

文章编号: 1004-0374(2009)01-0126-05

胰岛素降解酶在阿尔茨海默病发病机制中的研究进展

李洁颖, 晏 勇*, 蔡志友

(重庆医科大学附属第一医院神经内科重庆市神经病学重点实验室, 重庆 400016)

摘 要: 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种以进行性认知功能减退为特征的神经退行性疾病。发病的确切机制尚未完全清楚。目前认为胰岛素抵抗与胰岛素信号系统受损是加速 AD 发病的危险因素, 胰岛素降解酶 (insulin-degrading enzyme, IDE) 在糖代谢异常促使 AD 发病的过程中发挥重要的作用。除调节 β 淀粉样蛋白降解和清除之外, 还可能通过调节 tau 蛋白磷酸化水平, 协同载脂蛋白 E ϵ 4 (ApoE ϵ 4) 及影响胰岛素信号传导等参与 AD 的发病机制。本文就 IDE 生物学特性及在 AD 发病机制中的作用作一综述。

关键词: 胰岛素降解酶; 阿尔茨海默病; β 淀粉样蛋白; tau 蛋白; 载脂蛋白 E ϵ 4; 胰岛素信号传导
中图分类号: Q513.2; R749.1 **文献标识码:** A

The role of insulin-degrading enzyme in pathogenesis of Alzheimer's disease

LI Jie-ying, YAN Yong*, CAI Zhi-you

(Department of Neurology, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University,
Chongqing Key Laboratory of Neurology, Chongqing 400016, China)

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative diseases characterized by progressive cognitive function impaired. The pathogenesis of AD is still not understood. At present, it is considered that insulin resistance and impaired insulin signaling system accelerate the risk of onset for AD. The link between abnormal glucose metabolism and AD is insulin-degrading enzyme (IDE), which plays a major role in the pathogenesis of AD. In addition to the regulation of β -amyloid clearance and degradation, IDE take part in the pathogenesis of AD also by regulating the phosphorylation of tau protein, apolipoprotein -E ϵ 4 (ApoE ϵ 4) and the effects of insulin signaling. The biological characteristics of IDE and its role in the pathogenesis of AD are reviewed here.

Key words: insulin degrading enzyme; Alzheimer's disease; β -amyloid; tau protein; apolipoprotein -E ϵ 4; insulin signaling

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种以进行性认知功能减退为特征的神经退行性疾病。发病的确切机制尚未完全清楚。主要的神经病理改变有老年斑 (senile plaques, SP) 和神经元纤维缠结 (neuro-fibrillary tangles, NFT)。老年斑是淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 在脑内异常代谢导致的 β 淀粉样蛋白 (β -amyloid, A β) 过度沉积; 周围聚集的 NFT 由异常磷酸化的 tau 蛋白组成。最近大量研究报道胰岛素抵抗与胰岛素信号系统受损是加速 AD 发病的危险因素。胰岛素降解酶

(insulin-degrading enzyme, IDE) 是胰岛素受体信号传导下游区的一个靶点, 胰岛素抵抗以及过量表达的胰岛素与 A β 竞争结合 IDE 致使 IDE 的活性下降, 从而减缓脑组织中 A β 的降解和清除, 促进 AD 的发病过程^[1]。因此, 糖尿病高胰岛素血症可能通过改变 IDE 活性引起 AD 淀粉样斑块沉积的病理改变。此外, IDE 可能通过调节 tau 蛋白磷酸化水平, 协同

