Semaglutid: chemische Identität und veröffentlichte Assays

26. November 2026

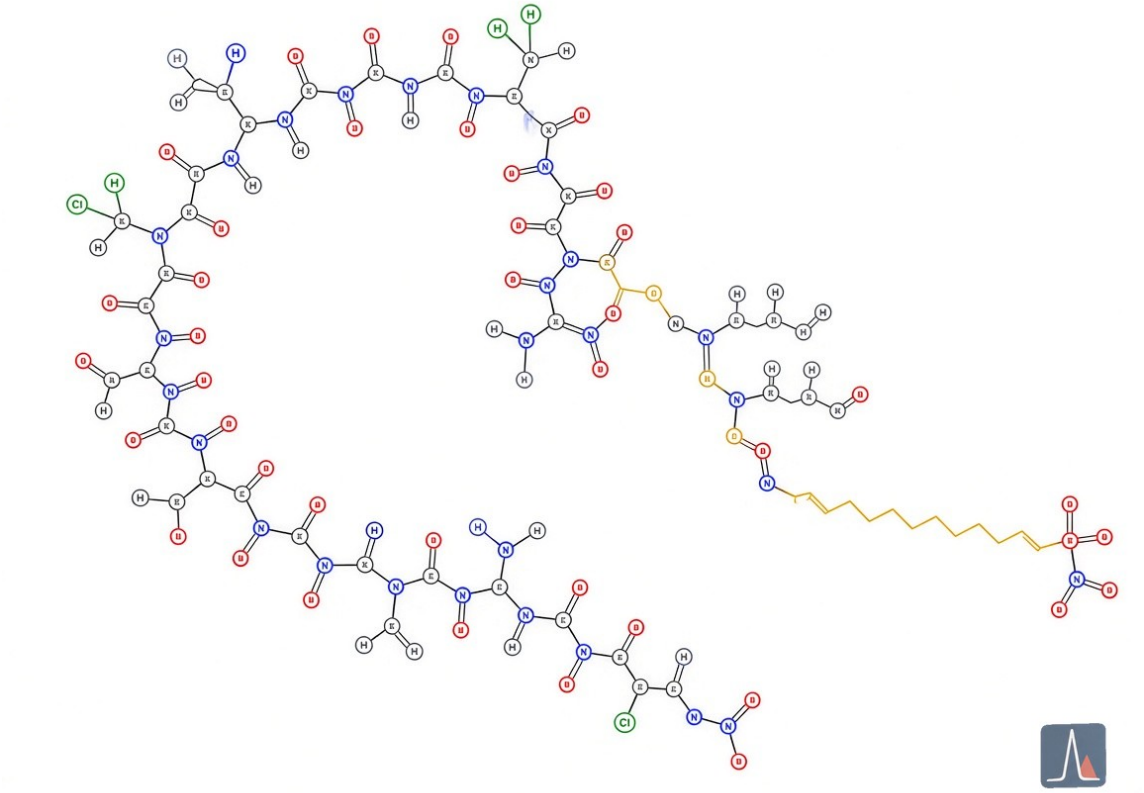
Semaglutid ($C_{187}H_{291}N_{45}O_{59}$, durchschnittliche MW 4113,58 Da) ist ein 31-Aminosäuren-Lipopeptid-Analogon von humanem GLP-1(7–37) mit Aib[8]-Substitution, Arg[34]-Substitution und Lys[26]-Acylierung mit einer C18-Disäure über einen γGlu-2×AEEA-Spac

Chemische Identität und Katalogkontext

Semaglutid ($C_{187}H_{291}N_{45}O_{59}$, durchschnittliche Molmasse 4113,58 Da, monoisotopische Masse 4111,12 Da, CAS 910463-68-2) ist ein synthetisches, acyliertes Peptidanalogon von humanem GLP-1(7–37) mit 31 Aminosäuren und wird ausschließlich für die Laborforschung bereitgestellt. Materialien auf dieser Website sind nur für die Laborforschung bestimmt und sind keine Arzneimittel. Die Wiedergabe von Daten aus veröffentlichten humanen oder präklinischen Studien stellt keine Anleitung dar, das Forschungsmaterial in irgendeiner bestimmten Weise zu verwenden, und impliziert auch keine Sicherheit oder Wirksamkeit für irgendeine therapeutische Anwendung.

