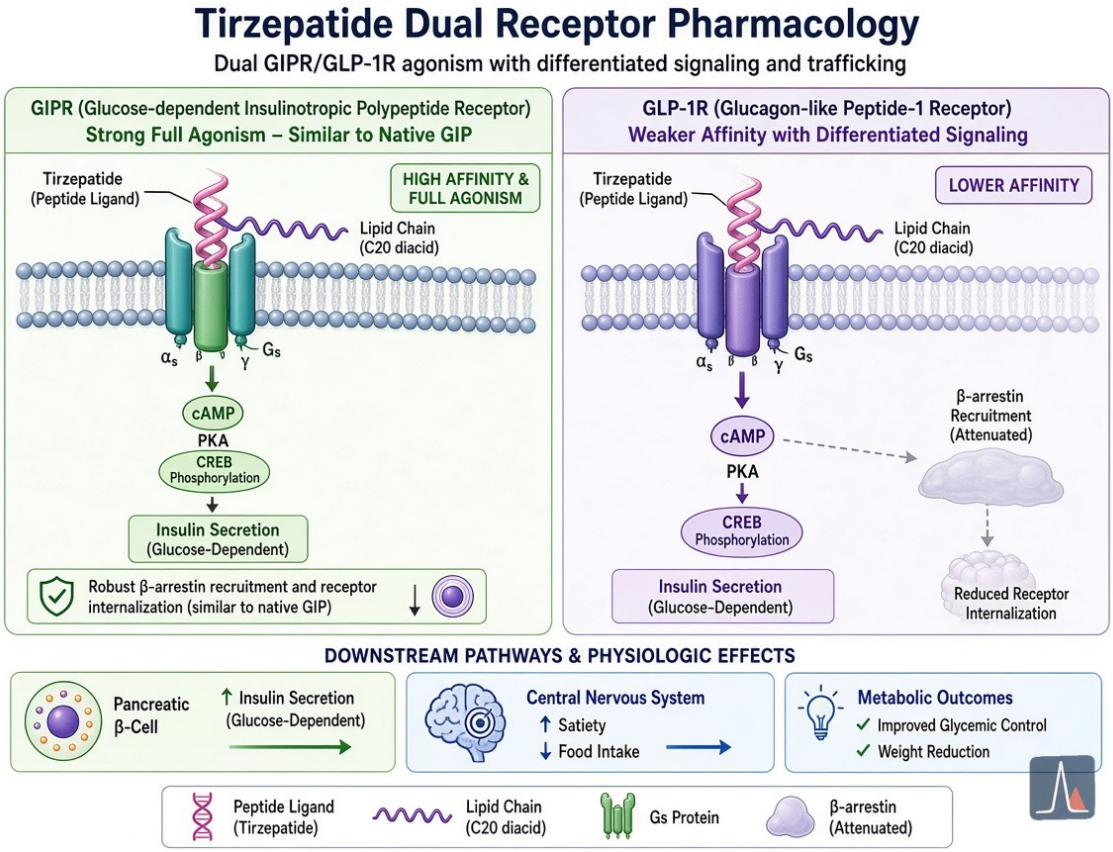
Gepubliceerde mechanismen gerapporteerd voor tirzepatide

12 november 2026

Gepubliceerde structurele, in-vitro-, preklinische en humane-eilandjesstudies beschrijven tirzepatide als een onevenwichtige duale GIPR/GLP-1R-agonist met biased cAMP-signalering aan de GLP-1-receptor, die glucoseafhankelijke eilandjeshormo

Gepubliceerde mechanismen gerapporteerd voor tirzepatide

Tirzepatide is een synthetisch peptide van 39 aminozuren, geleverd door Rierink Compounds uitsluitend voor laboratoriumonderzoek. Het is geen geneesmiddel. Gepubliceerde rapporten uit receptorfarmacologie, structurele biologie, in-vitroassays, diermodellen en humane eilandjespreparaten beschrijven de werking ervan vooral via duale agonisme aan de receptor voor glucoseafhankelijk insulinotroop polypeptide (GIPR) en de glucagonachtige peptide-1-receptor (GLP-1R). Deze mechanismen verbinden incretinefysiologie met ontworpen farmacologische eigenschappen, waaronder biased intracellulaire signalering.



