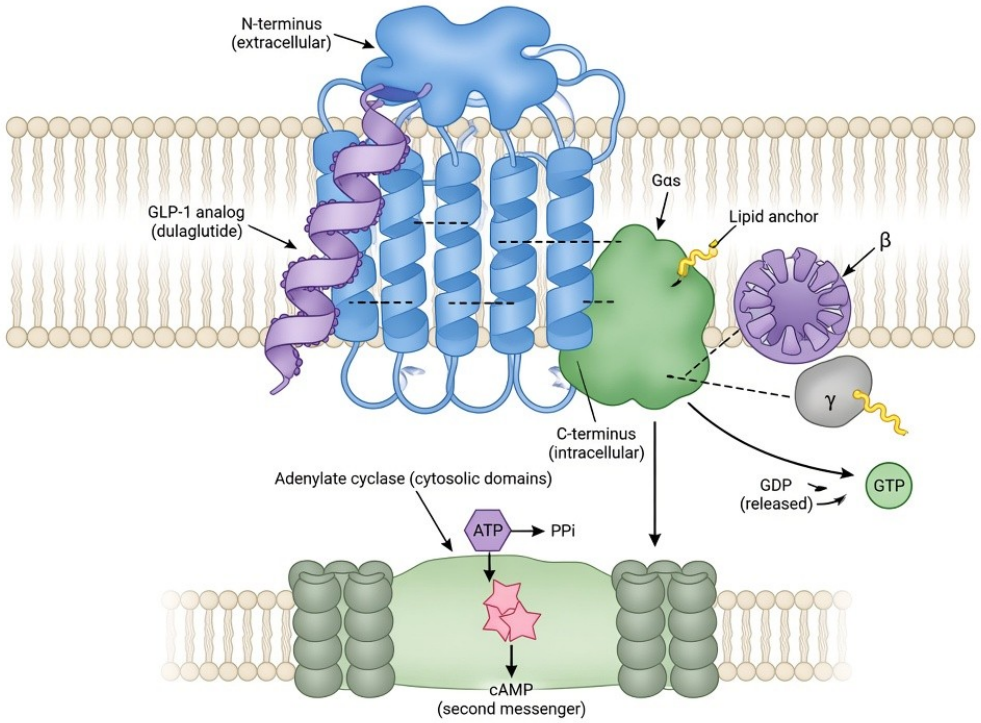
Mécanismes publiés rapportés pour le dulaglutide

14 novembre 2026

Des études in vitro, animales précliniques et physiologiques publiées caractérisent le dulaglutide comme une protéine de fusion Fc agoniste du récepteur du GLP-1 à action prolongée qui active la signalisation AMPc couplée à Gs afin de coord



Identité chimique et contexte de catalogue

Dulaglutide est fourni uniquement pour la recherche en laboratoire. Il s'agit d'une protéine de fusion homodimérique composée de deux chaînes identiques, chacune contenant une séquence analogue modifiée du GLP-1(7–37) (environ 90 % d'homologie avec le GLP-1(7–37) humain natif, avec une substitution alanine-glycine en position 8 conférant une résistance à la dipeptidyl peptidase-4, ainsi que d'autres substitutions visant à réduire l'immunogénicité), liée de façon covalente, par un lieur peptidique flexible à répétitions Gly-Ser, à un fragment Fc modifié d'IgG4 humaine. Cette architecture moléculaire de grande taille (~60 kDa) réduit la clairance rénale et permet une exposition systémique prolongée par rapport au GLP-1 natif. Rapporter des résultats issus d'études physiologiques ou d'essais humains publiés ne constitue pas une indication d'utiliser le matériel de recherche dans un système vivant.

La molécule est conçue pour interagir avec le récepteur du glucagon-like peptide-1 (GLP-1R), un récepteur couplé aux protéines G (RCPG) de classe B, et fonctionne comme un agoniste complet dans les essais d'activation du récepteur. !Schéma de l'architecture moléculaire du dulaglutide Représentation schématique du dulaglutide sous forme d'homodimère de fusion Fc.

