ИНФОРМАЦИОННЫЙ БЮЛЛЕТЕНЬ

GraftBio HemaDuo

DUAL PEPTIDE COMPLEX · B2R + TNF

Молекулярные механизмы и функциональные эффекты

02 Две пептидные оси

03 Сосуды, проницаемость и ткани

04 Архитектура комплекса

05 Функциональная карта

06 Схема «Как это работает»



Продуктовая форма, 50 мл

Расширенный информационный бюллетень

B2R · TNF · Два пептида — две оси — сосудисто-тканевой баланс

01 / МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ

Две пептидные оси сосудисто-тканевого баланса

GraftBio HemaDuo представлен как **композиция из двух самостоятельных пептидных мотивов** — линейного и циклического, соотнесённых с брадикининовым рецептором B2R и цитокиновой осью TNF. Оба мотива находятся в одной дисперсной системе, но сохраняют раздельную молекулярную форму.

Два направления описывают разные уровни регуляции: сосудистую проницаемость с местной микроциркуляцией и воспалительный ответ тканей. Вместе они формируют единый контур сосудисто-тканевой поддержки.

Основные молекулярные направления

1

B2R / BDKRB2: брадикининовая ось

Брадикининовый рецептор 2 типа конститутивно экспрессирован в эндотелии, гладких мышцах и сенсорных окончаниях. Он сопряжён с Gq/11: активация ведёт к работе фосфолипазы Cβ, расщеплению PIP_2 до IP_3 и DAG и росту внутриклеточного Ca^{2+}. Эта цепь определяет тонус сосуда и проницаемость эндотелиального слоя.

API-A · RPPGFSPGFSFR · линейный пептид

2

TNF / TNFR1: цитокиновая ось

TNF-α образует активный гомотример, каждая межсубъединичная граница которого участвует в связывании TNFR1. Активация рецептора рекрутирует TRADD и запускает каскад IKK → NF-κB, повышая экспрессию цитокинов, хемокинов и молекул адгезии ICAM-1 и VCAM-1.

API-B · c(HYWSENLFQPG) · head-to-tail циклический 11-мер

3

Эндотелиальный барьер и проницаемость

Межклеточные контакты эндотелия определяют обмен жидкости между просветом сосуда и тканью. Сбалансированная физиологическая проницаемость обеспечивает нормальный обмен, её повышение связано с накоплением жидкости в периваскулярном пространстве и отёком ткани.

Межклеточные контакты · обмен жидкости · периваскулярное пространство

4

Венозное сплетение и микроциркуляция

Субмукозное сосудистое сплетение формирует депо венозной крови. Состояние этой сети связано с локальным кровотоком, венозным оттоком и наполнением сосудистых структур подслизистого слоя.

Субмукозное сплетение · венозный отток · локальный кровоток

5

Циклизация и устойчивость мотива

Head-to-tail циклизация TNF-мотива замыкает цепь связью Gly11-CO → His1-NH, не оставляя свободных N- и C-концов. Такая топология уменьшает энтропийную цену связывания и защищает мотив от экзопептидаз, сохраняя конформацию рецепторной петли.

Gly11-CO → His1-NH · без свободных концов

02 / СОСУДЫ, ПРОНИЦАЕМОСТЬ И ТКАНИ

Сосудистый и тканевой контуры регуляции

Состояние подслизистой сосудистой сети определяется не только объёмом кровотока, но и проницаемостью эндотелия, активностью иммунных клеток и фоном цитокиновой сигнализации. В схеме HemaDuo эти связи раскрыты через B2R, TNFR1, межклеточные контакты и венозное сплетение.

Контур сосудисто-тканевой поддержки

СОСУДИСТЫЙ КОНТУР

B2R · Gq · PLCβ · IP_3 · Ca^{2+}

Тонус сосудистой стенки

Эндотелиальная проницаемость

Венозное сплетение и микроциркуляция

ТКАНЕВОЙ КОНТУР

TNFR1 · TRADD · IKK · NF-κB

Экспрессия цитокинов

ICAM-1 · VCAM-1 · адгезия

Иммунные клетки и соединительная ткань

Взаимосвязанные тканевые процессы

Сосудистый сигнал

Брадикинин

Калликреин-кининовая система образует брадикинин при повреждении и воспалении ткани. Связывание с B2R усиливает образование оксида азота и простаноидов в эндотелии, расширяет сосуды и повышает проницаемость, а в сенсорных окончаниях снижает порог ноцицепторов.

