

·综述·

DOI: 10.13865/j.cnki.cjbmb.2018.03.03

胰岛素降解酶与阿尔兹海默病的发生

张爽曦, 龙建纲*, 刘健康

(西安交通大学生命科学与技术学院, 生物医学信息工程教育部重点实验室, 线粒体生物医学研究所, 西安 710049)

摘要 阿尔兹海默病(AD)是以脑中 β 淀粉样蛋白($A\beta$)累积和神经纤维缠绕(NFTs)为主要病理特征的神经退行性疾病,而胰岛素降解酶(IDE)是人体内最主要的 $A\beta$ 降解酶之一。因此,IDE在AD进程中的作用受到了研究人员的广泛关注。大多数研究显示,AD的病理进程伴随着脑中IDE编码基因的表达和IDE活性的下降。IDE敲除动物也能够表现出AD样表型,同时已有研究尝试靶向于IDE进行AD的治疗。本文通过总结IDE在AD患者和AD模型动物脑中表达情况的变化,以及IDE敲除动物的表型,对近期IDE在AD发生中作用的研究进行了总结。

关键词 胰岛素降解酶; β 淀粉样蛋白;阿尔兹海默病

中图分类号 R749.1+6

The Role of the Insulin Degrading Enzyme in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease

ZHANG Shuang-Xi, LONG Jian-Gang*, LIU Jian-Kang

(Institute of Mitochondrial Biology and Medicine, Key Laboratory of Biomedical Information Engineering of Ministry of Education, School of Life Science and Technology, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China)

Abstract Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease characterized by extracellular amyloid plaques and intracellular neurofibrillary tangled tau proteins in the brain. As the insulin degrading enzyme (IDE) is one of the main enzymes responsible for amyloid peptide degradation in the human body, its role in the pathogenesis of AD has been extensively investigated. Although there is some inconsistency in the results, most data suggest a decrease of IDE expression or protein functions in human and animal subjects with AD. In addition, IDE knock-out animal models are characterized by classic features of AD, which further implies that IDE is an important molecule in the pathogenesis of AD. Thus, development of IDE modulators maybe a new venue for therapeutic intervention of AD.

Key words insulin degrading enzyme(IDE); amyloid β -protein($A\beta$); Alzheimer's disease(AD)

阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种神经退行性疾病,也是痴呆症中最常见的类型。虽然自 Doctor Alzheimer 首次发现并详细记载阿尔兹海默病已过去 110 年,AD 的发病原因至今未被完全阐明。目前研究认为,多重因素参与 AD 的发生。

AD 的病理特征突出表现为脑中 β 淀粉样蛋白(amyloid β -protein, $A\beta$)沉积和 tau 蛋白过度磷酸化,形成神经纤维缠绕(neurofibrillary tangles, NFTs)。其中, $A\beta$ 在脑内的沉积被认为是 AD 病理进程中第一个关键步骤^[1]。通常情况下, $A\beta$ 的产生与清除间存在着动态平衡,使脑中 $A\beta$ 水平维持在正常状态。当淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)产生 $A\beta$ 的能力增加或 $A\beta$ 降解酶活

性下降,使 $A\beta$ 产生的速度大于被清除的速度而在脑内沉积。人体内有許多降解 $A\beta$ 的酶,例如胰岛素降解酶(insulin degrading enzyme, IDE)、脑啡肽酶(neprilysin, NEP)、内皮素转换酶(endothelin

收稿日期: 2017-08-21; 修回日期: 2017-09-20; 接受日期: 2017-10-11
国家重点基础研究发展规划(973 计划, No. 2015CB856306, No. 2015CB553602)资助

* 通讯作者 Tel: 029-82664232; E-mail: jglong@mail.xjtu.edu.cn
Received: August 21, 2017; Revised: September 20, 2017; Accepted: October 11, 2017

Supported by Major State Basic Research Development Program of China (973 Program, No. 2015CB856306, No. 2015CB553602)

