(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 102388308 B
(45)授权公告日 2015.08.19

(21)申请号 201080016065.5
(22)申请日 2010.04.13
(30)优先权数据
61/171979 2009.04.23 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2011.10.10
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2010/030836 2010.04.13
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2010/123720 EN 2010.10.28
(73)专利权人 西门子医疗保健诊断公司
地址 美国纽约州
(72)发明人 M.J. 普日亚 R. 马
(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
代理人 周铁 林森
(51)Int.Cl.
G01N 33/53(2006.01)
(56)对比文件
WO 2007/120311 A2,2007.10.25, 说明书第26段,32段.
CN 101932728 A,2010.12.29, 说明书第26段,32段.
审查员 陈伟潘

权利要求书3页 说明书74页
序列表11页 附图4页

(54)发明名称

单体和二聚形式的脂连蛋白受体片段和使用方法

(57)摘要

公开了用于测定状况进展、状况发作或状况治疗功效的方法,所述状况的特征在于患者中的脂肪细胞失调。此外,公开了使用单体、同二聚和异二聚形式的脂连蛋白受体的特定C末端片段治疗糖尿病、异常脂肪细胞活性和胰岛素抵抗的方法。此外,公开了治疗异常脂肪细胞活性、治疗代谢综合征、引起胰岛素分泌、增加胰岛素水平、抑制胰岛素降解酶、治疗阿尔茨海默氏病、治疗与脂连蛋白水平相关的心血管疾病、抑制ADAM-17酶、抑制蛋白酶、治疗与TNF-α相关的状况、和治疗与HER2-neu相关的状况的方法。还公开了组合物、剂型和试剂盒。

CN 102388308 B

1.肽或其药学上可接受的盐在制备用于治疗糖尿病的药物中的用途,其中所述肽选自:

具有 SEQ ID NO:2 的单体肽;

包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种异二聚体,其中所述第一个聚体单位具有 SEQ ID NO:1,并且其中所述第二个聚体单位具有 SEQ ID NO:2,并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接;

包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种同二聚体,其中所述第一个聚体单位具有 SEQ ID NO:1,并且其中所述第二个聚体单位具有 SEQ ID NO:1,并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接;

包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种同二聚体,其中所述第一个聚体单位具有 SEQ ID NO:2,并且其中所述第二个聚体单位具有 SEQ ID NO:2,并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接;和

包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种异二聚体,其中所述第一个聚体单位具有 SEQ ID NO:5,并且其中所述第二个聚体单位具有 SEQ ID NO:6,并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接。

2.权利要求 1 的用途,其中所述糖尿病是 I 型或 II 型糖尿病。

3.权利要求 1 的用途,其中所述糖尿病是妊娠糖尿病。

4.肽或其药学上可接受的盐在制备用于治疗胰岛素抵抗的药物中的用途,其中所述肽选自:

具有 SEQ ID NO:2 的单体肽;

包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种异二聚体,其中所述第一个聚体单位具有 SEQ ID NO:1,并且其中所述第二个聚体单位具有 SEQ ID NO:2,并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接;

包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种同二聚体,其中所述第一个聚体单位具有 SEQ ID NO:1,并且其中所述第二个聚体单位具有 SEQ ID NO:1,并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接;

包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种同二聚体,其中所述第一个聚体单位具有 SEQ ID NO:2,并且其中所述第二个聚体单位具有 SEQ ID NO:2,并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接;和

包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种异二聚体,其中所述第一个聚体单位具有 SEQ ID NO:5,并且其中所述第二个聚体单位具有 SEQ ID NO:6,并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接。

5.肽或其药学上可接受的盐在制备用于抑制胰岛素降解酶(IDE)的药物中的用途,其中所述肽选自:

具有 SEQ ID NO:2 的单体肽;

包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种异二聚体,其中所述第一个聚体单位具有 SEQ ID NO:1,并且其中所述第二个聚体单位具有 SEQ ID NO:2,并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接;

包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种同二聚体,其中所述第一个聚体单位

具有 SEQ ID NO:1,并且其中所述第二个聚体单位具有 SEQ ID NO:1,并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接 ;

包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种同二聚体,其中所述第一个聚体单位具有 SEQ ID NO:2,并且其中所述第二个聚体单位具有 SEQ ID NO:2,并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接 ;和

包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种异二聚体,其中所述第一个聚体单位具有 SEQ ID NO:5,并且其中所述第二个聚体单位具有 SEQ ID NO:6,并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接。

6.肽或其药学上可接受的盐在制备用于抑制 ADAM-17 的药物中的用途,其中所述肽选自 :

具有 SEQ ID NO:2 的单体肽 ;

包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种异二聚体,其中所述第一个聚体单位具有 SEQ ID NO:1,并且其中所述第二个聚体单位具有 SEQ ID NO:2,并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接 ;

包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种同二聚体,其中所述第一个聚体单位具有 SEQ ID NO:1,并且其中所述第二个聚体单位具有 SEQ ID NO:1,并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接 ;

包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种同二聚体,其中所述第一个聚体单位具有 SEQ ID NO:2,并且其中所述第二个聚体单位具有 SEQ ID NO:2,并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接 ;和

包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种异二聚体,其中所述第一个聚体单位具有 SEQ ID NO:5,并且其中所述第二个聚体单位具有 SEQ ID NO:6,并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接。

7.肽或其药学上可接受的盐在制备用于增加胰岛素水平的药物中的用途,其中所述肽选自 :

具有 SEQ ID NO:2 的单体肽 ;

包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种异二聚体,其中所述第一个聚体单位具有 SEQ ID NO:1,并且其中所述第二个聚体单位具有 SEQ ID NO:2,并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接 ;

包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种同二聚体,其中所述第一个聚体单位具有 SEQ ID NO:1,并且其中所述第二个聚体单位具有 SEQ ID NO:1,并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接 ;

包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种同二聚体,其中所述第一个聚体单位具有 SEQ ID NO:2,并且其中所述第二个聚体单位具有 SEQ ID NO:2,并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接 ;和

包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种异二聚体,其中所述第一个聚体单位具有 SEQ ID NO:5,并且其中所述第二个聚体单位具有 SEQ ID NO:6,并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接。

8.一种组合物,其包括 :

肽或其药学上可接受的盐；

其中所述肽选自：

包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种异二聚体，其中所述第一个聚体单位具有 SEQ ID NO:1，并且其中所述第二个聚体单位具有 SEQ ID NO:2，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；和

包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种异二聚体，其中所述第一个聚体单位具有 SEQ ID NO:5，并且其中所述第二个聚体单位具有 SEQ ID NO:6，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；以及

至少一种药学上可接受的载体。

9. 权利要求 8 的组合物，

其中所述组合物是冻干的。

10. 一种组合物，其包括：

纯化的肽或其药学上可接受的盐；

其中所述肽选自：

包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种异二聚体，其中所述第一个聚体单位具有 SEQ ID NO:1，并且其中所述第二个聚体单位具有 SEQ ID NO:2，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；和

包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种异二聚体，其中所述第一个聚体单位具有 SEQ ID NO:5，并且其中所述第二个聚体单位具有 SEQ ID NO:6，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；以及

任选地，至少一种药学上可接受的载体。

11. 权利要求 10 的组合物，

其中所述组合物是冻干的。

12. 一种可注射剂型，其包括：

权利要求 8 或权利要求 10 的所述组合物；和

用于所述肽的至少一种溶剂。

13. 权利要求 12 的可注射剂型，

其中所述溶剂是等渗盐水溶液。

14. 一种可吸入剂型，其包括：

权利要求 8 或权利要求 10 的所述组合物；和

用于经由吸入施用所述肽的至少一种药学上可接受的载体。

15. 一种试剂盒，其包括：

关于给患者施用可注射剂型的说明书；

包括权利要求 8 或权利要求 10 的所述组合物的容器；和

包括用于权利要求 8 或权利要求 10 的所述组合物的药学上可接受的溶剂的容器。

16. 一种试剂盒，其包括：

关于给患者施用可吸入剂型的说明书；

包括权利要求 8 或权利要求 10 的所述组合物的容器；和

包括用于权利要求 8 或权利要求 10 的所述组合物的药学上可接受的载体的容器。

单体和二聚形式的脂连蛋白受体片段和使用方法

[0001] 与相关申请的交叉参照

[0002] 本申请还涉及：

[0003] (1)美国申请号 10/572,882，这是于 2004 年 9 月 16 日提交的 PCT/EP04/10383 的国家阶段进入申请；

[0004] (2)美国申请号 10/572,883，这是于 2004 年 9 月 16 日提交的 PCT/EP04/10384 的国家阶段进入申请；

[0005] (3)于 2005 年 12 月 7 日提交的美国申请号 60/748,305；

[0006] (4)于 2006 年 12 月 4 日提交的 WO 2007/120,311；

[0007] (5)于 2007 年 12 月 30 日提交的美国申请号 60/991,328；和

[0008] (6)于 2008 年 7 月 9 日提交的美国申请号 12/169,983；

[0009] 其完整公开内容引入本文作为参考。

发明领域

[0010] 本发明一般涉及脂连蛋白受体片段。更具体而言，本发明涉及单体和二聚形式的脂连蛋白受体片段，诊断和治疗上使用单体和二聚形式的脂连蛋白受体片段的方法，以及包括单体和二聚形式的脂连蛋白受体片段的组合物、剂型和试剂盒。

[0011] 发明背景

[0012] 脂连蛋白受体 1 (ADIPOR1) 是 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体(GPCR)。参见例如，WO 01/012662 和 WO 01/090304。许多医学上重要的生物过程通过涉及 G 蛋白的信号转导途径介导 [Lefkowitz，*Nature* 351,353-354 (1991)]。为来自 ADIPOR1 (R1 CTF) 和 ADIPOR2 (R2 CTF) C 末端的肽片段的特定细胞外信使(ECM)或 C 末端片段(CTF)在人血液中具有诊断价值。它们的有用性使用多克隆抗体用质量测量 SELDI-TOF 免疫亲和法加以证实。这些发明是相关申请 WO 2007/120,311 的主题，其引入本文作为参考。在该工作中，鉴定了 R1 CTF 的 32 个氨基酸的特定长肽序列，其在测试的所有糖尿病患者中完全不存在。更短肽序列也在血液中也发现，但在健康和糖尿病患者中。更短肽序列的水平一般随着疾病状态增加。

[0013] 先前也发现单体 ECM32 (SEQ ID NO:1) (R1 CTF32)，如通过 2 种分开的单克隆抗体证实的 3473 Da 片段，其在施用于患者时充当胰岛素致敏剂。该发明是于 2008 年 7 月 9 日提交的共同未决申请 U.S. 12/169,983 的主题。像这样，ADIPOR1 的这种 C 末端片段可以是有用治疗剂，以增加有此需要的患者中的胰岛素分泌，所述患者包括但不限于患有糖尿病、异常脂肪细胞活性和胰岛素抵抗的患者。

[0014] 目前已发现二聚形式的 ECM32 和二聚形式的 ECM25 是生物学活性的。也已发现异二聚形式的 ECM32 或 R1 CTF32 R2 CTF32(经由二硫键与 SEQ ID NO:2 连接的 SEQ ID NO:1) 比同二聚形式的 ECM32 (R1 CTF32 R1 CTF32) (经由二硫键与 SEQ ID NO:1 连接的 SEQ ID NO:1 或经由二硫键与 SEQ ID NO:2 连接的 SEQ ID NO:2)) 更具活性。本发明的方法、组合物、剂型和试剂盒涉及这些以及其他重要目的。

[0015] 发明概述

[0016] 已出乎意料地发现特定二聚形式的ADIPOR1的C末端片段抑制ADAM-17的酶促活性和胰岛素降解酶(IDE),并且从而影响胰岛素水平和受这些酶影响的信号肽例如TNF-α。相应地,这些二聚形式的C末端片段在治疗糖尿病、异常脂肪细胞活性和胰岛素抵抗的治疗方法中是有用的。测定二聚形式的C末端片段水平可以在诊断上使用。也已发现了有用的组合物、剂型和试剂盒。

[0017] 本发明部分涉及用于测定状况(condition)进展、状况发作或状况治疗功效的方法,所述状况的特征在于患者中的脂肪细胞失调,所述方法包括:

[0018] 测定得自所述患者的生物学流体样品中的肽水平;

[0019] 其中所述肽选自:

[0020] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种异二聚体(heterodimer),其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75%同一性,并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75%同一性,并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接;

[0021] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种同二聚体(homodimer),其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75%同一性,并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75%同一性,并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接;

[0022] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种同二聚体,其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75%同一性,并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75%同一性,并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接;

[0023] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种异二聚体,其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75%同一性,并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75%同一性,并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接;

[0024] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第三种同二聚体,其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75%同一性,并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75%同一性,并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接;

[0025] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第四种同二聚体,其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75%同一性,并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75%同一性,并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接;

[0026] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第三种异二聚体,其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75%同一性,并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75%同一性,并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接;

[0027] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第四种异二聚体,其中所述第一个聚体

单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0028] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第五种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0029] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第六种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0030] 所述第一种异二聚体的二聚体；

[0031] 所述第一种同二聚体的二聚体；

[0032] 所述第二种同二聚体的二聚体；

[0033] 所述第二种异二聚体的二聚体；

[0034] 所述第三种同二聚体的二聚体；

[0035] 所述第四种同二聚体的二聚体；

[0036] 所述第三种异二聚体的二聚体；

[0037] 所述第四种异二聚体的二聚体；

[0038] 所述第五种异二聚体的二聚体；和

[0039] 所述第六种异二聚体的二聚体；以及

[0040] 使该水平与特征在于脂肪细胞失调的所述状况进展、状况发作或状况治疗功效相关联。

[0041] 本发明还部分涉及治疗有此需要的患者中的糖尿病的方法，其包括步骤：

[0042] 给所述患者施用有效量的肽或其药学上可接受的盐；

[0043] 其中所述肽选自：

[0044] 与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性的单体肽；

[0045] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0046] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0047] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0048] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0049] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第三种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0050] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第四种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0051] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第三种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0052] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第四种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0053] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第五种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0054] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第六种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0055] 所述第一种异二聚体的二聚体；

[0056] 所述第一种同二聚体的二聚体；

[0057] 所述第二种同二聚体的二聚体；

[0058] 所述第二种异二聚体的二聚体；

[0059] 所述第三种同二聚体的二聚体；

[0060] 所述第四种同二聚体的二聚体；

[0061] 所述第三种异二聚体的二聚体；

[0062] 所述第四种异二聚体的二聚体；

[0063] 所述第五种异二聚体的二聚体；和

[0064] 所述第六种异二聚体的二聚体。

[0065] 在其他实施方案中，本发明涉及治疗有此需要的患者中的异常脂肪细胞活性的方

法，其包括步骤：

[0066] 给所述患者施用有效量的肽或其药学上可接受的盐；

[0067] 其中所述肽选自：

[0068] 与 SEQ ID NO:2 具有至少约 75％同一性的单体肽；

[0069] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0070] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0071] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0072] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0073] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第三种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0074] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第四种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0075] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第三种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0076] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第四种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0077] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第五种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键

连接；

[0078] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第六种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0079] 所述第一种异二聚体的二聚体；

[0080] 所述第一种同二聚体的二聚体；

[0081] 所述第二种同二聚体的二聚体；

[0082] 所述第二种异二聚体的二聚体；

[0083] 所述第三种同二聚体的二聚体；

[0084] 所述第四种同二聚体的二聚体；

[0085] 所述第三种异二聚体的二聚体；

[0086] 所述第四种异二聚体的二聚体；

[0087] 所述第五种异二聚体的二聚体；和

[0088] 所述第六种异二聚体的二聚体。

[0089] 在另一个实施方案中，本发明涉及治疗有此需要的患者中的胰岛素抵抗的方法，其包括步骤：

[0090] 给所述患者施用有效量的肽或其药学上可接受的盐；

[0091] 其中所述肽选自：

[0092] 与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性的单体肽；

[0093] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0094] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0095] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0096] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0097] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第三种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键

连接；

[0098] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第四种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0099] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第三种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0100] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第四种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0101] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第五种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0102] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第六种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0103] 所述第一种异二聚体的二聚体；

[0104] 所述第一种同二聚体的二聚体；

[0105] 所述第二种同二聚体的二聚体；

[0106] 所述第二种异二聚体的二聚体；

[0107] 所述第三种同二聚体的二聚体；

[0108] 所述第四种同二聚体的二聚体；

[0109] 所述第三种异二聚体的二聚体；

[0110] 所述第四种异二聚体的二聚体；

[0111] 所述第五种异二聚体的二聚体；和

[0112] 所述第六种异二聚体的二聚体。

[0113] 在另外其他实施方案中，本发明涉及治疗有此需要的患者中的代谢综合征的方法，其包括步骤：

[0114] 给所述患者施用有效量的肽或其药学上可接受的盐；

[0115] 其中所述肽选自：

[0116] 与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性的单体肽；

[0117] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键

连接；

[0118] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0119] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0120] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0121] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第三种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0122] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第四种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0123] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第三种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0124] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第四种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0125] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第五种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0126] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第六种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0127] 所述第一种异二聚体的二聚体；

[0128] 所述第一种同二聚体的二聚体；

[0129] 所述第二种同二聚体的二聚体；

[0130] 所述第二种异二聚体的二聚体；

[0131] 所述第三种同二聚体的二聚体；

[0132] 所述第四种同二聚体的二聚体；

[0133] 所述第三种异二聚体的二聚体；

[0134] 所述第四种异二聚体的二聚体；

[0135] 所述第五种异二聚体的二聚体；和

[0136] 所述第六种异二聚体的二聚体。

[0137] 在另外其他实施方案中，本发明涉及抑制患者中的胰岛素降解酶（IDE）的方法，其包括步骤：

[0138] 给所述患者施用有效量的肽或其药学上可接受的盐；

[0139] 其中所述肽选自：

[0140] 与 SEQ ID NO:2 具有至少约 75％同一性的单体肽；

[0141] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0142] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0143] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0144] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0145] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第三种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0146] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第四种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0147] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第三种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5

具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0148] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第四种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0149] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第五种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0150] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第六种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0151] 所述第一种异二聚体的二聚体；

[0152] 所述第一种同二聚体的二聚体；

[0153] 所述第二种同二聚体的二聚体；

[0154] 所述第二种异二聚体的二聚体；

[0155] 所述第三种同二聚体的二聚体；

[0156] 所述第四种同二聚体的二聚体；

[0157] 所述第三种异二聚体的二聚体；

[0158] 所述第四种异二聚体的二聚体；

[0159] 所述第五种异二聚体的二聚体；和

[0160] 所述第六种异二聚体的二聚体。

[0161] 在其他实施方案中，本发明涉及治疗患者中的阿尔茨海默氏病的方法，其包括步骤：

[0162] 给所述患者施用有效量的肽或其药学上可接受的盐；

[0163] 其中所述肽选自：

[0164] 与 SEQ ID NO:2 具有至少约 75％同一性的单体肽；

[0165] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0166] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0167] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:2

具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0168] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0169] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第三种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0170] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第四种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0171] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第三种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0172] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第四种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0173] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第五种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0174] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第六种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0175] 所述第一种异二聚体的二聚体；

[0176] 所述第一种同二聚体的二聚体；

[0177] 所述第二种同二聚体的二聚体；

[0178] 所述第二种异二聚体的二聚体；

[0179] 所述第三种同二聚体的二聚体；

[0180] 所述第四种同二聚体的二聚体；

[0181] 所述第三种异二聚体的二聚体；

[0182] 所述第四种异二聚体的二聚体；

[0183] 所述第五种异二聚体的二聚体；和

[0184] 所述第六种异二聚体的二聚体。

[0185] 在其他实施方案中，本发明涉及治疗患者中与脂连蛋白水平相关的心血管疾病的方法，其包括步骤：

[0186] 给所述患者施用有效量的肽或其药学上可接受的盐；

[0187] 其中所述肽选自：

[0188] 与 SEQ ID NO:2 具有至少约 75％同一性的单体肽；

[0189] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0190] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0191] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0192] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0193] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第三种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0194] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第四种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0195] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第三种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0196] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第四种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0197] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第五种异二聚体，其中所述第一个聚体

单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0198] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第六种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0199] 所述第一种异二聚体的二聚体；

[0200] 所述第一种同二聚体的二聚体；

[0201] 所述第二种同二聚体的二聚体；

[0202] 所述第二种异二聚体的二聚体；

[0203] 所述第三种同二聚体的二聚体；

[0204] 所述第四种同二聚体的二聚体；

[0205] 所述第三种异二聚体的二聚体；

[0206] 所述第四种异二聚体的二聚体；

[0207] 所述第五种异二聚体的二聚体；和

[0208] 所述第六种异二聚体的二聚体。

[0209] 在另外其他实施方案中，本发明涉及抑制患者中的ADAM-17酶的方法，其包括步骤：

[0210] 给所述患者施用有效量的肽或其药学上可接受的盐；

[0211] 其中所述肽选自：

[0212] 与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性的单体肽；

[0213] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0214] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0215] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0216] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0217] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第三种同二聚体，其中所述第一个聚体

