

TAM 受体的生物学功能

邓婷婷 韩代书*

(中国医学科学院基础医学研究所, 细胞生物学系, 北京 100005)

摘要 TAM 受体是最新的一个受体酪氨酸激酶(Receptor tyrosine kinases, RTKs)亚家族, 包括三个成员: Tyro3、Axl 和 Mer。它们结构相似, 具有共同的配体 Gas6 和 Protein S。TAM 受体广泛表达于哺乳动物的多种组织中, 在神经、免疫、造血、生殖等系统发挥重要的生物学功能, 可以调节多种细胞的存活、增殖与分化。对其功能及作用机理的研究近年来取得了较大进展, 并受到广泛的重视。本文旨在概述 TAM 受体的研究进展, 着重介绍其生物学功能的作用机理, 特别是其介导的信号通路。

关键词 TAM 受体; Gas6; 信号转导

1 TAM受体及其配体的结构特点

RTKs 是细胞表面一类重要的跨膜蛋白, 它们的胞外区可与配体结合, 胞内区具有酪氨酸蛋白激酶活性, 并具有自磷酸化位点。目前已发现 62 个成员, 分为 20 个亚家族, Tyro3、Axl、Mer(TAM)受体是最新发现的一个亚家族^[1]。TAM 受体均为单次跨膜蛋白质, 胞外是配体结合结构域, 胞内是具有酪氨酸激酶活性的催化区。它们的结构特点是胞外区具有两个免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)样的结构域和两个纤连蛋白 III (fibronectin type III, FNIII)重复序列(图 1), 这种结构与许多细胞黏附分子相似, 提示它们可能介导细胞与细胞间的相互作用^[1-3]。

发现之初, TAM 曾一度被称为“孤儿”受体。1995 年, Varnum 等^[4]发现 Axl 的配体为生长停滞特异性基因 6(Growth arrest-specific gene 6, Gas6)编码的产物。随后, 相继发现 Gas6 也是 Tyro3 及 Mer 的配体, 它与三种受体的亲和率为 Axl>Sky>Mer^[5]。后来发现与 Gas6 结构高度相似的 S 蛋白(Protein S, 两者 43% 的氨基酸序列同源)也是 TAM 的共同配体。Protein S 与 Gas6 同为维生素 K 依赖蛋白家族的成员, N 端都含有 11 个 γ -羧基谷氨酸残基(Gla 区)。Gla 区带负电荷, 与 7~8 个 Ca^{2+} 形成复合物, 可以结合带负电荷的磷脂, 从而介导 Gas6 或 Protein S 与凋亡细胞的结合, 成为凋亡细胞和吞噬细胞相互识别的桥梁。与 Gla 区相邻的是一个环状区, Protein S 的环状区有对凝血酶敏感的切割位点, 这与它的抗凝血作用相关, 而 Gas6 缺少这一位点。环状区之后为四个表皮生长因子(EGF)样重复区, C 端具有一个性激素结合球蛋白(sex hormone-binding globin, SHBG)结构域, SHBG

区可以结合并激活 TAM 受体^[6](图 1)。Axl 介导的外源性 Gas6 在细胞存活、增殖和迁移方面具有重要的作用。相比之下, 有关 Protein S 的功能报道较少。Nakamura 等^[7]的研究结果表明, Protein S 可与 Tyro3 受体结合, 共同参与破骨细胞行使骨溶解功能。与 Gas6 不同的是, 人体血浆中自由态的 Protein S 浓度较高, 而只有这种 Protein S 才可以在凋亡细胞的吞噬过程中激活受体。所以在 Mer 受体介导的对凋亡细胞进行吞噬的过程中, Protein S 可能起着比 Gas6 更重要的作用^[8]。近期观察到小鼠的 Protein S 可直接激活小鼠的 Tyro3 和 Mer 受体, 这进一步证实了上述观点^[9]。最近, Angelillo-Scherrer 等^[10]发现用 EPO 刺激小鼠的成红细胞会使之释放 Gas6, Gas6 遂可通过激活 Ser/Thr 激酶 Akt 来增强 EPO 受体的信号转导。在 EPO 产生量不足导致的慢性贫血转基因小鼠模型中, Gas6 与 EPO 协同作用使血细胞比容水平恢复正常。

2 TAM受体的表达特征

TAM 受体广泛表达于免疫、神经、生殖、造血系统的细胞中, 其表达量在出生后显著升高, 并在成年个体组织的细胞中维持较高的水平, 表明 TAM 受体在成年个体中行使重要的功能。对 TAM 基因敲除小鼠的表型分析支持这一假说: Tyro3、Axl 和

