



รายงานการวิจัย โครงการมหาวิทยาลัยแห่งชาติ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
โครงการส่งเสริมการทำงานวิจัยเชิงลึกในสาขาวิชาที่มีศักยภาพสูง
กองทุนรัชดาภิเษกสมโภช ปีงบประมาณ 2553
กลุ่มวิจัยวัสดุขั้นสูง (Advanced Materials Cluster)

โครงการวิจัย วัสดุอินทรีย์ขั้นสูง (Advanced Organic Materials)

หน่วยงาน ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ (Department of Chemistry, Faculty of Science)

หัวหน้าโครงการ รองศาสตราจารย์ ดร. มงคล สุขวัฒนาสินธุ์
(Associate Professor Mongkol Sukwattanasinitt, Ph.D.)

ผู้ร่วมโครงการ รองศาสตราจารย์ ดร. ศุภสร วณิชเวชารุ่งเรือง
(Associate Professor Supason Wanichweacharungruang, Ph.D.)
อาจารย์ ดร. โรจน์ฤทธิ์ โรจนชเนศ (Lecturer Rojrit Rojanathanes, Ph.D.)
ศาสตราจารย์ ดร. ธวัชชัย ตันฑุลานี (Professor Thawatchai Tuntulani, Ph.D.)
ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. บุญรัตน์ ธรรมพัฒน์กิจ
(Assistant Professor Boosayarat Tomapatanaget, Ph.D.)
ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ไพฑูรย์ รัชตะสาคร
(Assistant Professor Paitoon Rashatasakhon, Ph.D.)
ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. สัมฤทธิ์ วัชรสินธุ์
(Assistant Professor Sumrit Wacharasindhu, Ph.D.)
รองศาสตราจารย์ ดร. ทิรยุทธ วิไลวัลย์ (Associate Professor Tirayut Vilaivan, Ph.D.)
ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. วรวิทย์ โฮเวน (Assistant Professor Voravee Hoven, Ph.D.)

กิตติกรรมประกาศ

โครงการวิจัยวัสดุอินทรีย์ขั้นสูง (Advanced Organic Materials) ภายใต้หัวหน้าโครงการของ รองศาสตราจารย์ ดร. มงคล สุขวัฒนาสินธุ์ กลุ่มวิจัยวัสดุขั้นสูง (Advanced Materials Cluster) ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยจากโครงการส่งเสริมการทำงานวิจัยเชิงลึกในสาขาวิชาที่มีศักยภาพสูงกองทุนรัชดาภิเษกสมโภช (CU-CLUSTER-FUND) สัญญาเลขที่ CU-CLUSTER-Advanced-๑๐-๖๐-๕๓

บทคัดย่อ

โครงการวิจัยวัสดุอินทรีย์ขั้นสูงที่ได้รับทุนจากโครงการส่งเสริมการทำงานวิจัยเชิงลึกในสาขาวิชาที่มีศักยภาพสูง กองทุนรัชดาภิเษกสมโภช ปีงบประมาณ 2553 นี้ประกอบด้วยโครงการย่อย 4 โครงการคือ 1) Controlled Release Materials 2) Materials for ISE, Optrodes and Glucose Sensors 3) Chromic and Fluorescent Materials 4) PNA Probes for Detection of DNA Sequences ได้ดำเนินการวิจัยและมีผลงานวิจัยในปีประมาณ 2553 รวมทั้งสิ้น 20 เรื่อง ประกอบด้วยบทความในวารสารระดับนานาชาติจำนวน 19 เรื่องและสิทธิบัตรภายในประเทศจำนวน 1 เรื่อง โดยเป็นของโครงการย่อยที่ 1 จำนวน 10 เรื่อง โครงการย่อยที่ 2 จำนวน 1 เรื่องโครงการย่อยที่ 3 จำนวน 6 เรื่องโครงการย่อยที่ 4 จำนวน 3 เรื่องและได้จัดทำมีเวปไซด์ "Center of Advance Organic Materials (CAOM) Chulalongkorn University" url: <http://192.207.64.24/home.html> เพื่อใช้เก็บรวบรวมและเผยแพร่ข้อมูลการวิจัยของกลุ่ม

Abstract

That the Advanced Organic Materials researches are financially supported by CU-CLUSTER-FUND contains 4 subprojects; 1) Controlled Release Materials 2) Materials for ISE, Optrodes and Glucose Sensors 3) Chromic and Fluorescent Materials, and 4) PNA Probes for Detection of DNA Sequences. There are proceeding and research output in year 2010 at 20 results that are one national patent and 19 international publications; ten for the first subproject, one for the second, six for the third and three for the last one. Also, website of our group research is performed as "Center of Advance Organic Materials (CAOM) Chulalongkorn University" at url: <http://192.207.64.24/home.html> for collecting and discovering our researches data.

สารบัญ

	หน้า
หน้าปก	i
กิตติกรรมประกาศ	ii
บทกัณฑ์ย่อ	iii
สารบัญ	iv
สารบัญรูป	v
สารบัญตาราง	vi
คำย่อ	vii
1. บทนำ	i
1.1. เนื้อหา	1
1.2. ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย	36
1.3. วัตถุประสงค์ของโครงการ	37
1.4. ขอบเขตการวิจัย	37
1.5. กรอบแนวคิดและทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง	37
1.6. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	37
2. เนื้อเรื่อง	38
2.1. วิธีดำเนินการวิจัย	38
2.2. อุปกรณ์การวิจัย	39
2.3. ระยะเวลาดำเนินโครงการ 3 ปี (พ.ศ. 2553-2555)	40
2.4. แผนการดำเนินงานตลอดโครงการ	40
2.5. ผลผลิต(output)ที่ได้จากงานวิจัย	41
3. อภิปรายและวิจารณ์ผลการทดลอง	43
3.1. บทความและสถิติบัตรที่ได้จากงานวิจัย	43
3.2. เว็บไซต์เผยแพร่ผลงานวิจัย	45
4. สรุปผลการทดลอง	48
5. บรรณานุกรม	49
6. ประวัติผู้วิจัย	59

สารบัญรูป

	หน้า
<u>โครงการย่อยที่ 2</u>	
แผนภาพของเทคนิค ISE	3
แผนภาพของเทคนิค bulk optode	4
แผนภาพหลักการของเครื่องมือตรวจจับแอนไอออน	4
รูปที่ 1 โครงสร้างที่เป็นไปได้ 4 แบบของคาลิก[4]ซาริน	5
รูปที่ 2 การเกิดอันตรกิริยาระหว่างหมู่กรดโบโรนิกกับไซยาไนด์	6
รูปที่ 3 โครงสร้างของลิแกนด์ o-BAQBA m-BAQBA และ p-BAQBA	6
รูปที่ 4 โครงสร้างของลิแกนด์ 5-QBA	7
รูปที่ 5 การเปลี่ยนไฮบริดเซชันของกรดโบโรนิก	7
รูปที่ 6 โครงสร้างและควอนตัมยิลด์ (quantum yield) ของ carboxyfluorescein ที่มีหมู่แทนที่ต่างกัน	7
รูปที่ 7 แสดงรีเซ็บเตอร์ DMANBA 1	8
รูปที่ 8 แสดงภาพโมเลกุลที่สามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับแซกคาไรด์ได้	9
รูปที่ 9 แสดงโมเลกุลของสาร 3 และ 4 เพื่อใช้เป็นตัวช่วยจับกับน้ำตาลฟรุกโทส กาแลกโทส และกลูโคส ในการทดลองหาความจำเพาะเจาะจงของสาร 2 กับน้ำตาลไรโบส และกลูโคส	10
รูปที่ 10 แสดงโมเลกุลที่มีส่วนประกอบของ Azo Dye เพื่อใช้ในการศึกษาการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับน้ำตาล	10
รูปที่ 11 แสดงการเปลี่ยนแปลงสีของสาร 5 (6 p-NO ₂) เมื่อเติมน้ำตาลกลูโคสลงไปในสารละลาย	11
<u>โครงการย่อยที่ 3</u>	
รูปที่ 12 การเกิดปฏิกิริยาโทโปพอลิเมไรเซชันของไดอะเซทิลีนมอนอเมอร์	13
รูปที่ 13 แบบจำลองโครงสร้างเวสติเคิลของพอลิไดอะเซทิลีน ลิปิด	13
รูปที่ 14 โครงสร้างของ (n+2), (n+4)-uncosadiynoic acid มอนอเมอร์	14
รูปที่ 15 โครงสร้างของ DA-4UPh DA-5UPh และ DA-6UPh มอนอเมอร์	14
รูปที่ 16 โครงสร้างไดอะเซทิลีนลิปิดที่มีหมู่ปลายเป็นอะนิลีน และพันธะไฮโดรเจนระหว่าง หมู่เอไมด์ และหมู่คาร์บอนิล	15

รูปที่ 17	(a) โครงสร้างโมเลกุลไดอะเซทิลีนมอนอเมอร์ benzyl 10,12-pentacosadiynoates (b) พิล์มของแข็งของ poly(benzyl 10,12-pentacosadiynoates) (c) poly(benzyl 10,12-pentacosadiynoates) ผสมใน poly(vinyl alcohol) เมทริกซ์	15
รูปที่ 18	Jablonski-diagram แสดงกระบวนการคายพลังงานแบบต่างๆ ของโมเลกุลในสถานะกระตุ้น	19
รูปที่ 19	กระบวนการระงับการเรืองแสงแบบ Förster และ Dexter	20
รูปที่ 20	การเปลี่ยนแปลงของค่า Ksv ของ dynamic และ static quenching เมื่อเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิ	21
รูปที่ 21	กระบวนการระงับการเรืองแสงโดยการถ่ายเทอิเล็กตรอน	21
รูปที่ 22	โครงสร้างพอลิเมอร์ MPS-PPV, PDMAE, methyl viologen และอนุพันธ์ของ dinitrophenol	22
รูปที่ 23	คอนจูเกตพอลิฟลูออรีนเบนซีนและออลิโกเมอร์ละลายน้ำที่ใช้ในการตรวจหาลำดับเบส ใน DNA	23
รูปที่ 24	โครงสร้างของพอลิ p-phenylene ethynylene และไดเมอร์เรืองแสง	24
รูปที่ 25	พอลิ p-phenylene ethynylene และกลไกการเพิ่มความสามารถในการระงับการเรืองแสงของ Ca ²⁺	24
รูปที่ 26	โครงสร้างพอลิเมอร์เรืองแสงที่เป็นอนุพันธ์ของ p-phenylene ethynylene ที่ใช้ในการวิเคราะห์หา spermine, spermidine และ putrescine วิเคราะห์หา spermine, spermidine และ putrescine	24
รูปที่ 27	โครงสร้างโมเลกุลของ cruciforms เรืองแสงที่ใช้ในการทำเป็น sensor stray สำหรับไอออนโลหะ	25
<u>โครงการย่อยที่ 4</u>		
รูปที่ 28	แผนภาพแสดงแนวทางในการวิเคราะห์ลำดับเบสของดีเอ็นเอด้วยพีโรลิดีนิลพีเอ็นเอโพรบและใช้ปฏิกิริยาพอลิเมอเรชันที่ริเริ่มจากพื้นผิวผ่านกลไกแบบ ARGET ATRP ในการขยายสัญญาณ	29
รูปที่ 29	เปรียบเทียบโครงสร้างของดีเอ็นเอและพีเอ็นเอ โดย B = A, T, C, G	29
รูปที่ 30	กลไกการเกิดปฏิกิริยาแบบ ARGET ATRP[14]	32
รูปที่ 31	แผนภาพแสดงหลักการในการวิเคราะห์ลำดับเบสของ anthrax protective antigen DNA โดยใช้พีเอ็นเอ โพรบและการขยายสัญญาณด้วยการใช้เอนไซม์	33

รูปที่ 32 แผนภาพแสดงหลักการในการวิเคราะห์ลำดับเบสของ 2-hydroxyethyl methacrylate (HEMA) โดยใช้พีเอ็นเอ โพรบและการขยายสัญญาณด้วยปฏิกิริยาพอลิเมอไรเซชันของ ค่ายกลไกแบบ AGET ATRP

35

สารบัญตาราง

หน้า

โครงการย่อยที่ 2

ตารางที่ 1 แสดงค่าคงที่การเกิดสารประกอบเชิงซ้อน (K) ระหว่างสาร 5 และน้ำตาลกลูโคส
พริกไทล ที่ $\text{pH} = 11.32$

11

คำย่อ

ISE	ไอออนเซเลกทีฟอิเล็กโทรด
ICT	Internal Charge Transfer
PCDA	เพนตะโคซะไดโนอิกแอซิด
BzA	อะมิโนเบนโซอิก
o	ออร์โท
m	เมตา
p	พารา
PVP	poly(vinylpyrrolidone)
HOMO	highest occupied molecular orbital
LUMO	lowest unoccupied molecular orbital
I	ความเข้มของแสง
[Q]	ความเข้มข้นของสารระงับสัญญาณ
K_{sv}	ค่าคงที่ของ Stern – Volmer
MPS-PPV	poly[2-methoxy-5-(3'-propyloxysulfonate)-1,4-phenylenevinylene]
PDMAE	poly(<i>N,N</i> -dimethylammonio-ethylene iodide)
PNA	peptide nucleic acid
SPR	เซอร์เฟสพลาสมอนเรโซแนนซ์ (surface plasmon resonance)
QCM	ควอทซ์คริสตัลไมโครบาลานซ์ (quartz crystal microbalance)
MALDI-TOF	มัลดีทอพแมสสเปกโทรเมทรี
ARGET ATRP	Activator Regenerated by Electron Transfer-Atom Transfer Radical Polymerization
SLE	systemic lupus erythematosus
ATRP	อะตอมทรานส์เฟอร์เรดิคัลพอลิเมอไรเซชัน (atom transfer radical polymerization)
ARGET	Activator Regenerated by Electron Transfer
PDMAEMA	(poly(2-(dimethylamino)ethyl methacrylate))
PQDMAEMA	(quaternized poly(2-(dimethylamino)ethyl methacrylate))
DMAEMA	(2-(dimethylamino)ethyl methacrylate)
HEMA	2-hydroxyethyl methacrylate

บทนำ

1.1. เนื้อหา

โครงการย่อยที่ 1 Controlled Release Materials

ระบบการกักเก็บหรือระบบตัวพาสารออกฤทธิ์ทางอาหาร เครื่องสำอาง และยา ที่ใช้กันอยู่ได้แก่ liposomes, microemulsions, multiple emulsions และ nanostructured lipid carriers โดยได้มีการนำไปใช้ในอุตสาหกรรมด้านต่างๆ อาทิ cosmetics and toiletries, textiles, paints และ ยา ซึ่งในระบบดั้งเดิมเหล่านี้ยังมีปัญหาเรื่อง ความเสถียร และมักมีสมบัติทั่วไปเพียงการควบคุมการปลดปล่อย ซึ่งก็มักไม่ได้ต้องการเท่าที่ควร ดังนั้น หากสามารถสร้างสมบัติพิเศษให้กับอนุภาคนำส่ง อาทิ ทำให้เสถียรขึ้น ทำให้มีการปลดปล่อยยังเซลล์เป้าหมาย ทำให้ปลดปล่อยเมื่ออยู่ที่อุณหภูมิที่เฉพาะเจาะจง หรืออื่นๆ ก็จะเป็นการพัฒนาไปสู่ระบบนำส่งที่ดียิ่งขึ้นและเป็นที่ต้องการกว่าระบบดั้งเดิมอย่างแน่นอน ดังนั้นงานในส่วนการพัฒนา ระบบนำส่งนี้จึงต้องการสร้างระบบนำส่งที่มีความพิเศษ และ เฉพาะเจาะจงยิ่งขึ้น โดยมุ่งการนำไปใช้ health care, food และ cosmetics ซึ่งการปรับปรุง โครงสร้างของพอลิเมอร์ให้มีสมบัติพิเศษ อาทิ สมบัติการดูดกลืนแสงยูวี สมบัติการมีปฏิริยากับอนุมูล การคิดหมู่ที่มีความจำเพาะเจาะจงกับผิวเซลล์มะเร็งลงบนพอลิเมอร์ การสร้างพอลิเมอร์ที่ให้กลิ่นและยังสามารถใช้เป็นตัวพา หรืออื่นๆ ย่อมนำไปสู่การสร้าง intelligent polymeric nano/micro-carrier ที่พิเศษกว่าที่มีอยู่ทั่วไป

สารออกฤทธิ์ที่ใช้ในเครื่องสำอางและอาหารเสริมมีมากมาย สามารถแบ่งเป็นกลุ่มได้คือ กลุ่มของ anti-ageing กลุ่ม whitening และกลุ่ม sunscreen สารออกฤทธิ์ที่ใช้กันอยู่จำนวนไม่น้อยมีปัญหาเรื่องความเสถียร สี และอื่นๆ ตัวอย่างสารออกฤทธิ์ที่มีปัญหาเรื่องความเสถียรได้แก่ vitamin A vitamin C coenzyme Q10 (1-2) และอื่นๆ โดยความเสถียรของสารขึ้นกับปัจจัยต่างๆมากมายตั้งแต่โครงสร้างของสาร สภาพการเก็บไปจนถึงสูตรเครื่องสำอาง (3-4) นอกจากสารสังเคราะห์แล้ว สารออกฤทธิ์ที่ใช้ในเครื่องสำอางและอาหารเสริมยังรวมถึงสารสกัดจากธรรมชาติจำนวนไม่น้อย และสารสกัดจากธรรมชาติหลายๆตัวมีปัญหาในเรื่องสี และความไม่เสถียรเช่นกัน ตัวอย่างเช่น curcumin ซึ่งเป็นสารที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพมากมายก็มีปัญหาทั้งเรื่องสีและความเสถียร (5-8) ทำให้การใช้งานถูกจำกัด astaxanthin เป็นสารในกลุ่ม carotenoid ที่มีสีแดงชัดเจนทำให้มีปัญหาในการนำมาประยุกต์ใช้ในเครื่องสำอาง (9-10) นอกจากปัญหาดังกล่าวแล้ว การเพิ่มประสิทธิภาพสารออกฤทธิ์หลายๆชนิดจะสามารถทำได้โดยทำให้มีสมบัติของการควบคุมการปลดปล่อย

การใช้เทอร์ควินในอาหารเสริมและเครื่องสำอางเป็นที่รู้จักกันดี อย่างไรก็ตาม curcumin มีปัญหาเรื่องความเสถียรและสีมาก การพยายามเพิ่มความเสถียรของ curcumin มีทำกันหลายรูปแบบ อาทิ การใช้ cyclodextrin complexation ซึ่งพบว่าสามารถเพิ่มความเสถียรในแง่ hydrolytic stability ในสภาวะต่างได้ และผลิตภัณฑ์ที่ได้มีการละลายน้ำดีขึ้น อย่างไรก็ตามผลิตภัณฑ์ที่ได้กลับมี photostability ลดลง (7) การปรับโครงสร้างด้วยการทำ hydrogenation ทำให้ได้สาร tetrahydrocurcumin ซึ่งแม้ว่าจะช่วยแก้ปัญหาเรื่องสี

และความเสถียรได้ แต่สมบัติทางชีวภาพหลายๆประการก็เปลี่ยนแปลงไป (11-12) การกักเก็บ curcumin ใน liposome และ albumin นั้น แม้ว่าจะช่วยให้การนำส่ง curcumin เป็นไปได้ดีขึ้น เนื่องจากอนุภาคทั้งสองละลายน้ำได้ (13) แต่ก็ยังคงเป็นอนุภาคระดับไมโครที่มีข้อจำกัดหลายประการเมื่อเทียบกับอนุภาคนาโน อาทิ พื้นที่ผิวที่น้อยกว่า ขนาดที่ใหญ่ทำให้การผ่านเส้นเลือดฝอยขนาดเล็กเป็นไปได้ยาก ด้วยการที่อนุภาคนาโนที่ผู้วิจัยได้พัฒนาขึ้นเป็นอนุภาคที่มีสมบัติการกรองรังสียูวี การกักเก็บเคอร์คิวมินลงในอนุภาคดังกล่าวจึงน่าจะช่วยเพิ่ม photostability ของ curcumin ได้ เพราะผนังอนุภาคจะทำหน้าที่เป็นเกราะกำบังแสงให้กับ curcumin ที่อยู่ภายใน นอกจากนี้ ด้วยการที่อนุภาคที่มีอยู่สามารถกระจายตัวได้ในน้ำ ในขณะที่สามารถกักเก็บสารที่มีขั้วด่างอยู่ภายในได้ การกักเก็บจึงเป็นการแก้ปัญหาเรื่องการละลายของ curcumin ด้วย และสุดท้าย สีส้มเหลืองของ curcumin น่าจะลดลงเมื่อสารถูกกักเก็บอยู่ในอนุภาค ซึ่งย่อมส่งผลดีต่อการประยุกต์ใช้ในเครื่องสำอาง

Astaxanthin เป็นสารในกลุ่ม carotenoid ที่มีการใช้กันอย่างแพร่หลาย เช่น เป็นสารให้สีแดงในอาหารเลี้ยงปลาแซลมอน astaxanthin มีฤทธิ์ด้านการออกซิเดชันสูงมาก โดยสูงกว่า β -carotene vitamin E และ C (14) นอกจากนี้ยังพบว่าสารนี้มีฤทธิ์ด้านการเกิดมะเร็ง (15) และ antigenotoxicity (16) ด้วย การนำ astaxanthin มาใช้ในเครื่องสำอางและอาหารเสริมจึงเป็นที่นิยมมากขึ้นเรื่อยๆ อย่างไรก็ตาม ปัญหาเรื่องสีแดงและความไม่เสถียรต่อแสงของสารทำให้การใช้งานทำได้อย่างจำกัด ดังนั้นในงานวิจัยนี้ จึงต้องการแก้ปัญหาเรื่องสีและความไม่เสถียรด้วยการนำไปกักเก็บลงในอนุภาคนาโนทั้งสี่ประเภทดังที่กล่าวมา

นอกจากที่กล่าวมาข้างต้นแล้ว การกักเก็บกลิ่นลงสู่ตัวพาก็เป็นการนำระบบการกักเก็บไปใช้ควบคุมการปลดปล่อยกลิ่นได้ บริษัท International Flavors & Fragrances Inc. ได้นำเสนอการกักเก็บ fragrances ลงในพอลิเมอร์ส่วนที่เป็นแกนกลางซึ่งเป็นพอลิเมอร์ที่เกิดจากปฏิกิริยาระหว่าง polyamines and (chloromethyl) oxirane หรือ (bromomethyl) oxirane จากนั้นทำการเคลือบอนุภาคแกนกลางดังกล่าวด้วย cationic polymers [17, 18] อีกตัวอย่างหนึ่งของการใช้อนุภาคในระดับไมโครในการกักเก็บกลิ่นคืองานของ Schudel M และคณะ ซึ่งได้สร้างอนุภาคกลิ่นที่มีส่วนแกนทำด้วย highly volatile และ/หรือ water soluble fragrance chemicals ในขณะที่ส่วน outer matrix ประกอบด้วย low volatile และ/หรือ low water soluble fragrance materials [19] อย่างไรก็ตาม การกักเก็บกลิ่นที่กล่าวมายังไม่เป็นที่พอใจนัก ทั้งในแง่ controlled release ของผลิตภัณฑ์และประสิทธิภาพของกระบวนการ รวมทั้งลักษณะและสมบัติของผลิตภัณฑ์ที่ส่งผลต่อการนำไปประยุกต์ใช้โดยตรง ในงานวิจัยนี้จึงต้องการสร้างระบบการควบคุมการปลดปล่อยกลิ่นด้วย การใช้ nano/microencapsulation

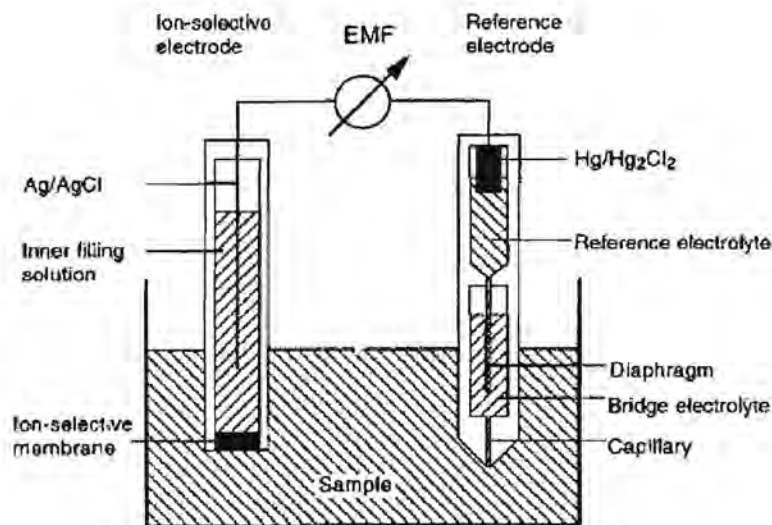
จากที่กล่าวมาข้างต้นจะเห็นว่าโครงการวิจัยนี้เกี่ยวข้องกับระบบการบรรจุสารเข้าสู่อนุภาคนาโน (platform technology for nano-encapsulation) โดยงานวิจัยเน้นการพัฒนาเทคโนโลยีในการบรรจุสารและประยุกต์ใช้อนุภาคนาโนที่ได้มีการพัฒนาขึ้นมาโดยคณะผู้วิจัย นอกจากนี้ยังรวมถึงการวิจัยค้นหาหลักฐานที่แสดงถึงข้อดีต่างๆ ของผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการบรรจุสารออกฤทธิ์ลงในอนุภาคนาโนเทียบกับสาร

ที่ไม่ได้บรรจุ โดยครอบคลุมตั้งแต่ chemical และ photochemical stability controlled release properties transdermal penetration และ color appearances ทั้งนี้เพื่อให้ได้ข้อมูลที่น่าเชื่อถือในการนำไปใช้ในเชิงพาณิชย์ต่อไป

โครงการย่อยที่ 2 Materials for ISE, Optodes and Glucose Sensors

ไอออนเซเลกทีฟอิเล็กโทรด (ISE) อาศัยหลักการเบื้องต้นทางเคมีไฟฟ้าโดยการวัดความต่างศักย์ของขั้วไฟฟ้า working electrode เทียบกับขั้วไฟฟ้าอ้างอิง (reference electrode) ที่ขั้วไฟฟ้า working electrode จะมีเซเลกทีฟเมมเบรนติดอยู่จะทำให้เกิดการเลือกจับเฉพาะไอออนที่ต้องการวัดเท่านั้น ส่วนประกอบของเซเลกทีฟเมมเบรนที่สำคัญได้แก่

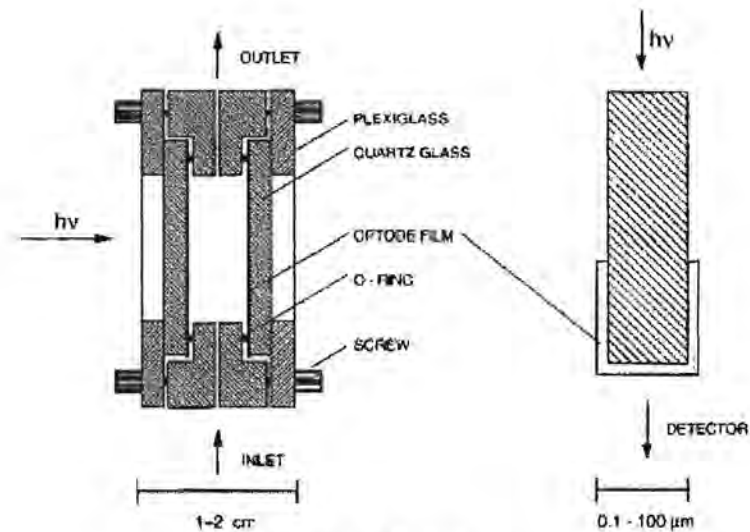
1. Ionophore
2. Ion-exchanger
3. PVC/Plasticizer



แผนภาพของเทคนิค ISE

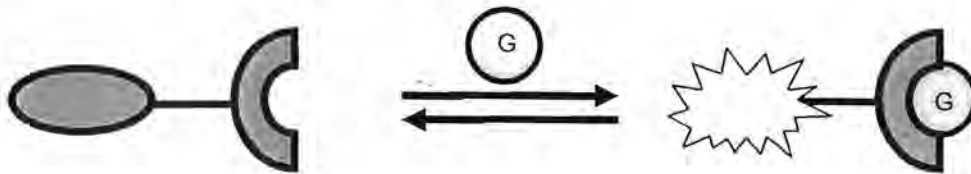
ส่วน bulk optode ก็อาศัยหลักการเดียวกันกับเซเลกทีฟเมมเบรนเพื่อให้ได้แผ่นฟิล์มบาง เพียงแต่การตรวจวัดจะกระทำด้วยเทคนิคสเปกโตรโฟโตเมทรี ส่วนประกอบของ bulk optode ที่สำคัญได้แก่

1. Ionophore
2. Ion-exchanger
3. PVC/Plasticizer
4. chromoionophore



แผนภาพของเทคนิค bulk optode

ส่วนการออกแบบเซ็นเซอร์ทางเคมีเพื่อใช้ในการตรวจวัดน้ำตาล ต้องออกแบบโมเลกุลของตัวรับให้มีความเหมาะสมกับเกสต์ทั้งขนาด รูปร่าง และประจุโดยโมเลกุลที่ต้องมีหมู่ฟังก์ชันที่ให้สัญญาณรีดอกซ์ (redox signaling response) เช่น ศักย์ไฟฟ้า (potential) และ กระแสไฟฟ้า (current) สัญญาณทางแสง (optical signaling response) เช่น luminescence หรือ การเปลี่ยนสีที่มองเห็นได้เป็นต้น เมื่อตัวรับหรือ โฮสต์ (host) จับกับเกสต์แล้วจะเกิดสัญญาณที่สามารถตรวจวัดได้ โดยมีหลักการทำงานดังแผนภาพข้างล่าง