Toutes les informations et tous les produits présentés sont destinés exclusivement à un usage en laboratoire et à la recherche. Non destinés à un usage humain ou vétérinaire. Non destinés à diagnostiquer, traiter, guérir ou prévenir une quelconque maladie.

Pharmacologie du récepteur et activation structurale

La partie analogue du GLP-1 du dulaglutide se lie avec une forte affinité au domaine extracellulaire (ECD) du GLP-1R, tandis que sa région N-terminale interagit avec le domaine transmembranaire (TMD) pour stabiliser la conformation active du récepteur. Des structures de cryo-microscopie électronique du GLP-1R avec des agonistes peptidiques apparentés illustrent que la liaison de l'agoniste induit un déplacement vers l'extérieur de l'hélice transmembranaire 6 (TM6), ouvrant la face intracellulaire au couplage avec la protéine Gs. La fusion Fc ne participe pas directement à la liaison au récepteur, mais contribue à des propriétés pharmacocinétiques qui soutiennent une stimulation prolongée du récepteur dans les modèles de laboratoire.

Des études d'activation du récepteur in vitro utilisant des lignées cellulaires recombinantes exprimant le GLP-1R montrent que le dulaglutide induit une activité d'agoniste complet pour l'accumulation d'AMPc, avec une puissance dans la gamme des faibles picomolaires, comparable à celle du GLP-1 natif dans de nombreux essais. La grande taille de la protéine de fusion peut influencer la dynamique de trafic du récepteur par rapport à des agonistes peptidiques plus petits tels que le sémaglutide ou le liraglutide, favorisant potentiellement une signalisation prolongée à la surface ou dans les endosomes dans certains contextes cellulaires. Les modifications structurales de la partie GLP-1 préservent les résidus clés nécessaires à une interaction de haute affinité avec l'ECD tout en éliminant le site de clivage par la DPP-4. !Schéma de la liaison au GLP-1R et de l'initiation de la voie Gs-AMPc Pharmacologie du récepteur et événements initiaux de signalisation.

Cascades centrales de signalisation intracellulaire

Lors de l'activation du GLP-1R par le dulaglutide, le récepteur se couple à la protéine G stimulatrice Gs, active l'adénylate cyclase et élève l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) intracellulaire. Ce second messager active deux bras effecteurs principaux : la protéine kinase A (PKA) et la protéine d'échange directement activée par l'AMPc 2 (Epac2). La PKA phosphoryle des cibles en aval, notamment CREB, les canaux calciques dépendants du voltage et les canaux potassiques, tandis qu'Epac2 active la petite GTPase Rap1 pour favoriser l'amorçage des granules d'insuline et leur recrutement à la membrane plasmique.

D'autres voies rapportées dans des modèles précliniques comprennent l'activation, de manière dépendante du tissu, de la protéine kinase activée par l'AMP (AMPK), de SIRT1, de PI3K/Akt/mTOR et de PPARα. Ces effecteurs relient l'élévation de l'AMPc à une amélioration de la fonction mitochondriale, à une réduction du stress oxydatif et à une modulation du métabolisme lipidique. Dans certains types cellulaires, la signalisation AMPc/PKA inhibe l'activité de NF-κB et de l'inflammasome NLRP3, contribuant à des effets anti-inflammatoires. Contrairement à certains agonistes biaisés développés plus récemment, le dulaglutide est généralement caractérisé comme un agoniste complet équilibré de la signalisation Gs-AMPc, avec des profils d'internalisation du récepteur similaires à ceux du GLP-1 natif. !Schéma des cascades de signalisation intracellulaire Voies de signalisation centrales dépendantes de l'AMPc et voies accessoires.

Mécanismes spécifiques des tissus dans les modèles de laboratoire

Toutes les informations et tous les produits présentés sont destinés exclusivement à un usage en laboratoire et à la recherche. Non destinés à un usage humain ou vétérinaire. Non destinés à diagnostiquer, traiter, guérir ou prévenir une quelconque maladie.