Барьерная функция

Эндотелий

Межклеточные контакты эндотелиального слоя удерживают жидкость в просвете сосуда. Рост внутриклеточного Ca^{2+} и сократительный ответ эндотелиальных клеток расширяют межклеточные промежутки и смещают баланс в сторону выхода жидкости в ткань.

Воспалительный фон

NF-κB

Транскрипционный фактор NF-κB активируется через TNFR1 и комплекс IKK. Его перемещение в ядро повышает экспрессию провоспалительных цитокинов, хемокинов и молекул адгезии, поддерживая клеточную инфильтрацию и локальный тканевой ответ.

Клеточная среда

Иммунные клетки

Повышенная экспрессия ICAM-1 и VCAM-1 облегчает прикрепление лейкоцитов к эндотелию и их выход в соединительную ткань. Взаимодействие иммунных и сосудистых механизмов определяет выраженность и длительность местного ответа.

03 / АРХИТЕКТУРА КОМПЛЕКСА

Два мотива в одной дисперсии

В рецептурной архитектуре объединены линейный и циклический пептидные мотивы, липидная дисперсная среда и элементы сублингвальной подачи. Каждому мотиву соответствует собственная рецепторная мишень — B2R или TNFR1.

ОДИН ЛИНЕЙНЫЙ ПЕПТИД + ОДИН ЦИКЛИЧЕСКИЙ ПЕПТИД → ДВА ВЗАИМОСВЯЗАННЫХ НАПРАВЛЕНИЯ

Раздельная локализация API в межфазном слое дисперсии

Пептидная часть: последовательности из рецептуры

API-A
B2R / BDKRB2

RPPGFSPGFSFR

Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Gly-Phe-Ser-Phe-Arg · линейная топология, свободные N- и C-концы · брадикининовые сосудистые сигналы и проницаемость

API-B
TNF / TNFR1

c(HYWSENLFQPG)

cyclo[His-Tyr-Trp-Ser-Glu-Asn-Leu-Phe-Gln-Pro-Gly] · head-to-tail: Gly11-CO → His1-NH, без свободных концов · воспроизводит рецепторную петлю WP9 TNFR1 · местный воспалительный ответ

Доставочные и соединительные модули

Липидная дисперсная среда. DHA/EPA формируют межфазный слой наноэмульсии, в котором два API локализованы раздельно; среда защищает мотивы и повышает контакт композиции со слизистой.

Сублингвальная подача. Распыление под язык обеспечивает контакт с подъязычной слизистой, минуя ротовой и желудочно-кишечный протеолиз.

Раздельная молекулярная форма. Одна форма выпуска не означает одну ковалентную молекулу: два API остаются самостоятельными, что сохраняет собственную конформацию каждого фармакофора.

Циклическая топология. Замыкание цепи TNF-мотива фиксирует конформацию рецепторной петли и защищает её от экзопептидаз без дополнительных модификаций.

04 / ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ КАРТА

Два пептида — единая система

Два мотива действуют на разных уровнях и в разном временном масштабе: сосудистый сигнал относится к быстрому контуру регуляции тонуса и проницаемости, цитокиновый — к более медленному тканевому ответу. Такое распределение охватывает оба направления сосудисто-тканевого баланса.