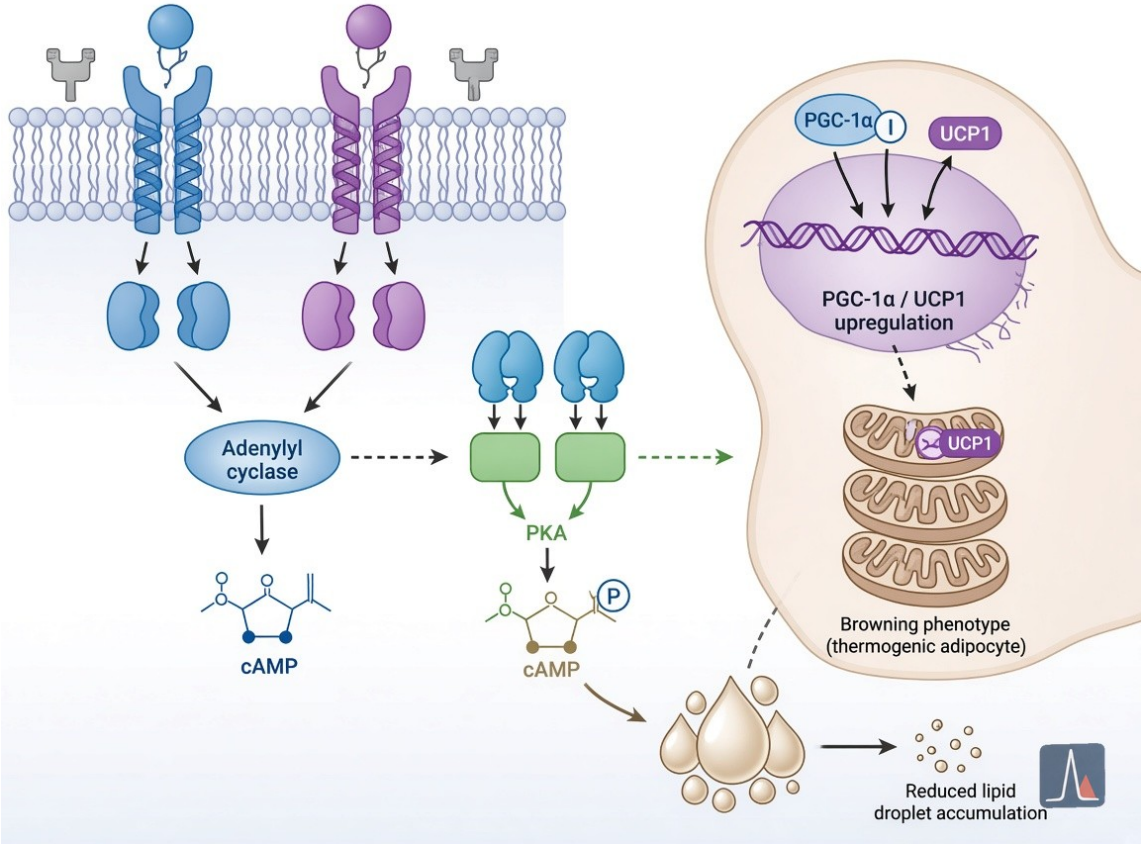
Figuur 1. Gerapporteerd onevenwichtig duaal agonisme en biased cAMP-signalering aan GLP-1R versus evenwichtige GIPR-activatie (aangepast naar structurele en farmacologische rapporten).

