Semaglutyd: tożsamość chemiczna i opublikowane testy

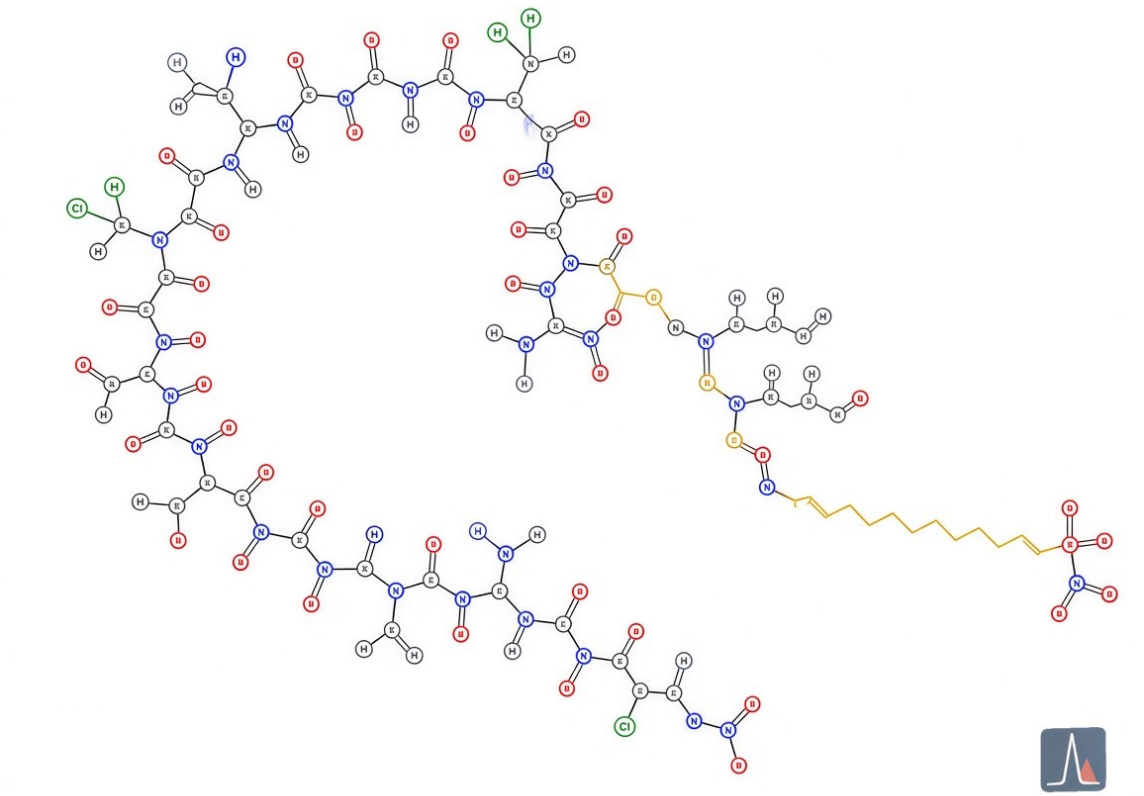
26 listopada 2026

Semaglutyd ($C_{187}H_{291}N_{45}O_{59}$, średnia MW 4113,58 Da) to lipopeptydowy analog ludzkiego GLP-1(7–37) złożony z 31 aminokwasów, z podstawieniem Aib[8], podstawieniem Arg[34] oraz acylacją Lys[26] kwasem dikarboksylowym C18 przez łącznik γGlu-2×AEEA. T

Tożsamość chemiczna i kontekst katalogowy

Semaglutyd ($C_{187}H_{291}N_{45}O_{59}$, średnia masa cząsteczkowa 4113,58 Da, masa monoizotopowa □ 4111,12 Da, CAS 910463-68-2) jest syntetycznym, acylowanym analogiem peptydowym ludzkiego GLP-1(7–37), złożonym z 31 aminokwasów, dostarczanym wyłącznie do badań laboratoryjnych. Materiały na tej stronie są przeznaczone wyłącznie do badań laboratoryjnych i nie są lekami. Przedstawianie danych z opublikowanych badań na ludziach lub badań przedklinicznych nie stanowi wskazówki do stosowania materiału badawczego w jakikolwiek określony sposób ani nie oznacza bezpieczeństwa lub skuteczności w jakimkolwiek zastosowaniu terapeutycznym.