单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0218] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第四种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0219] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第三种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0220] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第四种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0221] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第五种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0222] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第六种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0223] 所述第一种异二聚体的二聚体；

[0224] 所述第一种同二聚体的二聚体；

[0225] 所述第二种同二聚体的二聚体；

[0226] 所述第二种异二聚体的二聚体；

[0227] 所述第三种同二聚体的二聚体；

[0228] 所述第四种同二聚体的二聚体；

[0229] 所述第三种异二聚体的二聚体；

[0230] 所述第四种异二聚体的二聚体；

[0231] 所述第五种异二聚体的二聚体；和

[0232] 所述第六种异二聚体的二聚体。

[0233] 因此，本发明的肽作为抗 TNF-α 疗法和抗 HER2 neu 疗法有用。抗 TNF-α 疗法在治疗炎症和自身免疫疾病例如狼疮、类风湿性关节炎和 1 型糖尿病中是重要的。抗 HER2 neu 疗法在影响肿瘤生长特别是乳腺癌中是重要的。

[0234] 在另外其他实施方案中，本发明涉及治疗患者中与 TNF-α 相关的状况的方法，其包括步骤：

[0235] 给所述患者施用有效量的肽或其药学上可接受的盐；

[0236] 其中所述肽选自：

[0237] 与 SEQ ID NO:2 具有至少约 75％同一性的单体肽；

[0238] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与 SEQ ID NO:1 具有至少约 75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与 SEQ ID NO:2 具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0239] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与 SEQ ID NO:1 具有至少约 75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与 SEQ ID NO:1 具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0240] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与 SEQ ID NO:2 具有至少约 75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与 SEQ ID NO:2 具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0241] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与 SEQ ID NO:5 具有至少约 75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与 SEQ ID NO:6 具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0242] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第三种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与 SEQ ID NO:5 具有至少约 75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与 SEQ ID NO:5 具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0243] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第四种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与 SEQ ID NO:6 具有至少约 75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与 SEQ ID NO:6 具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0244] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第三种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与 SEQ ID NO:1 具有至少约 75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与 SEQ ID NO:5 具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0245] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第四种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与 SEQ ID NO:1 具有至少约 75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与 SEQ ID NO:6 具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0246] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第五种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与 SEQ ID NO:2 具有至少约 75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与 SEQ ID NO:5 具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0247] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第六种异二聚体，其中所述第一个聚体

单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0248] 所述第一种异二聚体的二聚体；

[0249] 所述第一种同二聚体的二聚体；

[0250] 所述第二种同二聚体的二聚体；

[0251] 所述第二种异二聚体的二聚体；

[0252] 所述第三种同二聚体的二聚体；

[0253] 所述第四种同二聚体的二聚体；

[0254] 所述第三种异二聚体的二聚体；

[0255] 所述第四种异二聚体的二聚体；

[0256] 所述第五种异二聚体的二聚体；和

[0257] 所述第六种异二聚体的二聚体。

[0258] 在另外其他实施方案中，本发明涉及治疗患者中与HER2 neu相关的状况的方法，其包括步骤：

[0259] 给所述患者施用有效量的肽或其药学上可接受的盐；

[0260] 其中所述肽选自：

[0261] 与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性的单体肽；

[0262] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0263] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0264] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0265] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0266] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第三种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0267] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第四种同二聚体，其中所述第一个聚体

单位与SEQ ID NO:6具有至少约75%同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75%同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0268] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第三种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75%同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75%同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0269] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第四种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75%同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75%同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0270] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第五种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75%同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75%同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0271] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第六种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75%同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75%同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0272] 所述第一种异二聚体的二聚体；

[0273] 所述第一种同二聚体的二聚体；

[0274] 所述第二种同二聚体的二聚体；

[0275] 所述第二种异二聚体的二聚体；

[0276] 所述第三种同二聚体的二聚体；

[0277] 所述第四种同二聚体的二聚体；

[0278] 所述第三种异二聚体的二聚体；

[0279] 所述第四种异二聚体的二聚体；

[0280] 所述第五种异二聚体的二聚体；和

[0281] 所述第六种异二聚体的二聚体。

[0282] 在另外其他实施方案中，本发明涉及抑制患者中的蛋白酶的方法，其包括：

[0283] 给所述患者施用有效量的肽或其药学上可接受的盐；

[0284] 其中所述肽选自：

[0285] 与SEQ ID NO:1具有至少约75%同一性的单体肽；

[0286] 与SEQ ID NO:2具有至少约75%同一性的单体肽；

[0287] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75%同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75%同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0288] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种同二聚体，其中所述第一个聚体

单位与SEQ ID NO:1具有至少约75%同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75%同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0289] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75%同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75%同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0290] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75%同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75%同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0291] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第三种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75%同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75%同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0292] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第四种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75%同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75%同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0293] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第三种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75%同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75%同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0294] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第四种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75%同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75%同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0295] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第五种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75%同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75%同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0296] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第六种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75%同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75%同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0297] 所述第一种异二聚体的二聚体；

[0298] 所述第一种同二聚体的二聚体；

[0299] 所述第二种同二聚体的二聚体；

[0300] 所述第二种异二聚体的二聚体；

[0301] 所述第三种同二聚体的二聚体；

[0302] 所述第四种同二聚体的二聚体；

[0303] 所述第三种异二聚体的二聚体；

[0304] 所述第四种异二聚体的二聚体；

[0305] 所述第五种异二聚体的二聚体；和

[0306] 所述第六种异二聚体的二聚体；和

[0307] 其中所述蛋白酶是胰岛素溶酶(insulysin)/胰岛素降解酶(IDE)、ADAM-17肽酶、omptin、溶金菌素(aureolysin)、falcilysin、胃蛋白酶A、胃蛋白酶B、组织蛋白酶(cathespsin)D、组织蛋白酶E、组织蛋白酶G、组织蛋白酶H、组织蛋白酶L、acrocylindropepsin、酸性肽酶(枝孢菌属(*Cladosporium*))、rhodotorulapepsin、grifolisin、physarolisin、肽酶K、枯草杆菌蛋白酶aprM、枯草杆菌蛋白酶BPN'、高碱性蛋白酶、M-肽酶种类(sp.)KSM-K16、枯草杆菌蛋白酶Carlsberg、meprinpeptidase、streptogrisin B、胰凝乳蛋白酶C、肽酶Ci、camelysis、deuterolysin、氨肽酶Ap1、内皮素转化酶1、中性溶酶、leucolysisn、早老蛋白、thermopsin、retropepsin(人T细胞白血病病毒)、牛免疫缺陷病毒retropepsin、candidapepsin SAP2、candidapepsin SAP3、candidapepsin SAP6、candiparapsin SAP1或rhizopuspepsin，条件是当所述肽是与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性的单体肽时，所述蛋白酶不是IDE或ADAM-17肽酶。

[0308] 在另外其他实施方案中，本发明涉及治疗有此需要的患者中的胰岛素抵抗的方法，其包括步骤：

[0309] 给所述患者施用有效量的肽或其药学上可接受的盐；

[0310] 其中所述肽选自：

[0311] 与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性的单体肽；

[0312] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0313] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0314] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0315] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0316] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第三种同二聚体，其中所述第一个聚体

单位与SEQ ID NO:5具有至少约75%同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75%同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0317] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第四种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75%同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75%同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0318] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第三种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75%同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75%同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0319] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第四种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75%同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75%同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0320] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第五种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75%同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75%同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0321] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第六种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75%同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75%同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0322] 所述第一种异二聚体的二聚体；

[0323] 所述第一种同二聚体的二聚体；

[0324] 所述第二种同二聚体的二聚体；

[0325] 所述第二种异二聚体的二聚体；

[0326] 所述第三种同二聚体的二聚体；

[0327] 所述第四种同二聚体的二聚体；

[0328] 所述第三种异二聚体的二聚体；

[0329] 所述第四种异二聚体的二聚体；

[0330] 所述第五种异二聚体的二聚体；和

[0331] 所述第六种异二聚体的二聚体。

[0332] 在另外其他实施方案中，本发明涉及引起患者中的胰岛素分泌的方法，其包括步骤：

[0333] 给所述患者施用有效量的肽或其药学上可接受的盐；

[0334] 其中所述肽选自：

[0335] 与SEQ ID NO:2具有至少约75%同一性的单体肽；

[0336] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种异二聚体，其中所述第一个聚体

单位与SEQ ID NO:1具有至少约75%同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75%同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0337] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75%同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75%同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0338] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75%同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75%同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0339] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75%同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75%同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0340] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第三种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75%同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75%同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0341] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第四种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75%同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75%同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0342] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第三种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75%同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75%同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0343] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第四种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75%同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75%同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0344] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第五种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75%同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75%同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0345] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第六种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75%同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75%同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0346] 所述第一种异二聚体的二聚体；

[0347] 所述第一种同二聚体的二聚体；

[0348] 所述第二种同二聚体的二聚体；

[0349] 所述第二种异二聚体的二聚体；

[0350] 所述第三种同二聚体的二聚体；

[0351] 所述第四种同二聚体的二聚体；

[0352] 所述第三种异二聚体的二聚体；

[0353] 所述第四种异二聚体的二聚体；

[0354] 所述第五种异二聚体的二聚体；和

[0355] 所述第六种异二聚体的二聚体。

[0356] 在另外其他实施方案中，本发明涉及增加患者中的胰岛素水平的方法，其中所述患者不患有糖尿病，所述方法包括步骤：

[0357] 给所述患者施用有效量的肽或其药学上可接受的盐；

[0358] 其中所述肽选自：

[0359] 与 SEQ ID NO:2 具有至少约 75％同一性的单体肽；

[0360] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0361] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0362] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0363] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0364] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第三种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0365] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第四种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0366] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第三种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0367] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第四种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0368] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第五种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0369] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第六种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0370] 所述第一种异二聚体的二聚体；

[0371] 所述第一种同二聚体的二聚体；

[0372] 所述第二种同二聚体的二聚体；

[0373] 所述第二种异二聚体的二聚体；

[0374] 所述第三种同二聚体的二聚体；

[0375] 所述第四种同二聚体的二聚体；

[0376] 所述第三种异二聚体的二聚体；

[0377] 所述第四种异二聚体的二聚体；

[0378] 所述第五种异二聚体的二聚体；和

[0379] 所述第六种异二聚体的二聚体。

[0380] 在另一个实施方案中，本发明涉及组合物，其包括：

[0381] 肽或其药学上可接受的盐；

[0382] 其中所述肽选自：

[0383] 与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性的单体肽；

[0384] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0385] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0386] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种同二聚体，其中所述第一个聚体

单位与SEQ ID NO:2具有至少约75%同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75%同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0387] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75%同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75%同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0388] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第三种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75%同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75%同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0389] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第四种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75%同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75%同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0390] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第三种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75%同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75%同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0391] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第四种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75%同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75%同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0392] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第五种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75%同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75%同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0393] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第六种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75%同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75%同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0394] 所述第一种异二聚体的二聚体；

[0395] 所述第一种同二聚体的二聚体；

[0396] 所述第二种同二聚体的二聚体；

[0397] 所述第二种异二聚体的二聚体；

[0398] 所述第三种同二聚体的二聚体；

[0399] 所述第四种同二聚体的二聚体；

[0400] 所述第三种异二聚体的二聚体；

[0401] 所述第四种异二聚体的二聚体；

[0402] 所述第五种异二聚体的二聚体；和

[0403] 所述第六种异二聚体的二聚体；和

[0404] 至少一种药学上可接受的载体。

[0405] 在进一步的实施方案中，本发明涉及组合物，其包括：

[0406] 纯化的肽或其药学上可接受的盐；

[0407] 其中所述肽选自：

[0408] 与 SEQ ID NO:2 具有至少约 75％同一性的单体肽；

[0409] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0410] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0411] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0412] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0413] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第三种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0414] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第四种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0415] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第三种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0416] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第四种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0417] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第五种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0418] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第六种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0419] 所述第一种异二聚体的二聚体；

[0420] 所述第一种同二聚体的二聚体；

[0421] 所述第二种同二聚体的二聚体；

[0422] 所述第二种异二聚体的二聚体；

[0423] 所述第三种同二聚体的二聚体；

[0424] 所述第四种同二聚体的二聚体；

[0425] 所述第三种异二聚体的二聚体；

[0426] 所述第四种异二聚体的二聚体；

[0427] 所述第五种异二聚体的二聚体；和

[0428] 所述第六种异二聚体的二聚体；和

[0429] 任选地，至少一种药学上可接受的载体。

[0430] 在另外其他实施方案中，本发明涉及可注射剂型，其包括：

[0431] 本文描述的组合物；和

[0432] 用于所述肽的至少一种溶剂。

[0433] 在其他实施方案中，本发明涉及可吸入剂型，其包括：

[0434] 本文描述的组合物；和

[0435] 用于经由吸入施用所述肽的至少一种药学上可接受的载体。

[0436] 在另一个实施方案中，本发明涉及试剂盒，其包括：

[0437] 关于给患者施用可注射剂型的说明书；

[0438] 包括本文描述的组合物的容器；

[0439] 包括用于所述组合物的药学上可接受的溶剂的容器。

[0440] 在其他实施方案中，本发明涉及试剂盒，其包括：

[0441] 关于给患者施用可吸入剂型的说明书；

[0442] 包括本文描述的组合物的容器；

[0443] 包括用于所述组合物的药学上可接受的溶剂的容器。

[0444] 附图简述

[0445] 为提供本发明的进一步理解而包括且引入且构成本说明书的部分的附图举例说明本发明的实施方案，并且连同说明书一起用于解释本发明的原理。在附图中：

[0446] 图1是伴随2小时温育作为R2 CTF32（SEQ ID NO:2）水平函数的IDE活性图。

[0447] 图2是伴随2小时温育作为R2 CTF32（SEQ ID NO:2）水平函数的TACE/ADAM-17活性图。

[0448] 图 3 显示其中使用实施例 2 中所述的 R1 CTF 32 单克隆抗体和 R1 CTF 32 多克隆抗体，来自关于 R1 CTF32（SEQ ID NO:1）的测定的实施例 4 的结果，以测定糖尿病和正常患者中的 R1 血浆水平。这种测定检测任何形式的 R1 形式，无论是单体、二聚还是结合的。

[0449] 图 4 显示其中使用实施例 2 中所述的 R1 CTF 32 单克隆抗体和 R2 CTF 32 多克隆抗体，来自关于 R1 CTF32 R2 CTF32（与 SEQ ID NO:2 连接的 SEQ ID NO:1）的测定的实施例 4 的结果，以测定糖尿病和正常患者中的异二聚 R1 CTF32 R2 CTF32 血浆水平。这种测定不检测单体形式，并且将仅检测异二聚形式。

[0450] 发明详述

[0451] 如上文和整个公开内容采用的，除非另有说明，否则下述术语应理解为具有下述含义。

[0452] 如本文使用的，除非上下文另有明确说明，否则单数形式“一(a)”、“一(an)”和“该(the)”包括复数指代物。

[0453] 如本文使用的，当指可测量值例如量、持续时间等时，术语“约”意欲包含距离指定值 ±20％、优选 ±10％、更优选 ±5％、甚至更加优选 ±1％且甚至再更加优选 ±0.1％的变动，因为此类变动对于执行所公开的方法和组合物是合适的。

[0454] 如本文使用的，“有效量”指如本文描述的活性成分的量，其可以有效预防、减少或消除症状或状况，并且就本发明而言，包括治疗糖尿病和本文公开的与脂连蛋白水平、TNF-α、HER2 neu 相关的任何其他状况，以治疗异常脂肪细胞活性、治疗代谢综合征、促使胰岛素分泌、增加胰岛素水平、抑制胰岛素降解酶、治疗阿尔茨海默氏病、治疗与脂连蛋白水平相关的心血管疾病、抑制 ADAM-17 酶、治疗与 TNF-α 相关的状况、和治疗与 HER2 neu 相关的状况。一般而言，本发明的 ADIPO R1 片段的有效量范围为约 0.25 mg/ kg 患者重量 - 约 200 mg/ kg 患者重量，优选约 25 mg/ kg 患者重量 - 约 175 mg/ kg 患者重量，并且更优选约 30 mg/ kg 患者重量 - 约 150 mg/ kg 患者重量(和其中的所有组合和亚组合)。

[0455] 如本文使用的，“治疗”指状况的预防、治愈和姑息治疗，并且最低限度要求减轻效应。

[0456] 如本文使用的，“药学上可接受的”指这样的化合物、材料、组合物和 / 或剂型，其在合理医学判断的范围内，适合于与人类和动物的组织接触，而无过量毒性、刺激、变应性反应或与合理利益 / 风险比相称的其他难处理的并发症。

[0457] 如本文使用的，“药学上可接受的盐”指所公开化合物的衍生物，其中母体化合物通过制备其酸或碱式盐进行修饰，包括酸加成盐和碱加成盐。药学上可接受的盐的例子包括但不限于碱性残基例如胺的无机或有机酸盐；酸性残基例如羧酸的碱盐或有机盐；等等。术语“酸加成盐”指已通过酸的添加制备的母体化合物的相应盐衍生物。药学上可接受的盐包括例如由无机或有机酸形成的母体化合物的常规盐或季铵盐。例如，此类常规盐包括但不限于衍生自无机酸的那些和由有机酸制备的盐，所述无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸等；所述有机酸例如乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、扑酸、马来酸、己二酸、藻酸、天冬氨酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、对氨基苯磺酸、2- 乙酰氧基苯甲酸、延胡索酸、苯磺酸、甲苯磺酸、甲磺酸、2- 萘磺酸、乙二磺酸、草酸、羟乙磺酸、葡糖庚酸(glucoheptanoic)、甘油磷酸、半对氨基苯磺酸、庚酸、己酸、盐酸、氢溴酸、氢碘酸、2- 羟乙基磺酸、2- 萘磺酸、果胶

酯酸、磷酸、硫酸、3- 苯基丙酸、苦味酸、新戊酸、硫氰酸、对甲苯磺酸、丁酸、樟脑酸、樟脑磺酸、二葡萄糖酸、环戊基丙酸、二硫酸、十二烷基硫酸、乙磺酸和十一烷酸等。因此，术语“碱加成盐”指已通过碱的添加制备的母体化合物的相应盐衍生物。此外，碱性含氮基团可以用此类试剂季铵化，所述试剂如低级烷基卤化物，例如甲基、乙基、丙基和丁基氯化物、溴化物和碘化物；二烷基硫酸盐例如二甲基、二乙基、二丁基和二戊基硫酸盐，长链卤化物例如癸基、月桂基、肉豆蔻基和硬脂酰基氯化物、溴化物和碘化物，芳烷基卤化物如苄基和苯乙基溴化物及其他。药学上可接受的盐包括例如由无机或有机碱形成的母体化合物的常规盐或季铵盐。例如，此类常规盐包括但不限于衍生自无机碱的那些和由有机胺制备的盐，所述无机碱例如氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化镁和氢氧化铵，所述有机胺例如甲胺、乙胺、异丙胺、哌啶、哌嗪(piperizine)、吡咯烷、乙醇胺、吗啉、二氮杂䓬(diazapine)、乙二胺、吡啶、喹啉、奎宁环等。

[0458] 如本文使用的，“药学上可接受的载体”意欲包括与药物施用相容的任何和所有溶剂、分散介质、包衣、抗菌和抗真菌剂、等渗和吸收延迟剂等。用于药学上活性物质的此类介质和试剂的使用是本领域众所周知的。除非任何常规介质或试剂与活性化合物不相容，否则考虑其在组合物中的使用。补充性活性化合物也可以掺入组合物内。

[0459] 如本文使用的，“剂量单位”指适合作为单元剂量用于待治疗的特定患者的物理上不连续的单位。每个单位可以包含与所需药学载体结合的计算为产生一种或多种所需治疗效应的预定数量的一种或多种活性化合物。关于本发明的剂量单位形式的规格可以由下述指示：(a)一种或多种活性化合物的独特特征和待达到的一种或多种特定治疗效应，和(b)此类一种或多种活性化合物的配药法(art of compounding)中的固有局限性。

[0460] 如本文使用的，“患者”指动物，包括哺乳动物，优选人。

[0461] 如本文使用的，“健康的”指目前未患有状况或疾病的患者，并且包括倾向于患有状况的患者。例如，糖尿病前期患者对于本发明的目的将视为健康患者。

[0462] 如本文使用的，“多肽”、“肽”和“蛋白质片段”在本文中可互换使用，以指氨基酸残基的聚合物。术语包括其中一个或多个氨基酸残基是相应天然存在的氨基酸的人工化学模拟物的氨基酸聚合物，以及天然存在的氨基酸聚合物和非天然存在的氨基酸聚合物。

