# •专题综述•

# 精氨酸酶 I 及诱生性一氧化氮合酶在巨噬细胞中的分子表达调控 ①

#### 朱琳楠 侯玉柱 赵 勇

(中国科学院动物研究所生物膜与膜生物工程国家重点实验室移植生物学研究组,北京 100101)

中国图书分类号 Q291 文献标识码 A 文章编号 巨噬细胞作为先天免疫系统的重要组成部分, 在清除衰老和感染细胞、机体损伤后的组织重塑中 起重要作用。巨噬细胞起源于骨髓的单核母细胞, 经分化形成血液的单核细胞,最终迁移至组织成为 成熟的巨噬细胞,并建立起机体单核吞噬细胞系 统<sup>1]</sup>。根据周围环境细胞因子的不同,单核细胞可 被诱导分化为具有不同表型、不同功能的巨噬细胞。 经Th1细胞因子(如 IFN-x)激活的巨噬细胞被称为 经典激活的巨噬细胞,亦称 I 型或 M1 型巨噬细胞 (M1), 此过程称为巨噬细胞的"经典活化(Classical activation)"。M1 型巨噬细胞分泌一系列促炎症因 子. 如 IFN- x、IL-1 和 TNF-α;还可使诱生型一氧化氮 合酶(Inducible nitric oxide synthase, iNOS) 表达升高, 分 解精氨酸为瓜氨酸和一氧化氮(Nitric oxide, NO), 在机 体抵御细胞内病原体的感染中起到重要作用[1]。由 Th2 细胞因子(如 IL-4、IL-13、IL-10) 激活的巨噬细胞 被称为替代激活的巨噬细胞,亦称II型或M2型巨噬 细胞(M2), 此激活过程为"替代活化(Alternative activation)"。M2型巨噬细胞是一种抑制性的巨噬细胞,其 特征为精氨酸酶表达升高, 高表达 CD206、清道夫受 体、G型外源凝集素等细胞膜受体。 M2 型巨噬细胞 分泌的精氨酸酶I(Arginase I)可以与 iNOS 竞争性地 结合底物精氨酸,分解精氨酸为多胺、脯氨酸,促进细 胞分裂和胶原的形成,对炎症后期由病原微生物造成 的组织损伤进行修复和重塑<sup>[1-3]</sup>。作为巨噬细胞极化 的重要标志、精氨酸酶I和 NOS 相互竞争底物精氨 酸、产生不同代谢物并对巨噬细胞的功能起着重要作 用(图1)。本文就精氨酸酶 和 iNOS 在巨噬细胞中表

①本文为国家自然科学基金委资助项目(30630060,30600567)

- 作者简介:朱琳楠(1986年-),女,在读硕士,主要从事巨噬细胞免 疫耐受机制研究;
- 通讯作者及指导教师:赵 勇(1964年-),男,医学博士,研究员,博 士生导师,主要从事移植免疫耐受及免疫应答 调控的分子机制研究。

#### 1000-484 X( 2010) 08-0748-06

达的分子调控作以简要综述。

### 1 iNOS 在巨噬细胞中的表达调控

NOS 是 NO 合成过程中的关键酶。不同类型的 细胞存在不同类型的 NOS, 通过不同的信号转导机 制产生 $NO_{o}$  NOS 可分为两种, 即构成型(cNOS)和 诱导型(iNOS)。cNOS 主要分布在内皮组织和神经 系统,主要负责基础 NO 的合成,调节各种生理功 能。其活性依赖于  $Ca^{2+}$  的存在, 当细胞内  $Ca^{2+}$  浓度 升高时被激活。iNOS 在多种细胞中均有表达, iNOS 不仅在免疫反应细胞如巨噬细胞和中性粒细胞中表 达,而且在多种哺乳动物细胞,包括成纤维细胞、角 质化细胞、内皮和血管平滑肌细胞中均有表达。〗 OS 的激活不需要 Ca<sup>2+</sup> 浓度升高, 即其是非 Ca<sup>2+</sup> 依 赖性的。iNOS 在静息细胞内不表达,当细胞受到细 胞因子或病原微生物成分如脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS) 刺激时即被诱导合成, 进而催化合成非生 理浓度的大量 NO. 产生一系列病理/应激反应。在 小鼠中, LPS、IFN-Y、IL-1<sup>β</sup>、IL-6、TNF-α、IL-2、CM-CSF、 骨形态发生蛋白6 (Bone morphogenetic protein-6, BMP6)、雌激素等均可诱导 iNOS 表达<sup>[4,5]</sup>, 而 IL-4、 IL-8、IL-13、巨噬细胞灭活因子、表皮生长因子、转化