Semaglutyd opracowano w drodze optymalizacji zależności struktura–aktywność, aby uzyskać oporność na DPP-4, wysokie odwracalne wiązanie z albuminą i wydłużoną farmakokinetykę przy zachowaniu silnego agonizmu receptora GLP-1 (GLP-1R). Dołącza do innych analogów inkretynowych w katalogu, takich jak liraglutyd, tirzepatyd, retatrutyd, kagrilintyd, mazdutyd, surwodutyd i dulaglutyd.



Struktura cząsteczkowa semaglutydu. Łańcuch boczny kwasu dikarboksylowego C18 przyłączony przy Lys26 przez

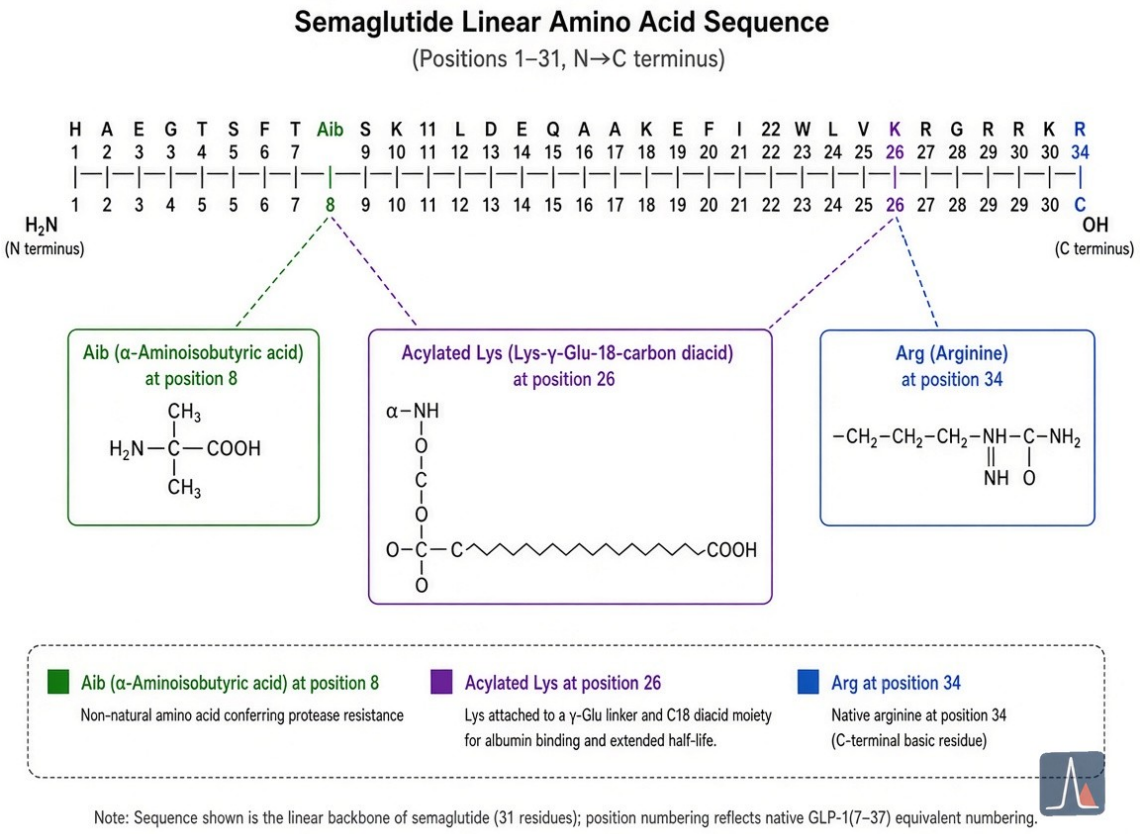
Wszelkie omawiane informacje i produkty są przeznaczone wyłącznie do użytku laboratoryjnego i badawczego. Nie do stosowania u ludzi ani do użytku weterynaryjnego. Nie są przeznaczone do diagnozowania, leczenia, wyleczenia ani zapobiegania jakiejkolwiek chorobie.