* Corresponding author Tel: 029-82664232;
E-mail: jglong@mail.xjtu.edu.cn

converting enzyme, ECE) 以及组织蛋白酶 B 和 D (cathepsin B and cathepsin D)^[2]。其中,胰岛素降解酶不仅是体内主要的 A β 降解酶之一,而且还发挥着重要的胰岛素降解功能。流行病学研究表明,2 型糖尿病(type 2 diabetes, T2D)与 AD 的发生密切相关^[3]。因此,IDE 可能是解释 T2D 患者易患 AD 的关键分子之一。本综述总结了近年来 IDE 在 AD 中作用的相关研究,并简要阐述 IDE 在联系 T2D 和 AD 中发挥的功能。

1 胰岛素降解酶的功能与活性调节

1.1 IDE 的分布

IDE 是一种在进化上高度保守的 Zn 金属蛋白酶。cDNA 序列分析表明,人、鼠、果蝇甚至细菌的 IDE 都具有高度的同源性^[4]。在体内,IDE 负责多种生物活性物质的降解,如胰岛素、胰高血糖素、心钠肽、A β 以及一些生长因子^[5]。研究人员发现,IDE 酶解功能的实现离不开包含 Zn 活性区域的蛋白水解室的形成。当 IDE 处于开放构型时,底物和产物可以随意进出,此时的 IDE 并不能发挥其功能。只有当其 N 端和 C 端折叠形成闭合构型时,催化位点才能完全形成。因此,IDE 只能降解 70 个氨基酸以内的肽链,而对更大的蛋白质无能为力,同时也没有很强的剪切位点特异性^[6]。

IDE 在机体内广泛分布,肝、胰腺、肾、睾丸、肾上腺、脾、卵巢、肺、心、肌肉、脑、脂肪组织中都能检测出活性^[7]。其中,肝内 IDE 的活性最高,其次是肾、脑和肌肉^[7]。IDE 在细胞内亚定位的研究也一直在进行,起初研究人员认为 IDE 大多存在于胞浆中^[8],后来发现与膜结合的 IDE 以及过氧化物酶体、核内体和线粒体中 IDE 的存在^[9, 10]。

1.2 IDE 的功能

在机体中,IDE 是负责胰岛素降解的最主要的酶^[11],而肝又是胰岛素降解发生的主要部位,这可能解释了为什么肝中 IDE 的活性最高。正常情况下,几乎所有的胰岛素都在细胞内完成降解。当胰岛素与其受体结合后,内化形成核内体,核内体迅速酸化,使胰岛素与其受体脱离,之后存在于核内体中的 IDE 将胰岛素降解。当然,并不是所有内化的胰岛素都在核内体完成降解,胰岛素会被运输到胞内的其他区域,如胞浆、细胞核和溶酶体,而 IDE 也在其中影响胰岛素的降解和运输^[11]。

IDE 在体内 A β 的降解中也发挥重要作用。脑中的小神经胶质细胞^[12]和星形胶质细胞^[13]能够将

IDE 分泌到细胞外液中,共同完成胞外 A β 的降解。神经元中 IDE 的分布比较复杂。一项研究显示,体外培养的未分化 PC12 细胞能够向胞外分泌少量的 IDE,而分化后的 PC12 细胞可将大部分 IDE 固定在细胞膜上^[8],说明神经元主要通过定位于细胞膜上的 IDE 进行 A β 降解。在细胞内过表达 IDE 后,胞外 A β 40 和 A β 42 的水平均出现显著下降^[8],进一步说明 IDE 在 A β 降解中发挥的重要作用。

1.3 IDE 功能的调节机制

IDE 的活性受到一系列代谢途径的调节。有研究认为,IDE 表达的上调需要胰岛素介导的 Akt 的激活^[14]。也有研究提出,过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptors gamma, PPAR γ)可以上调 IDE 的表达^[15]。除此之外,游离脂肪酸和三磷酸核苷^[5]能够抑制 IDE 的活性,而且细胞内 pH 值的改变也对 IDE 的活性和构象有一定的影响^[16]。

一些蛋白质可以通过与 IDE 相互作用来调节其活性。例如,一些肽类底物能够与 IDE 的 1 个亚基结合,使 IDE 从四聚体转变为更具活性的二聚体形式^[17]。也有研究报道,线粒体蛋白 SIRT4 可以与 IDE 相互作用,通过 ADP 的核糖基化作用调节 IDE 的活性^[18]。

