Sémaglutide : identité chimique et essais publiés

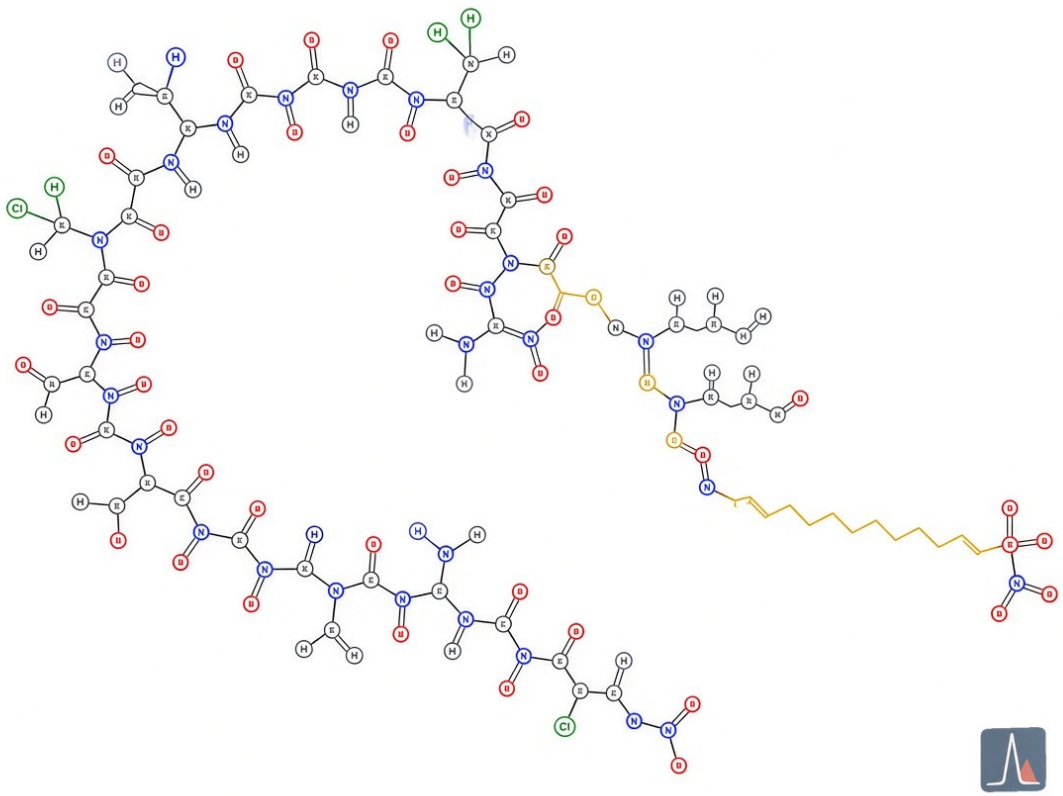
26 novembre 2026

Le sémaglutide ($C_{187}H_{291}N_{45}O_{59}$, masse moléculaire moyenne 4113,58 Da) est un analogue lipopeptidique de 31 acides aminés du GLP-1 humain (7–37), comportant une substitution Aib[8], une substitution Arg[34] et une acylation de la Lys[26] par un di

Identité chimique et contexte du catalogue

Le sémaglutide ($C_{187}H_{291}N_{45}O_{59}$, masse moléculaire moyenne 4113,58 Da, masse mono-isotopique 4111,12 Da, CAS 910463-68-2) est un analogue peptidique acylé synthétique de 31 acides aminés du GLP-1 humain (7–37), fourni exclusivement pour la recherche en laboratoire. Les matériels présentés sur ce site sont destinés uniquement à la recherche en laboratoire et ne sont pas des médicaments. Le fait de rapporter des données issues d'études humaines ou précliniques publiées ne constitue pas une indication d'utiliser le matériel de recherche d'une manière particulière, et n'implique ni innocuité ni efficacité pour une application thérapeutique.

Le sémaglutide a été mis au point par optimisation structure–activité afin d'obtenir une résistance à la DPP-4, une liaison réversible élevée à l'albumine et une pharmacocinétique prolongée, tout en conservant un agonisme puissant du récepteur du GLP-1 (GLP-1R). Il rejoint d'autres analogues des incrétines du catalogue, tels que le liraglutide, le tirzépatide, le rétatrutide, le cagrilintide, le mazdutide, le survodutide et le dulaglutide.