收稿日期: 2008-08-18; 修回日期: 2008-10-13

* 通讯作者: yyanpro@21cn.com

ApoE(apolipoprotein E)等位基因 $\epsilon 4$ 及影响胰岛素信号传导等参与AD的发病机制。本文就上述各方面的研究进展作一综述。

1 胰岛素降解酶

胰岛素降解酶(IDE)是Mirsky和Broh-Kahn在1949年发现的一种能够迅速降解胰岛素的酶。纯化的IDE为一种中性巯基金属内肽酶,分子量为110kDa单链多肽在几乎全身组织中均有表达,其中肝、脑、肌肉和睾丸中最丰富。胞质、内涵体和过氧化物酶体中均含有丰富的IDE,此外,在细胞外液中也有检出。IDE以二聚体或三聚体的活化形式存在,能被一个自由巯基和二价阳离子激活,主要识别具有 β 折叠(β sheet)空间结构的蛋白质(肽类)作为降解底物。

2 IDE与 $A\beta$ 的代谢

脑内大量的 $A\beta$ 沉积是AD特殊的病理改变之一。 $A\beta$ 是一种在正常情况下脑内可持续产生的蛋白,但机体通过有效的清除措施阻止 $A\beta$ 聚集。在AD病理过程中, $A\beta$ 产生和清除失衡,过多 $A\beta$ 聚集形成可溶性寡聚体,产生神经毒性。脑内 $A\beta$ 清除减少与迟发性AD(late-onset Alzheimer's disease, LOAD)的发生密切相关,而 $A\beta$ 的“酶降解作用”是当前较为重要的清除机制。

IDE附着于成熟神经元的细胞膜发挥作用,是一种中性条件下降解 $A\beta$ 的酶。在病理条件下,比如老年脑尤其是AD脑中,pH降低,IDE活性显著下降^[2]。IDE不但能够降解内源性的 $A\beta$ 肽和人工合成的 $A\beta$ 片段,也能降解释放 $A\beta$ 的前体APP胞内段(APP intracellular domain, AICD)^[3]。降解产物丧失聚集和沉积的能力,也不再具备神经毒性。IDE是一个具有变构效应的酶,一些小分子肽段的类似物能够选择性地提高其活性。如dynorphin B29能激活IDE使 $A\beta$ 降解速率增加2.5倍,胰岛素的降解却受到抑制^[4]。此外,IDE的表达和活性受早老素(PS)1多变体(V97L)的影响,在AD患者脑中两者的表达呈负相关^[5]。IDE水平降低能促进 $A\beta$ 的沉积和AD的发病,并且遗传基因的连锁分析提示,AD的10q位点上包含IDE基因^[6],分析AD家族的基因发现IDE基因变异极有可能对AD的发病及其严重程度都有影响^[7]。

在AD患者脑中 $A\beta$ 是由胞外分泌并沉积在胞外,在中枢神经系统具有极高的清除率,每小时约清除8%^[8]。在生理情况下,体内参与 $A\beta$ 细胞外降

解的酶主要包括胰岛素降解酶(IDE)和中性内肽酶(neprilysin, NEP)。尤其是IDE能特别的结合 $A\beta$ 形成稳定的复合物阻止其裂解^[9],在清除脑内 $A\beta$ 过程中起着重要作用。Mukherjee等^[10]研究大鼠皮层的神经细胞发现,IDE能消除 $A\beta$ 的神经毒性作用,并调节 $A\beta$ 在胞外的水平阻止其形成淀粉样蛋白的沉积。基因治疗的结果显示,在14月龄转IDE基因小鼠中,IDE表达增加2倍,淀粉样斑块沉积显著减少^[11]。在AD大鼠中发现 $A\beta$ 聚集引起的神经炎症可促使IDE的表达反应性上调^[12],启动正常生理过程的防御机制。过度表达的IDE可减少 $A\beta$ 水平,并能延缓或完全阻止 $A\beta$ 沉淀的形成^[13]。因此,IDE对 $A\beta$ 降解起关键作用。

