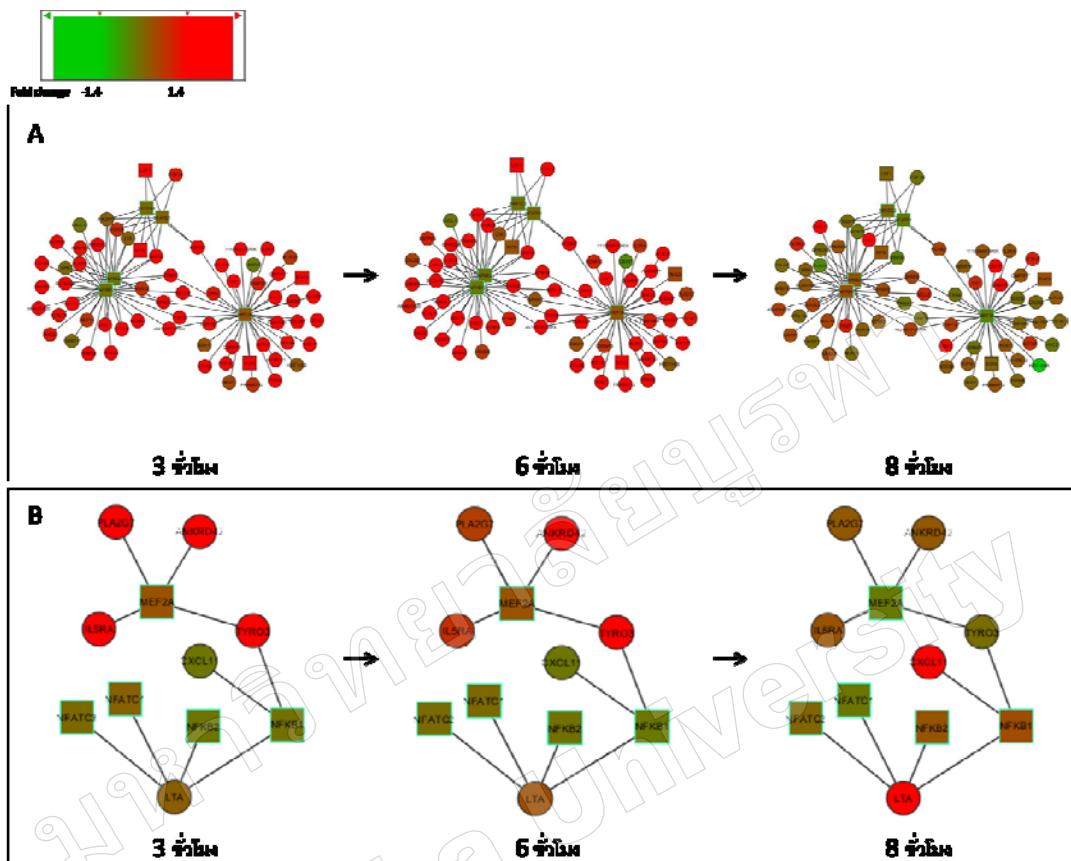


ภาพที่ 3 ร้อยละของจำนวนยีนที่ปรากฏในแต่ละกลุ่มโมเลกุลาร์ฟังก์ชันที่ถูกคัดเลือกจากเครือข่ายเมื่อเทียบกับยีนทั้งหมดจำนวน 1,636 ยีน, 621 ยีน และ 64 ยีน ซึ่งแกน X แสดงถึงโมเลกุลาร์ฟังก์ชัน และแกน Y แสดงร้อยละต่อจำนวนยีนทั้งหมดที่ถูกพบในแต่ละโมเลกุลาร์ฟังก์ชัน