Dans les modèles de cellules bêta pancréatiques, le dulaglutide potentialise la sécrétion d'insuline stimulée par le glucose de manière dépendante du glucose en amplifiant les phases de libération d'insuline initiale et secondaire. Il renforce la fermeture des canaux potassiques sensibles à l'ATP, augmente le calcium intracellulaire par les canaux dépendants du voltage et par la libération de calcium induite par le calcium, et facilite l'exocytose des granules via Epac2/Rap1. Des études d'îlots ex vivo et des modèles de diabète chez le rongeur montrent une préservation de l'expression génique des cellules bêta (notamment PDX1 et l'insuline) et une résistance au stress du réticulum endoplasmique et au stress oxydatif. Des études d'exposition à long terme chez des souris db/db ont rapporté que l'expression du GLP-1R était maintenue, voire augmentée, plutôt que régulée à la baisse, un effet attribué à l'amélioration de l'environnement glycémique plutôt qu'à une désensibilisation directe du récepteur.

Dans les cellules alpha, le dulaglutide supprime la sécrétion de glucagon à des niveaux de glucose élevés par des mécanismes paracrines et directs. Dans les modèles de tissu gastro-intestinal, l'activation du GLP-1R sur les neurones entériques et les afférences vagales ralentit la vidange gastrique. Dans le système nerveux central, l'activation des neurones exprimant le GLP-1R dans le noyau arqué, le noyau paraventriculaire, l'area postrema et le noyau du tractus solitaire module les circuits de l'appétit, bien que la grande taille moléculaire de la fusion Fc puisse limiter la pénétration par rapport à des analogues plus petits tels que Semaglutide ou Liraglutide.

Des lignées cellulaires hépatiques (par exemple HepG2) et des modèles de rongeurs obèses montrent une régulation à la hausse de FAM3A, conduisant à une activation SIRT1–AMPK–PPARα qui augmente l'oxydation des acides gras (via ATGL, HSL) tout en supprimant la lipogenèse de novo (via une réduction de l'expression de SREBP-1c, ACC et FAS). Certaines études en alimentation appariée indiquent des contributions partiellement indépendantes du poids à une réduction de la stabilité des gouttelettes lipidiques hépatiques (diminution de PLIN1/2) et de l'inflammation (passage de macrophages de type M1 à un profil de type M2). Dans des modèles cardiaques et de muscle squelettique, l'activation d'AMPKα2 préserve la bioénergétique mitochondriale, réduit la fission médiée par Drp1 et atténue la signalisation inflammatoire par les voies OPA1–TLR9 et AMPc–PKA–NF-κB. !Voies métaboliques intégrées spécifiques des tissus Mécanismes métaboliques spécifiques des tissus et intégrés.

Voies métaboliques et anti-inflammatoires intégrées

L'intégration préclinique de ces mécanismes montre que le dulaglutide coordonne des réponses multi-organes qui améliorent la flexibilité métabolique. Dans le foie, la réduction de l'accumulation lipidique ectopique, l'augmentation de la β-oxydation et la diminution du stress oxydatif convergent vers une amélioration de la sensibilité à l'insuline. Dans le tissu adipeux, des effets indirects via une réduction de la lipolyse et de l'inflammation soutiennent l'homéostasie lipidique systémique. Les rapports sur le tissu cardiovasculaire mettent en évidence une protection mitochondriale dépendante de l'AMPK et une réduction du remodelage. Dans l'ensemble des modèles, l'inhibition médiée par l'AMPc/PKA de l'inflammasome NLRP3 et de NF-κB réduit les cytokines pro-inflammatoires (IL-1β, IL-6, TNF-α) dans les tissus cérébral, hépatique, musculaire et rénal.