Semaglutid wurde durch Struktur-Aktivitäts-Optimierung entwickelt, um DPP-4-Resistenz, eine hohe reversible Albuminbindung und eine verlängerte Pharmakokinetik zu erreichen und zugleich eine potente Agonismus am GLP-1-Rezeptor (GLP-1R) zu bewahren. Es reiht sich im Katalog neben anderen Inkretinanaloga ein, etwa Liraglutid, Tirzepatid, Retatrutid, Cagrilintid, Mazdutid, Survodutid und Dulaglutid.

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.



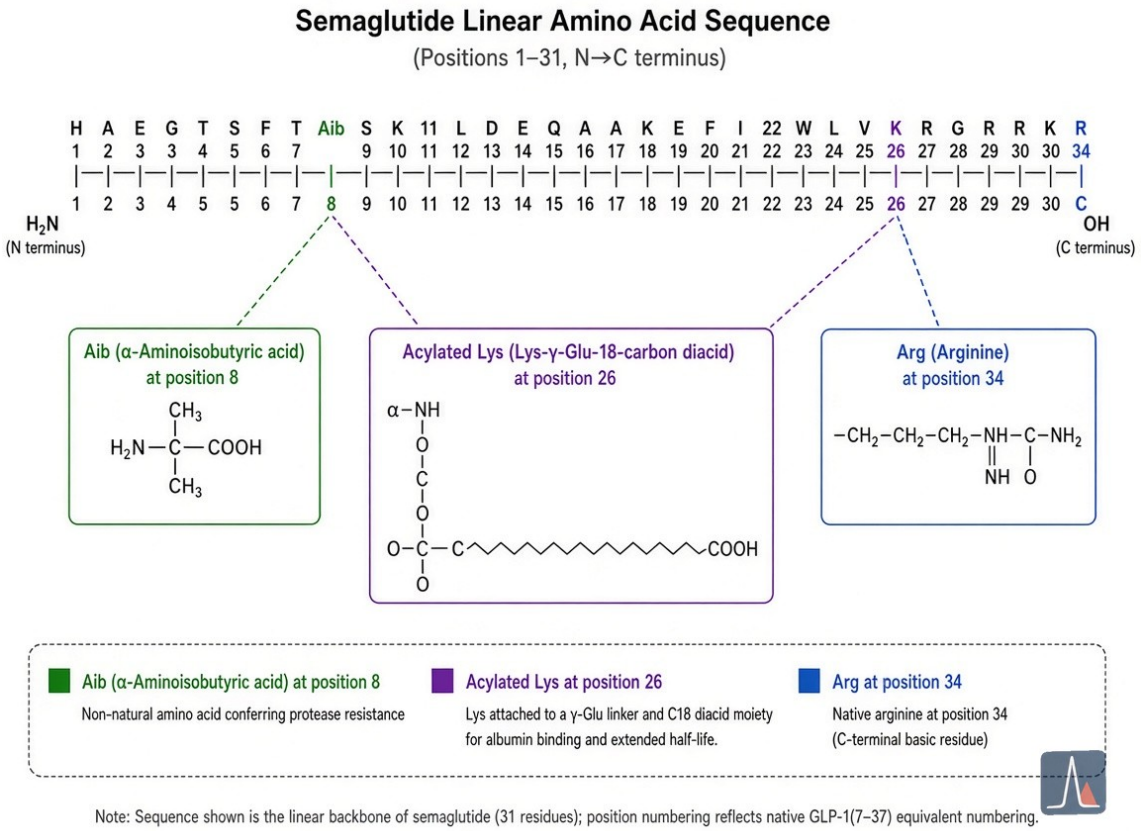
Molekülstruktur von Semaglutid. Die an Lys26 über γGlu-2×AEEA gebundene C18-Disäure-Seitenkette ist im Detail dargestellt.

