPERTIES OF BORATE GLASS ADDED WITH BARIUM OXIDE BY USING MONTE CARLO SIMULATION AND EXPERIMENTAL METHODS

AUTHOR : CHALERM PON MUTUWONG

DEGREE : DOCTOR OF PHILOSOPHY

MAJOR : PHYSICS

ADVISOR : ASSOC. PROF. CHERDSAK BOOTJOMCHAI, Ph.D.

KEYWORDS : SHIELDING PROPERTIES, BORATE GLASS, BARIUM OXIDE, MONTE CARLO SIMULATION

The use of radiation shielding materials is of paramount importance in the reduction of radiation-induced harm. The objective of this research is to examine the radiation shielding properties of borate glass enriched with barium oxide (BaO), with a specific focus on its effectiveness against x-ray, gamma-ray, charged particles (proton and alpha), and thermal neutron radiation. This study was conducted using Monte Carlo simulations and experiments. Furthermore, the radiation dose on the adult male mesh-type reference computational phantoms (MRCP-AM) before and after using the shielding glass was estimated by means of Monte Carlo simulation. The glass formula, denoted as $\text{BaO}-20\text{Al}_2\text{O}_3-20\text{CaF}_2-(60-x)\text{B}_2\text{O}_3$ (where $0 \leq x \leq 30$ mol%), was prepared using the melt quenching method. The XRD techniques were used to investigate the structural characteristics of the glass system. For the X-rays, gamma rays and charged particles, the results found that the addition of barium oxide to glass structure resulted in the increasing ability to attenuate those radiation (photon, proton, and alpha particles). At the photon 15 MeV, adding 30 mol% of barium oxide to glass reduced the thickness required to shield half of incident photon energy (about 52.54 % compared to glass without barium oxide). However, the addition of barium oxide to the glass resulted in a reduction in its ability to shield

thermal neutrons. According to the research findings, it can be concluded that the **3030** BaO—20Al₂O₃—20CaF₂—30B₂O₃ glass is suitable for use in shielding photons and charged particles and the 20Al₂O₃—20CaF₂—60B₂O₃ glass is appropriate for attenuating the thermal neutron. The comparative study of radiation dose on the MRCP-AM phantom before and after using the shielding glass by PHITS Monte Carlo simulation demonstrated that the 30BaO glass sample can reduce damage to the brain, liver, lung left, lung right, prostate, skin, and thyroid, which are equal to 15.91%, 14.81%, 15.65%, 14.92%, 11.90%, 11.96%, and 11.55%, respectively when compared with no shielding materials. In addition, the effective dose rate in MRCP-AM without shielding glass revealed significantly more damage than with the existence of shielding glass.

บทคัดย่อ

- เรื่อง : การพัฒนากิจกรรมการจัดการเรียนรู้ตามแนวทางสะเต็มศึกษาพื้นฐาน การสืบเสาะหาความรู้ในวิชาชีววิทยา เพื่อยกระดับผลสัมฤทธิ์ทางการเรียน ความสามารถในการออกแบบเชิงวิศวกรรม และเจตคติต่อสะเต็มศึกษา
- ผู้วิจัย : ฉัตรมงคล สีประสงค์
- ชื่อปริญญา : ปรัชญาคุชฌีบัณฑิต
- สาขาวิชา : วิทยาศาสตร์ศึกษา
- อาจารย์ที่ปรึกษา : ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. สุภาพร พรไตร
- คำสำคัญ : สะเต็มศึกษาพื้นฐานการสืบเสาะหาความรู้, ผลสัมฤทธิ์ทางการเรียน, ความสามารถในการออกแบบเชิงวิศวกรรม, ทศนคติต่อสะเต็มศึกษา