2 胰岛素降解酶在阿尔兹海默病发生中的作用

2.1 AD 发生中 IDE 的表达与活性

2.1.1 AD 患者脑中 IDE 的表达与活性 Del 等对 AD 患者以及年龄相匹配的正常人的海马组织进行分析,发现 AD 患者海马组织中 IDE 的蛋白质表达量与活性均出现明显的降低,并且随着病情的发展,IDE 的表达与活性都表现出下降的趋势^[19]。同样,在轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)患者的海马组织中,与细胞膜结合的 IDE 表现出蛋白质水平和活性的下降。随着 MCI 向 AD 的发展,这一趋势更加明显^[20]。提示 A β 的降解可能主要由细胞膜上的 IDE 负责,而提高与细胞膜结合的 IDE 的活性可能减缓 AD 的病理进程。

但也有一些研究观察到完全不同的 IDE 变化趋势。Miners 等对 AD 患者前额叶皮层中 IDE 的变化进行了检测。与之前研究不同的是,他们同时检测了神经元特异性的烯醇酶的含量,以扣除神经元丢失对 IDE 检测造成的影响。结果显示,在进行扣除之前,AD 患者前额叶中 IDE 的活性有所升高,但

没有显著性,*IDE*在蛋白质水平的表达则呈现出下降的趋势。而在进行扣除后,AD患者前额叶中*IDE*不仅活性显著增加,在蛋白质水平的表达也显著上升^[21]。*IDE*在蛋白质水平的表达在扣除前后截然不同的变化趋势提示,在AD患者脑中,神经元与神经胶质细胞中*IDE*表达可能发生了不同的变化。也有研究报道,AD患者前额叶皮层中*IDE*的活性与其在蛋白质水平的表达没有发生变化,但其mRNA水平出现代偿性的增加^[22]。除此之外,有研究指出,*IDE*表达水平和活性的变化具有脑区特异性^[20, 23]。比如,在海马组织中看到的*IDE*在蛋白质水平的表达变化并不能在枕叶中观察到^[20]。

2.1.2 AD模型动物脑中*IDE*的表达与活性在AD模型动物中,*IDE*变化趋势同样存在着不一致的地方。Zhang等发现,3月龄雄性APP/PS1小鼠脑中*IDE*在蛋白质水平的表达显著下降^[24]。而Etcheto等认为,6月龄雄性APP/PS1小鼠海马中*IDE*的mRNA水平和蛋白质表达水平均没有变化^[25]。同时,Yin等观察到,7月龄雄性APP/PS1小鼠海马中*IDE*mRNA和蛋白质表达水平显著下降^[26]。对于9月龄APP/PS1小鼠,Gallagher等发现,雄性小鼠脑中*IDE*的mRNA水平没有变化^[27]。而Peng等发现,雌性小鼠大脑皮层中该指标显著降低^[28]。同样,在雌性小鼠海马中,Etcheto等观察到,*IDE*蛋白表达显著下降^[29]。Kummer等检测了12月龄APP/PS1小鼠脑中*IDE*的变化,发现*IDE*活性显著降低,但蛋白质表达水平没有变化^[30]。McClellan等报道,16月龄雄性APP/PS1小鼠脑中的*IDE*蛋白表达水平与对照组相比没有变化,而雌性小鼠这一指标显著降低^[31]。这些现象提示,*IDE*的变化很可能与AD的病程相关,同时也受检测脑区和小鼠性别的影响。

在向雄性SD大鼠脑室内注射A β 25-35所致的AD大鼠模型中,3月龄AD模型大鼠海马中*IDE*的mRNA和蛋白质表达水平都显著下降^[32]。另一项研究中,向雄性Wistar大鼠两侧海马中注射A β 1-42后,13周龄时,该组大鼠海马中*IDE*的mRNA和蛋白质表达也均出现显著降低^[33]。Quan等同样通过向雄性SD大鼠两侧海马的CA1区注射A β 1-42制备AD大鼠模型,但是检测结果表明,10周龄AD模型大鼠海马中*IDE*的mRNA水平与对照组相比没有变化^[15]。还有研究人员通过让Wistar大鼠口服AlCl₃得到AD大鼠模型,但发现AD组大鼠大脑皮层和海马中*IDE*蛋白表达均出