Primärsequenz und strukturelle Modifikationen

Die Primärsequenz von Semaglutid beruht auf humanem GLP-1(7–37): H-His-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys(γGlu-2×AEEA-C18 diacid)-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Arg-Gly-Arg-Gly-OH. Wesentliche Modifikationen sind (1) der Austausch von Ala^{8} gegen 2-Aminoisobuttersäure (Aib^{8}), der die DPP-4-Spaltung an der His^{7}-Aib^{8}-Bindung sterisch behindert; (2) die Substitution von Lys^{34} durch Arg^{34}, um eine zweite mögliche Acylierungsstelle auszuschließen und eine homogene Konjugation an Lys^{26} sicherzustellen; und (3) die Nε-Acylierung von Lys^{26} mit Octadecandisäure (C18-Disäure), gebunden über einen γ-Glutaminsäurerest und zwei Spacer-Einheiten aus 8-Amino-3,6-dioxaoctansäure (AEEA oder OEG). Der C-Terminus liegt als freie Carbonsäure vor.

Diese Änderungen erhöhen die Albumin-Affinität im Vergleich zu Liraglutid und erhalten zugleich eine subnanomolare GLP-1R-Potenz. Der hydrophile Spacer verringert unspezifische Wechselwirkungen und verbessert die Löslichkeit gegenüber einfacheren Lipidierungen. Das Molekül wird für Laborstudien zur Rekonstitution typischerweise als lyophilisiertes Acetat- oder TFA-Salz bereitgestellt.

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.



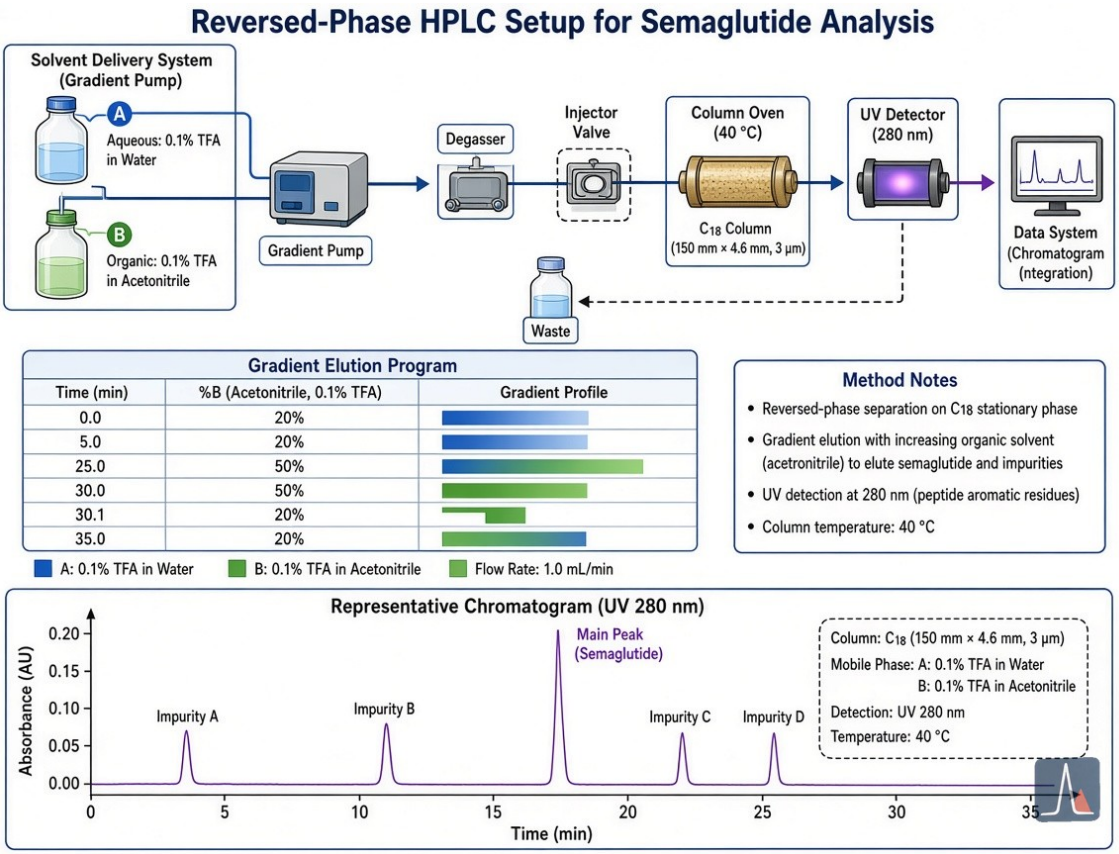
Primärsequenz und Modifikationsstellen von Semaglutid.