[0463] 如本文使用的，“多核苷酸”意指长度至少约 10 个碱基或碱基对的聚合形式的核苷酸，其为核糖核苷酸或脱氧核糖核苷酸或其修饰形式。

[0464] 如本文使用的，“同一性百分比”指匹配参考多肽序列的多肽序列比例，并且可以通过在比较窗上比较 2 个最佳比对序列进行测定，其中与参考序列(这不包括添加或缺失)比较用于 2 个序列的最佳比对，比较窗中的多肽序列可以包括添加、缺失(即缺口)、衍生化和 / 或保守氨基酸置换。百分率通过下述进行计算：测定在其处相同氨基酸残基出现在 2 个序列中的位置数目，以获得匹配位置数目，将匹配位置数目除以比较窗中的位置总数目，并且将结果乘以 100，以获得序列同一性百分率。同一性使用本领域已知的各种序列比较算法和程序中的任何进行评价。此类算法和程序包括但决不限于 TBLASTN、BLASTP、FASTA、TFASTA、CLUSTALW、FASTDB，其完整公开内容引入本文作为参考。还参见，Pearson，等人，Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.，85:2444-2448，1988；Atlschul，等人，*J. Mol. Biol.*，215:403410，1990；Thompson，等人，*Nucleic Acids Res.*，22:4673-4680，1994；Higgins，等人，*Meth. Enzymol.*，266:383402，1996；Altschul，等人，*Nature Genetics*，3:266-272，

1993 ;Brutlag,等人,*Comp. App. Biosci.*,6:237-44,1990。

[0465] 如本文使用的,“衍生化”指通过技术例如泛素化、标记、聚乙二醇化(即用聚乙二醇衍生化)化学修饰的过程,和氨基酸例如鸟氨酸的化学插入或置换,所述氨基酸在人蛋白质中通常不出现。

[0466] 如本文使用的,“保守氨基酸置换”指一个氨基酸由具有相似结构和 / 或化学性质的另一个替换,例如亮氨酸由异亮氨酸或缬氨酸、天冬氨酸由谷氨酸、或苏氨酸由丝氨酸的替换。

[0467] 如本文使用的,“TACE”指肿瘤坏死因子 α 转化酶,并且可以与“ADAM-17”互换使用,所述“ADAM-17”指解联蛋白和金属蛋白酶结构域 17,切割 TNF 和 HERn 的酶。

[0468] 如本文使用的,“糖尿病”指糖尿病,其为由于缺陷胰岛素分泌和 / 或作用的慢性高血糖症。世界卫生组织认识到 3 种主要形式的糖尿病 :I 型、II 型和妊娠糖尿病。虽然所有形式都是由于胰腺的 β 细胞不能产生足够胰岛素以阻止高血糖症,但原因不同。I 型糖尿病通常是由于胰腺 β 细胞的自身免疫破坏。II 型糖尿病的特征在于靶组织中的胰岛素抵抗,这产生关于异常高量的胰岛素的需要,并且当 β 细胞不能满足这个需求时,糖尿病发展。妊娠糖尿病类似于 II 型糖尿病,因为它涉及胰岛素抵抗 ;妊娠激素可以在遗传上倾向于发展这种状况的女性中引起胰岛素抵抗。妊娠糖尿病一般随着孩子的分娩而消退,然而,I 和 II 型糖尿病是慢性状况。所有类型都可用胰岛素治疗。其中胰岛素不由胰腺分泌的 I 型糖尿病仅可用注射或吸入胰岛素直接治疗,尽管饮食和其他生活方式调整也是管理的一部分。II 型可以用饮食治疗、片剂和注射和频繁地胰岛素补充的组合加以管理。

[0469] 当胰岛素促使脂肪细胞产生脂连蛋白时,正常胰岛素敏感性产生。脂连蛋白与肝脏中的脂连蛋白受体 2 和肌肉中的脂连蛋白受体 1 相互作用,以停止葡萄糖生产且促使糖酵解和脂肪酸氧化。脂连蛋白受体 1 与称为球形脂连蛋白的切割形式的脂连蛋白反应,而脂连蛋白受体 2 与全长脂连蛋白反应。

[0470] 当脂肪细胞变得肥大且响应胰岛素产生较少脂连蛋白时,胰岛素抵抗出现。在这种状态下,细胞变得更凋亡且细胞分裂减慢。因此,血浆脂连蛋白水平降低。胰岛素水平在促使细胞释放更多脂连蛋白的努力中升高。然而,随着胰岛素抵抗恶化,产生更多胰岛素和更少脂连蛋白。更低水平的脂连蛋白导致在肌肉中的更少糖酵解和脂肪酸氧化且阻止肝脏葡萄糖产生停止。如本文使用的,“胰岛素抵抗”指个体中体内胰岛素生物作用的减少,如通过来自血流的葡萄糖处置速率评估(例如进入胰岛素敏感组织,例如肌肉、脂肪和肝脏)。

[0471] 如本文使用的,“代谢综合征”或“X 综合征”指在超重和肥胖患者以及具有 II 型糖尿病的患者中为过量心血管疾病发病率承担责任的一组危险因素。世界卫生组织和国家胆固醇教育计划 - 成人治疗组(National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Patent)(NCEP-ATP III)已阐述了关于代谢综合征的诊断标准(Darwin Deen,*American Family Physicia*n,69 (12):2875-2882 (2004):

[0472]

表 1 根据 WHO 和 ATP III 关于代谢综合征的诊断标准

组分	WHO 诊断标准 （胰岛素抵抗*加上下述中的 2 个）	ATP III 诊断标准 （下述中的 3 个）
腹部/ 向心性肥胖	腰臀比：>0.90（男性），>0.85（女性），或 BMI >30 kg/ m^2	腰围：男性中>102 cm（40 in），女性中>88 cm（35 in）
高甘油 三酯血症	>=150 mg/dL（>=1.7 mmol/L）	>=150 mg/dL
低 HDL 胆固醇	对于男性< 35 mg/dL（< 0.9 mmol/L），对于女性<39 mg/dL（<1.0 mmol/L）	对于男性<40 mg/dL（<1.036 mmol/L），对于女性<50 mg/dL（<1.295 mmol/L）
高血压	>=140/90 mm Hg 或抗高血压治疗的证明使用	>=130/85 mm Hg 或抗高血压治疗的证明使用
高空腹血糖	糖耐量减低、空腹血糖异常、胰岛素抵抗或糖尿病	>=110 mg/dL（>=6.1 mmol/L）†
微白蛋白尿	尿白蛋白肌酸酐比：30 mg/g，或白蛋白排泄率：20 mcg/分钟	

WHO = 世界卫生组织；ATP = 成人治疗组；BMI = 体重指数；HDL = 高密度脂蛋白。
*胰岛素抵抗通过 2 型糖尿病或空腹血糖异常鉴定。

[0473] 如本文使用的，“心血管疾病”指影响心脏和血管的任何疾病，包括涉及动脉粥样硬化的疾病（动脉病），其可以引起心脏病发作和特定类型的中风，并且具体包括但不限于下列心血管疾病：充血性心力衰竭、急性心肌梗塞、冠状动脉疾病、血管阻塞、动脉硬化、动脉粥样硬化、缺血及其组合。

[0474] 如本文使用的，“与 TNF-α 相关的状况”指在哺乳动物中由 TNF-α 转化酶（TACE）介导的任何病理状况或疾病。此类状况和疾病的例子包括但不限于：HIV；肝炎；成人呼吸窘迫综合征；骨再吸收疾病；慢性阻塞性肺疾病；慢性肺炎性疾病；皮炎；囊性纤维化；脓毒性休克；脓毒症；内毒素性休克；血液动力学休克；脓毒症综合征；缺血后再灌注损伤；脑膜炎；银屑病；纤维性疾病；恶病质；移植物抗宿主病（GVHD）；移植物排斥；自身免疫疾病；类风湿性脊柱炎；关节炎状况例如类风湿性关节炎、类风湿性脊柱炎和骨关节炎；骨质疏松症；炎性肠病；克罗恩病；溃疡性结肠炎；多发性硬化；系统性红斑狼疮；麻风病中的 ENL；辐射损伤；哮喘；1 型糖尿病和高氧肺泡损伤（hyperoxic alveolar injury）及其组合。Tracey，等人，1987，*Nature* 330:662 664 和 Hinshaw，等人，1990，*Circ. Shock* 30:279 292（内毒素性休克）；Dezube，等人，1990，*Lancet*，335:662（恶病质）；Millar，等人，1989，*Lancet* 2:712 714 和 Ferrai-Baliviera，等人，1989，*Arch. Surg.* 124:1400 1405（成人呼吸窘迫综合征）；Bertolini，等人，1986，*Nature* 319:516 518，Johnson，等人，1989，*Endocrinology* 124:1424 1427，Holler，等人，1990，*Blood* 75:1011 1016，和 Grau，等人，1989，*N. Engl. J. Med.* 320:1586 1591（骨再吸收疾病）；Pignet，等人，1990，*Nature*，344:245 247，Bissonnette，等人，1989，*Inflammation* 13:329 339 和 Baughman，等人，

1990，*J. Lab. Clin. Med.* 115:36 42（慢性肺炎性疾病）;Elliot，等人，1995，*Int. J. Pharmac.* 17:141 145（类风湿性关节炎）;von Dullemen，等人，1995，*Gastroenterology*，109:129 135(克罗恩病);Duh，等人，1989，*Proc. Nat. Acad. Sci.* 86:5974 5978,Poll，等人，1990，*Proc. Nat. Acad. Sci.* 87:782 785,Monto，等人，1990，*Blood* 79:2670,Clouse，等人，1989，*J. Immunol.* 142,431 438，Poll，等人，1992，*AIDS Res. Hum. Retrovirus*，191 197，Poli 等人 1990，*Proc. Natl. Acad. Sci.* 87:782 784，Folks，等人，1989，PNAS 86:2365 2368（HIV 和起因于 HIV 的机会性感染）。

[0475] 如本文使用的，“与 HER2-neu 相关的状况”指在哺乳动物中由人表皮生长因子受体 2（HER2-neu）介导的任何病理状况或疾病，包括肿瘤生长，特别是乳腺癌。

[0476] ADIPOR1 的核苷酸序列可在公开数据库中通过登记号 NM_015999 取得，并且在 SEQ ID NO:3 中给出。ADIPOR1 的氨基酸序列在 SEQ ID NO:4 中描述。脂连蛋白受体 ADIPOR1 和 ADIPOR2 充当对于球形和全长脂连蛋白的受体，并且介导增加的 AMPK 和 PPAR-α 配体活性，以及通过脂连蛋白的脂肪酸氧化和葡萄糖摄取 [Yamauchi，等人，*Nature* 423 :762-769（2003）]。Yamauchi 等人 [Yamauchi，等人，*Nature* 423 :762-769（2003）] 通过表达克隆分离了编码 ADIPOR1 和 ADIPOR2 的 cDNAs。受体 ADIPOR1 公开于 [Yamauchi，等人，*Nature* 423 :762-769（2003）] 中。

[0477] 单体、同二聚和异二聚形式的 ADIPOR1 和 ADIPOR2 的 C 末端片段可以在诊断和治疗上使用。

[0478] 在一个方面，本发明涉及用于测定状况进展、状况发作或状况治疗功效的方法，所述状况的特征在于患者中的脂肪细胞失调，所述方法包括 ：

[0479] 测定得自所述患者的生物学流体样品中的肽水平 ；

[0480] 其中所述肽选自 ：

[0481] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与 SEQ ID NO:1 具有至少约 75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与 SEQ ID NO:2 具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接 ；

[0482] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与 SEQ ID NO:1 具有至少约 75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与 SEQ ID NO:1 具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接 ；

[0483] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与 SEQ ID NO:2 具有至少约 75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与 SEQ ID NO:2 具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接 ；

[0484] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与 SEQ ID NO:5 具有至少约 75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与 SEQ ID NO:6 具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接 ；

[0485] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第三种同二聚体，其中所述第一个聚体

单位与SEQ ID NO:5具有至少约75%同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75%同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0486] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第四种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75%同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75%同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0487] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第三种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75%同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75%同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0488] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第四种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75%同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75%同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0489] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第五种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75%同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75%同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0490] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第六种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75%同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75%同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0491] 所述第一种异二聚体的二聚体；

[0492] 所述第一种同二聚体的二聚体；

[0493] 所述第二种同二聚体的二聚体；

[0494] 所述第二种异二聚体的二聚体；

[0495] 所述第三种同二聚体的二聚体；

[0496] 所述第四种同二聚体的二聚体；

[0497] 所述第三种异二聚体的二聚体；

[0498] 所述第四种异二聚体的二聚体；

[0499] 所述第五种异二聚体的二聚体；和

[0500] 所述第六种异二聚体的二聚体；以及

[0501] 使该水平与特征在于脂肪细胞失调的所述状况进展、状况发作或状况治疗功效相关联。

[0502] 在一个优选实施方案中，使用免疫测定特别是ELISA测定来测定肽水平。在特定优选的实施方案中，采用对于R1 CTF或R2 CTF特异的多克隆和单克隆抗体。下述抗原序列可以用于生成在检测R1 CTF或R2 CTF中特异性而无交叉反应性的抗体。

[0503] SEQ ID NO:9（R1 CTF9）：

[0504] GGCTDDTLL

[0505] SEQ ID NO:10（R2 CTF9）：

[0506] GGCSEEDAL

[0507] SEQ ID NO:13（R1 CTF34）：

[0508] HFHGVSNLQEFRFMIGGGCSEEDAHVLVVAAAFV

[0509] SEQ ID NO:14（R2 CTF34）：

[0510] HFYGVSNLQEFRYGLEGGCTDDTLHIFVVAGAFV。

[0511] 在诊断方法的特定实施方案中，二聚形式的肽与载体蛋白质结合。在其他实施方案中，二聚形式的肽是未结合的。

[0512] 在特定实施方案中，诊断方法进一步包括测定得自受试者的生物样品中的脂连蛋白水平，且使脂连蛋白水平与状况进展、状况发作或状况治疗功效关联。

[0513] 在特定实施方案中，诊断方法进一步包括测定得自受试者的生物样品中的尿抑胰酶素（bikunin）水平，且使尿抑胰酶素水平与状况进展、状况发作或状况治疗功效关联。

[0514] 在特定实施方案中，诊断方法进一步包括测定得自受试者的生物样品中的二聚肽水平，且使二聚肽水平与状况进展、状况发作或状况治疗功效关联。

[0515] 在特定实施方案中，诊断方法进一步包括测定得自受试者的生物样品中的白细胞水平，且使白细胞水平与状况进展、状况发作或状况治疗功效关联。

[0516] 在特定实施方案中，诊断方法进一步包括测定得自受试者的生物样品中的二聚肽水平，且使二聚肽水平与状况进展、状况发作或状况治疗功效关联。

[0517] 在特定实施方案中，诊断方法用于测定特征在于脂肪细胞失调的状况的发作。在其他实施方案中，诊断方法用于测定特征在于脂肪细胞失调的状况的进展。在另外其他实施方案中，诊断方法用于测定特征在于脂肪细胞失调的状况的治疗功效。在特定实施方案中，治疗是 PPARγ 激动剂的施用。

[0518] 在诊断方法的特定实施方案中，状况是代谢综合征、血管阻塞、I 型糖尿病、II 型糖尿病、动脉硬化、心血管疾病（包括但不限于充血性心力衰竭、急性心肌梗塞、冠状动脉疾病、动脉粥样硬化、缺血或其组合）、胰岛素抵抗或其组合。

[0519] 本发明提供了用于测定体液中本发明的肽的存在或不存在和 / 或测定体液中本发明的肽的水平的方法。短语“测定水平”意指检测样品中分析物的存在或不存在，或以相对或绝对术语定量量。相对量可以是例如高、中或低。绝对量可以反映测量的信号强度或这种信号强度向另一种定量形式的转换，例如微克 /ml。

[0520] 在本发明的方法、组合物和试剂盒中有用的单体、同二聚和异二聚形式的 ADIPOR1 和 ADIPOR2 的 C 末端片段可以通过任何合适方法进行检测。可以采用的检测范例包括例如光学方法、电化学方法（伏安法和电流测定法技术）、原子力显微镜检查和射频法，例如多级共振光谱学。光学方法包括例如比色测定，电子阻抗光谱学以及共焦和非共焦显微镜，荧光、发光、化学发光、吸光度、反射比、透射率和双折射或折射率的检测（例如表面等离子体共振、椭圆光度法、共振镜法、光栅耦合器波导法或干涉分析法）。

[0521] 在特定优选实施方案中，通过免疫测定来测定表达水平，包括本发明的单体、同二聚和异二聚形式的 ADIPOR1 和 ADIPOR2 的 C 末端片段的存在或不存在。本领域技术人员应认识到在其最广泛的背景中，“免疫测定”包括在对于与其结合足够的时间和条件下，使

测试样品与对于靶特异的一种或多种免疫活性分子温育，且检测所述结合。如本文使用的，术语“靶”指将探针设计为与其结合的分析物。在特定优选实施方案中，免疫活性分子将是抗体。用于使抗体与测试样品温育的条件取决于在测定中采用的形式、采用的检测法以及在测定中使用的抗体分子的类型和性质改变。本领域技术人员应认识到一般可用的免疫学测定形式中的任何一种，例如放射免疫测定、酶联免疫吸附测定（ELISA）、免疫比浊法（immuno-tubimetric）和免疫浊度法（immunonephrometric）、磁免疫粒子分离、免疫层析、免疫微流体、免疫离心、基于扩散的 Ouchterlony、火箭凝胶免疫电泳或原位免疫测定可以容易地适合于此目的。

[0522] 免疫测定在定量测试样品中本发明的单体、同二聚和异二聚形式的 ADIPOR1 和 ADIPOR2 的 C 末端片段中是有用的，特别是测定本发明的肽的水平与非患病个体中可检测的正常水平比较是否改变。结果是，此类免疫测定在测定患者是否可以具有疾病或疾病倾向中是特别有用的。免疫测定还可以具有其他用途，如例如在监控疾病进展或监控对于治疗干预的应答中的用途。本文描述的本发明延伸至免疫活性分子和诊断测定的所有此类用途，其要求所述免疫测定用于其性能。

[0523] 仅作为例子，在特定实施方案中，将针对片段生成的抗体固定在固体基质上，以形成第一种复合物，并且使来自患者的生物学测试样品与结合分子接触。在合适温育期后，即持续足以允许抗体 - 二级复合物形成的时间段，随后加入由能够产生可检测信号的报道分子标记的第二种抗体且温育，允许用于三级复合物形成的足够时间。洗掉任何未反应材料，并且通过观察由报道分子产生的信号测定三级复合物的存在。结果可以是通过可见信号的简单观察定性的，或可以是通过与包含已知量半抗原的对照样品比较定量的。这种测定的变动包括其中 2 种样品和标记抗体同时加入结合抗体中的同时测定，或其中标记抗体和待测试样品首先组合、温育且随后同时加入结合抗体中的反向测定。这些技术是本领域技术人员众所周知的，并且变动的可能性将是显而易见的。

[0524] 如本说明书中使用的，“报道分子”意指这样的分子，其通过其化学性质产生可分析上鉴定的信号，这允许检测抗原结合的抗体。检测可以是定性或定量的。在这类测定中最常用的报道分子是有色胶乳颗粒、金属颗粒、酶、荧光团或含放射性核素分子（即放射性同位素）。

[0525] 固体基质一般是玻璃或聚合物，最常用的聚合物是纤维素、聚丙烯酰胺、尼龙、硝酸纤维素、聚苯乙烯、聚氯乙烯或聚丙烯。固体载体可以是条、盒、管、珠、盘或小平板的形式，或适合于进行免疫测定的任何其他表面。结合过程是本领域众所周知的，并且一般由分子与不溶性载体的交联、共价结合或物理吸附组成。

[0526] 各种免疫测定形式，包括例如竞争和非竞争性免疫测定形式、抗原捕获测定和双抗体夹心测定可以在本发明的方法中使用（Self 和 Cook，*Curr. Opin. Biotechnol.* 7:60-65（1996））。在抗原捕获测定中，抗体与固相结合，并且加入样品使得本发明的单体、同二聚和异二聚形式的 ADIPOR1 和 ADIPOR2 的 C 末端片段由抗体结合。在通过洗涤去除未结合蛋白质后，期望时，使用例如放射性测定可以定量结合抗原的量（Harfow 和 Lane，*Antibodies A Laboratory Manual*，Cold Spring Harbor Laboratory ;New York.（1988））。免疫测定可以在抗体过量的条件下或作为抗原竞争进行，以定量抗原的量，并且从而测定本发明的肽的水平。