另一方面,IDE水平降低可能导致 $A\beta$ 单体生成增加。在IDE基因敲除小鼠中,内源性的 $A\beta$ 水平显著升高^[14],其来源的原代神经元培养也显示 $A\beta$ 的降解过程受抑制^[15]。脑内异常代谢产生过多的 $A\beta$ 主要沉积在海马区域,在AD患者海马区观察到IDE的表达和mRNA水平明显低于对照组^[16],并且海马区域75%的IDE发生氧化而不易受 $A\beta$ 累及的小脑则仅有25%^[17]。Crossman^[18]报道增加糖尿病受试者AD发病的危险性,其根本机制是体内IDE水平长期持续性低下。主要原因是胰岛素信号受损所致的IDE活性降低。Zhao和Xiang^[16]研究发现临床大量AD患者海马细胞膜上的IDE表达及活性持续降低,主要是与脑中 $A\beta 42$ 呈负相关,而并非 $A\beta 40$ ^[16]。由此可推测在AD大脑中 $A\beta 42$ 可能是IDE更优选的降解底物。由于 $A\beta 42$ 是老年斑的主要成分,这恰好与AD的病理改变一致。所有这些结果都说明IDE调节 $A\beta$ 的降解在AD的发生和疾病进程中具有重要作用。

然而也存在相反的观点,Lessring等^[19]研究发现IDE与AD的发病在生物学和遗传方面并没有直接相关性,可能是通过调节胰岛素水平间接导致痴呆的发生。而且,IDE基因突变并不是AD主要的发病因素。但是,并不能否认IDE参与 $A\beta$ 代谢的事实,所以IDE可能与AD的发生、发展有密切关系。

3 IDE与tau蛋白

tau蛋白是微管相关蛋白(microtubule associated protein, MAP)中含量最高的一种。正常成熟脑中,tau蛋白是可溶性的,含2-3个磷酸化位点,可促进微管的形成,降低微管蛋白的解离,保持微管的稳定性。病理状态下tau蛋白的可溶性发生了

改变, 特定位点发生磷酸化造成神经元的变性, 最终引起痴呆的发生。AD 脑中 tau 蛋白磷酸化程度是体内多种蛋白激酶的磷酸化和蛋白磷酸酶去磷酸化两种作用平衡的结果, 此平衡是维持微管稳定性的关键因素。

Hong 和 Lee^[20]通过实验证实糖原合成激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)参与了tau蛋白过度磷酸化。Lesort 等^[21]发现 GSK-3 β 和 GSK-3 α 均是以胰岛素依赖型的方式参与活性调节, 并且胰岛素对其调节具有双重性^[22]。因此, 胰岛素/胰岛素信号系统对tau蛋白的磷酸化和去磷酸化之间的平衡的调控起着重要作用。而丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 B (A serine/threonine kinase, Akt/PKB) 已经被证明是 GSK-3 β (ser9) 上游区一个主要的抑制性激酶, 刺激 Akt/ PKB 信号途径使 GSK-3 β 磷酸化, 降低其酶活性^[23]。同时激活该信号传导路径也能使 IDE 活性升高, 加速 A β 的降解和清除。由此提出假设, IDE 可能有调节 tau 蛋白磷酸化水平的作用: 因为同一信号通路中 IDE 活性增加可能激活 Akt/ PKB, 从而抑制 GSK-3 β 活性致使 tau 蛋白磷酸化降低。

相反 IDE 的下调可能有间接增强 GSK-3 β 活性的作用, 促使 tau 蛋白过度磷酸化: 因为 IDE 下调引起的 A β 聚集削弱了胰岛素信号传导系统而加剧 tau 蛋白的磷酸化水平。其次, 内源性过表达的 A β 通过激活 GSK-3 β 而引起 tau 蛋白超磷酸化^[24]。所以, IDE 在一定程度上可能参与调控 tau 蛋白磷酸化过程, 这为进一步了解 AD 与 2 型糖尿病之间的发病机制提供了理论依据。