收稿日期: 2009-03-10 接受日期: 2010-06-24

国家自然科学基金(No.30971459)资助项目

* 通讯作者。Tel: 010-65296457, Fax: 010-65296466, E-mail: daishu@public.bta.net.cn

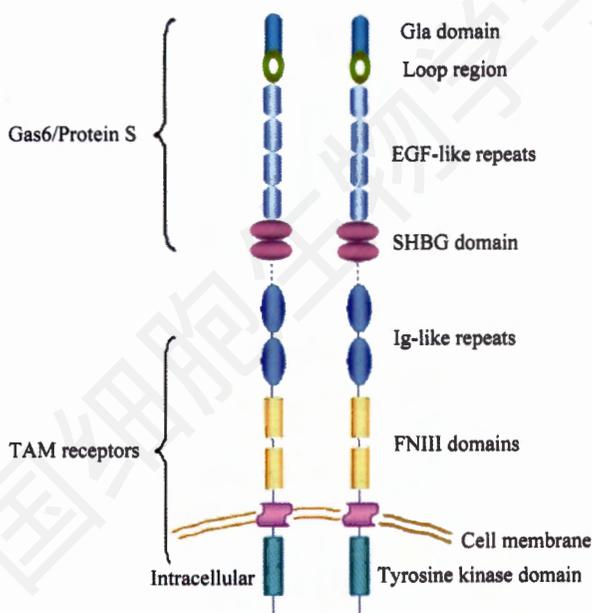


Fig. 1 The structures of TAM RTKs and Gas6/Protein S

Mer 三个成员共同敲除小鼠可以进行正常的胚胎发育, 并产生健康的子代, 但随着出生后小鼠的发育, 多种组织及细胞表现出功能缺陷, 而且随着年龄增加缺陷表型加重^[11]。通常一种细胞能同时表达 TAM 家族的多个成员, 如树突状细胞、巨噬细胞、巨核细胞、NK 细胞、睾丸支持细胞(Sertoli 细胞)能同时表达三个成员^[11], 表明 TAM 家族成员可能代偿性地调节细胞的功能。也有些细胞只表达其中的两个或一个成员, 如红细胞表达 *Axl* 与 *Mer*^[12], 睾丸间质细胞(Leydig 细胞)只表达 *Mer*^[13]。*Axl* 在多种肿瘤细胞中过量表达, 如结肠癌^[14]、食管癌^[15]等, 而 *Tyro3* 主要在中枢神经系统表达^[2]。表明在不同细胞中, TAM 的不同成员行使不同的功能。

3 TAM受体的生物学功能

TAM 受体广泛表达于多种组织与细胞中, 表明它们行使重要的生物学功能。对 TAM 受体功能的认识, 主要来自对基因敲除小鼠的分析, 发现 TAM 受体主要在免疫调节、雄性生殖、造血系统及神经发育中发挥重要作用。

3.1 免疫调节作用

最近, TAM 受体在免疫系统的作用引起了研究者的广泛关注。出生后大约三周, *Tyro3*、*Axl*、*Mer* 三基因敲除(*Tyro3*^{-/-}*Axl*^{-/-}*Mer*^{-/-}, *TAM*^{-/-})小鼠的外周淋巴器官开始增大, 到 6 个月时, 这些小鼠的脾和淋巴

结的重量可达到正常小鼠的 10 倍, 这主要是由于髓系和淋巴细胞过度增殖造成的。成年鼠免疫反应失衡, 并表现出严重的自身免疫疾病^[16]。

抗原递呈细胞(巨噬细胞、树突状细胞)是调节免疫反应的关键。当病原体入侵时, 会激活这些细胞, 引起炎症反应, 抵抗入侵的病原体。病原体被清除后, 若不能及时终止炎症反应, 会对宿主自身造成损伤, 导致包括自身免疫疾病在内的多种疾病。机体存在着精密的负调控系统来抑制免疫反应, TAM 家族就是通过负调控免疫反应来维持机体的免疫稳态。最近已揭示其作用机制^[17]: 当病原体入侵时, 树突状细胞的 Toll 样受体(TLRs)被激活, 引发炎症反应, 分泌炎症因子, 而后由 α -干扰素(*IFN* α)诱导 *IFNAR*-*STAT1* 通路的活化使 TAM 受体表达上调, *Gas6*/TAM 信号系统可以诱导产生 TLR 通路的抑制物 *SOCS1* 和 *SOCS3*, 最终抑制炎症反应(图 2)。TAM 受体是免疫稳态的关键调节分子, *Camenisich* 等^[18]发现, *Mer* 激酶缺失的小鼠, 由 LPS 导致内毒素休克引起死亡的数量远比野生型的多, 内毒素休克反应与巨噬细胞产生过量的 *TNF* α 相关, 而 *Mer*^{-/-} 巨噬细胞被 LPS 激活后会产生大量的 *TNF* α 。所以, *Mer* 可能在抑制炎症反应中起特殊作用。*Scott* 等^[19]发现 *Mer* 对巨噬细胞有效吞噬清除凋亡细胞起着重要的调节作用, *Mer*^{-/-} 小鼠巨噬细胞吞噬凋亡细胞的能力降低了 7 倍, 可能是导致自身免疫疾病的主要原因。

