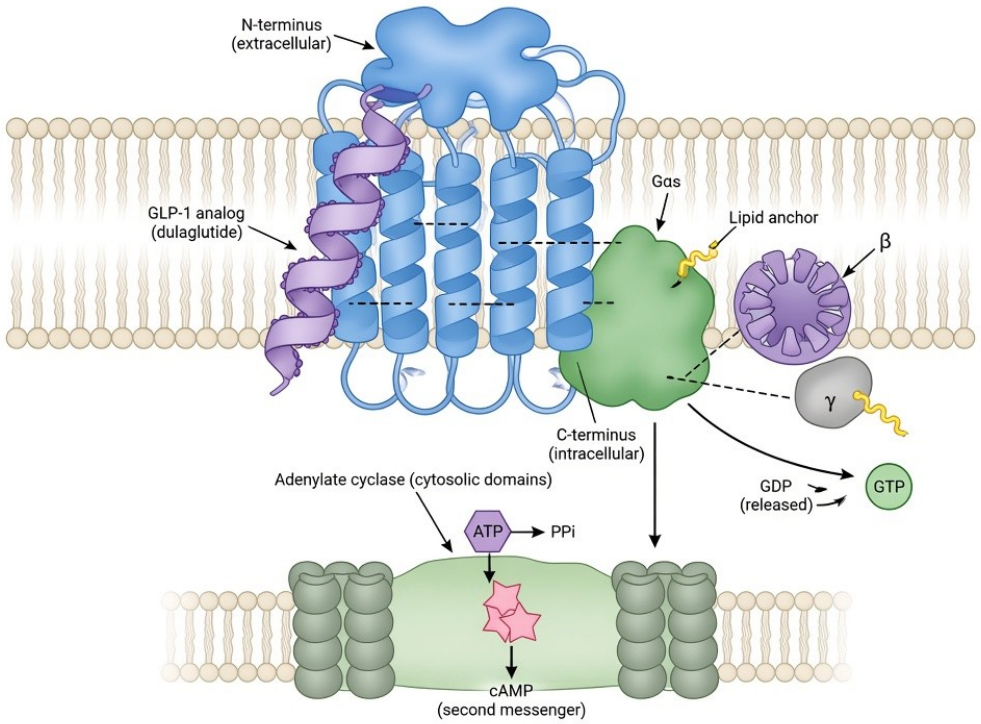
Veröffentlichte Mechanismen zu Dulaglutid

14. November 2026

Veröffentlichte In-vitro-, präklinische Tier- und physiologische Studien charakterisieren Dulaglutid als langlebiges Fc-Fusionsprotein eines GLP-1-Rezeptor-Agonisten, das Gs-gekoppelte cAMP-Signalgebung aktiviert, um die glukoseabhängige In



Chemische Identität und Katalogkontext

Dulaglutid wird ausschließlich für die Laborforschung bereitgestellt. Es handelt sich um ein homodimeres Fusionsprotein aus zwei identischen Ketten. Jede Kette enthält eine modifizierte GLP-1(7–37)-Analogsequenz (etwa 90 % homolog zum nativen humanen GLP-1(7–37), mit einer Alanin-zu-Glycin-Substitution an Position 8 zur Resistenz gegenüber Dipeptidylpeptidase-4 sowie weiteren Substitutionen zur Verringerung der Immunogenität) und ist über einen flexiblen Gly-Ser-Wiederholungs-Peptidlinker kovalent mit einem modifizierten humanen IgG4-Fc-Fragment verbunden. Diese große molekulare Architektur (~60 kDa) verringert die renale Clearance und ermöglicht im Vergleich zu nativem GLP-1 eine verlängerte systemische Exposition. Die Wiedergabe von Befunden aus veröffentlichten humanphysiologischen oder klinischen Studien ist keine Anleitung, das Forschungsmaterial in einem lebenden System zu verwenden.

Das Molekül ist darauf ausgelegt, den Glucagon-like-peptide-1-Rezeptor (GLP-1R), einen G-Protein-gekoppelten Rezeptor (GPCR) der Klasse B, zu binden, und wirkt in Rezeptoraktivierungsassays als voller Agonist. !Schematische Darstellung der molekularen Architektur von Dulaglutid Schematische Darstellung von Dulaglutid als Fc-Fusions-Homodimer.

Alle hier besprochenen Informationen und Produkte sind ausschließlich für den Labor- und Forschungsgebrauch bestimmt. Nicht für die Anwendung am Menschen oder in der Veterinärmedizin. Nicht zur Diagnose, Behandlung, Heilung oder Vorbeugung von Krankheiten bestimmt.