[0527] 酶联免疫吸附测定(ELISAs)可以在本发明的特定方法中有用。在酶免疫测定的情况下,酶与第二抗体缀合,其一般借助于戊二醛或高碘酸盐。然而,如容易认识到的,存在广泛多样的不同缀合技术,其对于本领域技术人员是可容易获得的。常用酶包括例如辣根过氧化物酶、葡萄糖氧化酶、β-半乳糖苷酶和碱性磷酸酶等。待与特定酶一起使用的底物一般选择用于在通过相应酶水解后产生可检测变色。例如,采用荧光底物也是可能的,这获得荧光产物。酶例如辣根过氧化物酶(HRP)、碱性磷酸酶(AP)、β-半乳糖苷酶或尿素酶可以例如与抗脂连蛋白受体C末端片段或与二次抗体连接用于在本发明的方法中使用。辣根过氧化物酶检测系统可以与例如显色底物四甲基联苯胺(TMB)一起使用,这在过氧化氢的存在下获得在450 nm可检测的可溶性产物。其他方便的酶联系统包括例如碱性磷酸酶检测系统,其可以与例如显色底物对硝基苯基磷酸酯一起使用,以获得在405 nm可容易检测的可溶性产物。类似地,β-半乳糖苷酶检测系统可以与例如显色底物邻硝基苯基-β-D-半乳糖吡喃糖苷(ONPG)一起使用,以获得在410 nm可检测的可溶性产物,或尿素酶检测系统可以与例如底物例如尿素-溴甲酚紫(Sigma Immunochemicals,St. Louis,Missouri)一起使用。有用的酶联初次和二次抗体可以得自许多商业来源,例如Jackson Immuno-Research(West Grove,Pennsylvania)。

[0528] 在特定实施方案中,本发明的单体、同二聚和异二聚形式的ADIPOR1和ADIPOR2的C末端片段可以使用化学发光检测进行检测和测量。例如,在特定实施方案中,对于本发明的单体、同二聚和异二聚形式的ADIPOR1和ADIPOR2的C末端片段特异的抗体用于捕获生物样品中存在的片段,并且对于该特异性抗体特异且用化学发光标记进行标记的抗体用于检测样品中存在的片段。任何化学发光标记和检测系统都可以用于呈现的方法中。化学发光二次抗体可以在商业上得自各种来源例如Amersham。检测化学发光二次抗体的方法是本领域已知的,并且在本文中不详细讨论。

[0529] 荧光检测还可以在本发明的特定方法中用于检测本发明的肽。有用的荧光染料包括例如DAPI、荧光素、镧系元素金属、Hoechst 33258、R-藻蓝蛋白、B-藻红蛋白、R-藻红蛋白、罗丹明、德克萨斯红和丽丝胺。荧光素或罗丹明标记的α2-MG-、HA-、TIMP-1-或YKL-40特异性结合试剂,例如抗α2-MG、抗HA、抗TIMP-1或抗YKL-40抗体,或荧光素或罗丹明标记的二次抗体可以在本发明中有用。有用的荧光抗体可以例如在商业上得自Tago Immunologicals {Burlingame,California),如下文进一步描述的。荧光化合物可以在化学上与抗体偶联,而不改变其结合能力。当通过用特定波长的光照明激活时,荧光染料标记的抗体吸收光能,诱导分子中的激发态,随后为用光学显微镜可视觉检测的特有颜色的光的发射。

[0530] 放射性免疫测定(RIAs)也可以在本发明的特定方法中有用。此类测定是本领域众所周知的。放射性免疫测定可以例如用^{125}I标记的初次或二次抗体执行(Harlow和Lane,同上,1988)。

[0531] 来自可检测试剂的信号可以例如如下分析:使用分光光度计以检测来自显色底物的颜色;放射计数器以检测放射,例如γ计数器用于检测^{125}I;或荧光计以检测在特定波长的光的存在下的荧光。当使用酶联测定时,依照制造商的说明书使用分光光度计例如EMAX Microplate Reader {Molecular Devices;Menlo Park,California),可以执行本发明单体、同二聚和异二聚形式的ADIPOR1和ADIPOR2的C末端片段量的定量分析。期望时,本发

明的测定可以是自动化的或用机器执行，并且可以同时检测来自多个样品的信号。

[0532] 本发明的方法还包含基于毛细管电泳的免疫测定(CEIA)的使用，期望时，这可以是自动化的。免疫测定还可以与激光诱导的荧光结合使用，如例如 Schmalzing 和 Nashabeh，*Electrophoresis* 18:2184-93 (1997) 和 Bao，*J. Chromatogr. B, Biomed Sci.* 699:463-80 (1997) 中所述的。根据本发明的特定方法，脂质体免疫测定例如流动注射脂质体免疫测定和脂质体免疫传感器也可以用于检测本发明的肽或测定本发明的肽的水平(Rongen，等人，*J. Immunol. Methods* 204 :105-133 (1997))。

[0533] 夹心酶免疫测定也可以在本发明的特定方法中是有用的。在双抗体夹心测定中，将第一种抗体与固体载体结合，并且允许抗原与第一种抗体结合。可溶性 C 末端脂连蛋白片段的量可以通过测量与之结合的第二种抗体的量进行定量。

[0534] 定量蛋白质印迹也可以在本发明的方法中用于测定可溶性 C 末端脂连蛋白片段的水平。蛋白质印迹可以通过众所周知的方法例如扫描密度测定法进行定量。作为例子，将蛋白质样品在 10％ SDS-PAGE Laemmli 凝胶上进行电泳。将初次鼠单克隆抗体与印迹反应，并且使用预备槽(preliminary slot)印迹实验证实抗体结合是线性的。将山羊抗小鼠辣根过氧化物酶偶联抗体(BioRad)用作二次抗体，并且使用化学发光执行信号检测，例如用 Renaissance 化学发光试剂盒(New England Nuclear :Boston，Massachusetts)根据制造商的说明书进行。印迹的放射自显影使用扫描密度计(Molecular Dynamics ;Sunnyvale，California)进行分析，并且针对阳性对照进行标准化。值例如作为实际值与阳性对照之间的比(密度计指数)报道。此类方法是本领域众所周知的，如例如 Parra 等人，*J. Vasc. Surg.* 28:669-675 {1998} 中描述的。

[0535] 本发明的肽的水平还可以使用蛋白质微阵列进行测定。产生可以适合于检测临床样品中的蛋白质水平的蛋白质微阵列的方法在本领域中得到描述(参见例如 Xiao，等人，(2005) *Mol. Cell Endocrinol.* ;230 (1-2) :95-10 ;Protein Microarrays (2004) Mark Schena (编辑) Jones & Bartlett Publishers，Inc.)。美国专利公开 2003/0153013 描述了检测蛋白质例如抗原或抗体的方法，其通过使抗体固定在膜上的蛋白质微阵列中，并且使微阵列与检测蛋白质接触，所述检测蛋白质可以与蛋白质结合以形成蛋白质复合物。类似地，美国专利公开 2004/0038428 描述了构建蛋白质微阵列的方法。

[0536] 在特定优选实施方案中，借助于生物芯片分析样品。生物芯片一般包括固体基质，并且具有捕获试剂(也称为吸附剂或亲和试剂)与之附着的大致平坦的表面。通常地，生物芯片的表面包括多个可寻址位置，其各自具有在其中结合的捕获试剂。

[0537] 蛋白质生物芯片是适合于捕获肽的生物芯片。许多蛋白质生物芯片在本领域中得到描述。这些包括例如由 Ciphergen Biosystems，Inc.(Fremont，CA)、Packard BioScience Company (Meriden，CT)、Zyomyx (Hayward，CA)、Phylos (Lexington，MA) 和 Biacore (Uppsala，瑞典)生产的蛋白质生物芯片。此类蛋白质生物芯片的例子在整体且为了所有目的引入本文作为参考的下述专利或公开专利申请中描述 :US-A-6,225,047、WO 99/51773、US-B-6329,209、WO 00/56934 和 US-A- 5,242,828。

[0538] 对于在本文中的使用，测定法可以涉及将本发明的肽捕获到固体基质上。一般地，它们将使用生物特异性捕获试剂例如抗体且特别是免疫测定中使用的抗体进行捕获。生物特异性捕获试剂包括以例如至少 10^{-9} M、10^{-10} M、10^{-11} M 或 10^{-12}M 的亲和力结合靶分析物的那

些分子。这些分子还可以用非特异性方法例如层析材料进行捕获。

[0539] 在本发明的特定实施方案中，本发明的肽将通过质谱法进行检测。质谱仪的例子是飞行时间扇形磁场、四极滤波器、离子阱、离子回旋共振、静电扇形分析器和这些的混合。

[0540] 用于在本发明中使用的优选质谱技术是“表面增强激光解吸和电离”或“SELDI”，如例如 US-A-5,719,060 和 US-A-6,225,047 中描述的，其各自整体且为了所有目的引入本文作为参考。这指解吸 / 电离气相离子光谱法（例如激光解吸 / 电离质谱法）的方法，其中分析物在 SELDI 探针的表面上捕获，该探针衔接质谱仪的探针界面。

[0541] 一种形式的 SELDI 被称为“亲和质谱法”。这种形式涉及包括吸附表面的探针（“亲和质谱法探针”）的使用。在这个背景中，“探针”指适合于衔接探针界面且将分析物呈递给电离能用于电离且引入质谱仪内的装置。探针一般包括柔性或刚性的固体基质，其具有样品呈递表面，分析物在其上呈递给电离能的来源。

[0542] 另一种形式的 SELDI 是表面增强净解吸（“SEND”），这涉及使用包括与探针表面附着的能量吸收分子的探针（“SEND 探针”）。短语“能量吸收分子”（EAM）指示这样的分子，其能够吸收来自激光解吸 / 电离来源的能量，并且其后促成与之接触的分析物分子的解吸和电离。EAM 范畴包括在 MALDI 中使用的通常被称为“基质”的分子，并且通过肉桂酸衍生物、芥子酸（SPA）、氰基 - 羟基肉桂酸（CHCA）和二羟基苯甲酸、阿魏酸和羟基苯乙酮衍生物示例。在特定实施方案中，能量吸收分子掺入线性或交联聚合物例如聚甲基丙烯酸酯内。例如，组合物可以是 a- 氰基 -4- 甲基丙烯酰氧基肉桂酸和丙烯酸酯的共聚物。在另一个实施方案中，组合物是 a- 氰基 -4- 甲基丙烯酰氧基肉桂酸、丙烯酸酯和 3（三乙氧基）甲硅烷基丙基甲基丙烯酸酯的共聚物。在另一个实施方案中，组合物是 a- 氰基 -4- 甲基丙烯酰氧基肉桂酸和十八烷基甲基丙烯酸酯的共聚物（“C18 SEND”）。SEND 在整体且为了所有目的引入本文作为参考的 US-A-6,124,137 中进一步描述。

[0543] “选择性表面”可以用于捕获片段用于 SELDI 分析。选择性表面具有与表面附着的“吸附剂”，也称为“结合部分”或“捕获试剂”。“吸附剂”或“捕获试剂”或“结合部分”可以是能够结合分析物的任何材料。捕获试剂可以与选择性表面的基质直接附着，或基质可以是携带“反应部分”的“反应表面”，所述“反应部分”例如通过形成共价或配位共价键的反应能够结合捕获试剂。环氧化物和羰基二咪唑（carbodiimidazole）是有用的反应部分，以共价结合肽捕获试剂例如抗体或细胞受体。次氮基乙酸和亚氨基二乙酸是有用的反应部分，其充当螯合剂以结合与含组氨酸肽非共价相互作用的金属离子。

[0544] 在特定实施方案中，用于捕获本发明的肽的吸附剂包括生物特异性捕获试剂。“生物特异性吸附剂”指以至少 10^{-9} M、10^{-10} M、10^{-11} M 或 10^{-12}M 的亲和力与分析物结合的吸附剂。优选生物特异性捕获试剂是抗体或其结合片段。这包括完整免疫球蛋白及其本领域众所周知的变体和部分，例如 Fab’ 片段、F（ab）’$_2$片段和 scFv 蛋白质。其他生物特异性捕获试剂包括亲和体（Affibody，Teknikringen 30，floor 6，Box 700 04. Stockholm SE，10044，瑞典，US-A-5,831,012；还参见 Surface Logix，Inc.，50 Soldiers Held Place，Brighton，MA 02135 和 Hodneland，C. D，等人，2002，*Proc Natl. Acad. Sci.* 99：5048-5052）。

[0545] 本发明的片段可以在层析吸附剂上捕获。“层析吸附剂”指一般用于层析中的吸附剂材料。层析吸附剂包括例如硝酸纤维素膜、离子交换材料、金属螯合剂（例如次氮基乙酸或亚氨基二乙酸）、固定的金属螯合物、疏水作用吸附剂、亲水作用吸附剂、染料、单一生物

分子(例如核苷酸、氨基酸、单糖和脂肪酸)和混合模式吸附剂(例如疏水引力/静电排斥吸附剂)。

[0546] 在特定实施方案中,使具有吸附剂的基质与样品例如患者血清接触足以允许靶分析物可以呈递以与吸附剂结合的时间段。在温育期后,洗涤基质以去除未结合材料。可以使用任何合适的洗涤液;优选地,采用水溶液。分子保留结合的程度可以通过调整洗涤严格性进行处理。洗涤液的洗脱特征可以例如取决于pH、离子强度、疏水性、离液程度、洗涤剂强度和温度。除非探针既具有SEAC又具有SEND性质,否则随后将能量吸收分子应用于具有结合的靶分析物的基质。

[0547] 与基质结合的生物分子可以在气相离子光谱仪例如飞行时间质谱仪中进行检测。靶分析物可以通过电离源例如激光进行电离,所生成的离子通过离子光学部件进行收集,并且随后质量分析器分散且分析经过离子。检测器随后将检测离子的信息转变成质荷比。靶分析物的检测一般将涉及信号强度的检测。因此,可以测定靶分析物的数量和质量二者。

[0548] 在另一种质谱法中,靶分析物可以首先捕获在具有层析性质的层析树脂上,所述层析树脂结合靶分析物,例如在呈现的例子中的一种或多种抗体,这可以包括免疫层析树脂,其包括结合C末端脂连蛋白受体片段的抗体。未结合材料可以从树脂中洗掉。随后靶分析物可以从树脂中洗脱。最后,洗脱的靶分析物可以通过MALDI或SELDI进行检测。

[0549] 通过飞行时间质谱法的分析物分析生成飞行时间谱。最终分析的飞行时间谱一般不代表来自针对样品的电离能的单脉冲的信号,而是来自多次脉冲的信号总和。这减少噪声且增加动态范围。随后对这种飞行时间数据实施数据处理。

[0550] 通过靶分析物的解吸和检测生成的数据可以借助于可编程数字计算机进行分析。计算机程序分析数据以指示检测的蛋白质数目,任选帮助对于检测的每种靶分析物的信号强度和测定的分子质量。数据分析可以包括测定靶分析物的信号强度且去除偏离预定统计分布的数据的步骤。例如,通过计算每个峰相对于某些参考的高度,所观察到的峰可以进行标准化。参考可以是通过仪器和化学制品例如能量吸收分子生成的本底噪声,这在量表中设为零。

[0551] 分析一般涉及鉴定在谱中代表来自分析物的信号的峰。峰选择可以在视觉上完成,但可以自动检测峰的软件是可获得的。一般而言,这种软件通过鉴定具有超过所选阈值的信噪比的信号且在峰信号的质心(centroid)标记峰的质量起作用。在一个有用的应用中,比较多个谱以鉴定在某些所选百分率的质谱中存在的相同峰。一个版本的这种软件聚类在限定质量范围内在各个谱中出现的所有峰,并且对接近质量(M/Z)簇中点的所有峰指定质量(M/Z)。

[0552] 用于分析数据的软件可以包括将算法应用于信号分析的编码,以测定信号是否代表信号中对应于根据本发明的大分析物的峰。软件还可以对关于所观察到的靶分析物峰的数据实施分类树或ANN分析,以测定是否存在指示心血管疾病状态的靶分析物峰或靶分析物峰的组合。数据的分析可以“键入”直接或间接得自样品的质谱分析的各种参数。这些参数包括但不限于一个或多个峰的存在或不存在、峰或峰组的形状、一个或多个峰的高度、一个或多个峰的高度对数、和峰高度数据的其他算术处理。

[0553] 本发明进一步提供了与脂连蛋白受体的C末端片段特异性结合的抗体。制备具有结合特异性以选择肽的抗体的方法是本领域众所周知的。例如,此类抗体可以通过下述

进行选择：用靶分子免疫接种动物、生成抗体且测试抗体，以鉴定特定抗体是否与靶分子结合。可以选择与靶分子结合的抗体。例如，可以生成针对这些分子的单克隆抗体。

[0554] 短语“与之特异性结合”指在其他生物制品的异质群体的存在下，决定靶的存在的结合反应。因此，在指定测定条件下，特异性结合区域与特定靶优先结合，并且不以显著量与测试样品中存在的其他组分结合。在此类条件下与靶的特异性结合可以要求针对其对特定靶的特异性选择的结合部分。各种测定形式可以用于选择与特定分析物特异性反应的结合区。一般地，特异性或选择反应将是至少 2 倍本底信号或噪声，并且更一般是本底的大于 10 倍。

[0555] 术语“抗体”以最广泛含义使用，并且具体涵盖单克隆抗体、多克隆抗体、具有多表位特异性的抗体组合物、双特异性抗体、双抗体、嵌合、单链和人源化抗体、以及抗体片段（例如，Fab、F（ab’）$_2$和 Fv），只要它们显示出期望生物学活性。抗体可以进行标记用于在生物测定中使用（例如放射性同位素标记、荧光标记），以帮助检测抗体。

[0556] 抗体可以进行标记 / 与报道分子缀合用于在生物测定中使用（例如放射性同位素标记、荧光标记），以帮助检测本文描述的片段。

[0557] 如本文使用的，术语“单克隆抗体”指得自基本上同质抗体群体的抗体，即构成群体的个别抗体是相同的，除可以以微量存在的可能天然出现的突变外。单克隆抗体是高度特异性的，针对单一抗原位点。此外，与一般包括针对不同决定簇（表位）的不同抗体的常规（多克隆）抗体制剂形成对比，每种单克隆抗体针对在抗原上的单一决定簇。除其特异性外，单克隆抗体也是有利的，因为它们通过杂交瘤培养合成，不被其他免疫球蛋白污染。修饰词“单克隆的”指示如得自基本上同质的抗体群体的抗体的特征，并且不解释为要求通过任何具体方法产生抗体。例如，待依照本发明使用的单克隆抗体可以通过首先由 Kohler，等人，*Nature*，256：495，1975 描述的杂交瘤法制备，或可以通过重组 DNA 法制备（参见例如美国专利号 4,816,567，Cabilly，等人）。“单克隆抗体”还可以从噬菌体抗体文库中分离，其使用例如 Clackson，等人，624-628，1991；Marks，等人，*J. Mol. Biol.*，222：581-597，1991 中描述的技术。

[0558] 单克隆抗体在本文中特别包括“嵌合”抗体（免疫球蛋白），其中重和 / 或轻链的部分与衍生自特定物种或属于特定抗体种类或亚类的抗体中的相应序列相同或同源，而一条或多条链的其余部分与衍生自另一个物种或属于另一个抗体种类或亚类的抗体以及此类抗体的片段中的相应序列相同或同源，只要它们显示出期望生物学活性（Cabilly，等人，同上；Morrison，等人，*Proc. Natl. Acad.. Sci. U.S.A.*，81：6851-6855，1984）。

[0559] 单克隆抗体可以通过本领域技术人员熟悉的各种技术获得。简言之，来自用期望抗原免疫接种的动物的脾细胞通常通过与骨髓瘤细胞融合进行永生化（参见，Kohler，等人，*Eur. J. Immunol.*，6：511-519，1976）。永生化的可替代方法包括用 EB 病毒、癌基因或逆转录病毒转化，或本领域众所周知的其他方法。就对于抗原具有期望特异性和亲和力的抗体产生筛选来自单一永生化细胞的集落，并且通过此类细胞产生的单克隆抗体的收率可以通过各种技术得到增强，包括注射到脊椎动物宿主的腹腔内。可替代地，根据由 Huse，等人，*Science*，246：1275-1281，1989 概述的一般方案，通过筛选来自人 B 细胞的 DNA 文库，可以分离编码单克隆抗体或其结合片段的 DNA 序列。