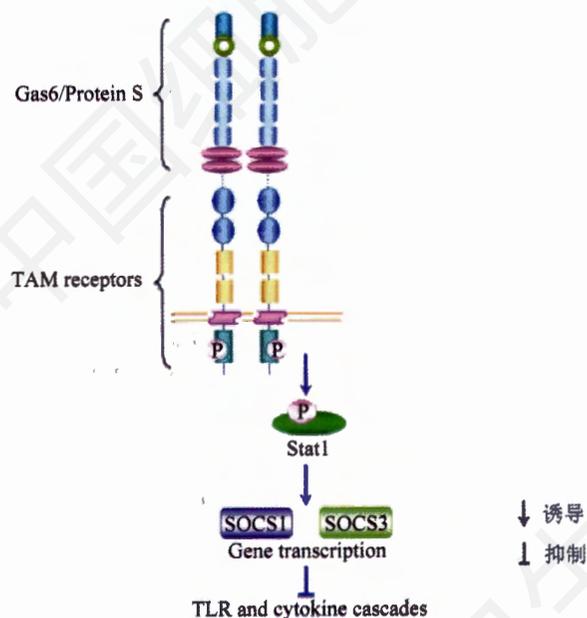


Fig. 2 TAM receptor signaling in negative regulation of inflammation

3.2 生殖系统

Lu 等^[20]发现敲除 *Tyro3*、*Axl*、*Mer* 三个基因中的一个或两个,小鼠具有生育能力,但三基因同时敲除的雄性小鼠表现为不育,生殖细胞不能正常发育成熟。我们发现 TAM 受体均不表达于生精细胞,而是共表达于 Sertoli 细胞^[13],表明 TAM 可能通过调节 Sertoli 细胞的功能间接调节精子发生。Sertoli 细胞的功能之一是吞噬大量凋亡的生精细胞及残体,我们证明 Gas6/TAM 系统参与调节 Sertoli 细胞的吞噬功能^[21]。与对照组相比,加入 Gas6 后, Sertoli 细胞的吞噬能力提高了 5 倍, *Mer*^{-/-} 小鼠的 Sertoli 细胞吞噬凋亡生精细胞的能力较野生型降低了 35%,而 *TAM*^{-/-} 小鼠的 Sertoli 细胞几乎完全丧失了吞噬能力,这是因为 *TAM*^{-/-} Sertoli 细胞不能识别和结合凋亡的生精细胞。

虽然 *TAM*^{-/-} 雌性小鼠大多数具有正常的生育能力,卵子可以正常发育与成熟,但我们发现 *TAM*^{-/-} 雌鼠阴道闭锁的发病率升高^[22],可达 15%,而野生小鼠的发病率小于 1%。TAM 受体单个成员或两个成员被敲除的小鼠未发现此现象,表明 TAM 可以代偿性的调节小鼠的阴道发育,但对其调节机理尚未研究。

3.3 造血系统

TAM 受体在成体造血组织—骨髓中高表达,表明它们可能参与造血系统的调节。前期发现, TAM 受体在自然杀伤细胞(NK 细胞)的分化、成熟与功能中起着重要的调节作用^[23]。我们最近发现 *Axl* 与 *Mer* 表达于红系细胞,并调节红系造血^[12]。*Axl*^{-/-} 和 *Mer*^{-/-} 小鼠骨髓中成熟红细胞有轻微降低,而 *Axl* 和 *Mer* 联合敲除(*AM*^{-/-})时出现严重的红系发育障碍,*AM*^{-/-} 小鼠骨髓中的成熟红细胞降低了 50%,而原红细胞反而增加,表明 *AM*^{-/-} 小鼠红细胞的分化被阻滞在早期阶段。

另外,我们还发现与红细胞具有共同祖先的巨核细胞的分化与成熟也受 TAM 受体的调节^[24]。巨核细胞分化是一个复杂而有序的过程,包括巨核祖细胞的增殖和分化、巨核细胞的成熟以及血小板的形成和释放等。我们发现 TAM 的三个成员共同表达于分化过程中的巨核细胞, *TAM*^{-/-} 小鼠中出现严重的血小板减少症,这是由骨髓巨核细胞的成熟异常引起的。因为 *TAM*^{-/-} 巨核细胞可以形成正常的前血小板,表明 *TAM*^{-/-} 巨核细胞终末分化受阻。而且只有三基因共同敲除的小鼠具有这一表型,说明 TAM 受体代偿性调节巨核细胞的成熟。