现明显上调^[34]。

AD患者或AD模型动物中,*IDE*表达和活性的不一致可能由以下原因解释:首先,AD患者或模型动物的性别和年龄应列入考虑范围,因为雌性体内激素水平的变化会对研究结果造成影响。而年龄在一定程度上与AD病情状况相关。但这些研究中并没有提到所选取的AD患者的性别,以及他们的病情是否位于相同或相近阶段。同时,已有研究报道了3×Tg-AD小鼠不同脑区中*IDE*表达情况随小鼠年龄的变化^[23],提示*IDE*表达与年龄的相关性。其次,各脑区*IDE*的变化可能存在差异。比如,AD病理主要累及海马和大脑皮层,而对小脑的影响较小。因此,相比于前两者,小脑中*IDE*在AD的病理进程中可能没有明显的变化^[23]。所以,检测不同脑区*IDE*的表达和活性变化更具有科学意义。此外,不同AD模型间造模方式存在很大差异,它们能否准确反映AD患者的症状还存在争议^[35],这有可能造成AD模型动物中*IDE*的变化与AD患者中的不一致。

2.2 胰岛素降解酶敲除动物表现出阿尔兹海默病样表型

为进一步验证*IDE*在AD病理进程中发挥的作用,研究人员培育出了*IDE*基因敲除的小鼠。Farris等研究发现,在*IDE*基因双敲除(*IDE*^{-/-})小鼠的脑膜和原代神经元中,A β 的降解率下降超过50%。同时,在体外可以由*IDE*降解的APP蛋白胞内信号域也在*IDE*双敲除小鼠脑中显著增加^[36],说明*IDE*敲除会使动物出现AD样表型。除此之外,*IDE*^{-/-}小鼠还同时表现出AD和T2D的症状,如脑中A β 累积、肝胰岛素降解能力明显下降,以及高胰岛素血症和葡萄糖耐受不良。这提示我们,*IDE*缺乏可以在一定程度上解释AD与T2D之间的联系^[36]。*IDE*^{-/-}小鼠脑中A β 40和A β 42水平显著升高^[37],*IDE*基因单敲除(*IDE*^{-/+})小鼠(体内*IDE*活性降低大约50%)脑中A β 水平介于野生型对照组和双敲除小鼠之间^[37],也证实了*IDE*在体内降解A β 的作用。大鼠中*IDE*基因的错义突变,可以使*IDE*丧失部分功能,令大鼠表现出A β 和胰岛素降解能力下降,脑中A β 增多的症状^[38]。以上这些研究通过观察小鼠或大鼠体内*IDE*基因敲除后的表型,证实*IDE*在AD进程中可能发挥着重要作用。

2.3 胰岛素降解酶是联系2型糖尿病和阿尔兹海默病的重要分子

越来越多的流行病学研究证实,T2D是AD发

生的风险因子。T2D 患者早期血液中显著升高的葡萄糖和胰岛素水平,被认为与 AD 样病理特征的发展密切相关。近期有研究报道,高糖能够引起神经细胞胰岛素抵抗,从而导致神经细胞功能障碍,说明葡萄糖能够参与调控 T2D 和 AD^[39]。此外,长期高脂饮食造成的血糖升高和高胰岛素血症能够导致 AD 模型小鼠学习和记忆能力损伤,说明 T2D 早期的高糖和高胰岛素症状是 AD 样表型发生的重要原因^[40]。也有研究认为,胰岛素可参与 A β 向胞外的转运^[41],并调控磷酸化的 tau 蛋白形成神经纤维缠绕^[42],进一步提示了 T2D 与 AD 的联系。

由于 A β 和胰岛素是 IDE 共同的作用底物,因此,IDE 可能是联系 T2D 与 AD 的关键分子。有研究报道,T2D 患者血清中 IDE 水平的降低与 MCI 的发生呈正相关^[43]。GK 大鼠 IDE 基因突变在诱导糖尿病的同时也使 A β 的降解功能受损^[38]。进一步的机制研究认为,由于 IDE 对胰岛素的亲和能力更高^[44],T2D 早期的高胰岛素水平会竞争性地抑制 IDE 对 A β 的降解,从而导致 A β 的累积。突触可塑性降低是 AD 的又一病理表现^[45],由于胰岛素及其受体能够参与突触信号转导,在学习记忆中发挥重要作用^[46],因此,IDE 可能通过胰岛素水平的调节进而参与突触可塑性的调控,在 AD 的病理发生中发挥作用,提示 IDE 在联系 T2D 与 AD 方面的又一可能性。