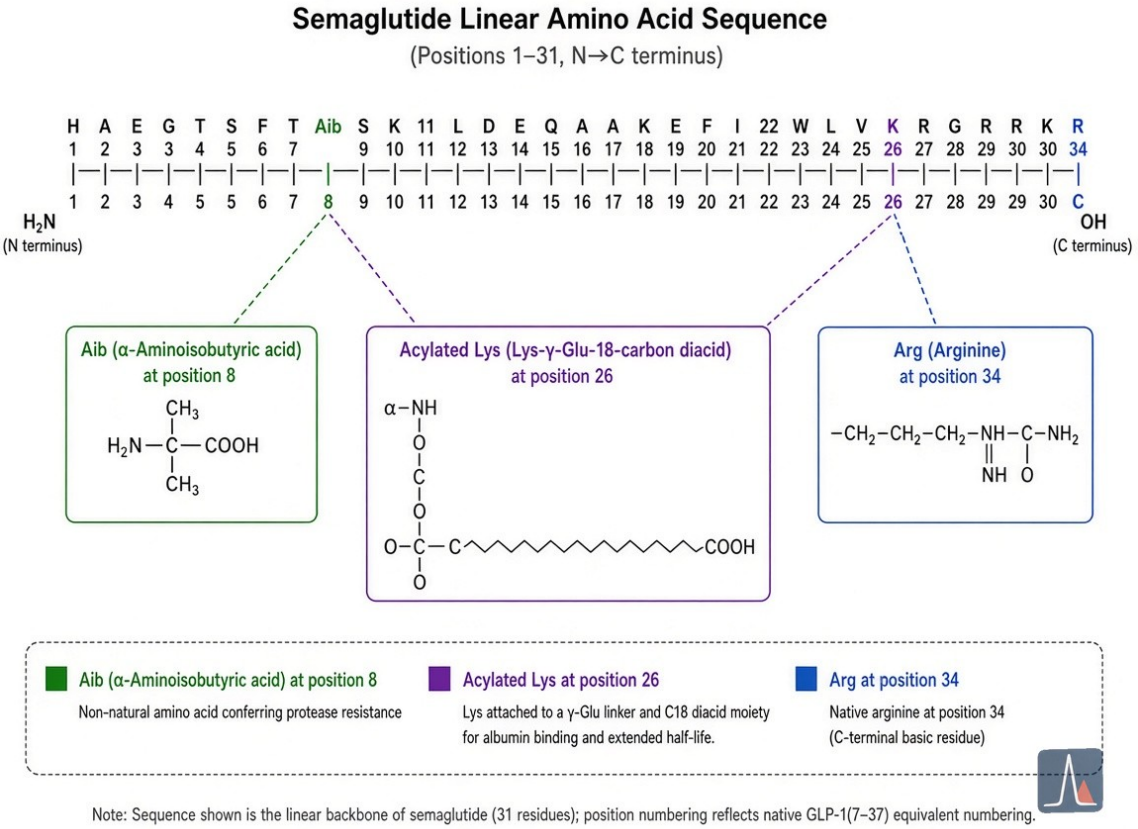
Structure moléculaire du sémaglutide. La chaîne latérale diacide en C18 fixée à la Lys26 via γGlu-2×AEEA est représentée en détail.

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.

Séquence primaire et modifications structurales

La séquence primaire du sémaglutide est fondée sur le GLP-1 humain (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. Les modifications principales sont (1) le remplacement de l'Ala^{8} par l'acide 2-aminoisobutyrique (Aib^{8}), qui entrave stériquement le clivage par la DPP-4 au niveau de la liaison His^{7}-Aib^{8} ; (2) la substitution de la Lys^{34} par l'Arg^{34} afin d'éliminer un second site potentiel d'acylation et d'assurer une conjugaison homogène en Lys^{26} ; et (3) la Nε-acylation de la Lys^{26} par l'acide octadécanedioïque (diacide en C18) fixé par un résidu d'acide γ-glutamique et deux unités espaceurs d'acide 8-amino-3,6-dioxaoctanoïque (AEEA ou OEG). L'extrémité C-terminale est l'acide carboxylique libre.

Ces changements augmentent l'affinité pour l'albumine par rapport au liraglutide tout en maintenant une puissance subnanomolaire vis-à-vis du GLP-1R. L'espaceur hydrophile réduit les interactions non spécifiques et améliore la solubilité par rapport à des lipidations plus simples. La molécule est généralement fournie sous forme de sel d'acétate ou de TFA lyophilisé pour des études de reconstitution en laboratoire.