3.4 神经系统

中枢神经—大脑是高水平表达 TAM 受体的另一

组织,特别是 *Tyro3* 的表达水平高于其它组织。*TAM*^{-/-} 成年小鼠也表现出明显的中枢神经缺陷,表明 TAM 受体在调节中枢神经系统的发育及功能中起着重要的作用^[20],然而在这方面的研究较少。TAM 受体可能通过调节大脑组织的免疫平衡起作用,因为它们主要表达于大脑的小胶质细胞。后者是驻留于脑组织的一种巨噬细胞,具有吞噬、清除凋亡细胞的能力,是神经系统正常发育的关键。最近发现, Gas6/TAM 信号可以维持小胶质细胞对凋亡神经元的吞噬能力,而且可以抑制 LPS 诱导的小胶质细胞分泌炎症因子 IL-1 β 和 iNOS 的能力^[25]。总体上对 TAM 受体在神经系统中的功能认识较少,值得深入研究。

4 TAM受体介导的信号通路

RTKs 行使功能是由其胞外区与配体结合,引起受体构象改变并发生二聚化,从而激活胞内区的激酶活性,磷酸化下游底物,调节一些功能蛋白的活性,或将信号传到细胞核内,改变基因的表达,对细胞的增殖、分化与功能进行调节。细胞信号通路的研究是当今细胞生物学的核心内容,对于 TAM 受体活化引起的胞内信号级联反应及由此产生的生物学效应已经有了深入的认识。

4.1 Gas6/Axl 信号通路

Axl 第 821 位的酪氨酸(Y821)是一个多底物结合位点,可与 PI3K 的 p85 亚单位、PLC- γ 、Grb2、c-Src 和 Lck 相互作用(图 3)。*Axl* 的 Y779 也具备结合 p85 蛋白的能力,而 Y866 则是 PLC- γ 的另一个结合位点^[26]。Hafizi 等^[27]利用酵母双杂交系统筛选人心脏的 cDNA 文库发现了一些新的 *Axl* 结合分子:SOCS-1、Nck2、RanBPM 和 C1-TEN(图 3)。PI3K 的激活是 *Axl* 信号转导过程中的重要事件,可将 *Axl* 与下游的信号通路联系起来。例如, *Axl* 通过 Grb2 接头蛋白/SOCS-1 与细胞外信号调节激酶(extracellular regulated kinase, ERK)通路建立联系。C1-TEN 在细胞中过量表达时可以抑制细胞的存活、增殖和迁移,特别是抑制 PI3K/Akt 信号通路^[27]。*Axl* 与 C1-TEN 的相互作用同样会负调控这些细胞行为。Budagian 等^[28]近期报道, IL-15 可反式激活 *Axl* 及其相关的信号通路, IL-15 通过 *Axl* 和 IL-15R α 的协同作用,使小鼠的 L929 成纤维细胞免受肿瘤坏死因子 TNF α 诱导的细胞死亡,这一过程涉及 PI3K/Akt 信号通路的活化。这一新发现的机制拓宽了原有对 Gas6/*Axl* 信号通路的认识,表明 *Axl* 受体可以调节其它细胞因子受体的信号转导。

细胞内氧化反应可以启动或关闭许多激酶和磷酸酶的活化状态,在细胞中加入 H_2O_2 产生的反应性氧族(reactive oxygen species, ROS)可在很短的时间内激活 Axl,这可能是由于 ROS 使磷酸酶受到抑制,而在正常条件下,磷酸酶使 Axl 维持非活化状态。在下游的信号转导中, Fridell 等^[29]观察到用 EGF 刺激 EGFR-Axl(胞外-胞内)嵌合受体引起 Ras/ERK 通路的激活并导致细胞增殖。然而,用 Gas6 刺激具有完整 Axl 的细胞, PI3K 被激活,却没有 ERK 活化及细胞增殖的发生。这说明信号转导经由的通路及其引起的生物学效应不仅取决于激酶的激活,而且还与刺激物的性质有关。在 Gas6 作为丝裂原的细胞中, ERK 通路的激活似乎是最重要的。Stenhoff 等^[30]指出在心脏成纤维细胞中, Gas6 引起 ERK 的激活,其结果是细胞增殖。ERK 还介导 Gas6 引起的人前列腺癌细胞的增殖。在 C57MG 小鼠的乳腺细胞中,证明需要 ERK、PI3K/Akt 和 S6K 参与信号转导^[31]。Gas6 也是培养的系膜细胞的丝裂原,并激活 STAT3 转录因子通路^[32]。当用 Gas6 刺激时, STAT3 被磷酸化并向核转位,引起依赖 STAT3 的转录活化。综上所述, Gas6/Axl 可激活不同的信号通路,从而产生不同的生物学效应。