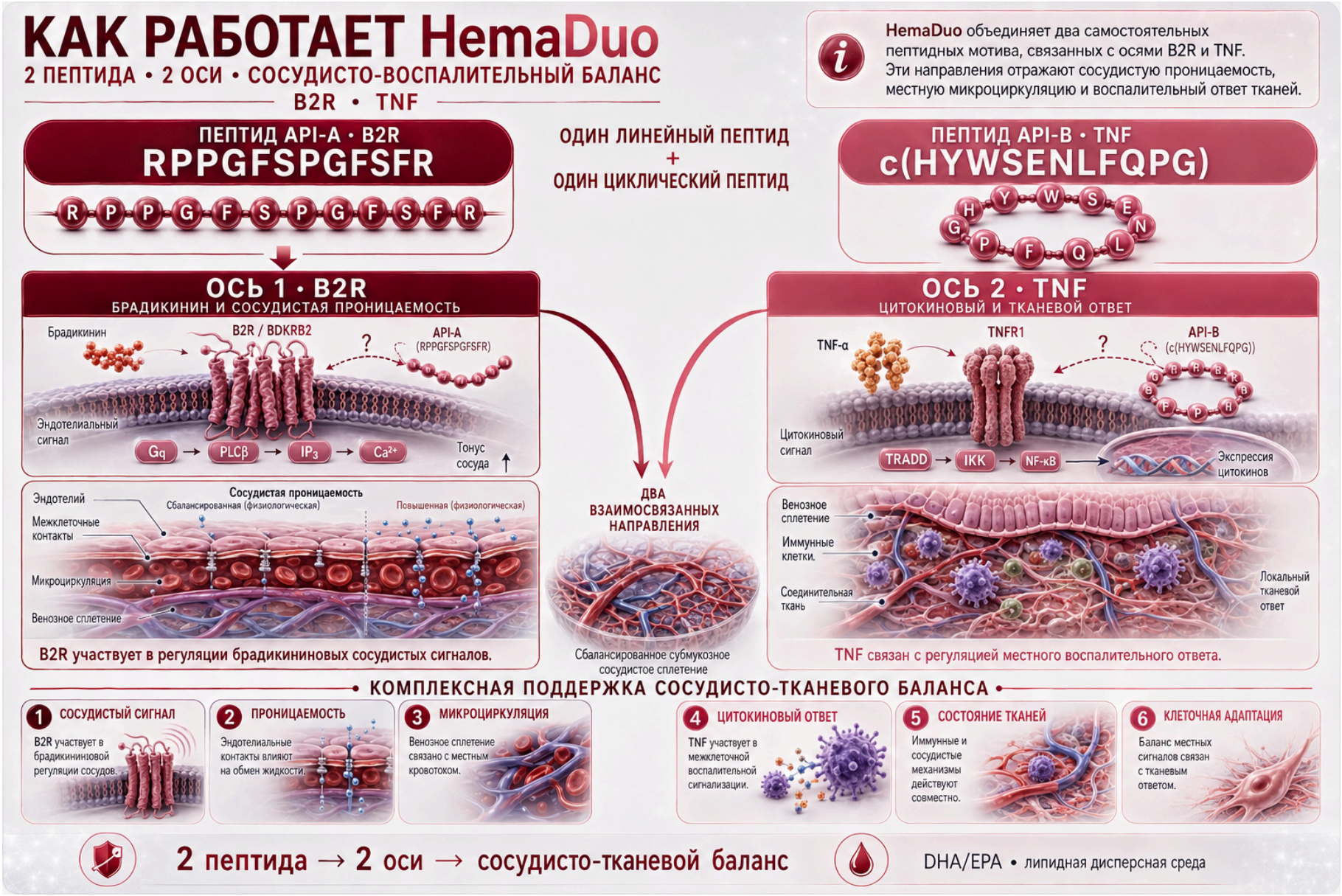
Соответствие модулей и направлений

МОДУЛЬ	МОЛЕКУЛЯРНАЯ МИШЕНЬ	ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ
API-A	**B2R · эндотелий**	Брадикининовые сосудистые сигналы, тонус и проницаемость
API-B	**TNFR1 · иммунные клетки**	Цитокиновая сигнализация и местный воспалительный ответ
Эндотелий	**Межклеточные контакты**	Обмен жидкости между просветом сосуда и тканью
Венозное сплетение	**Субмукозная сеть**	Локальный кровоток, венозный отток и микроциркуляция
DHA/EPA	**Дисперсная среда**	Защита мотивов, межфазная локализация и сублингвальная подача

Комплексная поддержка баланса

1. **Сублингвальная подача.** Липидная дисперсия формирует межфазный слой, удерживает оба мотива и повышает контакт композиции с подъязычной слизистой.
2. **Сосудистый сигнал.** API-A соотнесён с брадикининовой регуляцией сосудов через рецептор B2R и сигнальную ветвь Gq → PLCβ → IP_3 → Ca^{2+}.
3. **Проницаемость.** Состояние межклеточных контактов эндотелия определяет обмен жидкости и наполнение периваскулярного пространства.
4. **Микроциркуляция.** Венозное сплетение подслизистого слоя связано с локальным кровотоком и венозным оттоком.
5. **Цитокиновый ответ.** API-B соотнесён с межклеточной воспалительной сигнализацией через TNFR1 и каскад TRADD → IKK → NF-κB.
6. **Состояние тканей.** Иммунные и сосудистые механизмы действуют совместно, определяя выраженность местного тканевого ответа.
7. **Клеточная адаптация.** Баланс местных сигналов обоих контуров связан с итоговым состоянием сосудистой стенки и окружающей ткани.

05 / СХЕМА «КАК ЭТО РАБОТАЕТ»



B2R · TNF · два пептида — две оси — сосудисто-тканевой баланс · DHA/EPA · липидная дисперсная среда