Séquence primaire et sites de modification du sémaglutide.

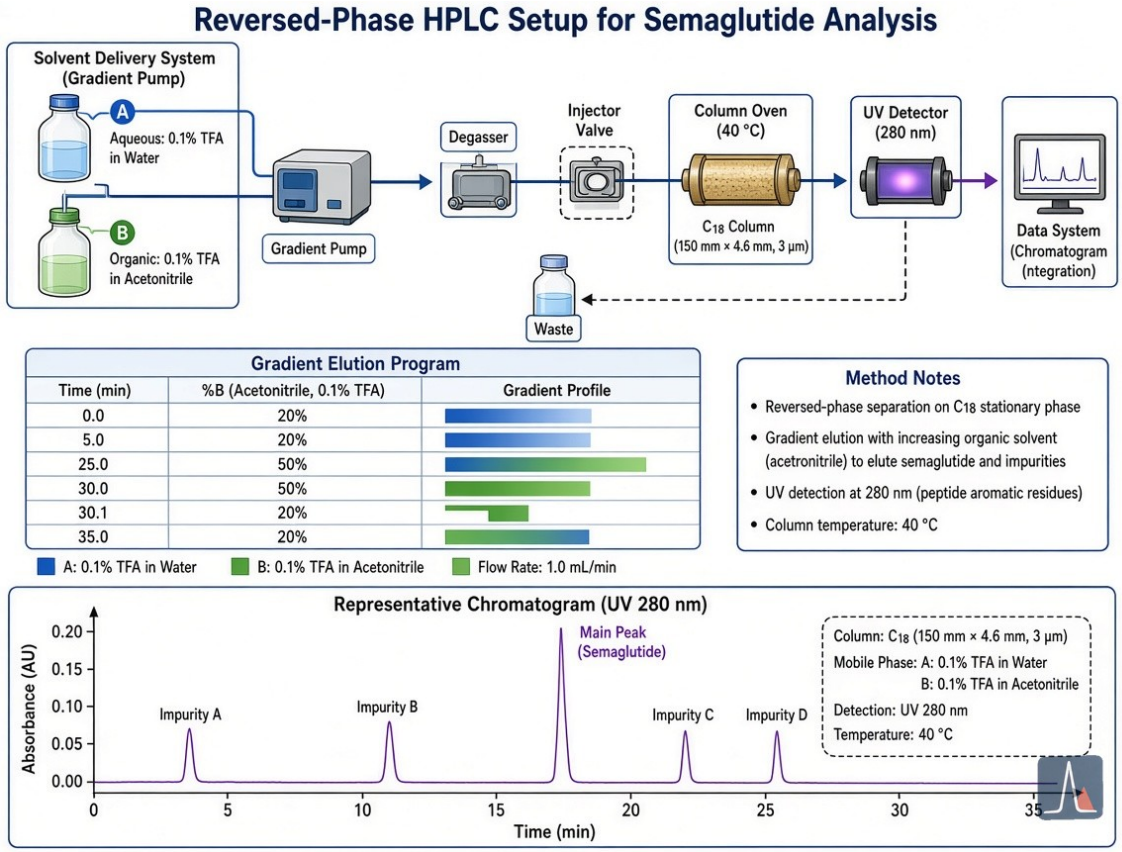
Essais chromatographiques de pureté, d'impuretés et de stabilité

La chromatographie liquide haute performance en phase inverse (RP-HPLC ou UPLC) sur colonnes C18 ou spécifiques des peptides (par exemple AdvanceBio Peptide, Aeris Peptide XB-C18), avec des gradients d'acétonitrile contenant du TFA, de l'acide formique ou du formiate d'ammonium, constitue la base de l'évaluation de la pureté et de la stabilité. La détection est

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.

couramment réalisée à 214 nm ou 280 nm. Les méthodes sont indicatrices de stabilité pour la désamidation, l'oxydation, la troncature, l'agrégation et les substances apparentées. Un matériel de qualité recherche présente typiquement une pureté 98–99,5% par normalisation des aires.

Des méthodes ont été optimisées pour les co-formulations avec le cagrilintide et pour la séparation d'impuretés étroitement apparentées. Des approches orthogonales de chromatographie d'interaction hydrophile (HILIC) ou de LC bidimensionnelle traitent les espèces co-éluées. Les effets du pH, de la température et du tampon sur l'agrégation et la formation de fibrilles ont été étudiés par HPLC en association avec la fluorescence à la thioflavine T ou le SAXS. Les conditions de pH bas peuvent favoriser la formation de fibrilles en feuillets β, tandis que les tampons neutres à alcalins favorisent des états micellaires ou oligomériques.