#### 图 1 精氨酸在巨噬细胞中的代谢调控

调控的分子机制研究。 Fig. 1 The regulation of arginine metabolism in macrophage © 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

生长因子<sup>β</sup>等抑制 NO 合成。

尽管不同的诱导分子通过不同的信号通路诱导 iNOS 的表达, 但总体上讲, 转录因子核因子-KB(Nuclear factor-KB, NF-KB) 及信号转导与转录激活因子 1 (Signal transducers and activators of transcription1, STAT 1) 结合并激活 iNOS 的启动子区是调控 iNOS 表 达的关键步骤(图 2)<sup>[6]</sup>。NF-KB家族含有 5 个成员: NF-KB1 (p105/p50)、NF-KB2 (p100/p52)、RelA (p65)、RelB 和 e-Rel, 它们之间可以形成同源二聚体 或组合形成异源二聚体, 而p50/p65 即为我们所说 的NF-KB。NF-KB 的p50 亚单元形成的同源二聚体 p50NF-KB 可与 p50/p65 竞争结合 DNA 从而抑制 p50/p65 的转录调控功能, p50NF-KB 还可以通过抑 制IFN-<sup>β</sup> 的产生来抑制 STAT 1 的激活, 从而抑制巨 噬细胞向 M1型活化, 促进向 M2 型的活化<sup>[7]</sup>。

LPS 是革兰氏阴性菌的细胞壁组分,它可以结 合蛋白脂多糖结合蛋白(Lipopolysaccharide binding protein,LBP)和 CD14,形成 CD14 LBP-LPS 复合物。 MD-2 是一种分泌蛋白,能与 TLR4 的胞外域结合增 强 Toll 样受体 4(Toll-like receptor-4,TLR4)对 CD14 LBP-LPS 复合物的敏感性。TLR4 与 CD14-LBP-LPS 复合物相互作用后,相继激活下游分子,包括肿瘤坏 死因子受体相关因子(Tumor necrosis factor receptorassociated factor 6, TRAF6) 非依赖的干扰素调节因子 3(Interferon regulation factor 3, IRF3)和 TRAF6 依赖的 TAK1 结合蛋白 2 (TAK1 binding protein 2, TAB2)-TAK1 信号通路, TAK1 活化后可磷酸化 IKK, 进而磷 酸化 1-KB 释放转录因子 NF-KB。NF-KB 从细胞质进 入细胞核后, 作用在 iNOS 基因 5 端的 KB 元件上, 启 动 iNOS 的转录(图 2)<sup>[8,9]</sup>。

IRF-3 可启动 IFN- $\alpha/\beta$ 的表达, IFN- $\alpha/\beta$  以自分 泌的方式持续激活 STAT1<sup>[7]</sup>。同时, IRF3 以非 MyD88 依赖的方式诱导保护性的 II-10 和趋化因子, 减缓炎症损伤<sup>[10]</sup>。 IFN- Y 可作用于 IFNR1 和 IFNR2 形成的受体复合物,激活 JAK-STAT1 通路。激活的 STAT1入核后,一方面直接与 iNOS 启动子区的 STAT-1的结合位点 GAS 区结合, 启动 iNOS 的转录, 诱导 iNOS 的表达。实验表明在小鼠 RAW264.7 细 胞系中这种结合对于 IFN-Y 和 LPS 诱导的 iNOS 最 大化表达是必需的<sup>[11]</sup>;另一方面激活的 STAT1 可调 控 IRF1 的合成。iNOS 启动子区含有 IRF-1 的结合 位点 IRFE。在 RAW 264.7 细胞系中、 FN-Y 与 LPS 共同诱导 iNOS 的表达过程需要 IRF-1 与 iNOS 启动 子区的 IRFE 序列结合<sup>[12]</sup>。在 IRF-1<sup>-/-</sup> 小鼠中, LPS/IFN-Y刺激的巨噬细胞内 NO 产量很低, 且几乎 检测不到 iNOS 的 mRNA 表达<sup>[13]</sup>。此外. IRF-1 还可 与NF-4B相互作用,改变 iNOS 启动子的结构,因此 IFN Y 可协助LPS 来刺激 iNOS 基因 mRNA 的转录<sup>[8]</sup>。



