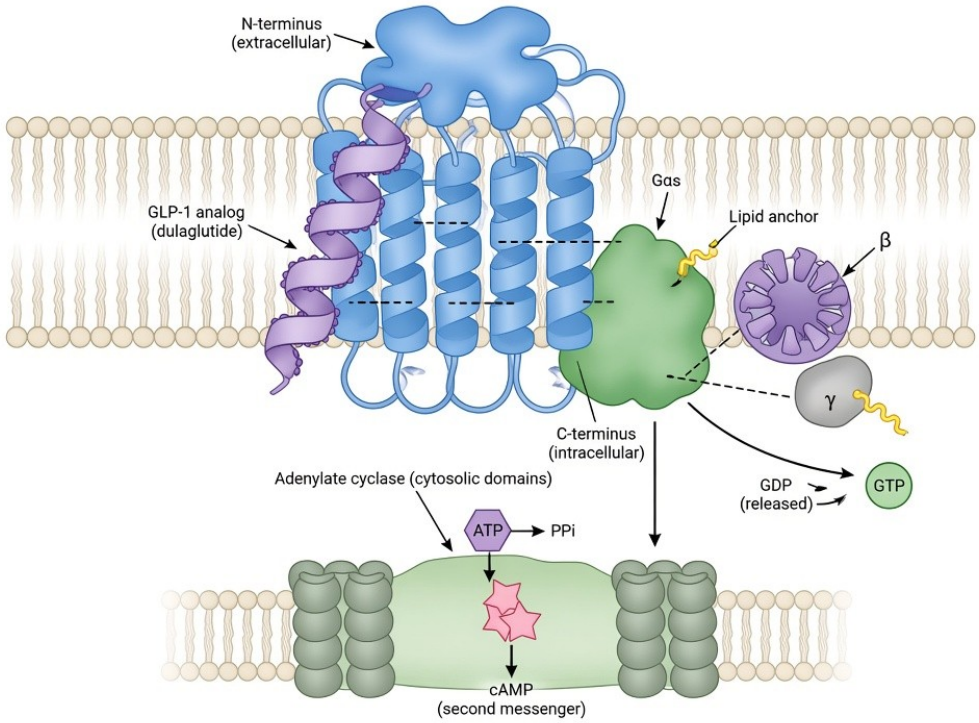
Opublikowane mechanizmy opisane dla dulaglutydu

14 listopada 2026

Opublikowane badania in vitro, przedkliniczne badania na zwierzętach oraz badania fizjologiczne charakteryzują dulaglutyd jako długo działające białko fuzyjne z fragmentem Fc, będące agonistą receptora GLP-1, które aktywuje sprzężone z Gs p



Tożsamość chemiczna i kontekst katalogowy

Dulaglutide jest dostarczany wyłącznie do badań laboratoryjnych. Jest homodimerycznym białkiem fuzyjnym składającym się z dwóch identycznych łańcuchów, z których każdy zawiera zmodyfikowaną sekwencję analogu GLP-1(7–37) (w przybliżeniu w 90% homologiczną wobec natywnego ludzkiego GLP-1(7–37), z podstawieniem alaniny glicyną w pozycji 8 w celu nadania oporności na dipeptydylopeptydazę-4 oraz z dodatkowymi podstawieniami zmniejszającymi immunogenność), kowalencyjnie połączoną za pośrednictwem elastycznego łącznika peptydowego z powtórzeń Gly-Ser ze zmodyfikowanym fragmentem Fc ludzkiej IgG4. Ta duża architektura cząsteczkowa (~60 kDa) zmniejsza klirens nerkowy i umożliwia przedłużoną ekspozycję ogólnoustrojową w porównaniu z natywnym GLP-1. Relacjonowanie ustaleń z opublikowanych badań fizjologicznych lub badań klinicznych u ludzi nie stanowi wskazówki do stosowania materiału badawczego w jakimkolwiek żywym układzie.

Cząsteczka jest zaprojektowana tak, aby wiązać receptor glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1R), receptor sprzężony z białkiem G klasy B (GPCR), i działa jako pełny agonista w testach aktywacji receptora. !Schemat architektury molekularnej dulaglutydu Schematyczne przedstawienie dulaglutydu jako homodimeru fuzyjnego z fragmentem Fc.

Wszelkie omawiane informacje i produkty są przeznaczone wyłącznie do użytku laboratoryjnego i badawczego. Nie do stosowania u ludzi ani do użytku weterynaryjnego. Nie są przeznaczone do diagnozowania, leczenia, wyleczenia ani zapobiegania jakiejkolwiek chorobie.