γGlu-2×AEEA pokazano szczegółowo.

Sekwencja pierwszorzędowa i modyfikacje strukturalne

Sekwencja pierwszorzędowa semaglutydu opiera się na ludzkim 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. Kluczowe modyfikacje to (1) zastąpienie Ala^{8} kwasem 2-aminoizomasłowym (Aib^{8}), co sterycznie utrudnia cięcie przez DPP-4 przy wiązaniu His^{7}-Aib^{8}; (2) podstawienie Lys^{34} przez Arg^{34} w celu wyeliminowania drugiego potencjalnego miejsca acylacji i zapewnienia jednorodnej koniugacji przy Lys^{26}; oraz (3) Nε-acylacja Lys^{26} kwasem oktadekanodiowym (kwas dikarboksylowy C18) przyłączonym przez resztę kwasu γ-glutaminowego i dwie jednostki kwasu 8-amino-3,6-dioksaoktanowego (AEEA lub OEG). C-koniec stanowi wolny kwas karboksylowy.

Zmiany te zwiększają powinowactwo do albuminy względem liraglutydu przy zachowaniu subnanomolarnej potencji wobec GLP-1R. Hydrofilowy łącznik zmniejsza nieswoiste oddziaływania i poprawia rozpuszczalność w porównaniu z prostszymi lipidacjami. Cząsteczkę zwykle dostarcza się jako liofilizowaną sól octanową lub TFA do laboratoryjnych badań rekonstytucji.



Sekwencja pierwszorzędowa i miejsca modyfikacji semaglutydu.

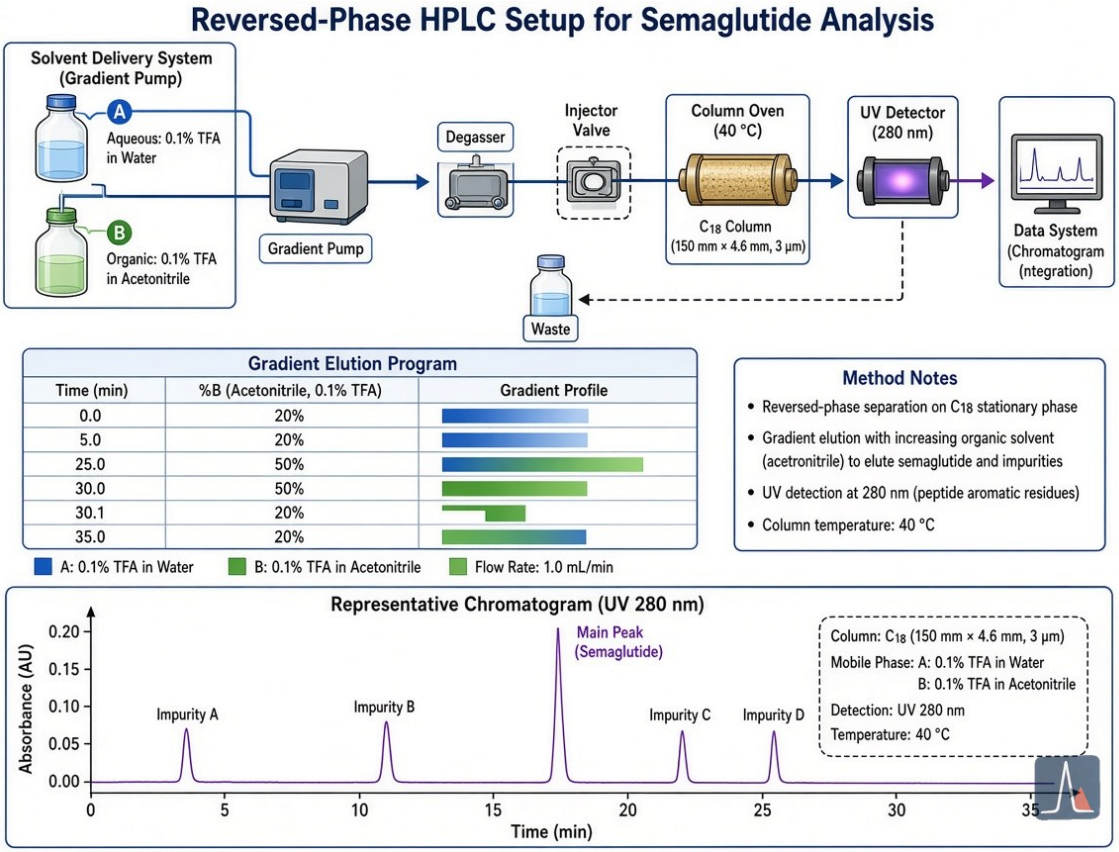
Testy chromatograficzne czystości, zanieczyszczeń i stabilności