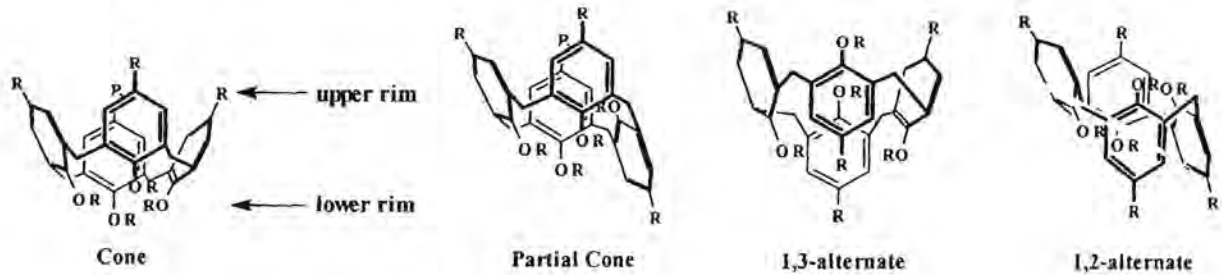
G = แกดไอออน แอนไอออน หรือ โมเลกุลอินทรีย์

แผนภาพหลักการของเครื่องมือตรวจจับแอนไอออน

การออกแบบโมเลกุลตัวรับจะขึ้นอยู่กับความต้องการในการนำไปใช้งาน เช่น ถ้าต้องการสร้างโมเลกุลที่จับกับน้ำตาล ตัวรับที่ประกอบด้วยกรดโบโรนิก (boronic acid) ได้เป็นที่นิยมอย่างมาก เนื่องจากตัวรับประเภทนี้สามารถจับกับโมเลกุลของไซฮาไนด์ ฟลูออไรด์และกลูโคสได้ จากนั้นนำโมเลกุลตัวรับมาเชื่อมต่อกับโมเลกุลที่ให้สัญญาณทางสเปกโตรโฟโตเมทรี ก็จะได้เซ็นเซอร์สำหรับน้ำตาล

ปัจจุบัน ได้มีผู้สังเคราะห์โมเลกุลโครงสร้างพื้นฐานขึ้นมามากมายหลายชนิดและได้มีการศึกษาคุณสมบัติของโมเลกุลเหล่านี้กันอย่างแพร่หลาย แต่โมเลกุลที่ผู้เสนอโครงการมีความสนใจคือโมเลกุลที่มีชื่อว่า “คาลิกซ์เอรีน (calixarene)” คาลิกซ์เอรีนเป็นโอลิโกฟีนอลชนิดหนึ่งเชื่อมต่อกันด้วยสะพานเชื่อมเมธิลีน

(-CH₂-) มีรูปร่างคล้ายตะกร้าหรือถ้วย (เป็นสาเหตุให้ได้ชื่อว่า “calix” อันมาจากภาษากรีกแปลว่า “ถ้วย”) วงฟีนอลที่มาต่อกันนี้อาจจะมีจำนวนตั้งแต่ 4 ถึง 20 วง ผู้เสนอโครงการเลือกที่จะศึกษาคาลิกซ์[4]เอรินซึ่งมีหมู่แทนที่ R เป็น C(CH₃)₃ หรือ H สะพานเชื่อมระหว่างวงฟีนอลจะทำให้คาลิกซ์[4]ซารินชนิดนี้มีรูปร่าง (conformation) ที่แตกต่างกันได้ถึง 4 ลักษณะคือ cone, partial-cone, 1,2-alternate และ 1,3-alternate ดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 โครงสร้างที่เป็นไปได้ 4 แบบของคาลิกซ์[4]ซาริน

ส่วนที่เป็นหมู่ฟีนอกซีออกซิเจน (lower rim) ยังมีความว่องไวในการทำปฏิกิริยาแทนที่แบบนิวคลีโอฟิลิก (nucleophilic substitution) ด้วย จึงสามารถเชื่อมต่อกาลิกซ์[4]ซารินกับหมู่ฟังก์ชันอื่น ๆ ได้ทำให้ได้อนุพันธ์ที่เหมาะสมกับการเป็นตัวรับ (receptor) เพื่อนำไปใช้ในการจับโลหะไอออน แอนไอออน หรืออินทรีย์โมเลกุลนอกจากนี้ส่วนที่เป็น upper rim ก็สามารถถูกดัดแปลงและต่อเติมเพื่อรองรับ guest ต่าง ๆ ได้เช่นเดียวกัน¹⁻³

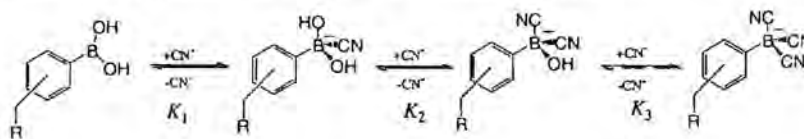
อาศัยองค์ความรู้ของการสังเคราะห์สารแบบซูปราโมเลกุลให้มีความจำเพาะเจาะจงต่อสารที่ต้องการวิเคราะห์หรือตรวจวัดอีกทั้งข้อมูลของการเกิดอันตรกิริยาของสารที่สังเคราะห์ได้นั้นกับสารที่ต้องการตรวจวัดไม่ว่าจะเป็นแคทไอออน หรือแอนไอออนเป็นประโยชน์อย่างยิ่งต่อการนำมาประยุกต์ในเทคนิคที่สามารถนำไปใช้ให้เกิดประโยชน์ได้จริงในทางปฏิบัติเช่น polymeric liquid membrane ion selective electrode (ISE) และ bulk optode เป็นเทคนิคที่ใช้ประโยชน์ในการตรวจวัดหาปริมาณของไอออนทั้งแคทไอออนและแอนไอออน⁴⁻⁷ ด้วยหลักการและเครื่องมือที่ไม่ซับซ้อนและราคาไม่แพงนั้นสามารถนำไปสู่การพัฒนาการสร้างเซ็นเซอร์เพื่อการใช้ในระดับเครื่องมือตรวจวัดแบบพกพาได้อีกทั้งปริมาณสารรีเซปเตอร์ที่ใช้ก็อยู่ในระดับที่น้อยมากจึงมีความเป็นไปได้สูงต่อการศึกษาการประยุกต์ของสารที่สังเคราะห์ได้กับเทคนิคนี้ส่วนประกอบที่สำคัญของสองเทคนิคนี้คือ ไอโอโนฟอร์ซึ่งส่วนประกอบนี้ก็คือสารกลุ่มซูปราโมเลกุล แต่สิ่งที่สำคัญก็คือ selectivity ของไอโอโนฟอร์ที่จะต้องมีความจำเพาะต่อสารที่จะวิเคราะห์ในระดับที่สูงเพื่อให้การตรวจวัดเป็นไปด้วยความถูกต้องและแม่นยำนั้นคือการแสวงหาไอโอโนฟอร์ใหม่ที่มีความจำเพาะต่อสารที่จะวิเคราะห์จึงมีความสำคัญอย่างยิ่งต่อเทคนิคนี้

ทางหน่วยวิจัยเคมีจุพราโมเลกุลาร์ได้มีความร่วมมือกับ Professor Eric Bakker แห่ง Curtin University of Technology ประเทศออสเตรเลีย และได้รับการถ่ายทอดวิธีการทำ ISE และ optode membrane sensor ที่นี้ก็ได้ประสบความสำเร็จแล้วบางส่วน โดยได้ทำการสังเคราะห์อนุพันธ์เบนโซโทอาโซลคาลิกซ์ [4]เอรินแล้วนำไปขึ้นรูปเป็นเซเลกทิฟเมมเบรนจากนั้นนำไปศึกษาความเลือกจำเพาะต่อไอออนของโลหะ พบว่าเมมเบรนที่เตรียมได้มีความจำเพาะต่อไอออนของโลหะเงิน⁹ และสามารถตรวจวัดโลหะเงินในสารละลายอนุภาคนาโนซิลเวอร์ได้ ต่อมาจึงได้พัฒนาอิเล็กโทรดที่เตรียมได้เป็นเซนเซอร์สำหรับกลูโคสโดยมีอนุภาคนาโนซิลเวอร์เป็นตัวให้สัญญาณรีดอกซ์¹⁰

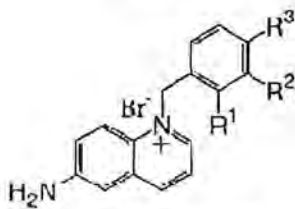
ในโครงการนี้จะสังเคราะห์อนุพันธ์ของคาลิกซ์[4]เอรินที่มีหมู่คอนเนอร์ชนิดต่างๆ เช่น ออกซิเจน ซัลเฟอร์ เป็นต้น ทั้งนี้จะออกแบบให้ไอโอโนฟอร์เหล่านี้มีรูปร่างและการจัดตัวของ binding site ต่างกัน เพื่อนำมาสร้างเป็น ISE สำหรับไอออนที่มีความสำคัญต่อสิ่งแวดล้อมเช่น ปรอท เป็นต้น สำหรับ bulk optode นั้นจะใช้ความรู้เรื่องโมเลกุลลอจิกเกต¹¹⁻¹⁵มาใช้ในการสร้างลอจิกเกตแบบต่างๆ เพื่อใช้ในการตรวจวัดจริงต่อไป

สำหรับเซนเซอร์น้ำตาลนั้นต้องทำการสังเคราะห์โมเลกุลที่ประกอบด้วยหน่วยตัวรับน้ำตาลและหน่วยให้สัญญาณทางเคมีไฟฟ้าหรือสัญญาณทางแสง ตัวรับที่ประกอบด้วยกรด โบโรนิก (boronic acid) ได้เป็นที่นิยมอย่างมาก เนื่องจากตัวรับประเภทนี้สามารถจับกับโมเลกุลของไซยาไนด์ ฟลูออไรด์และกลูโคสได้

ในปี 2004 Geddes และคณะ¹⁶ พบว่าอันตรกิริยาระหว่างกรดโบโรนิกกับไซยาไนด์ เป็นดังรูปที่ 2 จึงสังเคราะห์โมเลกุล BAQBA ที่มีหมู่ของกรดโบโรนิกในตำแหน่งออร์โท เมทา และพารา เพื่อใช้เป็นออปติคัลเซนเซอร์ (optical sensor) ดังรูปที่ 3 พบว่าสีของ BAQBA จะเปลี่ยนจากสีเหลืองเป็นไม่มีสีเมื่อจับกับไซยาไนด์ ซึ่งการเปลี่ยนแปลงสีของ BAQBA เกิดจากหมู่ไฮดรอกซี เป็นหมู่ให้อิเล็กตรอนแก่ตัวให้สัญญาณ แต่เมื่อกรดโบโรนิกจับกับไซยาไนด์จะทำให้หมู่ไฮดรอกซีเปลี่ยนเป็นหมู่ของไซยาไนด์ซึ่งเป็นหมู่ดึงอิเล็กตรอน ดังรูปที่ 2 การเปลี่ยนแปลงนี้ทำให้สมบัติทางอิเล็กทรอนิกส์ (electronic property) ของหมู่ให้สัญญาณเปลี่ยนแปลง จึงทำให้สีของ BAQBA เกิดการเปลี่ยนแปลง



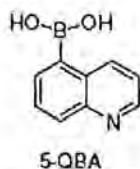
รูปที่ 2 การเกิดอันตรกิริยาระหว่างหมู่กรด โบโรนิกกับไซยาไนด์



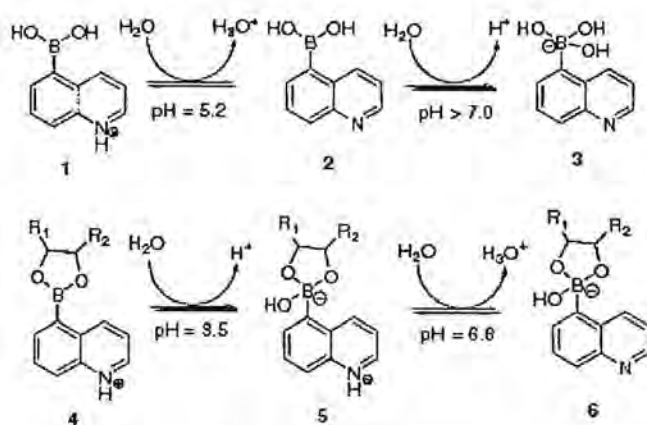
รูปที่ 3 โครงสร้างของลิแกนด์ o-BAQBA m-BAQBA และ p-BAQBA

Probe	R ¹	R ²	R ³
o-BAQBA	B(OH) ₂	H	H
m-BAQBA	H	B(OH) ₂	H
p-BAQBA	H	H	B(OH) ₂
BAQ	H	H	H

ในปี 2005 Wang และคณะ¹⁷ ได้ศึกษาโมเลกุล -5QBA พบว่าโบรอนของกรดโบโรนิก สามารถเปลี่ยนไฮบริดเซชัน จาก sp^2 เป็น sp^3 ได้เมื่อ pH เพิ่มขึ้น ดังรูปที่ 5 และเมื่อ -5QBA เกิดสารประกอบกับน้ำตาลจะทำให้เกิดสัญญาณฟลูออเรสเซนส์ขึ้น ความเข้มของสัญญาณจะขึ้นอยู่กัค่า pH โดยค่า pH ที่ 3.5 จะให้สัญญาณฟลูออเรสเซนส์สูงที่สุด

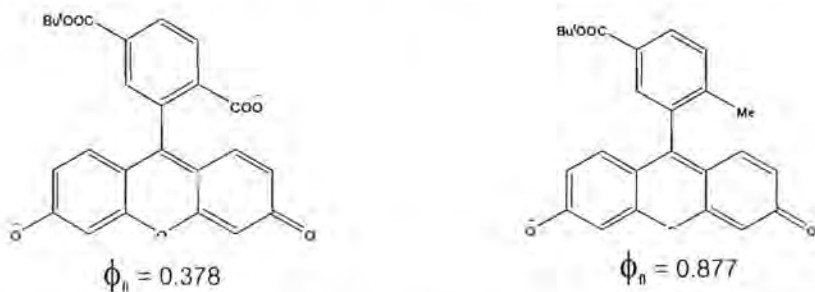


รูปที่ 4 โครงสร้างของลิแกนด์ -5QBA



รูปที่ 5 การเปลี่ยนไฮบริดเซชันของกรดโบโรนิก

ในปี 2007 Nagano และคณะ¹⁸ ได้ศึกษาโมเลกุล carboxyfluorescein (รูปที่ 6) พบว่าถ้า carboxyfluorescein มีหมู่ดึงอิเล็กตรอนเป็นหมู่แทนที่ จะทำให้สัญญาณฟลูออเรสเซนส์ลดลง แต่ถ้าหมู่แทนที่เป็นหมู่ให้อิเล็กตรอนสัญญาณฟลูออเรสเซนส์จะเพิ่มขึ้น

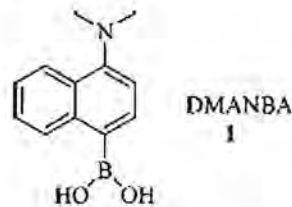


รูปที่ 6 โครงสร้างและควอนตัมยิลด์ (quantum yield) ของ carboxyfluorescein ที่มีหมู่แทนที่ต่างกัน

จากงานวิจัยที่ผ่านมาพบว่า กรดโบโรนิกสามารถจับกับแอนไอออนและโมเลกุลน้ำตาลได้ และฟลูออเรสซิน เป็นส่วนที่ทำให้สัญญาณฟลูออเรสเซนส์ โดยสัญญาณฟลูออเรสเซนส์จะเพิ่มเมื่อหมู่แทนที่เปลี่ยนจากหมู่ตั้งอิเล็กตรอนเป็นหมู่ให้อิเล็กตรอน

นอกจากนี้ นักวิจัยจากหลากหลายหน่วยวิจัย เช่น ในโรงงานอุตสาหกรรม การวิจัยเกี่ยวกับสุขภาพ และการวิจัยทางการแพทย์ ให้ความสำคัญกับการศึกษารีเซปเตอร์ที่มีอนุพันธ์ของกรดโบโรนิกในการตรวจจับน้ำตาลเป็นอย่างมาก เพราะพบว่ากรดโบโรนิกนั้นมีความจำเพาะเจาะจงกับสารประกอบที่มีหมู่ไดออกซูลูในโมเลกุล เช่น สารประกอบพวกแซคคาไรด์ และอื่น ๆ โดยได้ศึกษาการสังเคราะห์รีเซปเตอร์ชนิดใหม่ ๆ และนำผลการศึกษาที่ได้ไปประยุกต์ใช้ในงานประเภทต่าง ๆ เช่น นำไปประยุกต์ใช้เป็นอินดิเคเตอร์ในการตรวจวัดน้ำตาลฟรุกโทส กลูโคส หรือน้ำตาลชนิดอื่น ๆ

Xingming Gao และคณะ¹⁹ ได้สังเคราะห์รีเซปเตอร์ที่มีอนุพันธ์ของกรดโบโรนิกเป็นองค์ประกอบตัวใหม่ ดังรูปที่ 7 โดยใช้อนุพันธ์ของเนฟทาลีนเป็นตัวเปิด-ปิดสัญญาณฟลูออเรสเซนส์ ซึ่งรีเซปเตอร์ที่สังเคราะห์ได้ สามารถนำไปใช้ได้ในระบบที่เป็น physiological pH คือ ระบบที่มี pH ประมาณ 7.0-7.4 เป็นระบบที่มีอยู่ในร่างกายมนุษย์ และตามธรรมชาติทั่วไป



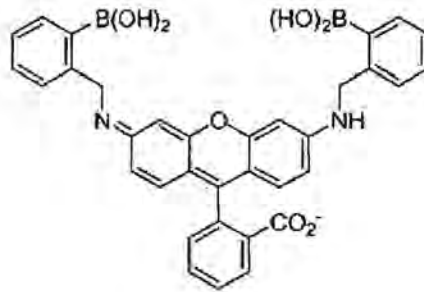
รูปที่ 7 แสดงรีเซปเตอร์ DMANBA 1

ซึ่งโมเลกุลตัวนี้สามารถละลายในน้ำได้และเมื่อเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับพวกน้ำตาลแล้ว จะเกิดการเปลี่ยนแปลงของสัญญาณฟลูออเรสเซนส์ โดยอาศัยหลักการของ ICT (Internal Charge Transfer) โมเลกุลที่อาศัยพื้นฐานของทฤษฎีนี้ จะต้องมีส่วนที่เป็นตัวให้อิเล็กตรอน (electron donor) และตัวรับอิเล็กตรอน (electro acceptor) ภายในโครโมฟอร์ตัวเดียวกัน โมเลกุล DMANBA 1 นี้มีโบรอนเป็นส่วนที่เป็นตัวรับอิเล็กตรอน เพราะมี p-orbital ของโบรอนที่ว่างอยู่ แต่เมื่อตรงบริเวณโบรอน เกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับน้ำตาล จะทำให้สมบัติของความเป็นตัวรับอิเล็กตรอนหมดไป ส่งผลให้กระบวนการ ICT ภายในโมเลกุลเปลี่ยนไปด้วย

ผู้วิจัยได้ทดสอบโมเลกุลนี้กับน้ำตาลชนิดต่าง ๆ พบว่าได้ค่าคงที่การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างโมเลกุลนี้ กับ sorbitol, fructose, tagalose, galactose, glucose ดังนี้ 226 ± 5 , 207 ± 4 , 116 ± 2 , 12.0 ± 0.2 , $4.0 \pm 0.1 \text{ M}^{-1}$ (กำหนดให้ pH ของระบบการทดลองเท่ากับ 7.4 โดยใช้ฟอสเฟตในการเตรียม

สารละลายบัฟเฟอร์) พบว่าค่าคงที่การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนของ sorbital และ fructose ได้ค่าที่สูงมาก และมีการเปลี่ยนแปลงสัญญาณของฟลูออเรสเซนซ์ที่มากที่สุด เมื่อเทียบกับน้ำตาลตัวอื่น ๆ ซึ่งจากงานวิจัยชิ้นนี้ มีความสำคัญมากในการค้นพบว่า การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างน้ำตาลกับรีเซปเตอร์ที่มีสมบัติเป็น ICT สามารถนำไปสู่การประยุกต์ในการสร้างรีเซปเตอร์ตัวใหม่ ๆ ที่สามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อนได้กับพวกคาร์โบไฮเดรต โดยอาศัยหลักการเดียวกับโมเลกุลนี้

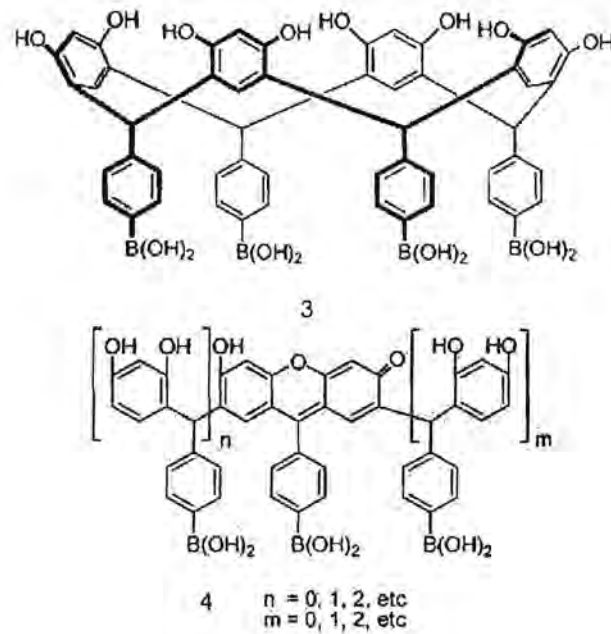
Jiang และคณะ²⁰ ได้สังเคราะห์โมเลกุล ดังรูปที่ 8 ผู้วิจัยได้นำโมเลกุลตัวนี้ไปศึกษาการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับน้ำตาลชนิดต่าง ๆ พบว่า โมเลกุลนี้สามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อนได้ดีกับไรโบส อะดีโนซีน (Adenosine) และ ATP ซึ่งจากการที่สาร 2 สามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อนได้ดีกับสารเหล่านี้สามารถนำสาร 2 ไปใช้เป็นพวก Biomarker ได้ ใช้สำหรับตรวจสอบ inborn error ของการสังเคราะห์ purine ใน biosynthesis ได้



2

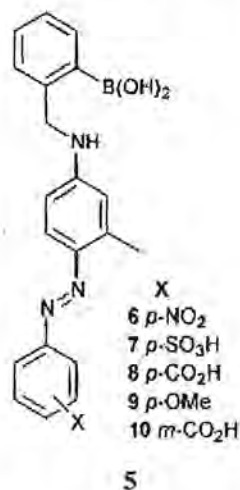
รูปที่ 8 แสดงภาพโมเลกุลที่สามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับแซคคาไรด์ได้

นอกจากนี้ผู้วิจัยนำสาร 2 ไปหาค่าคงที่การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับแซคคาไรด์ ซึ่งได้ทดลองในระบบ 9:1 DMSO/Phosphate Buffer 60 mM, pH 7.4 กำหนดให้ความเข้มข้นของสาร 2 เท่ากับ 7.2×10^{-6} M ได้ลำดับค่าคงที่ดังนี้ ribose>allose, fructose>Galactose>altrose>glucose>arabinose แต่เมื่อเทียบกับรีเซปเตอร์ที่เป็นฟีนิลโบโรนิกแล้ว พบว่าสาร 2 ให้ค่าคงที่การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับน้ำตาลได้ดีกว่าฟีนิลโบโรนิก ผู้วิจัยได้ศึกษาหาความจำเพาะเจาะจงของสาร 2 กับน้ำตาลไรโบส โดยออกแบบการทดลองให้ในสารละลายมีน้ำตาล 4 ชนิด คือ ไรโบส ฟรุกโทส กาแลกโทส กลูโคส จากนั้นจะเติมสารตัวอื่นลงไป ในสารละลาย คือ สาร 3 และ 4 ดังรูปที่ 9 ซึ่งมีความจำเพาะเจาะจงกับน้ำตาลฟรุกโทส กาแลกโทส และกลูโคส ดังนั้นจากการทดลองพบว่าสาร 3 และ 4 นี้จะเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับน้ำตาลฟรุกโทส กาแลกโทส และกลูโคส แต่สาร 2 จะเกิดสารประเชิงซ้อนอย่างจำเพาะเจาะจงกับน้ำตาลไรโบสเพียงอย่างเดียว



รูปที่ 9 แสดง โมเลกุลของสาร 3 และ 4 เพื่อใช้เป็นตัวช่วยจับกับน้ำตาลฟรุกโทส กาแลกโทส และกลูโคส ในการทดลองหาความจำเพาะเจาะจงของสาร 2 กับน้ำตาลไรโบส

Cristopher J. Ward และคณะ²¹ ได้สังเคราะห์โมเลกุลที่มีส่วนประกอบของ azo dye โดยได้กำหนดให้ตำแหน่ง X ต่างกัน ดังรูปที่ 10 ผู้วิจัยได้นำโมเลกุลนี้ ไปทดสอบความสามารถในการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับ โมโนแซคคาไรด์ โดยใช้ UV-Visible ในการตรวจสอบสัญญาณที่เปลี่ยนแปลง



รูปที่ 10 แสดง โมเลกุลที่มีส่วนประกอบของ Azo Dye เพื่อใช้ในการศึกษาการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับน้ำตาล

โดยในขั้นต้นผู้วิจัยได้นำสาร 5 (6 p-NO_2) ไปไทเทรตกับฟรุกโทส ในระบบที่มี $\text{pH} = 11.32$ ในสารละลาย methanolic buffer ซึ่งพบว่ามีการเปลี่ยนแปลงในระหว่างการไทเทรต เป็นแบบ Red Shift นอกจากนี้ผู้วิจัยได้นำสาร 5 (6 p-NO_2) ไปทดสอบการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับกลูโคส มีการเปลี่ยนแปลงเหมือนกันกับฟรุกโทส และสามารถมองเห็นได้ด้วยตาเปล่าดังรูปที่ 11



รูปที่ 11 แสดงการเปลี่ยนแปลงสีของสาร 5 (6 p-NO_2) เมื่อเติมน้ำตาลกลูโคสลงไปในสารละลาย

จากนั้นผู้วิจัยได้นำสาร 5 ไปทำการไทเทรตกับน้ำตาลฟรุกโทสและกลูโคส เพื่อหาค่าคงที่การเกิดสารประกอบเชิงซ้อน ได้ผลการทดลองดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงค่าคงที่การเกิดสารประกอบเชิงซ้อน (K) ระหว่างสาร 5 และน้ำตาลกลูโคส ฟรุกโทส ที่ $\text{pH}=11.32$

Dye	Polyol	K	r^2	σ -value ^a
6	D-Fructose	2550 ± 250	0.991	0.78
6	D-Glucose	123 ± 9	0.983	0.78
6	Ethylene glycol	5.1 ± 0.1	0.999	0.78
7	D-Fructose	3630 ± 274	0.995	0.38^b
7	D-Glucose	184 ± 40	0.982	0.38^b
8	D-Fructose	4160 ± 352	0.992	0.13^c
8	D-Glucose	121 ± 9	0.997	0.13^c
9	D-Fructose	5180 ± 229	0.998	-0.27
9	D-Glucose	163 ± 16	0.993	-0.27
10	D-Fructose	5590 ± 201	0.999	0.10^c
10	D-Glucose	198 ± 20	0.993	0.10^c
13	D-Fructose	— ^d	—	0.78
13	D-Glucose	— ^d	—	0.78

^a See ref. ²⁵. ^b Value for SO_3^- . ^c Value for CO_2^- . ^d Could not be determined from absorbance data.