Rezeptorpharmakologie und strukturelle Aktivierung

Der GLP-1-Analoganteil von Dulaglutid bindet mit hoher Affinität an die extrazelluläre Domäne (ECD) des GLP-1R, während die N-terminale Region mit der Transmembrandomäne (TMD) interagiert, um die aktive Rezeptorkonformation zu stabilisieren. Kryo-EM-Strukturen des GLP-1R mit verwandten Peptidagonisten zeigen, dass die Agonistenbindung eine Auswärtsbewegung der Transmembranhelix 6 (TM6) induziert und dadurch die intrazelluläre Seite für die Kopplung des Gs-Proteins öffnet. Die Fc-Fusion nimmt nicht direkt an der Rezeptorbindung teil, trägt jedoch zu pharmakokinetischen Eigenschaften bei, die in Labormodellen eine anhaltende Rezeptorstimulation unterstützen.

In-vitro-Rezeptoraktivierungsstudien mit rekombinanten, GLP-1R-exprimierenden Zelllinien zeigen, dass Dulaglutid eine volle Agonistenaktivität für die cAMP-Akkumulation hervorruft, mit einer Potenz im niedrigen pikomolaren Bereich, die in vielen Assays mit nativem GLP-1 vergleichbar ist. Die Größe des Fusionsproteins kann die Dynamik des Rezeptortraffickings im Vergleich zu kleineren Peptidagonisten wie Semaglutid oder Liraglutid beeinflussen und in manchen zellulären Kontexten eine verlängerte Oberflächen- oder Endosomensignalgebung begünstigen. Strukturelle Modifikationen im GLP-1-Anteil erhalten die für die hochaffine ECD-Interaktion erforderlichen Schlüsselreste und beseitigen zugleich die DPP-4-Spaltstelle. ! Schema der GLP-1R-Bindung und des Beginns der Gs-cAMP-Signalgebung Rezeptorpharmakologie und initiale Signalereignisse.

Zentrale intrazelluläre Signalkaskaden

Nach Aktivierung des GLP-1R durch Dulaglutid koppelt der Rezeptor an das stimulierende G-Protein Gs, aktiviert die Adenylylcyclase und erhöht das intrazelluläre zyklische AMP (cAMP). Dieser Second Messenger aktiviert zwei primäre Effektorarme: die Proteinkinase A (PKA) und das exchange protein directly activated by cAMP 2 (Epac2). Die PKA phosphoryliert nachgeschaltete Zielstrukturen, darunter CREB, spannungsabhängige Calciumkanäle und Kaliumkanäle, während Epac2 die kleine GTPase Rap1 aktiviert, um das Priming von Insulingranula und deren Rekrutierung an die Plasmamembran zu fördern.

Weitere in präklinischen Modellen berichtete Signalwege umfassen die Aktivierung der AMP-aktivierten Proteinkinase (AMPK), von SIRT1, PI3K/Akt/mTOR und PPARα in gewebeabhängiger Weise. Diese Effektoren verbinden den cAMP-Anstieg mit verbesserter Mitochondrienfunktion, verringertem oxidativem Stress und einer Modulation des Lipidstoffwechsels. In einigen Zelltypen hemmt die cAMP/PKA-Signalgebung NF-κB und die Aktivität des NLRP3-Inflammasoms und trägt so zu entzündungshemmenden Effekten bei. Im Gegensatz zu bestimmten später entwickelten biasierten Agonisten wird Dulaglutid im Allgemeinen als ausgewogener voller Agonist der Gs-cAMP-Signalgebung charakterisiert, mit Rezeptorinternalisierungsprofilen, die dem nativen GLP-1 ähneln. !Schema intrazellulärer Signalkaskaden Zentrale cAMP-abhängige und akzessorische Signalwege.

Gewebespezifische Mechanismen in Labormodellen

In pankreatischen Betazellmodellen verstärkt Dulaglutid die glukosestimulierte Insulinsekretion glukoseabhängig, indem es sowohl die erste als auch die zweite Phase der Insulinfreisetzung amplifiziert. Es fördert den Schluss ATP-sensitiver Kaliumkanäle, erhöht das intrazelluläre Calcium über spannungsabhängige Kanäle und die calciuminduzierte Calciumfreisetzung und

Alle hier besprochenen Informationen und Produkte sind ausschließlich für den Labor- und Forschungsgebrauch bestimmt. Nicht für die Anwendung am Menschen oder in der Veterinärmedizin. Nicht zur Diagnose, Behandlung, Heilung oder Vorbeugung von Krankheiten bestimmt.

erleichtert die Granula-Exozytose über Epac2/Rap1. Ex-vivo-Inselstudien und Nagermodelle des Diabetes zeigen eine Erhaltung der Betazell-Genexpression (einschließlich PDX1 und Insulin) sowie eine Resistenz gegenüber endoplasmatischem Retikulumstress und oxidativem Stress. Langzeitexpositionsstudien bei db/db-Mäusen berichteten, dass die GLP-1R-Expression erhalten blieb oder sogar verstärkt wurde und nicht herunterreguliert war; dieser Effekt wurde eher dem verbesserten glykämischen Umfeld als einer direkten Rezeptordesensibilisierung zugeschrieben.

