ИНФОРМАЦИОННЫЙ БЮЛЛЕТЕНЬ

GraftBio
MENO VMS

LCP-NaDES-Tail · NK3R · CGRP · KOR

Молекулярные механизмы и функциональные эффекты

02 Три патогенетических звена

03 KNDy-сеть и терморегуляция

04 Архитектура комплекса

05 Функциональная карта

06 Схема «Как это работает»



Рендер продуктовой концепции, 50 мл

Расширенный информационный бюллетень

NK3R antagonist · CGRP antagonist · KOR agonist · KNDy · Терморегуляция

01 / МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ

Три патогенетических звена вазомоторного ответа

GraftBio MENO VMS представлен как **трёхмодульный пептидный комплекс**, соотнесённый с возбуждающим контуром NKB/NK3R, CGRP-зависимым сосудистым ответом и тормозным KOR-контуром KNDy-сети. Все три конструкции собраны на общей платформе LCP-NaDES-Tail.

Терапевтическая мишень — нейроваскулярная цепь формирования вазомоторного эпизода: центральное звено задаёт запуск теплоотдачи, периферическое определяет кожную вазодилатацию, а тормозная ветвь завершает импульс активности KNDy-нейронов.

Основные молекулярные направления

1

NKB / NK3R: возбуждающее звено

Нейрокинин B и рецептор NK3R образуют возбуждающий контур KNDy-сети и преоптических терморегуляторных центров. Антагонистический модуль занимает рецептор и препятствует активации Gq/11-зависимого каскада, уменьшая передачу сигнала в гипоталамическом звене.

cyclo(Phe-Phe-Leu-Met-Arg-Ala) — PEG

2

CGRP: сосудистая фаза

Кальцитонин-ген-родственный пептид — нейропептидный медиатор кожной вазодилатации. Антагонистический модуль ограничивает рецепторную активацию на сосудистых клетках, снижая cAMP-зависимую релаксацию и периферическую фазу теплоотдачи.

cyclo(Val-Phe-Thr-Ala-Gln-Leu-Gln-His-Ser-Ala-Gly) — PEG

3

KOR: тормозной контур

κ-опиоидный рецептор сопряжён с Gi/o-белками; через него динорфин завершает импульс активности KNDy-нейронов. Агонистический модуль уменьшает образование cAMP, активирует калиевую проводимость и ограничивает кальциевый вход, усиливая тормозную ветвь сети.

cyclo(Tyr-DPro-Phe-Phe-Leu) — PEG-R9-PtdSer

4

KNDy-нейроны: узел регуляции

Нейроны, совместно экспрессирующие kisspeptin, neurokinin B и dynorphin, формируют ключевое звено терморегуляции. При изменении эстрогенного сигнала их активность перестраивается: усиленный NKB/NK3R-сигнал сужает диапазон терморегуляторной стабильности.

Kisspeptin · Neurokinin B · Dynorphin

5

Циклизация и доставка

Циклизация повышает конформационную жёсткость эпитопов и защищает их концы от экзопептидаз. PEG-спейсеры отделяют рецептор-связывающие участки от липидного основания, а хвост R9-PtdSer усиливает мембранный контакт KOR-модуля.

Циклические эпитопы · PEG-спейсеры · R9-PtdSer

02 / KNDy-СЕТЬ И ТЕРМОРЕГУЛЯЦИЯ

Нейроваскулярная цепь вазомоторного эпизода

Формирование вазомоторного эпизода определяется не одним механизмом, а последовательностью: изменение активности гипоталамических KNDy-нейронов, сужение диапазона терморегуляторной стабильности, запуск теплоотдачи и периферическая вазодилатация. В схеме MENO VMS эти связи раскрыты через NK3R, CGRP и KOR.

Контур вазомоторного ответа

ВОЗБУЖДАЮЩИЙ КОНТУР

NKB · NK3R · Gq/11
Синхронная активность KNDy
Преоптические центры
Запуск теплоотдачи

ТОРМОЗНОЙ И СОСУДИСТЫЙ КОНТУР

Dynorphin · KOR · Gi/o
Калиевая проводимость · Ca^{2+}
CGRP · cAMP · вазодилатация
Кожный кровоток

Взаимосвязанные физиологические процессы

Центральный узел
KNDy-сеть

Нейроны, совместно экспрессирующие kisspeptin, neurokinin B и dynorphin, объединяют возбуждающую и тормозную ветви в одном узле. Их синхронная активность задаёт импульсный характер сигнала, передаваемого в преоптические терморегуляторные центры.

Терморегуляция
Преоптика

Преоптическая область гипоталамуса сопоставляет текущую температуру тела с диапазоном стабильности. Сужение этого диапазона означает, что меньшее отклонение запускает полноценную реакцию теплоотдачи — потоотделение и расширение кожных сосудов.

