

DOI: 10.13376/j.cbls/2014117

文章编号: 1004-0374(2014)08-0823-06

## 死亡相关凋亡诱导蛋白激酶2 (DRAK2)研究进展

李仲诚<sup>1</sup>, 阮礼波<sup>1</sup>, 杨帆<sup>1</sup>, 李静雅<sup>2</sup>, 李佳<sup>2\*</sup>, 汤杰<sup>1\*</sup>

(1 华东师范大学小分子药物研究所, 上海 200062; 2 中国科学院上海药物研究所, 国家新药筛选中心, 上海 201203)

**摘要:** 死亡相关凋亡诱导蛋白激酶 2 (death associated protein related apoptotic kinase 2, DRAK2) 为苏氨酸/丝氨酸激酶, 属于死亡相关蛋白激酶家族中的一员, 是凋亡的正性调节因子之一。近年来研究发现, DRAK2 与 T 细胞生存分化、胰岛  $\beta$  细胞生存、癌细胞生长息息相关, 已成为治疗自身免疫性疾病、糖尿病、器官移植排斥以及癌症的潜在药物靶点, 但其具体的细胞作用机制及信号通路尚不明确。对近年来 DRAK2 激酶的生物学功能及相应抑制剂的研究进展进行简要综述。

**关键词:** DRAK2 激酶; 细胞凋亡; T 细胞分化; 糖尿病; DRAK2 抑制剂

**中图分类号:** Q255; Q55 **文献标志码:** A

### Study of the DRAK2

LI Zhong-Cheng<sup>1</sup>, RUAN Li-Bo<sup>1</sup>, YANG Fan<sup>1</sup>, LI Jing-Ya<sup>2</sup>, LI Jia<sup>2\*</sup>, TANG Jie<sup>1\*</sup>

(1 Institute of Drug Discovery and Development, East China Normal University, Shanghai 200062, China; 2 National Center for Drug Screening, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Science, Shanghai 201203, China)

**Abstract:** Death associated protein related apoptotic kinase 2 (DRAK2) is a serine/threonine kinase belonging to death associated protein (DAP) kinase family that have been implicated in regulation of apoptosis. Recent researches have indicated that DRAK2 plays critical roles in T-cell survival and differentiation, islet cell apoptosis, tumor initiation, however, little is known about the exactly underlying mechanisms. The studies suggest that inhibition of DRAK2 has therapeutic potential for autoimmune disease, diabetes, rejection of transplanted organs and cancers. In this paper, the progress of the biological functions and inhibitors on DRAK2 is reviewed.

**Key words:** DRAK2; apoptosis; T cell differentiation; diabetes; DRAK2 inhibitors

### 1 DRAK2的结构与分布

DRAK2 激酶即死亡相关凋亡诱导蛋白激酶 2 (death associated protein related apoptotic kinase 2), 又名丝氨酸/苏氨酸激酶 17B (STK17B), 其编码基因位于人类染色体 2q32.3, 长 42 938 bp。