จากผลการทดลองดังตารางที่ 1 พบว่าค่า K ระหว่างการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนของสาร 5 กับน้ำตาลฟรุกโทส มีค่ามากกว่าน้ำตาลกลูโคส แสดงว่าสาร 5 มีความสามารถในการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับน้ำตาลฟรุกโทสได้ดีกว่าน้ำตาลกลูโคส แต่สาร 5 ($10 \text{ m-CO}_2\text{H}$) มีค่า K สูงที่สุด เนื่องจากเมื่อเทียบกับตัว

อื่น ๆ แล้ว สาร 5 ($10 \text{ m-CO}_2\text{H}$) มีตำแหน่งแทนที่ของหมู่ X ที่เมตา เพียงตัวเดียว ในขณะที่ตัวอื่นเป็นพารา ซึ่งตรงตำแหน่งเมตานั้น จะมีผลของ Inductive Effect ต่อหมู่ Chromophore ของสาร 5 แต่ตำแหน่งพารา จะมีผลของ Resonance Effect ต่อสาร 5 จากผลการทดลองนี้สามารถสรุปได้ว่า ตำแหน่งการแทนที่ของหมู่ X ที่ตำแหน่ง เมตาจะดีกว่าพารา

จากงานวิจัยที่ผ่านมาพบว่าแอนทราควิโนนอิมิดาโซลมีส่วนช่วยในการพัฒนาคุณสมบัติเชิงแสงของโมเลกุลได้ โดยในบางโมเลกุลจะพบสมบัติที่น่าสนใจอาทิเช่น การดูดกลืนแสงและการคายแสงฟลูออเรสเซนส์ที่ขึ้นอยู่กับปัจจัยทางกายภาพ (อุณหภูมิ ชนิดของตัวทำละลาย หรือ สถานะของโมเลกุล)ซึ่งสามารถนำไปประยุกต์ใช้เป็นเซนเซอร์ได้ ดังนั้นงานวิจัยนี้จะทำการสังเคราะห์สารที่ใช้แอนทราควิโนนอิมิดาโซลเป็นโมเลกุลพื้นฐานและมีหมู่โบโรนิกเป็นตัวจับน้ำตาล โดยจะทำการศึกษาพฤติกรรมการดูดกลืนแสงและการคายแสงของสาร และศึกษาการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับน้ำตาลชนิดต่างๆ ซึ่งเทคนิคที่ใช้ในการศึกษาผลการทดลอง ได้แก่ โปรตอนเอ็นเอ็มอาร์ 1H เททระชัน ยูวี-วิสิเบิล และฟลูออเรสเซนส์ 1H เททระชัน เป็นต้น

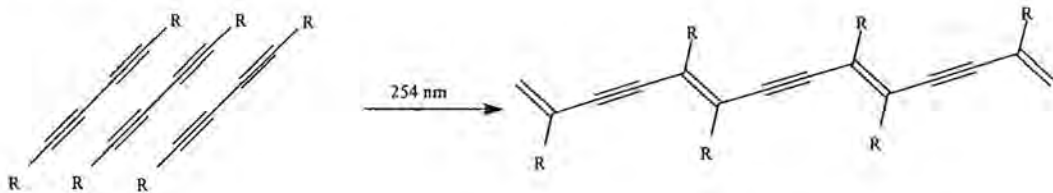
โครงการย่อยที่ 3 Chromic and Fluorescent Materials

ปัจจุบันการศึกษาเพื่อพัฒนาคอนจูเกตพอลิเมอร์มาใช้เป็นอุปกรณ์เซ็นเซอร์ (sensor) ได้รับความสนใจเป็นอย่างมาก และพันธะสามหรืออะเซทิลีนได้ถูกนำมาใช้เป็นหน่วยสร้าง (building block) ที่สำคัญในการสร้างระบบ π คอนจูเกตเนื่องจากเป็นหน่วยคอนจูเกตที่สามารถเชื่อมต่อได้ง่ายด้วยปฏิกิริยาควบ (coupling reaction) หลายชนิด และ ให้โครงสร้างคอนจูเกตที่สามารถทำนายโครงสร้างเรขาคณิต (geometry) ได้ง่าย เนื่องจากพันธะที่ต่อจากคาร์บอนทั้งสองของพันธะสามมีลักษณะเป็นเส้นตรงที่มีมุมไดฮีดรัล (dihedral angle) เป็น 180° และในโครงการวิจัยนี้จะทำการสังเคราะห์และศึกษาสารที่มีระบบ π คอนจูเกต ที่สร้างจากหน่วยอะเซทิลีน เพื่อใช้เป็นวัสดุเปลี่ยนสี (Chromic Materials) และ วัสดุเรืองแสง (Fluorescent Materials)

Chromic Materials

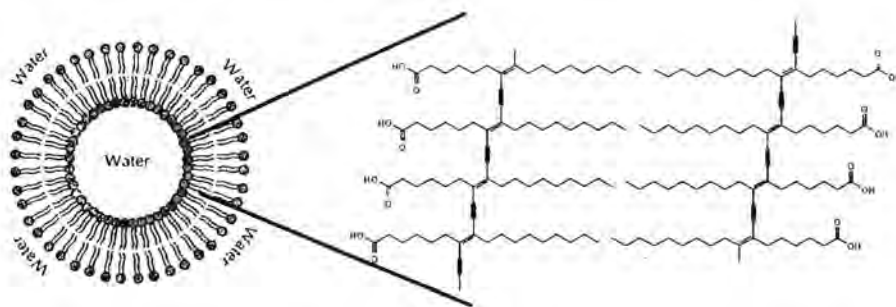
พอลิไดอะเซทิลีนเป็นคอนจูเกตพอลิเมอร์ (conjugated polymer) ที่มีอนุกรมของพันธะคู่-พันธะเดี่ยว-พันธะสามสลับกันในสายโซ่หลักของโครงสร้าง ทำให้พอลิเมอร์สามารถดูดกลืนแสงได้ในช่วงความยาวคลื่นที่ตามองเห็น พอลิไดอะเซทิลีนสามารถปรากฏให้เห็นได้ในหลายสี เช่น น้ำเงิน ม่วง แดง ส้ม และเหลือง ตามลักษณะโครงสร้างของหมู่โซ่ข้าง (side chain group) และภาวะแวดล้อม โดยภาวะแวดล้อมที่มีผลต่อสีของพอลิไดอะเซทิลีนที่ปรากฏ ได้แก่ อุณหภูมิ ชนิดของตัวทำละลาย ความเป็นกรด-ด่าง และ ความเครียดเชิงกล ในอดีตการศึกษาพอลิไดอะเซทิลีนถูกจำกัดอยู่แค่เพียงการศึกษาหาองค์ความรู้ใหม่ทางวิชาการ เนื่องจากการเตรียมพอลิไดอะเซทิลีนจำเป็นต้องทำในสภาวะที่โมเลกุลของมอนอเมอร์มีการจัดเรียง

ตัวที่เรียงชิดติดกันอย่างเป็นระเบียบ ที่เรียกว่า โทโปพอลิเมอไรเซชัน (topopolymerization) (รูปที่ 12) ซึ่งส่วนใหญ่มักใช้วิธีฉายรังสีหรือให้ความร้อนแก่ผลิตภัณฑ์ของแข็งของ ไดอะเซทิลีนมอนอเมอร์¹⁻² ทำให้ได้พอลิเมอร์เป็นผลิตภัณฑ์ที่มักไม่หลอมเหลวและไม่ละลายในตัวทำละลายทั่วไป จึงไม่สามารถนำไปขึ้นรูปให้เหมาะสมต่อการประยุกต์ใช้ต่อไปได้โดยง่าย นอกจากนี้วิธีการฉายรังสียูวีบนผลิตภัณฑ์ของแข็งยังทำให้ได้เปอร์เซ็นต์ผลผลิตที่ต่ำ เนื่องจากรังสีถูกดูดกลืนโดยพอลิไดอะเซทิลีนที่เกิดขึ้นบนพื้นผิวจนไม่สามารถผ่านทะลุเข้าไปยังเนื้อสารข้างในได้



รูปที่ 12 การเกิดปฏิกิริยาโทโปพอลิเมอไรเซชันของไดอะเซทิลีนมอนอเมอร์

ต่อมาได้มีการเตรียมพอลิไดอะเซทิลีนในรูปแบบอื่นๆ ที่ทำให้เพิ่มความเป็นไปได้ในการขึ้นรูป เช่น มีรายงานว่ากรดไขมันที่มีหมู่ไดอะเซทิลีน (diacetylene lipid acid) สามารถจัดเรียงตัวเป็นอนุภาคกลางขนาดประมาณ 30-100 nm ที่เรียกว่าเวสสิเคิล (vesicle) แขนงลอยในน้ำได้ (รูปที่ 13) ซึ่งเมื่อฉายรังสียูวีลงบนอนุภาคเหล่านี้สามารถทำให้เกิดปฏิกิริยาโทโปพอลิเมอไรเซชันเป็นพอลิไดอะเซทิลีน (polydiacetylene) เวสสิเคิล ที่กระจายตัวเป็นคอลลอยด์ในน้ำมองคล้ายกับสารละลาย³⁻⁵ และ การเตรียมพอลิไดอะเซทิลีนเป็นผลิตภัณฑ์นาโนในคอมโพสิต จึงทำให้นักคิดที่จะนำพอลิไดอะเซทิลีนมาประยุกต์ใช้อย่างมีประสิทธิภาพ มีความเป็นไปได้มากขึ้น



รูปที่ 13 แบบจำลองโครงสร้างเวสสิเคิลของพอลิไดอะเซทิลีน ลิปิด

ในปี ค.ศ. 1999 H. Tachibana และคณะ⁷ ได้รายงานการสังเคราะห์ไดอะเซทิลีนลิพิดที่มีส่วนหัวเป็นหมู่คาร์บอกซิลิก และมีความยาวของสายโซ่ทั้งหมดเป็น 20 คาร์บอน (uncosadiynoic acid, รูปที่ 14) โดยมีตำแหน่งของหมู่ไฮดรอกซิลแตกต่างกัน แล้วนำมาเตรียมเป็นฟิล์ม โดยใช้เทคนิค Langmuir-Blodgett และเมื่อนำ

ฟิล์มของไคอะเซทิลินแต่ละชนิดมาพอลิเมอร์ไรซ์ด้วยรังสียูวีพบว่าสามารถจำแนกพอลิไคอะเซทิลินที่ได้เป็น 3 กลุ่มตามลักษณะสีที่ปรากฏ คือ (1) กลุ่มสีน้ำเงิน ($m=12, n=8$) (2) กลุ่มสีแดง ($m=16, n=4$) และ (3) กลุ่มสีเหลือง ($m=18, n=2$) ซึ่งทั้งสามกลุ่มนี้มีสีและรูปแบบของการดูดกลืนแสงในช่วงที่ตาเห็นที่แตกต่างกันโดยคาดว่าเป็นผลมาจากมุมเอียงของหมู่ไดไอน์ในมอนอเมอร์ที่จัดเรียงตัวในโครงสร้างผลึกแตกต่างกัน ที่ทำให้ความสามารถในการเกิดโทโปพอลิเมอร์ไรเซชัน และความยาวของสายคอนจูเกตแตกต่างกัน โดยมุมเอียง 45° เป็นมุมที่มีความเหมาะสมที่จะทำให้เกิดพอลิไคอะเซทิลินสีน้ำเงินที่มีความยาวของอิน-ไอน์คอนจูเกชันมากกว่าของพอลิไคอะเซทิลินสีแดงและเหลือง



รูปที่ 14 โครงสร้างของ $(n+2), (n+4)$ -uncosadiynoic acid มอนอเมอร์ที่ศึกษาโดย Tachibana และคณะ⁷

ในปี ค.ศ. 2001 H. Tachibana และคณะ⁸ ได้สังเคราะห์ไคอะเซทิลินมอนอเมอร์ที่มีหมู่แทนที่เป็นยูรีเทนสองหมู่ และมีความยาวสายโซ่คาร์บอนระหว่างไคอะเซทิลินและยูรีเทนต่างๆ กัน (รูปที่ 15) พบว่าผลึกของ DA-4UPh และ DA-6UPh สามารถพอลิเมอร์ไรซ์ด้วยรังสีแกมมา ในขณะที่ DA-5UPh ไม่เกิดพอลิเมอร์ไรเซชัน คาร์บอนจำนวนคู่และจำนวนคี่ที่อยู่ระหว่างไคอะเซทิลินและยูรีเทนส่งผลต่อมุมระหว่างแกนไคอะเซทิลินกับแกนผลึกและระยะห่างระหว่างคาร์บอนอะตอมของไคอะเซทิลินที่อยู่ติดกัน ซึ่งเป็นปัจจัยที่ควบคุมความว่องไวในการเกิดพอลิเมอร์ไรเซชัน และยังได้ติดตามการเปลี่ยนแปลงของ visible reflectance spectra ของผลึก poly(DA-4UPh) และ poly(DA-6UPh) พบว่าเมื่อให้ความร้อน poly(DA-4UPh) จะเปลี่ยนเฟสจากเฟสที่มีพลังงานต่ำไปเป็นเฟสที่มีพลังงานสูงที่อุณหภูมิประมาณ $90-100^\circ\text{C}$ ซึ่งไม่สามารถผันกลับได้อย่างสมบูรณ์เมื่อลดอุณหภูมิลง ส่วน poly(DA-6UPh) จะมีทั้งเฟสที่มีพลังงานสูงและเฟสที่มีพลังงานต่ำตั้งแต่เริ่มต้น และเฟสที่มีพลังงานสูงจะมีอัตราส่วนมากขึ้นเมื่ออุณหภูมิสูงขึ้น และไม่สามารถผันกลับได้เมื่อลดอุณหภูมิลง

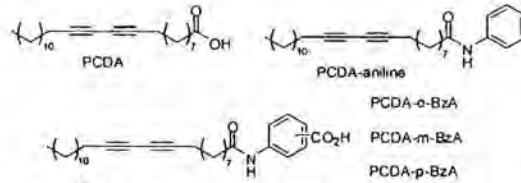


DA- m UPh ($m=4, 5, 6$)

รูปที่ 15 โครงสร้างของ DA-4UPh DA-5UPh และ DA-6UPh มอนอเมอร์ ที่ศึกษาโดย Tachibana และคณะ⁸

ในปี ค.ศ. 2003 D. J. Ahn และคณะ⁹ ได้รายงานผลการศึกษาพอลิไคอะเซทิลินของเพนตะ โคเซ ไดไอน์ โนอิกแอซิด (PCDA) ที่ต่อกับอะมิโนเบนโซอิก (BzA) ที่ตำแหน่งออร์โท (o) เมตา (m) และพารา (p) (รูปที่

16) ซึ่งพบว่า PCDA-m-BzA ให้ได้พอลิไคอะเซทิลีนที่เปลี่ยนสีแบบผันกลับได้อย่างสมบูรณ์ ในขณะที่ PCDA-o-BzA มีการเปลี่ยนสีแบบผันกลับไม่ได้ และ PCDA-p-BzA มีการเปลี่ยนสีแบบผันกลับได้บางส่วน ซึ่งคาดว่าหมู่เอไมด์และหมู่คาร์บอกซิลิกที่อยู่ในตำแหน่ง เมตา กันสามารถเกิดพันธะไฮโดรเจนระหว่างโมเลกุลได้ทั้งสองตำแหน่ง



รูปที่ 16 โครงสร้างไคอะเซทิลีนลิพิดที่มีหมู่ปลายเป็นอะนิลีน และพันธะไฮโดรเจนระหว่างหมู่เอไมด์ และหมู่คาร์บอนิล⁹

ในปี ค.ศ. 2005 J. M. Kim และคณะ¹⁰ ได้รายงานผลการศึกษาความสำคัญของหมู่ฟังก์ชันต่างๆ ใน PCDA-mBzA เช่น หมู่เอไมด์ วงแหวนเอโรมาติก และ หมู่คาร์บอกซิลิก ที่มีต่อสมบัติการเปลี่ยนสีแบบผันกลับได้ของพอลิไคอะเซทิลีน ซึ่งพบว่าทั้งหมู่เอไมด์ วงแหวนเอโรมาติก และ หมู่คาร์บอกซิลิก มีส่วนช่วยให้พอลิไคอะเซทิลีนสามารถแสดงสมบัติการเปลี่ยนสีแบบผันกลับได้อย่างสมบูรณ์

ในปี ค.ศ. 2006 J. M. Kim และคณะ¹¹ ได้รายงานการเตรียมพอลิไคอะเซทิลีนเป็นแผ่นฟิล์มสีน้ำเงิน โดยการผสมคอลลอยด์ของพอลิไคอะเซทิลีนกับพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ และพบว่าแผ่นฟิล์มสามารถเปลี่ยนสีเป็นสีแดงแบบไม่ผันกลับที่อุณหภูมิ 70 °C ซึ่งใกล้เคียงกับการเปลี่ยนสีของคอลลอยด์ของพอลิไคอะเซทิลีนที่อุณหภูมิ 60 °C

ในปี ค.ศ. 2008 S. Dei และคณะ¹² ได้ศึกษาการเตรียมผลึกของ poly(benzyl 10,12-pentacosadiynoates) (รูปที่ 17a) แล้วทำการสลายพอลิเมอร์ด้วยการรีฟลักซ์ด้วย 1,2-dichlorobenzene พอลิไคอะเซทิลีนที่ได้จากการตกตะกอนออกมาสามารถละลายได้ในตัวทำละลายอินทรีย์ เช่น คลอโรฟอร์ม หรือ THF และสามารถแสดงสมบัติการเปลี่ยนสีตามอุณหภูมิที่คล้ายกันทั้งในรูปของแข็ง (รูปที่ 17b) ผสมในพอลิเมอร์เมทริกซ์ (รูปที่ 17c) และสารละลาย กล่าวคือพอลิเมอร์มีสีแดงที่อุณหภูมิ 40°C เปลี่ยนเป็นสีเหลืองที่อุณหภูมิ 130°C และสามารถผันกลับมาเป็นสีแดงได้อย่างสมบูรณ์เมื่อทิ้งให้เย็นลง



รูปที่ 17 (a) โครงสร้าง โมเลกุลไคอะเซทิลีนมอนอเมอร์ benzyl 10,12-pentacosadiynoates (b) ฟิล์มของแข็งของ poly(benzyl 10,12-pentacosadiynoates) (c) poly(benzyl 10,12-pentacosadiynoates) ผสมใน poly(vinyl alcohol) เมทริกซ์¹²

ในปี ค.ศ. 2008 Y. Gu และคณะ¹³ ได้รายงานการผสม PCDA ซึ่งปกติให้พอลิไคอะเซทิลีนที่เปลี่ยนสีตามอุณหภูมิแบบไม่ผันกลับมาเตรียมเป็นพอลิเมอร์ในเมทริกซ์ของ poly(vinylpyrrolidone) (PVP) โดยการละลาย PCDA ในเอทานอลแล้วหยดลงในสารละลาย PVP ในน้ำแล้วปล่อยให้แห้งที่อุณหภูมิต่างๆ คือ 30, 50, 65, และ 85 °C พบว่าการผสมที่อุณหภูมิ 65 °C สามารถให้พอลิเมอร์ที่แสดงสมบัติการเปลี่ยนสีตามอุณหภูมิแบบผันกลับได้ ซึ่งคาดว่าเกิดจากการจัดเรียงตัวแบบ “bricks and mortar”

จะเห็นได้ว่า งานวิจัยที่กล่าวมาข้างต้นเป็นการศึกษาการเปลี่ยนสีของพอลิไคอะเซทิลีนของไคอะเซทิลีนมอนอเมอร์ที่เป็นอนุพันธ์ของ PCDA ซึ่งพบว่าจำนวนพันธะไฮโดรเจนระหว่างโมเลกุลมีผลต่อการผันกลับได้ของการเปลี่ยนสี และยังมีรายงานเกี่ยวกับระยะห่างระหว่างพันธะไดโอน์และหมู่คาร์บอกซิลิกที่มีผลต่อสีของพอลิไคอะเซทิลีนที่ได้จากกระบวนการโฟโตโพลิเมอไรเซชัน ตลอดจนการเตรียมพอลิไคอะเซทิลีนจากการจัดเรียงโมเลกุลในนาโนสเกล เช่น นาโนคริสตัล และ เวสิเคิล ที่ช่วยเพิ่มความเป็นไปได้ในการขึ้นรูปของพอลิไคอะเซทิลีนร่วมกับเมทริกซ์ และผลของเมทริกซ์ที่มีต่อสมบัติการผันกลับได้ของการเปลี่ยนสี

นอกจากนี้ยังมีการจดสิทธิบัตรเกี่ยวกับการนำพอลิไคอะเซทิลีนผสมกับเทอร์โมพลาสติกพอลิเมอร์ เช่น การผสมไคอะเซทิลีนมอนอเมอร์ชนิดสายโซ่ตรงไฮโดรคาร์บอน กับพอลิเอทิลีน โดยการหลอมที่อุณหภูมิสูง (U.S. Pat. No. 5,085,801)¹⁴ การเตรียมพอลิยูรีเทนที่มีหมู่ไคอะเซทิลีนและการผสมกับพอลิยูรีเทน (U.S. Pat. No. 7,371,511)¹⁵ นอกจากนี้ยังมีการใช้ไคอะเซทิลีนมอนอเมอร์ในสารละลายแอลกอฮอล์ ฉีดพ่นลงบนวัสดุเพื่อให้เกิดเป็นผลิตภัณฑ์ก่อนการทำปฏิกิริยาพอลิเมอร์ไรเซชัน โดยการฉายแสงอัลตราไวโอเล็ต (U.S. Pat. No. 6,607,744)¹⁶

U.S. Patent Nos. 3,999,946 (1976), 4,339,951 (1982), 4,373,032 (1983), 4,389,217 (1983), 4,737,463 (1988)¹⁷ กล่าวถึงการนำไคอะเซทิลีนมาใช้เป็นตัววัดอุณหภูมิภายใต้ระยะเวลาที่กำหนด โดยอาศัยการเปลี่ยนสีจากไม่มีสีหรือสีขาวเป็นพอลิเมอร์ที่มีสี ของไคอะเซทิลีนมอนอเมอร์ที่มีหมู่ยูรีเทน หมู่ซัลโฟเนต เกลืออัลคาไรด์ ไคอะเซทิลีนไดแอซิด โดยทำการติดไคอะเซทิลีนมอนอเมอร์ลงไปบนพื้นผิววัสดุด้วยกรรมวิธีการระเหยสารละลายของมอนอเมอร์ หรือทำการป้ายพื้นผิววัสดุด้วยมอนอเมอร์หลอมเหลว ไม่มีการกล่าวถึงการใส่สารเติมแต่งเพื่อช่วยในการยึดติด

U.S. Patent No. 4,228,126 (1980)¹⁸ กล่าวถึงการนำพอลิไคอะเซทิลีนมาใช้เป็นตัวบ่งชี้อุณหภูมิแบบที่ผันกลับไม่ได้ ภายใต้เงื่อนไขเวลาที่กำหนด โดยอาศัยการเปลี่ยนแปลงสีจากไคอะเซทิลีนมอนอเมอร์เป็นสีของพอลิเมอร์ กรรมวิธีการเตรียมอาศัยตกผลึกพร้อมการระเหยตัวทำละลาย

U.S. Patent No. 4,238,352 (1980)¹⁹ กล่าวถึงการเตรียมฟิล์มพอลิไคอะเซทิลีน โดยอาศัยการหลอมพอลิไคอะเซทิลีนแบบผันกลับได้ แล้วขึ้นรูปเป็นฟิล์ม

U.S. Patent No. 4,735,745 (1988)²⁰ กล่าวถึงการนำพอลิไคอะเซทิลีนมอนอเมอร์ที่ผสมกับกรดอะซิติกเพื่อใช้เป็นตัววัดการละลายจากการแช่แข็ง โดยมีขบวนการในการเตรียมพอลิไคอะเซทิลีน 3 ขั้นตอน

ได้แก่ การละลายโคอะเซทิลีนมอนอเมอร์กับตัวทำละลายกรดอะซิติก, การนำสารละลายไปแช่แข็งให้โคอะเซทิลีนตกผลึก และการนำไปพอลิเมอร์ไรเซชันด้วยการฉายแสงอัลตราไวโอเล็ต โดยในสิทธิบัตรนี้ ได้ใช้โคอะเซทิลีนที่มีหมู่ยูริเทนสองหมู่ และเกลืออัลคาไลไนโคอะเซทิลีนโคแอซิด

U.S. Patent No. 5,085,801 (1992)²¹ กล่าวถึงการประดิษฐ์อุปกรณ์ตรวจวัดอุณหภูมิชนิดผันกลับไม่ได้ จากสารประกอบโคอะเซทิลีน โดยการผสมโคอะเซทิลีนมอนอเมอร์ในกลุ่มอัลคิลกับพอลิเอทิลีน หลอมเหลวที่อุณหภูมิ 145 องศาเซลเซียส จากนั้นนำไปเก็บที่ 5 องศาเซลเซียสแล้วจึงพอลิเมอร์ไรเซชันด้วยการฉายแสงอัลตราไวโอเล็ต

U.S. Patent Nos. 5,685,641 (1997), 5,918,981 (1999)²² กล่าวถึงการประดิษฐ์อุปกรณ์ตรวจวัดอุณหภูมิโดยการนำพลาสติกและสารประกอบเซลลูโลส เช่น พอลิสไตรีน, กระจก, โดยการสเปรย์, ชุบ หรือ ป้าย สารละลายโคอะเซทิลีนมอนอเมอร์ลงบนวัสดุ แล้วนำไปทำให้แห้ง จากนั้นจึงทำปฏิกิริยาพอลิเมอร์ไรเซชันเพื่อให้ได้พอลิโคอะเซทิลีนชนิดผันกลับไม่ได้

U.S. Patent No. 6,046,455 (2000)²³ กล่าวถึงการประดิษฐ์อุปกรณ์ตรวจวัดรังสีอัลตราไวโอเล็ต โดยการ ใช้ elastic band เทปกาว หรือแผ่น decal มาเคลือบสารละลายของโคอะเซทิลีนมอนอเมอร์ จากนั้นทิ้งไว้ให้แห้ง ซึ่งวัสดุเคลือบดังกล่าวสามารถเปลี่ยนสีจากไม่มีสีเป็นสีน้ำเงินเมื่อได้รับรังสีอัลตราไวโอเล็ต ในสิทธิบัตรนี้ยังระบุถึงการผสมโคอะเซทิลีนมอนอเมอร์ลงในน้ำยาทาเล็บเพื่อใช้ตรวจวัดรังสีอัลตราไวโอเล็ต โดยการทาเล็บ

U.S. Patent No. 6,787,108 (2004)²⁴ กล่าวถึงการประดิษฐ์อุปกรณ์บอกวันหมดอายุโดยใช้หมึกที่เตรียมจากสารละลายของ *N*-ethanol-hexadeca-5,7-diyneamide ในตัวทำละลายผสมระหว่างเอทานอลกับ กลอโรฟอร์ม แล้วนำไปเขียนหรือพิมพ์บนกระดาษ ทิ้งไว้ให้แห้ง เมื่อเก็บกระดาษที่มีหมึกพิมพ์ไว้ในตู้เย็น จะเกิดการเปลี่ยนสีจากไม่มีสีเป็นสีน้ำเงินในวันที่ 3

U.S. Patent No. 6,866,863 (2005)²⁵ กล่าวถึงการประดิษฐ์สีที่ทานได้และสามารถเปลี่ยนเฉดสีได้เมื่ออุณหภูมิเปลี่ยน โดยสีดังกล่าวเตรียมจากอนุพันธ์โคอะเซทิลีนมอนอเมอร์ โดยมีจำนวนคาร์บอนอะตอมใน โครงสร้างมอนอเมอร์ 6-25 คาร์บอน การประดิษฐ์เตรียมได้โดยการทา ฉีด พ่น สารละลายโคอะเซทิลีนมอนอเมอร์ในเอทานอลลงบนอาหาร ยา โดยตรงหรือบนบรรจุภัณฑ์หรือผสมกับสารช่วยยึดติดที่รับประทานได้ แล้วนำไปฉายแสงอัลตราไวโอเล็ตเพื่อให้เกิดปฏิกิริยาพอลิเมอร์ไรเซชันเป็นพอลิเมอร์สีน้ำเงิน เมื่ออุณหภูมิสูงกว่าค่าที่กำหนด จะเกิดการเปลี่ยนสีจากน้ำเงินเป็นแดง หรือส้ม

U.S. Patent No. 7,361,696 (2008)²⁶ กล่าวถึงการประดิษฐ์ฟิล์ม โปร่งใสที่มีการผสมพอลิโคอะเซทิลีนที่มีหมู่ยูริเทน โดยอาศัยการผสมพอลิโคอะเซทิลีนลงไปในพอลิเมอร์เรซิน การทำปฏิกิริยาพอลิเมอร์ไรเซชันของโคอะเซทิลีนมอนอเมอร์จะเกิดขึ้นก่อนการผสมลงพอลิเมอร์ลงไปเรซิน

U.S. Patent No. 7,405,412 (2008)²⁷ กล่าวถึงการประดิษฐ์วัสดุตรวจเทียบปริมาณการฉายรังสีที่มีการใช้สมบัติการเปลี่ยนแปลงสีเมื่อได้รับรังสีของไดอะเซทิลีน โดยใช้การกระจายตัวของอนุภาคไดอะเซทิลีนของแข็งในของเหลว ผสมลงในสารช่วยยึดติด แล้วจึงนำไปติดลงบนฟิล์ม

U.S. Patent Application Publication No. US2006/0145091²⁸ กล่าวถึงการประดิษฐ์วัสดุตรวจวัดปริมาณการฉายรังสีที่มีการใช้สมบัติการเปลี่ยนแปลงสีเมื่อได้รับรังสีของไดอะเซทิลีน โดยการใช้ความร้อนเพื่อให้อนุภาคไดอะเซทิลีนในพอลิเมอร์เกิดการหลอมเหลวและตกผลึก

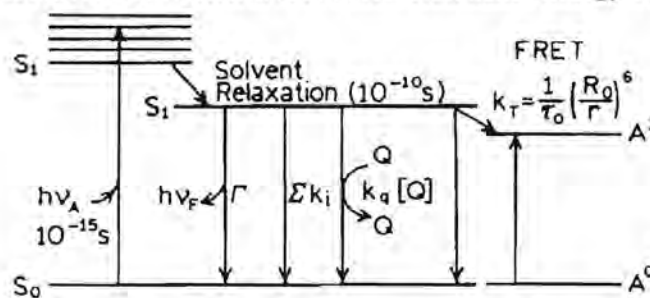
จากที่กล่าวมาข้างต้นจะเห็นได้ว่ามีการจดสิทธิบัตรการใช้งานพอลิไดอะเซทิลีนจำแนกได้เป็น 2 แบบ คือ บ่งชี้อุณหภูมิ และ บ่งชี้ปริมาณรังสียูวี โดยมีวิธีการขึ้นรูป 2 วิธีการ ได้แก่ การเตรียมพอลิไดอะเซทิลีนขึ้นมาก่อนแล้วนำมาผสมหรือดัดแปลงให้เข้าไปติดบนพื้นผิวของวัสดุ ซึ่งวิธีการนี้ส่วนใหญ่ใช้ได้กับพอลิไดอะเซทิลีนที่มีสมบัติการเปลี่ยนสีแบบผันกลับได้ เนื่องจากพอลิไดอะเซทิลีนที่เปลี่ยนสีแบบผันกลับไม่ได้มันจะเปลี่ยนสีในระหว่างการผลิตที่มีการใช้ความร้อนหรือตัวทำละลาย ส่วนอีกวิธีการหนึ่งที่มีการกล่าวถึงคือการใช้กับพอลิไดอะเซทิลีนแบบผันกลับไม่ได้ คือการนำวัสดุมาเคลือบ พ่น ชุบ ด้วยสารละลายของไดอะเซทิลีนมอนอเมอร์ จากนั้นจึงระเหยตัวทำละลายออก หรือใช้กรรมวิธีการหลอมมอนอเมอร์ลงในเทอร์โมพลาสติก แล้วจึงค่อยทำให้เกิดการพอลิเมอร์ไรเซชันให้เป็นพอลิไดอะเซทิลีนในภายหลัง

