ИНФОРМАЦИОННЫЙ БЮЛЛЕТЕНЬ

GraftBio OsteoRestore

LCP-NaDES-Tail · TARGETED BONE PEPTIDE COMPLEX

Молекулярные механизмы и функциональные эффекты

02 Мишени костного ремоделирования

03 Остеобласты, матрикс и минерал

04 Архитектура комплекса

05 Функциональная карта

06 Схема «Как это работает»



Рендер продуктовой концепции, 50 мл

Расширенный информационный бюллетень

PTH1R · PEPITEM / NCAM-1 · Гидроксиапатит · Костный таргетинг и регенерация

01 / МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ

Три уровня мишени костного ремоделирования

GraftBio OsteoRestore представлен как **таргетный пептидный комплекс с двумя активными плечами**, соотнесёнными с рецептором PTH1R, остеогенным модулем PEPITEM и минеральной поверхностью гидроксиапатита. Модули объединены общим липидно-пептидным основанием.

Терапевтическая мишень комплекса — единица костного ремоделирования, в которой остеобласты формируют новый матрикс, а остеокласты удаляют участки старой или повреждённой ткани.

Основные молекулярные направления

1

PTH1R: анаболический рецепторный сигнал

Рецептор паратиреоидного гормона 1 типа расположен на остеобластах и их предшественниках. Его активация запускает cAMP/PKA- и PLC-зависимые сигнальные ветви, связанные с дифференцировкой, активностью и выживанием костеобразующих клеток.

Абалопаратид (PTHrP-модуль) · PEG-EEEEEE

2

PEPITEM / NCAM-1: созревание остеобластов

Рецепторный узел остеогенного действия PEPITEM. Передача сигнала через NCAM-1 и β-катенин соотнесена с созреванием остеобластов, образованием органического матрикса и его минерализацией.

cyclo(Ser-Val-Thr-Glu-Gln-Gly-Ala) — PEG — (Leu-Ser-Asn-Glu-Glu-Arg)

3

Гидроксиапатит: минеральный таргетинг

Минеральная фаза кости служит поверхностью локализации кислого bone-targeting tail. Многозарядный полиглутаматный хвост EEEEEE взаимодействует с кальцийсодержащей поверхностью и повышает удержание комплекса в зоне минерализованного матрикса.

Хвост EEEEEE за PEG-спейсером

4

Клеточная мембрана: CPP-TAT и PtdSer

Терминальный мембранно-активный участок PEPITEM-ветви. CPP-TAT и фосфатидилсерин соотнесены с повышением локальной концентрации модуля у остеобластической мембраны и переходом от внеклеточного контакта к клеточному ответу.

PEG-CPP-TAT(GRKKRRQ(Gln)RRR)-PtdSer

5

Органический матрикс и минеральная фаза

Рецепторный ответ остеобластов соотнесён с синтезом коллагена I типа, щелочной фосфатазы и компонентов органического каркаса. Этот каркас становится основой для отложения кальций-фосфатной фазы и укрепления пространственной структуры кости.

Коллаген I · щелочная фосфатаза · кальций-фосфатная фаза

02 / ОСТЕОБЛАСТЫ, МАТРИКС И МИНЕРАЛ

Костное ремоделирование и его баланс

Функциональное состояние кости определяется не только минеральной плотностью, но и соотношением образования и резорбции, качеством органического каркаса и согласованностью работы остеобластов и остеокластов. В схеме OsteoRestore эти связи раскрыты через PTH1R, NCAM-1, коллаген I и ось OPG/RANKL.

Контур костного ремоделирования

КОНТУР ОБРАЗОВАНИЯ

PTH1R · cAMP/PKA · PLC
Созревание остеобластов
Коллаген I · щелочная фосфатаза
Минерализация матрикса

КОНТУР СОГЛАСОВАНИЯ

PEPITEM · NCAM-1 · β-катенин
Ось OPG / RANKL
Активность остеокластов
Обновление костной ткани

Взаимосвязанные тканевые процессы

Костеобразование
Остеобласты

Остеобласты формируют новую костную ткань: синтезируют компоненты органического матрикса и участвуют в его последующей минерализации. Их дифференцировка из клеток-предшественников и функциональная активность связаны с рецепторными сигналами PTH1R и остеогенными путями.

Органический каркас
Коллаген I

Коллаген I типа составляет основу органического матрикса кости. Его пространственная укладка задаёт геометрию для отложения минеральной фазы, а щелочная фосфатаза участвует в подготовке условий для кристаллизации кальций-фосфатных соединений.

Минеральная фаза
Гидроксиапатит

Кальций-фосфатные кристаллы откладываются на коллагеновом каркасе и формируют минерализованную ткань. Поверхность гидроксиапатита несёт заряд, с которым взаимодействуют кислые полиглутаматные участки — это свойство используется как пространственная мишень доставки.

Баланс ремоделирования
OPG / RANKL

Соотношение остеопротегерина и лиганда RANKL определяет дифференцировку и активность остеокластов. Регуляция этой оси со стороны остеобластического ряда согласует формирование нового матрикса с резорбцией старой ткани.