[0560] 可以收集单克隆抗体和多克隆血清，且在免疫测定例如具有在固体载体上固定的

免疫原的固相免疫测定中针对免疫原蛋白质滴定。一般地，选择具有 10^4 或更大滴度的多克隆抗血清，并且使用竞争性结合免疫测定针对其交叉反应性测试。特异性多克隆抗血清和单克隆抗体将通常以至少约 0.1 mM、更通常至少约 1 μM、优选至少约 0.1 μM 或更佳、和最优选地 0.01 μM 或更佳的 K_d 结合。

[0561] “人源化”形式的非人（例如鼠）抗体是嵌合免疫球蛋白、免疫球蛋白链或其片段（例如 Fv、Fab、Fab'、F（ab'）$_2$ 或抗体的其他抗原结合子序列），这包含衍生自非人免疫球蛋白的最低限度序列。对于大多数部分，人源化抗体是人免疫球蛋白（受体抗体），其中来自受体的互补决定区（CDR）的残基由具有期望特异性、亲和力和能力的来自非人物种（供体抗体）的 CDR 的残基替换，所述非人物种例如小鼠、大鼠或兔。在某些情况下，人免疫球蛋白的 Fv 构架区（FR）残基由相应非人残基替换。此外，人源化抗体可以包括在受体抗体和输入 CDR 或构架序列中都未发现的残基。做出这些修饰以进一步限定且最佳化抗体性能。一般而言，人源化抗体将包括至少一个和一般地 2 个可变结构域的基本上全部，其中 CDR 区的全部或基本上全部对应于非人免疫球蛋白的那些，并且 FR 区的全部或基本上全部是人免疫球蛋白序列的那些。人源化抗体最佳地还将包括免疫球蛋白恒定区（Fc）的至少一部分，一般为人免疫球蛋白的那种。关于进一步细节，参见 Jones，等人，*Nature*，321 :522-525，1986 ； Reichmann，等人，*Nature*，332 :323-329，1988 ； Presta，*Curr. Op. Struct. Biol.*，2 :593-596，1992。人源化抗体包括 Primatized™抗体，其中抗体的抗原结合区衍生自通过用目的抗原免疫接种猕猴产生的抗体。

[0562] 包括本文所述片段的部分的许多免疫原可以用于产生与片段特异性反应的抗体。例如，本发明的片段可以使用本领域已知的技术进行分离。重组蛋白质可以如上所述在真核或原核细胞中表达，并且如上文一般描述地纯化。重组蛋白质是用于产生单克隆或多克隆抗体的优选免疫原。可替代地，衍生自本文公开的序列且与载体蛋白质缀合的合成肽可以用作免疫原。天然存在的蛋白质还可以以纯或不纯形式使用。随后将产物注射到能够产生抗体的动物内。可以生成单克隆或多克隆抗体，用于在免疫测定中后续使用以测量蛋白质。

[0563] 多克隆抗体的生产方法是本领域技术人员已知的。小鼠（例如 BALB/C 小鼠）或兔的近交系用蛋白质进行免疫接种，其中使用标准佐剂例如弗氏佐剂和标准化免疫接种方案。通过获得测试抽血且测定对于 β 亚单位的反应性滴度，监控动物对于免疫原制剂的免疫应答。当获得对于免疫原适当高滴度的抗体时，从动物中收集血液，并且制备抗血清。期望时可以完成抗血清的进一步分级分离，以富集对于蛋白质反应的抗体（参见 Harlow & Lane，同上）。

[0564] 在一个进一步的实施方案中，从使用 McCafferty，等人，*Nature*，348 :552-554，1990 中描述的技术生成的抗体噬菌体文库中可以分离抗体或抗体片段 ；Clackson，等人，*Nature*，352 :624-628，1991 ；Marks，等人，*J. Mol. Biol.*，222 :581-597，1991 分别描述了使用噬菌体文库分离鼠和人抗体。后续公开描述了高亲和力（nM 范围）人抗体的产生，其通过链改组（Mark，等人，*Bio/Technology*，10 :779-783，1992）以及组合感染和体内重组作为用于构建极大型噬菌体文库的策略（Waterhouse，等人，*Nuc. Acids. Res.*，21 :2265-2266，1993）。因此，这些技术是对用于分离单克隆抗体的传统单克隆抗体杂交瘤技术的可行备选方案。

[0565] 在特定实施方案中，选择抗体以区分 C 末端脂连蛋白受体的一个片段和另一个片段，即选择在相同测定条件下与一种形式而不是另一种形式特异性结合的抗体。

[0566] 相应地，本发明提供了与具有 SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:5 或 SEQ ID NO:6 的脂连蛋白受体片段的表位特异性结合的抗体。

[0567] 在特定实施方案中，状况是代谢综合征、糖尿病（包括 I 型糖尿病、II 型糖尿病和妊娠糖尿病）、心血管疾病（包括充血性心力衰竭、急性心肌梗塞、冠状动脉疾病、血管阻塞、动脉硬化、动脉粥样硬化、缺血或其组合）、胰岛素抵抗和阿尔茨海默氏病。

[0568] 相应地，本发明部分涉及治疗有此需要的患者中的糖尿病的方法，其包括步骤：

[0569] 给所述患者施用有效量的肽或其药学上可接受的盐；

[0570] 其中所述肽选自：

[0571] 与 SEQ ID NO:2 具有至少约 75％同一性的单体肽；

[0572] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与 SEQ ID NO:1 具有至少约 75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与 SEQ ID NO:2 具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0573] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与 SEQ ID NO:1 具有至少约 75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与 SEQ ID NO:1 具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0574] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与 SEQ ID NO:2 具有至少约 75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与 SEQ ID NO:2 具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0575] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与 SEQ ID NO:5 具有至少约 75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与 SEQ ID NO:6 具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0576] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第三种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与 SEQ ID NO:5 具有至少约 75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与 SEQ ID NO:5 具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0577] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第四种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与 SEQ ID NO:6 具有至少约 75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与 SEQ ID NO:6 具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0578] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第三种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与 SEQ ID NO:1 具有至少约 75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与 SEQ ID NO:5 具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0579] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第四种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0580] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第五种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0581] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第六种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0582] 所述第一种异二聚体的二聚体；

[0583] 所述第一种同二聚体的二聚体；

[0584] 所述第二种同二聚体的二聚体；

[0585] 所述第二种异二聚体的二聚体；

[0586] 所述第三种同二聚体的二聚体；

[0587] 所述第四种同二聚体的二聚体；

[0588] 所述第三种异二聚体的二聚体；

[0589] 所述第四种异二聚体的二聚体；

[0590] 所述第五种异二聚体的二聚体；和

[0591] 所述第六种异二聚体的二聚体。

[0592] 在其他实施方案中，本发明涉及治疗有此需要的患者中的异常脂肪细胞活性的方法，其包括步骤：

[0593] 给所述患者施用有效量的肽或其药学上可接受的盐；

[0594] 其中所述肽选自：

[0595] 与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性的单体肽；

[0596] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0597] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0598] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0599] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0600] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第三种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0601] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第四种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0602] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第三种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0603] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第四种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0604] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第五种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0605] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第六种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0606] 所述第一种异二聚体的二聚体；

[0607] 所述第一种同二聚体的二聚体；

[0608] 所述第二种同二聚体的二聚体；

[0609] 所述第二种异二聚体的二聚体；

[0610] 所述第三种同二聚体的二聚体；

[0611] 所述第四种同二聚体的二聚体；

[0612] 所述第三种异二聚体的二聚体；

[0613] 所述第四种异二聚体的二聚体；

[0614] 所述第五种异二聚体的二聚体；和

[0615] 所述第六种异二聚体的二聚体。

[0616] 在另一个实施方案中，本发明涉及治疗有此需要的患者中的胰岛素抵抗的方法，

其包括步骤：

[0617] 给所述患者施用有效量的肽或其药学上可接受的盐；

[0618] 其中所述肽选自：

[0619] 与 SEQ ID NO:2 具有至少约 75％同一性的单体肽；

[0620] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0621] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0622] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0623] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0624] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第三种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0625] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第四种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0626] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第三种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0627] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第四种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0628] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第五种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键

连接；

[0629] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第六种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0630] 所述第一种异二聚体的二聚体；

[0631] 所述第一种同二聚体的二聚体；

[0632] 所述第二种同二聚体的二聚体；

[0633] 所述第二种异二聚体的二聚体；

[0634] 所述第三种同二聚体的二聚体；

[0635] 所述第四种同二聚体的二聚体；

[0636] 所述第三种异二聚体的二聚体；

[0637] 所述第四种异二聚体的二聚体；

[0638] 所述第五种异二聚体的二聚体；和

[0639] 所述第六种异二聚体的二聚体。

[0640] 在另外其他实施方案中，本发明涉及治疗有此需要的患者中的代谢综合征的方法，其包括步骤：

[0641] 给所述患者施用有效量的肽或其药学上可接受的盐；

[0642] 其中所述肽选自：

[0643] 与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性的单体肽；

[0644] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0645] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0646] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0647] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0648] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第三种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键

连接；

[0649] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第四种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0650] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第三种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0651] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第四种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0652] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第五种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0653] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第六种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0654] 所述第一种异二聚体的二聚体；

[0655] 所述第一种同二聚体的二聚体；

[0656] 所述第二种同二聚体的二聚体；

[0657] 所述第二种异二聚体的二聚体；

[0658] 所述第三种同二聚体的二聚体；

[0659] 所述第四种同二聚体的二聚体；

[0660] 所述第三种异二聚体的二聚体；

[0661] 所述第四种异二聚体的二聚体；

[0662] 所述第五种异二聚体的二聚体；和

[0663] 所述第六种异二聚体的二聚体。

[0664] 在本发明的特定实施方案中，患者患有I型或II型糖尿病。在本发明的其他实施方案中，患者患有妊娠糖尿病。

[0665] 在另外其他实施方案中，本发明涉及抑制患者中的胰岛素降解酶(IDE)的方法，其包括步骤：

[0666] 给所述患者施用有效量的肽或其药学上可接受的盐；

[0667] 其中所述肽选自：

[0668] 与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性的单体肽；

[0669] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种异二聚体，其中所述第一个聚体

单位与SEQ ID NO:1具有至少约75%同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75%同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0670] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75%同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75%同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0671] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75%同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75%同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0672] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75%同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75%同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0673] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第三种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75%同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75%同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0674] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第四种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75%同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75%同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0675] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第三种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75%同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75%同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0676] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第四种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75%同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75%同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0677] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第五种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75%同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75%同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0678] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第六种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75%同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75%同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0679] 所述第一种异二聚体的二聚体；

[0680] 所述第一种同二聚体的二聚体；

[0681] 所述第二种同二聚体的二聚体；

[0682] 所述第二种异二聚体的二聚体；

[0683] 所述第三种同二聚体的二聚体；

[0684] 所述第四种同二聚体的二聚体；

[0685] 所述第三种异二聚体的二聚体；

[0686] 所述第四种异二聚体的二聚体；

[0687] 所述第五种异二聚体的二聚体；和

[0688] 所述第六种异二聚体的二聚体。

[0689] 在其他实施方案中，本发明涉及治疗患者中的阿尔茨海默氏病的方法，其包括步骤：

[0690] 给所述患者施用有效量的肽或其药学上可接受的盐；

[0691] 其中所述肽选自：

[0692] 与 SEQ ID NO:2 具有至少约 75％同一性的单体肽；

[0693] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0694] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0695] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0696] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0697] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第三种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0698] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第四种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0699] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第三种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0700] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第四种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0701] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第五种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0702] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第六种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0703] 所述第一种异二聚体的二聚体；

[0704] 所述第一种同二聚体的二聚体；

[0705] 所述第二种同二聚体的二聚体；

[0706] 所述第二种异二聚体的二聚体；

[0707] 所述第三种同二聚体的二聚体；

[0708] 所述第四种同二聚体的二聚体；

[0709] 所述第三种异二聚体的二聚体；

[0710] 所述第四种异二聚体的二聚体；

[0711] 所述第五种异二聚体的二聚体；和

[0712] 所述第六种异二聚体的二聚体。

[0713] 在其他实施方案中，本发明涉及治疗患者中与脂连蛋白水平相关的心血管疾病的方法，其包括步骤：

[0714] 给所述患者施用有效量的肽或其药学上可接受的盐；

[0715] 其中所述肽选自：

[0716] 与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性的单体肽；

[0717] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0718] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0719] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0720] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0721] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第三种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0722] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第四种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0723] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第三种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0724] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第四种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0725] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第五种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0726] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第六种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0727] 所述第一种异二聚体的二聚体；

[0728] 所述第一种同二聚体的二聚体；

[0729] 所述第二种同二聚体的二聚体；

[0730] 所述第二种异二聚体的二聚体；

[0731] 所述第三种同二聚体的二聚体；

[0732] 所述第四种同二聚体的二聚体；

[0733] 所述第三种异二聚体的二聚体；

[0734] 所述第四种异二聚体的二聚体；

[0735] 所述第五种异二聚体的二聚体；和

[0736] 所述第六种异二聚体的二聚体。

[0737] 在另外其他实施方案中，本发明涉及抑制患者中的 ADAM-17 酶的方法，其包括步骤：

[0738] 给所述患者施用有效量的肽或其药学上可接受的盐；

[0739] 其中所述肽选自：

[0740] 与 SEQ ID NO:2 具有至少约 75％同一性的单体肽；

[0741] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0742] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0743] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0744] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0745] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第三种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0746] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第四种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0747] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第三种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0748] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第四种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键

连接；

[0749] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第五种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0750] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第六种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0751] 所述第一种异二聚体的二聚体；

[0752] 所述第一种同二聚体的二聚体；

[0753] 所述第二种同二聚体的二聚体；

[0754] 所述第二种异二聚体的二聚体；

[0755] 所述第三种同二聚体的二聚体；

[0756] 所述第四种同二聚体的二聚体；

[0757] 所述第三种异二聚体的二聚体；

[0758] 所述第四种异二聚体的二聚体；

[0759] 所述第五种异二聚体的二聚体；和

[0760] 所述第六种异二聚体的二聚体。

[0761] 因此，本发明的肽作为抗TNF-α疗法和抗HER2 neu疗法有用。抗TNF-α疗法在治疗炎症和自身免疫疾病例如狼疮、类风湿性关节炎和1型糖尿病中是重要的。抗HER2 neu疗法在影响肿瘤生长特别是乳腺癌中是重要的。

[0762] 在另外其他实施方案中，本发明涉及治疗患者中与TNF-α相关的状况的方法，其包括步骤：

[0763] 给所述患者施用有效量的肽或其药学上可接受的盐；

[0764] 其中所述肽选自：

[0765] 与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性的单体肽；

[0766] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0767] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0768] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0769] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0770] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第三种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0771] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第四种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0772] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第三种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0773] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第四种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0774] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第五种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0775] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第六种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0776] 所述第一种异二聚体的二聚体；

[0777] 所述第一种同二聚体的二聚体；

[0778] 所述第二种同二聚体的二聚体；

[0779] 所述第二种异二聚体的二聚体；

[0780] 所述第三种同二聚体的二聚体；

[0781] 所述第四种同二聚体的二聚体；

[0782] 所述第三种异二聚体的二聚体；

[0783] 所述第四种异二聚体的二聚体；

[0784] 所述第五种异二聚体的二聚体；和

[0785] 所述第六种异二聚体的二聚体。

[0786] 在另外其他实施方案中，本发明涉及治疗患者中与HER2 neu相关的状况的方法，

其包括步骤：

[0787] 给所述患者施用有效量的肽或其药学上可接受的盐；

[0788] 其中所述肽选自：

[0789] 与 SEQ ID NO:2 具有至少约 75％同一性的单体肽；

[0790] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0791] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0792] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0793] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0794] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第三种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0795] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第四种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0796] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第三种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0797] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第四种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0798] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第五种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键

连接；

[0799] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第六种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0800] 所述第一种异二聚体的二聚体；

[0801] 所述第一种同二聚体的二聚体；

[0802] 所述第二种同二聚体的二聚体；

[0803] 所述第二种异二聚体的二聚体；

[0804] 所述第三种同二聚体的二聚体；

[0805] 所述第四种同二聚体的二聚体；

[0806] 所述第三种异二聚体的二聚体；

[0807] 所述第四种异二聚体的二聚体；

[0808] 所述第五种异二聚体的二聚体；和

[0809] 所述第六种异二聚体的二聚体。

[0810] 在另外其他实施方案中，本发明涉及抑制患者中的蛋白酶的方法，其包括：

[0811] 给所述患者施用有效量的肽或其药学上可接受的盐；

[0812] 其中所述肽选自：

[0813] 与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性的单体肽；

[0814] 与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性的单体肽；

[0815] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0816] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0817] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0818] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0819] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第三种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键

连接；

[0820] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第四种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0821] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第三种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0822] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第四种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0823] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第五种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0824] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第六种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0825] 所述第一种异二聚体的二聚体；

[0826] 所述第一种同二聚体的二聚体；

[0827] 所述第二种同二聚体的二聚体；

[0828] 所述第二种异二聚体的二聚体；

[0829] 所述第三种同二聚体的二聚体；

[0830] 所述第四种同二聚体的二聚体；

[0831] 所述第三种异二聚体的二聚体；

[0832] 所述第四种异二聚体的二聚体；

[0833] 所述第五种异二聚体的二聚体；和

[0834] 所述第六种异二聚体的二聚体；并且

[0835] 其中所述蛋白酶是胰岛素溶酶/胰岛素降解酶(IDE)、ADAM-17肽酶、omptin、溶金菌素、falcilysin、胃蛋白酶A、胃蛋白酶B、组织蛋白酶D、组织蛋白酶E、组织蛋白酶G、组织蛋白酶H、组织蛋白酶L、acrocylindropepsin、酸性肽酶(枝孢菌属)、rhodotorulapepsin、grifolisin、physarolisin、肽酶K、枯草杆菌蛋白酶aprM、枯草杆菌蛋白酶BPN'、高碱性蛋白酶、M-肽酶种类KSM-K16、枯草杆菌蛋白酶Carlsberg、meprinpeptidase、streptogrisin B、胰凝乳蛋白酶C、肽酶Ci、camelysis、deuterolysin、氨肽酶Ap1、内皮素转化酶1、中性溶酶、leucolysisn、早老蛋白、thermopsin、retropepsin (人T细胞白血病病毒)、牛免疫缺陷病毒retropepsin、candidapepsin SAP2、candidapepsin SAP3、candidapepsin SAP6、

candiparapsin SAP1 或 rhizopuspepsin，条件是当所述肽是与 SEQ ID NO:1 具有至少约 75％同一性的单体肽时，所述蛋白酶不是 IDE 或 ADAM-17 肽酶。

[0836] 在另外其他实施方案中，本发明涉及治疗有此需要的患者中的胰岛素抵抗的方法，其包括步骤：

[0837] 给所述患者施用有效量的肽或其药学上可接受的盐；

[0838] 其中所述肽选自：

[0839] 与 SEQ ID NO:2 具有至少约 75％同一性的单体肽；

[0840] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与 SEQ ID NO:1 具有至少约 75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与 SEQ ID NO:2 具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0841] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与 SEQ ID NO:1 具有至少约 75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与 SEQ ID NO:1 具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0842] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与 SEQ ID NO:2 具有至少约 75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与 SEQ ID NO:2 具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0843] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与 SEQ ID NO:5 具有至少约 75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与 SEQ ID NO:6 具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0844] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第三种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与 SEQ ID NO:5 具有至少约 75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与 SEQ ID NO:5 具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0845] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第四种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与 SEQ ID NO:6 具有至少约 75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与 SEQ ID NO:6 具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0846] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第三种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与 SEQ ID NO:1 具有至少约 75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与 SEQ ID NO:5 具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0847] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第四种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与 SEQ ID NO:1 具有至少约 75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与 SEQ ID NO:6 具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0848] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第五种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0849] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第六种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0850] 所述第一种异二聚体的二聚体；

[0851] 所述第一种同二聚体的二聚体；

[0852] 所述第二种同二聚体的二聚体；

[0853] 所述第二种异二聚体的二聚体；

[0854] 所述第三种同二聚体的二聚体；

[0855] 所述第四种同二聚体的二聚体；

[0856] 所述第三种异二聚体的二聚体；

[0857] 所述第四种异二聚体的二聚体；

[0858] 所述第五种异二聚体的二聚体；和

[0859] 所述第六种异二聚体的二聚体。

[0860] 在另外其他实施方案中，本发明涉及引起患者中的胰岛素分泌的方法，其包括步骤：

[0861] 给所述患者施用有效量的肽或其药学上可接受的盐；

[0862] 其中所述肽选自：

[0863] 与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性的单体肽；

[0864] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0865] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0866] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0867] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0868] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第三种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0869] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第四种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0870] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第三种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0871] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第四种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0872] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第五种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0873] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第六种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0874] 所述第一种异二聚体的二聚体；