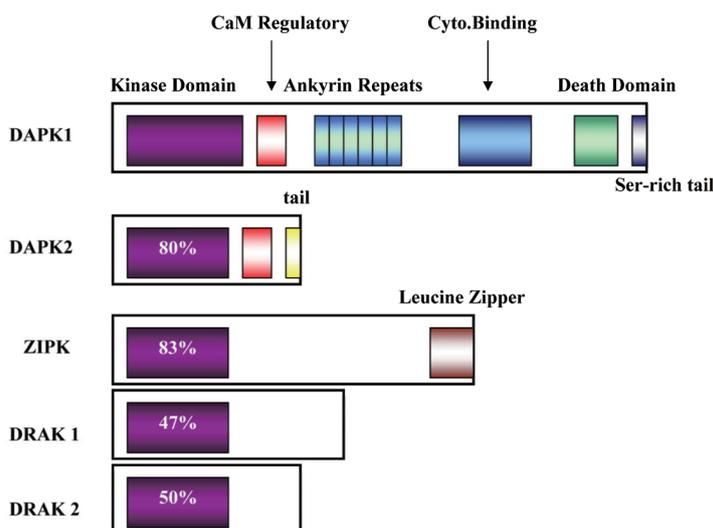
DRAK2 蛋白包含 372 个氨基酸, 相对分子质量为  $4.23 \times 10^4$ , 其氨基酸序列功能区如图 1 所示, 其中 33~293 位氨基酸是激酶的功能区, 第 12 位的丝氨酸残基是该激酶的自动磷酸化位点<sup>[1]</sup>。Sanjo 等<sup>[2]</sup>的研究证实, 激酶区第 62 位赖氨酸残基对其与 ATP 的结合非常重要, 赖氨酸突变为丙氨酸 (K→A) 将会导致 DRAK2 激酶凋亡活性的丧失, 原因是突变后转移磷酸化反应无法进行。

DRAK2 激酶属于死亡相关蛋白激酶 (death-associated protein kinase, DAPK), 它与 DAPK1<sup>[3]</sup>、DAPK2<sup>[4]</sup>、ZIPK<sup>[5]</sup>、DRAK1<sup>[2]</sup> 共同组成 DAPK 家族 (图 2)。5 个 DAPK 成员的氨基酸序列同源性严格限制在 N-端激酶区, 而富有变化的 C-端与每个酶的功能实现有关, 其中 DAPK2、ZIPK 与 DAPK1 的催化结构域有 80% 以上的同源性<sup>[5]</sup>, 而 DRAK2 与 DAPK1 在催化结构域相似度较低, 只有大约 50% 的同源性。相比之下 DRAK1 与 DRAK2 的相似程度更高, 达到 67.1%。在 DAPK 激酶家族中

收稿日期: 2013-11-02; 修回日期: 2013-12-30

\*通信作者: E-mail: jtang@chem.ecnu.edu.cn (汤杰);  
jli@mail.shcnc.ac.cn (李佳)

Position(s)	Length	Description	
1-372	372	Serine/threonine-protein kinase 17B	
33-293	261	Protein kinase	
12	1	Phosphoserine	
62	1	ATP	

图1 DRAK2氨基酸序列功能区<sup>[2]</sup>图2 DAPK家族<sup>[6]</sup>

DAPK1、DAPK2 均有钙调素结合结构域，而 ZIPK、DRAK1、DRAK2 则没有。DAPK1、DAPK2 主要存在于细胞质中，ZIP、DRAK1 主要存在于细胞核中，而 DRAK2 既存在于细胞核也存在于细胞质中<sup>[3]</sup>，这可能与其各自的细胞功能相关。

DRAK2 激酶在免疫系统相关组织，如胸腺、脾脏、淋巴结中表达水平较高，在其他组织和器官，如大脑的嗅叶、脑室区、海马叶、肠上皮细胞和胰腺，也有一定程度的表达。此外，DRAK2 在中枢神经系统中也广泛存在，表明 DRAK2 不仅与细胞凋亡相关，而且还可能具有其他生物学功能<sup>[7]</sup>。

## 2 DRAK2的功能

### 2.1 DRAK2与免疫

DRAK2 表达较丰富的是淋巴器官，特别是在胸腺细胞中大量表达，并且随着胸腺细胞发育的不同时期，表达量也不尽相同，但在其他免疫细胞内的表达量却处于平均水平。McGargill 等<sup>[8]</sup>研究了