ในโครงการวิจัยนี้เราจะทำการสังเคราะห์และศึกษาไดอะเซทิลีนลิพิดที่มีหมู่เอไมด์หนึ่งและสองหมู่ โดยมีความยาวของสายลิพิดต่างๆกัน และมีตำแหน่งของหมู่ไดโอนี่ที่แตกต่างกัน โดยคาดหวังว่าจะทำให้ได้ไดอะเซทิลีนลิพิดที่สามารถเตรียมเป็นพอลิไดอะเซทิลีนที่มีการเปลี่ยนสีได้หลากหลายอุณหภูมิ ทั้งแบบผันกลับได้และแบบผันกลับไม่ได้ สามารถเลือกไปใช้งานทางด้านการบ่งชี้อุณหภูมิและรังสียูวีได้อย่างเหมาะสม และจะทำการประดิษฐ์อินดิเคเตอร์ต้นแบบสำหรับบ่งชี้อุณหภูมิและปริมาณรังสียูวี โดยอาศัยวิธีการผสมไดอะเซทิลีนมอนอเมอร์ลงในเรซินที่เป็นสารช่วยยึดติดให้เป็นหมึกขึ้นมาก่อน จากนั้นจึงนำไปพิมพ์หรือทา ลงบนวัสดุต่างๆ เป็นลวดลายที่สามารถสังเกตการบ่งชี้ได้อย่างชัดเจน แล้วจึงนำไปกระตุ้นด้วยแสงเพื่อให้เกิดปฏิกิริยาพอลิเมอร์ไรเซชันเปลี่ยนเป็นพอลิไดอะเซทิลีนตามต้องการ ซึ่งมีข้อได้เปรียบกว่าการใช้ของผสมที่ใช้พอลิไดอะเซทิลีนโดยตรง ในเรื่องของการจัดเก็บหมึกหรือวัสดุที่พิมพ์ด้วยหมึกก่อนการใช้งาน โดยไม่ต้องควบคุมอุณหภูมิ ซึ่งจะช่วยให้การนำไปใช้ในเชิงพาณิชย์มีความสะดวกกว่า เนื่องจากวัสดุเปลี่ยนสีสามารถทำให้เกิดขึ้นในขั้นตอนสุดท้ายก่อนการจัดเก็บสินค้าหรือการขนส่ง นอกจากนี้การนำหมึกดังกล่าวไปใช้ในการตรวจสอบสินค้านอกสถานที่ผลิต เช่น ในสถานที่จัดเก็บและร้านจำหน่ายสินค้าก็สามารถทำได้ง่าย โดยทั้งนี้หัวหน้าโครงการมีประสบการณ์การและความชำนาญในการทำวิจัยเกี่ยวกับพอลิไดอะเซทิลีน²⁹⁻³⁶ มาพอสมควรจึง คาดว่าจะสามารถดำเนินการวิจัยได้สำเร็จลุล่วงตามวัตถุประสงค์และเป้าหมายตามที่เสนอไว้

Fluorescent Materials

เทคนิคการวัดสัญญาณฟลูออเรสเซนซ์ได้ถูกนำมาใช้อย่างแพร่หลายโดยเฉพาะในงานด้านการวิเคราะห์ งานทางด้านชีวเคมี หรือในงานที่เกี่ยวกับเซลล์สิ่งมีชีวิต¹⁷⁻⁴¹ เนื่องจากการวัดสัญญาณฟลูออเรสเซนซ์จะให้ sensitivity สูงกว่าเทคนิคการวัดการดูดกลืนแสงถึง 1000 เท่า และมีช่วงความเข้มข้นในการตรวจวัดที่กว้าง⁴² ปฏิกิริยาการเรืองแสงฟลูออเรสเซนซ์ของสารเกิดจากการคายพลังงานในรูปของแสงหลังจากที่ได้รับการกระตุ้นด้วยพลังงานแสง ซึ่งทำให้อิเล็กตรอนในออร์บิทัลที่มีระดับพลังงานสูงสุดที่มีอิเล็กตรอนบรรจุอยู่เรียกว่า HOMO (highest occupied molecular orbital) ถูกกระตุ้นให้มีระดับพลังงานสูงขึ้นไปยังออร์บิทัลที่มีพลังงานต่ำที่สุดที่ยังไม่มีอิเล็กตรอนบรรจุอยู่ เรียกว่า LUMO (lowest unoccupied molecular orbital) มีผลทำให้ระบบมีความเสถียรลดลงและโมเลกุลจะพยายามปรับตัวให้กลับสู่สภาพเดิมโดยการคายพลังงานและสารที่เรืองแสงฟลูออเรสเซนซ์ได้มักเรียกว่าฟลูออโรฟอร์

สารอินทรีย์ที่เป็นฟลูออโรฟอร์ประกอบด้วยระบบ π - π คอนจูเกต เมื่อได้รับพลังงานแสงที่ความยาวคลื่นเหมาะสมกับช่องว่าง (band gap) ระหว่าง HOMO-LUMO จะทำให้อิเล็กตรอนชั้นบนสุด (HOMO) ของโมเลกุลในสถานะพื้น (S_0) สามารถถูกกระตุ้นขึ้นไปอยู่ในระดับพลังงานที่สูงขึ้นขั้นถัดไป (LUMO) ด้วยระยะเวลาในระดับเฟมโตวินาที (รูปที่ 18) โมเลกุลในสถานะกระตุ้น (S_1) อาจสูญเสียพลังงานโดยการชนกับโมเลกุลของตัวทำละลายก่อนที่อิเล็กตรอนจะลดระดับพลังงานจาก LUMO กลับมาที่ HOMO ซึ่งทำให้เกิดการเปล่งแสง (emission or radiative decay) ออกมา แต่ในบางกรณีอิเล็กตรอนของสารฟลูออโรฟอร์อาจลดระดับพลังงานลงโดยไม่มีการเปล่งแสงออกมา (non-radiative decay) โดยอาศัยการชนและถ่ายเทพลังงานให้กับโมเลกุลข้างเคียงหรือสารระงับสัญญาณฟลูออเรสเซนซ์ (fluorescence quencher) ซึ่งมีผลทำให้ความเข้มของแสงที่ปลดปล่อยออกมาจากฟลูออโรฟอร์ลดลง โดยสารที่สามารถรับพลังงานได้นั้นต้องมีชั้น HOMO และ LUMO อยู่ระหว่างระดับชั้นพลังงานของ HOMO และ LUMO ของฟลูออโรฟอร์ซึ่งในบางกรณีสารที่รับพลังงานไปแล้วอาจเป็นสารเรืองแสงอีกชนิดหนึ่งก็จะทำให้เกิดการเรืองแสงที่ความยาวคลื่นมากขึ้น (พลังงานต่ำลง) และเรียกกระบวนการดังกล่าวว่า Foster Resonance Energy Transfer (FRET)⁴²



รูปที่ 18 Jablonski-diagram แสดงกระบวนการคายพลังงานแบบต่างๆ ของโมเลกุลในสถานะกระตุ้น

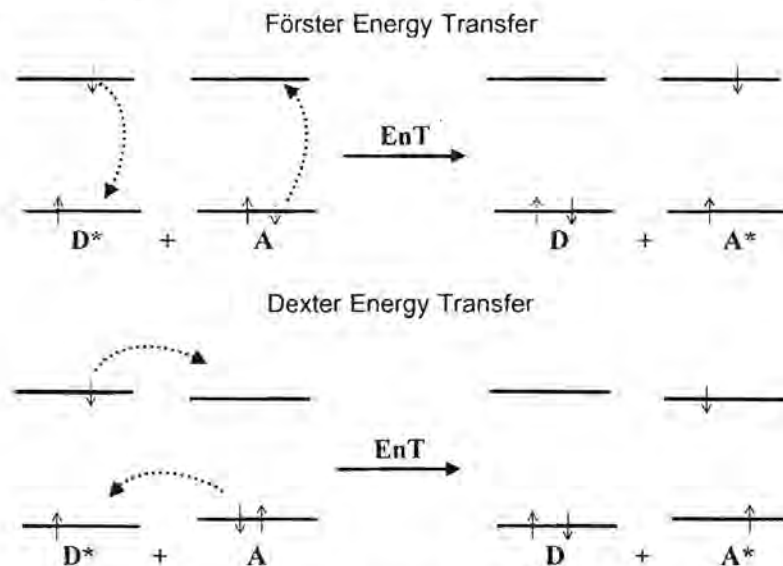
โดยทั่วไปแล้วการตรวจวิเคราะห์สาร โดยอาศัยสัญญาณฟลูออเรสเซนซ์นั้น เช่นเซอร์ต้องประกอบด้วยสองส่วนคือ ส่วนรับรู้หรือส่วนที่เกิดอันตรกิริยากับตัวสารที่จะถูกตรวจวัดและหน่วยแสดง

สัญญาณหรือฟลูออโรฟอร์ซึ่งการพัฒนาฟลูออเรสเซนซ์เซ็นเซอร์ให้ความสำคัญกับอัตราส่วนระหว่างความเข้มของแสงที่ปลดปล่อยออกมาจากฟลูออโรฟอร์ก่อนเติมสารที่รบกวนสัญญาณฟลูออเรสเซนซ์ เทียบกับความเข้มของแสงที่ปลดปล่อยออกมาหลังการเติมสารดังกล่าว (I) ซึ่งหากเป็นการรบกวนแบบระงับสัญญาณค่าอัตราส่วน I_0/I มักจะแปรผันตามความเข้มข้นของสารระงับสัญญาณ ($[Q]$) ตามสมการของ Stern-Volmer ดังต่อไปนี้¹⁹

$$\frac{I_0}{I} = 1 + K_{sv} [Q]$$

เมื่อ K_{sv} เป็นค่าคงที่ของ Stern - Volmer ที่บ่งบอกถึงประสิทธิภาพของการระงับสัญญาณฟลูออเรสเซนซ์

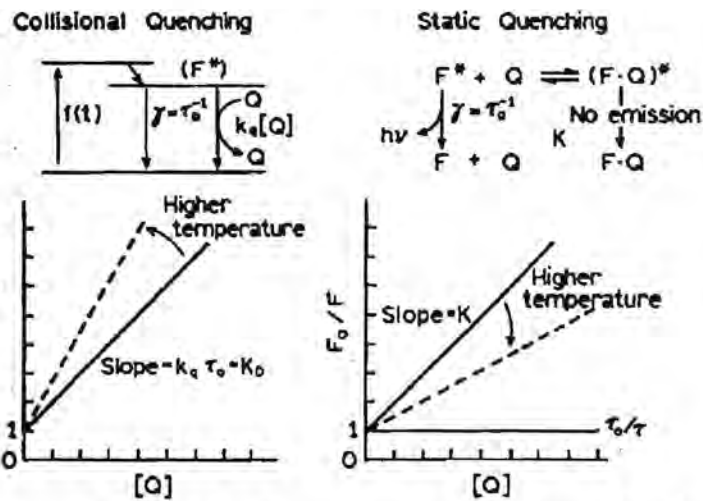
ในปัจจุบันมีกลไกการถ่ายเทพลังงานที่ได้รับการยอมรับ 2 แบบ คือ 1) กลไกแบบ Förster (รูปที่ 19) เป็นการส่งผ่านพลังงานโดยอาศัยการเหนี่ยวนำแบบ ไดโพล-ไดโพล ผ่านที่ว่าง (space) โดยไม่มีการซ้อนทับกันของ molecular orbital ของสารที่จะให้และรับพลังงาน ซึ่งประสิทธิภาพในการถ่ายเทพลังงานขึ้นอยู่กับระยะทางที่โมเลกุลสารที่จะให้และรับพลังงานเคลื่อนเข้ามาใกล้กัน และ 2) กลไกแบบ Dexter (รูปที่ 19) เป็นการส่งผ่านพลังงานโดยอาศัยการแลกเปลี่ยนอิเล็กตรอนผ่าน molecular orbital ของสารที่จะให้และรับพลังงาน จึงมีประสิทธิภาพในการระงับสัญญาณฟลูออเรสเซนซ์ที่ขึ้นอยู่กับความสามารถในการจับกันของสารที่จะให้และรับพลังงาน



รูปที่ 19 กระบวนการระงับการเรืองแสงแบบ Förster และ Dexter⁴²

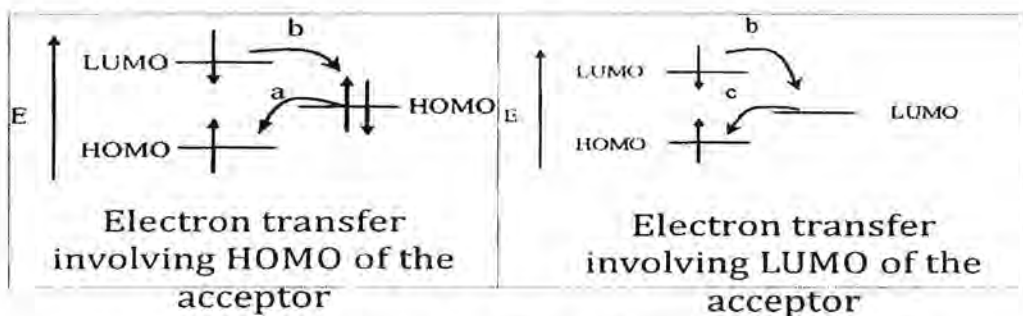
ในทางปฏิบัติการระงับสัญญาณฟลูออเรสเซนซ์อาจมีลักษณะเป็นแบบ static หรือ dynamic ก็ได้ โดยในกรณีของ dynamic quenching หรืออาจเรียกว่า collisional quenching การระงับสัญญาณฟลูออเรสเซนซ์

เกิดจากฟลูออโรฟอว์ (donor) ที่อยู่ในสถานะกระตุ้นถ่ายโอนพลังงานไปยังตัวรับสัญญาณ (acceptor) ส่วน static quenching เกิดจากการจับติดกันเป็นคอมเพล็กซ์ของฟลูออโรฟอว์ (donor) กับตัวรับสัญญาณ (acceptor) ซึ่งความแตกต่างระหว่าง static และ dynamic quenching สามารถศึกษาได้โดยการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิ หรือความหนืด ในการทดลอง หรือการวัดช่วงอายุของการสลดของการให้สัญญาณฟลูออเรสเซนซ์ (life time of fluorescence decay) เทียบกับความเข้มข้นของตัวรับสัญญาณ⁴³ ซึ่งโดยปกติในระบบการรับสัญญาณฟลูออเรสเซนซ์หนึ่งๆ มักมีกระบวนการทั้งสองแบบทำงานร่วมกัน แต่อาจมีกระบวนการใดกระบวนการหนึ่งเด่นกว่าอีกกระบวนการหนึ่งก็ได้



รูปที่ 20 การเปลี่ยนแปลงของค่า K_{sv} ของ dynamic และ static quenching เมื่อเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิ⁴³

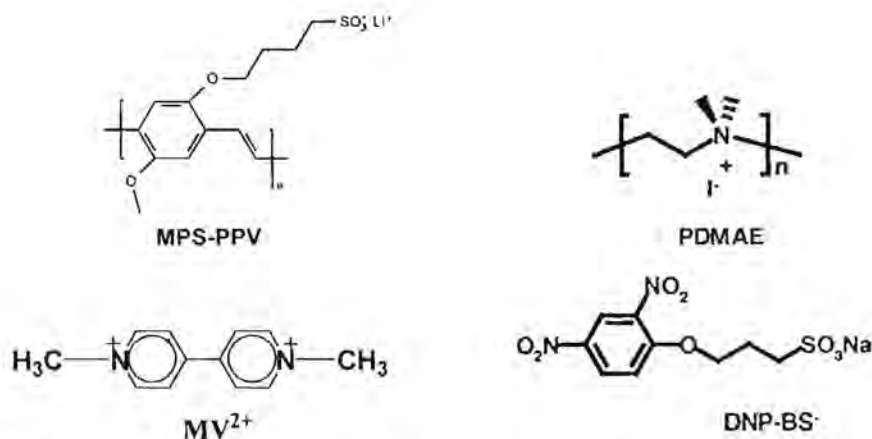
การเปลี่ยนแปลงสัญญาณฟลูออเรสเซนซ์นอกจากเกิดผ่านกระบวนการถ่ายเทพลังงานแล้วยังอาจเกิดผ่านกระบวนการถ่ายเทอิเล็กตรอน (electron transfer) ได้ด้วย โดยการถ่ายเทอิเล็กตรอนจะเกิดขึ้นได้ก็ต่อเมื่อสารที่เป็นตัวรับอิเล็กตรอนมีออร์บิทัลโคออร์บิทัลหนึ่ง (HOMO หรือ LUMO) มีระดับพลังงานอยู่ระหว่างระดับพลังงาน HOMO และ LUMO ของฟลูออโรฟอว์ที่ทำหน้าที่เป็นตัวให้อิเล็กตรอน⁴⁴ (รูปที่ 21)



รูปที่ 21 กระบวนการรับการเรืองแสงโดยการถ่ายเทอิเล็กตรอน⁴⁴

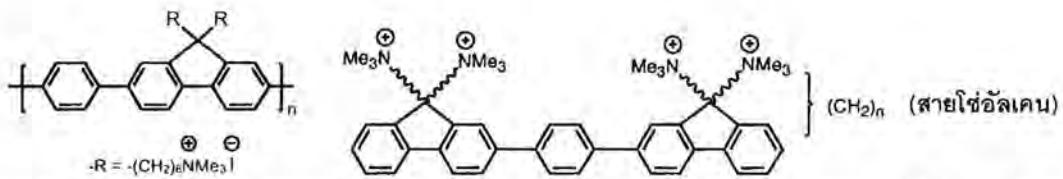
ได้มีงานวิจัยจำนวนมากนำฟลูออเรสเซนต์คอนจูเกตพอลิเมอร์มาพัฒนาให้เป็นเซ็นเซอร์ทางเคมีและชีวภาพกันอย่างกว้างขวาง โดยอาศัยหลักการระงับสัญญาณและการถ่ายเทพลังงานฟลูออเรสเซนต์ดังนี้

Chen และคณะ (1999)⁴⁵ พบว่าพอลิเมอร์ poly[2-methoxy-5-(3'-propyloxysulfonate)-1,4-phenylenevinylene] (MPS-PPV) ซึ่งเป็นพอลิแอนไอออน (รูปที่ 22) ที่สามารถละลายน้ำและให้สัญญาณฟลูออเรสเซนต์สูง ซึ่งสัญญาณฟลูออเรสเซนต์ดังกล่าวสามารถระงับได้ด้วยสารบางชนิด เช่น อนุพันธ์ของ *N,N'*-dimethyl-4,4'-bipyridinium (MV^{2+} หรือ methyl viologen) เป็นต้น โดยมีค่าคงที่ Stern-Volmer (K_{sv}) ค่อนข้างสูง (1.7×10^7) ซึ่งแสดงถึงประสิทธิภาพของการระงับสัญญาณและสัญญาณฟลูออเรสเซนต์สามารถกลับคืนมาได้หลังจากเติม โปรตีนหรือสารชีวโมเลกุลที่สามารถจับกับตัวระงับสัญญาณลงในระบบ อย่างไรก็ตาม Dwight และคณะ (2004)⁴⁶ พบว่าอันตรกิริยาแบบไม่จำเพาะเจาะจง (nonspecific interaction) ระหว่างพอลิเมอร์ MPS-PPV กับ โปรตีนมีผลต่อการกลับคืนมาของสัญญาณฟลูออเรสเซนต์ซึ่งรบกวนการวิเคราะห์ นอกจากนี้ Fan และคณะ (2002)⁴⁷ แสดงให้เห็นว่าสัญญาณฟลูออเรสเซนต์ของพอลิเมอร์ MPS-PPV สามารถระงับได้ด้วย Cytochrome *c* โดยให้ค่า $K_{sv} = 3.2 \times 10^4$ ที่ pH 7.4 และเสนอว่าประสิทธิภาพของการระงับสัญญาณขึ้นอยู่กับความสามารถในการรับอิเล็กตรอน (electron transfer reactivity) ของโปรตีนจาก MPS-PPV ต่อมา Wang และคณะ (2002)⁴⁸ พบว่า MPS-PPV ซึ่งมีประจุลบรวมตัวกับ poly(*N,N*-dimethylammonio-ethylene iodide) (PDMAE) ซึ่งเป็นพอลิอิเล็กโทรไลต์ประจุบวก ในสารละลายอัตราส่วน 1: 1 ได้คอมเพล็กซ์ที่มีประจุเป็นกลางที่มีสัญญาณฟลูออเรสเซนต์ ซึ่งสัญญาณฟลูออเรสเซนต์นี้สามารถระงับได้ด้วยอนุพันธ์ของ dinitrophenol ที่มีประจุลบ (1-sulfobutoxy-2,4-dinitrobenzene, DNP-BS) และ methyl viologen ที่มีประจุบวก นอกจากนี้คอมเพล็กซ์ดังกล่าวยังมีอันตรกิริยาแบบไม่จำเพาะเจาะจงกับโปรตีนน้อยมาก และได้แสดงให้เห็นถึงความสามารถในการกลับคืนมาทั้งหมดของสัญญาณฟลูออเรสเซนต์โดยอาศัยการรับรู้แบบจำเพาะเจาะจง (specific recognition) ระหว่างอนุพันธ์ DNP-BS และแอนติบอดีของ DNP



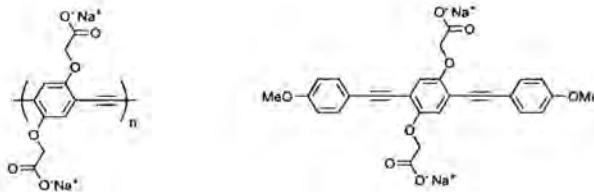
รูปที่ 22 โครงสร้างพอลิเมอร์ MPS-PPV, PDMAE, methyl viologen และอนุพันธ์ของ dinitrophenol⁴⁵⁻⁴⁸

Gaylord และคณะ (2002)⁴⁹ ได้อาศัยหลักการถ่ายเทพลังงานจากพอลิเมอร์ละลายน้ำซึ่งมีฟลูออโรฟอร์ bis(fluorenyl)benzene เป็น โครงสร้างหลักเชื่อมต่อกับหมู่ไตรเมทิลแอลคิลแอมโมเนียมที่มีประจุบวก (รูปที่ 23) ให้กับ Fluorescien ที่ติดไว้บน peptide nucleic acid (PNA) เพื่อใช้ตรวจสอบลำดับเบสของดีเอ็นเอ ต่อมา Liu และคณะ (2003)⁵⁰ ได้สังเคราะห์คอนจูเกตออลิโกเมอร์ละลายน้ำของพอลิเมอร์ที่มีสายโซ่อัลเคนที่มีจำนวนคาร์บอนแตกต่างกันเพื่อใช้ศึกษาแทนพอลิเมอร์ดังกล่าว พบว่าเมื่อเพิ่มความยาวของสายโซ่อัลเคนทำให้สามารถถ่ายโอนพลังงาน (energy transfer) จากออลิโกเมอร์ไปยังฟลูออโรฟอร์ที่ติดอยู่บนดีเอ็นเอได้ดีขึ้น ซึ่งต่อมา Liu และคณะ (2004)⁵¹ ได้ให้เหตุผลว่าออลิโกเมอร์นี้สามารถถ่ายโอนพลังงานไปยังฟลูออโรฟอร์ที่ติดอยู่บนดีเอ็นเอได้ดีขึ้นเพราะออลิโกเมอร์จับกับดีเอ็นเอด้วยแรงดึงดูดทั้งแบบไฮโดรโฟบิกและแบบคูลอมบิก



รูปที่ 23 คอนจูเกตพอลิฟลูออรีนเบนซีนและออลิโกเมอร์ละลายน้ำที่ใช้ในการตรวจหาลำดับเบสใน DNA⁴⁹⁻⁵¹

Kim และคณะ (2006)⁵² นำพอลิเมอร์ที่มีหน่วยเรืองแสงเป็น *p*-phenylene ethynylene ซึ่งเชื่อมต่อกับหมู่คาร์บอกซิเลตที่มีประจุลบ (รูปที่ 24) มาศึกษาความสามารถในการระงับการเรืองแสงโดยไอออนโลหะที่มีประจุ +2 เช่น Pb^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} , Hg^{2+} , Mg^{2+} , Cu^{2+} , Mn^{2+} พบว่าการระงับการเรืองแสงของพอลิเมอร์มีความจำเพาะกับ Pb^{2+} โดยมีค่า $K_{\text{SV}} \sim 6.9 - 8.8 \times 10^5$ ใน piperazine-1,4-bis(2-ethanesulfonic acid) buffer นอกจากนี้ยังทำการเปรียบเทียบกับความสามารถในการถูกระงับการเรืองแสงของพอลิเมอร์กับ ไคเมอร์ที่มีหน่วยเรืองแสงชนิดเดียวกับพอลิเมอร์ พบว่าพอลิเมอร์สายยาวถูกระงับการเรืองแสงด้วย Pb^{2+} ได้ดีกว่า ไคเมอร์ประมาณ 1,500 เท่า แสดงว่าการเพิ่มจำนวนหน่วยเรืองแสงในระบบพอลิเมอร์เส้นตรงสามารถช่วยขยายสัญญาณการระงับการเรืองแสงได้ ต่อมาคณะผู้วิจัยกลุ่มเดมิน⁵⁴ ได้พบว่า Hg^{2+} สามารถระงับการเรืองแสงของพอลิเมอร์ในสารละลาย phosphate buffer (0.1 M, pH 7.2) ได้อย่างเลือกจำเพาะ โดยมีค่า $K_{\text{SV}} = 1.3 \times 10^4$ และผู้วิจัยยังพบว่าเมื่อมี papain ในสารละลายจะทำให้เกิดการระงับการเรืองแสงได้มากขึ้นมีค่า $K_{\text{SV}} = 5.6 \times 10^5$ ทั้งนี้เนื่องจาก Hg^{2+} สามารถจับกับปลายหมู่ thiol ในของ papain แล้วทำให้พอลิเมอร์รวมตัวกับ papain ได้มากขึ้นซึ่งทำให้เกิด π - π stacking ของสายพอลิเมอร์และเกิด aggregation ของ complexes ดังกล่าวมากขึ้น จึงเพิ่มความสามารถในการระงับการเรืองแสงได้ดียิ่งขึ้นและสามารถนำวิธีนี้มาใช้ในการวิเคราะห์หา Hg^{2+} แบบเลือกจำเพาะ



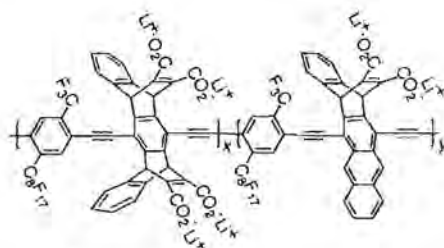
รูปที่ 24 โครงสร้างของพอลิ *p*-phenylene ethynylene และไดเมอร์เรืองแสง⁵²

Jiang และคณะ(2006)⁵⁴ ได้ศึกษาการระงับการเรืองแสงของพอลิเมอร์ *p*-phenylene ethynylene ที่เชื่อมต่อกับหมู่คาร์บอกซิเลตที่มีประจุลบ (รูปที่ 25) คล้ายกับของ Kim กับ Ca²⁺ ในสารละลายเมทานอลพบว่า Ca²⁺ สามารถระงับการเรืองแสงได้และเกิดการ red shift ของการเรืองแสงขึ้นและยังพบอีกว่าเมื่อมี MV²⁺ การเติม Ca²⁺ ลงไปสามารถทำให้เกิดการระงับการเรืองแสงได้มากขึ้น โดยผู้วิจัยได้อธิบายว่าเกิดจาก Ca²⁺ เหนี่ยวนำให้เกิด aggregation ของสายพอลิเมอร์จึงทำให้สัญญาณการเรืองแสงลดลง



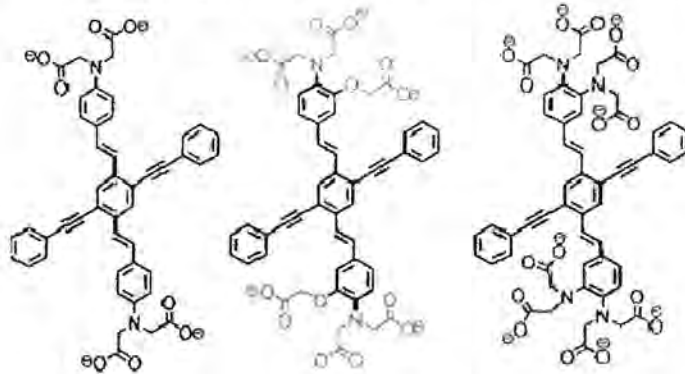
รูปที่ 25 พอลิ *p*-phenylene ethynylene และกลไกการเพิ่มความสามารถในการระงับการเรืองแสงของ Ca²⁺ (ขวา)⁵⁴