图 2 iNOS 在巨噬细胞中的表达调控网络

### Fig. 2 The regulation networks of iNOS expression in macrophage

Note: Direct interaction: Phosphorylation: Gene; . Indirect interaction. © 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net LPS/ IFN- Y 使酪蛋白激酶 2(Casein kinase 2, CK2) 进入细胞核明显增多,降低 Ikaros DNA 结合活性,增强 iNOS 的表达<sup>[12]</sup>。

除了 NF-KB、IRF-1 和 STAT-1 外, iNOS 的启动子 区序列分析显示 iNOS 的启动子区还可结合多种转 录因子, 如激活蛋白1(Activating protein-1, AP-1)、 CCAAT 区/ 增强子结合蛋白(CCAAT-enhancer binding protein, C/EBP)、环腺苷酸应答元件结合蛋白(cAMPresponsive element binding protein, CREB)、白细胞介素 6 核转录因子(Nuclear factor for IL-6, NF-IL6, 又称 C/ EBP<sup>B</sup>、八聚体结合转录因子(Octamerbinding transcription factor-1, Oct-1), 这些转录因子都参与 iNOS 的诱导表达<sup>[14-16]</sup>。在小鼠巨噬细胞中,转录因子 AP-1可下调 NOS 表达。在小鼠巨噬细胞系 J774A.1 中,突变 iNOS 上游启动子区的 AP-1-like L 位点(AP-1 结合位点) 可导致 LPS 诱导的 iNOS 启动子活性大 幅提高<sup>[17]</sup>。此外, AP-1 还可与 NF-KB 相互作用促进 iNOS 基因的转录,核蛋白 HMGI/Y、HMGI/Y 可增强 NF<sup>K</sup>B和AP1与靶DNA的相互作用<sup>[8]</sup>。在大鼠G 6 胶质细胞中、转录因子 CREB 负调控 NOS 启动子 的活性;转录因子 C/EBP 可增加 iNOS 启动子的活 性<sup>[18]</sup>。Supershift 实验显示, C/EBP<sup>β</sup>和 C/EBP<sup>δ</sup>都参 与了 cAMP 介导的 iNOS 启动子活性的调节<sup>[14]</sup>。转 录因子 NF-IL6, 是 C/EBP 家族成员之一, 可被 LPS 诱导表达<sup>[19]</sup>。NF-IL6与 NOS 启动子的结合可提高 IFN- ¥/ LPS 刺激的 NOS 基因转录速率<sup>[20]</sup>。但也有 文献报道在 NF-IL6<sup>-/-</sup> 小鼠中, 经 IFN- ¥/ LPS 刺激的 巨噬细胞产生 NO 的水平并没有改变<sup>[21]</sup>。在 LPS 处 理的 RAW264.7 细胞系中, iNOS 启动子区的 Oct 位 点被占据,在小鼠的巨噬细胞中 Oct 对于 NOS 基因 的最大化表达是必要的,转录因子 Oct 1 与 NF-KB 的直接相互作用对于 iNOS 基因的调节很重 要[16,22]。在巨噬细胞中,丝裂素活化蛋白激酶磷酸 酶1(Mitogen-activated protein kinase phosphatase-1, MKP-1)可能通过上调miR-155、抑制细胞因子信号传 导抑制蛋白-1 (Suppressor of cytokine signaling-1, SOCS-1) 及 STAT 1 活性, 从而下调 iNOS 的表达<sup>[23]</sup>。热激蛋 白 70 同源蛋白羧基端相互作用蛋白(Carboxyl terminus of heat-shock cognate protein 70 interacting protein, CHIP) 具有泛素连接酶活性,可以使巨噬细胞系 RAW 264.7 中 NOS 半衰期缩短,降低 NO 的产生<sup>[24]</sup>。

### 2 精氨酸酶 I 在巨噬细胞中的表达调控

脊椎动物体内有两种精氨酸酶,它们由不同基的转录<sup>131</sup>。磷脂酰肌酶 因编码,都能催化精氨酸代谢为鸟氨酸和尿素。根如biskinase,PI3K),蛋白激酶

据精氨酸酶的亚细胞定位和组织分布的不同,精氨 酸酶可分为I和II型(ArginaseI和II)。精氨酸酶 I主要位于细胞质中,作为尿素循环中的重要组分 在肝脏中表达很高;精氨酸酶 II作为线粒体酶在很 多细胞中都有不同程度的表达<sup>[25]</sup>。在小鼠的腹腔 巨噬细胞及大鼠的腹腔巨噬细胞中,精氨酸酶 I 和 II均有表达,而在人的单核巨噬细胞中仅有精氨酸 酶II表达<sup>[26-28]</sup>。在小鼠骨髓来源的巨噬细胞中, Th2 细胞因子或Th2 细胞刺激可诱导精氨酸酶 I 表 达;而精氨酸酶 II 在巨噬细胞中为组成型表达<sup>[29]</sup>。