Chemische identiteit en cataloguscontext

Tirzepatide is ontworpen op basis van de natieve humane GIP(1-42)-sequentie met aminozuursubstituties, waaronder 2-aminoisoboterzuur (Aib)-residuen op posities 2 en 13 voor

Alle informatie en producten die worden besproken, zijn uitsluitend bedoeld voor laboratorium- en onderzoeksgebruik. Niet voor menselijk of diergeneeskundig gebruik. Niet bedoeld om een ziekte te diagnosticeren, te behandelen, te genezen of te voorkomen.

proteolytische stabiliteit, en een C20-dizuurvetzuurgroep die via een linker aan lysine op positie 20 is gehecht. Deze acylering vergemakkelijkt niet-covalente binding aan albumine en draagt bij aan de verlengde farmacokinetiek die in preklinische en humane fysiologische studies is waargenomen (ongeveer 5 dagen halfwaardetijd in farmacokinetische rapporten). In cataloguscontext staat het naast selectieve GLP-1R-agonisten zoals Semaglutide, duale en drievoudige agonisten waaronder Retatrutide, Cagrilintide, Survodutide, Liraglutide en Dulaglutide. Gepubliceerde vergelijkingen benadrukken het unieke onevenwichtige duale agonisme van tirzepatide ten opzichte van selectieve GLP-1R-middelen.



Figuur 5. Gerapporteerde cAMP-PGC-1α-UCP1-as en modulatie van nutriëntenmetabolisme in modellen van vetweefsel.

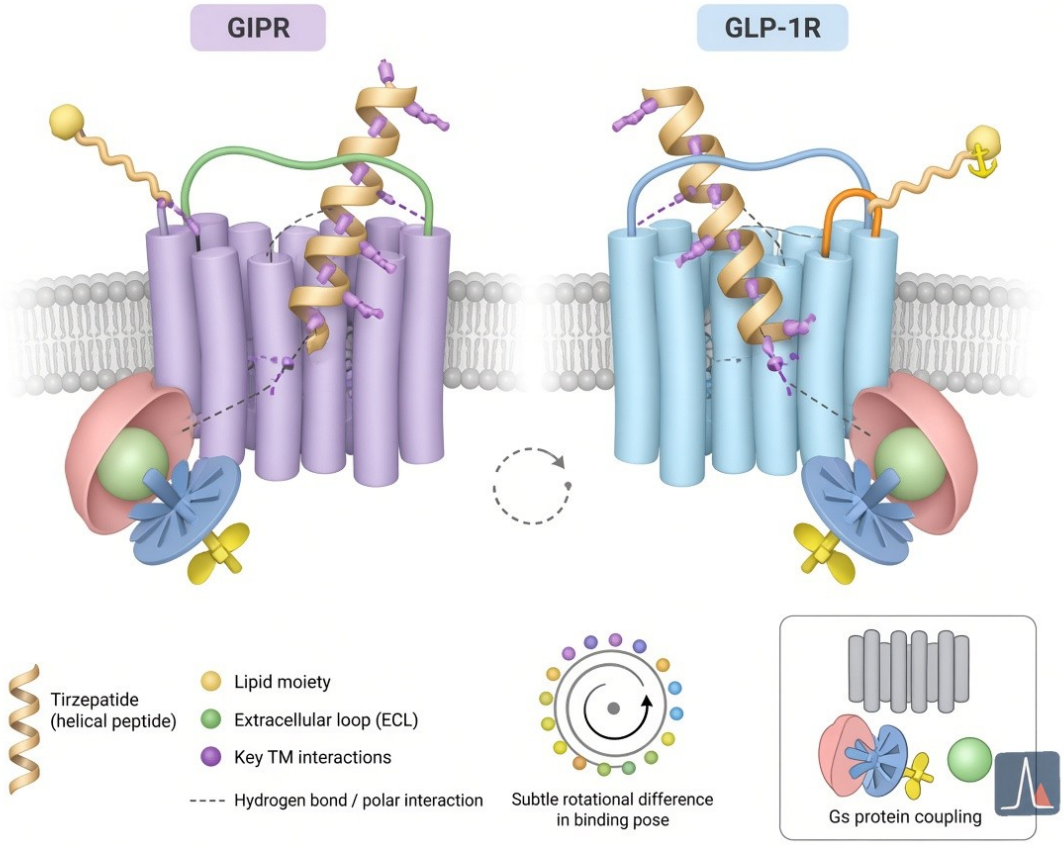
Receptorfarmacologie, structurele inzichten en biased signalering