In Alphazellen unterdrückt Dulaglutid die Glucagonsekretion bei erhöhtem Glukosespiegel über parakrine und direkte Mechanismen. In gastrointestinalen Gewebemodellen verlangsamt die GLP-1R-Aktivierung an enterischen Neuronen und vagalen Afferenzen die Magenentleerung. Im Zentralnervensystem moduliert die Aktivierung GLP-1R-exprimierender Neuronen im Nucleus arcuatus, im Nucleus paraventricularis, in der Area postrema und im Nucleus tractus solitarii Appetitkreisläufe, wobei die große Molekülgröße der Fc-Fusion die Penetration im Vergleich zu kleineren Analoga wie Semaglutid oder Liraglutid einschränken kann.

Hepatozytenzelllinien (z. B. HepG2) und adipöse Nagermodelle zeigen eine Hochregulation von FAM3A, die zur Aktivierung von SIRT1–AMPK–PPARα führt, die Fettsäureoxidation erhöht (über ATGL, HSL) und zugleich die De-novo-Lipogenese unterdrückt (über verminderte Expression von SREBP-1c, ACC und FAS). Einige pair-fed-Studien weisen auf teilweise gewichtsunabhängige Beiträge zu einer verringerten Stabilität hepatischer Lipidtröpfchen (vermindertes PLIN1/2) und zu Entzündung hin (Verschiebung von M1- zu M2-ähnlichen Makrophagen). In Herz- und Skelettmuskelmodellen erhält die AMPKα2-Aktivierung die mitochondriale Bioenergetik, verringert die Drp1-vermittelte Spaltung und dämpft entzündliche Signalgebung über OPA1–TLR9- und cAMP–PKA–NF-κB-Wege. !Integrierte gewebespezifische Stoffwechselwege Gewebespezifische und integrierte metabolische Mechanismen.

Integrierte metabolische und entzündungshemmende Signalwege

Die präklinische Integration dieser Mechanismen zeigt, dass Dulaglutid multiorganische Antworten koordiniert, die die metabolische Flexibilität verbessern. In der Leber laufen eine verringerte ektopische Lipidakkumulation, eine verstärkte β-Oxidation und ein gesenkter oxidativer Stress auf eine verbesserte Insulinsensitivität zu. Im Fettgewebe unterstützen indirekte Effekte über eine verringerte Lipolyse und Entzündung die systemische Lipidhomöostase. Berichte zu kardiovaskulärem Gewebe heben den AMPK-abhängigen mitochondrialen Schutz und ein vermindertes Remodeling hervor. Über die Modelle hinweg verringert die cAMP/PKA-vermittelte Hemmung des NLRP3-Inflammasoms und von NF-κB proinflammatorische Zytokine (IL-1β, IL-6, TNF-α) in Hirn-, Leber-, Muskel- und Nierengewebe.

Weitere Berichte verbinden Dulaglutid mit einer Hochregulation von Nrf2/GPX4, die in Nierenmodellen die Ferroptose abschwächt, sowie mit einer Modulation von PI3K/Akt/mTOR, die Autophagie und Apoptose in neuronalen und Betazellsystemen reguliert. Diese integrierten Effekte werden in Modellen mit ernährungsinduzierter Adipositas, genetischem Diabetes und Alterung bei Nagern beobachtet. Während der Kernweg GLP-1R–Gs–cAMP ist, scheint die sekundäre Aktivierung von AMPK, SIRT1 und PPARα die mitochondrialen und lipidbezogenen Effekte zu verstärken. Der Vergleich mit dualen Agonisten wie Tirzepatid oder dreifachen Agonisten wie Retatrutid hebt hervor, dass die Effekte von Dulaglutid ausschließlich aus der GLP-1R-Bindung hervorgehen, ohne bedeutsame Aktivität an GIPR oder GCGR.

Alle hier besprochenen Informationen und Produkte sind ausschließlich für den Labor- und Forschungsgebrauch bestimmt. Nicht für die Anwendung am Menschen oder in der Veterinärmedizin. Nicht zur Diagnose, Behandlung, Heilung oder Vorbeugung von Krankheiten bestimmt.