3 以胰岛素降解酶为靶点治疗阿尔兹海默病

3.1 AD 中 IDE 过表达能够降低 A β 水平

IDE 表达和活性的降低很有可能在 AD 的病理进程中发挥着重要的作用。所以,研究人员尝试通过激活 IDE 或增加 IDE 表达来达到治疗 AD 的目的。虽然截至目前为止,并没有相关 IDE 激活剂在体内的实验^[5],但已有研究证实,在 APP 转基因小鼠体内过表达 IDE 能够有效减少 AD 模型小鼠脑中 A β 水平,并且能够降低 APP 转基因小鼠的早死亡率^[47]。

3.2 IDE 激动剂的效应

一些天然产物或药物可以通过调节 IDE 活性达到有效改善 AD 症状的目的。比如,十二碳五烯酸可以直接提高小鼠 N2a 细胞中 IDE 的活性和基因表达。二十二碳六烯酸则可以增加 IDE 向胞外的释放,从而增加细胞外 A β 的降解^[48]。梓醇能够降低 AD 模型大鼠大脑皮层中 A β 40 和 A β 42 的含

量,从而抑制脑中衰老斑的形成,这一效应被报道与 IDE 的调节有关^[49]。除此之外,人参皂甙 Rg1 能够上调 PPAR γ 的表达,从而使 IDE 在 AD 模型大鼠海马中表达增加,达到减轻 AD 症状的效果^[15]。

除了上述天然产物外,也有相关药物研究的报道。比如,他汀类药物 (statins) 能够通过自噬介导的分泌途径增加 IDE 从星形胶质细胞中的分泌^[50]。京尼平苷 (geniposide) 能够直接激活 IDE 的启动子^[51],从而达到提高 A β 降解的目的。

4 问题与展望

IDE 的表达可能与 AD 患者或模型动物的性别、AD 病理进程及不同脑区有关^[23]。虽然大多数研究认为,在 AD 病理情况下,脑中 IDE 的表达和活性出现降低,但尚存在争议,说明 IDE 在 AD 病理进程中的复杂性。IDE 敲除小鼠能够表现出 AD 样症状,但 IDE 究竟如何影响 AD 的病理进程还不得而知。目前,通过调节 IDE 活性来进行 AD 的防治已有研究,但因为 IDE 在体内发挥着多种活性,所以必须考虑 IDE 的靶向激活等问题。而进一步阐明 IDE 在 AD 病理进程中的作用机制,将可能为 AD 的防治带来新的思路。

参考文献 (References)

[1] Liu CC, Zhao N, Yamaguchi Y, *et al.* Neuronal heparan sulfates promote amyloid pathology by modulating brain amyloid-beta clearance and aggregation in Alzheimer's disease [J]. *Sci Transl Med*, 2016, **8**(332): 332ra344

[2] Schilling MA. Unraveling Alzheimer's: making sense of the relationship between diabetes and Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, **51**(4): 961-977

[3] Huang CC, Chung CM, Leu HB, *et al.* Diabetes mellitus and the risk of Alzheimer's disease: a nationwide population-based study [J]. *PLoS One*, 2014, **9**(1): e87095

[4] Affholter JA, Fried VA, Roth RA. Human insulin-degrading enzyme shares structural and functional homologies with *E. coli* protease III [J]. *Science*, 1988, **242**(4884): 1415-1418

[5] Pivovarova O, Hohn A, Grune T, *et al.* Insulin-degrading enzyme: new therapeutic target for diabetes and Alzheimer's disease? [J]. *Ann Med*, 2016, **48**(8): 614-624

[6] Shen Y, Joachimiak A, Rosner MR, *et al.* Structures of human insulin-degrading enzyme reveal a new substrate recognition mechanism [J]. *Nature*, 2006, **443**(7113): 870-874

[7] Authier F, Posner BI, Bergeron JJ. Insulin-degrading enzyme [J]. *Clin Invest Med*, 1996, **19**(3): 149-160