Méthode RP-HPLC représentative pour le profilage de pureté et d'impuretés du sémaglutide.

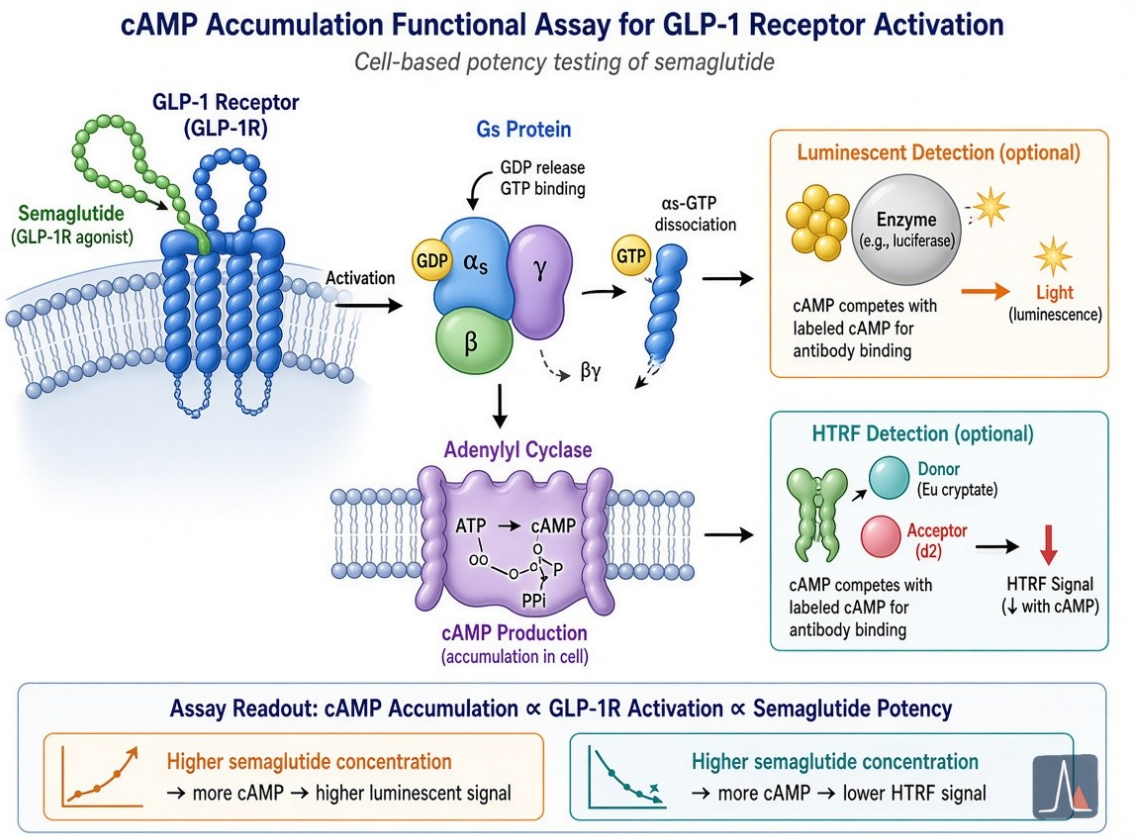
Essais par spectrométrie de masse, cartographie peptidique et profilage des impuretés

La confirmation de la masse intacte par LC-MS ou LC-HRMS détecte couramment les ions multichargés attendus : $[M+3H]^{3+}$ m/z 1372, $[M+4H]^{4+}$ m/z 1029, $[M+5H]^{5+}$ m/z 823. Les instruments Orbitrap ou Q-TOF à haute résolution confirment la masse mono-isotopique à quelques ppm près. La cartographie peptidique après digestion enzymatique (Glu-C, trypsine, chymotrypsine), suivie de LC-MS/MS (HCD ou EThcD), vérifie la séquence, le site d'acylation et l'absence de délétions ou d'insertions.