在精氨酸酶I基因转录起始位点的上游区域,有 SIAT 6和 c/EBP 两个转录调控元件(图 3)<sup>[30]</sup>。STAT 6 和 c/EBP 家族的 c/EBP<sup>β</sup>都能与相应的靶位点结合 从而激活精氨酸酶 I 基因的转录。

在静息的巨噬细胞中,精氨酸酶 1 几乎没有表 达,但是在 IL-4 和 IL-13 的刺激下,精氨酸酶 I 的 mRNA 会有 4~ 5 个数量级的提高<sup>[31]</sup>。 IL-4 作为一 种Th2 细胞因子,能够通过转录因子 STAT6 来增强 精氨酸酶的活性<sup>[32]</sup>。 II-13 具有一条和 II-4 相同的 受体链,因此可以在肠道线虫感染中激活 STAT 6,进 而替代激活巨噬细胞的精氨酸酶Ⅰ基因。此外, IL-13还可以通过环腺苷酸蛋白激酶A(cAMPPKA)信 号通路、酪氨酸激酶(Tyrosine kinase)、p38 丝裂原活 化蛋白激酶 (Mitogen activated protein kinases, p38MAPK) 信号来激活精氨酸酶 [基因<sup>[33, 34]</sup>。在 RAW 264.7 细胞系中,使用地塞米松(Dexamethasone) 和 IFN- Y 可阻断 & brome cAMP( cAMP 类似物) 诱导 的精氨酸酶 I 的表达<sup>[33]</sup>, cAMP 对精氨酸酶 I 的诱 导作用是通过激活转录因子 c/EBP<sup>β</sup> 来实现的, 在  $c/ EBP^{\beta}$ 缺失小鼠的腹腔巨噬细胞中,精氨酸酶 I不 能被 & brome cAMP 诱导表达<sup>[35]</sup>. & brome cAMP 主要 依赖 PKA-I 及组蛋白去乙酰化酶(Histone deacetylase, HDAC) 途径来激活转录因子 c/EBP<sup>B</sup> 从而上调 巨噬细胞中精氨酸酶 I 的表达<sup>[36]</sup>,提示 PKA-I 而非 PKA-Ⅱ通路在 cAMP 诱导精氨酸酶 Ⅰ表达中的重要 作用。糖皮质激素和 LPS 也可通过上调 c/ EBP<sup>β</sup> 来 诱导精氨酸酶 Ι基因的表达<sup>[35,37]</sup>。同时 c/ EBPβ 与 STAT6之间有很强的交互作用<sup>[30]</sup>。PU.1是一种在 巨噬细胞发育和生物功能中起重要作用的转录因子. 在  $c/ EBP\beta$  与 STAT 6 相互作用中起重要的作用; STAT 6 先与 FU.1 结合, 然后再与共活化物 CBP 和 c/ EBP<sup>3</sup> 以及其他一些成分组成复合物,该复合物与 STAT 6 调 控的另一个因子的产物一起可以调控精氨酸酶 基因 的转录<sup>[31]</sup>。磷脂酰肌醇 3 激酶(Phosphatidylinosito+3 kinase, PI3K)- 蛋白激酶B(PKB或Akt) (PI3K-AKT) 是



#### 图 3 精氨酸酶 I 在巨噬细胞中的表达调控

#### Fig. 3 The regulation of arginase I expression in macrophage

Note: 🖥 . Directinteraction; =. Receptor; 🖸 Phosphorylation; 🗝 . Pattern switch; STAT6 . STAT6 bindingsite; 🛶 . Indirect interaction; c/ EPB . c/ EBP binding site.