Receptorfarmacologische studies met recombinante cellijnen rapporteren dat tirzepatide een hoge affiniteit en potentie aan de humane GIPR vertoont, vergelijkbaar met natief GIP, en als volledige agonist werkt voor zowel de Gs/cAMP- als de β-arrestineroutes. Aan de GLP-1R is de affiniteit ongeveer 5-voudig lager en de cAMP-potentie 13- tot 20-voudig zwakker dan natief GLP-1. Cryo-elektronenmicroscopie (cryo-EM)-structuren (bijv. Zhao et al., Nat Commun 2022, doi:10.1038/s41467-022-28683-0; Sun et al., PNAS 2022, doi:10.1073/pnas.2116506119) laten zien dat tirzepatide een helixconformatie aanneemt wanneer het aan beide receptoren is gebonden, maar subtiele verschillen in bindingspose vertoont, in het bijzonder een rotatie van 8 graden aan de GIPR ten opzichte van de GLP-1R en afzonderlijke interacties met extracellulaire lussen (ECL). De N-terminale tyrosine en de lipidegroep dragen bij aan deze kenmerken.

Een belangrijke gerapporteerde eigenschap is biased agonisme aan de GLP-1R. In tegenstelling

Alle informatie en producten die worden besproken, zijn uitsluitend bedoeld voor laboratorium- en onderzoeksgebruik. Niet voor menselijk of diergeneeskundig gebruik. Niet bedoeld om een ziekte te diagnosticeren, te behandelen, te genezen of te voorkomen.

tot natief GLP-1 of selectieve GLP-1R-agonisten activeert tirzepatide bij voorkeur de Gs/adenylylcyclase/cAMP/proteïnekinase A (PKA)-route, terwijl het een duidelijk verminderde rekrutering van β-arrestine1/2 en de daaruit voortvloeiende receptorinternalisatie en -desensitisatie laat zien. Deze bias is gekoppeld aan specifieke sequentie-elementen en de geacyleerde zijketen. Willard et al. (JCI Insight, 2020) toonden aan dat β-arrestine1 insulinotrope reacties op GLP-1 in eilandjes beperkt, maar dat deze beperking bij tirzepatide ontbreekt, wat wijst op een mogelijk aanhoudend signaleringspotentieel. Aan de GIPR bootst de signalering natief GIP nauwer na, zonder uitgesproken bias. Deze moleculaire kenmerken worden beschreven als een “onevenwichtig” duaal agonistprofiel met een relatief grotere GIPR-betrokkenheid bij de bestudeerde blootstellingen.



Figuur 2. Structurele inzichten uit cryo-EM-studies die bindingswijzen laten zien die ten grondslag liggen aan onevenwichtige en biased farmacologie.