[0875] 所述第一种同二聚体的二聚体；

[0876] 所述第二种同二聚体的二聚体；

[0877] 所述第二种异二聚体的二聚体；

[0878] 所述第三种同二聚体的二聚体；

[0879] 所述第四种同二聚体的二聚体；

[0880] 所述第三种异二聚体的二聚体；

[0881] 所述第四种异二聚体的二聚体；

[0882] 所述第五种异二聚体的二聚体；和

[0883] 所述第六种异二聚体的二聚体。

[0884] 在特定实施方案中，患者患有糖尿病。在其他实施方案中，患者患有异常脂肪细胞活性。在另外其他实施方案中，患者患有胰岛素抵抗。在特定实施方案中，患者患有代谢综合征。

[0885] 在另外其他实施方案中，本发明涉及增加患者中的胰岛素水平的方法，其中所述患者不患有糖尿病，所述方法包括步骤：

[0886] 给所述患者施用有效量的肽或其药学上可接受的盐；

[0887] 其中所述肽选自：

[0888] 与 SEQ ID NO:2 具有至少约 75％同一性的单体肽；

[0889] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0890] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0891] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0892] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0893] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第三种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0894] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第四种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0895] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第三种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0896] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第四种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0897] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第五种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0898] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第六种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0899] 所述第一种异二聚体的二聚体；

[0900] 所述第一种同二聚体的二聚体；

[0901] 所述第二种同二聚体的二聚体；

[0902] 所述第二种异二聚体的二聚体；

[0903] 所述第三种同二聚体的二聚体；

[0904] 所述第四种同二聚体的二聚体；

[0905] 所述第三种异二聚体的二聚体；

[0906] 所述第四种异二聚体的二聚体；

[0907] 所述第五种异二聚体的二聚体；和

[0908] 所述第六种异二聚体的二聚体。

[0909] 在特定情况下，在本发明的方法、组合物、剂型和试剂盒中有用的单体、同二聚和异二聚形式的ADIPOR1和ADIPOR2的C末端片段不具有如本文描述的确切序列，而是作为变体形式存在。例如，本发明的单体、同二聚和异二聚形式的ADIPOR1和ADIPOR2的C末端片段可以置换至少约5％、至少约10％或甚至至少约25％的其氨基酸，而不具有功能丧失。相应地，在异二聚体的肽中的至少某些氨基酸可以由其他氨基酸置换。

[0910] 在本发明的特定实施方案中，单体肽与SEQ ID NO:1具有至少约78％同一性，优选地，单体肽与SEQ ID NO:1具有至少约81％同一性，更优选地，单体肽与SEQ ID NO:1具有至少约84％同一性，甚至更加优选地，单体肽与SEQ ID NO:1具有至少约87％同一性，甚至更加优选地，单体肽与SEQ ID NO:1具有至少约90％同一性，甚至更加优选地，单体肽与SEQ ID NO:1具有至少约93％同一性，并且更加优选地，单体肽与SEQ ID NO:1具有至少约96％同一性。

[0911] 在其中肽是CTF32的异二聚体的本发明的特定实施方案中，第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约78％同一性，并且第二个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约78％同一性，优选地，第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约81％同一性，并且第二个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约81％同一性，更优选地，第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约84％同一性，并且第二个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约84％同一性，甚至更加优选地，第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约87％同一性，并且第二个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约87％同一性，甚至更加优选地，第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约90％同一性，并且第二个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约90％同一性，甚至更加优选地，第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约93％同一性，并且第二个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约93％同一性，并且仍更加优选地，第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约96％同一性，并且第二个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约96％同一性。

[0912] 在其中肽是R1 CTF32的同二聚体的本发明的特定实施方案中，第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约78％同一性，并且第二个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约78％

同一性，优选地，第一个聚体单位与 SEQ ID NO:1 具有至少约 81％同一性，并且第二个聚体单位与 SEQ ID NO:1 具有至少约 81％同一性，更优选地，第一个聚体单位与 SEQ ID NO:1 具有至少约 84％同一性，并且第二个聚体单位与 SEQ ID NO:1 具有至少约 84％同一性，甚至更加优选地，第一个聚体单位与 SEQ ID NO:1 具有至少约 87％同一性，并且第二个聚体单位与 SEQ ID NO:1 具有至少约 87％同一性，甚至更加优选地，第一个聚体单位与 SEQ ID NO:1 具有至少约 90％同一性，并且第二个聚体单位与 SEQ ID NO:1 具有至少约 90％同一性，甚至更加优选地，第一个聚体单位与 SEQ ID NO:1 具有至少约 93％同一性，并且第二个聚体单位与 SEQ ID NO:1 具有至少约 93％同一性，并且仍更加优选地，第一个聚体单位与 SEQ ID NO:1 具有至少约 96％同一性，并且第二个聚体单位与 SEQ ID NO:1 具有至少约 96％同一性。

[0913] 在其中肽是 R2 CTF32 的同二聚体的本发明的特定实施方案中，第一个聚体单位与 SEQ ID NO:2 具有至少约 78％同一性，并且第二个聚体单位与 SEQ ID NO:2 具有至少约 78％同一性，优选地，第一个聚体单位与 SEQ ID NO:2 具有至少约 81％同一性，并且第二个聚体单位与 SEQ ID NO:2 具有至少约 81％同一性，更优选地，第一个聚体单位与 SEQ ID NO:2 具有至少约 84％同一性，并且第二个聚体单位与 SEQ ID NO:2 具有至少约 84％同一性，甚至更加优选地，第一个聚体单位与 SEQ ID NO:2 具有至少约 87％同一性，并且第二个聚体单位与 SEQ ID NO:2 具有至少约 87％同一性，甚至更加优选地，第一个聚体单位与 SEQ ID NO:2 具有至少约 90％同一性，并且第二个聚体单位与 SEQ ID NO:2 具有至少约 90％同一性，甚至更加优选地，第一个聚体单位与 SEQ ID NO:2 具有至少约 93％同一性，并且第二个聚体单位与 SEQ ID NO:2 具有至少约 93％同一性，并且仍更加优选地，第一个聚体单位与 SEQ ID NO:2 具有至少约 96％同一性，并且第二个聚体单位与 SEQ ID NO:2 具有至少约 96％同一性。

[0914] 在其中肽是 R1 CTF25 和 R2 CTF25 的异二聚体的本发明的特定实施方案中，第一个聚体单位与 SEQ ID NO:5 具有至少约 80％同一性，并且第二个聚体单位与 SEQ ID NO:6 具有至少约 80％同一性，优选地，第一个聚体单位与 SEQ ID NO:5 具有至少约 85％同一性，并且第二个聚体单位与 SEQ ID NO:6 具有至少约 85％同一性，更优选地，第一个聚体单位与 SEQ ID NO:5 具有至少约 90％同一性，并且第二个聚体单位与 SEQ ID NO:6 具有至少约 90％同一性，甚至更加优选地，第一个聚体单位与 SEQ ID NO:5 具有至少约 95％同一性，并且第二个聚体单位与 SEQ ID NO:6 具有至少约 95％同一性，甚至更加优选地，第一个聚体单位与 SEQ ID NO:5 具有至少约 98％同一性，并且第二个聚体单位与 SEQ ID NO:6 具有至少约 98％同一性。

[0915] 在其中肽是 R1 CTF25 的同二聚体的本发明的特定实施方案中，第一个聚体单位与 SEQ ID NO:5 具有至少约 80％同一性，并且第二个聚体单位与 SEQ ID NO:5 具有至少约 80％同一性，优选地，第一个聚体单位与 SEQ ID NO:5 具有至少约 85％同一性，并且第二个聚体单位与 SEQ ID NO:5 具有至少约 85％同一性，更优选地，第一个聚体单位与 SEQ ID NO:5 具有至少约 90％同一性，并且第二个聚体单位与 SEQ ID NO:5 具有至少约 90％同一性，甚至更加优选地，第一个聚体单位与 SEQ ID NO:5 具有至少约 95％同一性，并且第二个聚体单位与 SEQ ID NO:5 具有至少约 95％同一性，甚至更加优选地，第一个聚体单位与 SEQ ID NO:5 具有至少约 98％同一性，并且第二个聚体单位与 SEQ ID NO:5 具有至少约 98％同一性。

[0916] 在其中肽是R2 CTF25的同二聚体的本发明的特定实施方案中，第一个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约80％同一性，并且第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约80％同一性，优选地，第一个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约85％同一性，并且第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约85％同一性，更优选地，第一个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约90％同一性，并且第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约90％同一性，甚至更加优选地，第一个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约95％同一性，并且第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约95％同一性，甚至更加优选地，第一个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约98％同一性，并且第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约98％同一性。

[0917] 在其中肽是R1 CTF25和R1 CTF32的异二聚体的本发明的特定实施方案中，第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约80％同一性，并且第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约80％同一性，优选地，第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约85％同一性，并且第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约85％同一性，更优选地，第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约90％同一性，并且第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约90％同一性，甚至更加优选地，第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约95％同一性，并且第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约95％同一性，甚至更加优选地，第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约98％同一性，并且第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约98％同一性。

[0918] 在其中肽是R2 CTF25和R1 CTF32的异二聚体的本发明的特定实施方案中，第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约80％同一性，并且第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约80％同一性，优选地，第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约85％同一性，并且第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约85％同一性，更优选地，第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约90％同一性，并且第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约90％同一性，甚至更加优选地，第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约95％同一性，并且第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约95％同一性，甚至更加优选地，第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约98％同一性，并且第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约98％同一性。

[0919] 在其中肽是R1 CTF25和R2 CTF32的异二聚体的本发明的特定实施方案中，第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约80％同一性，并且第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约80％同一性，优选地，第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约85％同一性，并且第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约85％同一性，更优选地，第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约90％同一性，并且第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约90％同一性，甚至更加优选地，第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约95％同一性，并且第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约95％同一性，甚至更加优选地，第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约98％同一性，并且第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约98％同一性。

[0920] 在其中肽是R2 CTF25和R2 CTF32的异二聚体的本发明的特定实施方案中，第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约80％同一性，并且第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约80％同一性，优选地，第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约85％同一性，并且第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约85％同一性，更优选地，第一个聚体单位

与 SEQ ID NO:2 具有至少约 90％同一性，并且第二个聚体单位与 SEQ ID NO:6 具有至少约 90％同一性，甚至更加优选地，第一个聚体单位与 SEQ ID NO:2 具有至少约 95％同一性，并且第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约95％同一性，甚至更加优选地，第一个聚体单位与 SEQ ID NO:2 具有至少约 98％同一性，并且第二个聚体单位与 SEQ ID NO:6 具有至少约 98％同一性。

[0921] 在特定实施方案中，方法涉及治疗患有糖尿病的患者。在特定实施方案中，方法涉及治疗患有异常脂肪细胞活性的患者。在特定实施方案中，方法涉及治疗患有胰岛素抵抗的患者。在特定实施方案中，方法涉及治疗患有代谢综合征的患者。

[0922] 在本发明的特定实施方案中，肽或其药学上可接受的盐经由肠胃外途径施用。在特定优选实施方案中，肽或其药学上可接受的盐经由注射施用。在其他优选实施方案中，肽或其药学上可接受的盐经由输注施用。在另外其他优选实施方案中，肽或其药学上可接受的盐经由吸入施用。

[0923] 在另一个实施方案中，本发明涉及组合物，其包括：

[0924] 肽或其药学上可接受的盐；

[0925] 其中所述肽选自：

[0926] 与 SEQ ID NO:2 具有至少约 75％同一性的单体肽；

[0927] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0928] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0929] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0930] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0931] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第三种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0932] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第四种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约 75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键

连接；

[0933] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第三种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0934] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第四种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0935] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第五种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0936] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第六种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0937] 所述第一种异二聚体的二聚体；

[0938] 所述第一种同二聚体的二聚体；

[0939] 所述第二种同二聚体的二聚体；

[0940] 所述第二种异二聚体的二聚体；

[0941] 所述第三种同二聚体的二聚体；

[0942] 所述第四种同二聚体的二聚体；

[0943] 所述第三种异二聚体的二聚体；

[0944] 所述第四种异二聚体的二聚体；

[0945] 所述第五种异二聚体的二聚体；和

[0946] 所述第六种异二聚体的二聚体；以及

[0947] 至少一种药学上可接受的载体。

[0948] 在进一步的实施方案中，本发明涉及组合物，其包括：

[0949] 纯化的肽或其药学上可接受的盐；

[0950] 其中所述肽选自：

[0951] 与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性的单体肽；

[0952] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0953] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第一种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键

连接；

[0954] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0955] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第二种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0956] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第三种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0957] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第四种同二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0958] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第三种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0959] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第四种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:1具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0960] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第五种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:5具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0961] 包括第一个聚体单位和第二个聚体单位的第六种异二聚体，其中所述第一个聚体单位与SEQ ID NO:2具有至少约75％同一性，并且其中所述第二个聚体单位与SEQ ID NO:6具有至少约75％同一性，并且其中所述第一个聚体单位和所述第二个聚体单位经由二硫键连接；

[0962] 所述第一种异二聚体的二聚体；

[0963] 所述第一种同二聚体的二聚体；

[0964] 所述第二种同二聚体的二聚体；

[0965] 所述第二种异二聚体的二聚体；

[0966] 所述第三种同二聚体的二聚体；

[0967] 所述第四种同二聚体的二聚体；

[0968] 所述第三种异二聚体的二聚体；

[0969] 所述第四种异二聚体的二聚体；

[0970] 所述第五种异二聚体的二聚体；和

[0971] 所述第六种异二聚体的二聚体；

[0972] 任选地，至少一种药学上可接受的载体。

[0973] 在另外其他实施方案中，本发明涉及可注射剂型，其包括：

[0974] 本文描述的组合物；和

[0975] 用于所述肽的至少一种溶剂。

[0976] 在其他实施方案中，本发明涉及可吸入剂型，其包括：

[0977] 本文描述的组合物；和

[0978] 用于经由吸入施用所述肽的至少一种药学上可接受的载体。

[0979] 在另一个实施方案中，本发明涉及试剂盒，其包括：

[0980] 关于给患者施用可注射剂型的说明书；

[0981] 包括本文描述的组合物的容器；

[0982] 包括用于所述组合物的药学上可接受的溶剂的容器。

[0983] 在其他实施方案中，本发明涉及试剂盒，其包括：

[0984] 关于给患者施用可吸入剂型的说明书；

[0985] 包括本文描述的组合物的容器；

[0986] 包括用于所述组合物的药学上可接受的溶剂的容器。

[0987] 在本发明的特定实施方案中，组合物是冻干的。

[0988] 将本发明的药物组合物配制为与其意图施用途径相容，所述意图施用途径优选是肠胃外途径，特别是静脉内(经由注射或经由输注)或经由吸入。用于肠胃外、皮内或皮下应用的溶液或悬浮液可以包括下述组分：无菌稀释剂例如注射用水、盐水溶液、不挥发性油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他合成溶剂；抗菌剂例如苯甲醇或对羟基苯甲酸甲酯；抗氧化剂例如抗坏血酸或亚硫酸氢钠；螯合剂例如乙二胺四乙酸；缓冲剂例如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐，和用于调节张度的试剂例如氯化钠或右旋糖。pH 可以用酸或碱例如盐酸或氢氧化钠进行调节。肠胃外制剂可以封装在安瓿、一次性注射器或由玻璃或塑料制成的多剂量小瓶中。

[0989] 适合于注射用途的肠胃外组合物包括无菌水溶液(在水溶性情况下)或分散体和用于无菌可注射溶液或分散体的临时制备的无菌粉末。对于静脉内施用，合适载体包括生理盐水、抑菌水、Cremophor EM™(BASF，Parsippany，NJ)或磷酸缓冲盐水(PBS)。在所有情况下，组合物必须是无菌的，并且应流动至容易可注射性出现的程度。它在制造和贮存条件下必须是稳定的，并且必须对抗微生物例如细菌和真菌的污染作用保存。载体可以是溶剂或分散介质，其包含例如水、乙醇、药学上可接受的多元醇如甘油、丙二醇、液体聚乙二醇及其合适混合物。合适流动性可以例如通过下述得以维持：使用包衣例如卵磷脂、在分散体的情况下维持所需粒度和使用表面活性剂。微生物作用的预防可以通过各种抗菌剂和抗真菌剂来实现，例如对羟基苯甲酸酯、氯代丁醇、苯酚、抗坏血酸、硫柳汞等。在许多情况下，在组合物中包括等渗剂例如糖，多元醇例如甘露醇、山梨醇，和氯化钠将是优选的。通过在组合物中包括延迟吸收的试剂例如单硬脂酸铝和明胶，可以引起可注射组合物的延长吸收。通

过按需要将活性成分(即多肽)以所需量连同上文列举的成分之一或组合掺入合适溶剂,随后过滤灭菌,可以制备无菌可注射溶液。一般地,通过将活性化合物掺入无菌载体内制备分散体,所述无菌载体包含基本分散介质和来自上文列举那些的其他所需成分。在用于制备无菌可注射溶液的无菌粉末的情况下,优选制备方法是真空干燥和冷冻干燥,这产生来自其先前无菌过滤溶液的活性成分加上期望成分的粉末。

[0990] 对于经由吸入的施用,肽以气溶胶喷雾的形式由加压容器或分配器或喷雾器递送,所述加压容器或分配器包含合适抛射剂,例如气体如二氧化碳。

[0991] 以剂量单位形式配制组合物用于施用的容易性和剂量的一致性是特别有利的。如本文使用的,剂量单位形式指适合作为单元剂量用于待治疗的患者的物理上不连续的单位;每个单位包含与所需药学载体结合的计算为产生期望治疗效应的预定数量的肽。关于本发明的剂量单位形式的规格由下述指示且直接依赖于下述:活性化合物的独特特征和待达到的特定治疗效应,和用于治疗患者的此类活性化合物的配药法中的固有局限性。

[0992] 药物组合物可以连同施用说明书一起包括在容器、包或分配器中。

[0993] 在本发明的特定实施方案中,组合物进一步包括至少一种药学上可接受的载体。在特定优选实施方案中,药学上可接受的载体是乳酸钠。在本发明的实践中有用的溶液和组合物中有用的其他药学载体包括但不限于蛋白质、肽、氨基酸、脂质、聚合物和碳水化合物(例如糖,包括单糖,二、三、四和寡糖;衍生糖例如糖醇、醛糖酸、酯化糖;和多糖或糖聚合物),其可以单一地或组合呈现。示例性蛋白质载体包括血清白蛋白例如人血清白蛋白(HSA)、重组人白蛋白(rHA)、明胶和酪蛋白。也可以在缓冲能力中起作用的代表性氨基酸/多肽组分包括丙氨酸、甘氨酸、精氨酸、甜菜碱、组氨酸、谷氨酸、天冬氨酸、半胱氨酸、赖氨酸、亮氨酸、脯氨酸、异亮氨酸、缬氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸和阿斯巴甜。代表性氨基酸的聚氨基酸例如二亮氨酸和三亮氨酸也适合于与本发明一起使用。适合于在本发明中使用的碳水化合物载体包括例如单糖例如果糖、麦芽糖、半乳糖、葡萄糖、D-甘露糖和山梨糖;二糖例如乳糖、蔗糖、海藻糖、纤维二糖;多糖例如棉子糖、松三糖、麦芽糖糊精、葡聚糖和淀粉;和糖醇例如甘露醇、木糖醇、麦芽糖醇、乳糖醇(lactitol)、木糖醇、山梨糖醇(葡糖醇)和肌醇。另外,在本发明中有用的溶液和组合物可以包括聚合载体例如聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、Ficolls(聚合糖)、葡聚糖、dextrates(例如环糊精,例如2-羟丙基-P-环糊精、羟乙基淀粉)、聚乙二醇、果胶、盐(例如氯化钠)、抗氧化剂、抗静电剂、表面活性剂(例如聚山梨糖醇酯例如'TWEEN 20"和'TWEEN 80"、卵磷脂、油酸、苯扎氯铵和脱水山梨糖醇酯)、脂质(例如磷脂、脂肪酸)、类固醇(例如胆固醇)和螯合剂(例如EDTA)。适合于在本发明的溶液和组合物中使用的药学载体和/或添加剂的其他例子在*Remington: The Science & Practice of Pharmacy*,第20版,Williams & Williams,(2000)和*Physician's Desk Reference*,第52版,Medical Economics,Montvale,N.J.(1998)中列出,其公开内容引入本文作为参考。

[0994] 在本发明的特定实施方案中,用于本发明的肽或其药学上可接受的盐的药学上可接受的溶剂是水、氯化钠水溶液、氯化钾水溶液、氯化镁六水合物水溶液、乙酸钠三水合物水溶液、葡萄糖酸钠水溶液、氢氧化钠水溶液、右旋糖水溶液、乳酸林格氏溶液或其组合。在本发明的特定实施方案中,用于本发明的肽或其药学上可接受的盐的药学上可接受的溶剂是含水醇例如20%乙醇。