4 IDE 与 ApoE

ApoE 主要存在于极低密度脂蛋白 (VLDL)、乳糜微粒 (CM) 及 CM 残基中, 是一种由 299 个氨基酸所组成的载脂蛋白, 有 ApoE ϵ 2、ApoE ϵ 3 和 ApoE ϵ 4 3 个等位基因。大量研究表明 ApoE ϵ 4 等位基因的遗传特性是 LOAD 的危险因素, 而 A β 降解缺陷同样可能参与约 90% 的 LOAD。有趣的是, IDE 基因编码位于 10 号染色体区域, 已确定该基因部位与 LOAD 相关^[7]。因此, IDE 基因调节区的变异可能对 LOAD 发病的易感性起了关键作用。那么, IDE 与 ApoE ϵ 4 基因是 AD 发病的独立危险因素还是两者相互作用的结果?

ApoE ϵ 4 等位基因是 AD 的危险因素的观点已经得到很多研究证实。有研究证明 ApoE 能促进 A β 沉淀, 造成老年斑块增大, 从而引起 AD 的发生^[25]。

推测 ApoE 可能会影响 IDE 清除脑中的 A β 以及 APP, 加快 A β 的聚集作用。Cook 等^[1]对 AD 患者脑中 IDE 的表达作了进一步的探索, 发现 IDE 表达量减少与 ApoE 有关, 提示 IDE 可能和 ApoE 产生交互作用并增加 AD 的风险性。与 ApoE ϵ 4 阴性的 AD 患者相比, ApoE ϵ 4 阳性的 AD 患者海马 IDE 表达显著下降, 提示 ApoE 对 AD 发病的危险可能部分通过 IDE 体现出来。Bian 等^[26]研究中国汉族人基因发现: 仅单核苷酸多态性 (SNP) IDE2 等位基因 C 与 AD 发病相关, IDE 与 AD 的相关性仅存在于 APOE ϵ 4 携带者。当然近来也有发现 APOE ϵ 4 能促进 IDE 降解胞外 A β ^[27]。这些结果说明 APOE ϵ 4 与 IDE 共同参与了 LOAD 的发病, IDE 可能改变了 APOE ϵ 4 危险因素的作用。

同样, 也有相反的研究报道。Nowotny 等^[28]发现 IDE 的变异并非是 LOAD 发病的主要危险因素。目前并不清楚 IDE 基因所在的 10 号染色体长臂是否存在其他基因与 LOAD 发病及血浆 A β 水平升高有关。研究发现与拥有一个或两个 ApoE 等位基因受试者的 IDE 水平几乎一样, 所以 IDE 表达未必依赖 ApoE ϵ 4。另有试验在携带有 ApoE ϵ 4 的正常组和 AD 组均测得 IDE mRNA 表达降低, 显示减少的 IDE 表达可能是 ϵ 4 基因型恒定的结果^[28]。所以, AD 中 ApoE ϵ 4 与 IDE 表达减少是否有着直接的因果关系尚未明确, 两者的相互作用仍有待进一步的探讨。

5 IDE 与 APP γ 分泌酶、AICD

A β 是经 β 、 γ 两个分泌酶连续作用后产生的。首先经 β -分泌酶裂解 APP 的羧基末端片段 (C-terminal fragment, β -CTF), 进一步经 γ 分泌酶切割产生 A β ₄₂ 和 APP 胞内段 (AICD)。IDE 能降解 AICD, 并且是 AICD 主要的降解酶。过量表达的 IDE 能使 AICD 降解明显增加^[29]。可能由于磷酸化的保护作用, IDE 主要降解体内非磷酸化的 AICD^[15]。可能通过 AICD 降解的途径调节 IDE 的活性, 影响 AD 病变的形成。