4.2 Tyro3 信号转导

Tyro3 与 Axl 在信号转导上有很多相似性。首先,它们都可以在不与配体结合的情况下,通过过量表达发生自身二聚化及磷酸化。另外, Tyro3 也可被 Gas6 激活, PI3K 的 p85 亚单位可与 Tyro3 结合,用人的 Protein S 刺激大鼠的 Tyro3 受体可引起 PI3K 和 Akt 的活化^[33]。在骨骼中,发现 Gas6 通过 Tyro3 激活小鼠破骨细胞参与骨溶解过程,这一过程还涉及 ERK 的活化^[34]。Hafizi 等^[35]发现 Tyro3 胞内区也像 Axl 一样,可与 RanBPM 相互作用,进一步证明它们在信号转导上的相似性。

4.3 Mer 信号通路

与 Tyro3、Axl 相比, Mer 介导的信号通路具有更多的特点。比较 32D 细胞中 Mer 与 Axl 的信号转导过程会发现它们的不同之处, Axl 引起 32D 细胞的增殖与分化,而 Mer 改变细胞骨架并阻止细胞凋亡,不刺激细胞生长。Ling 等^[36]通过构建由人集落刺激因子 I 受体的胞外区、跨膜区和人 Mer 的胞内区组成的嵌合受体建立起分析 Mer 信号转导的早期模型。在转染的 NIH3T3 成纤维细胞中刺激该嵌合受体会导致细胞转化,并伴随着增殖加速,下游 PLC- γ 、

PI3K、Shc、Grb2、Raf-1 和 ERK 被磷酸化。然后,它们识别 Mer 激酶区的酪氨酸残基 Y749、Y753 和 Y754 作为自磷酸化位点,只有当三个酪氨酸残基都被磷酸化时, Mer 才具有激酶活性。Todt 等^[37]指出 PLC- γ 与表达 Mer 的巨噬细胞对凋亡胸腺细胞的吞噬有关, Mer 胞内区的 Y867 残基可结合 Grb2, 招募并激活 PI3K 并激活 NF- κ B 的转录。Mer 可以激活 STAT 转录因子通路,这与 Mer 引起的细胞转化相关^[38],人类的 Mer 主要激活 STAT1,当其 933 位的亮氨酸突变成谷氨酰胺时,可导致 STAT3 活化的增加,从而提高细胞的转化效率。

Mer 最突出的功能是调节吞噬细胞的吞噬能力,对这一生物学效应的信号通路作了较多的研究。与 Tyro3 及 Axl 不同, Mer 可以调节细胞骨架发生改变。鸟嘌呤核苷酸交换因子 Vav 1 可以组成性的与 Mer 结合, Mer 活化后, Vav 1 的酪氨酸残基发生磷酸化并与 Mer 分离。释放的 Vav 1 遂通过促使所结合的 GDP 转化为 GTP 而激活小 GTP 酶 Rho A 家族,包括 Rac 1、Cdc42 和 Rho A(图 4)。这些 Rho GTP 酶可以调节细胞骨架的重塑,从而影响细胞形态、极化、运动和分裂^[39]。所以, Rho GTP 酶是 Mer 活化后诱导巨噬细胞、视网膜上皮细胞等吞噬的主要影响因子。血小板中也有这方面的证据, Mer 可能传递一种信号,使与胞外基质成分相连的整联蛋白被激活,从而促进血小板凝集^[40]。Wu 等^[8]发现 Mer 与整联蛋白信号转导直接相关, Mer 的激活,无论 Gas6 是否参与,都引起 Src 介导的 FAK 酪氨酸残基磷酸化并招募 α v β 5 整联蛋白。这种招募引起 p130(CAS)/CrkII/Dock180 整联蛋白信号转导复合物的形成,进而激活 Rac1。

5 展望

TAM 受体由于表达广泛及功能多样性而受到人们的关注。它们的特点是对胚胎发育没有影响,在幼年个体中的功能不明显,只有成年基因敲除小鼠表现出多种疾病,因此基因敲除小鼠为研究这些疾病的发病机理及探索治疗途径提供了理想的模型。虽然近年来对其免疫调节功能进行了较广泛的研究,但在其它系统的作用机理研究较少,特别是对造血、神经及生殖系统的调节作用值得深入研究。研究的重点应集中在 TAM 受体功能的机理上,尤其是它们行使功能的信号通路。在这些方面的研究不仅对于认识多种疾病的发病机理具有重要的理论意义,而且可能对一些疾病的治疗提供重要的线索,特别是自身免