Wysokosprawna chromatografia cieczowa w odwróconym układzie faz (RP-HPLC lub UPLC) na kolumnach C18 lub kolumnach swoistych dla peptydów (np. AdvanceBio Peptide, Aeris Peptide

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.

XB-C18), z gradientami acetonitrylu zawierającymi TFA, kwas mrówkowy lub mrówczan amonu, stanowi podstawę oceny czystości i stabilności. Detekcję prowadzi się zwykle przy 214 nm lub 280 nm. Metody wskazują stabilność pod kątem deamidacji, utleniania, skracania łańcucha, agregacji i substancji pokrewnych. Typowy materiał o czystości badawczej wykazuje czystość 98–99,5%według normalizacji pól powierzchni.

Metody zoptymalizowano dla preparatów łączonych z kagrilintydem oraz do rozdzielania blisko spokrewnionych zanieczyszczeń. Ortogonalna chromatografia oddziaływań hydrofilowych (HILIC) lub podejścia 2D-LC dotyczą gatunków koelujących. Wpływ pH, temperatury i buforu na agregację oraz tworzenie fibryli badano metodą HPLC w połączeniu z fluorescencją tioflawiny T lub SAXS. Warunki o niskim pH mogą sprzyjać tworzeniu fibryli o strukturze β-kartki, natomiast bufory od obojętnych do zasadowych sprzyjają stanom micelarnym lub oligomerycznym.



Reprezentatywna metoda RP-HPLC do profilowania czystości i zanieczyszczeń semaglutydu.