DRAK2 对胸腺细胞凋亡的调控，发现 DRAK2 缺乏型胸腺细胞并没有表现出对凋亡的抑制作用，但却表现出了对 TCR 信号通路 (T cell receptor signal) 的高度敏感性，细胞更易活化，产生了比正常 T 细胞更多的 TCR 特异细胞应答因子 CD5 和 CD69，进而增殖和分化为效应细胞。Friedrich 等<sup>[9]</sup>研究了 DRAK2 在胸腺细胞分化和淋巴细胞发育中的作用，也得到了相似的结论。Newton 等<sup>[10]</sup>的研究揭示 DRAK2 对 TCR 信号调控是通过调节细胞内  $Ca^{2+}$  离子浓度的调控实现的，具体过程如下：TCR 接受刺激后，活化磷脂酶  $C\gamma$  (phospholipase  $C\gamma$ ,  $PLC\gamma$ )，产生三磷酸肌醇 (inositol triphosphate, IP3)，IP3 与内质网 IP3 受体结合后，内质网释放  $Ca^{2+}$ 。内质网上基质交感分子 1 (stromal interaction molecule 1, STIM1) 感受钙池耗竭的信号并转导至胞膜，胞膜上的钙释放激活钙离子通道调节分子 1 ( $Ca^{2+}$  release activated calcium channel, ORAI1) 接收该信号后形成 CRAC 通道孔，导致胞外  $Ca^{2+}$  内流，加速线粒体呼吸和活性

氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 的生成。而后 ROS 激活蛋白激酶 D (protein kinase D, PKD), PKD 进而激活 DRAK2, 激活后的 DRAK2 再通过信号转导最终限制钙离子内流, 从而调控 T 细胞的活化。

McGargill 等<sup>[8]</sup>和 Friedrich 等<sup>[9]</sup>主要研究了 T 细胞内缺失 DRAK2 对凋亡的影响。2006 年, Mao 等<sup>[11]</sup>研究了胸腺细胞中 DRAK2 高表达对 T 细胞的影响, 证实通过转基因在小鼠 T 细胞高表达 DRAK2 后, 96.5% 的细胞出现了凋亡, 而对照野生型 T 细胞只有 36.2% 出现凋亡, 其机理为通过负调控抗细胞凋亡因子 (如 Bcl-2、Bcl-xL) 实现。进一步的研究表明, DRAK2 高表达后对 T 细胞分化为记忆 T 细胞不利, 即高表达 DRAK2 引发 T 细胞凋亡, 导致记忆 T 细胞数量下降。

DRAK2 与自身免疫性疾病也密切相关。正常情况下, 免疫系统在发育过程中可有效清除针对自身抗原的免疫细胞, 其主要方式就是细胞凋亡, 即胸腺通过负向选择 (negative selection) 将既能识别基质细胞表面自身主要组织相容性复合体 (MHC), 也能识别自身抗原肽的胸腺细胞通过细胞凋亡而清除。但如果胸腺功能异常, 负向选择机制失调, 那些针对自身抗原的细胞就可存活, 并进行异常增殖, 进而攻击自身组织, 产生自身免疫性疾病, 这一过程可能与 DRAK2 密切相关。如 Ramos 等<sup>[12]</sup>研究证实, DRAK2 信号缺失对实验性自身免疫性脑脊髓炎 (experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE) 小鼠有保护作用。在接受到负向选择的凋亡信号后, DRAK2 缺失型 T 细胞更易发生内源性凋亡, 从而促进那些针对自身抗原的细胞通过凋亡得到清除。目前治疗自身免疫性疾病的方法主要是通过抑制自身免疫系统, 而阻断 DRAK2 所承担的信号通路可以在不抑制自身免疫系统的前提下, 为一些难以根治的自身免疫性疾病的诊疗提供新的方法和思路。

此外, Weist 等<sup>[13]</sup>研究发现 DRAK2 缺失型 T 细胞可以有效降低器官移植的免疫排斥反应, 并且 DRAK2 缺失型 T 细胞不会攻击移植器官, 同时对正常的抗病毒免疫亦不会产生负面影响, 在有效降低器官移植免疫排斥反应的同时不会促进全身免疫抑制。