Satrijo และคณะ (2007)⁵⁵ ได้นำพอลิเมอร์ที่เป็นอนุพันธ์ของ *p*-phenylene ethynylene (รูปที่ 26) ที่สามารถเรืองแสงได้มาประยุกต์ใช้ในการวิเคราะห์หาสาร spermine, spermidine และ putrescine ได้อย่างเลือกจำเพาะ ซึ่งสารเหล่านี้ไม่สามารถระงับการเรืองแสงของพอลิเมอร์ได้โดยตรงแต่อาศัยแรงกระทำระหว่างประจุของสาร spermine, spermidine และ putrescine กับพอลิเมอร์ จึงทำให้สารเหล่านี้เหนี่ยวนำให้เกิด aggregation ของสายพอลิเมอร์ซึ่งทำให้มีการเปลี่ยนความยาวคลื่นของการเรืองแสงไปทางความยาวคลื่นที่มากขึ้นและสัญญาณการเรืองแสงลดลงจึงสามารถนำการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวมาวิเคราะห์หาสาร spermine, spermidine และ putrescine ได้



รูปที่ 26 โครงสร้างพอลิเมอร์เรืองแสงที่เป็นอนุพันธ์ของ *p*-phenylene ethynylene ที่ใช้ในการวิเคราะห์หา spermine, spermidine และ putrescine⁵⁵

Tolosa และคณะ (2008)⁶⁶ ได้นำสาร cruciforms (รูปที่ 27) ที่เป็นอนุพันธ์ของ *p*-phenylene ethynylene ซึ่งออกแบบมาให้มีหมู่คาร์บอกซิเลตจำนวนหลายหมู่ภายในโมเลกุลเดียว เพื่อให้ละลายน้ำได้ดี และเพิ่มความสามารถในจับกับโลหะต่างๆ ได้ดีขึ้น โดยใช้PIPES เป็นบัฟเฟอร์จากการทดลองพบว่าสารฟลูออโรฟอร์ที่ความเข้มข้น 50 μM สามารถแสดงสมบัติในการเรืองแสงที่ความยาวคลื่นแตกต่างกัน และสัญญาณการเรืองแสงลดลงเมื่อมีการเติมไอออนของโลหะชนิดต่างๆ เช่น Mg^{2+} , Ca^{2+} , Al^{3+} , Hg^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{2+} และ Cu^{2+} สามารถนำการเปลี่ยนแปลงสมบัติในการเรืองแสงดังกล่าวมาพัฒนาเป็น sensor arrays ที่สามารถแยกความแตกต่างของชนิดไอออนโลหะ Mg^{2+} , Ca^{2+} , Al^{3+} , Hg^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{2+} และ Cu^{2+} ได้



รูปที่ 27 โครงสร้างโมเลกุลของ cruciforms เรืองแสงที่ใช้ในการทำเป็น sensor array สำหรับไอออนโลหะ⁶⁶

ถึงแม้การใช้พอลิเมอร์สายยาวที่มีฟลูออโรฟอร์เป็นหน่วยซ้ำจำนวนมากมีข้อดีในแง่ของการขยายสัญญาณฟลูออเรสเซนซ์ที่เปลี่ยนแปลงไป เมื่อเทียบกับ โมเลกุลที่ให้สัญญาณฟลูออเรสเซนซ์ขนาดเล็ก แต่การใช้พอลิเมอร์สายยาวก็มีข้อจำกัดบางประการ เช่น จำนวนฟลูออโรฟอร์ในสายพอลิเมอร์ไม่สามารถระบุได้แน่นอน พอลิเมอร์มีการเปลี่ยนแปลงคอนฟอร์เมชันในสารละลายทำให้มีรูปทรงของโมเลกุลที่ยากแก่การทำนาย และนอกจากนี้ประสิทธิภาพการถ่ายเทพลังงาน ของพอลิเมอร์สายยาวยังลดลงตามจำนวนฟลูออโรฟอร์ที่เพิ่มขึ้นเนื่องจากมีระยะห่างระหว่างฟลูออโรฟอร์มากขึ้น การใช้เดนดริเมอร์หรือ hyper branched polymer ซึ่งสามารถออกแบบและสังเคราะห์ให้มีจำนวนฟลูออโรฟอร์ที่กำหนดได้แน่นอน⁵⁷ และมีความหนาแน่นของฟลูออโรฟอร์ภายในรัศมีระยะห่างที่เท่ากันสูงกว่าพอลิเมอร์สายตรง เนื่องจากมีรูปทรงโดยรวมเป็นแผ่นกลมหรือทรงกลมซึ่งมีระยะห่างระหว่างฟลูออโรฟอร์เพิ่มขึ้นตามจำนวนชั้นของเดนดริเมอร์แทนที่จะเพิ่มขึ้นตามจำนวนจึงได้มีการศึกษาวิจัยเพื่อประยุกต์ใช้คอนจูเกตเดนดริเมอร์ในงานด้านต่างๆ เช่น molecular electronic device และวัสดุที่ให้สัญญาณทางไฟฟ้าได้ (electroactive materials)^{58,59}

Pesak และคณะ (1997)⁶⁰ ได้ทำการสังเคราะห์เดนทรีเมอร์ฟีนิลแอเซทิลีนที่มีหมู่ฟังก์ชันที่ผิวเป็นกรดคาร์บอกซิลิกพบว่าเดนทรีเมอร์ดังกล่าวสามารถละลายได้ในตัวกลางที่มี pH มากกว่า 6 และในตัวทำละลายที่มีขั้ว เช่น DMSO, DMF และ NMP ต่อมา Davados และคณะ (1998)⁶¹ ศึกษาการระงับสัญญาณฟลูออเรสเซนซ์ของเดนทรีเมอร์ฟีนิลแอเซทิลีนด้วย 1, 4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) พบว่าเดนทรีเมอร์เจเนอร์ชันสูงมีแนวโน้มที่จะเกิด exciplexes (excited state complex) ในขณะที่เจเนอร์ชันต่ำกว่าจะเกิดไอออนแพร์ (ion pair) และเดนทรีเมอร์เจเนอร์ชันสูงซึ่งเกิดกระบวนการระงับสัญญาณฟลูออเรสเซนซ์แบบ static quenching โดยมีกลไกแบบ dynamic quenching เกิดร่วมด้วย ในขณะที่เดนทรีเมอร์เจเนอร์ชันที่ต่ำกว่าจะไม่เกิดกระบวนการระงับสัญญาณแบบ dynamic quenching เลย

จากงานวิจัยที่เกี่ยวข้องข้างต้นจะเห็นได้ว่าการศึกษากันอย่างเข้มข้นในการใช้เดนทรีเมอร์ที่มีสมบัติในการให้สัญญาณฟลูออเรสเซนซ์ในงานด้านต่างๆ ถึงกระนั้นยังไม่มีรายงานการพัฒนาเดนทรีเมอร์ที่ให้สัญญาณฟลูออเรสเซนซ์ด้วยโครงสร้างหลักมาเป็นฟลูออเรสเซนซ์เช่นเซอร์โคโนใน งานวิจัยนี้เราจึงสนใจที่จะสังเคราะห์คอนจูเกตเดนทรีเมอร์ละลายน้ำที่มี phenylethyne ฟลูออโรฟอร์เป็นกิ่งก้านภายใน และมีหมู่ฟังก์ชันที่ผิว (peripheral group) เป็นหมู่ที่มีประจุบวกเช่น quaternary ammonium และที่มีประจุลบ เช่น หมู่คาร์บอกซิเลต โดยผลงานวิจัยเบื้องต้นเราได้เดนทรีติกฟลูออโรฟอร์ที่สามารถใช้ในการตรวจวิเคราะห์ Hg^{2+} ในสารละลายน้ำได้⁶¹ จึงคาดว่าจะสามารถพัฒนาเดนทรีติกฟลูออโรฟอร์สำหรับการตรวจวิเคราะห์ทางเคมีและชีวภาพที่มีความจำเพาะและว่องไวยิ่งขึ้นได้

โครงการย่อยที่ 4 PNA Probes for Detection of DNA Sequences

การตรวจสอบลำดับเบสของสารพันธุกรรม (ดีเอ็นเอและอาร์เอ็นเอ) มีบทบาทสำคัญต่อการพัฒนาเทคโนโลยีทางชีวภาพหลายแขนงเช่น ทางการแพทย์ใช้ในการตรวจคัดกรองความเสี่ยงต่อการเกิดโรคทางพันธุกรรม การบ่งชี้ชนิดและสายพันธุ์ของจุลชีพที่ก่อให้เกิดโรค ทางนิติวิทยาศาสตร์ใช้เป็นข้อมูลในการบ่งชี้บุคคลเพื่อเป็นหลักฐานประกอบการสืบสวนสอบสวนคดีต่างๆทางด้านอาหารและเกษตรกรรมใช้ในการตรวจสอบส่วนประกอบต้องห้ามในอาหาร สารก่อภูมิแพ้หรือการปนเปื้อนของสารปรับแต่งทางพันธุกรรม เป็นต้น เทคนิคที่ใช้ในการตรวจสอบสารพันธุกรรมถ้าไม่ใช่เป็นการหาลำดับเบสโดยตรงก็มักจะเป็นการใช้เอนไซม์ตัดจำเพาะ หรือการใช้โพรบที่เหมาะสมในการจับยึดกับสารพันธุกรรม วิธีการทดสอบมาตรฐานที่ใช้ในปัจจุบันจะใช้เวลาในการวิเคราะห์นานมีค่าใช้จ่ายสูงอันเนื่องมาจากเครื่องมือวิเคราะห์ที่มีราคาแพงและวัสดุสิ้นเปลืองที่ต้องนำเข้าจากต่างประเทศ เช่น เอนไซม์ สารเรืองแสง ทำให้ไม่สามารถนำไปใช้งานได้อย่างกว้างขวาง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในพื้นที่ห่างไกลความเจริญหรือมีงบประมาณจำกัดด้วยเหตุนี้คณะผู้วิจัยจึงมีแนวคิดที่จะพัฒนาเทคนิคการวิเคราะห์ที่นอกจากจะสามารถทำได้สะดวก รวดเร็ว ราคาไม่แพง มีความจำเพาะเจาะจงและความแม่นยำสูงแล้ว ยังสามารถดัดแปลงให้

ทำการตรวจวิเคราะห์ในรูปแบบที่มีประสิทธิภาพสูง (high-throughput format) กล่าวคือสามารถตรวจสอบสารตัวอย่างหลายชนิดในเวลาเดียวกันได้อีกด้วย

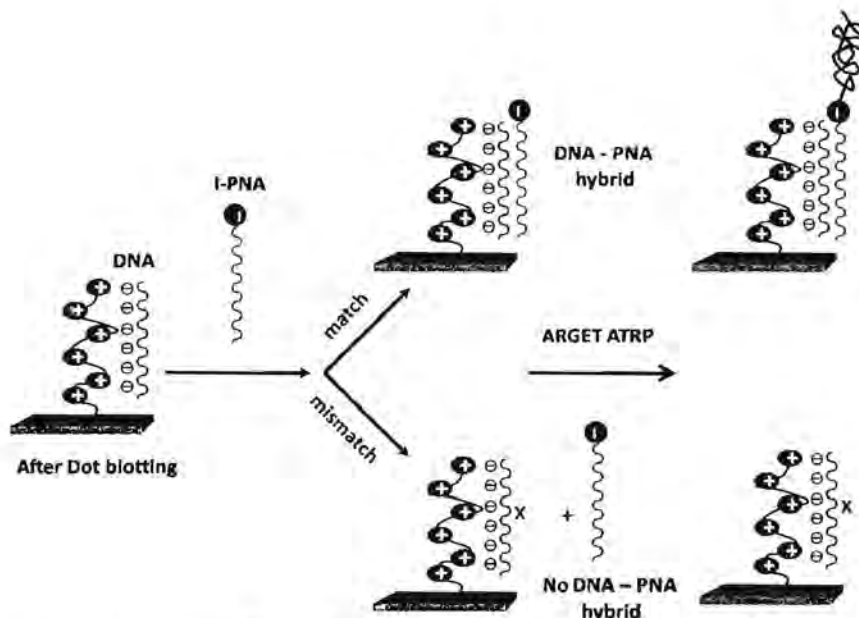
ดีเอ็นเอหรือดีออกซีไรโบนิวคลีอิกแอซิดประกอบด้วยนิวคลีโอเบส 4 ชนิด ได้แก่ A T C และ G เรียงต่อเนื่องกันไป โดยเบสแต่ละตัวสามารถเข้าคู่กับเบสที่เป็นคู่สมกันได้โดยอาศัยพันธะไฮโดรเจน ซึ่งเป็นไปตามกฎการเข้าคู่เบสของวัตสัน-คริก (Watson-Crick base-pairing rules) เบสคู่สมที่พบทั่วไปคือ A-T และ C-G ดังนั้นการตรวจสอบลำดับเบสของดีเอ็นเอสามารถทำได้โดยอาศัยการจับยึดอย่างจำเพาะเจาะจง (specific hybridization) ระหว่างดีเอ็นเอโพรบซึ่งสังเคราะห์ขึ้นในห้องปฏิบัติการให้มีลำดับเบสคู่สมกับเพียงบางส่วนของลำดับเบสในดีเอ็นเอเป้าหมายที่ต้องการตรวจวิเคราะห์ได้เพปไทด์นิวคลีอิกแอซิดหรือพีเอ็นเอ (peptide nucleic acid; PNA) เป็นสารประกอบเลียนแบบดีเอ็นเอแตกต่างจากดีเอ็นเอตรงที่พันธะฟอสเฟตและดีออกซีไรโบสของดีเอ็นเอถูกแทนที่ด้วยพันธะเอไมด์ มีรายงานการวิจัยแสดงให้เห็นว่าพีเอ็นเอไม่เพียงแต่สามารถจับยึดกับดีเอ็นเอที่มีลำดับเบสคู่สมเกิดเป็น โมเลกุลลูกผสมได้เช่นเดียวกับดีเอ็นเอเท่านั้น แต่โมเลกุลลูกผสมที่ได้ยังมีเสถียรภาพสูงกว่า โมเลกุลลูกผสมที่เกิดขึ้นระหว่างดีเอ็นเอกับดีเอ็นเอเอง และการจับยึดของพีเอ็นเอนี้ยังมีการเลือกจำเพาะที่ดีกว่าดีเอ็นเออีกด้วย ด้วยเหตุนี้จึงมีผู้สนใจนำพีเอ็นเอมาใช้เป็น โพรบสำหรับการตรวจวิเคราะห์ลำดับเบสของดีเอ็นเอเพิ่มมากขึ้นเป็นลำดับ

คณะผู้วิจัยมีเทคโนโลยีในการสังเคราะห์พีโรลิดินิลเพปไทด์นิวคลีอิกแอซิด (pyrrolidinyl peptide nucleic acid) ซึ่งเป็นพีเอ็นเอชนิดใหม่ที่แสดงสมบัติบางประการที่น่าสนใจได้แก่ มีความเลือกสรรในการจับกับดีเอ็นเอมากกว่าอาร์เอ็นเอ สามารถจับยึดกับดีเอ็นเอได้แข็งแรงกว่า และแสดงความจำเพาะเจาะจงกับลำดับเบสที่สูงกว่าทั้งดีเอ็นเอและพีเอ็นเอที่มีจำหน่ายอยู่ในปัจจุบัน นอกจากนี้การที่พีเอ็นเอเป็นสารประกอบจำพวกเพปไทด์ จึงสามารถสังเคราะห์และดัดแปลงโครงสร้างได้โดยง่ายผ่านการทำปฏิกิริยากับหมู่ฟังก์ชันคาร์บอกซิลและอะมิโน คณะผู้วิจัยประสบความสำเร็จในการใช้พีเอ็นเอระบบใหม่นี้เป็น โพรบสำหรับการตรวจวิเคราะห์ลำดับเบสของพีเอ็นเอ โดยการใช้เทคนิคต่างๆ ได้แก่ ควอตซ์คริสตัลไมโครบาลานซ์ (quartz crystal microbalance; QCM), เซอร์เฟสพลาสม่าเรโซแนนซ์ (surface plasmon resonance; SPR) และการใช้ตัวแลกเปลี่ยนแอนไอออนร่วมกับเทคนิคฟลูออเรสเซนซ์หรือแมสสเปกโตรเมทรี (MALDI-TOF mass spectrometry) ถึงแม้ว่าการวิเคราะห์ดังกล่าวจะสามารถทำได้สะดวก รวดเร็ว มีความจำเพาะเจาะจงและความแม่นยำสูง แต่ยังคงจำเป็นต้องอาศัยเครื่องมือวิเคราะห์ที่ทำได้เฉพาะในห้องปฏิบัติการเท่านั้น และไม่สามารถพัฒนาไปสู่การตรวจวิเคราะห์ในรูปแบบที่มีประสิทธิภาพสูงได้

แนวทางการวิเคราะห์ที่คณะผู้วิจัยนำเสนอในโครงการวิจัยนี้ได้รับแนวคิดมาจากวิธีการวิเคราะห์สารชีวโมเลกุลที่นิยมใช้ทางชีวเคมีและพันธุศาสตร์ที่เรียกว่า “Dot Blot” ซึ่งอาศัยการหยด (blotting) ดีเอ็นเอที่ต้องการวิเคราะห์ในลักษณะที่เป็นจุด (dot) ลงบนแผ่นเมมเบรนที่มีประจุเป็นบวกซึ่งทำจาก

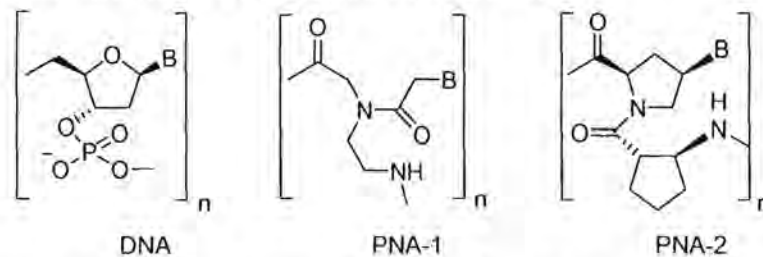
แผ่นกระดาษหรือไนลอน จากนั้นจึงนำไปจับยึดกับดีเอ็นเอ โพรบซึ่งส่วนใหญ่จะมีการติดฉลากด้วยสารที่สามารถให้สัญญาณในการตรวจวิเคราะห์ด้วยเทคนิคต่างๆได้ เนื่องจากสามารถหยดสารตัวอย่างหลายชนิดเป็นจุดลงบนแผ่นเมมเบรนเดียวกันได้ทำให้กระบวนการ "Dot Blot" นี้สามารถพัฒนาไปสู่การตรวจวิเคราะห์ในรูปแบบที่มีประสิทธิภาพสูงได้โดยง่าย จากการที่ทางคณะผู้วิจัยมีประสบการณ์ในการคัดแปรพื้นผิววัสดุด้วยการตรึงพอลิเมอร์รั้งผ่านการใช้ปฏิกิริยาพอลิเมอไรเซชันจากพื้นผิว จึงมีแนวคิดที่จะใช้วิธีการดังกล่าวในการเตรียมแผ่นกระดาษสำหรับการทำ "Dot Blot" โดยการเลือกพอลิเมอร์ที่มีประจุบวกซึ่งสามารถจับยึดกับดีเอ็นเอผ่านแรงระหว่างประจุได้ การนำเอาปฏิกิริยาพอลิเมอไรเซชันแบบอสมมาตรมาใช้ในการเตรียมพอลิเมอร์รั้งทำให้สามารถควบคุมความหนาแน่นของประจุบวกที่ขึ้นกับความยาวของโซ่พอลิเมอร์ที่ตรึงบนพื้นผิวรวมทั้งความชอบน้ำ (hydrophilicity) ของแผ่นกระดาษ ที่เป็นปัจจัยสำคัญในการกำหนดประสิทธิภาพในการจับยึดกับดีเอ็นเอ รวมทั้งความสามารถในการป้องกันการดูดซับอย่างไม่จำเพาะเจาะจง (nonspecific adsorption) ขององค์ประกอบอื่นที่อาจปนมากับดีเอ็นเอโดยเฉพาะอย่างยิ่งที่สกัดมาจากสารตัวอย่างจริง ที่อาจจะไม่ได้ผ่านขั้นตอนการแยกให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคทางโครมาโทกราฟีหรืออิเล็กโตรโฟรีซิสก่อนนำมาวิเคราะห์

ขั้นตอนที่มีความสำคัญอีกขั้นตอนหนึ่งในงานวิจัยนี้คือการตรวจวิเคราะห์สัญญาณหลังจากเกิดการจับยึดระหว่างดีเอ็นเอที่ตรึงบนแผ่นกระดาษกับพิโรลิคีนิลพีเอ็นเอที่จะใช้เป็นโพรบคณะผู้วิจัยสนใจที่จะใช้การเกิดเป็นพอลิเมอร์เป็นการแสดงและขยายสัญญาณให้เห็นว่ามีการจับยึดระหว่างดีเอ็นเอเป้าหมายที่ต้องการวิเคราะห์กับพีเอ็นเอ โพรบ ในที่นี้จะทำการตรึงตัวริเริ่มปฏิกิริยาไปที่ปลายของพีเอ็นเอ โพรบได้เป็น I-PNA จากนั้นจึงเติมมอนอเมอร์เพื่อให้เกิดปฏิกิริยาพอลิเมอไรเซชันริเริ่มจากพื้นผิว มอนอเมอร์ที่จะนำมาใช้จะต้องละลายน้ำได้เพื่อที่ปฏิกิริยาสามารถเกิดขึ้นได้ในน้ำ ปรจากจากการใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ซึ่งอาจทำลายแรงกระทำระหว่างดีเอ็นเอและพีเอ็นเอ โพรบ ส่งผลทำให้พอลิเมอร์ที่ติดอยู่ที่ปลายของพีเอ็นเอ โพรบหลุดออกจากพื้นผิวได้ และที่สำคัญมอนอเมอร์ที่นำมาใช้ต้องทำให้ได้พอลิเมอร์ที่มีสีสามารถสังเกตเห็นได้ด้วยตาเปล่า โดยไม่จำเป็นต้องมีการเติมสารเคมีอื่น เช่น เอนไซม์ สารเรืองแสง หรือใช้เครื่องมือที่ซับซ้อนยุ่งยากในห้องปฏิบัติการมาช่วยในการวิเคราะห์ ปฏิกิริยาพอลิเมอไรเซชันที่เลือกนำมาใช้ในงานวิจัยนี้เป็นปฏิกิริยาพอลิเมอไรเซชันแบบเรดิคัลที่เรียกว่า Activator Regenerated by Electron Transfer-Atom Transfer Radical Polymerization (ARGET ATRP) เป็นปฏิกิริยาพอลิเมอไรเซชันที่มีกลไกเป็นแบบอสมมาตรสามารถเกิดขึ้นได้ภายใต้สภาวะที่มีออกซิเจน โดยมีการเติมตัวเร่งปฏิกิริยาที่เป็นสารประกอบประเภทคอปเปอร์ซึ่งมีราคาไม่แพง นอกจากนี้ยังสามารถเร่งการเกิดปฏิกิริยาได้ง่ายโดยการเพิ่มสัดส่วนของตัวริเริ่มที่ใช้ ช่วยทำให้สามารถสังเกตเห็นการเปลี่ยนแปลงได้ภายในเวลาไม่กี่นาที แนวคิดโดยรวมของงานวิจัยแสดงผังแผนภาพในรูปที่ 28



รูปที่ 28 แผนภาพแสดงแนวทางในการวิเคราะห์ลำดับเบสของดีเอ็นเอด้วยพีโรลิดินิลพีเอ็นเอ โพรบและใช้ปฏิกิริยาพอลิเมอไรเซชันที่ริเริ่มจากพื้นผิวผ่านกลไกแบบ ARGET ATRP ในการขยายสัญญาณ

เปปไทด์นิวคลีอิกแอซิด (peptide nucleic acid; PNA) เป็นสารประกอบเลียนแบบดีเอ็นเอ มีการรายงานการสังเคราะห์ขึ้นเป็นครั้งแรกโดย Nielsen และคณะ ในปี ค.ศ. 1991 [1,2] โครงสร้างของพีเอ็นเอ (PNA-1) แตกต่างจากดีเอ็นเอตรงที่พันธะฟอสเฟตและดีออกซีไรโบสของดีเอ็นเอถูกแทนที่ด้วยพันธะเอไมด์ จากรายงานการวิจัยพบว่าพีเอ็นเอของนิลเสนไม่เพียงแต่จะสามารถจับยึดกับดีเอ็นเอที่มีลำดับเบสคู่สม (complementary DNA) เกิดเป็นโมเลกุลลูกผสม (hybridized molecule) ได้เช่นเดียวกับดีเอ็นเอเท่านั้น แต่โมเลกุลลูกผสมที่ได้ยังมีเสถียรภาพสูงกว่าโมเลกุลลูกผสมที่เกิดระหว่างดีเอ็นเอกับดีเอ็นเอเอง และการจับยึดของพีเอ็นเอนี้ยังมีการเลือกจำเพาะที่ดีกว่าดีเอ็นเออีกด้วยจากข้อดีของพีเอ็นเอที่เหนือกว่าดีเอ็นเอนี้เองทำให้มีผู้สนใจพัฒนาและสังเคราะห์พีเอ็นเอระบบใหม่ๆ ขึ้นมาอย่างต่อเนื่อง



รูปที่ 29 เปรียบเทียบ โครงสร้างของดีเอ็นเอและพีเอ็นเอ โดย B = A, T, C, G

พีเอ็นเอระบบหนึ่งที่น่าสนใจสังเคราะห์ขึ้นโดยคณะผู้วิจัย คือพีโรลิดินิลพีเอ็นเอ (pyrrolidinyl PNA) หรือ PNA-2 ซึ่งประกอบด้วยหน่วยไดเปปไทด์ที่มาจากกรดอะมิโน D-proline และ

กรดเบต้าอะมิโนที่เป็นวงแหวนเช่น (*S,S*)-2-aminocyclopentanecarboxylic acid (SS-ACPC) โดยมีนิวคลีโอเบสต่ออยู่บนหน่วยโพรลีน พีเอ็นเอดังกล่าวแสดงสมบัติการจับยึดกับดีเอ็นเออย่างจำเพาะเจาะจงโดยการจดจำคู่เบสแบบวัตสัน-คริก เช่นเดียวกับดีเอ็นเอธรรมชาติและพีเอ็นเอที่พัฒนาโดยนิลเสน (PNA-1) แต่แสดงสมบัติบางประการที่แตกต่างได้แก่ มีความเลือกสรรในการจับกับดีเอ็นเอมากกว่าอาร์เอ็นเอ สามารถจับยึดกับดีเอ็นเอได้แข็งแรงกว่า และแสดงความจำเพาะเจาะจงกับลำดับเบสที่สูงกว่าทั้งดีเอ็นเอและพีเอ็นเอแบบของนิลเสนนอกจากนี้ยังไม่แสดงแนวโน้มที่จะเกิด DNA triplex แม้แต่กับดีเอ็นเอเป้าหมายที่เป็น homopurine หรือ homopyrimidine ซึ่งทำให้การวิเคราะห์ดีเอ็นเอเป้าหมายในกลุ่มดังกล่าวเป็นไปได้สะดวกขึ้น [3-5]

ทางคณะผู้วิจัยได้แสดงให้เห็นศักยภาพของการใช้พีโรลิดินิลพีเอ็นเอเป็นโพรบในการวิเคราะห์ลำดับเบสของดีเอ็นเอมาแล้ว จากการใช้พีเอ็นเอที่ตัดแปรโครงสร้างให้ปลายมีหมู่ไทโอดอลก่อนนำไปตรึงโดยตรงบนแผ่นสับสเตรทที่เคลือบด้วยทองแล้วทำการตรวจวิเคราะห์ด้วยเทคนิคที่ไม่ต้องอาศัยการติดฉลากได้แก่ QCM [6] และ SPR [7] จากการทดลองพบว่าทั้ง 2 เทคนิคสามารถบอกความแตกต่างระหว่างดีเอ็นเอที่มีลำดับเบสผิดไปหนึ่ง (single mismatch) หรือหลายตำแหน่ง (multiple mismatch) ได้ โดยความเข้มข้นดีเอ็นเอต่ำสุดที่สามารถตรวจวิเคราะห์ได้ด้วยเทคนิค QCM และ SPR มีค่าเท่ากับ 5 และ 0.2 μM ตามลำดับ ถึงแม้ว่าความเข้มข้นดังกล่าวยังมีค่าสูงอยู่หากเปรียบเทียบกับงานวิจัยอื่นที่มีการใช้โพรบที่เป็นดีเอ็นเอและพีเอ็นเอของนิลเสน แต่จากงานวิจัยโดยเฉพาะอย่างยิ่งที่ทำการศึกษาดูด้วยเทคนิค SPR แสดงให้เห็นว่าเราสามารถตรวจวิเคราะห์ลำดับเบสของดีเอ็นเอได้โดยไม่จำเป็นต้องทำการทดลองที่อุณหภูมิสูงหรือการใช้สารเคมีที่ทำหน้าที่เป็น denaturant เข้ามาช่วย ในขณะที่ยังให้ประสิทธิภาพในการบอกลำดับเบสที่ผิดไปซึ่งแสดงด้วยค่า %mismatch discrimination สูงกว่า 45%