[8] Vekrellis K, Ye Z, Qiu WQ, *et al.* Neurons regulate extracellular levels of amyloid beta-protein via proteolysis by insulin-degrading enzyme [J]. *J Neurosci*, 2000, **20**(5): 1657-1665

[9] Farris W, Leissring MA, Hemming ML, *et al.* Alternative splicing of human insulin-degrading enzyme yields a novel isoform with a decreased ability to degrade insulin and amyloid beta-protein [J]. *Biochemistry*, 2005, **44**(17): 6513-6525

[10] Leissring MA, Farris W, Wu X, *et al.* Alternative translation initiation generates a novel isoform of insulin-degrading enzyme

- targeted to mitochondria [J]. *Biochem J*, 2004, **383** (Pt 3): 439-446
- [11] Duckworth WC, Bennett RG, Hamel FG. Insulin degradation: progress and potential [J]. *Endocr Rev*, 1998, **19**(5): 608-624
- [12] Qiu WQ, Walsh DM, Ye Z, *et al.* Insulin-degrading enzyme regulates extracellular levels of amyloid beta-protein by degradation [J]. *J Biol Chem*, 1998, **273**(49): 32730-32738
- [13] Son SM, Cha MY, Choi H, *et al.* Insulin-degrading enzyme secretion from astrocytes is mediated by an autophagy-based unconventional secretory pathway in Alzheimer disease [J]. *Autophagy*, 2016, **12**(5): 784-800
- [14] Zhao L, Teter B, Moriguchi T, *et al.* Insulin-degrading enzyme as a downstream target of insulin receptor signaling cascade: implications for Alzheimer's disease intervention [J]. *J Neurosci*, 2004, **24**(49): 11120-11126
- [15] Quan Q, Wang J, Li X, *et al.* Ginsenoside Rg1 decreases Abeta (1-42) level by upregulating PPARgamma and IDE expression in the hippocampus of a rat model of Alzheimer's disease [J]. *PLoS One*, 2013, **8**(3): e59155
- [16] Grasso G, Satriano C, Milardi D. A neglected modulator of insulin-degrading enzyme activity and conformation: The pH [J]. *Biophys Chem*, 2015, **203-204**: 33-40
- [17] Song ES, Juliano MA, Juliano L, *et al.* Substrate activation of insulin-degrading enzyme (insulysin). A potential target for drug development [J]. *J Biol Chem*, 2003, **278**(50): 49789-49794
- [18] Ahuja N, Schwer B, Carobbio S, *et al.* Regulation of insulin secretion by SIRT4, a mitochondrial ADP-ribosyltransferase [J]. *J Biol Chem*, 2007, **282**(46): 33583-33592
- [19] Del Campo M, Stargardt A, Veerhuis R, *et al.* Accumulation of BRI2-BRICHOS ectodomain correlates with a decreased clearance of Aβ by insulin degrading enzyme (IDE) in Alzheimer's disease [J]. *Neurosci Lett*, 2015, **589**: 47-51
- [20] Zhao Z, Xiang Z, Haroutunian V, *et al.* Insulin degrading enzyme activity selectively decreases in the hippocampal formation of cases at high risk to develop Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2007, **28**(6): 824-830
- [21] Miners JS, Baig S, Tayler H, *et al.* Neprilysin and insulin-degrading enzyme levels are increased in Alzheimer disease in relation to disease severity [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2009, **68**(8): 902-914
- [22] Wang S, Wang R, Chen L, *et al.* Expression and functional profiling of neprilysin, insulin-degrading enzyme, and endothelin-converting enzyme in prospectively studied elderly and Alzheimer's brain [J]. *J Neurochem*, 2010, **115**(1): 47-57
- [23] Caccamo A, Oddo S, Sugarman MC, *et al.* Age- and region-dependent alterations in Abeta-degrading enzymes: implications for Abeta-induced disorders [J]. *Neurobiol Aging*, 2005, **26**(5): 645-654
- [24] Zhang Y, Yin F, Liu J, *et al.* Geniposide attenuates insulin-deficiency-induced acceleration of beta-amyloidosis in an APP/PS1 transgenic model of Alzheimer's disease [J]. *Neurochem Int*, 2015, **89**: 7-16
- [25] Etcheto M, Petrov D, Pedros I, *et al.* Hypercholesterolemia and neurodegeneration. Comparison of hippocampal phenotypes in LDLr knockout and APPswe/PS1dE9 mice [J]. *Exp Gerontol*, 2015, **65**: 69-78
- [26] Yin K, Jin J, Zhu X, *et al.* CART modulates beta-amyloid metabolism-associated enzymes and attenuates memory deficits in APP/PS1 mice [J]. *Neurol Res*, 2017, **39**(10): 885-894
- [27] Gallagher JJ, Minogue AM, Lynch MA. Impaired performance of female APP/PS1 mice in the Morris water maze is coupled with increased Abeta accumulation and microglial activation [J]. *Neurodegener Dis*, 2013, **11**(1): 33-41