IDE 的表达与 γ -分泌酶的活性亦密切相关。Hwang 等^[30]研究转基因痴呆模型鼠中发现抑制 IDE 表达后 15 月小鼠的 γ -分泌酶较对照组的活性升高, AICD 和 A β 的量也明显增加。在中国仓鼠卵巢巢细胞中发现, tau 蛋白可抑制 γ -分泌酶增强 IDE 的活性, 从而减少 A β ₄₀ 和 A β ₄₂ 的分泌^[31]。目前尚不清楚是否抑制 IDE 的表达能直接导致 γ -分泌酶的活性增加, 还是通过激活 IDE 快速清除 AICD 间接影响 γ -分泌酶的活性, 但是可以确定 IDE 与 γ -分泌酶之间的相互

作用能影响A β 的产生与清除, 所以增强IDE活性能抑制 γ -分泌酶减少A β 的生成, 或者 γ -分泌酶抑制剂能上调IDE活性加快A β 的清除, 都是治疗AD的重要策略。

6 IDE在胰岛素信号传导中的调节

最近胰岛素信号通路AD关系的研究兴趣正逐渐增加。虽然高胰岛素血症与AD之间的发病机理还不明确, 但是, 可以确定的是A β 和胰岛素共享同一个蛋白酶——IDE。IDE可能通过胰岛素信号途径参与AD的病理改变。Zhao等^[32]研究发现, 胰岛素所介导的磷脂酰肌醇-3激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase, PKB)信号途径可能参与IDE活性的调节, 继而影响胞外A β 的降解。用胰岛素处理海马神经元后, IDE蛋白水平提高25%, 同时PI3K活性提高, 并且PI3K抑制剂恰好可以消除这种效应^[33]。因此, 胰岛素介导的PI3K/PKB信号途径的激活能引起IDE活性上调, A β 清除率增加。于是, 可推测胰岛素通过负反馈机制调节胰岛素降解酶(IDE)水平。同这个假说一致的是, Ho等^[34]在研究APP转基因AD动物模型中发现, 由高脂饮食诱导的胰岛素抵抗与IDE水平的降低、PI3K和Akt/PKB激活作用的削减及淀粉样变的增加有关。

值得关注的是, A β 的聚集会通过竞争抑制胰岛素与其受体的结合部位, 削弱胰岛素信号途径, 继而影响一系列生理反应, 包括抑制IDE活性^[35]。A β 通过抑制PI3K活性降低IDE水平, 反过来加速A β 聚集, 形成恶性循环。因此, 刺激胰岛素信号和增加PI3K活性能抑制AD病理改变。Kirschner和Goldberg^[36]研究表明, 通过刺激胰岛素信号上调IDE, 能使IDE恢复到正常生理水平以及修复AD中IDE的缺陷, 降低A β 聚集产生的危险。这为AD的治疗研发提供了新的思路。

7 应用与展望

关注IDE与AD的发病机制为早期诊断、治疗AD提供了新的靶标, 从而有可能延迟或防止AD的发病, 并且清除A β 和减少淀粉样沉积是治疗AD最主要的目标。从基因的结构及其功能上, 研究上调IDE表达基因治疗的效果可与A β 免疫治疗相媲美, 还能避免免疫治疗的不良反应, 但上述治疗方法可能带来其他方面的副作用。也可以通过寻找IDE的活化物的方法进行治疗。因此, 把IDE的小分子肽段类似物作为A β 降解酶的激活剂, 发展成

为新一类的治疗AD的药物。再者从减少IDE酶的降解来增加酶活性及激活胰岛素信号通路上调IDE活性的方法均可以作为治疗AD的新途径。由于AD发病机制的复杂, 仅仅依靠IDE也解决不了所有问题, 所以需要全面综合的治疗途径。但通过IDE的作用机理及基因结构的研究有助于了解AD与2型糖尿病之间的发病关系, 为进一步了解AD的发病机制提供了新的理论与依据。

[参 考 文 献]