Сосудистая фаза
Кожный кровоток

CGRP высвобождается из периваскулярных нервных окончаний и через рецепторный комплекс повышает уровень cAMP в гладкомышечных клетках сосудов. Это расширяет кожные сосуды и формирует периферическую фазу теплоотдачи.

Тормозная ветвь
Динорфин

Динорфин действует на κ-опиоидный рецептор как естественный ограничитель импульса KNDy-нейронов. Гиперполяризация мембраны и снижение пресинаптического Ca^{2+} уменьшают высвобождение возбуждающих нейропептидов в сети.

03 / АРХИТЕКТУРА КОМПЛЕКСА

Циклические эпитопы и липидная платформа

В рецептурной архитектуре объединены три циклических пептидных эпитопа, липидно-пептидное основание, PEG-спейсеры и асимметричный терминальный хвост. Каждому модулю соответствует собственная рецепторная мишень — NK3R, рецепторный комплекс CGRP или KOR.

DHA/EPA — GSGK — [NK3R antagonist — PEG]
— [CGRP antagonist — PEG] — [KOR agonist — PEG — R9 — PtdSer]

Параллельная трёхмодульная схема

Пептидная часть: последовательности из рецептуры

Антагонист NK3R
Мишень: NKB / NK3R

cyclo(Phe-Phe-Leu-Met-Arg-Ala)

Хвост / связка: PEG · блокада возбуждающего сигнала нейрокинина B

Антагонист CGRP
Мишень: CGRP-рецепторный комплекс

cyclo(Val-Phe-Thr-Ala-Gln-Leu-Gln-His-Ser-Ala-Gly)

Хвост / связка: PEG · снижение CGRP-опосредованной вазодилатации

Агонист KOR
Мишень: κ-опиоидный рецептор

cyclo(Tyr-DPro-Phe-Phe-Leu)

Хвост / связка: PEG-R9-PtdSer · усиление тормозной dynorphin-подобной ветви KNDy-сети

Доставочные и соединительные модули

DHA/EPA и GSGK. Докозагексаеновая и эйкозапентаеновая кислоты с линкером Gly-Ser-Gly-Lys объединяют три пептидных модуля в липидно-совместимую композицию.

Циклизация. Замыкание цепи повышает конформационную жёсткость эпитопов и защищает их концы от экзопептидаз, сохраняя геометрию рецептор-связывающего участка.

PEG-спейсеры. Отделяют рецептор-связывающие участки от липидного основания и уменьшают стерическое перекрытие, позволяя трём модулям сохранять самостоятельный доступ к своим мишеням.

R9-PtdSer. Асимметричный терминальный хвост присоединён только к KOR-модулю как мембранно-активное окончание; NK3R- и CGRP-эпитопы сохраняют более гидрофильную PEG-конфигурацию для наружных рецепторных доменов.

LCP-NaDES. Эвтектическая среда диспергирует циклические модули на поверхности слизистой и поддерживает сублингвальную или буккальную подачу композиции.

04 / ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ КАРТА

Три модуля — единая конструкция

NK3R- и KOR-модули действуют на противоположные регуляторные плечи KNDy-сети, а CGRP-модуль подключает периферический сосудистый контур. Так центральная и сосудистая фазы объединяются в одной конструкции.