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนากิจกรรมการจัดการเรียนรู้ตามแนวทางสะเต็มศึกษาพื้นฐาน การสืบเสาะหาความรู้ในวิชาชีววิทยา และยกระดับผลสัมฤทธิ์ทางการเรียน ความสามารถในการออกแบบเชิงวิศวกรรม และเจตคติต่อสะเต็มศึกษา กลุ่มที่ศึกษาได้แก่ นักเรียนชั้นมัธยมศึกษาปีที่ 4 จำนวน 1 ห้องเรียน เก็บข้อมูลจาก 1) แบบทดสอบวัดผลสัมฤทธิ์ทางการเรียน 2) แบบทดสอบวัดความสามารถในการออกแบบเชิงวิศวกรรม 3) แบบวัดเจตคติต่อสะเต็มศึกษา และ 4) อนุทินหลังการจัดการเรียนรู้ ผลวิจัยพบว่า กิจกรรมการจัดการเรียนรู้นี้มีค่าประสิทธิภาพ (E1/E2) และค่าดัชนีประสิทธิผล (E.I.) เท่ากับ 81.51/91.58 และ 0.86 ± 0.05 ความก้าวหน้าทางการเรียนของนักเรียน $\langle g \rangle = 0.86$ จัดเป็นความก้าวหน้าในระดับสูง นักเรียนยกระดับผลสัมฤทธิ์ทางการเรียนจากระดับไม่ผ่านเกณฑ์ขั้นต่ำ (ร้อยละ 41.35) ไปสู่ระดับดีเยี่ยม (85.61) ซึ่งเป็นการเพิ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < .05$) ในส่วนของความสามารถในการออกแบบเชิงวิศวกรรม นักเรียนสามารถพัฒนาจากความสามารถในระดับปานกลาง (ร้อยละ 49.14) ไปสู่ระดับดีเยี่ยม (ร้อยละ 97.41) ซึ่งเป็นการเพิ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < .05$) และเจตคติของนักเรียนต่อวิทยาศาสตร์ (4.53) เทคโนโลยี (4.40) วิศวกรรม (4.35) คณิตศาสตร์ (4.15) และสะเต็มศึกษา (4.59) อยู่ในระดับดีเยี่ยม

ABSTRACT

TITLE : DEVELOPMENT OF THE INQUIRY-BASED STEM ACTIVITIES IN BIOLOGY TO ENHANCE ACADEMIC ACHIEVEMENT, ENGINEERING DESIGN ABILITY, AND ATTITUDE TOWARDS STEM EDUCATION

AUTHOR : CHATMONGKOL SEEPRASONG

DEGREE : DOCTOR OF PHILOSOPHY

MAJOR : SCIENCE EDUCATION

ADVISOR : ASST. PROF. SUPAPORN PORNTRAI, Ph.D.

KEYWORDS : INQUIRY-BASED STEM ACTIVITIES, ACADEMIC ACHIEVEMENT, ENGINEERING DESIGN ABILITY, ATTITUDE TOWARDS STEM EDUCATION

The purpose of this research was to develop inquiry-based STEM education learning activities in biology and enhance the level of academic achievement, engineering design ability and attitudes toward STEM education. The study group was a classroom of grade-10 students. Data were collected from 1) a learning achievement test, 2) an engineering design ability test, 3) a STEM education attitude questionnaire, and 4) a post-learning journal. The results showed that this learning management activity had an efficiency (E1/E2) and effectiveness index (E.I.) equal to 81.51/91.58 and 0.86 ± 0.05 , respectively. Student learning progression was 86 ($\langle g \rangle = 0.86$) categorized as high-level gain. The students improved their academic achievement from the lowest and failing level (41.35%) to an excellent level (85.61%), which was a statistically significant increase ($p < .05$). In terms of engineering design ability, the students were able to improve from moderate ability (49.14%) to excellent (97.41%), which was a statistically significant increase ($p < .05$). The students' attitudes towards science (4.53), technology (4.40), engineering (4.35), mathematics (4.15), and STEM education (4.59) were at an excellent level.

บทคัดย่อ

- เรื่อง : การศึกษารูปแบบการเรียนรู้ของผู้เรียนที่มีต่อการพัฒนาผลสัมฤทธิ์ทางการเรียนและทักษะการทำงานร่วมกับผู้อื่นของนักศึกษาระดับอาชีวศึกษาในการจัดการเรียนรู้แบบร่วมมือผ่านเครือข่ายสังคมออนไลน์
- ผู้วิจัย : ปรีชา ปันดี
- ชื่อปริญญา : ปรัชญาดุชมณีบัณฑิต
- สาขาวิชา : วิทยาศาสตร์ศึกษา
- อาจารย์ที่ปรึกษา : ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ณัฐ ติษเจริญ
- คำสำคัญ : รูปแบบการเรียนรู้, ทักษะการทำงานร่วมกับผู้อื่น, การจัดการเรียนรู้แบบร่วมมือ, เครือข่ายสังคมออนไลน์