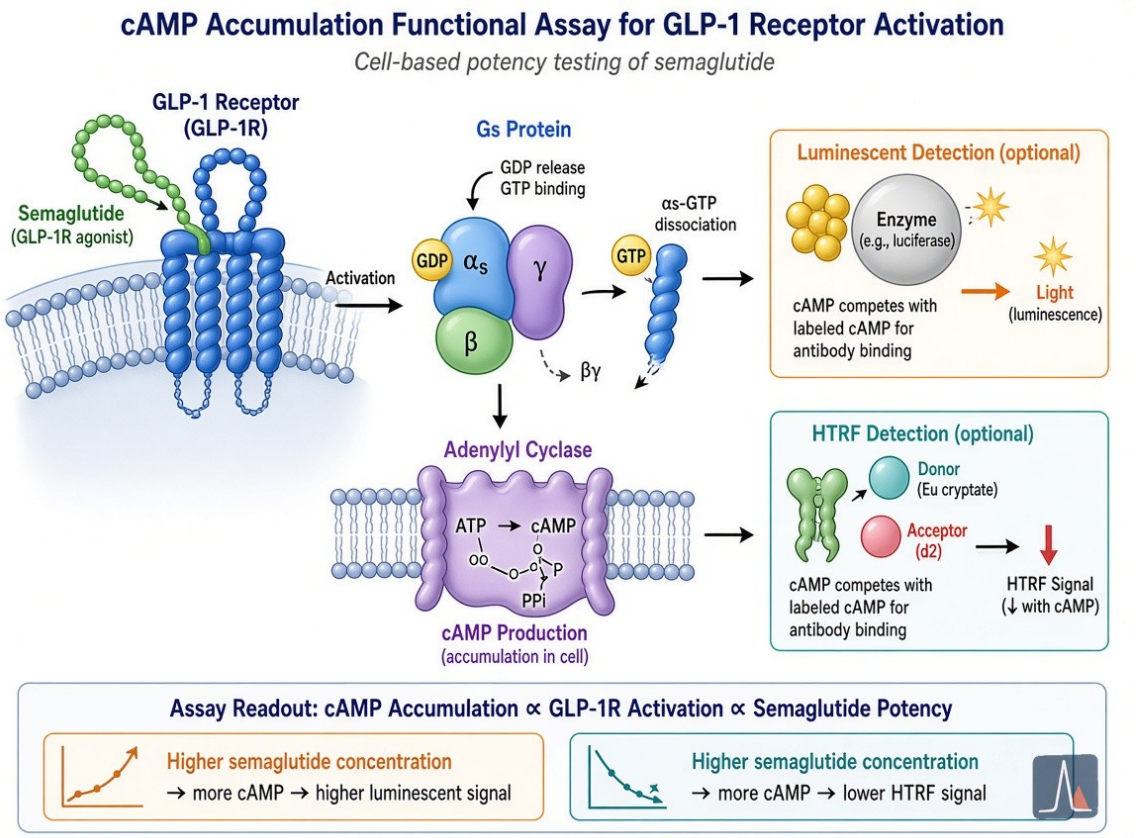
Testy spektrometrii mas, mapowanie peptydów i profilowanie zanieczyszczeń

Potwierdzenie masy cząsteczki nienaruszonej metodą LC-MS lub LC-HRMS rutynowo wykrywa oczekiwane jony wielokrotnie naładowane: $[M+3H]^{3+}$ m/z 1372, $[M+4H]^{4+}$ m/z 1029, $[M+5H]^{5+}$ m/z 823. Przyrządy wysokiej rozdzielczości Orbitrap lub Q-TOF potwierdzają masę monoizotopową w zakresie kilku ppm. Mapowanie peptydów po trawieniu enzymatycznym (Glu-C, trypsyna, chymotrypsyna), a następnie LC-MS/MS (HCD lub EThcD), weryfikuje sekwencję, miejsce acylacji oraz brak delecji lub insercji.

Profilowanie zanieczyszczeń koncentruje się na izomerach D-aminokwasów (np. D-His[1], D-Ser[8],

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.

D-Asp[9]), produktach utleniania (Met, Trp, Tyr), deamidacji (Gln, Asn) oraz gatunkach związanych z mostkami disiarczkowymi lub dimerach. Metodę łączącą rozdział RP-UPLC, zbieranie poza linią, hydrolizę kwasową w warunkach minimalizujących racemizację, derywatyzację chiralną i tandemową spektrometrię mas zastosowano do charakterystyki zanieczyszczeń izomerami D na niskim poziomie (0,1%). Metody bioanalityczne LC-MS/MS dla osocza lub matryc buforowych osiągają wartości LLOQ 0,2–5 ng/ml przy wytrącaniu białek, SPE lub wzbogacaniu immunoafinowym ze wzorcami wewnętrznymi znakowanymi stabilnymi izotopami.