03 / АРХИТЕКТУРА КОМПЛЕКСА

Пептидные мотивы и липидная платформа

В рецептурной архитектуре объединены два активных плеча, липидно-пептидное основание, PEG-спейсеры и два типа функциональных хвостов — минеральный и мембранный. Каждому плечу соответствует собственная мишень: рецептор PTH1R и остеогенный узел NCAM-1.

DHA/EPA — GSGK — [Abaloparatide — PEG — EEEEEE]
+ [PEPITEM — PEG — CPP-TAT — PtdSer]

Схема конструкции двух плеч

Пептидная часть: последовательности из рецептуры

Абалопаратид
PTHrP-модуль · PTH1R

Ala-Val-Ser-Glu-His-Gln-Leu-Leu-His-Asp-Lys-Gly-Lys-Ser-Ile-Gln-Asp-Leu-Arg-Arg-Arg-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Leu-Leu-Aib-Lys-Leu-His-Thr-Ala-NH_2

Хвост / связка: PEG-EEEEEE · анаболический рецепторный сигнал и минеральный таргетинг

PEPITEM
Остеопептид · NCAM-1

cyclo(Ser-Val-Thr-Glu-Gln-Gly-Ala) — PEG — (Leu-Ser-Asn-Glu-Glu-Arg)

Хвост / связка: PEG-CPP-TAT(GRKKRRQ(Gln)RRR)-PtdSer · созревание остеобластов, клеточная доставка и мембранное сопряжение

Доставочные и соединительные модули

DHA/EPA и GSGK. Докозагексаеновая и эйкозапентаеновая кислоты вместе с линкером Gly-Ser-Gly-Lys формируют липидно-пептидное основание комплекса и поддерживают диспергирование модулей.

PEG-спейсеры. Полиэтиленгликолевые вставки разделяют функциональные домены и сохраняют доступность рецепторных эпитопов, уменьшая взаимное экранирование участков.

EEEEEE. Кислый полиглутаматный участок обеспечивает взаимодействие с кальцийсодержащей поверхностью гидроксиапатита и удержание комплекса у минерализованного матрикса.

CPP-TAT и PtdSer. Проникающий пептид TAT и фосфатидилсерин усиливают контакт комплекса с клеточной мембраной и внутриклеточную доставку PEPITEM-модуля.

LCP-NaDES. Среда на основе природных глубоких эвтектических растворителей формирует наноэмульсию и поддерживает мукозную сублингвальную подачу композиции.

04 / ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ КАРТА

Два плеча — единая конструкция

PTHrP-модуль формирует внешний рецепторный сигнал через PTH1R, тогда как PEPITEM-модуль поддерживает программу созревания остеобласта через NCAM-1. Их объединение синхронизирует раннюю рецепторную активацию с последующим формированием матрикса.

Соответствие модулей и направлений

МОДУЛЬ	МОЛЕКУЛЯРНАЯ МИШЕНЬ	ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ
Абалопаратид	**PTH1R · остеобласт**	Анаболический рецепторный сигнал, cAMP/PKA и PLC-ветви
EEEEEE	**Гидроксиапатит**	Локализация комплекса у минерализованной поверхности кости
PEPITEM	**NCAM-1 · β-катенин**	Созревание остеобластов и формирование органического матрикса
CPP-TAT · PtdSer	**Клеточная мембрана**	Мембранное сопряжение и внутриклеточная доставка модуля
DHA/EPA · NaDES	**Мукозная поверхность**	Диспергирование, защита комплекса и сублингвальная подача

Последовательность механизма

1. **Доставка и диспергирование.** Липидно-пептидная основа удерживает модули в единой композиции, а PEG-спейсеры уменьшают взаимное экранирование функциональных участков.
2. **Локализация у костной поверхности.** Кислый хвост EEEEEE взаимодействует с минеральной фазой и концентрирует PTHrP-модуль у гидроксиапатита.
3. **Активация PTH1R.** Абалопаратид связывает рецептор на клетках остеобластического ряда и активирует сопряжённые сигнальные каскады.
4. **Остеобластический ответ.** Рецепторный сигнал повышает функциональную активность остеобластов и синтез компонентов органического матрикса.
5. **Сигнал PEPITEM.** Модуль взаимодействует с NCAM-1 и поддерживает программу созревания остеобластов через перенос β-катенина.
6. **Согласование образования и резорбции.** Остеобластический ответ включает регуляцию оси OPG/RANKL, согласуя новый матрикс с активностью остеокластов.
7. **Формирование минерализованной ткани.** Коллагеновый каркас становится основой для отложения кальций-фосфатной фазы и укрепления структуры кости.

05 / СХЕМА «КАК ЭТО РАБОТАЕТ»



cyclo-Osteopeptide · DHA/EPA + PtdSer · NaDES · Bone-targeting tail · LCP-NaDES · мукозная доставка · костный таргетинг · остеобласты · костный матрикс