[0995] 在本发明的特定实施方案中，包括本发明的肽或其药学上可接受的盐的溶液具有约 3.5 - 约 5.5 的 pH。溶液还可以包括缓冲剂或 pH 调节剂；一般地，缓冲剂是由有机酸或碱制备的盐。代表性缓冲剂包括有机酸盐例如柠檬酸、抗坏血酸、葡萄糖酸、碳酸、酒石酸、琥珀酸、乙酸或酞酸的盐；Tris、氨基丁三醇盐酸盐或磷酸盐缓冲液。

[0996] 在本发明的特定实施方案中，本发明的肽及其药学上可接受的盐或包括这些异二聚体的组合物是冻干的。

[0997] 各种剂型依照可接受的药学程序进行制备，例如 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*，第 20 版；Gennaro, A. R., Ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, (2000) 中描述的。

[0998] 此外，本发明的组合物可以进一步包括除本发明的肽或其药学上可接受的盐外的第二种活性成分，其对于糖尿病、异常脂肪细胞活性和胰岛素抵抗的共同或协同治疗是有用的。这些化合物及其组合物可以包括已知对于糖尿病、异常脂肪细胞活性和胰岛素抵抗治疗有用的另外化合物。合适的另外化合物包括磺脲、氯茴苯酸(meglitinides)、双胍、噻唑啉二酮、DPP-4 抑制剂、α - 葡糖苷酶抑制剂、胰高血糖素样肽(GLP-1) / 毒蜥外泌肽 -4、及其组合。

[0999] 本发明的肽或本发明的其药学上可接受的盐可以以本领域技术人员众所周知的许多方法进行制备。例如通过下文描述的方法或如本领域技术人员理解的对所述方法的变动，可以合成本发明的肽及其药学上可接受的盐。与本发明结合公开的所有过程考虑在任何规模上进行实践，包括毫克、克、数克(multigram)、千克、数千克(multikilogram)或商业工业规模。

[1000] 在本发明中有用的异二聚体可以重组制备或通过常规方法在液相或固相中合成，其使用手工或自动化技术。合适方法一般例如在下述中得到描述：

[1001] Atherton, E. 和 Sheppard, R.C., *Solid Phase peptide synthesis: a practical approach*. Oxford, England: IRL Press (1989)；

[1002] Stewart, J.M. 和 Young, J.D., *Solid phase peptide synthesis, 2nd edition*, Rockford: Pierce Chemical Company, 91 (1984)；

[1003] R. B. Merrifield, "Solid Phase Peptide Synthesis. I. The Synthesis of a Tetrapeptide," *J. Am. Chem. Soc.* 85 (14): 2149-2154 (1963)；和

[1004] L. A. Carpino "1-Hydroxy-7-azabenzotriazole. An efficient peptide coupling additive," *J. Am. Chem. Soc.* 115 (10): 4397-4398 (1993)；

[1005] 其引入本文作为参考。另外，肽的氨基酸序列的任何部分可以在直接合成过程中改变和 / 或使用化学方法与其他蛋白质的序列组合以产生变体肽。

[1006] 优选地，肽通过常规固相肽合成方法进行制备。可以使用基于 Fmoc 化学的标准合成方案。在合成后，从固体载体中切割粗制肽，并且去除侧链保护基团。粗制肽可以例如通过制备型高效液相层析例如 C18 反相 HPLC 进行纯化。纯化的肽可以通过 HPLC 进一步脱盐，并且冻干至干燥形式。优选地，将肽在氮下贮存于密封容器中。

[1007] 本发明的肽的所有形式，包括游离酸、游离碱、两性离子形式、同形结晶形式，所有手性、对映体、外消旋形式、水合物、溶剂合物、盐和酸式盐水合物，都考虑在本发明的范围内。游离酸以及钠、钾和钙盐是优选形式。

[1008] 本发明的肽可以包含一个或多个不对称取代的碳原子，并且可以以光学活性或外消旋形式分离。因此，预期结构的所有手性、非对映、外消旋形式和所有几何异构形式，除非特别指出具体立体化学或异构形式。本领域众所周知如何制备且分离此类光学活性形式。例如，立体异构体的混合物可以通过标准技术进行分离，包括但不限于外消旋形式的拆分，正常、反相和手性层析，优先盐形成，重结晶等，或通过来自手性原材料的手性合成或通过靶手性中心的有意合成。

[1009] 如容易理解的，存在的官能团在合成过程期间可以包含保护基团。保护基团是本身作为化学官能团已知的，其可以选择性附着于官能度且从官能度中去除，例如羟基和羧基。这些基团存在于化学化合物中，以致使此类官能度对于化合物暴露于其的化学反应条件为惰性。多种保护基团中的任何可以由本发明采用。优选保护基团包括苄氧羰基和叔丁氧羰基。依照本发明可以采用的其他优选保护基团可以在 Greene，T.W. 和 Wuts，P.G.M.，*Protective Groups in Organic Synthesis* 第 2 版，Wiley & Sons，1991 中描述。

[1010] 在例如糖尿病、异常脂肪细胞活性和胰岛素抵抗治疗中有用的药学试剂盒也在本发明的范围内，其包括在一个或多个无菌容器中的有效量的本发明的肽或其药学上可接受的盐。容器的灭菌可以使用本领域技术人员众所周知的常规灭菌方法执行。如期望的，材料的无菌容器可以包括分开的容器，或一个或多个多部分容器，如由 UNIVIAL™ 二部分容器（可从 Abbott Labs，Chicago，Illinois 获得）示例的。期望时，此类试剂盒可以进一步包括各种常规药学试剂盒组分中的一种或多种，如例如用于混合组分的另外小瓶等，如对于本领域技术人员显而易见的。在试剂盒中还可以包括作为插页或标签的说明书，指示待施用组分的数量、关于施用的指导和 / 或关于混合组分的指导。

[1011] 本发明在下述实施例中进一步限定，其中所有份和百分率按重量计，除非另有说明。应当理解这些实施例虽然指示本发明的优选实施方案，但仅通过举例说明方式给出。根据上述论述和这些实施例，本领域技术人员可以确定本发明的基本特征，并且在不背离其精神和范围下可以做出本发明的各种改变和修改，以使其适合于各种使用和条件。

实施例

[1012] 实施例 1：单体肽和二聚肽的合成

[1013] 使用常规固相肽合成方法合成单体肽（R1 CTF32、R2 CTF32、R1 CTF 30、R1 CTF25、R2 CTF 25、R1 CTF18、R2 CTF18、R1 CTF9、R2 CTF9）、同二聚肽（R1 CTF32 R1 CTF32、R2 CTF32 R2 CTF32、R1 CTF25 R1 CTF25、R2 CTF25 R2 CTF25）和异二聚肽（R1 CTF32 R2 CTF32、R1 CTF25 R2 CTF25）：

[1014] 单体肽单位

[1015] SEQ ID NO:1（ECM32；R1 CTF32）：

[1016] VVAAAFVHFYGVSNLQEFRYGLEGGCTDDTLL

[1017] SEQ ID NO:2（R2 CTF32）：

[1018] VVAGAFVHFHGVSNLQEFRFMIGGGCSEEDAL

[1019] SEQ ID NO:11（R1 CTF30）：

[1020] HVLVVAAAFVHFYGVSNLQEFRYGLEGGCT

[1021] SEQ ID NO:12（R2 CTF30）：

[1022] HIFVVAGAFVHFHGVSNLQEFRFMIGGGCS

[1023] SEQ ID NO:5（R1 CTF25）：

[1024] HFYGVSNLQEFRYGLEGGCTDDTLL

[1025] SEQ ID NO:6（R2 CTF25）：

[1026] HFHGVSNLQEFRFMIGGGCSEEDAL

[1027] SEQ ID NO:7（R1 CTF18）：

[1028] LQEFRYGLEGGCTDDTLL

[1029] SEQ ID NO:8（R2 CTF18）：

[1030] LQEFRFMIGGGCSEEDAL

[1031] SEQ ID NO:9（R1 CTF9）：

[1032] GGCTDDTLL

[1033] SEQ ID NO:10（R2 CTF9）：

[1034] GGCSEEDAL

[1035] 同二聚肽

[1036] （单体单位经由第一个聚体单位中的半胱氨酸和第二个聚体单位中的半胱氨酸之间的二硫键连接）

[1037] 与 SEQ ID NO:1 连接的 SEQ ID NO:1（R1 CTF32 R1 CTF32）：

[1038]

VVAAAFVHFYGVSNLQEFRYGLEGGCTDDTLL
|
VVAAAFVHFYGVSNLQEFRYGLEGGCTDDTLL

[1039] 与 SEQ ID NO:2 连接的 SEQ ID NO:2（R2 CTF32 R2 CTF32）：

[1040]

VVAGAFVHFHGVSNLQEFRFMIGGGCSEEDAL
|
VVAGAFVHFHGVSNLQEFRFMIGGGCSEEDAL

[1041] 与 SEQ ID NO:5 连接的 SEQ ID NO:5（R1 CTF25 R1 CTF25）：

[1042]

HFYGVSNLQEFRYGLEGGCTDDTLL
|
HFYGVSNLQEFRYGLEGGCTDDTLL

[1043] 与 SEQ ID NO:6 连接的 SEQ ID NO:6（R2 CTF25 R2 CTF25）：

[1044]

HFHGVSNLQEFRFMIGGGCSEEDAL
|
HFHGVSNLQEFRFMIGGGCSEEDAL

[1045] 异二聚肽

[1046] （单体单位经由第一个聚体单位中的半胱氨酸和第二个聚体单位中的半胱氨酸之间的二硫键连接）

[1047] 与 SEQ ID NO:2 连接的 SEQ ID NO:1（R1 CTF32 R1 CTF32）：

[1048]

VVAAAFVHFYGVSNLQEFRYGLEGGCTDDTLL
|
VVAGAFVHFHGVSNLQEFRFMIGGGCSEEDAL

[1049] 与 SEQ ID NO:6 连接的 SEQ ID NO:5（R1 CTF25 R2 CTF25）：

[1050]

HFYGVSNLQEFRYGLEGGCTDDTLL
|
HFHGVSNLQEFRFMIGGGCSEEDAL

[1051] 与 SEQ ID NO:5 连接的 SEQ ID NO:1（R1 CTF32 R1 CTF25）：

[1052]

VVAAAFVHFYGVSNLQEFRYGLEGGCTDDTLL
|
HFYGVSNLQEFRYGLEGGCTDDTLL

[1053] 与 SEQ ID NO:6 连接的 SEQ ID NO:1（R1 CTF32 R2 CTF25）：

[1054]

VVAAAFVHFYGVSNLQEFRYGLEGGCTDDTLL
|
HFHGVSNLQEFRFMIGGGCSEEDAL

[1055] 与 SEQ ID NO:5 连接的 SEQ ID NO:2（R2 CTF32 R1 CTF25）：

[1056]

VVAGAFVHFHGVSNLQEFRFMIGGGCSEEDAL
|
HFYGVSNLQEFRYGLEGGCTDDTLL

[1057] 与 SEQ ID NO:6 连接的 SEQ ID NO:2（R2 CTF32 R2 CTF25）：

[1058]

VVAGAFVHFHGVSNLQEFRFMIGGGCSEEDAL
|
HFHGVSNLQEFRFMIGGGCSEEDAL

[1059] 基于 Fmoc 化学的标准合成方案用于制备单体肽，这进而用于制备二聚肽。在合成后，从固体载体中切割粗制肽，并且去除侧链保护基团。粗制肽通过 C18 反相 HPLC 使用 Varian SD-2 Instrument 进行纯化。肽用缓冲液 B 的梯度（缓冲液 A：水相含 0.1% TFA，pH 2.5，和缓冲液 B：乙腈；流速 600 ml/ 分钟和在 230 mm 检测）洗脱 30 分钟。纯化的肽通过 HPLC 进一步脱盐，并且冻干至干燥形式。肽通过分析型 HPLC 分析和质谱法分析进行表征，并且随后包装在充满氮的密封小瓶中。

[1060] 为了形成同二聚或异二聚肽，首先形成合适的单体肽，并且随后使每个单体肽中的半胱氨酸单位的硫羟基团氧化，以形成二硫键。

[1061] 如果在聚体单位中存在超过一个半胱氨酸，那么通过在分批过程中与合适氧化试剂混合，可以氧化所有半胱氨酸，以形成热力学稳定的产物。可替代地，如果在聚体单位中存在超过一个半胱氨酸，那么每次选择性形成期望半胱氨酸对（一个来自第一个聚体单位，并且另一个来自第二个聚体单位），而任何其他半胱氨酸仍受保护。将 2 个硫醇转化为二硫键的合适氧化试剂包括但不限于氧（空气）、二甲基亚砜、氧化谷胱甘肽、铁氰化钾、三氟乙

酸铑(III)。反式 $[Pt(en)_2Cl_2]^{2+}$可以用于肽中分子内二硫键的定量形成[*J. Am. Chem. Soc.*, (2001),122,6809-6815]。

[1062] 二聚体的二聚体经由二聚体的各种聚体单位之间的缔合反应(氢键合)形成。例如,对于异二聚体的二聚体,存在 R1 CTF 聚体和 R2 CTF 聚体之间的缔合,这使 2 个二聚体保持优选结合方向。缔合反应在血浆中在生理 pH 条件下天然发生。二聚体的二聚体可以通过将溶液的 pH 调节至生理血液 pH 条件即在约 pH 7.4 形成。

[1063] 实施例 2 :异二聚体的证明

[1064] 用对于 R1 CTF32 (SEQ ID NO:1)或 R2 CTF32 (SEQ ID NO:2)特异的抗体,使用 ELISA 测试,测定在临床样品中异二聚体 R1 CTF32 R2 CTF32 (与 SEQ ID NO:2 连接的 SEQ ID NO:1)的存在。用针对 R1 CTF25 (SEQ ID NO:5)的单克隆抗体包被 ELISA 板。这种单克隆抗体不捕获 R2 CTF32 (SEQ ID NO:2)。结合的分析物用第二种多克隆抗体进行检测。这个实验进行 2 次 ;一次用检测 R1 CTF32 (SEQ ID NO:1)的多克隆抗体,并且另一次用检测 R2 CTF32 (SEQ ID NO:2)的多克隆抗体。无一抗体与另一种受体片段交叉反应。

[1065] 实施例 3 :酶的抑制

[1066] 胰岛素降解酶(IDE)的抑制是 CTF 的生物学功能。抑制减少肝脏和其他组织中的胰岛素降解,并且从而增加血液中的胰岛素水平。用于二聚体切割的酶也是有效的治疗靶。在实施例 1 中合成的肽各自就其对切割和靶酶(400 ng/ml 水平下的 ADAM-17 和 IDE)的作用进行测试。结果显示于下表 2 中 :

[1067]

表2

单位	描述	ADAM-17抑制 (观察到的)	IDE抑制 (在下列浓度 90%抑制)
单体	R1 CTF30	阴性	阴性
单体	R1 CTF32	阳性	50.0 μg/ml
单体	R1 CTF25	阴性	12.4 μg/ml
单体	R1 CTF17	阴性	阴性
单体	R1 CTF9	阴性	阴性
单体	R2 CTF32	阳性	40.0 μg/ml
单体	R2 CTF25	阴性	9.0 μg/ml
单体	R2 CTF9	阴性	阴性
同二聚体	R1 CTF32 R1 CTF32	阳性	22.5 μg/ml
同二聚体	R2 CTF32 R2 CTF32	阳性	19.0 μg/ml
异二聚体	R1 CTF32 R2 CTF32	阳性	1.2 μg/ml
异二聚体	R1 CTF25 R2 CTF25	阴性	0.6 μg/ml

[1068] 表 2 中的数据显示 CTF 的同二聚体和异二聚体抑制 ADAM-17 且抑制 IDE。数据进一步显示异二聚体(R1 CTF32 R2 CTF32)比相应同二聚体(R1 CTF32 R1 CTF32 和 R2 CTF32 R2 CTF32)更具活性。这是出乎意料的,因为 R1 CTF32 和 R2 CTF32 之间的同源性极高,并且在 R1 CTF32 和 R2 CTF32)之间未观察到大的反应性差异,关于 R2 CTF32 对于 IDE 活性和 TACE 活性的效应的数据显示在图 1 和图 2 中。

[1069] 实施例 4 :糖尿病患者的测试

[1070] 使用实施例 2 中所述的 R1 CTF 32 单克隆抗体和 R1 CTF32 多克隆抗体的关于 R1

CTF32(SEQ ID NO:1)的测定用于测定糖尿病和正常患者中 R1 的血浆水平。这个测定检测任何形式的 R1 形式,无论是单体、二聚还是结合的。结果显示于图 3 中。

[1071] 使用实施例 2 中所述的 R1 CTF 32 单克隆抗体和 R1 CTF32 多克隆抗体的关于 R1 CTF32 R2 CTF32 (与 SEQ ID NO:2 连接的 SEQ ID NO:1)的测定用于测定糖尿病和正常患者中异二聚 R1 CTF32 R2 CTF32 的血浆水平。这种测定不检测单体形式,并且将仅检测异二聚形式。去除结合异二聚 R1 CTF32 R2 CTF32 的其他蛋白质的样品过滤不影响结果。结果显示于图 4 中。

[1072] 当范围在本文中用于物理性质例如分子量或化学性质例如化学式时,意图包括其中具体体现的范围的所有组合和亚组合。

[1073] 本文件中引用或描述的每个专利、专利申请和公开的公开内容在此整体引入本文作为参考。

[1074] 本领域技术人员应当理解可以对本发明的优选实施方案做出众多改变和修改,并且无需背离本发明的精神即可做出此类改变和修改。因此,意图所附权利要求涵盖如落入本发明的真实精神和范围内的所有此类等价变动。

序列表

<110> Pugia, Michael
Ma, Rui

<120> 单体和二聚形式的脂连蛋白受体片段和使用方法

<130> 200906490

<150> 61/171,979

<151> 2009-04-23

<160> 14

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 32
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 1

Val Val Ala Ala Ala Phe Val His Phe Tyr Gly Val Ser Asn Leu Gln
1 5 10 15

Glu Phe Arg Tyr Gly Leu Glu Gly Gly Cys Thr Asp Asp Thr Leu Leu
20 25 30

<210> 2
<211> 32
<212> PRT
<213> 智人

<400> 2

Val Val Ala Gly Ala Phe Val His Phe His Gly Val Ser Asn Leu Gln
1 5 10 15

Glu Phe Arg Phe Met Ile Gly Gly Gly Cys Ser Glu Glu Asp Ala Leu
20 25 30

<210> 3
<211> 2100
<212> DNA
<213> 智人

<400> 3
ggcgctgaag atcggggccg ctcggccgca ggccgcctcc agcgccgcgg gatgtagcgc 60

gggggaccgc ggcccccagc agagcccgcc tgcccggctt gtctaccatc agagggagat 120

ctctgccccc tggggctgag agaccccaac ctttccccaa gctgaagctg cagggtattg 180

aggtaccagc cagatgtctt cccacaaagg atctgtggtg gcacagggga atggggctcc 240

tgccagtaac agggaagctg acacggtgga actggctgaa ctgggacccc tgctagaaga 300

gaagggcaaa cgggtaatcg ccaacccacc caaagctgaa gaagagcaaa catgcccagt 360

gccccaggaa gaagaggagg aggtgcgggt actgacactt cccctgcaag cccaccacgc 420

catggagaag atggaagagt ttgtgtacaa ggtctgggag ggacgttgga gggtcatccc 480

atatgatgtg ctccctgact ggctaaagga caacgactat ctgctacatg gtcatagacc 540

tcccatgccc tcctttcggg cttgcttcaa gagcatcttc cgcattcata cagaaactgg 600

caacatctgg acccatctgc ttggtttcgt gctgtttctc tttttgggaa tcttgaccat 660

gctcagacca aatatgtact tcatggcccc tctacaggag aaggtggttt ttgggatgtt 720

cttttttgggt gcagtgctct gcctcagctt ctcctggctc tttcacaccg tctattgtca 780

ttcagagaaa gtctctcgga ctttttccaa actggactat tcagggattg ctcttctaat 840

tatggggagc tttgtcccct ggctctatta ttccttctac tgctccccac agccacggct 900

catctacctc tccatcgtct gtgtcctggg catttctgcc atcattgtgg cgcagtggga 960

ccggtttgcc actcctaagc accggcagac aagagcaggc gtgttcctgg gacttggctt 1020

gagtggcgtc gtgcccacca tgcactttac tatcgctgag ggctttgtca aggccaccac 1080

agtgggccag atgggctggt tcttcctcat ggctgtgatg tacatcactg gagctggcct 1140

ttatgctgct cgaattcctg agcgcttctt tcctggaaaa tttgacatat ggttccagtc 1200

tcatcagatt ttccatgtcc tggtggtggc agcagccttt gtccacttct atggagtctc 1260

caaccttcag gaattccgtt acggcctaga aggcggctgt actgatgaca cccttctctg 1320

agccttccca cctgcggggt ggaggaggaa cttcccaagt gcttttaaaa ataacttctt 1380

tgctgaagtg agaggaagag tctgagttgt ctgtttctag aagaaacctc ttagagaatt 1440

cagtaccaac caagcttcag cccactttca cacccactgg gcaataaact ttccatttcc 1500

attctcctag ctggggatgg ggcatggtca aacttagcca tcccctcctc agcaaggcat 1560

ctaccggccc ctcacagaga cagtactttg aaactcatgt tgagatttta ccctctcctc 1620

caaccatttt gggaaaatta tggactggga ctcttcagaa attctgtctt ttcttctgga 1680

agaaaatgtc cctcccttac ccccatcctt aactttgtat cctggcttat aacaggccat 1740

ccatttttgt agcacacttt tcaaaaacaa ttatataccc tggtcccatc tttctagggc 1800

ctggatctgc ttatagagca ggaagaataa agccaccaac ttttacctag cccggctaat 1860

catggaagtg tgtccaggct tcaagtaact tgagttttaa ttttttttt ttcttggcag 1920

agtaatgtaa aatttaaatg gggaaagata tttaatattt aatactaagc tttaaaaaga 1980

aacctgctat cattgctatg tatcttgatg caaagactat gatgttaata aaagaaagta 2040

cagaagagac ttggcattca aagatttcaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2100