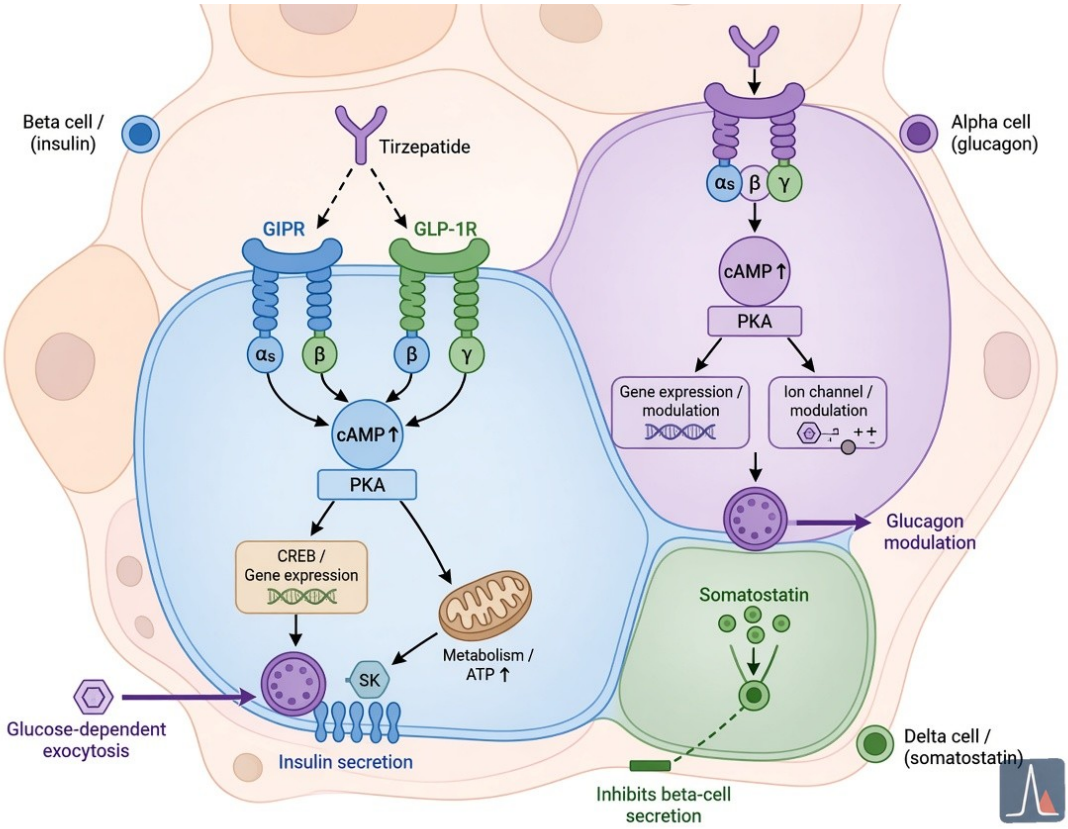
In-vitro- en ex-vivo-eilandjesbewijs over mechanismen

In-vitroassays in recombinante HEK293-cellen die met humane receptoren zijn getransfecteerd, bevestigen het onevenwichtige en biased profiel via metingen van cAMP-accumulatie, β-arrestinerekrutering en receptortransport. Humane pancreas-eilandjespreparaten (El et al., Nat Metab 2023) rapporteren dat tirzepatide de insulinesecretie stimuleert met een substantiële bijdrage van beide receptoren; farmacologisch antagonisme van GIPR verzwakt de insulinereactie in humane eilandjes consequent meer dan GLP-1R-antagonisme, in tegenstelling tot muizeneilandjes waarin GLP-1R-bemiddeling overheerst door soortverschillen in GIPR-potentie. Tirzepatide versterkt in humane eilandjes ook de glucagon- en somatostatinesecretie via beide receptoren. Deze effecten zijn in bètacellen glucoseafhankelijk,

Alle informatie en producten die worden besproken, zijn uitsluitend bedoeld voor laboratorium- en onderzoeksgebruik. Niet voor menselijk of diergeneeskundig gebruik. Niet bedoeld om een ziekte te diagnosticeren, te behandelen, te genezen of te voorkomen.

in overeenstemming met de incretinefysiologie, en verlopen via cAMP/PKA/Epac-gemedieerde sluiting van KATP-kanalen, depolarisatie, calciuminflux en exocytose van insulinegranula.

Nulbevindingen of contextafhankelijke bevindingen komen in sommige rapporten voor. In bepaalde muismodellen is de bijdrage van GIPR-agonisme aan acute insulinesecretie minimaal, wat translationele overwegingen benadrukt bij het extrapoleren van knaagdiereilandjesgegevens naar de humane fysiologie. Er zijn geen consistente ongunstige mechanistische gegevens over de kernactivatie van receptoren geïdentificeerd, maar discussies blijven bestaan over de precieze bijdrage van GIPR versus GLP-1R aan de netto-eilandjeseffecten tussen soorten en metabole toestanden.



Figuur 3. Gerapporteerde mechanismen van tirzepatide op hormoonsecretie door eilandjescellen, met een grotere GIPR-bijdrage in humane preparaten.