- [28] Peng Y, Hou C, Yang Z, *et al.* Hydroxytyrosol mildly improve cognitive function independent of APP processing in APP/PS1 mice [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2016, **60**(11): 2331-2342
- [29] Etcheto M, Sanchez-Lopez E, Pons L, *et al.* Dexibuprofen prevents neurodegeneration and cognitive decline in APPswe/PS1dE9 through multiple signaling pathways [J]. *Redox Biol*, 2017, **13**: 345-352
- [30] Kummer MP, Hulsman C, Hermes M, *et al.* Nitric oxide decreases the enzymatic activity of insulin degrading enzyme in APP/PS1 mice [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2012, **7**(1): 165-172
- [31] McClean PL, Holscher C. Liraglutide can reverse memory impairment, synaptic loss and reduce plaque load in aged APP/PS1 mice, a model of Alzheimer's disease [J]. *Neuropharmacology*, 2014, **76**(Pt A): 57-67
- [32] Liu M, Guo H, Li C, *et al.* Cognitive improvement of compound danshen in an Abeta25-35 peptide-induced rat model of Alzheimer's disease [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2015, **15**: 382
- [33] Wei L, Lv S, Huang Q, *et al.* Pratensein attenuates Abeta-induced cognitive deficits in rats: enhancement of synaptic plasticity and cholinergic function [J]. *Fitoterapia*, 2015, **101**: 208-217
- [34] Prema A, Justin Thenmozhi A, Manivasagam T, *et al.* Fenugreek seed powder attenuated aluminum chloride-induced Tau pathology, oxidative stress, and inflammation in a rat model of Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, **60**(s1): S209-S220
- [35] Stargardt A, Gillis J, Kamphuis W, *et al.* Reduced amyloid-beta degradation in early Alzheimer's disease but not in the APPswePS1dE9 and 3xTg-AD mouse models [J]. *Aging Cell*, 2013, **12**(3): 499-507
- [36] Farris W, Mansourian S, Chang Y, *et al.* Insulin-degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid beta-protein, and the beta-amyloid precursor protein intracellular domain in vivo [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, **100**(7): 4162-4167
- [37] Miller BC, Eckman EA, Sambamurti K, *et al.* Amyloid-beta peptide levels in brain are inversely correlated with insulysin activity levels in vivo [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, **100**(10): 6221-6226
- [38] Farris W, Mansourian S, Leissring M A, *et al.* Partial loss-of-function mutations in insulin-degrading enzyme that induce diabetes also impair degradation of amyloid beta-protein [J]. *Am J Pathol*, 2004, **164**(4): 1425-1434
- [39] Peng Y, Liu J, Shi L, *et al.* Mitochondrial dysfunction precedes depression of AMPK/AKT signaling in insulin resistance induced by high glucose in primary cortical neurons [J]. *J Neurochem*, 2016, **137**(5): 701-713
- [40] Ramos-Rodriguez JJ, Ortiz-Barajas O, Gamero-Carrasco C, *et al.* Prediabetes-induced vascular alterations exacerbate central pathology in APPswe/PS1dE9 mice [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2014, **48**: 123-135
- [41] Xie L, Helmerhorst E, Taddei K, *et al.* Alzheimer's beta-amyloid peptides compete for insulin binding to the insulin receptor [J]. *J Neurosci*, 2002, **22**(10): RC221
- [42] Dickson DW. Apoptotic mechanisms in Alzheimer neurofibrillary degeneration: cause or effect? [J]. *J Clin Invest*, 2004, **114**(1): 23-27
- [43] Sun J, Xia W, Cai R, *et al.* Serum insulin degrading enzyme level and other factors in type 2 diabetic patients with mild cognitive impairment [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2016, **13**(12): 1337-1345
- [44] Perez A, Morelli L, Cresto JC, *et al.* Degradation of soluble amyloid beta-peptides 1-40, 1-42, and the Dutch variant 1-40Q by insulin degrading enzyme from Alzheimer disease and control brains [J]. *Neurochem Res*, 2000, **25**(2): 247-255
- [45] Querfurth HW, Laferla FM. Alzheimer's disease [J]. *N Engl J Med*, 2010, **362**(4): 329-344
- [46] Craft S, Baker LD, Montine TJ, *et al.* Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment: a pilot clinical trial [J]. *Arch Neurol*, 2012, **69**(1): 29-38
- [47] Leissring MA, Farris W, Chang AY, *et al.* Enhanced proteolysis of beta-amyloid in APP transgenic mice prevents plaque formation, secondary pathology, and premature death [J]. *Neuron*, 2003, **40**(6): 1087-1093