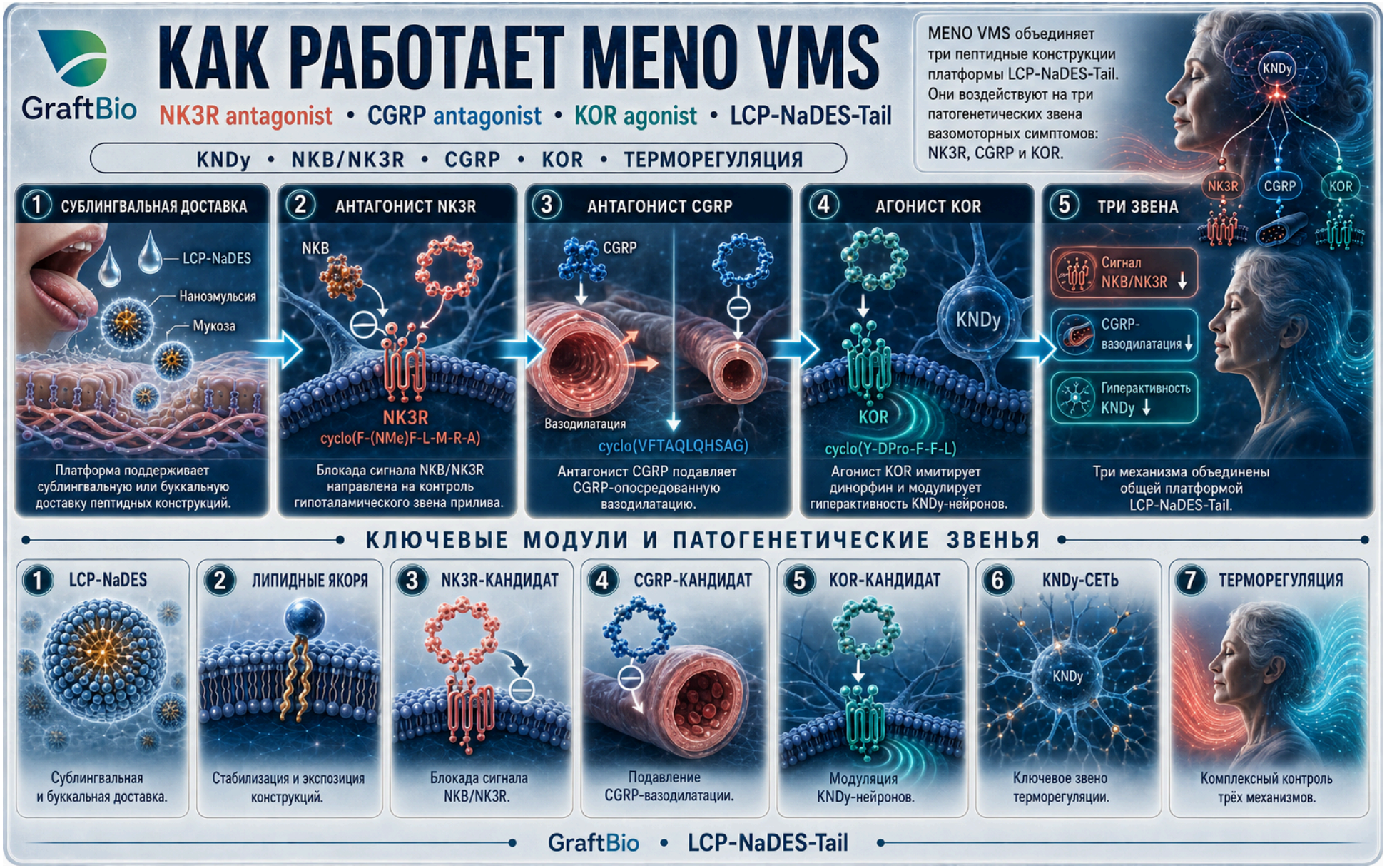
Соответствие модулей и направлений

МОДУЛЬ	МОЛЕКУЛЯРНАЯ МИШЕНЬ	ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ
Антагонист NK3R	**NKB / NK3R**	Контроль гипоталамического возбуждающего звена и запуска теплоотдачи
Антагонист CGRP	**CGRP-рецептор**	Ограничение кожной вазодилатации и периферической фазы
Агонист KOR	**к-опиоидный рецептор**	Усиление тормозной ветви и модуляция активности KNDy-нейронов
R9-PtdSer	**Клеточная мембрана**	Мембранный контакт и клеточная доставка KOR-модуля
LCP-NaDES	**Слизистая оболочка**	Диспергирование модулей и сублингвальная или буккальная подача

Последовательность механизма

1. **Мукозальное распределение.** LCP-NaDES-композиция диспергирует циклические модули на поверхности слизистой; PEG сохраняет доступность эпитопов.
2. **Ослабление NKB-сигнала.** NK3R-антагонист занимает рецептор и препятствует активации Gq/11-зависимого каскада нейрокинином B.
3. **Снижение возбудимости KNDy-контура.** Уменьшается синхронная активность KNDy-нейронов и передача сигнала в преоптические центры теплоотдачи.
4. **Контроль сосудистой фазы.** CGRP-антагонист ограничивает рецепторную активацию на сосудистых клетках, снижая cAMP-зависимую релаксацию и кожную вазодилатацию.
5. **Активация KOR.** KOR-агонист включает Gi/o-белки, уменьшает образование cAMP, активирует калиевую проводимость и ограничивает кальциевый вход.
6. **Торможение нейросекреции.** Гиперполяризация и снижение пресинаптического Ca^{2+} уменьшают высвобождение возбуждающих нейропептидов в KNDy-сети.
7. **Стабилизация терморегуляции.** Центральное торможение и ограничение периферической вазодилатации совместно уменьшают амплитуду нейроваскулярного ответа.

05 / СХЕМА «КАК ЭТО РАБОТАЕТ»



NK3R antagonist · CGRP antagonist · KOR agonist · LCP-NaDES-Tail · KNDy · NKB/NK3R · CGRP · KOR · терморегуляция