Rapporten over routes in het centrale zenuwstelsel en het maag-darmkanaal

Preklinische knaagdierstudies rapporteren dat tirzepatide GIPR en GLP-1R activeert die tot expressie komen in circumventriculaire organen (area postrema, nucleus tractus solitarius) en hypothalamische kernen (nucleus arcuatus, nucleus paraventricularis). Duale receptorbetrokkenheid wordt beschreven als het veroorzaken van synergetische verminderingen van voedselinname, verder dan additieve effecten van selectieve agonisten, waarbij afzonderlijke neuronale populaties betrokken zijn, waaronder GABAerge neuronen in de area postrema en downstream-neurotensine-neuronen. GIPR-activatie in deze gebieden wordt gerapporteerd als mogelijk dempend voor aversieve of misselijkheidachtige signalering die met sterke GLP-1R-stimulatie samenhangt. Vertraging van de maaglediging wordt vooral

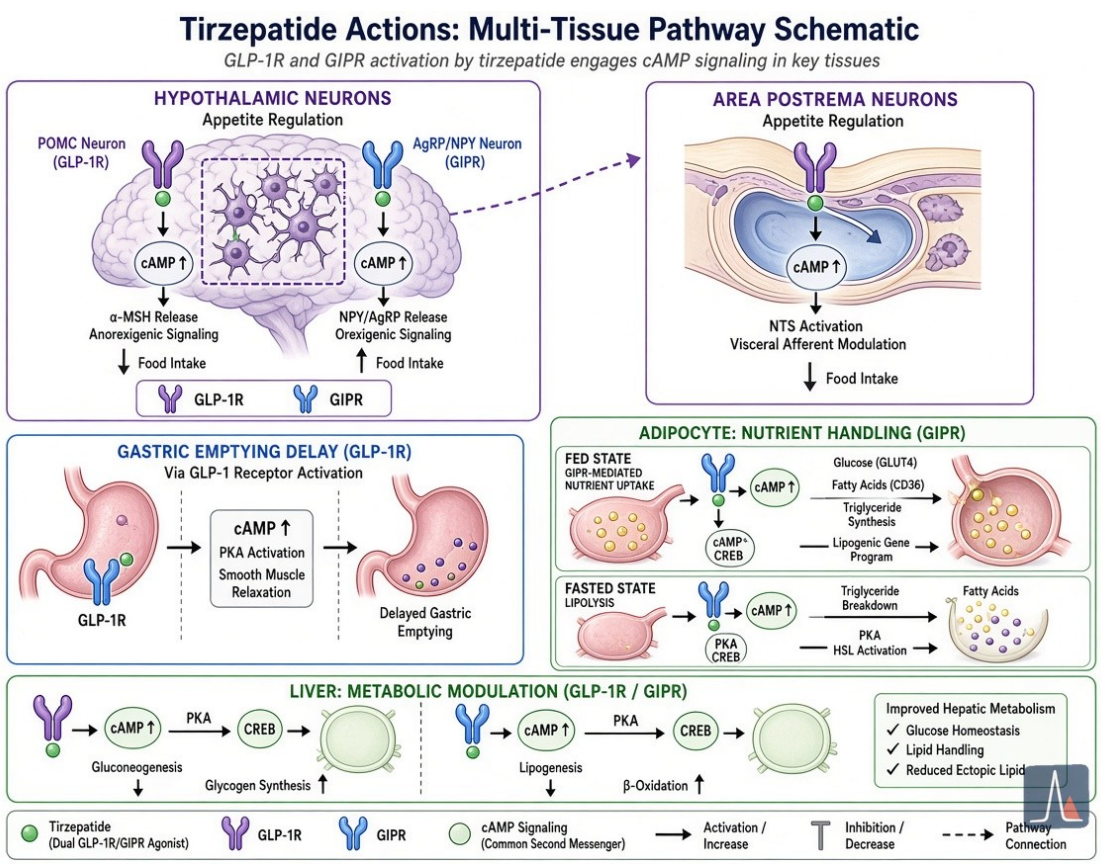
Alle informatie en producten die worden besproken, zijn uitsluitend bedoeld voor laboratorium- en onderzoeksgebruik. Niet voor menselijk of diergeneeskundig gebruik. Niet bedoeld om een ziekte te diagnosticeren, te behandelen, te genezen of te voorkomen.

toegeschreven aan GLP-1R-agonisme via vagale routes, waarbij sommige rapporten tachyfylaxie bij herhaalde blootstelling in diermodellen vermelden.