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อ 1) ศึกษารูปแบบการเรียนรู้ของนักศึกษาระดับอาชีวศึกษาก่อนและหลังได้รับการจัดการเรียนรู้แบบร่วมมือผ่านเครือข่ายสังคมออนไลน์ 2) ศึกษาประสิทธิภาพของการจัดการเรียนรู้แบบร่วมมือผ่านเครือข่ายสังคมออนไลน์ที่มีการจัดกลุ่มตามรูปแบบการเรียนรู้ของนักศึกษาระดับอาชีวศึกษา 3) วิเคราะห์ผลสัมฤทธิ์ทางการเรียนและทักษะการทำงานร่วมกับผู้อื่นของนักศึกษาระดับอาชีวศึกษาก่อนและหลังได้รับการจัดการเรียนรู้แบบร่วมมือผ่านเครือข่ายสังคมออนไลน์ และ 4) ศึกษาเจตคติของนักศึกษามีต่อการจัดการเรียนรู้แบบร่วมมือผ่านเครือข่ายสังคมออนไลน์ กลุ่มตัวอย่างคือ นักศึกษาระดับประกาศนียบัตรวิชาชีพชั้นสูง สาขาวิชาเทคโนโลยีธุรกิจดิจิทัล วิทยาลัยเทคนิคแห่งหนึ่งในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ภาคเรียนที่ 1 ปีการศึกษา 2565 จำนวน 34 คน โดยวิธีการเลือกแบบเจาะจง เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย ได้แก่ บทเรียนออนไลน์ที่พัฒนาด้วยเว็บไซต์เอดโมโต้และแอปพลิเคชันแพดเลตสำหรับจัดการเรียนรู้แบบร่วมมือผ่านเครือข่ายสังคมออนไลน์ ทำการวิเคราะห์ข้อมูลด้วยร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน เพอร์เซ็นไทล์ ความก้าวหน้าทางการเรียน และการทดสอบค่าที จากแบบประเมินรูปแบบการเรียนรู้ แบบวัดผลสัมฤทธิ์ทางการเรียน แบบวัดทักษะการทำงานร่วมกับผู้อื่น และแบบสอบถาม ผลการวิจัย พบว่า 1) นักศึกษาหลังได้รับการจัดการเรียนรู้แบบร่วมมือผ่านเครือข่ายสังคมออนไลน์มีรูปแบบการเรียนรู้ที่เปลี่ยนไปร้อยละ 70.58 2) การจัดการเรียนรู้แบบร่วมมือผ่านเครือข่ายสังคมออนไลน์ด้วยเว็บไซต์เอดโมโต้และแอปพลิเคชันแพดเลตมีประสิทธิภาพเท่ากับ 74.29/83.13 ซึ่งสูงกว่าเกณฑ์ที่กำหนดไว้

(75/75) 3) ค่าเฉลี่ยผลสัมฤทธิ์ทางการเรียนหลังเรียนสูงกว่าก่อนเรียน ($p > .05$) 4) ค่าเฉลี่ยความก้าวหน้าทางการเรียนแบบปกติรายชั้นเรียนอยู่ในระดับสูง 5) นักศึกษามีทักษะการทำงานร่วมกับผู้อื่นโดยเฉลี่ยอยู่ในระดับสูง และ 6) นักศึกษามีเจตคติต่อการจัดการเรียนรู้แบบร่วมมือผ่านเครือข่ายสังคมออนไลน์อยู่ในระดับมาก

ABSTRACT

TITLE : A STUDY OF STUDENTS' LEARNING STYLES TOWARDS DEVELOPMENT OF VOCATIONAL STUDENTS' LEARNING ACHIEVEMENT AND COLLABORATION SKILLS IN COOPERATIVE LEARNING MANAGEMENT VIA ONLINE SOCIAL NETWORK

AUTHOR : PARISA PANDEE

DEGREE : DOCTOR OF PHILOSOPHY

MAJOR : SCIENCE EDUCATION

ADVISOR : ASST. PROF. NADH DITCHAROEN, Ph.D.