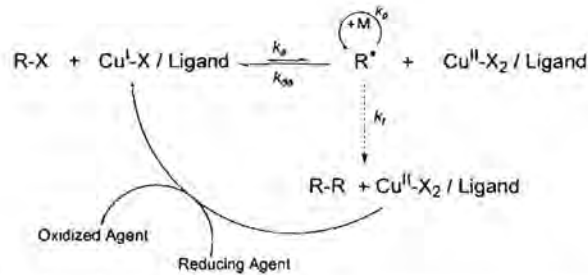
ความสามารถในการทำหน้าที่เป็นโพรบที่มีประสิทธิภาพในการวิเคราะห์ลำดับเบสของดีเอ็นเอแสดงให้เห็นได้ชัดเจนจากการใช้พีโรลิดินิลพีเอ็นเอร่วมกับตัวแลกเปลี่ยนแอนไอออน (anion exchanger) และทำการตรวจวิเคราะห์ด้วยเทคนิคมัลติทอพแมสสเปกโทรเมทรี [8] อาศัยหลักการที่ว่าพีเอ็นเอมีสภาพเป็นกลางทางประจุในขณะที่ดีเอ็นเอแสดงประจุเป็นลบเนื่องจากการมีหมู่ฟอสเฟตเป็นองค์ประกอบ ทำให้พีเอ็นเอจะถูกดูดซับบนอนุภาคของตัวแลกเปลี่ยนแอนไอออนได้ก็ต่อเมื่อมีการจับยึดกับดีเอ็นเอที่มีลำดับเบสเป็นคู่สมกันเท่านั้น ด้วยหลักการดังกล่าวทำให้เราสามารถแยกโมเลกุลลูกผสมของดีเอ็นเอ-พีเอ็นเอที่จับยึดบนตัวแลกเปลี่ยนแอนไอออนออกจากสารปนเปื้อนอื่นๆ เช่น ดีเอ็นเอที่ไม่มีลำดับเบสที่เป็นคู่สม พีเอ็นเอที่ไม่ได้มีการจับคู่กับดีเอ็นเอ ได้ง่ายหลังจากการล้างก่อนการนำไปตรวจวิเคราะห์ การใช้ตัวแลกเปลี่ยนแอนไอออนดังกล่าวช่วยลดความยุ่งยากและค่าใช้จ่ายในการวิเคราะห์ลงเป็นอย่างมาก เนื่องจากไม่จำเป็นต้องติดฉลากไปที่ดีเอ็นเอหรือทำดีเอ็นเอให้บริสุทธิ์ก่อนการวิเคราะห์ ในงานวิจัยดังกล่าวได้ทำการตรวจวิเคราะห์ single nucleotide polymorphism ในส่วนของยีนมนุษย์ที่ระดับการแสดงออกเป็นสัญญาณบ่งบอกถึงโรคทางพันธุกรรม เช่น systemic lupus erythematosus (SLE)

นอกจากนี้ยังสามารถตรวจวิเคราะห์การปนเปื้อนในอาหารสัตว์ โดยการวิเคราะห์ดีเอ็นเอจากส่วนหนึ่ง mitochondrial cytochrome *b* gene จากวัวและหมู

ปฏิกิริยาพอลิเมอไรเซชันริเริ่มจากพื้นผิว (surface-initiated polymerization)[9,10] เป็นแนวทางที่มีศักยภาพสูงสามารถนำมาใช้ในการเตรียมพอลิเมอร์ฟิล์มบางบนพื้นผิววัสดุในลักษณะที่มีปลายข้างหนึ่งของโซ่พอลิเมอร์ยึดติดบนพื้นผิวด้วยพันธะโควาเลนต์หรือที่เรียกว่า พอลิเมอร์บรัช (polymer brushes) ได้ วิธีการนี้ทำให้ได้ความหนาแน่นของการกราฟต์ (grafting density) ของโซ่พอลิเมอร์สูง และยังทำให้โซ่พอลิเมอร์มีเสถียรภาพในการยึดติดบนพื้นผิวสูงกว่าการดูดซับทางกายภาพ การนำปฏิกิริยาพอลิเมอไรเซชันที่มีกลไกแบบอมตะ (living polymerization) ทั้งที่เป็นแบบเรดิคัลและไอออนิก มาใช้ในการสังเคราะห์พอลิเมอร์บรัช นอกจากจะทำให้สามารถควบคุมความยาวของโซ่พอลิเมอร์ได้ตามต้องการและได้การกระจายน้ำหนักโมเลกุลที่แคบแล้ว ยังทำให้สามารถสังเคราะห์พอลิเมอร์บรัชที่มีโครงสร้างและรูปร่างที่มีความซับซ้อนได้ เช่น บล็อกโคพอลิเมอร์ และพอลิเมอร์ที่เป็นโซ่กิ่ง โดยสมบัติทางเคมีและกายภาพของพื้นผิววัสดุจะขึ้นกับชนิดและสมบัติของพอลิเมอร์บรัชที่เลือกใช้

ปฏิกิริยาพอลิเมอไรเซชันแบบอมตะโดยผ่านกลไกแบบเรดิคัล (“living” free radical polymerization) ที่สามารถนำมาใช้ในการเตรียมพอลิเมอร์บรัชซึ่งได้รับความนิยมเป็นอย่างมากในปัจจุบันคือ อะตอมทรานส์เฟอร์เรดิคัลพอลิเมอไรเซชัน (atom transfer radical polymerization; ATRP)[11,12] โดยระบบริเริ่มปฏิกิริยาประกอบด้วยสารประกอบเฮไลด์และโลหะทรานซิชันทำหน้าที่เป็นพาหะให้กับอะตอมของธาตุฮาโลเจนในปฏิกิริยารีดอกซ์ ซึ่งกลไกดังกล่าวทำให้ปลายโซ่พอลิเมอร์ที่เกิดขึ้นเสถียรในรูปของสารประกอบอัลคิลเฮไลด์ แต่ช่วงเวลาที่เกิดปฏิกิริยารีดอกซ์กับโลหะทรานซิชัน โลหะทรานซิชันที่นิยมใช้มากที่สุดคือ คอปเปอร์ อย่างไรก็ตามปฏิกิริยาแบบ ATRP มีการใช้โลหะทรานซิชันเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ซึ่งจำเป็นต้องกำจัดออกหลังจากการทำปฏิกิริยา จึงเป็นอุปสรรคสำคัญในการนำวิธีการดังกล่าวไปใช้ในระดับอุตสาหกรรม ด้วยเหตุนี้ นักวิจัยจึงได้มีความพยายามที่จะพัฒนาวิธีการสังเคราะห์ที่มีการใช้ปริมาณของโลหะน้อยลง ทำได้ง่ายขึ้น และเหมาะสำหรับการเตรียมพอลิเมอร์บรัชบนพื้นผิวที่มีขนาดใหญ่ วิธีการดังกล่าวเรียกว่า Activator Regenerated by Electron Transfer (ARGET)[13-14] ระบบนี้มีกลไกการเกิดปฏิกิริยาค้ำคลึงกับ ATRP ที่มีการใช้สารประกอบเฮไลด์และโลหะทรานซิชัน เพียงแต่ในระบบ ARGET ATRP มีการเติมตัวรีดิวซ์ เช่น tin(II) 2-ethylhexanoate ($\text{Sn}(\text{EH})_2$), กรดแอสคอบิก หรือกลูโคส ทำหน้าที่เปลี่ยนตัวเร่งปฏิกิริยาที่ไม่ว่องไวคือ Cu(II) ให้กลายเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาที่ว่องไวคือ Cu(I) ซึ่งจะทำให้เกิดปฏิกิริยาพอลิเมอไรเซชันอย่างต่อเนื่อง เนื่องจากสามารถนำ Cu(II) มาใช้ได้ใหม่ทำให้ไม่จำเป็นต้องใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาในปริมาณมาก (ระดับ ppm ก็เพียงพอต่อการทำให้เกิดปฏิกิริยา) นอกจากนี้ยังไม่จำเป็นต้องทำปฏิกิริยาในระบบที่ปราศจากออกซิเจน เนื่องจากตัวรีดิวซ์ที่เติมลงไปนอกจากจะทำหน้าที่เปลี่ยน Cu(II) เป็น Cu(I) แล้ว ยังสามารถเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชัน

กับออกซิเจนในอากาศ จึงเป็นการกำจัดออกซิเจนที่มีอยู่ในระบบได้ กลไกการเกิดปฏิกิริยา ARGET ATRP แสดงในรูปที่ 3



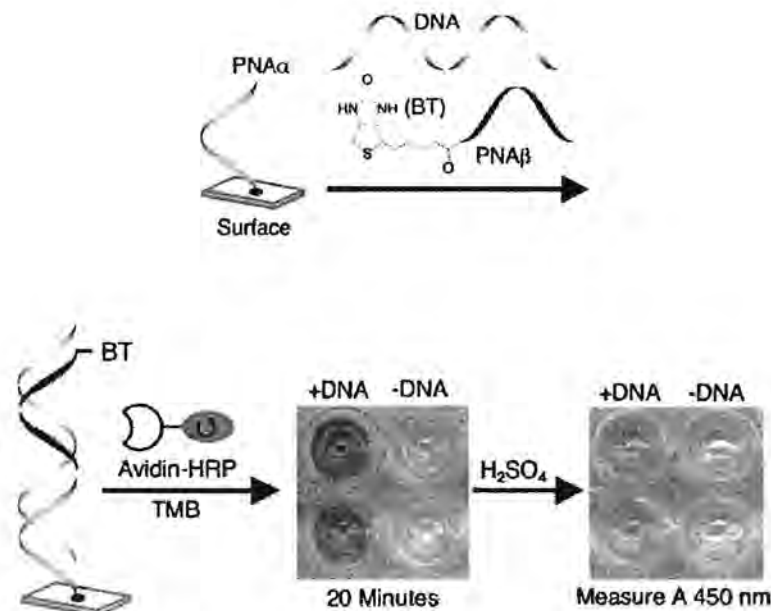
รูปที่ 30 กลไกการเกิดปฏิกิริยาแบบ ARGET ATRP [14]

พอลิเมอร์บรัชที่มีประจุบวกที่ได้มีผู้ศึกษาวิจัยกันอย่างกว้างขวางเป็นอนุพันธ์ที่ได้จากการทำปฏิกิริยาคอเทอโนเซชันของ พอลิ(2-ไดเมทิลอะมิโน)เอทิลเมทาคริเลต(poly(2-(dimethylamino)ethyl methacrylate); PDMAEMA) หรือ คอเทอโนเซชันพอลิ(2-ไดเมทิลอะมิโน)เอทิลเมทาคริเลต(quaternized poly(2-(dimethylamino)ethyl methacrylate); PQDMAEMA) ซึ่งเตรียมได้จากปฏิกิริยาพอลิเมอไรเซชันที่ริเริ่มจากพื้นผิวของมอนอเมอร์ 2-ไดเมทิลอะมิโน)เอทิลเมทาคริเลต(2-(dimethylamino)ethyl methacrylate; DMAEMA) จากนั้นจึงนำไปทำปฏิกิริยากับสารประกอบอัลคิลเฮไลด์ที่เหมาะสมเพื่อเปลี่ยนหมู่อะมิโนให้เป็นหมู่ควอเทอร์นารีแอมโมเนียม โดยงานวิจัยส่วนใหญ่มุ่งเน้นการเตรียมโดยใช้ปฏิกิริยาผ่านกลไกแบบ ATRP เพื่อนำวัสดุที่ได้ไปใช้ในการยับยั้งแบคทีเรีย[15-17] ทั้งที่มีการตรึงบนกระจก [15], พอลิเมอร์ [16], แผ่นกระดาษหรือเซลลูโลส [15,17] และเพิ่งจะมีการรายงานการใช้ปฏิกิริยาพอลิเมอไรเซชันแบบ ARGET ATRP ในการสังเคราะห์ PDMAEMA เป็นครั้งแรกโดย Matyjaszewski และคณะ[18] ในปี ค.ศ. 2008 โดยการทำปฏิกิริยาในสารละลายและริเริ่มปฏิกิริยาจากพื้นผิวของซิลิกอน โดยคณะผู้วิจัยดังกล่าวได้รายงานว่า DMAEMA สามารถทำหน้าที่เป็นตัวริเริ่มได้โดยไม่ต้องเติมตัวริเริ่มอื่น ซึ่งจะทำหน้าที่เปลี่ยน Cu(I) ให้เป็น Cu(II) และยังสามารถทำให้เกิดสมดุลในระบบที่มีการจำกัดปริมาณของออกซิเจนด้วยเทคนิคนี้สามารถนำไปใช้กับมอนอเมอร์ชนิดอื่นที่ประกอบไปด้วยหมู่ฟังก์ชันที่มีสมบัติเป็นตัวริเริ่มได้เช่น เอมีน หรือฟีนอล

ถึงแม้จะมีรายงานการเตรียม PQDMAEMA บนแผ่นกระดาษหรือเซลลูโลสมาแล้ว แต่ในงานวิจัยที่ผ่านมาไม่ได้มีการใช้ ARGET ATRP ในการเตรียมพอลิเมอร์บรัชของ PQDMAEMA และที่สำคัญยังไม่มียานวิจัยใดกล่าวถึงการนำแผ่นกระดาษที่ตรึงด้วยพอลิเมอร์บรัชที่มีประจุบวกของ PQDMAEMA ไปประยุกต์ในงานทางการแพทย์การตรวจวิเคราะห์ลำดับเบสของดีเอ็นเอในรูปแบบที่ทางคณะผู้วิจัยได้เสนอที่จะทำการศึกษาในโครงการวิจัยนี้ ด้วยเหตุนี้จึงมีประเด็นสำคัญอีกหลายส่วนที่ยังไม่มีผู้ศึกษาวิจัยมาก่อน แต่จำเป็นต้องทำการศึกษาเพื่อให้ได้ข้อมูลพื้นฐานสำคัญที่จะเป็นประโยชน์ต่อการควบคุมและพัฒนาประสิทธิภาพของการวิเคราะห์ เช่น ผลกระทบของปริมาณหมู่ควอเทอร์นารีแอมโมเนียม (degree of

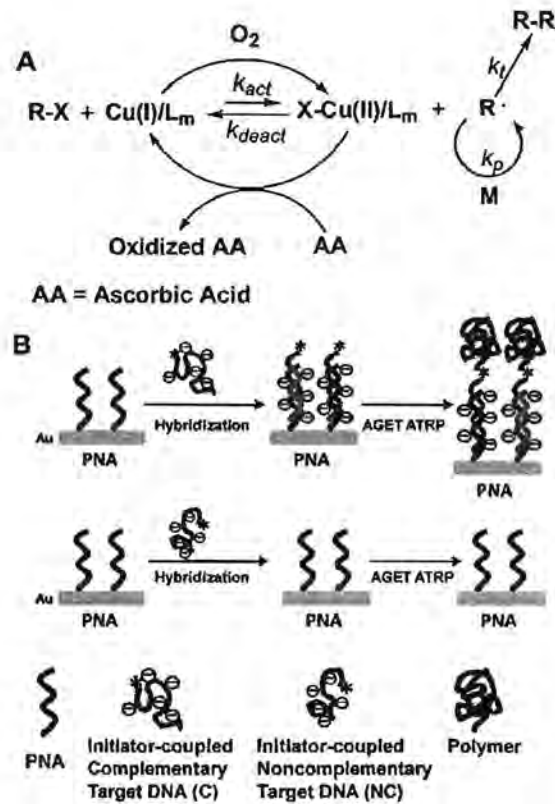
quaternization) บนโซ่พอลิเมอร์รับของ PQDMAEMA ที่มีต่อการป้องกันการเกิดแรงกระทำอย่างไม่จำเพาะเจาะจงกับ โมเลกุลอื่นที่ไม่ใช่ดีเอ็นเอเป้าหมายที่ต้องการวิเคราะห์ รวมทั้งการเกิดอันตรกิริยาระหว่างประจุบวกของหมู่ควอเทอร์นารีแอมโมเนียมและประจุลบของหมู่ฟอสเฟสบน โครงสร้างของดีเอ็นเอ

มีรายงานการวิจัยที่อาศัยการขยายสัญญาณเพื่อแสดงให้เห็นการจับยี่ระหว่างดีเอ็นเอเป้าหมายที่ต้องการตรวจวิเคราะห์กับพีเอ็นเอ โพรบที่เป็นระบบของนิลเสนซึ่งไม่ใช่พีโรลิคินิลพีเอ็นเอ ดังตัวอย่างของงานวิจัยต่อไปนี้ Appella และ Zhang [19]วิเคราะห์ anthrax protective antigen DNA ด้วย sandwich-hybridization assay โดยการใช้พีเอ็นเอสองสาย สายหนึ่งถูกตรึงบนพื้นผิวของ well plate ทำหน้าที่เป็น capture probe (PNA α) ซึ่งจะจับยี่กับดีเอ็นเอ อีกสายหนึ่งติดฉลากด้วยไบโอตินทำหน้าที่เป็น detection probe (PNA β) ซึ่งจะจับยี่กับอีกส่วนหนึ่งของดีเอ็นเอ ปลายด้านที่เป็นไบโอตินจะสามารถจับยี่กับอะวิดินเมื่อมีการเติม avidin-horseradish peroxidase conjugate (HRP-avidin) และสับสเตรทคือ tetramethylbenzidine (TMB) ซึ่งจะถูกรอกออกซิไดส์ด้วยเอนไซม์ HRP ให้สารละลายมีสีที่สังเกตเห็นได้ด้วยตาเปล่า อาศัยหลักการคล้ายคลึงกันคือการขยายสัญญาณด้วยเอนไซม์ Su และคณะ [20]ศึกษาการวิเคราะห์ลำดับเบสของอาร์เอ็นเอที่สกัดจากเซลล์มะเร็งของมนุษย์โดยใช้พีเอ็นเอโพรบเพียงสายเดียวที่ไม่ได้ติดฉลากด้วยไบโอตินทำหน้าที่เป็น capture probe จากนั้นจึงเติมดีเอ็นเอเป้าหมาย ทั้งนี้เนื่องจากดีเอ็นเอมีประจุเป็นลบจึงสามารถจับยี่กับประจุบวกของเอนไซม์ HRP ได้โดยตรง และให้สัญญาณการเปลี่ยนแปลงเมื่อมีการเติมสับสเตรท TMB



รูปที่ 31 แผนภาพแสดงหลักการในการวิเคราะห์ลำดับเบสของ anthrax protective antigen DNA โดยใช้พีเอ็นเอ โพรบและการขยายสัญญาณด้วยการใช้เอนไซม์ [19]

ปฏิกิริยาพอลิเมอไรเซชันเป็นแนวทางใหม่ที่ได้รับความสนใจในการนำมาใช้ในการขยายสัญญาณของการตรวจวิเคราะห์ลำดับเบสของดีเอ็นเอ เนื่องจากเป็นวิธีการที่สามารถตรวจวิเคราะห์ดีเอ็นเอที่ความเข้มข้นต่ำได้ ราคาไม่แพง ง่ายต่อการใช้งาน ในปี ค.ศ.2008 Su และคณะ [21] ศึกษาการขยายสัญญาณการวิเคราะห์ลำดับเบสของดีเอ็นเอด้วยเทคนิค SPR โดยใช้พีเอ็นเอโพรบ (ตรึงบนพื้นผิวทองของสับสเตรทที่ใช้ในการวิเคราะห์ด้วยเทคนิค SPR) อาศัยการเกิดปฏิกิริยาพอลิเมอไรเซชันของอะนิลีน (aniline) ซึ่งแสดงประจุเป็นบวกภายใต้สภาวะที่เป็นกรด จึงสามารถจับยึดกับหมู่ฟอสเฟตที่เป็นลบของดีเอ็นเอเป้าหมายได้ ทั้งนี้ปฏิกิริยาพอลิเมอไรเซชันริเริ่มด้วยไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ในสภาวะที่มีการเติม HRP จากการศึกษาดังกล่าวคณะผู้วิจัยแสดงให้เห็นว่าความเข้มข้นต่ำสุดของดีเอ็นเอเป้าหมายที่สามารถตรวจวิเคราะห์ได้มีค่าลดลงจาก 5 nM ก่อนการขยายสัญญาณเป็น 0.1 pM หลังจากการขยายสัญญาณหรือเทียบเท่ากับปริมาณดีเอ็นเอในระดับเฟมโตโมล ในปี ค.ศ. 2009 Qian และ He [22] ศึกษาการใช้การเกิดเป็นพอลิเมอร์บรัชของ 2-hydroxyethyl methacrylate (HEMA) ที่ริเริ่มจากปลายสายของดีเอ็นเอเป้าหมาย ซึ่งจับยึดกับพีเอ็นเอโพรบที่ตรึงอยู่บนพื้นผิวทองเคลือบบนกระจกในการขยายสัญญาณของการวิเคราะห์ลำดับเบสของดีเอ็นเอ ปฏิกิริยาพอลิเมอไรเซชันที่ใช้มีกลไกเป็นแบบ AGET ATRP หรือ Activator Generated by Electron Transfer-Atom Transfer Radical Polymerization ซึ่งแตกต่างจากกลไกแบบARGET ATRP ที่อธิบายไปแล้วข้างต้น กล่าวคือ AGET ATRP จะมีการใช้ปริมาณ Cu(II) มากกว่า แต่มีการใช้ปริมาณตัวรีดิวซ์น้อยกว่าหากเปรียบเทียบกับ ARGET ATRP จากงานวิจัยนี้พบว่าความเข้มข้นที่เหมาะสมของ Cu(II) และกรดแอสคอบิกคือ 20 และ 18 mM ตามลำดับ เมื่อใช้ tris[(2-pyridyl)methyl]amine (TPMA) เป็นลิแกนด์ในการควบคุมอัตราการเกิดปฏิกิริยาพอลิเมอไรเซชัน และพบความสัมพันธ์เป็นเส้นตรงระหว่างความหนาของฟิล์มพอลิเมอร์บรัชที่วัดด้วยเทคนิค ellipsometry กับปริมาณของดีเอ็นเอเป้าหมายที่จับยึดไว้ด้วยพีเอ็นเอโพรบ รวมทั้งสามารถบอกความแตกต่างของดีเอ็นเอที่มีลำดับเบสที่ผิดไปเพียงหนึ่งตำแหน่งได้ด้วย



รูปที่ 32 แผนภาพแสดงหลักการในการวิเคราะห์ลำดับเบสของ 2-hydroxyethyl methacrylate (HEMA) โดยใช้พีเอ็นเอโพรบและการขยายสัญญาณด้วยปฏิกิริยาพอลิเมอไรเซชันของ คิวกลไกแบบ AGET ATRP [22]

จากงานวิจัยข้างต้นจะเห็นได้ว่าถึงแม้จะมีการศึกษาการขยายสัญญาณของการวิเคราะห์ลำดับเบสของดีเอ็นเอโดยใช้พีเอ็นเอร่วมกับปฏิกิริยาพอลิเมอไรเซชันที่ริเริ่มจากพื้นผิวมาแล้ว แต่ก็เป็นพีเอ็นเอซึ่งเป็นระบบของนีสเลน มิใช่พีโรลิดีนิลพีเอ็นเอ และกลไกที่ใช้ในการทำปฏิกิริยาพอลิเมอไรเซชันก็เป็นแบบ AGET ATRP ซึ่งยังต้องมีการใช้ปริมาณของ Cu(II) ที่ค่อนข้างสูงอยู่ และยังคงจำเป็นต้องใช้เครื่องมือในห้องปฏิบัติการ เช่น ellipsometry ในการวิเคราะห์การเกิดเป็นพอลิเมอร์อาศัยการติดตามการเปลี่ยนแปลงดัชนีหักเหของแสงเมื่อเกิดเป็นพอลิเมอร์ และที่สำคัญพอลิเมอร์ที่เกิดขึ้นไม่มีหมู่ฟังก์ชันที่แสดงสี จึงสังเกตเห็นเป็นเพียงความขุ่นที่เปลี่ยนแปลงไปเท่านั้น ซึ่งต่างจากงานวิจัยที่เสนอที่จะทำในโครงการวิจัยนี้ที่สนใจศึกษาการใช้มอนอเมอร์ที่ให้พอลิเมอร์ที่สามารถให้สี สามารถสังเกตเห็นการเปลี่ยนแปลงด้วยตาเปล่าได้ชัดเจนยิ่งขึ้น การใช้กลไกการเกิดปฏิกิริยาพอลิเมอไรเซชันแบบ ARGET ATRP ก็มีข้อได้เปรียบกว่าการใช้ AGET ATRP ตรงที่สามารถลดปริมาณของ Cu(II) ได้ลงต่ำถึงระดับ ppm ซึ่งจะช่วยลดปัญหาอันอาจจะเกิดเนื่องมาจากการปรากฏสีของตัวเร่งปฏิกิริยาที่คงค้างอยู่ในพอลิเมอร์หลังจากการทำปฏิกิริยาแล้ว นอกจากนี้จะสังเกตเห็นได้ว่างานวิจัยที่ผ่านมาจะใช้การตรึงพีเอ็นเอโพร

รบลงไปก่อน จากนั้นจึงตามด้วยการจับยึดของดีเอ็นเอเป้าหมายซึ่งต้องผ่านการตัดแปร โครงสร้างทางเคมี ให้ปลายมีหมู่รีเริ่มปฏิกิริยาพอลิเมอไรเซชัน ซึ่งลักษณะดังกล่าวจะสร้างความยุ่งยากในการนำไปประยุกต์ในการวิเคราะห์สารตัวอย่างจริง ในขณะที่ในงานวิจัยนี้จะใช้รูปแบบของ “Dot Blot” ที่อาศัยเป็นการตรึงดีเอ็นเอเป้าหมายที่ต้องการวิเคราะห์ลงไปก่อน จากนั้นจึงค่อยนำไปจับยึดกับพีเอ็นไอโพรบที่ผ่านการติดหมู่รีเริ่มปฏิกิริยาพอลิเมอไรเซชันที่ปลายของโมเลกุล การตัดแปร โครงสร้างทางเคมีของพีเอ็นไอโพรบซึ่งเป็นสารสังเคราะห์นั้นสามารถทำได้สะดวกและมีประสิทธิภาพกว่าการตัดแปร โครงสร้างของดีเอ็นเอ โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากเป็นดีเอ็นเอที่ได้จากสารตัวอย่างจริงที่มีการปะปนของสารชนิดอื่นด้วย ด้วยเหตุนี้คณะผู้วิจัยจึงคาดว่า การใช้รูปแบบของ “Dot Blot” แผ่นกระดาษที่ตรึงด้วยพอลิเมอร์บรัชที่มีประจุบวกซึ่งเตรียมด้วยปฏิกิริยาพอลิเมอไรเซชันแบบอมตะที่สามารถควบคุมเคมีเชิงพื้นผิวได้ ร่วมกับการใช้พีโรลิดีนิลพีเอ็นไอโพรบที่มีประสิทธิภาพในการตรวจวิเคราะห์ลำดับเบสของดีเอ็นเอ และการขยายสัญญาณด้วยการรีเริ่มปฏิกิริยาพอลิเมอไรเซชันจากพื้นผิวผ่านกลไกแบบ ARGET ATRP ที่ทำให้เกิดพอลิเมอร์ที่มีสี จะเป็นแนวทางใหม่ที่สามารถพัฒนาไปสู่การวิเคราะห์ที่ตอบสนองการใช้งานจริงได้ ทั้งในด้านราคา ความสะดวกรวดเร็ว มีความจำเพาะเจาะจงและความแม่นยำในการวิเคราะห์ รวมทั้งการตัดแปลงให้มีรูปแบบการวิเคราะห์ที่มีประสิทธิภาพสูง (high-throughput format)

1.2. ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

สิ่งมีชีวิตในธรรมชาติดำรงชีพและขยายพันธุ์โดยอาศัยการทำงานของสารอินทรีย์ เช่น โปรตีน ดีเอ็นเอ คาร์โบไฮเดรต และไขมัน ที่สังเคราะห์ขึ้นในร่างกาย โมเลกุลสารอินทรีย์ที่สร้างขึ้นในธรรมชาติเหล่านี้มักมีโครงสร้างที่ซับซ้อนและทำหน้าที่อย่างจำเพาะเจาะจง การเลียนแบบและการประยุกต์ใช้หน้าที่ต่าง ๆ ของสารอินทรีย์ในธรรมชาติ โดยอาศัยสารสังเคราะห์ที่มีโครงสร้างซับซ้อนน้อยกว่า นับว่าเป็นศาสตร์ที่นักเคมีให้ความสนใจเป็นอย่างมาก เช่น กระบวนการควบคุมการปลดปล่อยสารจำเป็นต่างๆ ที่อวัยวะเป้าหมาย กระบวนการรับรู้ของระบบประสาทสัมผัส และ กระบวนการถ่ายทอดทางพันธุกรรม สามารถนำมาเลียนแบบและประยุกต์ใช้ในการควบคุมการปลดปล่อยตัวยาในการรักษาโรค การทำเซนเซอร์ แอเรียคัลลายกับระบบประสาทสัมผัสสำหรับตรวจวินิจฉัยโรคและสิ่งปนเปื้อนในอาหารและสิ่งแวดล้อม ตลอดจนการตรวจหาลำดับเบสของรหัสพันธุกรรมที่ก่อให้เกิดโรค ซึ่งโครงการวิจัยนี้เกี่ยวข้องกับการออกแบบและสังเคราะห์โมเลกุลของสารอินทรีย์ โดยอาศัยความรู้ความเข้าใจทางด้านแรงกระทำระหว่างโมเลกุลหรือเคมีซูปราโมเลคิวลาร์ เพื่อให้ได้วัสดุอินทรีย์นำไปศึกษาและทดสอบการทำหน้าที่ต่างๆ ตามต้องการ โดยมีโครงการวิจัยย่อย 4 โครงการ คือ 1) Controlled Release Materials 2) Materials for ISE, Optrodes and Glucose Sensors 3) Chromic and Fluorescent Materials 4) PNA Probes for Detection of DNA Sequences