จากภาพที่ 4A เป็นเครือข่ายการควบคุมการแสดงออกของยีนในเวลา 3, 6 และ 8 ชั่วโมง ซึ่งมาจากผลการคัดเลือกยีนที่มีค่าโพลดีเซนจ์มากกว่า 1.4 จะเห็นว่ายีนมีระดับการแสดงออกในเวลา 3 และ 6 มากที่สุด และในเวลา 8 ชั่วโมง ยีนนั้นมีระดับการแสดงออกที่ลดลงที่มีการควบคุม โดยทรานสคริปชันแฟกเตอร์ในสภาวะที่ถูกกระตุ้นด้วยไลโปพอลิแซคคาไรด์ จากเครือข่ายนี้จะมียีนที่เกี่ยวข้องกับการตอบสนองการอักเสบดังแสดงในภาพที่ 4B ซึ่งเป็นเครือข่ายการควบคุมการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับการตอบสนองการอักเสบที่มีการแสดงออกเวลา 3, 6 และ 8 ชั่วโมง ซึ่งเครือข่ายนี้ประกอบด้วยทรานสคริปชันแฟกเตอร์จำนวน 5 ชนิด ยีนเป้าหมายจำนวน 6 ยีน และปฏิสัมพันธ์ของการควบคุมระหว่างทรานสคริปชันแฟกเตอร์กับยีนเป้าหมายจำนวน 10 ปฏิสัมพันธ์ เมื่อพิจารณาระดับการแสดงออกที่เปลี่ยนแปลงตามช่วงเวลา 3, 6 และ 8 ชั่วโมง ของกลุ่มยีนที่เกี่ยวข้องกับการตอบสนองการอักเสบ (ภาพที่ 4B) จะพบว่ายีนที่เกี่ยวข้องกับการตอบสนองการอักเสบจะถูกควบคุมการแสดงออกโดยทรานสคริปชันแฟกเตอร์ที่แตกต่างกัน โดยที่ยีน *LTA* จะถูกควบคุมการแสดงออก โดยทรานสคริปชันแฟกเตอร์ *NFAT* (*NFATC1* และ *NFATC3*) และ *NF- κ B* (*NFKB1* และ *NFKB2*) จะมีการแสดงออกที่เวลา 8 ชั่วโมง ยีน *TYRO3* จะถูกควบคุมการแสดงออกโดย *MEF2* (*MEF2A*) และ *NF- κ B* (*NFKB1*) จะมีการแสดงออกที่เวลา 3 และ 6 ชั่วโมง ยีน *ANKRD42*, *IL5RA* และ *PLA2G7* จะถูกควบคุมการแสดงออกโดย *MEF2* (*MEF2A*) โดยที่ยีน *ANKRD42* จะมีการแสดงออกที่เวลา 3 และ 6 ชั่วโมง ส่วนยีน *IL5RA* และ *PLA2G7* จะมีการแสดงออกที่เวลา 3 ชั่วโมงเท่านั้น และยีน *CXCL11* จะถูกควบคุมการแสดงออกโดย *NF- κ B* (*NFKB1*) จะมีการแสดงออกที่เวลา 8 ชั่วโมง และหากพิจารณาที่ศูนย์กลางการควบคุมการแสดงออกของยีนจากภาพที่ 4B พบว่าทรานสคริปชันแฟกเตอร์ *MEF2* (*MEF2A*) เป็นศูนย์กลางการควบคุมการแสดงออกของยีนในช่วงเวลา 3 และ 6 ชั่วโมง โดยควบคุมให้เกิดการแสดงออกที่เพิ่มมากขึ้นของยีน *TYRO3*, *ANKRD42*, *IL5RA* และ *PLA2G7* ในเวลา 3 ชั่วโมง และจะเหลือการควบคุมเพียงยีน *TYRO3* และ *ANKRD42* ในช่วงเวลา 6 ชั่วโมง ส่วนในช่วงเวลา 8 ชั่วโมง *NF- κ B* (*NFKB1* และ *NFKB2*) จะกลับมามีบทบาทในการควบคุมการแสดงออกที่เพิ่มมากขึ้นของยีน *CXCL11* และ *LTA* ซึ่งยีน *LTA*

ก็จะถูกควบคุมได้ด้วยทรานสคริปชันแฟคเตอร์ NFAT (*NFATC1* และ *NFATC3*) เช่นกัน ซึ่งแสดงให้เห็นถึงแบบแผนของการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับการตอบสนองการอักเสบที่ถูกควบคุมด้วยกลุ่มของทรานสคริปชันแฟคเตอร์ที่แตกต่างกันไปตามแต่ละช่วงของเวลา



ภาพที่ 4 เครือข่ายการควบคุมการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับการตอบสนองการอักเสบ ที่มาจากผลการคัดเลือกยีนเป้าหมายที่มีค่าโพลด์เซนจ์มากกว่า 1.4 (A) และเมื่อคัดเลือกเฉพาะกลุ่มยีนเป้าหมายที่เป็นยีนตอบสนองการอักเสบจำนวน 6 ยีน (B) ซึ่งจะแสดงระดับการแสดงออกของยีนตามค่าโพลด์เซนจ์จากการแสดงออกที่ลดลง (สีเขียว) ไปยังค่าการแสดงออกที่เพิ่มขึ้น (สีแดง) สีเหลี่ยมแสดงทรานสคริปชันแฟคเตอร์ วงกลมแสดงยีนเป้าหมาย