Chromatographische Assays zu Reinheit, Verunreinigungen und Stabilität

Umkehrphasen-Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (RP-HPLC oder UPLC) an C18- oder peptidspezifischen Säulen (z. B. AdvanceBio Peptide, Aeris Peptide XB-C18) mit Acetonitrilgradienten, die TFA, Ameisensäure oder Ammoniumformiat enthalten, ist die Grundlage der Reinheits- und Stabilitätsbewertung. Die Detektion erfolgt üblicherweise bei 214 nm oder 280 nm. Die Methoden sind stabilitätsanzeigend für Desamidierung, Oxidation, Trunkierung, Aggregation und verwandte Substanzen. Typisches Material in Forschungsqualität zeigt eine Reinheit von ≥ 98–99,5% nach Flächennormierung.

Methoden wurden für Co-Formulierungen mit Cagrilintid und für die Trennung eng verwandter Verunreinigungen optimiert. Orthogonale hydrophile Interaktionschromatographie (HILIC) oder 2D-LC-Ansätze adressieren koeluierende Spezies. pH-, Temperatur- und Puffereffekte auf Aggregation und Fibrillenbildung wurden mittels HPLC in Kombination mit Thioflavin-T-Fluoreszenz oder SAXS untersucht. Niedrige pH-Bedingungen können die Bildung von β-Faltblatt-Fibrillen begünstigen, während neutrale bis alkalische Puffer mizellare oder oligomere Zustände fördern.

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.



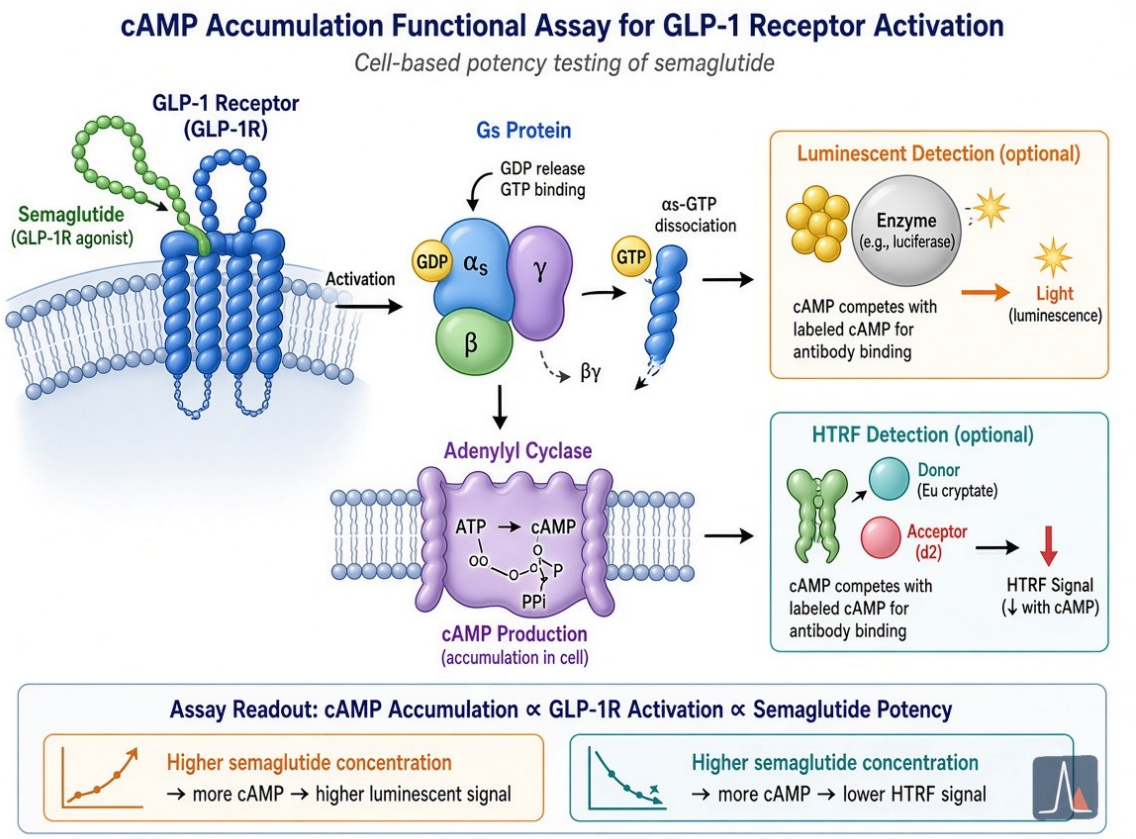
Repräsentative RP-HPLC-Methode zur Reinheits- und Verunreinigungsprofilierung von Semaglutid.