- [1] Cook DG, Leverenz JB, McMillan PJ, et al. Reduced hippocampal insulin-degrading enzyme in late-onset Alzheimer's disease is associated with the apolipoprotein E- ϵ 4 allele. *Am J Pathol*, 2003, 162(1):313-9
- [2] Kurochkin IV, Goto S. Alzheimer's β -amyloid peptide specifically interacts with and is degraded by insulin degrading enzyme. *FEBS Lett*, 1994, 23; 345(1):33-7
- [3] Edbauer D, Willem M, Lammich S, et al. Insulin degrading enzyme rapidly removes the β -amyloid precursor protein intracellular domain (AICD). *J Biol Chem*, 2002, 277(16):13389-93
- [4] Song ES, Juliano MA, Juliano L, et al. Substrate activation of insulin degrading enzyme (insulysin). A potential target for drug development. *J Biol Chem*, 2003, 278(50):49789-94
- [5] Qin W, Jia JP. Down-regulation of insulin-degrading enzyme by presenilin 1 V97L mutant potentially underlies increased levels of amyloid β 42. *Eur J Neurosci*, 2008, 27(9):2425-32
- [6] Bertram L, Blacker D, Mullin K, et al. Evidence for genetic linkage of Alzheimer's disease to chromosome 10q. *Science*, 2000, 290(5500):2302-3
- [7] Kim M, Hersh LB, Leissring MA, et al. Decreased catalytic activity of the insulin-degrading enzyme in chromosome 10-linked Alzheimer disease families. *J Biol Chem*, 2007, 282(11):7825-32
- [8] Smith MA, Casadesus G, Joseph JA, et al. Amyloid- β and tau serve antioxidant functions in the aging and Alzheimer brain. *Free Radic Biol Med*, 2002, 33(9):1194-9
- [9] Llovera RE, de Tullio M, Alonso LG, et al. The catalytic domain of insulin-degrading enzyme forms a denaturant-resistant complex with amyloid β peptide: implications for Alzheimer disease pathogenesis. *J Biol Chem*, 2008, 283(25):17039-48
- [10] Mukherjee A, Song E, Kihiko-Ehmann M, et al. Insulin hydrolyzes amyloid heptide to products that are neither neurotoxic nor deposit on amyloid plaques. *J Neurosci*, 2000, 20(23):8745-9
- [11] Marlowe L, Peilab R, Benke KS, et al. Insulin-degrading enzyme haplotypes affect insulin levels but not dementia risk. *Neurodegener Dis*, 2006, 3(6):320-6
- [12] Vepsäläinen S, Hiltunen M, Helisalmi S, et al. Increased expression of A β degrading enzyme IDE in the cortex of