Farmakologia receptora i aktywacja strukturalna

Fragment analogu GLP-1 dulaglutydu wiąże domenę zewnątrzkomórkową (ECD) GLP-1R z wysokim powinowactwem, podczas gdy jego region N-końcowy oddziałuje z domeną transbłonową (TMD), stabilizując aktywną konformację receptora. Struktury krio-EM GLP-1R z pokrewnymi agonistami peptydowymi pokazują, że wiązanie agonisty indukuje ruch na zewnątrz helisy transbłonowej 6 (TM6), otwierając powierzchnię wewnątrzkomórkową dla sprzężenia z białkiem Gs. Fuzja z Fc nie uczestniczy bezpośrednio w wiązaniu receptora, lecz przyczynia się do właściwości farmakokinetycznych, które w modelach laboratoryjnych sprzyjają przedłużonej stymulacji receptora.

Badania aktywacji receptora in vitro z użyciem rekombinowanych linii komórkowych eksprymujących GLP-1R wykazują, że dulaglutyd wywołuje pełną aktywność agonistyczną w zakresie akumulacji cAMP, z siłą działania w niskim zakresie pikomolowym, porównywalną z natywnym GLP-1 w wielu testach. Duży rozmiar białka fuzyjnego może wpływać na dynamikę transportu receptora w porównaniu z mniejszymi agonistami peptydowymi, takimi jak semaglutyd lub liraglutyd, potencjalnie sprzyjając przedłużonej sygnalizacji powierzchniowej lub endosomalnej w niektórych kontekstach komórkowych. Modyfikacje strukturalne w części GLP-1 zachowują kluczowe reszty wymagane do oddziaływania z ECD o wysokim powinowactwie, jednocześnie eliminując miejsce cięcia przez DPP-4. !Schemat wiązania GLP-1R i inicjacji Gs-cAMP Farmakologia receptora i początkowe zdarzenia sygnalizacyjne.

Główne wewnątrzkomórkowe kaskady sygnalizacyjne

Po aktywacji GLP-1R przez dulaglutyd receptor sprzęga się ze stymulującym białkiem G Gs, aktywując cyklazę adenylanową i podnosząc wewnątrzkomórkowy cykliczny AMP (cAMP). Ten wtórny przekaźnik aktywuje dwa główne ramiona efektorowe: kinazę białkową A (PKA) oraz białko wymiany bezpośrednio aktywowane przez cAMP 2 (Epac2). PKA fosforyluje cele poniżej, w tym CREB, kanały wapniowe zależne od napięcia i kanały potasowe, podczas gdy Epac2 aktywuje małą GTPazę Rap1, promując przygotowanie ziarnistości insuliny i ich rekrutację do błony plazmatycznej.

Dodatkowe szlaki opisywane w modelach przedklinicznych obejmują aktywację kinazy białkowej aktywowanej przez AMP (AMPK), SIRT1, PI3K/Akt/mTOR oraz PPARα w sposób zależny od tkanki. Te efektory łączą wzrost cAMP z poprawą funkcji mitochondriów, zmniejszeniem stresu oksydacyjnego i modulacją metabolizmu lipidów. W niektórych typach komórek sygnalizacja cAMP/PKA hamuje NF-κB i aktywność inflammasomu NLRP3, przyczyniając się do działań przeciwzapalnych. W odróżnieniu od niektórych nowszych agonistów stronniczych dulaglutyd jest na ogół charakteryzowany jako zrównoważony pełny agonista sygnalizacji Gs-cAMP, z profilami internalizacji receptora podobnymi do natywnego GLP-1. !Schemat wewnątrzkomórkowych kaskad sygnalizacyjnych Główne szlaki zależne od cAMP oraz szlaki dodatkowe.

Mechanizmy tkankowo swoiste w modelach laboratoryjnych

W modelach komórek beta trzustki dulaglutyd nasila wydzielanie insuliny stymulowane glukozą w sposób zależny od glukozy, wzmacniając zarówno pierwszą, jak i drugą fazę uwalniania insuliny. Nasilają zamknięcie kanałów potasowych wrażliwych na ATP, zwiększa wewnątrzkomórkowy wapń poprzez kanały zależne od napięcia oraz uwalnianie wapnia

Wszelkie omawiane informacje i produkty są przeznaczone wyłącznie do użytku laboratoryjnego i badawczego. Nie do stosowania u ludzi ani do użytku weterynaryjnego. Nie są przeznaczone do diagnozowania, leczenia, wyleczenia ani zapobiegania jakiejkolwiek chorobie.