调控 c/ EBP 表达的重要信号通路。哺乳动物雷帕 霉素靶蛋白(Mammalian target of rapamycin, mTOR)是 PI3K/Akt 通路的下游分子, mTOR 可以通过调节 IFN-β 及其他通路调节 LPS 诱导的 NO 产生<sup>[38]</sup>。 Pten (Phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten)作为 PI3K 通路的一个负调控因子,可通过 抑制精氨酸酶 I 基因的表达而在巨噬细胞介导的利 什曼病虫(Leishmania)抵抗中起重要作用<sup>[39]</sup>。SHIP 也是 PI3K 通路的一个负调控因子,能够将部分 PI3K 产生的第二信使 PIP3 水解成 PIP2,从而抑制精 氨酸酶 I 基因的激活<sup>[40]</sup>。在 SHIP<sup>-/-</sup>小鼠中持续 表达 PIP3 会导致 M1 型巨噬细胞向 M2 型巨噬细胞 转化<sup>[41]</sup>。

此外,其他一些细胞因子也可以调控精氨酸酶 I 的表达,如胰岛素样生长因子(IGF-1)、IL-10、IL-21、GM-CSF 等。IGF-1 通过诱导精氨酸酶 I 基因的 表达,能够促进寄生虫在宿主巨噬细胞体内的生 长<sup>[42]</sup>。氧化型低密度脂蛋白(Oxidized low density lipoprotein, oxLDL)可以通过过氧化物酶体增殖物激 活受体-Y(Peroxisome proliferator-activated receptor Y, PPARy)诱导精氨酸酶 I 基因的表达。在 PPARY 缺 陷小鼠中, PPAR 参与的精氨酸酶 I 诱导作用会被阻 断<sup>[43]</sup>。风管单独使用 IL-10 不能诱导精氨酸酶 I,的 表达上调,但如果将 IL-4 与 IL-10 联合使用,可使精 氨酸酶 I 的表达提高 33 倍,而单独使用 IL-4 可使精 氨酸酶 I 的表达提高 6 倍,说明 IL-10 与 IL-4 具有 协同诱导精氨酸酶的能力<sup>[29]</sup>。后经证实 IL-10 可通 过 STAT3 通路,上调 IL-4Ra 的表达来增强精氨酸酶 基因的表达,进而促进 M2 型巨噬细胞发育<sup>[44]</sup>。在 体外, IL-21 与 IL-21R 的结合可显著增强巨噬细胞 受体 IL-4Ra 和 IL-13Ra1 的表达,增强精氨酸酶 I 的 活性。因此, IL-21R 被称为巨噬细胞替代激活过程 中重要的放大器<sup>[45]</sup>。GM-CSF 可诱导精氨酸酶 I 活 性的升高但不影响 NOS2 的活性<sup>[46]</sup>。

NF-KB 信号通路对于 iNOS 的激活和 M1 型巨噬 细胞的诱导很重要, 但研究表明该通路对肿瘤相关 巨噬细胞(Tumo- associated macrophages, TAM) 具有多 种调节作用<sup>[47,48]</sup>。有文献报道在鼠纤维肉瘤中的 TAM 中, 下调 NF-KB 的活性会促进 M2 型巨噬细 胞<sup>[49]</sup>。但是, 近期的研究发现 NF-KB 也能够上调精 氨酸酶 I 的表达。在癌症的研究中发现 NF-KB 可通 过上调精氨酸酶 I 维持肿瘤中 M2 型 TAM 表型, 保 持免疫抑制性。当抑制 NF-KB 信号通路时, 这些 TAM 又向 M1 型巨噬细胞转化<sup>[50]</sup>。在肺泡巨噬细 胞中, 抑制 NF-KB 通路会阻止 LPS 诱导的精氨酸酶 I 基因的激活<sup>[51]</sup>。在低氧条件下, 巨噬细胞会上调 • 752 •

NF-KB 的表达, 而向 M2 型巨噬细胞转化<sup>[52]</sup>。

以前认为 IFN- Y 抑制巨噬细胞表达精氨酸酶, 但是近来有实验表明, IFN- Y 预处理及含胞嘧啶-岛 嘌呤基序(Cytosine guanine motifs) 的人工合成寡核苷 酸处理引起巨噬细胞表达精氨酸酶活性明显提高, 该作用是通过 p38MAPK、细胞外信号调节激酶( $E_x$ tracellular signal-regulated kinase, ERK) 通路实现的, 与 e-Jun 氨基末端激酶(e-Jun N-terminal kinase, JNK) 通 路无关<sup>[53]</sup>。TLR 以前认为引起巨噬细胞 NO 增多, 而新近一报道发现, 细胞内病原菌可以通过非 STAT6 依赖途径引起精氨酸酶 I 活性增加, 抑制结 核菌感染<sup>[54]</sup>。