KEYWORDS : LEARNING STYLES, COLLABORATION SKILLS, COOPERATIVE LEARNING MANAGEMENT, ONLINE SOCIAL NETWORK

This research studied 1) the learning styles of vocational students before and after receiving cooperative learning management through online social networks, 2) the effectiveness of cooperative learning management through online social networks, grouped according to the learning styles of vocational students, 3) the learning achievement and collaboration skills of vocational students before and after receiving cooperative learning management through online social networks, and 4) the students' attitudes towards cooperative learning management through online social networks. The sample group consisted of 34 first-semester students in the Higher Vocational Certificate Program in Digital Business Technology at a technical college in the Northeastern Region of Thailand, selected using a purposive sampling method. The research utilized the following tools: online lessons developed through the Edmodo website and a Padlet application for cooperative learning management through online social networks. Data analysis was conducted using percentage, mean, standard deviation, percentile, normalized gain, and *t*-test derived from assessments of learning style test, learning achievement test, collaboration skill test, and questionnaire. The research results were as follows: 1) 70.58 % of students had

changed their learning styles after learning with cooperative learning management through online social networks, 2) the efficiency of learning management through online social networks with Edmodo website and Padlet application was 74.29/83.13 which was higher than the specified criteria of 75/75, 3) the average of post-learning achievement score was statistically higher than that of the pre-learning achievement score ($p > .05$), 4) the average of normalized gain of the class was at the high level, 5) the average of students' collaboration skills was at the high level, and 6) students had a highly positive attitude towards learning management through online social networks.

บทคัดย่อ

- เรื่อง : วิถีทางเลือกเพื่อการพัฒนาหลักสูตรเชิงโมดูลในระดับอุดมศึกษา
โดยใช้ออนโทโลยีและการประมวลผลภาษาธรรมชาติ
- ผู้วิจัย : ปัทมาภรณ์ พิริยะพงศ์พิพัฒน์
- ชื่อปริญญา : ปรัชญาดุสิตบัณฑิต
- สาขาวิชา : วิทยาศาสตร์ศึกษา
- อาจารย์ที่ปรึกษา : ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ณัฐ ติษเจริญ
- อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม : ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.แชลลี โกลติน
- คำสำคัญ : ออนโทโลยี, การออกแบบหลักสูตร, จุดประสงค์การเรียนรู้,
การประมวลผลภาษาธรรมชาติ, หลักสูตรเชิงโมดูล,
กรอบมาตรฐานคุณวุฒิระดับอุดมศึกษา (มคอ)

แนวทางการปรับเปลี่ยนหลักสูตรอุดมศึกษาใหม่ล้วนมุ่งเน้นการยกระดับระบบพัฒนาความถี่ทักษะและสมรรถนะสำหรับบุคคลซึ่งในเงื่อนไขอุปสงค์ของกลุ่มเป้าหมายที่แตกต่างกันจะทำให้เกิดความต้องการรูปแบบองค์ความรู้ในเชิงกว้างและเชิงลึกที่หลากหลายต่างกันไปโครงสร้างหลักสูตรเชิงโมดูลที่มีคุณลักษณะเด่นด้านความยืดหยุ่นและมีลักษณะการจัดการเรียนรู้เบ็ดเสร็จในตัวจึงมีความเหมาะสมที่จะนำมาใช้เป็นโครงสร้างรองรับการพัฒนาหลักสูตรแนวใหม่โดยข้อมูลหลักสูตรที่สามารถแสดงแทนโดยออนโทโลยีเอื้อต่อการปรับเปลี่ยนขอบเขตความรู้ทั้งในวิธีการทางออนโทโลยีและวิธีการเรียนรู้ของเครื่องการพัฒนาการปรับหลักสูตรเชิงโมดูลโดยใช้วิธีการคอมพิวเตอร์เพื่อช่วยสนับสนุนการจัดการหลักสูตรจึงมีความเป็นไปได้เป้าหมายของการวิจัยนี้เพื่อศึกษาแนวทางและพัฒนาต้นแบบระบบอัตโนมัติที่สามารถอ่านข้อมูลจากเอกสารหลักสูตรแปลงเป็นออนโทโลยีและปรับเปลี่ยนให้เป็นหลักสูตรเชิงโมดูลได้ตามความต้องการของผู้ใช้งานโดยใช้เทคนิคทางข้อมูลได้แก่ออนโทโลยีการประมวลผลภาษาธรรมชาติและการเรียนรู้ของเครื่องโดยมีผลผลิตเป็นเว็บแอปพลิเคชันเอเอ็มบีซีผลลัพธ์งานวิจัยตามตัวชี้วัดประสิทธิภาพและการประเมินโดยผู้เชี่ยวชาญแสดงถึงศักยภาพในการนำแนวทางที่นำเสนอไปใช้ประโยชน์ต่อยอดในการพัฒนาหลักสูตรอุดมศึกษาอันจะสามารถสร้างคุณูปการอื่นได้มากขึ้นโดยวิธีการทางข้อมูล