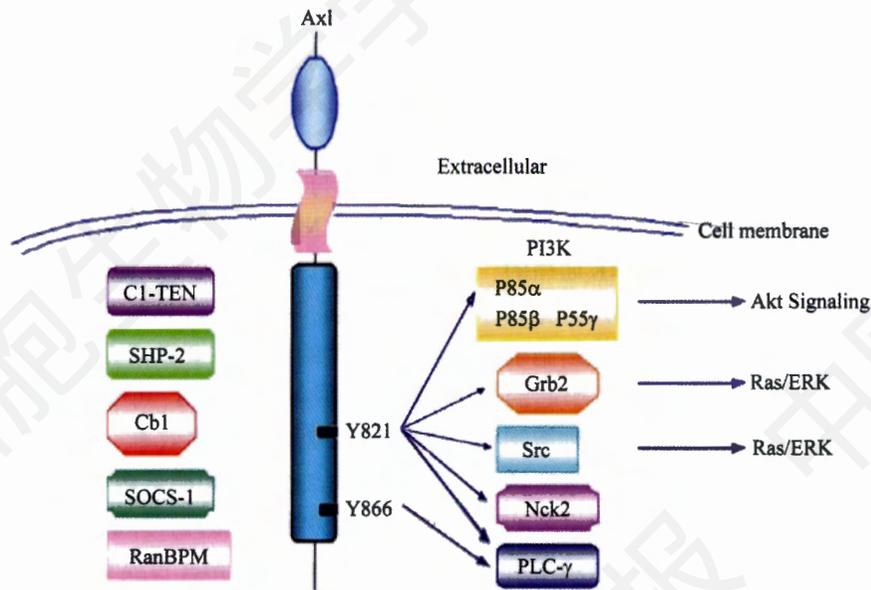


Fig. 3 Axl signaling

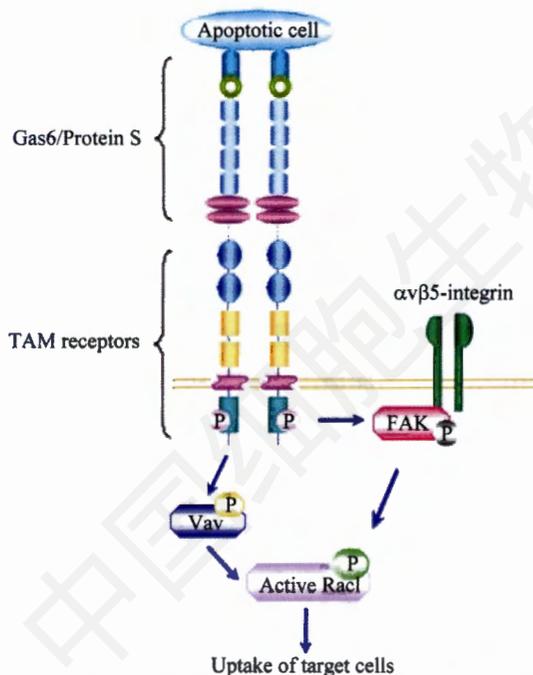


Fig. 4 Mer signaling in regulating phagocytosis of apoptotic cells

疫病、造血系统疾病等。随着对 TAM 受体在这些系统中作用机理的深入认识,有可能为这些疾病的治疗开辟新的途径。

参考文献(References)

1 O'Bryan JP, Frye RA, Cogswell PC, Neubauer A, Kitch B, Prokop C, *et al.* Axl, a transforming gene isolated from primary human myeloid leukemia cells, encodes a novel receptor ty-

rosine kinase. *Mol Cell Biol* 1991; 11(10): 5016-31.

- 2 Lai C, Gore M, Lemke G. Structure, expression, and activity of Tyro 3, a neural adhesion-related receptor tyrosine kinase. *Oncogene* 1994; 9(9): 2567-78.
- 3 Graham DK, Dawson TL, Mullaney DL, Snodgrass HR, Earp HS. Cloning and mRNA expression analysis of a novel human protooncogene, c-mer. *Cell Growth Differ* 1994; 5(6): 647-57.
- 4 Varnum BC, Young C, Elliott G, Garcia A, Bartley TD, Fridell YW, *et al.* Axl receptor tyrosine kinase stimulated by the vitamin K-dependent protein encoded by growth-arrest-specific gene 6. *Nature* 1995; 373(6515): 623-6.
- 5 Nagata K, Ohashi K, Nakano T, Arita H, Zong C, Hanafusa H, *et al.* Identification of the product of growth arrest-specific gene 6 as a common ligand for Axl, Sky, and Mer receptor tyrosine kinases. *J Biol Chem* 1996; 271(47): 30022-7.
- 6 Mark MR, Chen J, Hammonds RG, Sadick M, Godowski PJ. Characterization of Gas6, a member of the superfamily of G domain-containing proteins, as a ligand for Rse and Axl. *J Biol Chem* 1996; 271(16): 9785-9.
- 7 Nakamura YS, Hakeda Y, Takakura N, Kameda T, Hamaguchi I, Miyamoto T, *et al.* Tyro3 receptor tyrosine kinase and its ligand, Gas6, stimulate the function of osteoclasts. *Stem Cells* 1998; 16(3): 229-38.
- 8 Wu Y, Singh S, Georgescu MM, Birge RB. A role for Mer tyrosine kinase in $\alpha v \beta 5$ integrin-mediated phagocytosis of apoptotic cells. *J Cell Sci* 2005; 118(Pt 3): 539-53.
- 9 Prasad D, Rothlin CV, Burrola P, Burstyn-Cohen T, Lu Q, Garcia de Frutos P, *et al.* TAM receptor function in the retinal pigment epithelium. *Mol Cell Neurosci* 2006; 33(1): 96-108.
- 10 Angelillo-Scherrer A, Burnier L, Lambrechts D, Fish RJ, Tjwa M, Plaisance S. Role of Gas6 in erythropoiesis and anemia in mice. *J Clin Invest* 2008; 118(2): 583-96.
- 11 Lemke G, Rothlin CV. Immunobiology of the TAM receptors. *Nat Rev Immunol* 2008; 8(5): 327-36.