## 3 小结

不同的细胞因子通过其特异受体可激活不同的 信号通路和转录因子,从而决定巨噬细胞的极化方 向和功能。若巨噬细胞通过一系列信号通路活化 M1 相关转录因子,激活M1 相关基因表达,则向 M1 型巨噬细胞转化。对于M1 型巨噬细胞的重要标志 之一 iNOS 来说,转录因子 NF KB 及 STAT1 结合并激 活 iNOS 的启动子区是调控其表达的关键步骤。若 巨噬细胞通过一系列信号通路激活了 M2 相关的转 录因子表达,则向 M2 型巨噬细胞活化,而其重要的 标志之一精氨酸酶 I 则主要受 STAT6 和 c/EBP<sup>β</sup> 调 控。有一点需要重视,有些通路可能对 iNOS 和精氨 酸酶 I 的表达同时具有调节作用。对 iNOS 和精氨 酸酶 I 表达分子调控的深入认识必将为我们有效调 控巨噬细胞亚型定向分化提供重要理论依据。

#### 4 参考文献

- Gordon S. Alternative activation of macrophages [J]. Nat Rev Immunol, 2003; 3: 23-35.
- 2 Mantovani A, Sozzani S, Locati M *et al*. Macrophage polarization: tumorassociated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocyt es[J]. Trends Immunol, 2002; 23: 549-555.
- 3 Ckless K, Lampert, A, Reiss J *et al.* Inhibition of arginase activity enhances inflammation in mice with allergic airway disease, in association with increases in protein S-nitrosylation and tyrosine nitration[J]. J Immunol, 2008; 181: 4255-4264.
- 4 Dai R, Phillips R A, Karpuzoglu E *et al*. Estrogen regulates transcription factors STAF-1 and NF-kappaB to promote inducible nitric oxide synthase and inflammatory responses[J]. J Immunol, 2009; 183: 6998-7005.
- 5 Kwon S J, Lee G T, Lee J H et al. Bone morphogenetic protein-6 induces the expression of inducible nitric oxide synthase in macrophages[J]. Immunology, 2009; 128: e758-765.
- 6 Kleinert H, Schwarz P M, Forstermann U. Regulation of the expression of inducible nitric oxide synthase[J]. Biol Chem, 2003; 384: 1343-1364.

macrophage polarization are related processes orchestrated by p50 nuclear factor kappaB[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106: 14978-14983.

- 8 Davis R L, Sanchez A C, Lindley D J *et al.* Effects of mechanistically distind NF-kappaB inhibitors on glial inducible nitrie oxide synthase expression[J]. Nitric Oxide, 2005; 12: 209-209.
- 9 Mizel S B, Honko A N, Moors M A *et al*. Induction of macrophage nitric oxide production by Gram-negative flagellin involves signaling via heteromeric Toll-like receptor 5/Toll-like receptor 4 complexes [J]. J Immunol, 2003; 170:6217-6223.
- 10 Martinez F O, Helming L, Gordon S. Alternative activation of macrophag es: an immunologic functional perspective [J]. Annu Rev Immunol, 2009;27:451-483.
- 11 Gao J, Morrison D C, Parmely T J et al. An interferon-gamma activated site (GAS) is necessary for full expression of the mouse iNOS gene in response to interferon-gamma and lipopolysaccharide[J]. J Biol Chem, 1997; 272: 1226-1230.
- 12 Xie Q W, Cho H J, Calaycay J et al. Cloning and characterization of inducible nitric oxide synthase from mouse macrophages [J]. Science, 1992; 256: 225-228.
- 13 Kamijo R, Harada H, Matsuyama T et al. Requirement for transcription factor IR⊏1 in NO synthase induction in macrophages [J]. Science, 1994;263: 1612-1615.
- 14 Kleinert H, Pautz A, Linker K et al. Regulation of the expression of inducible nitric oxide synthase[J]. Eur J Pharmacol, 2004; 500: 255-266.
- 15 Lin A W, Chang C C, M cCormick C C. M olecular cloning and expression of an avian macrophage nitrie-oxide synthase cDNA and the analysis of the genomic 5'-flanking region [J]. J Biol Chem, 1996; 271: 11911-11919.
- 16 Goldring C E, Reveneau S, Algarte M et al. In vivo footprinting of the mouse inducible nitric oxide synthase gene: inducible protein occupation of numerous sites including Oct and NF-IL6[J]. Nucleic Acids Res, 1996; 24: 1682-1687.
- 17 Kizaki T, Suzuki K, Hitomi Y *et al.* Negative regulation of LPS stimulated expression of inducible nitric oxide synthase by AP-1 in macrophage cell line J774A. 1 [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2001; 289: 1031-1038.
- 18 Bhat N R, Feinstein D L, Shen Q *et al.* p38 MAPK-mediated transcriptional activation of inducible nitrie-oxide synthase in glial cells. Roles of nuclear factors, nuclear factor kappa B, cAMP response element binding protein, CCAAT/ enhancer-binding protein-beta, and activating transcription factor 2[J]. J Biol Chem, 2002; 277: 29584-29592.
- 19 Nishizawa M, Nagata S. Regulatory elements responsible for inducible expression of the granulocyte colony-stimulating factor gene in macrophages [J]. Mol Cell Biol, 1990; 10:2002-2011.
- 20 Dlaska M, Weiss G. Central role of transcription factor NF-IL6 for cytokine and iron-mediated regulation of murine inducible nitric oxide synthase expression[J]. J Immunol, 1999; 162: 6171-6177.
- 21 Tanaka T, Akira S, Yoshida K *et al.* Targeted disruption of the NF-IL6 gene discloses its essential role in bacteria killing and tumor cytotoxicity by macrophages[J]. Cell, 1995; 80: 353-361.
- 22 Kim Y M, Ko C B, Park Y P *et al*. Octamer motif is required for the NEkappaB-mediated induction of the inducible nitric oxide synthase gene