[48]

Grimm MO, Mett J, Stahlmann CP, *et al.* Eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid increase the degradation of amyloid-beta by affecting insulin-degrading enzyme [J]. *Biochem Cell Biol*, 2016, **94**(6): 534-542

[49]

Huang JZ, Wu J, Xiang S, *et al.* Catalpol preserves neural function and attenuates the pathology of Alzheimer's disease in mice [J]. *Mol Med Rep*, 2016, **13**(1): 491-496

[50]

Son SM, Kang S, Choi H, *et al.* Statins induce insulin-degrading enzyme secretion from astrocytes via an autophagy-based unconventional secretory pathway [J]. *Mol Neurodegener*, 2015, **10**: 56

[51]

Zhang Y, Xia Z, Liu J, *et al.* Cell signaling mechanisms by which geniposide regulates insulin-degrading enzyme expression in primary cortical neurons [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2015, **14**(3): 370-377

中国生物化学与分子生物学会 2018 年全国学术会议计划表

会议名称	内容	时间	规模	地点	联系人	联系方式
1 首届中国 Top-down 蛋白质组学技术研讨会	围绕目前蛋白质组学的热点领域——Top-down 蛋白质组学技术等,进行学术交流和成果分享	2018.04	300	北京	徐 平	010-80727777-1314
2 首届生物化学与分子生物学国际化(在华留学生)教学研讨会	教学研讨	2018.04		广州	药立波	
3 第十届全国核糖核酸(RNA)学术研讨会	学术研讨,同期举行 RNA 战略研讨会	2018.06		宁波	屈良鹄	020-84112399
4 第六届全国生物化学与分子生物学教学研讨会	授课内容的科学设计、精准传授、生动引导	2018.07	200	福州	汪世华	13859091906
5 第六届计算蛋白质组学研讨会	围绕计算蛋白质组学研究热点组织领域内相关学者进行成果分享与讨论交流	2018.07	200	北京	徐 平	010-80727777-1314
6 全国糖生物学学术会议	国内糖复合物研究报告、交流	2018.07-08	400	上海	江建海	021-54237660
7 国际糖基转移酶会议	国际糖基转移酶研究报告、交流	2018.07-08	600	青岛	李国云	532-82031615
8 2018 全国中医药生化学术会议	生化与中西医并重	2018.08	200	内蒙古	冯雪梅/ 扈瑞平	13708089868/ 18686048895
9 全国海洋生物化学与分子生物学学术会议	学术研讨	2018.08		宁波或 连云港	何培民	15692165272
10 农业生物化学与分子生物学分会第 9 届全国代表大会暨第 17 次全国生化与分子生物学学术研讨会	学术研讨,同期举办第 9 届青年论坛	2018.10	230	长沙	许 雷	010-82109695
11 第十三届全国脂质与脂蛋白学术会议	学术研讨	2018.10	500	重庆	黎 健	010-58115048
12 中国生物化学与分子生物学分会第十二届会员代表大会暨 2018 年全国学术会议	全国生化学术大会/会员代表大会/理事会换届	2018.10.25-28	2000	重庆	学会办公室	021-54921088/ 54922818(学术)、 021-54921090 (招商)