ABSTRACT

TITLE : AN ALTERNATIVE APPROACH TO MODULE-BASED CURRICULUM DEVELOPMENT IN HIGHER EDUCATION USING ONTOLOGY AND NATURAL LANGUAGE PROCESSING

AUTHOR : PATTAMAPORN PIRIYAPONGPIPAT

DEGREE : DOCTOR OF PHILOSOPHY

MAJOR : SCIENCE EDUCATION

ADVISOR : ASST. PROF. NADH DITCHAROEN, Ph.D.

CO-ADVISOR : ASST. PROF. SALLY E. GOLDIN, Ph.D.

KEYWORDS : ONTOLOGY, CURRICULUM DESIGN, LEARNING OBJECTIVE, NATURAL LANGUAGE PROCESSING, MODULE- BASED CURRICULUM, THAI QUALIFICATIONS FRAMEWORK (TQF)

Global trends in higher education are currently focusing on enhancing the new higher education curriculum to better equip individuals with knowledge, skills, and competencies. Different needs for broad and deep knowledge formats arise in the context of diverse target group objectives. A module-based curriculum structure, characterized by flexibility and adaptable learning management features, enabling comprehensive self-directed learning. Curriculum core data, represented by technology, facilitates the adaptation of knowledge boundaries, both in technological methodologies and machine learning approaches. Developing modular curriculum components using computer-based methods to assist curriculum management is therefore feasible. The objective of this research is to study methodologies and create an automated prototype capable of analyzing curriculum data. Subsequently, the prototype will be able to adapt and present the output in the form of a module-based curriculum, tailored to the user's requirements. This can be achieved by data techniques including ontologies, natural language processing, and machine learning.

The product is an AMBC web application. The research results, evaluated based on performance metrics and assessed by experts, demonstrate its potential.

บทคัดย่อ

เรื่อง : การพัฒนาอุปกรณ์วิเคราะห์อย่างง่ายบนเส้นด้ายสำหรับเสริมการเรียนรู้ในห้องเรียนเคมี

ผู้วิจัย : เพชรวิไล ชัตติยวงศ์

ชื่อปริญญา : ปรัชญาคุชฌีบัณฑิต

สาขาวิชา : วิทยาศาสตร์ศึกษา

อาจารย์ที่ปรึกษา : รองศาสตราจารย์ ดร.เสนอ ชัยรัมย์

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม : รองศาสตราจารย์ ดร.ศักดิ์ศรี สุภาพร

คำสำคัญ : การเร่งปฏิกิริยา, ปฏิบัติการระดับไมโคร, อุปกรณ์ไมโครฟลูอิดิก, อุปกรณ์วิเคราะห์บนเส้นด้าย, การเรียนเคมี