7 Porta C., Rinoldi, M., Raes G et al. Tolerance and M2 (alternative) ublishing House. All rights reserved. http://www.enki.net

- 23 Wang X, Zhao Q, Matta R *et al*. Inducible nitrie-oxide synthase expression is regulated by mitogen-activated protein kinase phosphatase 1[J]. J Biol Chem, 2009; 284: 27123-27134.
- 24 Chen L, Kong X, Fu J *et al*. CHIP facilitates ubiquitination of inducible nitric oxide synthase and promotes its proteasonal degradation [J]. Cell Immunol, 2009, 258: 38-43.
- 25 Jenkinson C P, Grody W W, Cederbaum S D. Comparative properties of arginases[J]. Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol, 1996; 114: 107-132.
- 26 Wang W W, Jenkinson C P, Griscavage J M et al. Co-induction of arginase and nitric oxide synthase in murine macrophages activated by lipopolysaccharide[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1995; 210: 1009-1016.
- 27 Jacobsen L C, Theilgaard-Monch K, Christensen E I et al. Arginase 1 is expressed in myelocytes/metamyelocytes and localized in gelatinase granules of human neutrophils[J]. Blood, 2007; 109:3084-3087.
- 28 Louis C A, Reichner J S, Henry W L Jr et al. Distinct arginase isoforms expressed in primary and transformed macrophages: regulation by oxygen tension[J]. Am J Physiol, 1998;274: R775-782.
- 29 Munder M, Eichmann K, Moran, J M et al. Th1/Th2-regulated expression of arginase isoforms in murine macrophages and dendritic cells[J]. J Immunol, 1999; 163: 3771-3777.
- 30 Gray M J, Poljakovic M, Kepka-Lenhart D et al. Induction of arginase I transcription by IL-4 requires a composite DNA response element for STAT6 and C/EBPbeta[J]. Gene, 2005; 353: 98-106.
- 31 Pauleau A L, Rutschman R, Lang R et al. Enhancer-mediated control of macrophage specific arginase I expression [J]. J Immunol, 2004; 172: 7565-7573.
- 32 Takeda K, Tanaka T, Shi W et al. Essential role of Stat6 in II-4 signalling J]. Nature, 1996; 380:627-630.
- 33 Morris S M Jr, Kepka Lenhart D, Chen L C. Differential regulation of arginases and inducible nitric oxide synthase in murine macrophage cells [J]. Am J Physiol, 1998; 275: E740-747.
- 34 Chang C I, Zoghi B, Liao J C et al. The involvement of tyrosine kinases, cyclic AMP/ protein kinase A, and p38 mitogen-activated protein kinase in IL-13-mediated arginase I induction in macrophages: its implications in IL-13-inhibited nitric oxide production [J]. J Immunol, 2000; 165: 2134-2141.
- 35 Albina J E, Mahoney E J, Daley J M et al. Macrophage arginase regulation by CCAAT/ enhancer binding protein beta[J]. Shock, 2005;23:168-172.
- 36 Haffner I, Teupser D, Holdt L M et al. Regulation of arginase-1 expression in macrophages by a protein kinase A type I and histone deacetylase dependent pathway[J]. J Cell Biochem, 2008; 103: 520-527.
- 37 SonokiT, NagasakiA, GotohT et al. Coinduction of nitrie-oxide synthase and arginase I in cultured nat peritoneal macrophages and nat tissues in vivo by lipopolysaccharide[J]. J Biol Chem, 1997; 272: 3689-3693.
- 38 Weinstein S L, Finn A J, Dave S H *et al.* Phosphatidylinositol 3-kinase and mTOR mediate lipopolysaccharide-stimulated nitric oxide production in macrophages via interferon-beta[J]. J Leukoc Biol, 2000; 67: 405-414.
- 39 Kuroda S, Nishio M, Sasaki T et al. Effective clearance of intracellular Leishmania major in vivo requires Pten in macrophages [J]. Eur J Im-