上述研究表明, DRAK2 在 T 细胞中除了承担凋亡细胞的功能, 还起着非凋亡信号调控作用。DRAK2 高表达后可通过负调控抗细胞凋亡因子促进细胞凋亡, 同时使得记忆 T 细胞数量减少。相反,

缺失 DRAK2 后, T 细胞并没有展示出对凋亡的抑制, T 细胞更易活化, 更易发生内源性凋亡, 从而促使针对自身抗原的 T 细胞凋亡。因此, DRAK2 很有希望成为治疗相关免疫类疾病的潜在药物靶标。

## 2.2 DRAK2与胰岛细胞凋亡

### 2.2.1 胰岛β细胞损伤与糖尿病

糖尿病是继肿瘤、心血管病之后对人类生命威胁最大的疾病之一。1 型糖尿病是一种由 T 淋巴细胞介导的以免疫性胰岛炎和选择性胰岛 β 细胞损伤为特征的自身免疫性疾病。2 型糖尿病是一种终身存在并缓慢进展的疾病, 其发病过程是糖耐量调节受损的渐进过程, 发病的中心环节是胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能缺陷, 但仅有胰岛素抵抗还不足以发展为 2 型糖尿病, 只有当 β 细胞功能障碍、凋亡增加, 分泌的胰岛素不能满足机体所需时, 才会发生 2 型糖尿病。无论是肥胖还是非肥胖的 2 型糖尿病患者, 与体重指数相当的非糖尿病患者相比, 其胰岛 β 细胞数目明显减少, 胰岛细胞凋亡发生率也明显高于正常人群, 而两组人群间的胰岛再生和分化过程并无明显区别, 表明胰岛 β 细胞凋亡是糖尿病患者胰岛功能衰竭的重要因素<sup>[14]</sup>。因此, 近年来, β 细胞损伤机制逐渐成为研究热点, 研究者期望通过保护 β 细胞, 降低糖尿病发生的危险, 有效控制糖尿病病情。

现有研究表明, 慢性高血糖、慢性高脂血症以及慢性炎症反应都可以导致胰岛 β 细胞的凋亡<sup>[15-16]</sup>。它们激发 β 细胞凋亡的信号通路有很多, 而最为重要的一条与胰岛素受体底物-2 (insulin receptor substrate-2, IRS-2) 信号通路相关<sup>[16]</sup>, 很多触发胰岛 β 细胞凋亡的信号最终都汇集于此 (图 3)。慢性高血糖症和慢性高血脂患者体内的高血糖和高游离脂肪酸 (free fatty acid, FFA) 不仅抑制胰岛素的合成和释放, 也导致胰岛细胞凋亡加速, 两者共同加重糖尿病患者胰岛 β 细胞功能的衰竭。高糖诱导 β 细胞损伤机制为: 高糖诱导下, mTOR 信号通路被激活, 激活的 mTOR 可使 IRS-2 丝氨酸/苏氨酸磷酸化, 引起 IRS-2 的泛素化, 后者将引发蛋白酶体降解作用而使 IRS-2 水平下降, 最终导致细胞凋亡。血液中脂肪酸增多引发的凋亡途径与此类似, 当机体内脂肪分解增多时, 血液中 FFA 增多, 进入胰岛 β 细胞的 FFA 超过了其氧化脂肪酸的能力, 从而导致过多的脂质在细胞内堆积, 进而胞质中脂酰 CoA 增加, 活化新型蛋白激酶 C (nPKC), 后者可使 IRS-2 丝氨酸/苏氨酸磷酸化, 最终诱导 β 细胞凋亡。