indukowane wapniem i ułatwia egzocytozę ziarnistości za pośrednictwem Epac2/Rap1. Badania wysp ex vivo oraz modele gryzoni z cukrzycą wykazują zachowanie ekspresji genów komórek beta (w tym PDX1 i insuliny) oraz oporność na stres retikulum endoplazmatycznego i stres oksydacyjny. Badania długotrwałej ekspozycji u myszy db/db wykazały, że ekspresja GLP-1R była utrzymana, a nawet zwiększona, a nie obniżona; efekt ten przypisywano poprawie środowiska glikemicznego, a nie bezpośredniej desensytyzacji receptora.

W komórkach alfa dulaglutyd hamuje wydzielanie glukagonu przy podwyższonym stężeniu glukozy poprzez mechanizmy parakrynne i bezpośrednie. W modelach tkanki przewodu pokarmowego aktywacja GLP-1R na neuronach jelitowych i aferentnych włóknach nerwu błędnego spowalnia opróżnianie żołądka. W ośrodkowym układzie nerwowym aktywacja neuronów eksprymujących GLP-1R w jądrze łukowatym, jądrze przykomorowym, polu najdalszym i jądrze pasma samotnego moduluje obwody apetytu, chociaż duży rozmiar cząsteczkowy fuzji z Fc może ograniczać penetrację w porównaniu z mniejszymi analogami, takimi jak Semaglutide lub Liraglutide.

Linie komórek wątrobowych (np. HepG2) oraz modele otyłych gryzoni wykazują zwiększenie ekspresji FAM3A, prowadzące do aktywacji SIRT1–AMPK–PPARα, która nasila utlenianie kwasów tłuszczowych (za pośrednictwem ATGL, HSL), jednocześnie hamując lipogenezę de novo (poprzez zmniejszoną ekspresję SREBP-1c, ACC, FAS). Niektóre badania z karmieniem parami wskazują na częściowy, niezależny od masy ciała wkład w zmniejszenie stabilności kropel lipidowych w wątrobie (obniżenie PLIN1/2) i zapalenia (przesunięcie od makrofagów typu M1 do typu M2). W modelach serca i mięśni szkieletowych aktywacja AMPKα2 zachowuje bioenergetykę mitochondrialną, zmniejsza rozszczepienie zależne od Drp1 i osłabia sygnalizację zapalną poprzez szlaki OPA1–TLR9 oraz cAMP–PKA–NF-κB. !Zintegrowane tkankowo swoiste szlaki metaboliczne Mechanizmy tkankowo swoiste i zintegrowane mechanizmy metaboliczne.

Zintegrowane szlaki metaboliczne i przeciwzapalne

Przedkliniczna integracja tych mechanizmów pokazuje, że dulaglutyd koordynuje odpowiedzi wielonarządowe, które poprawiają elastyczność metaboliczną. W wątrobie zmniejszone ektopowe gromadzenie lipidów, nasilone β-utlenianie i obniżony stres oksydacyjny zbiegają się z poprawą wrażliwości na insulinę. W tkance tłuszczowej efekty pośrednie poprzez zmniejszoną lipolizę i zapalenie wspierają ogólnoustrojową homeostazę lipidów. Doniesienia dotyczące tkanki sercowo-naczyniowej podkreślają zależną od AMPK ochronę mitochondriów i zmniejszone remodelowanie. We wszystkich modelach hamowanie inflammasomu NLRP3 i NF-κB za pośrednictwem cAMP/PKA zmniejsza cytokiny prozapalne (IL-1β, IL-6, TNF-α) w tkankach mózgu, wątroby, mięśni i nerek.

Dodatkowe doniesienia łączą dulaglutyd ze zwiększeniem ekspresji Nrf2/GPX4, które łagodzi ferroptozę w modelach nerkowych, oraz z modulacją PI3K/Akt/mTOR, która reguluje autofagię i apoptozę w układach neuronalnych i komórkach beta. Te zintegrowane efekty obserwuje się w modelach otyłości indukowanej dietą, cukrzycy genetycznej i starzejących się gryzoni. Chociaż głównym szlakiem jest GLP-1R–Gs–cAMP, wtórna aktywacja AMPK, SIRT1 i PPARα wydaje się wzmacniać korzyści mitochondrialne i dotyczące gospodarki lipidowej. Porównanie z podwójnymi agonistami, takimi jak Tirzepatide, lub potrójnymi agonistami, takimi jak Retatrutide, podkreśla, że efekty dulaglutydu wynikają wyłącznie z zaangażowania GLP-1R, bez istotnej aktywności wobec GIPR lub GCGR.