1.3. วัตถุประสงค์ของโครงการ

- 1.3.1. ออกแบบและสังเคราะห์เคราะห์สารอินทรีย์ที่มีประสิทธิภาพในการควบคุมการปลดปล่อยสารออกฤทธิ์
- 1.3.2. ออกแบบและสังเคราะห์เคราะห์สารอินทรีย์ที่มีประสิทธิภาพในการเป็นตัวแสดงผลทางเคมีไฟฟ้าหรือทางแสง
- 1.3.3. ออกแบบและสังเคราะห์เคราะห์เพพไทด์นิวคลีอิกแอซิด (PNA) สำหรับเป็นตัวตรวจจับรหัสพันธุกรรม
- 1.3.4. เชื่อมโยงผลงานวิจัยภายในกลุ่มเพื่อประกอบเป็นระบบเซนเซอร์ทางชีวภาพและเคมี หรือระบบนำส่งที่นำไปสู่การตรวจวินิจฉัยภายในเซลล์สิ่งมีชีวิตและการรักษาโรค

1.4. ขอบเขตการวิจัย

ในแต่ละโครงการย่อยจะมีขอบเขตการวิจัยที่ครอบคลุมตั้งแต่การออกแบบ โครงสร้าง โมเลกุล การทดลองสังเคราะห์สาร การพิสูจน์ทราบ โครงสร้าง โมเลกุลของสาร การตรวจสอบสมบัติและประสิทธิภาพการทำงานของสาร ในระบบมาตรฐานที่ไม่ซับซ้อน และการทดลองใช้งานในระบบจริงที่มีความซับซ้อนขึ้น

1.5. กรอบแนวคิดและทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง

ทฤษฎีที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัยนี้เป็นการใช้ความรู้ทางเคมีอินทรีย์สังเคราะห์ และเคมีซูพราโมเลคูลาร์ ในการพัฒนาวัสดุอินทรีย์ที่สามารถควบคุมการปลดปล่อยสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพ และ การประดิษฐ์เซนเซอร์ทางเคมีและชีวภาพ โดยอาศัยการบูรณาการผลการวิจัยของกลุ่มคณาจารย์ภายในภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ ที่มีความสนใจและมีการใช้เครื่องมือร่วมกัน ทั้งนี้กรอบแนวคิดและทฤษฎีที่เกี่ยวข้องกับแต่ละโครงการย่อยได้ถูกผนวกเขียนรวมไว้ในหัวข้อ 7 (ผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้องและเอกสารอ้างอิง)

1.6. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ได้ระบบควบคุมการปลดปล่อยตัวยา และระบบเซนเซอร์ที่สามารถใช้งานได้จริงพร้อมพัฒนาสู่การประยุกต์ใช้เชิงพาณิชย์

เนื้อเรื่อง

2.1 วิธีดำเนินการวิจัย

โครงการย่อยที่ 1 Controlled Release Materials

1. สังเคราะห์พอลิเมอร์ชนิดต่างๆ เช่น chitosan derivatives poly(vinyl alcohol) derivatives polyesters based on cinnmoyl functionality และอื่นๆ
2. สร้างอนุภาคนาโน/ไมโครจากพอลิเมอร์
3. ตรวจสอบสมบัติของอนุภาคทั้งรูปร่าง ความเสถียร การกระจายตัวในตัวกลางต่างๆ
4. ศึกษาการกักเก็บสารที่ต้องการ เช่น กักเก็บยารักษามะเร็งลงในอนุภาคที่มีอนุภาคมีความเพาะเจาะจงกับเซลล์มะเร็ง กักเก็บ photo-labile-cosmetic actives ลงในอนุภาคที่มีสมบัติกรองแสง
5. ทดสอบระบบกักเก็บที่สร้างขึ้นในแง่ของ loading, efficiency, release behavior, stability และอื่นๆ
6. ทดสอบฤทธิ์ wound healing ของ free curcumin เทียบกับ nanoencapsulated curcumin และอื่นๆ
7. รวบรวมข้อมูล สรุปผลการทดลอง เขียนรายงานฉบับสมบูรณ์และผลงานเพื่อตีพิมพ์ในวารสารวิชาการ

โครงการย่อยที่ 2 Materials for ISE, Optrodes and Glucose Sensors

1. สังเคราะห์ไอโอโนฟอว์และฟลูออโรฟอว์จับน้ำตาล
2. พิสูจน์ทราบโครงสร้างสารที่สังเคราะห์
3. ศึกษาการจับไอออนและน้ำตาลในสารละลาย
4. เตรียมเมมเบรนสำหรับ ISE และ optrodes
5. ทดสอบประสิทธิภาพการเป็นเซนเซอร์ของ ISE และ optrodes กับสารละลายมาตรฐาน
6. ทดสอบประสิทธิภาพการเป็นเซนเซอร์สำหรับไอออนและน้ำตาลในตัวอย่างจริง
7. รวบรวมข้อมูล สรุปผลการทดลอง เขียนรายงานฉบับสมบูรณ์และผลงานเพื่อตีพิมพ์ในวารสารวิชาการ

โครงการย่อยที่ 3 Chromic and Fluorescent Materials

1. สังเคราะห์ไดอะเซทิลีนลิปิดและเดนดริติกฟีนิลอะเซทิลีนที่ละลายน้ำได้
2. พิสูจน์ทราบโครงสร้างสารที่สังเคราะห์
3. ศึกษาสมบัติการพอลิเมอไรซ์ของไดอะเซทิลีน
4. ศึกษาสมบัติการเปลี่ยนสีของไดอะเซทิลีน
5. ทดสอบสมบัติการเป็นเซนเซอร์ของเดนดริติกฟีนิลอะเซทิลีน กับ ไอออนโลหะ โปรตีน และ ดีเอ็นเอ
6. ประดิษฐ์เซนเซอร์แอเรียและทดสอบกับตัวอย่างจริง

- รวบรวมข้อมูล สรุปผลการทดลอง เขียนรายงานฉบับสมบูรณ์และผลงานเพื่อตีพิมพ์ในวารสารวิชาการ

โครงการย่อยที่ 4 PNA Probes for Detection of DNA Sequences

- สังเคราะห์พีเอ็นเอที่มีลำดับเบสตามที่ต้องการบนวิภาคของแข็ง โดยทำการตัดแปรหมู่ฟังก์ชันที่ปลายของพีเอ็นเอให้เป็นหมู่ α -bromoisobutyrate เพื่อทำหน้าที่เป็นหมู่ริเริ่มปฏิกิริยาพอลิเมอไรเซชันในขั้นการขยายสัญญาณ
- เตรียมแผ่นกระดาษที่ตรึงด้วยพอลิเมอร์รีซของ ควอเทอไนซ์พอลิ(2-ไดเมทิลอะมิโน)เอทิลเมทาคริเลตและศึกษาปัจจัยต่างๆที่มีผลต่อเคมีเชิงพื้นผิวของแผ่นกระดาษ
- สังเคราะห์มอนอเมอร์ที่เป็นอนุพันธ์ 2-hydroxyethyl methacrylate ที่ผ่านการดัดแปรโครงสร้างโดยการทำปฏิกิริยาของหมู่ไฮดรอกซิลกับสารประกอบที่ทำให้เกิดสีได้ เช่น azo dye
- ศึกษาผลของตัวแปรต่างๆที่มีต่อการเกิดปฏิกิริยาพอลิเมอไรเซชันของมอนอเมอร์ที่สังเคราะห์ได้เพื่อใช้เป็นแนวทางในการกำหนดภาวะที่เหมาะสมในการศึกษาการขยายสัญญาณของการตรวจวิเคราะห์
- ศึกษาหาภาวะที่เหมาะสมในการตรวจวิเคราะห์ลำดับเบสของดีเอ็นเอ เช่น ชนิดและความเข้มข้นของสารละลายที่ใช้ในการวิเคราะห์
- ศึกษาประสิทธิภาพในการวิเคราะห์ลำดับเบสของดีเอ็นเอ ทั้งในด้านความถูกต้องแม่นยำ และความจำเพาะเจาะจงของการวิเคราะห์
- รวบรวมข้อมูล สรุปผลการทดลอง เขียนรายงานฉบับสมบูรณ์และผลงานเพื่อตีพิมพ์ในวารสารวิชาการ

2.2 อุปกรณ์การวิจัย

- 2.1 อุปกรณ์และเครื่องมือที่มีอยู่แล้วที่ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ได้แก่
 - NMR Spectrometer
 - IR Spectrometer
 - Temperature Variable UV-Vis Spectrometer
 - ESI-MS-MS spectrometer
 - MALDI-TOF-MS spectrometer
 - High performance liquid chromatography (HPLC)
 - Gel permeation chromatograph (GPC)

– Contact angle goniometer

– Freeze Dryer

2.2 ครุภัณฑ์ที่จะต้องจัดซื้อ

– Temperature Variable Fluorometer

2.3. ระยะเวลาดำเนินโครงการ 3 ปี (พ.ศ. 2553-2555)

2.4. แผนการดำเนินงานตลอดโครงการ

กิจกรรม	นำร่อง 2553	เดือน 1-6	เดือน 7-12	เดือน 13-18	เดือน 19-24	เดือน 25-30	เดือน 31-36
โครงการนำร่อง: รวบรวมข้อมูล จัดทำเว็บไซต์ จัดประชุมร่วมกลุ่มวิจัย จัดทำรายงาน							
โครงการย่อยที่ 1 Controlled Release Materials							
1. สังเคราะห์พอลิเมอร์							
2. สร้างอนุภาคนาโน/ไมโครจากพอลิเมอร์							
3. ตรวจสอบสมบัติของอนุภาค							
4. ศึกษาการกักเก็บสารที่ต้องการ							
5. ทดสอบระบบกักเก็บที่สร้างขึ้น							
6. ทดสอบฤทธิ์ wound healing							
7. รวบรวมข้อมูล สรุปผลการทดลอง							
โครงการย่อยที่ 2 Materials for ISE, Optrodes and ...							
1. สังเคราะห์ไอโอโนฟอร์และฟลูออโรฟอร์							
2. พิสูจน์ทราบโครงสร้างสารที่สังเคราะห์							
3. ศึกษาการจับไอออนและน้ำตาล							
4. เตรียมเมมเบรนสำหรับ ISE และ optrodes							
5. ทดสอบประสิทธิภาพการเป็นเซนเซอร์							
6. ทดสอบประสิทธิภาพในตัวอย่างจริง							
7. รวบรวมข้อมูล สรุปผลการทดลอง							
โครงการย่อยที่ 3 Chromic and Fluorescent Materials							
1. สังเคราะห์ไดอะเซทิลีนลิปิดและเดนดริติก...							
2. พิสูจน์ทราบโครงสร้างสารที่สังเคราะห์							
3. ศึกษาสมบัติการพอลิเมอไรซ์ของไดอะเซทิลีน							
4. ศึกษาสมบัติการเปลี่ยนสีของไดอะเซทิลีน							
5. ทดสอบสมบัติการเป็นเซนเซอร์ของเดนดริติก...							
6. ประดิษฐ์เซนเซอร์แอเรย์							
7. รวบรวมข้อมูล สรุปผลการทดลอง							

โครงการย่อยที่ 4 PNA Probes for Detection of DNA...						
1. สังเคราะห์พีเอ็นเอที่มีลำดับเบสตามที่ต้องการ						
2. เตรียมแผ่นกระดาษที่ตรึงด้วยพอลิเมอร์บรัช						
3. สังเคราะห์หมอนอเมอร์						
4. ศึกษาผลของตัวแปรต่างๆที่มีต่อการเกิดปฏิกิริยา						
5. ศึกษาหาภาวะที่เหมาะสมในการตรวจวิเคราะห์						
6. ศึกษาประสิทธิภาพในการวิเคราะห์ลำดับเบส						
7. รวบรวมข้อมูล สรุปผลการทดลอง						

2.5. ผลผลิต(output)ที่ได้จากงานวิจัย

ผลผลิต	ผลงานที่ผ่านมา		ปีที่ได้รับผลผลิต			
	จำนวนเฉลี่ย 2547-2551	2552	นำร่อง 2553	2554	2555	2556
1. จำนวนบทความวิจัยในฐานข้อมูล Scopus หรือ ISI	14	16	26(16)	18	20	22
2. บทความที่เป็นผู้วิจัยหลัก	10	14	19(16)	16	18	20
3. Impact factor รวมต่อจำนวนบทความใน (1)	2.5	2.6	3.1(2.6)	2.7	2.8	3.0
4. ทุนวิจัยจากแหล่งทุนภายนอก (ล้านบาท/ปี)	6	7	7	8	9	10
5. ทุนจากภาคอุตสาหกรรม (ล้านบาท/ปี)	0	0	0	0	1	2
6. สิทธิบัตร ในประเทศ (pending)	1	1	1(1)	1	1	1
7. สิทธิบัตรต่างประเทศ	0	0	0	0	1	1
8. จำนวนอาจารย์ที่ทำวิจัยในกลุ่ม	9	9	9	9	10	10
9. จำนวนนิสิต/นักศึกษาระดับปริญญาโท	16	32/11	18	19	20	21
10. จำนวนนิสิต/นักศึกษาระดับปริญญาเอก	8	19/6	9	10	11	12
11. จำนวนนักวิจัยระดับหลังปริญญาเอก	1	0	0	2	3	4
12. เว็บไซต์เผยแพร่งานวิจัยของกลุ่ม	-	-	1	1	1	1

หมายเหตุ

- ผลผลิตข้อ 1 และ 2 ในช่อง “จำนวนเฉลี่ย 2547-2551” ให้นำผลผลิตในช่วงปีดังกล่าวทั้งหมดมารวมกันแล้วหารด้วย 5 (ข้อมูลนี้ใช้ในการเทียบผลงานที่ผ่านมาและอัตราการเพิ่มขึ้นของผลงานในปีที่ดำเนินการโครงการ)
- ข้อ 3 ให้นำค่า Impact Factor ของแต่ละบทความมารวมกันแล้วหารด้วยจำนวนบทความทั้งหมด

3. เนื่องจาก สกอ. คาดหวังว่างบประมาณที่จัดสรรให้ ต้องได้ผลผลิตเพิ่มจากเดิม (โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ผลงานวิจัยตีพิมพ์) ดังนั้นผลผลิตที่คาดว่าจะได้รับในช่วงปี 54-55 ในแต่ละปีนั้นควรมีแนวโน้มที่เพิ่มขึ้นทุกปี เช่น เพิ่มขึ้น 10% ในแต่ละปี

อภิปรายและวิจารณ์ผลการทดลอง

3.1. บทความและสิทธิบัตรที่ได้จากงานวิจัย

ในปี 2553 ทางโครงการมีผลงานเป็นที่ประจักษ์รวมทั้งสิ้น 20 เรื่อง ประกอบด้วย บทความในวารสารที่เป็นที่ยอมรับในระดับนานาชาติจำนวน 19 เรื่องและสิทธิบัตรภายในประเทศจำนวน 1 เรื่อง ดังนี้

1. Taechalertpaisam, J.; Sriwarom, P.; Boonlua, C.; Yotapan, N.; Vilaivan, C.; **Vilaivan, T.** "DNA-, RNA- and self-pairing properties of a pyrrolidinyl peptide nucleic acid with a (2'R,4'S)-prolyl-(1S,2S)-2-aminocyclopentanecarboxylic acid backbone" *Tetrahedron Letters*, **2010**, *51*(44), 5822-5826. (IF = 2.660)

2. **Vilaivan, T.**; Bhanthumnavin, W. "Organocatalyzed Asymmetric α -Oxidation, α -Aminooxylation and α -Amination of Carbonyl Compounds" *Molecules*, **2010**, *15*(2), 917-958. (IF = 1.988)

3. Ananthanawat, C.; Vilaivan, T.; **Hoven, V. P.**; Su, X. "Comparison of DNA, aminoethylglycyl PNA and pyrrolidinyl PNA as probes for detection of DNA hybridization using surface plasmon resonance technique" *Biosensors and Bioelectronics*. **2010**, *25*, 1064-1069. (IF = 5.361)

4. Kumchoo, T.; Promarak, V.; Sudyoadsuk, T.; Sukwattanasinitt, M.; **Rashatasakhon, P.** "Dipyrenylcarbazole Derivatives for Blue Organic Light-Emitting Diodes" *Chem. Asian J.* **2010**, *5*(10), 2162-2167. (IF = 4.188)

5. Niamnont, N.; Mungkarndee, R.; Techakriengkrai, I.; Rashatasakhon, P. and **Sukwattanasinitt, M.** "Protein discrimination by fluorescent sensor array constituted of variously charged dendritic phenylene-ethynylene fluorophores" *Biosensors and Bioelectronics*, **2010**, *26*(2), 863-867. (IF = 5.361)

6. Phollookin, C.; Wacharasindhu, S.; Ajavakom, A.; Tumcharem, G.; Ampornpun, S.; Eaidkong, T.; **Sukwattanasinitt, M.** "Tuning Down of Color Transition Temperature of Thermochromically Reversible Bisdiynamide Polydiacetylenes" *Macromolecules*, **2010**, *43*(18), 7540-7548. (IF = 4.837)

7. Cheng, Q.; Davis, B.; Hare, C.; Niamnont, N.; **Sukwattanasinitt, M.** "Nanofibers doped with dendritic fluorophores for protein detection" *ACS Applied Materials & Interfaces* **2010**, *2*, 1798-1803. (IF = 2.925)

8. Wacharasindhu, S.; Montha, S.; Boonyiseng, J.; Potisatityuenyong, A.; Phollookin, C.; Tumcharem, G.; **Sukwattanasinitt, M.** "Tuning of thermochromic properties of Polydiacetylene Toward Universal Temperature Sensing Materials Through Amido Hydrogen Bonding" *Macromolecules* **2010**, *43*, 716-724. (IF = 4.837)

9. Rashatasakhon, P.; Jaiyu, A.; Rojanathanes, R.; Muangsin, N.; Chaichit, N.; **Sukwattanasinitt, M.**; "X-ray guided ¹H NMR analysis of pinched cone calix[4]arenes" *Journal of Molecular Structure*, **2010**, *963*, 22-26. (IF= 1.599)
10. Buchatip, S.; Ananthanawat, C.; Sithigorngul, P.; Sangvanich, P.; Rengpipat, P.; **Hoven, V. P.** "Detection of the Shrimp Pathogenic Bacteria, *Vibrio harveyi*, by a Quartz Crystal Microbalance-specific Antibody Based Sensor" *Sens. Actuators B: Chem.* **2010**, *145(1)*, 259-264. (IF = 3.368)
11. Jivaramonaikul, W.; Rashatasakhon, P.; **Wanichwecharungruang, S. P.** "UVA absorption and photostability of coumarins" *Photochem. Photobiol. Sci.*, **2010**, *9*, 1120-1125. (IF = 2.679)
12. Punthasee, P.; Vanitcha, A.; **Wacharasindhu, S.** "Mukaiyama's reagent promoted C–N bond formation: a new method to synthesize 3-alkylquinazolin-4-ones" *Tetrahedron Letters*, **2010**, *51(13)*, 1713-1716. (IF= 2.660)
13. Wangthong, S.; Palaga, T.; Rengpipat, S.; **Wanichwecharungruang, S. P.**; Chanchaisak, P.; Heinrich, M. "Biological activities and safety of Thanaka (*Hesperethusa crenulata*) stem bark" *Journal of Ethnopharmacology*, **2010**, *132(2)*, 466-472. (IF = 2.466)
14. Jitjumnong, P.; **Wanichwecharungruang, S. P.**; Arayachukeat, S. "Self-assembly of negatively charged poly(vinyl alcohol) derivatives" *Macromolecular Research*, **2010**, *18(8)*, 730-736. (IF = 1.639)
15. Changhin, P.; **Wanichwecharungruang, S. P.**; Luadthong, C.; Sritana-Anant, Y. "Aggregation phenomena of amphiphilic UVB absorptive oligoesters containing p-alkoxycinnamate and poly(ethylene oxide) blocks" *Journal of Applied Polymer Science*, **2010**, *115(3)*, 1724-1731. (IF = 1.240)
16. Sansukchareampon, A.; **Wanichwecharungruang, S. P.**; Leepipatpaiboon, N.; Kerdcharoen, T.; Arayachukeat, S. " High loading fragrance encapsulation based on a polymer-blend: Preparation and release behavior" *International Journal of Pharmaceutics*, **2010**, *391*, 267-273. (IF = 3.607)
17. Deemak, P.; **Wanichwecharungruang, S. P.**; Nonthabenjawan, R.; Jorngjangjun, C. "Controlling the morphology of self-assemble chitosan through derivatization" *Journal of Polymer Research*, **2010**, *18*, 419-424. (IF = 1.186)
18. Sirikulajorn, A.; Tuntulani, T.; Ruangpornvisuti, V.; **Tomapatnaget, B.**; Davis, A. P. "A steroid-based receptor for unprotected amino acids: the enantioselective recognition of l-tryptophan" *Tetrahedron*, **2010**, *66(37)*, 7423-7428. (IF = 3.011)

19. Chaicham, A; Kulchat, S.; Tumcharern, G.; Tuntulani, T. **Tomapatanaget, B.** "Synthesis, photophysical properties, and cyanide detection in aqueous solution of BF₂-curcumin dye" *Tetrahedron*, 2010, 66(32), 6217-6223. (IF= 3.011)

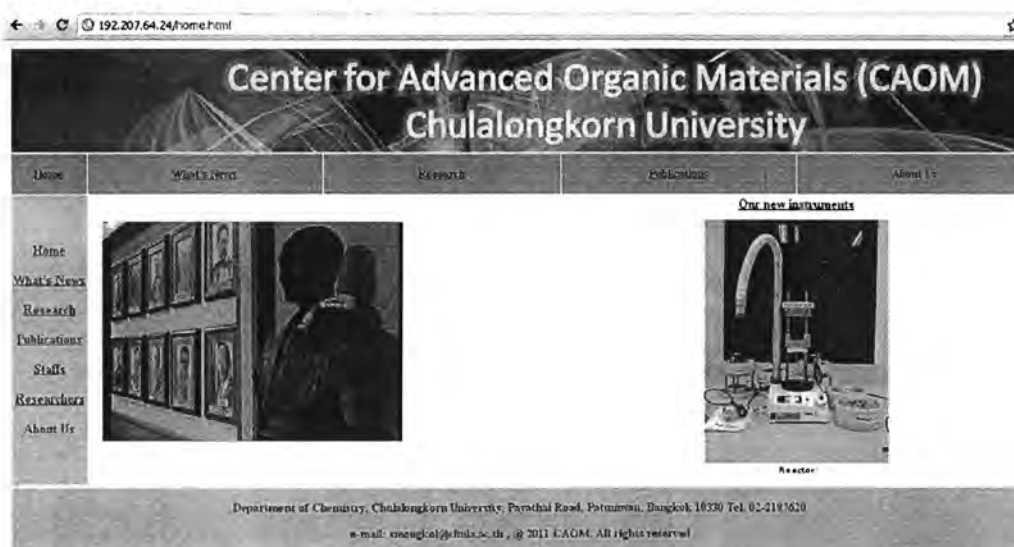
20.นางศุภศร วนิชเวหารุ่งเรือง และนายฐาปกรณ์ ศรีอุคม สิริธิบัตรไทยเรื่อง โคลโตซานหอม เลขที่ คำขอ 1001001511 (ยื่นจดเมื่อ 29 กันยายน 2553) เจ้าของคำขอ: จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

3.2. เว็บไซต์เผยแพร่ผลงานวิจัย

ทางกลุ่มวิจัยได้จัดทำได้เว็บไซต์ในการเสนองานเกี่ยวกับกลุ่มวิจัย โดยได้ชื่อเว็บไซต์ คือ "Center of Advance Organic Materials (CAOM) Chulalongkorn University" url:

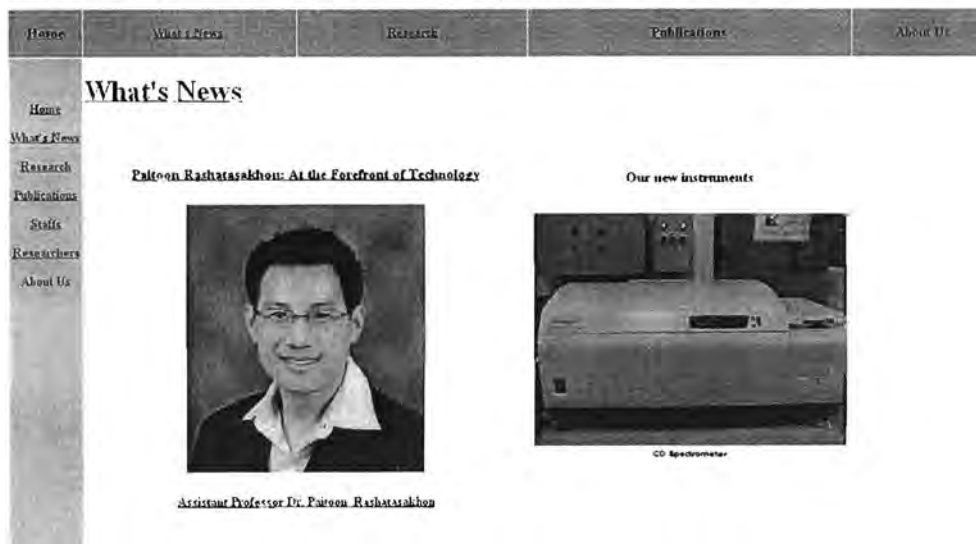
<http://192.207.64.24/home.html>

โดยมีรูปแบบหน้า Home ดังนี้



รายละเอียดของหน้า Home จะประกอบไปด้วยหัวข้อหลักที่ทางกลุ่มวิจัยต้องการนำเสนอ คือ

1. What's News หมายถึง งานใหม่ หรือ สิ่งใหม่ที่กลุ่มวิจัยได้ทำขึ้นหรือได้รับมา

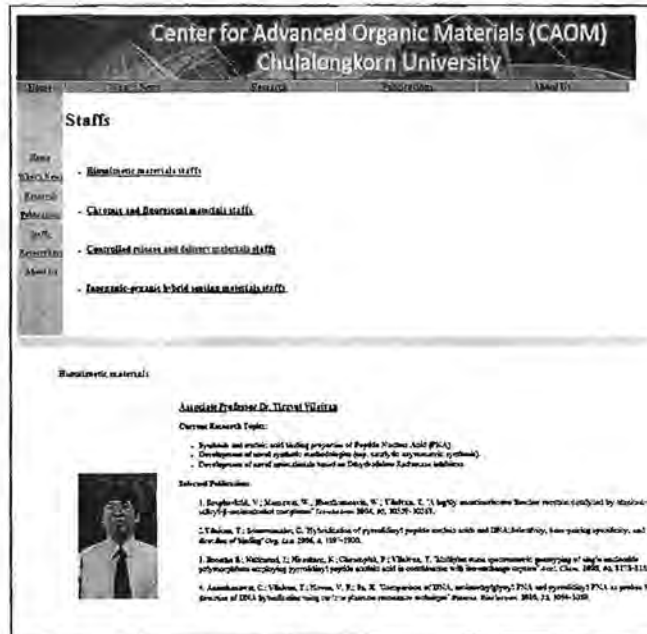


2. Research ยังอยู่ในระหว่างการปรับปรุง

3. Publications หมายถึง ผลงานวิจัยซึ่งได้รับการตีพิมพ์กับวารสารนานาชาติ ประกอบไปด้วย ปี 2010 และ ปี 2011



4. Staffs หมายถึง รายชื่อนักวิจัยในกลุ่มซึ่งตอนนี้มีทั้งหมด 9 ท่าน โดยแบ่งเป็นกลุ่มวิจัย 4 กลุ่มหลักซึ่งแสดงข้อมูลประวัติของนักวิจัยที่ทำงานเกี่ยวกับกลุ่มวิจัยนั้นๆเมื่อเลือกคลิกเข้าไปตามกลุ่มวิจัยหลัก



5. Researchers หมายถึง รายชื่อนิติที่ทำการวิจัยทั้งระดับปริญญาโท และ ปริญญาเอก โดยแบ่งตามกลุ่มวิจัย ทั้ง 4 กลุ่มวิจัย

Center for Advanced Organic Materials (CAOM)
Chulalongkorn University

Home | What's New | Contact | Publications | About Us

Researchers

- **Electrochromic materials Researcher**
- **Chromic and Photochromic materials Researcher**
- **Controlled release and delivery materials Researcher**
- **Inorganic-organic hybrid sensor materials Researcher**

Biomimetic materials

1. **Ms.Chaborn Soontia (Ph.D, 2007-present), "Development of fluorescent porphyrin-peptide micelles as a probe for discrimination of DNA sequences"**
2. **Ms.Narunya Yougan (Ph.D, 2010-present), "A fluorescent porphyrin-peptide micelle as a probe"**
3. **Ms.Niruthai Maneevorn (Ph.D, 2012-present), "Synthesis of fluorescent porphyrin-peptide micelles for detection of metal ions"**

สำหรับบางหัวข้อที่ยังไม่สมบูรณ์ทางผู้ดูแลระบบพยายามปรับปรุงและอัปเดตข้อมูลให้ทันสมัยอยู่

เสมอ

สรุปผลการทดลอง

สำหรับโครงการนำร่องปีงบประมาณ 2553 งานวิจัยเป็นไปตามแผนคือการจัดทำเว็บไซต์ของกลุ่มวิจัย ซึ่งมีข้อมูลปรับปรุงให้ทันสมัยอยู่ตลอดเวลา และงานวิจัยที่ไม่เป็นไปตามแผนคือผลงานตีพิมพ์ซึ่งน้อยกว่าที่คาดการณ์ไว้เพียงเล็กน้อยเท่านั้น ซึ่งเป็นผลมาจากความล่าช้าในการตีพิมพ์

บรรณานุกรม

โครงการย่อยที่ 1

เอกสารอ้างอิง

1. Manan F, Baines A, Stone J, Ryley J. The kinetics of the loss of all-trans retinol at low and intermediate water activity in air in the dark. *Food Chem.* **52**, 267-273 (1995).
2. Allwood MC, Martin HJ. The photodegradation of vitamins A and E in parenteral nutrition mixtures during infusion. *Clin. Nutr.* **19(5)**, 339-342 (2000).
3. Kwon SS, Nam YS, Lee JS, Ku BS, Han SH, Lee JY, Chang IS. Preparation and characterization of coenzymeQ10-loaded PMMA nanoparticles by a new emulsification process based on microfluidization. *Coll. Surf.* **210**, 95-104 (2002).
4. Scalzo M, Santucci E, Cerreto E, Carafa M. Model lipophilic formulations of retinyl palmitate : influence of conservative agents on light-induced degradation. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **34**, 921-931 (2004).
5. Wang Y-J, Pan M-H, Cheng A-L, Lin L-I, Ho Y-S, Hsieh C-Y and Lin J-K. Stability of curcumin in buffer solutions and characterization of its degradation products. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **15**, 1867-1876 (1997).
6. Pfeiffer E, Hohle S, Solyom AM and Metzler M. Studies on the stability of turmeric constituents. *J Food. Eng.* **56**, 257-259 (2003).
7. Tonnesen HH, Masson M and Loftsson T. Studies of curcumin and curcuminoids, XXVII. Cyclodextrin complexation: solubility, chemical and photochemical stability. *Int. J. Pharm.* **244**, 127-135 (2002).
8. Ammon HP, Wahl MA. Pharmacology of Curcuma longa. *Planta Med.* **57**, 1-7 (1991) Review.
9. Stepnowski P, Olafsson G, Helgason H, Jastorff B. Recovery of astaxanthin from seafood wastewater utilizing fish scales waste. *Chemosphere.* **54**, 413-7 (2004).
10. Rodríguez-Bernaldo de Quirós A. and Costa HS. Analysis of carotenoids in vegetable and plasma samples: A review *J. Food Comp. Anal.* **19**, 97-111(2006).
11. Lee K.H. et.al. United States Patent: US 6,790,979 B2 (2004).
12. Reksohadiprodjo MS. et.al. United States Patent: US 6,777,447 B2 (2004).