Mechanismen in vetweefsel, lever en perifere stofwisseling

Recente in-vitro- en dierstudies benadrukken directe GIPR-gemedieerde effecten in adipocyten, die GIPR tot expressie brengen maar verwaarloosbaar GLP-1R. Regmi et al. (Cell Metab, 2024) rapporteren dat langwerkend GIPR-agonisme (gemodelleerd door tirzepatide-achtige verbindingen) in de gevoede toestand samenwerkt met insuline om glucoseopname, triglyceridesynthese (via verhoogde omzetting van glucose in glycerol) en lipoproteïnelipase-activiteit te versterken, wat de verdeling van nutriënten naar vetweefsel bevordert. In toestanden met weinig insuline (nuchter) bevordert hetzelfde agonisme lipolyse en efflux van vetzuren. Bij muizen met door voeding geïnduceerde obesitas ging dit samen met een verbeterde postprandiale triglyceridenklaring en een verhoogde opname van vetzuren in wit vetweefsel. Aanvullende rapporten beschrijven activatie van de cAMP-PGC-1α-UCP1-as die leidt tot bruining van wit vetweefsel en verminderde intracellulaire lipidenaccumulatie in 3T3-L1-adipocyten en modellen van obese muizen (Eur J Pharmacol-studie 2026).

In levermodellen worden indirecte effecten via verbeterde insulinegevoeligheid en verminderde lipogenese gerapporteerd, naast directe receptor-gemedieerde modulatie van genen voor cholesterol-efflux (Hnf4a, Abcg5/8) in sommige MAFLD-muisstudies. Preklinische gegevens wijzen ook op bijdragen aan insulinegevoeligheid van skeletspier en cardiorenale beschermende routes (ontstekingsremmend, antifibrotisch) via receptorexpressie in die weefsels, hoewel veel effecten secundair lijken aan centrale en eilandjeswerkingen.



Figuur 4. Geïntegreerde gerapporteerde routes in CZS, maag-darmkanaal, vetweefsel en lever uit preklinische en

Alle informatie en producten die worden besproken, zijn uitsluitend bedoeld voor laboratorium- en onderzoeksgebruik. Niet voor menselijk of diergeneeskundig gebruik. Niet bedoeld om een ziekte te diagnosticeren, te behandelen, te genezen of te voorkomen.

cellulaire studies.

Geïntegreerde modellen van routes in meerdere organen en theoretische implicaties

Theorie afgeleid van receptorverdeling en preklinische integratie suggereert dat tirzepatide overlappende en complementaire GIPR/GLP-1R-signalering coördineert in pancreas, hersenen, maag-darmkanaal, vetweefsel, lever en cardiovasculaire weefsels om glucose-, lipiden- en energiehomeostase te moduleren. Een narratieve review uit 2026 (Galindo et al., Diabetes Ther, doi:10.1007/s13300-025-01804-w) brengt deze gegevens samen in schema's van meerdere organen die laten zien hoe biased GLP-1R-signalering en robuuste GIPR-activiteit aanhoudende incretine-effecten met een andere nutriëntenverwerking kunnen opleveren dan selectief GLP-1R-agonisme. Diermodellen rapporteren consequent grotere verbeteringen in markers van insulinegevoeligheid (bijv. HOMA-IR, adiponectine, IGFBP-1/2) en indices van bètacelfunctie (HOMA-B, pro-insuline/insuline-ratio) bij duaal agonisme versus GLP-1R-monoagonisme, met enkele gewichtsonafhankelijke componenten die aan GIPR-signalering in vetweefsel worden toegeschreven.

Nulbevindingen of gemengde bevindingen omvatten wisselende bijdragen van GIPR aan eetlusteffecten tussen soorten en modellen, en beperkt bewijs dat GIP-agonisme alleen de insulinesecretie verbetert in bètacellen bij langdurige type 2-diabetes (een historisch bezwaar dat nu deels wordt geadresseerd door gegevens over biased duale agonisten). Er zijn geen grootschalige ongunstige mechanistische humane gegevens die de kernactivatie van receptoren tegenspreken, maar translationele beperkingen van knaagdier- naar humane GIPR-farmacologie worden herhaaldelijk vermeld.