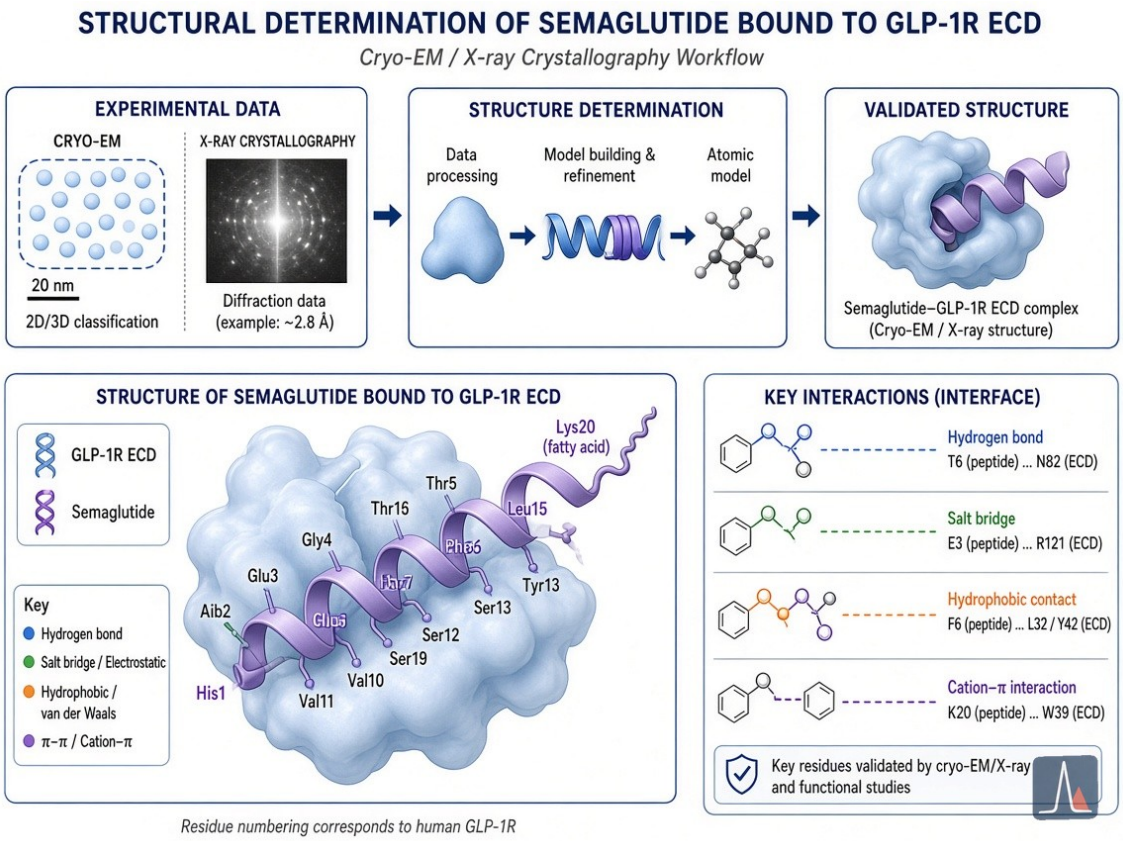


Zasada komórkowego testu biologicznego akumulacji cAMP dla agonizmu GLP-1R.

Charakterystyka biofizyczna i spektroskopowa

Struktury kriomikroskopii elektronowej kompleksów GLP-1R–Gs związanych z semaglutydem oraz struktury krystaliczne domeny zewnątrzkomórkowej (PDB 4ZGM) wyjaśniły pozycję wiązania i kluczowe kontakty z receptorem. Rozpraszanie promieniowania rentgenowskiego pod małymi kątami (SAXS), fluorescencja ThT i krio-TEM wykazują samoorganizację zależną od pH: skręcone fibryle bogate w β-kartkę przy niskim pH (2,4)wobec miceli lub oligomerów przy pH obojętnym. Symulacje dynamiki molekularnej wspierają antyrównoległy układ nici β, w którym lipidowana lizyna tworzy hydrofobowy rdzeń. Dichroizm kołowy i NMR stosowano do oceny struktury drugorzędowej i stabilności konformacyjnej w różnych buforach.

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.



Charakterystyka strukturalna oddziaływania semaglutyd–GLP-1R.

Funkcjonalne testy biologiczne aktywacji receptora i potencji

Wiązanie z receptorem in vitro (konkurencja z ^{125}I-GLP-1 lub kinetyczny SPR) daje wartości powinowactwa do GLP-1R około 0,38–1,7 nM w zależności od formatu testu i stężenia albuminy. Testy akumulacji cAMP w komórkach CHO-hGLP-1R, HEK293-SNAP-GLP-1R lub RIN-m5F (HTRF, DiscoverX, reporter lucyferazowy) konsekwentnie wykazują silny agonizm (EC_{50} zwykle 0,01–0,1 nM w buforze o niskiej zawartości albuminy; przesunięcie w prawo w obecności HSA z powodu wiązania).