Wszelkie omawiane informacje i produkty są przeznaczone wyłącznie do użytku laboratoryjnego i badawczego. Nie do stosowania u ludzi ani do użytku weterynaryjnego. Nie są przeznaczone do diagnozowania, leczenia, wyleczenia ani zapobiegania jakiejkolwiek chorobie.

Kontekst dowodów, powracające ograniczenia i implikacje katalogowe

Opublikowana literatura mechanistyczna dotycząca dulaglutydu składa się przede wszystkim z badań in vitro nad receptorem i liniami komórkowymi, preparatów wysp i tkanek ex vivo oraz przedklinicznych modeli gryzoni chorób metabolicznych. Kluczowe prace podstawowe ustaliły pełny agonizm GLP-1R i aktywność insulinotropową porównywalną z natywnym GLP-1 mimo fuzji z Fc. Późniejsze badania rozszerzyły te obserwacje na wątrobowe szlaki lipidowe, ochronę mitochondriów serca, sygnalizację przeciwatroficzną mięśni oraz ośrodkowe efekty przeciwzapalne. Korzystną spójność mechanistyczną opisano w różnych modelach; jednak niekorzystne lub zerowe ustalenia obejmują ograniczone dowody na unikalną stronniczość sygnalizacji względem mniejszych agonistów GLP-1R oraz pytania dotyczące zakresu penetracji ośrodkowego układu nerwowego ze względu na rozmiar cząsteczki.

Powracające ograniczenia obejmują silne oparcie na układach gryzoni, możliwe różnice gatunkowe w transporcie receptora lub efektorach poniżej oraz trudność oddzielenia bezpośrednich efektów GLP-1R od wtórnych konsekwencji poprawy glikemii lub zmniejszenia zapalenia w modelach przewlekłych. Niewiele badań wykorzystuje ludzkie tkanki pierwotne lub zaawansowane modele pochodzące z ludzkich iPSC w celu pogłębienia mechanistycznego. Brakuje danych strukturalnych swoistych dla kompleksu dulaglutyd–GLP-1R; wnioski wyciąga się ze struktur krio-EM pokrewnych kompleksów peptyd–receptor. Zmienność metodyczna dotycząca tła komórkowego, stężeń glukozy i czasu ekspozycji dodatkowo utrudnia bezpośrednie porównania z Semaglutide, Liraglutide lub nowszymi wieloagonistami.

Dla badaczy laboratoryjnych dulaglutyd służy jako wartościowy związek narzędziowy do badania przedłużonej sygnalizacji GLP-1R, farmakokinetyki fuzji z Fc oraz integracji metabolicznej poniżej. Jego dobrze scharakteryzowana farmakologia cAMP oraz udokumentowane efekty na kaskady AMPK i przeciwzapalne stanowią punkt odniesienia do badania agonizmu stronniczego, transportu receptora i sygnalizacji selektywnej tkankowo. Dalsze prace mechanistyczne w układach istotnych dla człowieka pozwolą dokładniej wyjaśnić względny udział szlaków kanonicznych wobec szlaków dodatkowych.

Źródła

• 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 z rekordu czasopisma.
• 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

Wszelkie omawiane informacje i produkty są przeznaczone wyłącznie do użytku laboratoryjnego i badawczego. Nie do stosowania u ludzi ani do użytku weterynaryjnego. Nie są przeznaczone do diagnozowania, leczenia, wyleczenia ani zapobiegania jakiejkolwiek chorobie.

Investig* (2018). PMID: 29525225.
• Wiele przeglądów dotyczących sygnalizacji GLP-1R i aktywacji GPCR klasy B (indeksowane w Europe PMC i PubMed, 2019–2025).

Wszystkie materiały są przeznaczone wyłącznie do badań laboratoryjnych i nie są lekami.

Wszystkie omówione informacje i produkty są przeznaczone wyłącznie do użytku laboratoryjnego i badawczego. Nie do stosowania u ludzi ani zwierząt. Nie służą do diagnozowania, leczenia, uzdrawiania ani zapobiegania jakiejkolwiek chorobie.

Wszelkie omawiane informacje i produkty są przeznaczone wyłącznie do użytku laboratoryjnego i badawczego. Nie do stosowania u ludzi ani do użytku weterynaryjnego. Nie są przeznaczone do diagnozowania, leczenia, wyleczenia ani zapobiegania jakiejkolwiek chorobie.