- 12 Hongmei Tang, Song Chen, Haikun Wang, Wu H, Lu Q, Han D. TAM receptors and the regulation of erythropoiesis in mice. *Haematologica* 2009; 94(3): 326-34.
- 13 Wang H, Chen Y, Ge Y, Ma P, Ma Q, Ma J, *et al.* Immunoeexpression of Tyro 3 family receptors-Tyro 3, Axl, and Mer-and their ligand Gas6 in postnatal developing mouse testis. *J Histochem Cytochem* 2005; 53(11): 1355-64.
- 14 Craven RJ, Xu LH, Weiner TM, Fridell YW, Dent GA, Srivastava S, *et al.* Receptor tyrosine kinases expressed in metastatic colon cancer. *Int J Cancer* 1995; 60(6): 791-7.
- 15 Nemoto T, Ohashi K, Akashi T, Johnson JD, Hirokawa K. Overexpression of protein tyrosine kinases in human esophageal cancer. *Pathobiology* 1997; 65(4): 195-203.
- 16 Lu Q, Lemke G. Homeostatic regulation of the immune system by receptor tyrosine kinases of the Tyro 3 family. *Science* 2001; 293(5528): 306-11.
- 17 Rothlin CV, Ghosh S, Zuniga EI, Oldstone MB, Lemke G. TAM receptors are pleiotropic inhibitors of the innate immune response. *Cell* 2007; 131(6): 1124-36.
- 18 Camenisch TD, Koller BH, Earp HS, Matsushima GK. A novel receptor tyrosine kinase, Mer, inhibits TNF- α production and lipopolysaccharide-induced endotoxic shock. *J Immunol* 1999; 162(6): 3498-503.
- 19 Scott RS, McMahon EJ, Pop SM, Reap EA, Caricchio R, Cohen PL, *et al.* Phagocytosis and clearance of apoptotic cells is mediated by MER. *Nature* 2001; 411(6834): 207-11.
- 20 Lu Q, Gore M, Zhang Q, Camenisch T, Boast S, Casagrande F, *et al.* Tyro-3 family receptors are essential regulators of mammalian spermatogenesis. *Nature* 1999; 398(6729): 723-8.
- 21 Xiong W, Chen Y, Wang H, Wang H, Wu H, Lu Q, *et al.* Gas6 and the Tyro 3 receptor tyrosine kinase subfamily regulate the phagocytic function of Sertoli cells. *Reproduction* 2008; 135(1): 77-87.
- 22 Wu H, Tang H, Chen Y, Wang H, Han D. High incidence of distal vaginal atresia in mice lacking Tyro3 RTK subfamily. *Mol Reprod Dev* 2008; 75(12): 1775-82.
- 23 Caraux A, Lu Q, Fernandez N, Riou S, Di Santo JP, Raulet DH, *et al.* Natural killer cell differentiation driven by Tyro3 receptor tyrosine kinases. *Nat Immunol* 2006; 7(7): 747-54.
- 24 Wang H, Chen S, Chen Y, Wang H, Wu H, Tang H, *et al.* The role of Tyro 3 subfamily receptors in the regulation of hemostasis and megakaryocytopoiesis. *Haematologica* 2007; 92(5): 643-50.
- 25 Grommes C, Lee CY, Wilkinson BL, Jiang Q, Koenigsknecht-Talboo JL, Varnum B, *et al.* Regulation of microglial phagocytosis and inflammatory gene expression by Gas6 acting on the Axl/Mer family of tyrosine kinases. *J Neuroimmune Pharmacol* 2008; 3(2): 130-40.
- 26 Braunger J, Schleithoff L, Schulz AS, Kessler H, Lammers R, Ullrich A, *et al.* Intracellular signaling of the Ufo/Axl receptor tyrosine kinase is mediated mainly by a multi-substrate docking-site. *Oncogene* 1997; 14(22): 2619-31.
- 27 Hafizi S, Alindri F, Karlsson R, Dahlbäck B. Interaction of Axl receptor tyrosine kinase with C1-TEN, a novel C1 domain-containing protein with homology to tensin. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 299(5): 793-800.
- 28 Budagian V, Bulanova E, Orinska Z, Thon L, Mamat U, Bellosta P, *et al.* A promiscuous liaison between IL-15 receptor and Axl receptor tyrosine kinase in cell death control. *EMBO J* 2005; 24(24): 4260-70.
- 29 Fridell YW, Jin Y, Quilliam LA, Burchert A, McCloskey P, Spizz G, *et al.* Differential activation of the Ras/extracellular-signal-regulated protein kinase pathway is responsible for the biological consequences induced by the Axl receptor tyrosine kinase. *Mol Cell Biol* 1996; 16(1): 135-45.