Massenspektrometrische Assays, Peptidmapping und Verunreinigungsprofilierung

Die Bestätigung der intakten Masse mittels LC-MS oder LC-HRMS erfasst routinemäßig die erwarteten mehrfach geladenen Ionen: $[M+3H]^{3+}$ ≈ m/z 1372, $[M+4H]^{4+}$ ≈ m/z 1029, $[M+5H]^{5+}$ ≈ m/z 823. Hochauflösende Orbitrap- oder Q-TOF-Geräte bestätigen die monoisotopische Masse innerhalb weniger ppm. Peptidmapping nach enzymatischem Verdau (Glu-C, Trypsin, Chymotrypsin) mit anschließender LC-MS/MS (HCD oder EThcD) verifiziert Sequenz, Acylierungsstelle und das Fehlen von Deletionen oder Insertionen.

Die Verunreinigungsprofilierung konzentriert sich auf D-Aminosäure-Isomere (z. B. D-His[1], D-Ser[8], D-Asp[9]), Oxidationsprodukte (Met, Trp, Tyr), Desamidierung (Gln, Asn) sowie disulfidbezogene oder dimere Spezies. Eine Methode, die RP-UPLC-Trennung, Offline-Sammlung, Säurehydrolyse unter Bedingungen, die die Racemisierung minimieren, chirale Derivatisierung und Tandem-MS kombiniert, wurde zur Charakterisierung von D-Isomer-Verunreinigungen auf niedrigem Niveau (0,1 %) eingesetzt. Bioanalytische LC-MS/MS-Methoden für Plasma- oder Puffermatrices erreichen LLOQ-Werte von 0,2–5 ng/mL mittels Proteinfällung, SPE oder Immunaffinitätsanreicherung mit stabilisotopenmarkierten internen Standards.

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.