Evidenzkontext, wiederkehrende Einschränkungen und Katalogimplikationen

Die veröffentlichte mechanistische Literatur zu Dulaglutid besteht vor allem aus In-vitro-Rezeptor- und Zelllinienstudien, Ex-vivo-Insel- und Gewebepräparationen sowie präklinischen Nagermodellen metabolischer Erkrankungen. Grundlegende Arbeiten etablierten eine volle GLP-1R-Agonismusaktivität und eine insulinotrope Aktivität, die trotz der Fc-Fusion mit nativem GLP-1 vergleichbar ist. Spätere Studien haben diese Beobachtungen auf hepatische Lipidwege, mitochondrialen Schutz im Herzen, antiatrophische Signalgebung im Muskel und zentrale entzündungshemmende Effekte ausgedehnt. Eine günstige mechanistische Konsistenz wird über die Modelle hinweg berichtet; ungünstige oder Nullbefunde umfassen jedoch begrenzte Hinweise auf einen einzigartigen Signaling-Bias im Vergleich zu kleineren GLP-1R-Agonisten sowie offene Fragen zum Ausmaß der Penetration in das Zentralnervensystem aufgrund der Molekülgröße.

Wiederkehrende Einschränkungen sind die starke Abhängigkeit von Nagersystemen, mögliche Speziesunterschiede im Rezeptortrafficking oder bei nachgeschalteten Effektoren sowie die Schwierigkeit, direkte GLP-1R-Effekte von sekundären Folgen einer verbesserten Glykämie oder einer verringerten Entzündung in chronischen Modellen zu trennen. Nur wenige Studien verwenden humane Primärgewebe oder fortgeschrittene, aus humanen iPSC abgeleitete Modelle für mechanistische Tiefe. Spezifische Strukturdaten zum Dulaglutid–GLP-1R-Komplex fehlen; Rückschlüsse werden aus Kryo-EM-Strukturen verwandter Peptid-Rezeptor-Komplexe gezogen. Methodische Unterschiede im Zellhintergrund, bei Glukosekonzentrationen und in der Expositionsdauer erschweren direkte Vergleiche mit Semaglutid, Liraglutid oder neueren Multiagonisten zusätzlich.

Für Laborforschende dient Dulaglutid als nützliche Tool-Verbindung zur Untersuchung anhaltender GLP-1R-Signalgebung, der Pharmakokinetik von Fc-Fusionen und der nachgeschalteten metabolischen Integration. Seine gut charakterisierte cAMP-Pharmakologie und die dokumentierten Effekte auf AMPK- und entzündungshemmende Kaskaden bieten einen Bezugspunkt für die Untersuchung biasierter Agonismusformen, des Rezeptortraffickings und gewebeselektiver Signalgebung. Weitere mechanistische Arbeiten in humanrelevanten Systemen werden die relativen Beiträge kanonischer gegenüber akzessorischer Wege weiter klären.

Quellen

• Glaesner W, et al. (2010). Engineering and characterization of the long-acting glucagon-like peptide-1 analogue LY2189265, an Fc fusion protein. *Diabetes Metab Res Rev*. DOI: 10.1002/dmrr.1080.
• The GLP-1 Receptor Agonist Dulaglutide Attenuates Hepatic Steatosis in Obesity via a Weight-Independent Mechanism. *Diabetes* (2025). DOI from journal record.
• Dulaglutide impedes depressive-like behavior... Implications on GLP-1R and cAMP/PKA signaling pathway in the hippocampus. *Life Sci* (2023). DOI: 10.1016/j.lfs.2023.121546. PMID: 36878280.
• Dulaglutide improves muscle function by attenuating inflammation through OPA-1-TLR-9 signaling in aged mice. *Aging* (2021). PMID: 34537761.
• Dulaglutide Ameliorates Palmitic Acid-Induced Hepatic Steatosis by Activating FAM3A

Alle hier besprochenen Informationen und Produkte sind ausschließlich für den Labor- und Forschungsgebrauch bestimmt. Nicht für die Anwendung am Menschen oder in der Veterinärmedizin. Nicht zur Diagnose, Behandlung, Heilung oder Vorbeugung von Krankheiten bestimmt.

Signaling Pathway. *Front Pharmacol* (2022). PMID: 35144334.
• Durability of protective effect of dulaglutide on pancreatic β-cells in diabetic mice: GLP-1 receptor expression is not reduced despite long-term dulaglutide exposure. *J Diabetes Investig* (2018). PMID: 29525225.
• Multiple reviews on GLP-1R signaling and class B GPCR activation (Europe PMC and PubMed indexed, 2019–2025).

Alle Materialien sind ausschließlich für die Laborforschung bestimmt und sind keine Arzneimittel.

Alle besprochenen Informationen und Produkte sind ausschließlich für den Labor- und Forschungsgebrauch bestimmt. Nicht für den menschlichen oder tierärztlichen Gebrauch. Nicht dazu bestimmt, eine Krankheit zu diagnostizieren, zu behandeln, zu heilen oder zu verhindern.