- 30 Stenhoff J, Dahlbäck B, Hafizi S. Vitamin K-dependent Gas6 activates ERK kinase and stimulates growth of cardiac fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 319(3): 871-8.
- 31 Goruppi S, Chiaruttini C, Ruaro ME, Varnum B, Schneider C. Gas6 induces growth, β -catenin stabilization, and T-cell factor transcriptional activation in contact-inhibited C57 mammary cells. *Mol Cell Biol* 2001; 21(3): 902-15.
- 32 Yanagita M, Arai H, Nakano T, Ohashi K, Mizuno K, Fukatsu A, *et al.* Gas6 induces mesangial cell proliferation via latent transcription factor STAT3. *J Biol Chem* 2001; 276(45): 42364-9.
- 33 Lan Z, Wu H, Li W, Wu S, Lu L, Xu M, *et al.* Transforming activity of receptor tyrosine kinase tyro3 is mediated, at least in part, by the PI3 kinase-signaling pathway. *Blood* 2000; 95(2): 633-8.
- 34 Katagiri M, Hakeda Y, Chikazu D, Ogasawara T, Takato T, Kumegawa M, *et al.* Mechanism of stimulation of osteoclastic bone resorption through Gas6/Tyro 3, a receptor tyrosine kinase signaling, in mouse osteoclasts. *J Biol Chem* 2001; 276(10): 7376-82.
- 35 Hafizi S, Gustafsson A, Stenhoff J, Dahlbäck B. The Ran binding protein RanBPM interacts with Axl and Sky receptor tyrosine kinases. *Int J Biochem Cell Biol* 2005; 37(11): 2344-56.
- 36 Ling L, Templeton D, Kung HJ. Identification of the major autophosphorylation sites of Nyk/Mer, an NCAM-related receptor tyrosine kinase. *J Biol Chem* 1996; 271(31): 18355-62.
- 37 Todt JC, Hu B, Curtis JL. The receptor tyrosine kinase MerTK activates phospholipase C γ 2 during recognition of apoptotic thymocytes by murine macrophages. *J Leukoc Biol* 2004; 75(4): 705-13.
- 38 Besser D, Bromberg JF, Darnell JE Jr, Hanafusa H. A single amino acid substitution in the v-Eyk intracellular domain results in activation of Stat3 and enhances cellular transformation. *Mol Cell Biol* 1999; 19(2): 1401-9.
- 39 Jaffe AB, Hall A. Rho GTPases: biochemistry and biology. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2005; 21: 247-69.
- 40 Chen C, Li Q, Darrow AL, Wang Y, Derian CK, Yang J, *et al.* Mer receptor tyrosine kinase signaling participates in platelet function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24(6): 1118-23.

Biological Functions of TAM Receptors

Ting-Ting Deng, Dai-Shu Han*

(Department of Cell Biology, Institute of Basic Medical Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100005, China)

Abstract TAM receptors are the latest identified receptor tyrosine kinases (RTKs) subfamily, which includes three members: Tyro3, Ax1 and Mer. Two high homologous proteins—Gas6 and Protein S, which belong to vitamin K-dependent proteins, are common biological ligands of TAM receptors. TAM receptors are widely expressed in various mammalian tissues, and have been demonstrated to be functional in nervous, immune, reproductive and hematopoietic systems. They play important roles in regulating survival, proliferation and differentiation of cells. In this review, we highlight functions and mechanisms of TAM receptors. Particularly, we illuminate intracellular signalling pathways regarding to individual TAM receptors.

Key words TAM receptors; Gas6; signalling

Received: March 10, 2009 Accepted: June 24, 2010

This work was supported by the National Nature Science Foundation of China(No.30971459)

*Corresponding author. Tel: 86-10-65296457, Fax: 86-10-65296466, E-mail: daishu@public.bta.net.cn