Le profilage des impuretés porte sur les isomères d'acides aminés D (par exemple D-His[1], D-Ser[8], D-Asp[9]), les produits d'oxydation (Met, Trp, Tyr), la désamidation (Gln, Asn) et les espèces liées à

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.

des ponts disulfure ou dimériques. Une méthode associant une séparation par RP-UPLC, un recueil hors ligne, une hydrolyse acide dans des conditions limitant la racémisation, une dérivation chirale et une MS en tandem a été utilisée pour caractériser des impuretés isomères D de faible niveau (0,1 %). Des méthodes bioanalytiques LC-MS/MS pour des matrices plasmatiques ou tamponnées atteignent des LLOQ de 0,2–5 ng/mL au moyen d'une précipitation des protéines, d'une SPE ou d'un enrichissement par immunoaffinité, avec des étalons internes marqués par isotopes stables.

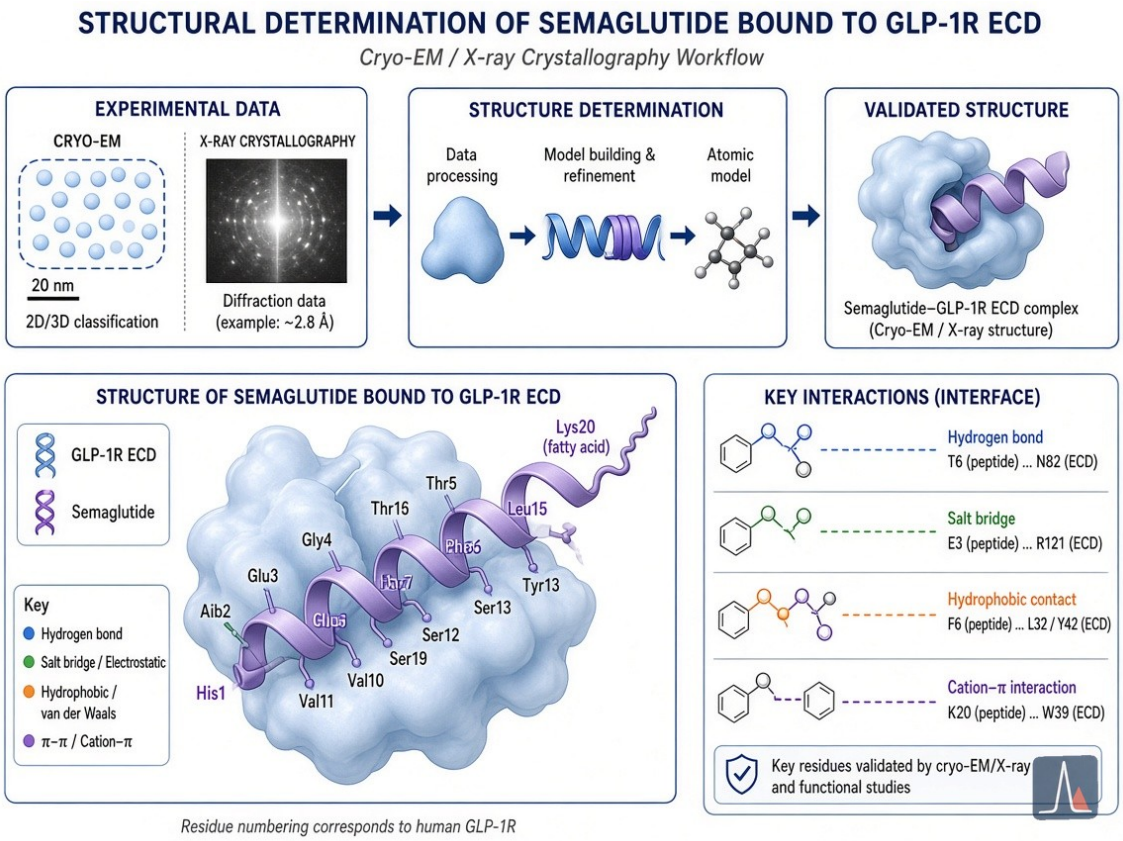


Principe d'un bioessai cellulaire d'accumulation d'AMPc pour l'agonisme du GLP-1R.

Caractérisation biophysique et spectroscopique

Des structures cryo-ME de complexes GLP-1R–Gs liés au sémaglutide et des structures cristallines du domaine extracellulaire (PDB 4ZGM) ont élucidé la pose de liaison et des contacts clés avec le récepteur. La diffusion des rayons X aux petits angles (SAXS), la fluorescence ThT et la cryo-MET montrent un auto-assemblage dépendant du pH : fibrilles torsadées riches en feuillets β à pH bas (□ 2,4),contre des micelles ou des oligomères à pH neutre. Des simulations de dynamique moléculaire soutiennent un arrangement en brins β antiparallèles, la lysine lipidée formant un cœur hydrophobe. Le dichroïsme circulaire et la RMN ont été utilisés pour évaluer la structure secondaire et la stabilité conformationnelle dans différents tampons.