D'autres rapports relient le dulaglutide à une régulation à la hausse de Nrf2/GPX4 qui atténue la ferroptose dans des modèles rénaux, et à une modulation de PI3K/Akt/mTOR qui régule

Toutes les informations et tous les produits présentés sont destinés exclusivement à un usage en laboratoire et à la recherche. Non destinés à un usage humain ou vétérinaire. Non destinés à diagnostiquer, traiter, guérir ou prévenir une quelconque maladie.

l'autophagie et l'apoptose dans des systèmes neuronaux et de cellules bêta. Ces effets intégrés sont observés dans des modèles de rongeurs d'obésité induite par l'alimentation, de diabète génétique et de vieillissement. Alors que la voie centrale est GLP-1R–Gs–AMPc, l'activation secondaire d'AMPK, de SIRT1 et de PPARα semble amplifier les bénéfices mitochondriaux et de gestion des lipides. La comparaison avec des agonistes doubles tels que Tirzepatide ou des agonistes triples tels que Retatrutide souligne que les effets du dulaglutide découlent exclusivement de l'engagement du GLP-1R, sans activité significative au niveau du GIPR ou du GCGR.

Contexte des données, limites récurrentes et implications pour le catalogue

La littérature mécanistique publiée sur le dulaglutide consiste principalement en études in vitro de récepteur et de lignées cellulaires, en préparations ex vivo d'îlots et de tissus, et en modèles précliniques de rongeurs atteints de maladie métabolique. Des travaux fondateurs ont établi un agonisme complet du GLP-1R et une activité insulinotrope comparable à celle du GLP-1 natif malgré la fusion Fc. Des études ultérieures ont étendu ces observations aux voies lipidiques hépatiques, à la protection mitochondriale cardiaque, à la signalisation anti-atrophique musculaire et aux effets anti-inflammatoires centraux. Une cohérence mécanistique favorable est rapportée entre les modèles ; toutefois, les constatations défavorables ou nulles comprennent des données limitées en faveur d'un biais de signalisation propre par rapport aux agonistes plus petits du GLP-1R, ainsi que des questions sur l'étendue de la pénétration dans le système nerveux central en raison de la taille moléculaire.

Les limites récurrentes comprennent une forte dépendance aux systèmes de rongeurs, de possibles différences entre espèces dans le trafic du récepteur ou les effecteurs en aval, et la difficulté de distinguer les effets directs du GLP-1R des conséquences secondaires d'une amélioration de la glycémie ou d'une réduction de l'inflammation dans les modèles chroniques. Peu d'études emploient des tissus primaires humains ou des modèles avancés dérivés d'iPSC humaines pour approfondir les mécanismes. Les données structurales spécifiques au complexe dulaglutide–GLP-1R sont absentes ; les inférences sont tirées de structures de cryo-microscopie électronique de complexes peptide–récepteur apparentés. La variation méthodologique du contexte cellulaire, des concentrations de glucose et de la durée d'exposition complique encore les comparaisons directes avec Semaglutide, Liraglutide ou les multi-agonistes plus récents.

Pour les chercheurs de laboratoire, le dulaglutide constitue un composé outil utile pour étudier la signalisation prolongée du GLP-1R, la pharmacocinétique des fusions Fc et l'intégration métabolique en aval. Sa pharmacologie de l'AMPc bien caractérisée et ses effets documentés sur l'AMPK et les cascades anti-inflammatoires fournissent un point de référence pour l'étude de l'agonisme biaisé, du trafic du récepteur et de la signalisation sélective des tissus. La poursuite des travaux mécanistiques dans des systèmes pertinents pour l'humain clarifiera davantage les contributions relatives des voies canoniques et accessoires.

Sources

• 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.

Toutes les informations et tous les produits présentés sont destinés exclusivement à un usage en laboratoire et à la recherche. Non destinés à un usage humain ou vétérinaire. Non destinés à diagnostiquer, traiter, guérir ou prévenir une quelconque maladie.

• 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 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).

Tous les matériels sont destinés uniquement à la recherche en laboratoire et ne sont pas des médicaments.

Toutes les informations et tous les produits présentés sont destinés uniquement à un usage en laboratoire et en recherche. Pas pour un usage humain ou vétérinaire. Ils ne sont pas destinés à diagnostiquer, traiter, guérir ou prévenir une maladie.

Toutes les informations et tous les produits présentés sont destinés exclusivement à un usage en laboratoire et à la recherche. Non destinés à un usage humain ou vétérinaire. Non destinés à diagnostiquer, traiter, guérir ou prévenir une quelconque maladie.