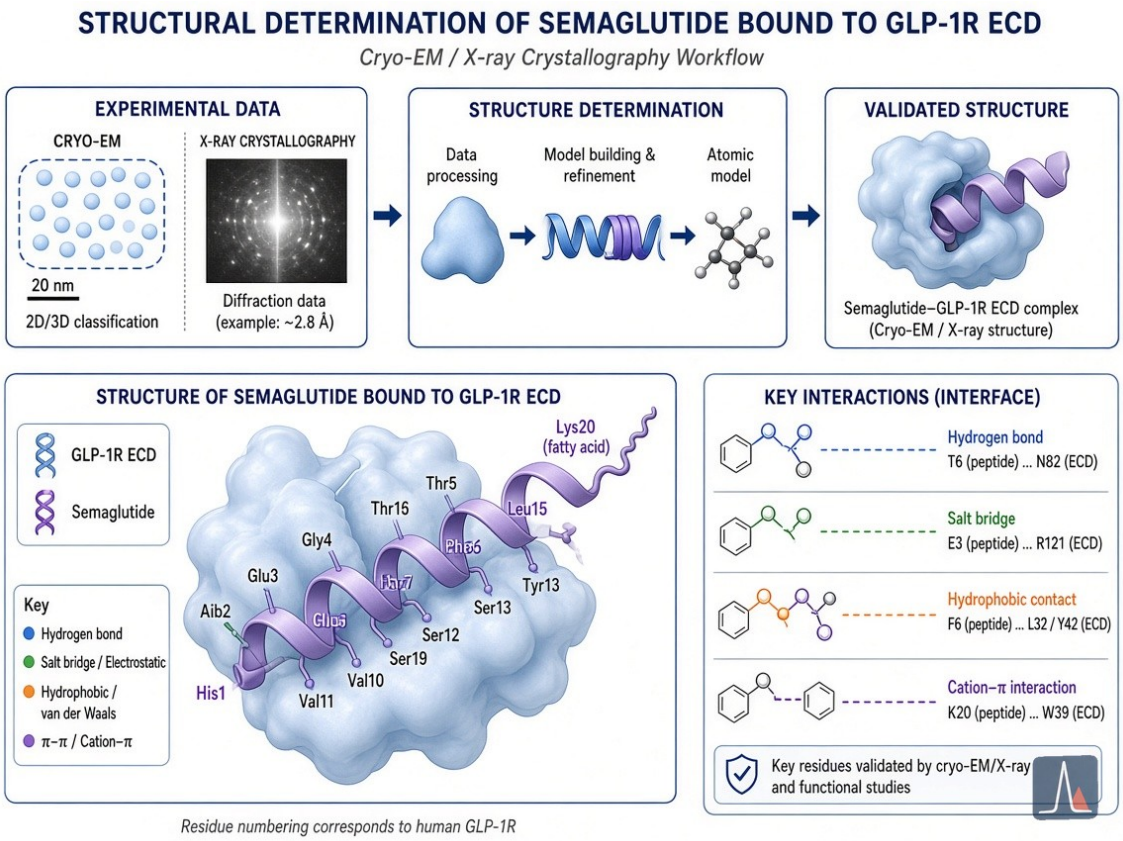


Prinzip eines zellbasierten cAMP-Akkumulations-Bioassays für GLP-1R-Agonismus.

Biophysikalische und spektroskopische Charakterisierung

Kryo-EM-Strukturen von Semaglutid-gebundenen GLP-1R–Gs-Komplexen und Kristallstrukturen der extrazellulären Domäne (PDB 4ZGM) haben Bindungspose und wesentliche Rezeptorkontakte aufgeklärt. Kleinwinkel-Röntgenstreuung (SAXS), ThT-Fluoreszenz und Kryo-TEM zeigen eine pH-abhängige Selbstassemblierung: β-Faltblatt-reiche verdrillte Fibrillen bei niedrigem pH (2,4)gegenüber Mizellen oder Oligomeren bei neutralem pH. Molekulardynamik-Simulationen stützen eine antiparallele β-Strang-Anordnung, bei der das lipidierte Lysin einen hydrophoben Kern bildet. Circulardichroismus und NMR wurden eingesetzt, um Sekundärstruktur und Konformationsstabilität in verschiedenen Puffern zu beurteilen.

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.



Strukturelle Charakterisierung der Semaglutid–GLP-1R-Wechselwirkung.

Funktionelle Bioassays zu Rezeptoraktivierung und Potenz

In-vitro-Rezeptorbindung (Kompetition mit ^{125}I-GLP-1 oder kinetische SPR) ergibt GLP-1R-Affinitätswerte um 0,38–1,7 nM, abhängig vom Assayformat und von der Albuminkonzentration. cAMP-Akkumulationsassays in CHO-hGLP-1R-, HEK293-SNAP-GLP-1R- oder RIN-m5F-Zellen (HTRF, DiscoverX, Luciferase-Reporter) zeigen durchgängig einen potenten Agonismus (EC_{50} typischerweise 0,01–0,1 nM in albuminarmem Puffer; rechtsverschoben in Gegenwart von HSA infolge der Bindung).

Studien zur Signalbias vergleichen die cAMP-Produktion mit der β-Arrestin-Rekrutierung und der Rezeptorinternalisierung; Semaglutid verhält sich weitgehend als ausgewogener Agonist, obwohl einige Analoga der nächsten Generation eine stärkere cAMP-Bias zeigen. Nachgeschaltete funktionelle Endpunkte umfassen die glukosestimulierte Insulinsekretion in INS-1- oder primären Inselmodellen. Assays werden häufig gegen Referenzstandards (z. B. Ozempic) qualifiziert. Präklinische Mini-Pig-PK-Daten (Plasma-t½ ≈ 46 h i.v., MRT 63,6 h s.c.) stützten die Begründung einer einmal wöchentlichen Dosierung, liegen jedoch außerhalb des Rahmens einer rein in-vitro-Charakterisierung.