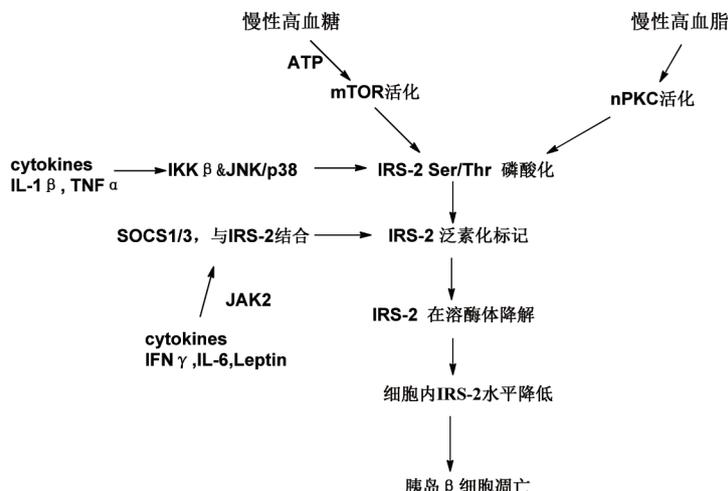


图3 通过IRS-2的细胞凋亡通路<sup>[16]</sup>

### 2.2.2 DRAK2与胰岛β细胞凋亡

由于1型糖尿病与自身免疫系统密切相关,吴江平课题组在研究了DRAK2在免疫细胞中的重要作用后,继而探究了1型糖尿病中导致β细胞凋亡的典型炎症细胞因子<sup>[7]</sup>及2型糖尿病中导致β细胞凋亡的重要因素FFA作用下<sup>[17-18]</sup>DRAK2表达与胰岛β细胞凋亡的关系,得到以下结果。(1)正常胰岛β细胞在FFA及炎症细胞因子γ干扰素(interferon-γ, IFN-γ)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factorα, TNF-α)、IL-β的共同作用下,DRAK2表达量迅速上升,随后促进细胞凋亡,但是单一的FFA及炎症细胞因子并不能触发这一过程。(2)通过siRNA抑制DRAK2表达的细胞中,在刺激因素(FFA或炎症细胞因子)下,细胞凋亡被抑制。(3)转DRAK2基因的细胞,DRAK2大量表达;但DRAK2在胰岛细胞中过量表达并不能促进细胞凋亡,只有在刺激因素(如FFA和炎症细胞因子)共同作用下,才能促进细胞凋亡。在DRAK2介导的细胞凋亡通路中,一氧化氮合酶(inducible NO synthase, iNOS)是DRAK2的上调蛋白;caspase-9是DRAK2的下调蛋白,可以通过caspase-9信号路径介导细胞凋亡;DRAK2还能激活磷酸化核糖体S6蛋白激酶(the 70-kDa ribosomal protein S6 kinase, p70S6K),其活性与细胞凋亡程度成正相关,但具体的信号通路尚不明确。

王广宇等<sup>[19]</sup>研究了DRAK2在糖毒性诱导胰岛β细胞凋亡中的作用,证实高糖诱导后胰岛细胞DRAK2过度表达,在刺激因素共同作用下导致胰岛β细胞凋亡。

Mao等<sup>[18]</sup>和王广宇等<sup>[19]</sup>的研究共同证实了诱发胰岛β细胞凋亡的三类重要因素高糖、高脂和炎症细胞因子都能使得DRAK2过度表达,三者共同作用导致细胞凋亡。DRAK2可能是胰岛β细胞凋亡信号转导的媒介蛋白,抑制DRAK2有可能阻断这一信号通路,在刺激因素(高糖、高脂、炎症细胞因子)存在下保护胰岛细胞,进而有望开发治疗糖尿病的新型药物。

### 2.3 DRAK2与肿瘤

#### 2.3.1 DRAK2与乳腺癌

转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)属于新近发现的调节细胞生长和分化的TGF-β超家族。在许多肿瘤中,TGF-β信号中断证明为肿瘤发展中的关键步骤。Yang等<sup>[20]</sup>研究发现,在人类乳腺癌细胞中DRAK2是TGF-β信号通路的负调控因子:TGF-β快速诱导细胞产生DRAK2,细胞内DRAK2可以与TGF-β I型受体结合,阻碍TβRI磷酸化,从而阻止TβRI与Smad2、Smad3的结合,影响正常TGF-β/Smads信号通路的转导。此外经实验证实,在人乳腺癌细胞HS578T和MDA-MB-231中,DRAK2高表达后促进癌细胞的增殖;相反,抑制DRAK2表达则减缓肿瘤细胞的生长、侵袭和转移,从而抑制成瘤前的恶性细胞。