- transgenic mice with Alzheimer's disease-like neuropathology. *Neurosci Lett*, 2008, 438(2):216-20
- [13] Qiu WQ, Folstein MF. Insulin, insulin-degrading enzyme and amyloid-peptide in Alzheimer's disease: review and hypothesis. *Neurobiol Aging*, 2006, 27(2):190-8
- [14] Miller BC, Eckman EA, Sambamurti K, et al. Amyloid- β peptide levels in brain are inversely correlated with insulin activity levels *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(10):6221-6
- [15] Farris W, Mansourian S, Chang Y, et al. Insulin degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid β -protein, and the β -amyloid precursor protein intracellular domain *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(7):4162-7
- [16] Zhao Z, Xiang ZM. Insulin degrading enzyme activity selectively decreases in the hippocampal formation of cases at high risk to develop Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2007, 28(6):824-30
- [17] Caccamo A, Oddo S, Sugarman MC, et al. Age- and region-dependent alterations in $A\beta$ -degrading enzymes: implications for $A\beta$ -induced disorders. *Neurobiol Aging*, 2005, 26(5):645-54
- [18] Grossman H. Does diabetes protect or provoke Alzheimer's disease? Insights into the pathobiology and future treatment of Alzheimer's disease. *CNS Spectr*, 2003, 8(11):815-23
- [19] Leissring MA, Farris W, Chang AY, et al. Enhanced proteolysis of β -amyloid in APP transgenic mice prevents plaque formation, secondary pathology, and premature death. *Neuron*, 2003, 40(6):1087-93
- [20] Hong M, Lee VM-Y. Insulin and insulin-like growth factor-1 regulate tau phosphorylation in cultured human neurons. *J Biol Chem*, 1997, 272(31):19547-53
- [21] Lesort M, Jope RS, Johnson GVW. Insulin transiently increases tau phosphorylation: involvement of glycogen synthase kinase-3 β and Fyn tyrosine kinase. *J Neurochem*, 1999, 72(2):576-84
- [22] Cross DA, Watt PW, Shaw M, et al. Insulin activates protein kinase B, inhibits glycogen synthase kinase-3 and activates glycogen synthase by rapamycin sensitive pathways in skeletal muscle and adipose tissue. *FEBS Lett*, 1997, 406(1-2):211-5
- [23] Rickle A, Bogdanovic N, Volkman I, et al. Akt activity in Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *Neuroreport*, 2004, 15(6):955-9
- [24] Wang ZF, Li HL, Li XC, et al. Effects of endogenous β -amyloid overproduction on tau phosphorylation in cell culture. *J Neurochem*, 2006, 98(4):1167-75
- [25] Martins IJ, Hone E, Foster JK, et al. Apolipoprotein E, cholesterol metabolism, diabetes, and the convergence of risk factors for Alzheimer's disease and cardiovascular disease. *Mol Psychiatry*, 2006, 11(8):721-36
- [26] Bian L, Yang JD, Guo TW, et al. Insulin-degrading enzyme and Alzheimer's disease: a genetic association study in the Han Chinese. *Neurology*, 2004, 63(2):241-5
- [27] Jiang Q, Lee CY, Mandrekar S, et al. ApoE promotes the proteolytic degradation of $A\beta$. *Neuron*, 2008, 58(5):681-93
- [28] Nowotny P, Hinrichs AL, Smemo S, et al. Association studies between risk for late-onset Alzheimer's disease and variants in insulin degrading enzyme. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2005, 136B(1):62-8
- [29] Edbauer D, Willem M, Lammich S. Insulin-degrading enzyme rapidly removes the β -amyloid precursor protein intracellular domain (AICD). *J Biol Chem*, 2002, 277(16):13389-93
- [30] Hwang DY, Cho JS, Kim CK. Aging-related correlation of insulin-degrading enzyme with γ -secretase generated products involving insulin and glucose levels in transgenic mice. *Neurochem Res*, 2005, 30(9):1171-7
- [31] Zhao Z, Ksiezak-Reding H, Wang J. Expression of tau reduces secretion of $A\beta$ without altering the amyloid precursor protein content in CHO cells. *FEBS Lett*, 2005, 579(10):2119-24
- [32] Zhao LX, Teter B, Morihara T, et al. Insulin-degrading enzyme as a downstream target of insulin receptor signaling cascade: implications for Alzheimer's disease intervention. *J Neurosci*, 2004, 24(49):11120-6
- [33] Peurez A, Morelli, Cresto JC, et al. Degradation of soluble amyloid β -peptides 1-40, 1-42, and the Dutch variant 1-40Q by insulin degrading enzyme from Alzheimer's disease and control brain. *Neurochem Res*, 2000, 25(2):247-55
- [34] Ho L, Qin WP, Pompl PN, et al. Diet-induced insulin resistance promotes amyloidosis in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *FASEB J*, 2004, 18(7):902-4
- [35] Xie L, Helmerhorst E, Taddei K, et al. Alzheimer's β -amyloid peptides compete for insulin binding to the insulin receptor. *J Neurosci*, 2002, 22(10):RC221
- [36] Kirschner RJ, Goldberg AL. A high molecular weight metalloendo protease from the cytosol of mammalian cells. *J Biol Chem*, 1983, 258(2):967-76