<210> 4
<211> 375
<212> PRT
<213> 智人

<400> 4

Met Ser Ser His Lys Gly Ser Val Val Ala Gln Gly Asn Gly Ala Pro
1 5 10 15

Ala Ser Asn Arg Glu Ala Asp Thr Val Glu Leu Ala Glu Leu Gly Pro
20 25 30

Leu Leu Glu Glu Lys Gly Lys Arg Val Ile Ala Asn Pro Pro Lys Ala
35 40 45

Glu Glu Glu Gln Thr Cys Pro Val Pro Gln Glu Glu Glu Glu Glu Val
50 55 60

Arg Val Leu Thr Leu Pro Leu Gln Ala His His Ala Met Glu Lys Met
65 70 75 80

Glu Glu Phe Val Tyr Lys Val Trp Glu Gly Arg Trp Arg Val Ile Pro
85 90 95

Tyr Asp Val Leu Pro Asp Trp Leu Lys Asp Asn Asp Tyr Leu Leu His
100 105 110

Gly His Arg Pro Pro Met Pro Ser Phe Arg Ala Cys Phe Lys Ser Ile
115 120 125

Phe Arg Ile His Thr Glu Thr Gly Asn Ile Trp Thr His Leu Leu Gly
130 135 140

Phe Val Leu Phe Leu Phe Leu Gly Ile Leu Thr Met Leu Arg Pro Asn
145 150 155 160

Met Tyr Phe Met Ala Pro Leu Gln Glu Lys Val Val Phe Gly Met Phe
165 170 175

Phe Leu Gly Ala Val Leu Cys Leu Ser Phe Ser Trp Leu Phe His Thr
180 185 190

Val Tyr Cys His Ser Glu Lys Val Ser Arg Thr Phe Ser Lys Leu Asp
195 200 205

Tyr Ser Gly Ile Ala Leu Leu Ile Met Gly Ser Phe Val Pro Trp Leu
210 215 220

Tyr Tyr Ser Phe Tyr Cys Ser Pro Gln Pro Arg Leu Ile Tyr Leu Ser
225 230 235 240

Ile Val Cys Val Leu Gly Ile Ser Ala Ile Ile Val Ala Gln Trp Asp
245 250 255

Arg Phe Ala Thr Pro Lys His Arg Gln Thr Arg Ala Gly Val Phe Leu
260 265 270

Gly Leu Gly Leu Ser Gly Val Val Pro Thr Met His Phe Thr Ile Ala
275 280 285

Glu Gly Phe Val Lys Ala Thr Thr Val Gly Gln Met Gly Trp Phe Phe
290 295 300

Leu Met Ala Val Met Tyr Ile Thr Gly Ala Gly Leu Tyr Ala Ala Arg
305 310 315 320

Ile Pro Glu Arg Phe Phe Pro Gly Lys Phe Asp Ile Trp Phe Gln Ser
325 330 335

His Gln Ile Phe His Val Leu Val Val Ala Ala Ala Phe Val His Phe
340 345 350

Tyr Gly Val Ser Asn Leu Gln Glu Phe Arg Tyr Gly Leu Glu Gly Gly
355 360 365

Cys Thr Asp Asp Thr Leu Leu
370 375

<210> 5
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 5

His Phe Tyr Gly Val Ser Asn Leu Gln Glu Phe Arg Tyr Gly Leu Glu
1 5 10 15

Gly Gly Cys Thr Asp Asp Thr Leu Leu
20 25

<210> 6
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成构建体

<400> 6

His Phe His Gly Val Ser Asn Leu Gln Glu Phe Arg Phe Met Ile Gly
1 5 10 15

Gly Gly Cys Ser Glu Glu Asp Ala Leu
20 25

<210> 7
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成构建体

<400> 7

Leu Gln Glu Phe Arg Tyr Gly Leu Glu Gly Gly Cys Thr Asp Asp Thr
1 5 10 15

Leu Leu

<210> 8
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成构建体

<400> 8

Leu Gln Glu Phe Arg Phe Met Ile Gly Gly Gly Cys Ser Glu Glu Asp
1 5 10 15

Ala Leu

<210> 9
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成构建体

<400> 9

Gly Gly Cys Thr Asp Asp Thr Leu Leu
1 5

<210> 10
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成构建体

<400> 10

Gly Gly Cys Ser Glu Glu Asp Ala Leu
1 5

<210> 11
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成构建体

<400> 11

His Val Leu Val Val Ala Ala Ala Phe Val His Phe Tyr Gly Val Ser
1 5 10 15

Asn Leu Gln Glu Phe Arg Tyr Gly Leu Glu Gly Gly Cys Thr
20 25 30

<210> 12
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成构建体

<400> 12

His Ile Phe Val Val Ala Gly Ala Phe Val His Phe His Gly Val Ser
1 5 10 15

Asn Leu Gln Glu Phe Arg Phe Met Ile Gly Gly Gly Cys Ser
20 25 30

<210> 13
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成构建体

<400> 13

His Phe His Gly Val Ser Asn Leu Gln Glu Phe Arg Phe Met Ile Gly
1 5 10 15

Gly Gly Cys Ser Glu Glu Asp Ala His Val Leu Val Val Ala Ala Ala
20 25 30

Phe Val

<210> 14
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成构建体

<400> 14

His Phe Tyr Gly Val Ser Asn Leu Gln Glu Phe Arg Tyr Gly Leu Glu
1 5 10 15

Gly Gly Cys Thr Asp Asp Thr Leu His Ile Phe Val Val Ala Gly Ala
20 25 30

Phe Val

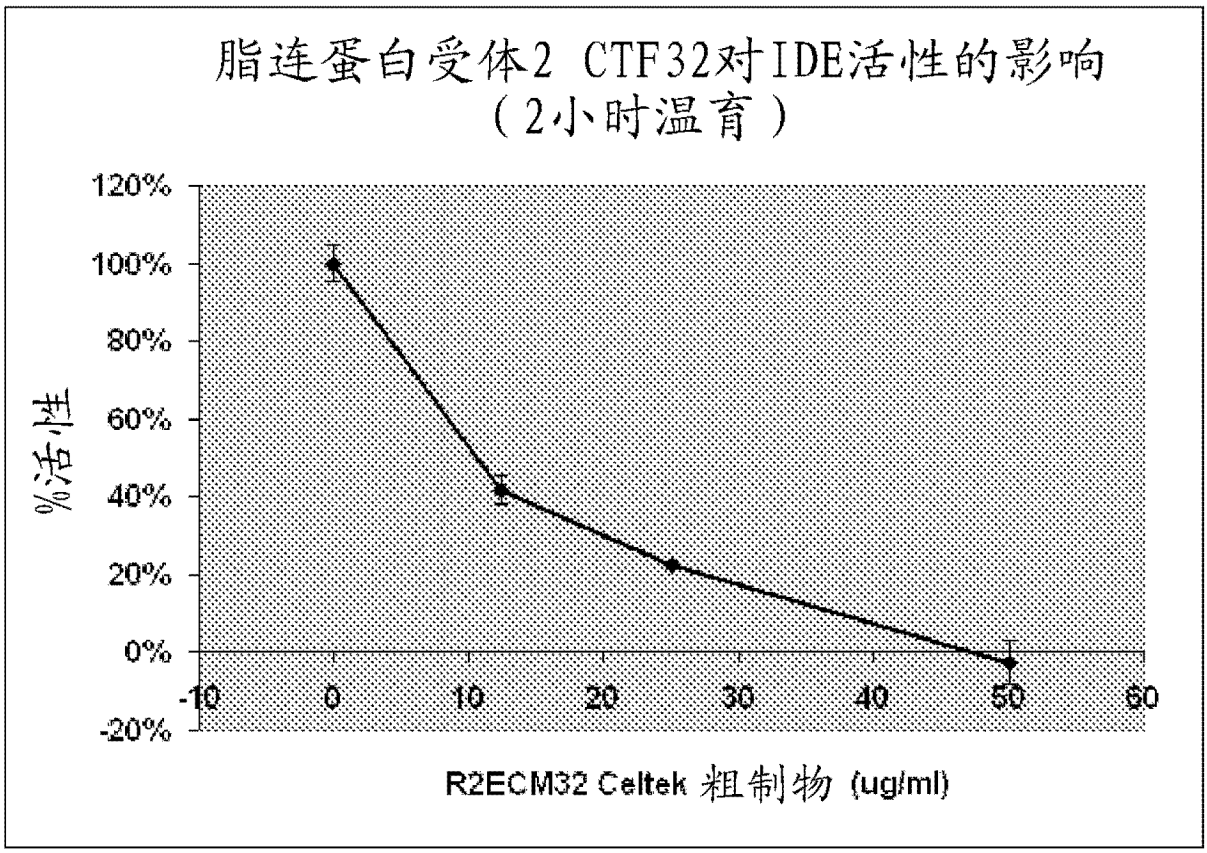

脂连蛋白受体2 CTF32对IDE活性的影响
（2小时温育）
120%
100%
80%
60%
40%
20%
0%
-20%
剩余%
-10
0
10
20
30
40
50
60
R2ECM32 Celtek 粗制物 (ug/ml)

图 1

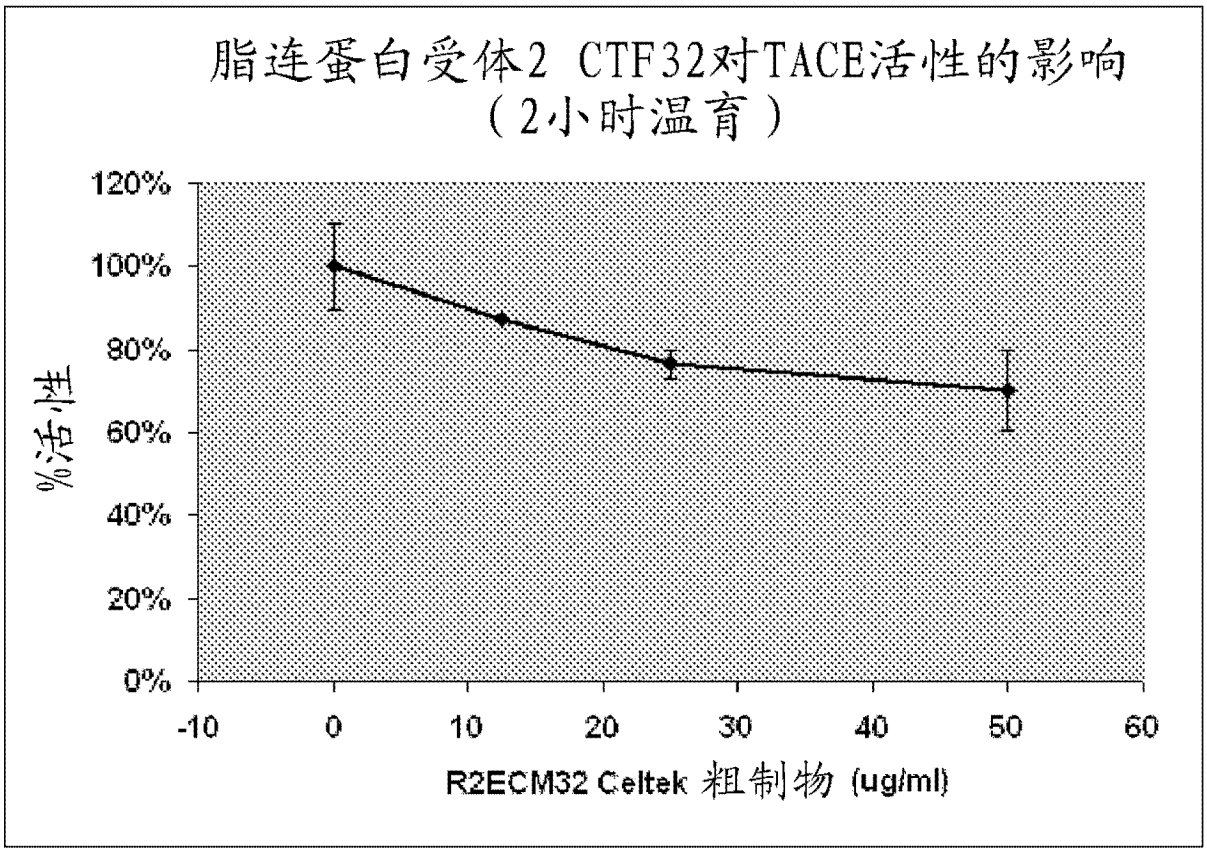

脂连蛋白受体2 CTF32对TACE活性的影响
（2小时温育）
120%
100%
80%
60%
40%
20%
0%
剩余%
-10
0
10
20
30
40
50
60
R2ECM32 Celtek 粗制物 (ug/ml)

图 2

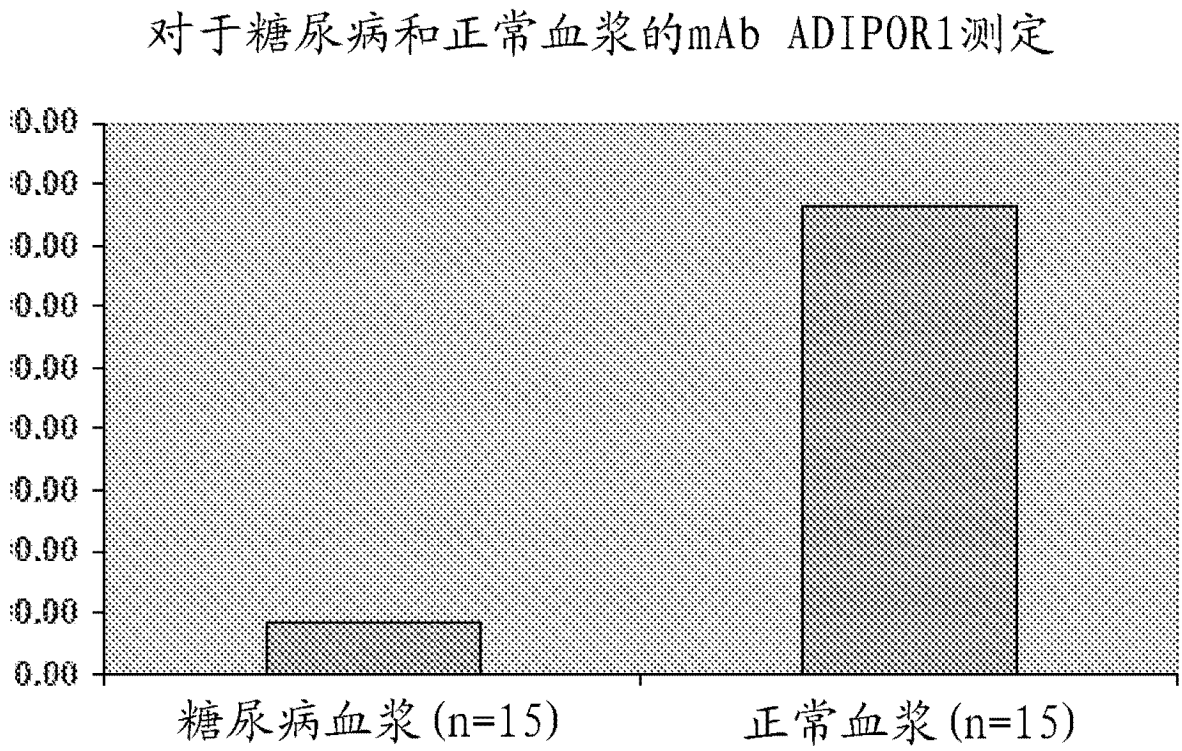

对于糖尿病和正常血浆的mAb ADIPOR1测定
0.00
0.00
0.00
0.00
0.00
0.00
0.00
0.00
0.00
0.00
糖尿病血浆(n=15)
正常血浆(n=15)

图 3

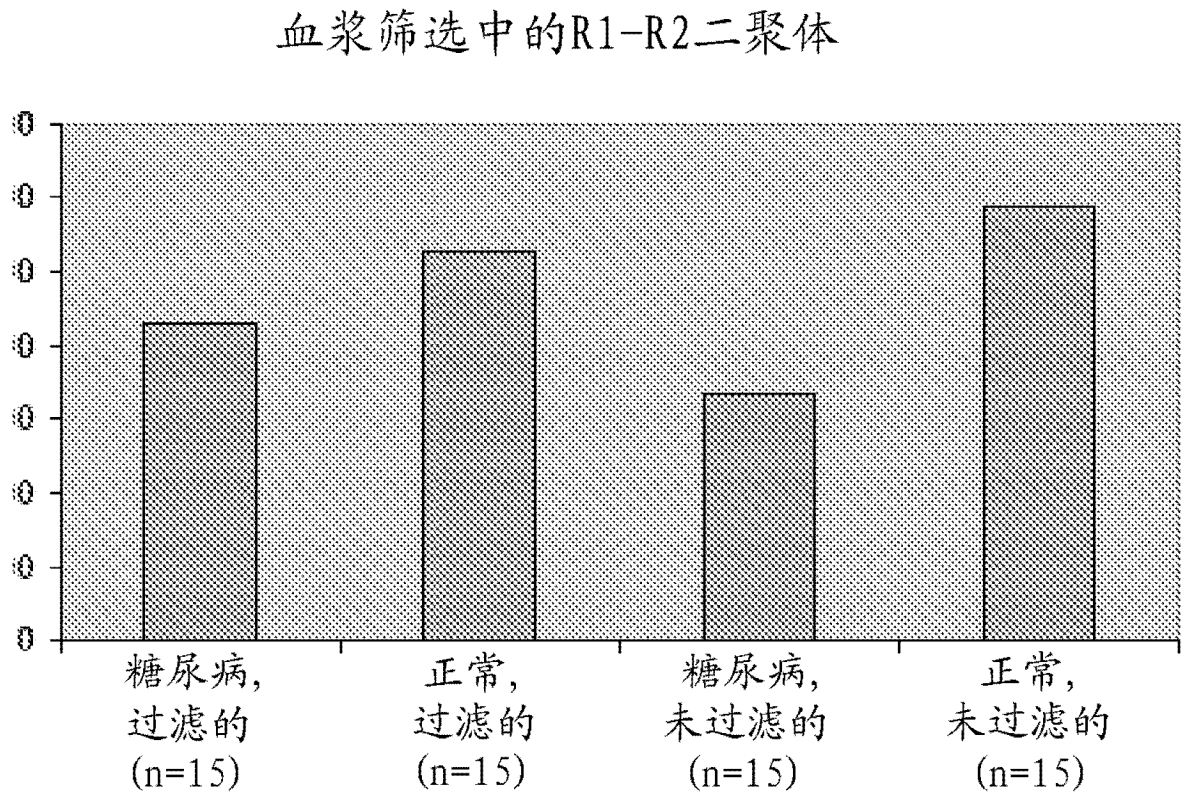

血浆筛选中的R1-R2二聚体
0
0
0
0
0
0
0
糖尿病，过滤的 (n=15)
正常，过滤的 (n=15)
糖尿病，未过滤的 (n=15)
正常，未过滤的 (n=15)

图 4