13. Kunwar A, Barik A, Pandey R and Priyadarsini KI. Transport of liposomal and albumin loaded curcumin to living cells: An absorption and fluorescence spectroscopic study. *Biochim. Biophys. Acta* **1760**, 1513-1520 (2006).
14. Kobayashi M, Kakizono T, Nishio N, et al. Antioxidant role of astaxanthin in the green alga *Haematococcus pluvialis*. *Appl. Micro. Biotech.* **48**, 351-356 (1997).
15. Okai Y and Higashi-Okai K. Possible immunomodulating activities of carotenoids in *in vitro* cell culture experiments. *Int. J. Immunopharmac.* **18**, 753-758 (1996).
16. Okai Y, Higashi-Okai K, Yano Y, et al. Suppressing effects of chlorophyllin on mutagen-induced *umu C* gene expression in *Salmonella typhimurium* (TA 1535/pSK 1002) and tumor promoter-dependent ornithine decarboxylase induction in BALB/c 3T3 fibroblast cells. *Mutat. Res.-Gen. Toxicol.* **370**, 11-17 (1996).
17. Bennett S W, Brain J, Encapsulated fragrance chemicals. U.S. Patent number 7,125,835 (2006)
18. Brain J, Bennett S W, Zhen Y, Pluyter J G L, Popplewell L M and Lee K D Encapsulated Fragrance Chemicals. U.S. Patent application number 2007/0004610 A1 (2007)
19. Schudel M, Quellet C, Taschi M and Bouwmeesters J, Fragrance compositions. U.S. Patent number 7,166,567 (2007)

โครงการย่อยที่ 2

เอกสารอ้างอิง

1. Lhoták, P; Shinkai, S. *J. Syn. Org. Chem. Jpn.* **1995**, *53*, 963-974.
2. Böhmer, V. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 713-745.
3. Pochini, A.; Ungaro, R. "Calixarenes and Related Hosts" in Vögtle F ed. *Comprehensive Supramolecular Chemistry* **1996**, Vol 2 pp. 103-142 Pergamon Press, New York.
4. Bakker, E.; Bühlmann, P.; Pretsch, E. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 3083.
5. Bakker, E.; Simon, W. *Anal. Chem.* **1992**, *64*, 1805.
6. Lerchi, M.; Bakker, E.; Rusterholz, B.; Simon, W. *Anal. Chem.* **1992**, *64*, 1534.
7. Malon, A.; Vigassy, T.; Bakker, E.; Pretsch, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8154
8. Ngeontae, W.; Xu, C.; Ye, N.; Wygladacz, K.; Aeungmaitrepirom, W.; Tuntulani, T.; Bakker, E. *Anal. Chim. Acta* **2007**, *599*, 124-133.

9. Ngeontae, W.; Janrungratsakul, W.; Morakot, N.; Aeungmaitrepirom, W.; Tuntulani, T. *Sens. Actuators B* **2008**, *134*, 377-385.
10. Ngeontae, W.; Janrungratsakul, W.; Maneewattanapinyo, P.; Egkasit, S.; Aeungmaitrepirom, W.; Tuntulani, T. *Sens. Actuators B*. **2009**, *137*, 320-326.
11. Szacilowski, K. *Biosystems*. **2007**, *90*, 738.
12. de Silva, A. P.; James, M. R.; McKinney, B. O. F.; Pears, D. A.; Weir, S. M. *Nature Mater*. **2006**, *5*, 787.
13. Magri, D. C.; Coen, G. D.; Boyd, R. L.; de Silva, A. P. *Anal. Chim. Acta*. **2006**, *568*, 156.
14. Yang, X.; Zhang, C.; Qi, S.; Chen, K.; Tian, J.; Zhang, G. *Optik*. **2005**, *116*, 251.
15. Zong, G.; Lu, G. *Tetrahedron Lett*. **2008**, *49*, 5676.
16. Garcia-Espana, E.; Diaz, P.; Llinares, J. M.; Bianchi, A. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 2952.
17. Schmuck, C. *Chem. Rev.* **2006**, *250*, 3053.
18. Kim, H. J.; Kim, S. K.; Lee, J. Y.; Kim, J. S. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6611.
19. Gao, X.; Zhang, Y.; Wang B. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 4615.
20. Jiang, S.; Escobedo, J. O.; Kim, K.K.; Alpturk, O.; Samoei, G.K.; Fakayode, S.O.; Warner, I. M.; Rusin, O.; Stongin, R.M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 12221.
21. Ward, C.J.; Patel, P.; James, T.D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 462.

โครงการย่อยที่ 3

เอกสารอ้างอิง

1. Chance, R.R.; Baughman, R.H. "Thermochromism in a polydiacetylene crystal" *J. Chem. Phys.* **1977**, *67*, 3616-3618.
2. Milburn, G.H.W.; Werninck, A.; Barrow, M.J.; Lough, A. "Structural and thermal studies of some polydiacetylenes" *Polymers* **1986**, *27*, 202-210 .
3. Chu, B.; Xu, R. "Chromatic Transition of polydiacetylene in solution" *Acc.Chem.Res.* **1991**, *24*, 384-389.
4. Okada, S.; Peng, S.; Spevak, W.; Charych, D. "Color and chromism of polydiacetylene vesicles" *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 229-339.
5. Jelinek, R.; Kolusheva, S. "Polymerized lipid vesicles as colorimetric biosensors for biotechnological applications" *Biotechnology Advances*, **2001**, 109-118.

6. Carpick, R.W.; Sasaki, D.Y.; Marcus, M.S.; Eriksson, M.A.; Burns, A.R. "Polydiacetylene films: a review of recent investigations into chromogenic transitions and nanomechanical properties" *J. Phys. Condens. Matter* **2004**, *16*, 679-697.
7. Tachibana, H.; Yamanaka, Y.; Sakai, H.; Abe, M.; Matsumoto, M. "Effect of Position of Butadiyne Moiety in Amphiphilic Diacetylenes on the Polymerization in the Langmuir-Blodgett Films" *Macromolecules*, **1999**, *32*, 8306-8309.
8. Tachibana, H.; Kumai, R.; Hosaka, N.; Tokura, Y. "Crystal Structures, Polymerization, and Thermo-chromic Phase Changes in Urethane-Substituted Diacetylenes Crystals with Varying Alkyl Chain Lengths" *Chem. Mater.*, **2001**, *13*, 155-158.
9. Ahn, D.J.; Chae, E.H.; Lee, G.S. "Colorimetric Reversibility of Polydiacetylene Supramolecules Having Enhanced Hydrogen-Bonding under Thermal and pH Stimuli" *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 8976-8977.
10. Kim, J. M.; Lee, J.S.; Choi, H.; Sohn, D.; Ahn, D.J. "Rational Design and in-Situ FTIR Analyses of Colorimetrically Reversible Polydiacetylene Supramolecules" *Macromolecules*, **2005**, *38*, 9366-9376.
11. Kim, J.-M.; Lee, Y. B.; Chae, S. K.; Ahn, D. J. Patterned color and fluorescent images with polydiacetylene supramolecules embedded in poly(vinyl alcohol) films. *Adv. Funct. Mater.* **2006**, *16*, 2103-2109.
12. Dei, S.; Matsumoto, A. "Thermo-chromism of Polydiacetylenes in the Solid State and in Solution by the Self-Organization of Polymer Chains Containing No Polar Group" *Macromolecules* **2008**, *41*, 2467-2473.
13. Y. Gu, W. Cao, L. Zhu, D. Chen, M. Jiang, "Polymer Mortar Assisted Self-Assembly of Nanocrystalline Polydiacetylene Bricks Showing Reversible Thermo-chromism", *Macromolecules*, **2008**, *41*, 2299-2303.
14. U.S. Pat. No. 5,085,801
15. U.S. Pat. No. 7,371,511
16. U.S. Pat. No. 6,607,744
17. U.S. Patent Nos. 3,999,946 (1976), 4,339,951 (1982), 4,373,032 (1983), 4,389,217 (1983), 4,737,463 (1988)
18. U.S. Patent No. 4,228,126 (1980)
19. U.S. Patent No. 4,238,352 (1980)

20. U.S. Patent No. 4,735,745 (1988)
21. U.S. Patent No. 5,085,801 (1992)
22. U.S. Patent Nos. 5,685,641 (1997), 5,918,981 (1999)
23. U.S. Patent No. 6,046,455 (2000)
24. U.S. Patent Nos. 6,787,108 (2004)
25. U.S. Patent Nos. 6,866,863 (2005)
26. U.S. Patent No. 7,361,696 (2008)
27. U.S. Patent No. 7,405,412 (2008)
28. U.S. Patent Application Publication No. US2006/0145091
29. **Sukwattanasinitt, M.**; Wang, X.; Li, L.; Jiang, X.; Kumar, J.; Tripathy, S.K.; Sandman, D.J. "Functionalizable Self-Assembling Polydiacetylenes and Their Optical Properties" *Chem. Mater.* **1998**, *10*, 27.
30. Sandman, D. J.; **Sukwattanasinitt, M.**; Wang, X.; Lee, D.-C.; Kim, M.; Li, L.; Kumar, J.; Tripathy, S. K. "Submicron Photomanipulation of Self-Assembled Polydiacetylenes" *Synthetic Metals* **1999**, *102*, 1546.
31. **Sukwattanasinitt, M.**; Lee, D.-C.; Kim, M.; Wang, X.; Li, L.; Yang, K.; Kumar, J.; Tripathy, S. K.; Sandman, D. J. "New Processable Functionalizable Polydiacetylenes" *Macromolecules* **1999**, *32*, 7361.
32. Potisatityuenyong, Anupat; Tumcharern, G.; Dubas, S. T.; **Sukwattanasinitt, M.** "Layer-by-layer assembly of intact polydiacetylene vesicles with retained chromic properties" *J. Colloid and Interf. Sci.*, **2006**, *304*, 45-51.
33. Sae-Lim, C.; **Sukwattanasinitt, M.**; Foxman, B. M; Sandman, D. J. "Synthesis and crystallographic study of 1,6-bis-(*N*-phenothiazinyl)-2,4-hexadiyne" *J. Macromol. Sci., Part A: Pure and Applied Chemistry* **2006**, *43*, 1929-1936.
34. Lim, C.; Sandman, D.J.; **Sukwattasinitt, M.** "Topological Polymerization of tert-Butylcalix[4]arenes Containing Diynes" *Macromolecules* **2008**, *41*, 675-681.
35. Potisatityuenyong, A.; Rojanathanes, R.; Tumcharern, G.; **Sukwattanasinitt, M.** "Electronic Absorption Spectroscopy Probed Side-Chain Movement in Chromic Transitions of Polydiacetylene Vesicles" *Langmuir* **2008**, *24*, 446-4463.

36. Champaiboon, T.; Tumcharern, G.; Potisatityuenyong, A.; Wacharasindhu, S.; Sukwattanasinitt, M. "A polydiacetylene multilayer film for naked eye detection of aromatic compounds" *Sens. Actuator B-Chem.* **2009**, *139*, 532-537.
37. Martinez-Mañez, R.; Sancenón, F. "Fluorogenic and chromogenic chemosensors and reagents for anions" *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 4419-4478.
38. Glasbeek, M.; Zhang, H. "Femtosecond studies of solvation and intramolecular configurational dynamics of fluorophores in liquid solution", *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1929-1954.
39. Kim, J.S.; Quang, D.T. "Calixarene-derived fluorescent probes" *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3780-3799.
40. Silva, A.P.; Gunaratne, H.Q., N.; Gunnlaugsson, T.; Huxley, A.J.; McCoy, C.P.; Rademacher, J.T.; Rice, T.E., "Signaling recognition events with fluorescent sensors and switches" *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1515-1566.
41. Skoog, D.A., "Molecular fluorescence, phosphorescence, and chemiluminescence spectroscopy" in *Principles of instrumental analysis, Third Edition*; Saunders College Publishing: Holt, Rinehart and Winston, USA, **1985**; pp. 225-244.
42. Lakowicz, J.R. "Introduction to fluorescence" in *Principles of fluorescence spectroscopy, Third edition*; Springer Science+Business Media, LLC: 233 Spring Street, New York, USA, **2006**; pp. 1-25.
43. Fleming, K. "Introduction to fluorescence theory and methods" in *Handout number 8: Techniques in biophysics 250.690*, **2005**; pp. 1-11.
44. Fan, L.J.; Zhanga, Y.; Murphya, C.B.; Angell, S. E.; Parkera, M.F.L.; Flynna, B.R.; Jones, W.E. "Fluorescent conjugated polymer molecular wire chemosensors for transition metal ion recognition and signaling" *Coordination Chemistry Reviews* **2009**, *253*, 410-422.
45. Chen, L.; McBranch, D. W.; Wang, H-L.; Helgeson, R.; Wudl, F.; Whitten, D.G. "Highly sensitive biological and chemical sensors based on reversible fluorescence quenching in a conjugated polymer" *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1999**, *96*, 12287-12292.
46. Dwight, S.J.; Gaylord, B.S.; Hong, J.W.; Bazan, G.C. "Perturbation of fluorescence by nonspecific interactions between anionic poly(phenylenevinylene)s and proteins: implications for biosensors" *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 16850-16859.
47. Fan, C.; Plaxco, K.W.; Heeger, A.J. "High-efficiency fluorescence quenching of conjugated polymers by proteins", *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5642-5643.

48. Wang, D.; Gong, X.; Heeger, P.S.; Rininsland, F.; Bazan, G.C.; Heeger, A.J., "Biosensors from conjugated polyelectrolyte complexes", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2002**, *99*, 49-53.
49. Gaylord, B.S.; Heeger, A.J.; Bazan, G.C. "DNA detection using water-soluble conjugated polymers and peptide nucleic acid probes" *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2002**, *99*, 10954-10957.
50. Lui, B.; Gaylord, B.S.; Wang, S.; Bazan, G.C. "Effect of chromophore-charge distance on the energy transfer properties of water-soluble conjugated oligomers" *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 6705-6714.
51. Lui, B.; Bazan, G.C. "Homogeneous fluorescence-based DNA detection with water-soluble conjugated polymers" *Chem. Mater.*, **2004**, *16*, 4467-4476.
52. Kim, I.-B.; Dunkhorst, A.; Gilbert, J.; Bunz, U.H.F. "Sensing of Lead Ions by a Carboxylate-Substituted PPE: Multivalency Effects" *Macromolecules*, **2005**, *38*, 4560-4562.
53. Kim, I.-B.; Bunz, U. H. F. "Modulating the Sensory Response of a Conjugated Polymer by Proteins: An Agglutination Assay for Mercury Ions in Water" *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 2818-2819.
54. Jiang, H.; Zhao, X.; Schanze, K. S. "Amplified Fluorescence Quenching of a Conjugated Polyelectrolyte Mediated by Ca^{2+} " *Langmuir*, **2006**, *22*, 5541-5543
55. Satrijo, A.; Swager, T. M. "Anthryl-Doped Conjugated Polyelectrolytes as Aggregation-Based Sensors for Nonquenching Multicationic Analytes" *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 16020-16028.
56. Tolosa, J.; Zuccherro, A. J.; Bunz, U.H.F. "Water-Soluble Cruciforms: Response to Protons and Selected Metal Ions" *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 6498-6506.
57. Newkome, G.R.; Moorefield, C.N.; Vögtle, F. "Convergent methodologies", in *Dendrimers and dendrons concept, synthesis, application*; WILEY-VCH Verlag GmbH: D-69469 Weinheim, Germany, **2001**; pp. 191-310.
58. Nantallasakul, A.; Dasari, R.R.; Ahn, T.S.; Al-Kaysi, R.; Bardeen, C.J.; Thayumanavan, S. "Dendrimer analogues of linear molecules to evaluate energy and charge-transfer properties", *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2981-2984.
59. Wang, F.; Wilson, M.S.; Rauh, R.D.; Schottland, P.; Reynolds, J.R. "Electroactive and conducting star-branched poly(3-hexylthiophene)s with a conjugated core" *Macromolecules*, **1999**, *32*, 4272-4278.
60. Pesak, D.J.; Moore, J.S. "Synthesis and characterization of water-soluble dendritic macromolecules with a stiff, hydrocarbon interior" *Macromolecules*, **1997**, *30*, 6467-6468.

61. Devadoss, C.; Bharathi, P.; Moore, J.S. "Photoinduced electron transfer in dendritic macromolecules. 1. Intermolecular electron transfer" *Macromolecules*, **1998**, *31*, 8091-8099.
62. Niamnont, N.; Siripornnoppakhun, W.; Rashatasakhon, P.; **Sukwattanasinitt, M.** "A Polyanionic Dendritic Fluorophore for Selective Detection of Hg²⁺ in Triton X-100 Aqueous Media" *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2768-2771.

โครงการย่อยที่ 4

เอกสารอ้างอิง

1. Nielsen, P.E.; Egholm, M.; Berg, R.H.; Buchardt, O. "Sequence-selective recognition of DNA by strand displacement with a thymine-substituted polyamide" *Science* **1991**, *254*, 1497.
2. Egholm, M.; Buchardt, O.; Christensen, L.; Behrens, C.; Freier, S.M.; Driver, D.A.; Berg, R.H.; Kim, S.K.; Norden, B.; Nielsen, P.E. "PNA hybridizes to complementary oligonucleotides obeying the Watson-Crick hydrogen-bonding rules" *Nature* **1993**, *365*, 566.
3. Vilaivan, T.; Suparpprom, C.; Harnyuttanakorn, P.; Lowe, G. "Synthesis and properties of novel pyrrolidiny PNA carrying β -amino acid spacers" *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5533.
4. Vilaivan, T.; Lowe, G. "A novel pyrrolidiny PNA showing high sequence specificity and preferential binding to DNA over RNA" *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9326.
5. Suparpprom, C.; Srisuwannaket, C.; Sangvanich, P.; Vilaivan, T. "Synthesis and oligodeoxynucleotide binding properties of pyrrolidiny peptide nucleic acids bearing prolyl-2-aminocyclopentanecarboxylic acid (ACPC) backbones" *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2833.
6. Ananthanawat, C.; Vilaivan, T.; Hoven, V. P. "Synthesis and Immobilization of Thiolated Pyrrolidiny Peptide Nucleic Acids on Gold-coated Piezoelectric Quartz Crystals for the Detection of DNA Hybridization" *Sens. Actuators B: Chem.*, **2009**, *137(1)*, 215.
7. Ananthanawat, C.; Vilaivan, T.; Mekboonsonglarp, W.; Hoven, V. P. "Thiolated Pyrrolidiny Peptide Nucleic Acids for the Detection of DNA Hybridization using Surface Plasmon Resonance" *Biosens. Bioelectron.* **2009**, *24*, 3544.
8. Boontha B.; Nakkuntod, J.; Hirankarn, N.; Chaumpluk, P.; Vilaivan, T. "Multiplex mass spectrometric genotyping of single nucleotide polymorphisms employing pyrrolidiny peptide nucleic acid in combination with ion-exchange capture" *Anal. Chem.* **2008**, *80(21)*, 8178.

9. Husseman, M.; Malmstrom, E. E.; McNamara, M.; Mate, M.; Mecerreyes, D.; Benoit, D. G.; Hedrick, J. L.; Mansky, P.; Huang, E.; Russell, T. P.; Hawker, C. J. "Controlled synthesis of polymer brushes by "living" free radical polymerization" *Macromolecules* **1999**, *32*, 1424.
10. Prucker, O.; Ruhe, J. "Polymer layers through self-assembled monolayers of initiators" *Langmuir*, **1998**, *14*, 6893.
11. Wang, S.J.; Matyjaszewski, K. "Controlled "living" radical polymerization. halogen atom transfer radical polymerization promoted by a Cu(I)/Cu(II) redox process" *Macromolecules*, **1995**, *28*, 7901.
12. Sawamoto, M.; Kato, M.; Kamigaito, M.; Higashimura, T. "Polymerization of methyl methacrylate with the carbon tetrachloride/dichlorotris-(triphenylphosphine) ruthenium(II)/methyl aluminum bis(2,6-di-*tert*-butylphenoxide) initiating system: possibility of living radical polymerization" *Macromolecules*, **1995**, *28*, 1721.
13. Jukubowski, W.; Min, K.; Matyjaszewski, K. "Activators regenerated by electron transfer for atom transfer radical polymerization of styrene" *Macromolecules* **2006**, *39*, 39.
14. Matyjaszewski, K.; Dong, H.; Jukubowski, W.; Pietrasik, J.; Kusumo, A. "Grafting from surfaces for "everyone": ARGET ATRP in the presence of air" *Langmuir* **2007**, *23*, 4528.
15. Lee, S. B.; Koepsel, R. R.; Morley, S. W.; Matyjaszewski, K.; Sun, Y.; Russell, A. J. Permanent, nonleaching antibacterial surfaces. 1. Synthesis by atom transfer radical polymerization. *Biomacromolecules* **2004**, *5*, 877.
16. Fu, G.; Kang, E.; Yao, F.; Zhao, J.; Neoh, K. G. Antibacterial effect of surface-functionalized polypropylene hollow fiber membrane from surface-initiated atom transfer radical polymerization. *J. Membr. Sci.* **2008**, *319*, 149.
17. Sui, X.; Yuan, J.; Zhou, M.; Zhang, J.; Yang, H.; Yuan, W.; Wei, Y.; Pan, C. Synthesis of cellulose-graft-poly(*N,N*-dimethylamino-2-ethyl methacrylate) copolymers via homogeneous ATRP and their aggregates in aqueous media. *Biomacromolecules* **2008**, *9*, 2615.
18. Dong, H.; Matyjaszewski, K. ARGET ATRP of 2-(dimethylamino)ethylmethacrylate as an intrinsic reducing agent. *Macromolecules* **2008**, *41*(19), 6868.
19. Zhang, N.; Appella, D. H. "Colorimetric detection of Anthrax DNA with a peptide nucleic acid sandwich-hybridization assay" *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 8424.

20. Su, X.; Teh, H. F.; Lieu, X.; Gao, Z. "Enzyme-based colorimetric detection of nucleic acids using peptide nucleic acid-immobilized microwell plates" *Anal. Chem.* **2007**, *79*, 7192.
21. Su, X.; Teh, H. F.; Aung, K. M. M.; Zong, Y.; Gao, Z. "Femtomol SPR detection of DNA-RNA hybridization with the assistance of DNA-guided polyaniline deposition" *Biosens. Bioelectron.* **2008**, *23*, 1715.
22. Qian, H.; He, L. "Surface-initiated activators generated by electron transfer for atom transfer radical polymerization in detection of DNA point mutation" *Anal. Chem.* **2009**, *81*, 4536.

ประวัติผู้วิจัย

รองศาสตราจารย์ ดร.มงคล สุขวัฒนาสินธิ์ (Associate Professor Mongkol Sukwattanasinitt, Ph.D.)

Mongkol Sukwattanasinitt received his PhD degree in organic chemistry from Iowa State University in 1996. During 1996–1997 he was a postdoctoral associate in the Center for Advanced Materials at University of Massachusetts Lowell, Massachusetts, USA. He is now an associate professor at the Department of Chemistry, Chulalongkorn University. His current fields of interest involve design and constructing of sensing systems from organic materials using organic synthesis and supramolecular assembly.

รองศาสตราจารย์ ดร. ศุภสร วณิชเวชารุ่งเรือง (Associate Professor Supason Wanichweacharungruang, Ph.D.)

Supason Wanichweacharungruang received her Ph.D. from MIAMI University, U.S.A in 1992. She is now an associate professor at the Department of Chemistry, Chulalongkorn University. Her current fields of interest involve Sunscreen and Photochemistry, Cosmetics, and Nanocapsules synthesis and application.

ศาสตราจารย์ ดร. ธวัชชัย ตันฑุลานี (Professor Thawatchai Tuntulani, Ph.D.)

Thawatchai Tuntulani received his PhD degree in Chemistry from Texas A&M University, U.S.A in 1995. In 1996, he was a postdoctoral at Université Louis Pasteur, Strasbourg, France. He is now a professor at the Department of Chemistry, Chulalongkorn University. His current fields of interest include Supramolecular chemistry on calix[4]arene and related compounds: synthesis, characterization and their applications as ion and molecular sensors, Supramolecular devices based on macrocyclic compounds.

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. บุญยรัตน์ ธรรมพัฒน์กิจ (Assistant Professor Boosayarat Tomapatanaget, Ph.D.)

Boosayarat Tomapatanaget received her B.Sc. degree in Chemistry from Chulalongkorn University in 1995 and Ph.D. from Chulalongkorn University in 2003. She is now an assistant professor at Department of Chemistry, Chulalongkorn University. Her current fields of interest include Amino acid Receptors, Supramolecular Chemistry, and Ditopic Receptors Based on Imidazole, Calix[4]arene.

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ไพฑูรย์ รัชตะสาคร (Assistant Professor Paitoon Rashatasakhon, Ph.D.)

Paitoon Rashatasakhon received his B.Sc. degree in Chemistry from Chulalongkorn University in 1997 and Ph.D. from University of Missouri-Columbia in 2002. He is now an assistant professor at Department of Chemistry, Chulalongkorn University. His current fields of interest include Synthesis of fully conjugate nano-dendrimer as a component in biosensor, Synthesis and assessment of un-natural flavones as AChE inhibitor, and Synthesis of new catalysts for reversible radical addition-fragmentation chain transfer polymerization.

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. สัมฤทธิ์ Wacharasindhu (Assistant Professor Sumrit Wacharasindhu, Ph.D.)

Sumrit Wacharasindhu received his PhD degree in organic chemistry from University of Missouri Columbia in 2005. During 2005–2007 he was a postdoctoral researcher in Medicinal Chemistry Department at Wyeth Pharmaceuticals in New York. He is now an assistant professor at Department of Chemistry, Chulalongkorn University. His current fields of interest include new strategies and tactics for organic chemistry, and applications of synthesis to conjugated polymers.

รองศาสตราจารย์ ดร. ทิรยุทธ วิลวัลย์ (Associate Professor Tirayut Vilaivan, Ph.D.)

Tirayut Vilaivan received his B.Sc. degree in Chemistry from Chulalongkorn University in 1992 and Ph.D. in Organic Chemistry from Oxford University, UK in 1996. He is now an associate professor at Department of Chemistry, Chulalongkorn University. His current fields of interest include Synthesis and nucleic acid binding properties of Peptide Nucleic Acids (PNA), Development of novel synthetic methodologies (esp. catalytic asymmetric synthesis), and Development of novel antimalarials based on Dihydrofolate Reductase inhibitors.

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. วรวิทย์ โฮเวน (Assistant Professor Voravee Hoven, Ph.D.)

Voravee P. Hoven received her B.Sc. degree (1st class honors) from Chulalongkorn University in 1992 and Ph.D. (Polymer Science and Engineering) from University of Massachusetts, Amherst, USA in 1997 (advisor: Prof. Thomas J. McCarthy). Her present position is associate professor at the Department of Chemistry, Chulalongkorn University. Her research interest involves surface immobilization of biomolecules on solid supports for biosensing applications.

อาจารย์ ดร. วิจารณ์ฤทธิโรจนานาน (Lecturer Rojrit Rojanathanes, Ph.D.)

Rojrit Rojanathanes received his B.Sc. degree (2nd class honor) from Chulalongkorn University in 1997, B.B.A. from Sukhothaimathiraj Open University in 1998 and Ph.D. from Chulalongkorn University in 2004. He is now a lecturer at Department of Chemistry, Chulalongkorn University. His current fields of interest include gold Nanoparticles for Medical Diagnosis, polydiacetylene Vesicles and Its Applications, picolinic Acid Based Molecular Pincer.