Evidenzkontext, wiederkehrende Einschränkungen und Katalogimplikationen

Die veröffentlichte Literatur stellt robuste analytische Methoden (RP-HPLC, LC-HRMS, Peptidmapping) und funktionelle Assays (Bindung, cAMP) bereit, die Identität, Reinheit 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.

GLP-1R-Agonismus von Semaglutid in Forschungsqualität bestätigen. Primärreferenzen wie die Entdeckungspublikation von 2015 und nachfolgende Validierungen analytischer Methoden liefern transparente, reproduzierbare Protokolle, die sich für die Laborqualifizierung eignen.

Wiederkehrende Einschränkungen umfassen die starke Abhängigkeit von rekombinanten Zelllinien, die native Rezeptordichte, Heterodimerisierung oder gewebespezifische Bias möglicherweise nicht abbilden; variable Matrixeffekte und unspezifische Bindung in bioanalytischen LC-MS-Methoden; sowie den Umstand, dass die meisten funktionellen Daten mit Material in pharmazeutischer Qualität und nicht mit Forschungschargen erzeugt wurden. Das Aggregationsverhalten ist stark bedingungsabhängig und erfordert für reproduzierbare Laborexperimente eine sorgfältige Pufferauswahl. Null- oder ungünstige Ergebnisse (z. B. verringerte Potenz in albuminreichen Medien, Fibrillenbildung bei saurem pH) werden neben günstigen Daten berichtet.

Für Katalognutzende stützen diese Assays die Identitätsbestätigung, die Reinheitsbewertung, die Stabilitätsüberwachung nach Rekonstitution und die grundlegende pharmakologische Charakterisierung in zellulären oder biochemischen Modellen. Alle Arbeiten müssen strikt innerhalb der Grenzen der Laborforschung bleiben. Künftige Studien könnten die Verunreinigungsprofilierung, die langfristige Lösungsstabilität und die Signalbias in komplexeren Co-Kultur- oder Organoidsystemen weiter verfeinern.

Quellen

Lau J, Bloch P, Schäffer L, et al. Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide. *J Med Chem*. 2015;58(18):7370-7380. doi:10.1021/acs.jmedchem.5b00726. PMID: 26308095.

Weitere Primärliteratur umfasst Methodenarbeiten zur LC-HRMS-Verunreinigungsprofilierung von D-Aminosäure-Isomeren (PMID 36462248), automatisierte LC-MS-Plasmabioanalytik, UPLC-Methoden für Semaglutid-Cagrilintid-Kombinationen, SAXS-/Kryo-TEM-Aggregationsstudien sowie mehrere Beschreibungen von cAMP-/Bindungsassays in *Mol Metab*, *Diabetes Obes Metab* und analytischen Zeitschriften (2022–2025). Strukturen bezogen aus PDB 4ZGM und Kryo-EM-Publikationen. Alle Zitate stammen aus begutachteten Zeitschriften, die in PubMed/Europe PMC indexiert sind.

Quellen

- Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide, 2015. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00726
- Characterization of low-level D-amino acid isomeric impurities of Semaglutide using liquid chromatography-high resolution tandem mass spectrometry, 2023. https://doi.org/10.1016/j.jpba.2022.115XXX
- Discovery of ecnoglutide – A novel, long-acting, cAMP-biased glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analog, 2023. https://doi.org/10.1016/j.molmet.2023.101762
- An automated LC-MS workflow for the quantification of the GLP-1 analog semaglutide in human plasma, 2025. https://www.agilent.com/
- Fibrillar and Micellar Aggregation of Semaglutide and Formation of a Chiral-Imprinted Glass, 2026. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41917693/

Alle besprochenen Informationen und Produkte sind ausschließlich für den Labor- 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.

Forschungsgebrauch bestimmt. Nicht für den menschlichen oder tierärztlichen Gebrauch. Nicht dazu bestimmt, eine Krankheit zu diagnostizieren, zu behandeln, zu heilen oder zu verhindern.

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.