#### 2.3.2 DRAK2与肠癌

Doherty等<sup>[21]</sup>研究发现,DRAK2与大肠癌发生发展有重要关联。在大肠癌细胞HCA7中,DRAK2表达受环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)负调控。癌细胞相比正常细胞COX-2表达量升高2~4倍,DRAK2受COX-2信号调控后表达量下降约50%。

抑制 COX-2 活性后, 引发 DRAK2 表达量升高, 使得癌细胞凋亡; 相反, 通过 siRNA 抑制 DRAK2 的表达, 将会促进肿瘤细胞的存活。

虽然现有研究表明 DRAK2 与一些肿瘤的发生发展有着密切的联系, 但 DRAK2 在其中的调控途径目前还很模糊, 有待进一步深入研究。

### 3 DRAK2激酶抑制剂

DRAK2 作为一个发现不久、目前对其功能及相关信号通路了解还很有限的激酶, 与其相关的抑制剂报道还很少。ISIS 制药公司于 2004 年开发了一系列用于抑制 DRAK2 靶点的反义寡核苷酸<sup>[22]</sup>, 取得一些有意义的结果。由约 20 个核苷酸组成的反义寡核苷酸 (antisense oligonucleotide, asON) 可与 DRAK2 mRNA 分子互补, 特异阻断该基因的表达。ISIS 公司开发的这一系列反义寡核苷酸大部分都可以得到 40% 以上的抑制率 (表 1), 特别是寡核苷酸 24、27、44 可以达到 74%~76% 的抑制率。2011 年, Bennett 和 Dobie<sup>[22]</sup> 利用已知的 72 个激酶抑制剂研究了它们对体内 442 个激酶的选择性, 在此过程中发现 KW2449、Lestaurtinib、MLN-8054、R406、TG-101348 等 5 个化合物对 DRAK2 有较强抑制作用 (图 4)。但这些化合物均存在选择性较差的缺点, 如化合物 KW2449 不仅对 DRAK2 有较好的抑制活性, 而且对其他激酶如 DRAK1 (serine/threonine kinase 17A,  $K_d=2.9$  nmol/L)、MLCK (myosin light chain kinase 3,  $K_d=4.3$  nmol/L)、YSK4 (mitogen-activated protein kinase 19,  $K_d=5.2$  nmol/L) 也有较强的抑制作用。所

表1 寡核苷酸对人DRAK2 mRNA抑制作用<sup>[22]</sup>

Sequence ID	Sequence	Inhibition (%)
14	agtgactctggcgacagca	67
15	tcaaatctcctcctcgacat	49
17	tcacacgcagccctatfff	67
19	tgctatcctctgggatattc	73
24	agtctctctcaactcagga	76
27	ctgaagaaactccagttcc	74
44	tgccgaagtattccagcct	76

以, 寻找更为高效、生物稳定性更好及作用位点靶向性更专一的 DRAK2 小分子抑制剂始终是该领域的研究重点。

### 4 结语

自 20 世纪末期发现 DRAK2 以来, 对 DRAK2 的研究已经取得了一定的进展。目前对 DRAK2 激酶的生物学功能研究显示, DRAK2 不仅仅与细胞凋亡相关, 更重要的是在 T 细胞活化、分化以及糖尿病的发生发展过程中发挥着重要作用, 同时与乳腺癌和直肠癌的发病也有着密切的联系。鉴于 DRAK2 在细胞凋亡和疾病发生过程中的重要作用, DRAK2 有可能成为治疗自身免疫性疾病、糖尿病、器官移植排斥以及癌症的潜在药物靶点。尤其是 DRAK2 被抑制后不会导致全身免疫抑制, 而且 DRAK2 对特定肿瘤细胞具有较高的选择性, 这使其在治疗自身免疫性疾病和肿瘤方面可能会有较为广阔的应用前景。然而, 现有的研究虽然发现了一