อุปกรณ์แบบไมโครฟลูอิดิกเป็นทางเลือกที่ดีในบรรดาเครื่องมือเคมีเชิงวิเคราะห์หลักสำหรับการทดลองในห้องปฏิบัติการ เนื่องจากสามารถพกพาได้ ต้นทุนต่ำ ใช้สารปริมาณต่ำ ใช้เวลาทดสอบสั้น และใช้งานง่าย ผู้วิจัยจึงพัฒนาอุปกรณ์วิเคราะห์อย่างง่ายบนเส้นด้าย (μ TAD) เพื่อสาธิตการใช้อนุภาคนาโนเงิน (AgNPs) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยารีดักชันของ 4-ไนโตรฟินอล การสาธิตนี้สามารถสังเกตการเกิดปฏิกิริยาได้ด้วยตาเปล่า โดยสังเกตการเปลี่ยนแปลงสีของสารละลายจากสีเหลืองเขียวเป็นไม่มีสี ผู้วิจัยได้นำอุปกรณ์วิเคราะห์อย่างง่ายบนเส้นด้าย (μ TAD) นี้ไปจัดการเรียนรู้แบบสืบเสาะให้กับนักศึกษากลุ่มตัวอย่างซึ่งเป็นนักศึกษาครูปี 4 ที่กำลังศึกษาในหลักสูตรศึกษาศาสตรบัณฑิต (เคมี) คณะศึกษาศาสตร์ มหาวิทยาลัยแห่งชาติลาว สปป.ลาว จำนวน 22 คน ซึ่งได้จากการเลือกแบบเจาะจง เครื่องมือที่ใช้ในการรวบรวมข้อมูลประกอบด้วยแบบวัดความเข้าใจโมดัลแบบวินิจัยสองลำดับขั้น เรื่อง การเร่งปฏิกิริยารีดักชันของ 4-ไนโตรฟินอล จำนวน 12 ข้อ และแบบสำรวจความพึงพอใจต่อการจัดการเรียนรู้ด้วยอุปกรณ์ดังกล่าว ผลการศึกษาพบว่า นักศึกษามีคะแนนความเข้าใจโมดัลก่อนเรียนและหลังเรียนเป็น 4.18 (SD 2.07) และ 8.28 (SD 0.95) ตามลำดับ โดยมีความก้าวหน้าทางการเรียนแบบปกติอยู่ในระดับปานกลาง ($<g> = 0.66$) จากการทดสอบค่าทีแบบกลุ่มตัวอย่างไม่อิสระต่อกันเพื่อเปรียบเทียบคะแนนก่อนเรียนและหลังเรียนด้วย พบว่า นักศึกษามีความเข้าใจโมดัลหลังเรียนสูงกว่าก่อนเรียนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ความเชื่อมั่นร้อยละ 95 และมีความพึงพอใจต่อ

การจัดกิจกรรมการเรียนรู้ในระดับมาก (mean = 4.13, SD = 1.27) งานวิจัยนี้แสดงให้เห็นว่า การจัดกิจกรรมการเรียนรู้แบบสืบเสาะทางวิทยาศาสตร์ด้วยอุปกรณ์วิเคราะห์ที่อย่างง่ายบนเส้นด้ายสามารถพัฒนาความเข้าใจแนวคิดที่เกี่ยวข้องของนักศึกษาได้

ABSTRACT

TITLE : FABRICATION OF SIMPLE THREAD-BASED ANALYTICAL DEVICES FOR ENHANCING STUDENTS' LEARNING IN THE CHEMISTRY CLASSROOM

AUTHOR : PHETVILAY KHATTIYAVONG

DEGREE : DOCTOR OF PHILOSOPHY

MAJOR : SCIENCE EDUCATION

ADVISER : ASSOC. PROF. SANOE CHAIRAM, Ph.D.

CO-ADVISER : ASSOC. PROF. SAKSRI SUPASORN, Ph.D.

KEYWORDS : CATALYSIS, MICROSCALE LABORATORY, MICROFLUIDIC DEVICE, THREAD-BASED DEVICES, CHEMISTRY LEARNING

The microfluidic thread-based device is a good alternative among the main analytical chemistry tools for experiments in the laboratory. This is because it is portable, low-cost, low-volume, short time assays, and easy to use. The researcher developed a simple microfluidic thread-based analytical device (μ TAD) to demonstrate the use of silver nanoparticles (AgNPs) as accelerators for the reduction reaction of 4-nitrophenol. This experiment can be visually observed, noting the color change of the solution from yellow-green to colorless, indicating the progress of the reaction. The developed μ TAD was applied as the inquiry learning activity for the samples of 22 undergraduate students, purposively selected from the 4th year students of chemistry teacher students at the Faculty of Education, National University of Laos during the academic year 2023. The data were collected by using a two-tier diagnostic conceptual test of the catalysis of 4-nitrophenol reduction comprising 12 items. Additionally, a satisfaction survey was employed to gather feedback on the learning experience with the mentioned equipment.

The research results revealed that students' conceptual test score for the pre-test and post-test were 4.18 (SD 2.07) and 8.28 (SD 0.95), respectively and their normalized learning gain ($\langle g \rangle$) was 0.66, a medium gain. The analysis of students' conceptual test scores using the t-test for dependent samples revealed a statistically significant increase in post-conceptual test scores compared to pre-test scores, with a confidence level of 95%. Moreover, students expressed a high level of satisfaction with the learning facilitated by the μ TAD (mean = 4.13, SD = 1.27). This research demonstrates that intervention of μ TAD through inquiry process was effective in fostering the development of students' conceptual understanding.