Badania obciążenia sygnałowego porównują wytwarzanie cAMP z rekrutacją β-arestyny i internalizacją receptora; semaglutyd zachowuje się w dużej mierze jako agonista zrównoważony, chociaż niektóre analogi kolejnej generacji wykazują większe obciążenie w kierunku cAMP. Odczyty funkcjonalne w dalszej części szlaku obejmują wydzielanie insuliny stymulowane glukozą w modelach INS-1 lub pierwotnych wysp. Testy często kwalifikuje się względem wzorców odniesienia (np. Ozempic). Przedkliniczne dane PK u świni miniaturowej (t½ w osoczu 46h i.v., MRT 63,6 h s.c.) wspierały uzasadnienie dawkowania raz w tygodniu, lecz wykraczają poza zakres czystej charakterystyki in vitro.

Kontekst dowodów, powtarzające się ograniczenia i implikacje katalogowe

Opublikowana literatura dostarcza solidnych metod analitycznych (RP-HPLC, LC-HRMS, mapowanie peptydów) i testów funkcjonalnych (wiązanie, cAMP), które potwierdzają tożsamość,

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.

czystość i agonizm GLP-1R semaglutydu o czystości badawczej. Podstawowe źródła, takie jak praca odkrywcza z 2015 r. oraz późniejsze walidacje metod analitycznych, dostarczają przejrzystych, odtwarzalnych protokołów odpowiednich do kwalifikacji laboratoryjnej.

Powtarzające się ograniczenia obejmują silną zależność od rekombinowanych linii komórkowych, które mogą nie odzwierciedlać natywnej gęstości receptora, heterodimeryzacji ani obciążenia swoistego dla tkanki; zmienne efekty matrycy i nieswoiste wiązanie w bioanalitycznych metodach LC-MS; oraz fakt, że większość danych funkcjonalnych uzyskano z materiału o jakości farmaceutycznej, a nie z partii badawczych. Zachowanie agregacyjne jest silnie zależne od warunków i wymaga starannego doboru buforu dla odtwarzalnych doświadczeń laboratoryjnych. Wyniki zerowe lub niekorzystne (np. obniżona potencja w pożywkach o wysokiej zawartości albuminy, tworzenie fibryli przy kwaśnym pH) są opisywane obok danych korzystnych.

Dla użytkowników katalogu testy te wspierają potwierdzenie tożsamości, ocenę czystości, monitorowanie stabilności po rekonstytucji oraz podstawową charakterystykę farmakologiczną w modelach komórkowych lub biochemicznych. Całość prac musi pozostawać ściśle w granicach badań laboratoryjnych. Przyszłe badania mogą dalej doprecyzować profilowanie zanieczyszczeń, długoterminową stabilność w roztworze oraz obciążenie sygnałowe w bardziej złożonych układach kokultur lub organoidów.

Źródła

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.

Dodatkowa literatura pierwotna obejmuje prace metodologiczne dotyczące profilowania zanieczyszczeń izomerami D-aminokwasów metodą LC-HRMS (PMID 36462248), zautomatyzowanej bioanalizy osocza LC-MS, metod UPLC dla połączeń semaglutyd–kagrilintyd, badań agregacji SAXS/krio-TEM oraz licznych opisów testów cAMP/wiązania w *Mol Metab*, *Diabetes Obes Metab* i czasopismach analitycznych (2022–2025). Struktury przywołano z PDB 4ZGM i publikacji krio-EM. Wszystkie cytowania pochodzą z recenzowanych czasopism indeksowanych w 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/
• Fibrillar and Micellar Aggregation of Semaglutide and Formation of a Chiral-Imprinted Glass, 2026. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41917693/

Wszystkie omówione informacje i produkty są przeznaczone wyłącznie do użytku

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.

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.