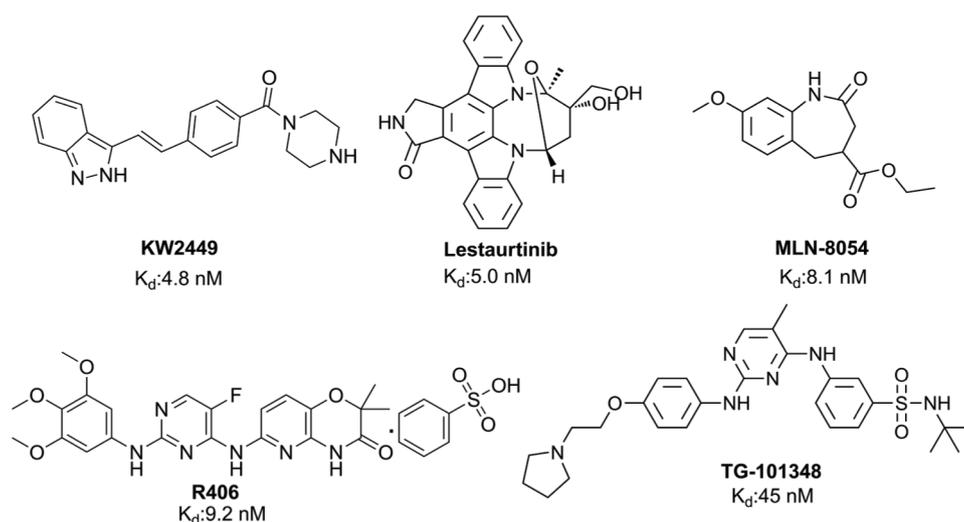


图4 DRAK2小分子抑制剂<sup>[23]</sup>

些与 DRAK2 功能相关的信号通路, 但具体的细胞作用机制及其信号通路的影响因素尚不明确。此外, 还有一些相关问题需进一步深入探索, 如 DRAK2 在小脑、皮肤、睾丸和小肠也有表达, 那么在这些组织和器官中 DRAK2 承担着什么样的生物学功能; 再如, 为什么 DRAK2 只适度参与抗细菌免疫, 在免疫调节中是否存在其他的作用; 对肿瘤细胞生长、侵袭、转移的信号调控机理又是怎样。随着对这些问题的解答, 对 DRAK2 的研究也将趋于深入。而随着 DRAK2 分子作用机理的阐明, 其应用领域也会得到充分展示, 同时为高效、专一的 DRAK2 抑制剂的开发提供前瞻性的理论支持。