- 40 Sly L M, Ho V, Antignano F *et al*. The role of SHIP in macrophages[J]. Front Biosci, 2007; 12:2836-2848.
- 41 Rauh M J, Kalesnikoff J, Hughes M et al. Role of Src homology 2-containing-inositol 5'-phosphatase (SHIP) in mast cells and macrophages [J]. Biochem Soc Trans, 2003; 31: 286-291.
- 42 Vendrame C M, Carvalho M D, Rios F J et al. Effect of insulin-like growth factor I on Leishmania amazonensis promastigote arginase activation and reciprocal inhibition of NOS2 pathway in macrophage in vitro [J]. Scand J Immunol, 2007; 66: 287-296.
- 43 Gallardø-Sol er A, Gomez-Nieto C, Campo M L et al. Arginase I induction by modified lipoproteins in macrophages: a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma/delta-mediated effect that links lipid metabolism and immunity[J]. Mol Endocrinol, 2008; 22: 1394-1402.
- 44 Lang R, Patel D, Morris J J et al. Shaping gene expression in activated and resting primary macrophages by IL-10[J]. J Immunol, 2002; 169: 2253-2263.
- 45 Pesce J, Kaviratne M, Ramalingam T R *et al*. The IL-21 receptor augments Th2 effector function and alternative macrophage activation[J]. J Clin Invest, 2006; 116:2044-2055.
- 46 Martin L, Comalada M, Marti L *et al*. Granulocyte-macrophage colonystimulating factor increases L-arginine transport through the induction of CAT2 in bone marrow-derived macrophages [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2006; 290: C1364-1372.
- 47 Hagemann T, Biswas S K, Lawrence T et al. Regulation of macrophage function in tumors: the multifaceted role of NF-kappaB[J]. Blood, 2009; 113: 3139–3146.
- 48 Halam S, Escorcio-Correia M, Soper R *et al*. Activated macrophages in the tumour microenvironment-dancing to the tune of TLR and NF kappaB [J]. J Pathol, 2009; 219: 143-152.
- 49 Saccani A, Schioppa T, Porta C et al. p50 nuclear factor-kappaB overexpression in tumor associated macrophages inhibits M1 inflammatory responses and antitumor resistance [J]. Cancer Res, 2006; 66: 11432-11440.
- 50 Hagmann T, Lawrence T, McNeish I et al. "Re-educating" tumor associated macrophages by targeting NF-kappa B[J]. J Exp Med, 2008; 205: 1261-1268.
- 51 Klasen S, Hammermann R, Fuhrmann M et al. Glucocorticoids inhibit lipopolysaccharide-induced up-regulation of arginase in rat alveolar macrophages[J]. Br J Pharmacol, 2001; 132: 1349-1357.
- 52 Zampetaki A, Mitsialis S A, Pfeilschifter J et al. Hypoxia induces macrophage inflammatory protein-2 (MIP-2) gene expression in murine macrophages via NF-kappaB: the prominent role of p42/ p44 and PI3 kinase pathways[J]. Faseb J, 2004; 18: 1090-1092.
- 53 Liscovsky M V, Ranocchia R P, Gorlino C V et al. Interferon-gamma priming is involved in the activation of arginase by oligodeoxinucleotides containing CpG motifs in murine macrophages [J]. Immunology, 2009; 128: e159-169.
- 54 El Kasmi K C, Qualls J E, Pesce J T et al. Toll-like receptor induced arginase 1 in macrophages thwarts effective immunity against intracellular pathogens[J]. Nat Immunol, 2008; 9:1399-1406.

C 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net