Bewijscontext, terugkerende beperkingen en catalogusimplicaties

Mechanistisch bewijs is het sterkst op receptor- en cellulair niveau (cryo-EM, recombinante assays, humane eilandjes) en in preklinische diermodellen van obesitas en diabetes. Humane fysiologische en biomarkerstudies leveren ondersteunende gegevens over betrokkenheid van routes, maar zijn minder talrijk. Terugkerende beperkingen zijn soortverschillen in GIPR-potentie en -signalering, een sterke afhankelijkheid van recombinante systemen die natieve receptorexpressie of heterodimerisatie mogelijk niet volledig nabootsen, en de moeilijkheid om in vivo GIPR- versus GLP-1R-bijdragen te isoleren zonder selectieve antagonisten. Veel bevindingen komen uit door de industrie gesponsord of samenwerkend onderzoek met de ontwikkelaar van tirzepatide.

Voor laboratoriumonderzoekers positioneren deze gepubliceerde mechanismen tirzepatide als een waardevolle toolverbinding voor het onderzoeken van duale incretinesignalering, biased agonisme en weefselspecifieke GIPR-biologie. Verwante catalogusvermeldingen zoals Semaglutide (selectieve GLP-1R) en opkomende drievoudige agonisten zoals retatrutide maken vergelijkende mechanistische studies mogelijk. Toekomstig werk kan receptortransport op de lange termijn, mogelijke heterodimeereffecten en gedetailleerde neuronale mapping in het CZS verder ophelderen.

Bronnen

Alle informatie en producten die worden besproken, zijn uitsluitend bedoeld voor laboratorium- en onderzoeksgebruik. Niet voor menselijk of diergeneeskundig gebruik. Niet bedoeld om een ziekte te diagnosticeren, te behandelen, te genezen of te voorkomen.

• Galindo RJ et al. Insights into the Mechanism of Action of Tirzepatide: A Narrative Review. Diabetes Ther. 2026;17(1):19-40. doi:10.1007/s13300-025-01804-w. PMID: 41196501. (Review die mechanismen in meerdere organen synthetiseert.)
• Willard FS et al. Tirzepatide is an imbalanced and biased dual GIP and GLP-1 receptor agonist. JCI Insight. 2020;5(19):e140532. doi:10.1172/jci.insight.140532. (Fundamentele in-vitrofarmacologie.)
• Zhao F et al. Structural insights into multiplexed pharmacological actions of tirzepatide and peptide 20 at the GIP, GLP-1 or glucagon receptors. Nat Commun. 2022;13(1):1057. doi:10.1038/s41467-022-28683-0. PMCID: PMC8881610. (Cryo-EM-structuren.)
• Sun B et al. Structural determinants of dual incretin receptor agonism by tirzepatide. PNAS. 2022;119(13):e2116506119. doi:10.1073/pnas.2116506119. PMCID: PMC9060465. (Cryo-EM en moleculaire dynamica.)
• El K et al. The incretin co-agonist tirzepatide requires GIPR for hormone secretion from human islets. Nat Metab. 2023;5(6):945-954. doi:10.1038/s42255-023-00811-0. (Gegevens over secretie in humane eilandjes.)
• Regmi A et al. Tirzepatide modulates the regulation of adipocyte nutrient metabolism through long-acting activation of the GIP receptor. Cell Metab. 2024;36(7):1534-1549.e7. doi:10.1016/j.cmet.2024.05.010. (GIPR-mechanismen specifiek voor adipocyten.)
• Aanvullende ondersteunende preklinische rapporten over cAMP-PGC-1α-UCP1-bruining (Eur J Pharmacol 2026) en geïntegreerde reviews tot 2026.

Alle materialen zijn uitsluitend voor laboratoriumonderzoek.

Alle informatie en producten die worden besproken, zijn uitsluitend bedoeld voor laboratorium- en onderzoeksgebruik. Niet voor menselijk of diergeneeskundig gebruik. Niet bedoeld om een ziekte te diagnosticeren, te behandelen, te genezen of te voorkomen.