### [参 考 文 献]

- [1] Friedrich ML, Hernandez JB, Weist BM, et al. Modulation of DRAK2 autophosphorylation by antigen receptor signaling in primary lymphocytes. *J Biol Chem*, 2007, 282(7): 4573-84
- [2] Sanjo H, Kawai T, Akira S. DRAKs, novel serine/threonine kinases related to death-associated protein kinase that trigger apoptosis. *J Biol Chem*, 1998, 273(44): 29066-71
- [3] Deiss LP, Feinstein E, Berissi H, et al. Identification of a novel serine/threonine kinase and a novel 15-kD protein as potential mediators of the  $\gamma$  interferon-induced cell death. *Genes Dev*, 1995, 9(1): 15-30
- [4] Inbal B, Shani G, Cohen O, et al. Death-associated protein kinase-related protein 1, a novel serine/threonine kinase involved in apoptosis. *Mol Cell Biol*, 2000, 20(3): 1044-54
- [5] Kawai T, Matsumoto M, Takeda K, et al. ZIP kinase, a novel serine/threonine kinase which mediates apoptosis. *Mol Cell Biol*, 1998, 18(3): 1642-51
- [6] Shohat G, Shani G, Eisenstein M, et al. The DAP-kinase family of proteins: study of a novel group of calcium-regulated death-promoting kinase. *Biochim Biophys Acta*, 2002, 1600: 45-50
- [7] Mao JN, Luo HY, Han B, et al. Drak2 is upstream of p70S6 kinase: its implication in cytokine-induced islet apoptosis, diabetes, and islet transplantation. *J Immunol*, 2009, 182(8): 4762-70
- [8] McGargill MA, Wen BG, Walsh CM, et al. A deficiency in *Drak2* results in a T cell hypersensitivity and an unexpected resistance to autoimmunity. *Immunity*, 2004, 21(6): 781-91
- [9] Friedrich ML, Wen BG, Bain G, et al. DRAK2, a lymphoid-enriched DAP kinase, regulates the T cell receptor activation threshold during thymocyte selection. *Int Immunol*, 2005, 17(11): 1379-90
- [10] Newton RH, Leverrier S, Srikanth S, et al. Protein kinase D orchestrates the activation of DRAK2 in response to TCR-induced  $Ca^{2+}$  influx and mitochondrial reactive oxygen generation. *J Immunol*, 2011, 15, 186(2): 940-50
- [11] Mao JN, Qiao XY, Luo HY, et al. Transgenic *Drak2* overexpression in mice leads to increased T cell apoptosis and compromised memory T cell development. *J Biol Chem*, 2006, 281(18): 12587-95
- [12] Ramos SJ, Hernandez JB, Gatzka M, et al. Enhanced T cell apoptosis within *Drak2*-deficient mice promotes resistance to autoimmunity. *J Immunol*, 2008, 181(11): 7606-16
- [13] Weist BM, Hernandez JB, Walsh CM. Loss of DRAK2 signaling enhances allogeneic transplant survival by limiting effector and memory T cell responses. *Am J Transplant*, 2012, 12(8): 2220-7
- [14] Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*, 2006, 444(7121): 840-6
- [15] Delarue J, Magnan C. Free fatty acids and insulin resistance. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2007, 10(2): 142-8
- [16] Rhodes CJ. Type 2 diabetes—a matter of  $\beta$ -cell life and death? *Science*, 2005, 307(5708): 380-4
- [17] Wu JP, Mao JN. Drak2 expression is associated with diabetes: US, 20100183597[P]. 2010-07-22
- [18] Mao JN, Luo HY, Wu JP. *Drak2* overexpression results in increased  $\beta$ -cell apoptosis after free fatty acid stimulation. *J Cell Biochem*, 2008, 105(4): 1073-80
- [19] 王广宇, 袁虎, 程晓芸, 等. DRAK2在糖毒性诱导胰岛 $\beta$ 细胞凋亡中的作用. 中华医学会第十次全国内分泌学学术会议论文汇编[C]. 北京: 中华医学会, 2011: 520
- [20] Yang KM, Kim W, Bae E, et al. DRAK2 participates in a negative feedback loop to control TGF- $\beta$ /Smads signaling by binding to type I TGF- $\beta$  receptor. *Cell Rep*, 2012, 29, 2(5): 1286-99
- [21] Doherty GA, Byrne SM, Austin SC, et al. Regulation of the apoptosis-inducing kinase DRAK2 by cyclooxygenase-2 in colorectal cancer. *Br J Cancer*, 2009, 101(3): 483-91
- [22] Bennett CF, Dobie KW. Modulation of DRAK2 expression: US, 2004115645[P]. 2004-06-17
- [23] Davis MI, Hunt JP, Herrgard S, et al. Comprehensive analysis of kinase inhibitor selectivity. *Nat Biotech*, 2011, 29(11): 1046-51