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.



Caractérisation structurale de l’interaction sémaglutide–GLP-1R.

Bioessais fonctionnels d’activation du récepteur et de puissance

La liaison au récepteur in vitro (compétition avec le ^{125}I-GLP-1 ou SPR cinétique) donne des valeurs d’affinité pour le GLP-1R d’environ 0,38–1,7 nM selon le format d’essai et la concentration d’albumine. Les essais d’accumulation d’AMPc dans des cellules CHO-hGLP-1R, HEK293-SNAP-GLP-1R ou RIN-m5F (HTRF, DiscoverX, rapporteur luciférase) montrent de façon constante un agonisme puissant (EC_{50} typiquement 0,01–0,1 nM en tampon pauvre en albumine ; décalé vers la droite en présence d’HSA en raison de la liaison). Il s’agit d’essais in vitro.

Des études de biais de signalisation comparent la production d’AMPc au recrutement de la β-arrestine et à l’internalisation du récepteur ; le sémaglutide se comporte largement comme un agoniste équilibré, bien que certains analogues de génération suivante présentent un biais plus marqué vers l’AMPc. Les lectures fonctionnelles en aval comprennent la sécrétion d’insuline stimulée par le glucose dans des modèles INS-1 ou d’îlots primaires. Les essais sont fréquemment qualifiés par rapport à des étalons de référence (par exemple Ozempic). Des données PK précliniques chez le miniporc (t½ plasmatique 46h i.v., MRT 63,6 h s.c.) ont étayé la justification d’une administration hebdomadaire, mais se situent hors du champ d’une caractérisation purement in vitro. Il s’agit d’un modèle animal.

Contexte des preuves, limites récurrentes et implications pour le catalogue

La littérature publiée fournit des méthodes analytiques robustes (RP-HPLC, LC-HRMS,

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.

cartographie peptidique) et des essais fonctionnels (liaison, AMPc) qui confirment l'identité, la pureté et l'agonisme du GLP-1R du sémaglutide de qualité recherche. Des références primaires telles que l'article de découverte de 2015 et les validations ultérieures de méthodes analytiques fournissent des protocoles transparents et reproductibles adaptés à la qualification en laboratoire.

Les limites récurrentes comprennent une forte dépendance à l'égard de lignées cellulaires recombinantes qui peuvent ne pas rendre compte de la densité native du récepteur, de l'hétérodimérisation ou d'un biais spécifique d'un tissu ; des effets de matrice variables et une liaison non spécifique dans les méthodes bioanalytiques LC-MS ; et le fait que la plupart des données fonctionnelles ont été générées avec un matériel de qualité pharmaceutique plutôt qu'avec des lots de recherche. Le comportement d'agrégation dépend fortement des conditions et exige un choix attentif du tampon pour des expériences de laboratoire reproductibles. Des résultats nuls ou défavorables (par exemple une puissance réduite en milieu riche en albumine, une formation de fibrilles à pH acide) sont rapportés aux côtés de données favorables.

Pour les utilisateurs du catalogue, ces essais soutiennent la confirmation d'identité, l'évaluation de la pureté, le suivi de la stabilité après reconstitution et une caractérisation pharmacologique de base dans des modèles cellulaires ou biochimiques. Tout travail doit rester strictement dans les limites de la recherche en laboratoire. Des études futures pourraient affiner davantage le profilage des impuretés, la stabilité à long terme en solution et le biais de signalisation dans des systèmes de co-culture ou d'organoïdes plus complexes.

Sources

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.

La littérature primaire supplémentaire comprend des articles de méthode sur le profilage par LC-HRMS des impuretés isomères d'acides aminés D (PMID 36462248), la bioanalyse plasmatique automatisée par LC-MS, des méthodes UPLC pour les combinaisons sémaglutide-cagrilintide, des études d'agrégation par SAXS/cryo-MET, et de multiples descriptions d'essais d'AMPc et de liaison dans *Mol Metab*, *Diabetes Obes Metab* et des revues d'analyse (2022–2025). Structures citées à partir de PDB 4ZGM et de publications de cryo-ME. Toutes les citations proviennent de revues à comité de lecture indexées dans PubMed/Europe PMC.

Sources

• 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/

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.

• Fibrillar and Micellar Aggregation of Semaglutide and Formation of a Chiral-Imprinted Glass, 2026. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41917693/

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.