จากเครือข่ายการควบคุมยีนที่เป็นยีนตอบสนองการอักเสบจำนวน 6 ยีน (ภาพที่ 4B) จะพบยีนเป้าหมายที่มีการแสดงออกตามช่วงเวลาที่แตกต่างกันไป โดยที่ยีน *ANKRD42* และ *TYRO3* จะมีการแสดงออกไปในทิศทางเดียวกันและมีการแสดงออกมากในเวลา 3 และ 6 ชั่วโมง (ภาพที่ 5A) ยีน *PLA2G7* และ *IL5RA* จะมีการแสดงออกมากในเวลา 3 ชั่วโมง และมีการแสดงออกที่ลดลงในเวลา 6 และ 8 ชั่วโมง (ภาพที่ 5B) ยีน *CXCL11* และ *LTA* จะมีการแสดงออกมากในเวลา 8 ชั่วโมง (ภาพที่ 5C) สำหรับยีน *MEF2A*, *NFATC1*, *NFATC3*, *NFKB1* และ *NFKB2* ซึ่งเป็นยีนที่สร้างโปรตีนทรานสคริปชันแฟคเตอร์ MEF2, NFAT และ NF-κB ซึ่งควบคุมการแสดงออกของยีนเป้าหมาย (ภาพที่ 5D) แสดงให้เห็นว่ายีนที่เกี่ยวข้องกับการตอบสนองการอักเสบจะมีระดับการแสดงออกของยีนที่แตกต่างกันไปตามช่วงเวลาการศึกษา โดยระดับการแสดงออกของยีนที่สร้างทรานสคริปชันแฟคเตอร์จะมีการแสดงออกที่ต่ำ ภายใต้สภาวะที่ถูกกระตุ้นด้วยไลโปพอลิแซคคาไรด์ เนื่องจากการทำงานของทรานสคริปชันแฟคเตอร์จะเกิดขึ้นในระดับการเปลี่ยนแปลงของโปรตีนหรือการเกิดกระบวนการฟอสโฟริเลชันที่ส่งผลต่อการเกิดฟอสโฟโปรตีน ที่ทำให้เกิดกระบวนการส่งผ่านข้อมูลหรือสัญญาณในระดับโมเลกุล (Weintz et al., 2010)

- Hoesel, B. and Schmid, J.A. (2013). The complexity of NF- κ B signaling in inflammation and cancer. *Molecular Cancer*, 12, 86.
- Huang, D.W, Sherman, B.T., Tan, Q., Kir, J, Liu, D., Bryant, D., Guo, Y., Stephens, R., Baseler, M.W., Lane, H.C. and Lempicki, R.A. (2007). DAVID Bioinformatics Resources: expanded annotation database and novel algorithms to better extract biology from large gene lists. *Nucleic Acids Research*. 35: W169-W175.
- Kanamori, M., Konno, H., Osato, N., Kawai, J., Hayashizaki, Y. and Suzuki, H. (2004). A genome-wide and nonredundant mouse transcription factor database. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 322(3), 787-793.
- Kanehisa, M., Goto, S., Furumichi, M., Tanabe, M. and Hirakawa, M. (2010). KEGG for representation and analysis of molecular networks involving diseases and drugs. *Nucleic Acids Research*. 38: D355-D360.
- Liu, z., Chen, X., Wang, X., Chen, X., Song, C.-H., Du, Y., et al. (2011). Chemokine CXCL11 links microbial stimuli to intestinal inflammation. *Clinical & Experimental Immunology*, 164(3), 396-406.
- Maere, S., Heymans, K. and Kuiper M. (2005). BiNGO: a Cytoscape plugin to assess overrepresentation of Gene Ontology categories in Biological Networks. *Bioinformatics*, 21(16), 3448-3449.
- Medzhitov R. and Horng T. (2009). Transcriptional control of the inflammatory response. *Nature Reviews Immunology*, 9(10), 692-703.
- Nair, S., Doh, S.T., Chan, J.Y., Kong, A-N. and Cai, L. (2008). Regulatory potential for concerted modulation of Nrf2- and Nfka1-mediated gene expression in inflammation and carcinogenesis. *British Journal of Cancer*, 99, 2070-2082.
- Nilsson, R., Bajic, V.B., Suzuki, H., Bernardo, D.D., Björkegren, J., Katayama, S., et al. (2006). Transcriptional network dynamics in macrophage activation. *Genomics*, 88(2), 133-142.
- Ravasi, T., Wells, C.A. and Hume D.A. (2007). Systems biology of transcription control in macrophages. *Bioessays*, 29(12), 1215-1226.
- Schulz, M.H., Devanny, W.E., Gitter, A., Zhong, S., Ernst, J. and Bar-Joseph, Z. (2012). DREM 2.0: Improved reconstruction of dynamic regulatory networks from time-series expression data. *BMC Systems Biology*, 6, 104.
- Sutton, B.S., Crosslin, D.R., Shah, S.H., Nelson, S.C., Bassil, A., Hale A.B., et al. (2009). Comprehensive genetic analysis of the platelet activating factor acetylhydrolase (PLA2G7) gene and cardiovascular disease in case-control and family datasets. *Human Molecular Genetics*, 17(9), 1318-1328.
- Tanaka, T. and Ozaki, K. (2006). Inflammation as a risk factor for myocardial infarction. *Journal of Human Genetics*, 51, 595-604.
- Weintz, G., Olsen, J.V., Fruhauf, K., Niedzielska, M., Amit, I., Jantsch, J., et al. (2010). The phosphoproteome of toll-like receptor-activated macrophage. *Molecular System Biology*, 6, 371.
- Yarilina, A., Xu, K., Chen, J. and Ivashikiv, L.B. (2011). TNF activates calcium-nuclear factor of activated T cells (NFAT)c1 signaling pathways in human macrophages. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(4), 1573-1578.
- Zheng, Y., Wang, Q., Xiao, B., Lu, Q., Wang, Y. and Wang, X. (2012). Involvement of receptor tyrosine kinase Tyro3 in amyloidogenic APP processing and β -amyloid deposition in Alzheimer's disease models. *PLoS ONE*, 7(6), e39035.