

Оглавление

Предисловие	6
I. Кинетические принципы функционирования рецепторно-ферментных систем	9
I.1. Введение	9
I.2. Рецепторы как селективные датчики химического сигнала	10
I.3. Проблема гетерогенности популяции рецепторов	11
I.4. Усиление сигнала	12
I.5. Инактивация сигнала	16
I.6. Суперчувствительность в рецепторно-ферментных системах	18
I.7. "Резерв" рецепторов	21
I.8. Консервативность в рецепторно-ферментных системах	23
II. Дискриминация механизмов и определение параметров комплексообразования в системах с гетерогенностью рецепторов	25
II.1. Метод имитационного моделирования	28
II.2. Разностный метод анализа лиганд-рецепторных взаимодействий	34
II.2.1. Влияние константы неспецифического связывания K_{nc} на оценки параметров специфического связывания	35
II.2.2. Разностный метод анализа комплексообразования лигандов с центрами связывания	36
II.2.3. Программа "Delta"	42
III. Опиоидные рецепторы и их лиганды	45
III.1. Определение понятия "опиоидный рецептор"	45
III.2. Опиоидные рецепторы: историческая справка	45
III.3. Эндогенные опиоидные пептиды	46
III.3.1. Эндогенные опиоидные пептиды – продукты процессинга проэнкефалина А, проопиомеланокортина и продинорфина	46
III.3.2. Эндогенные опиоидные пептиды, не являющиеся продуктами процессинга проэнкефалина-А, проопиомеланокортина и продинорфина	50
III.4. Непептидные эндогенные опиоиды	52
III.5. Гетерогенность опиоидных рецепторов	53
III.6. μ - и δ -рецепторы	54
III.7. κ -Рецепторы	57
III.8. Физиологические лиганды μ -, δ - и κ -рецепторов	58
III.9. Рецепторная специфичность синтетических аналогов природных опиоидных пептидов	60
III.10. Распределение μ -, δ - и κ -рецепторов в центральной нервной системе	61
III.11. Распределение центров связывания опиоидов вне ЦНС	63

III.12. Взаимодействие опиоидов с клетками иммунной системы и другими клетками не нейрального происхождения.....	66
III.13. β -Эндорфин-селективные центры связывания	70
III.14. λ -Рецепторы.....	72
III.15. ζ -Рецепторы.....	72
III.16. σ -Рецепторы.....	72
III.17. Физико-химическое изучение взаимодействия морфина и энкефалинов с опиоидными рецепторами.....	76
III.17.1. Доказательство существования супервысокоаффинных центров связывания опиатных лигандов	77
III.17.2. Кинетика взаимодействия лигандов с опиоидными рецепторами	82
III.17.3. Зависимость физико-химических свойств опиоидных рецепторов от температуры ..	89
IV. Механизмы регуляции опиоидных рецепторов двух- и трехвалентными ионами металлов	93
IV.1. Влияние ионов щелочноземельных и переходных металлов на рецепцию D-Ala ² , D-Leu ⁵ -энкефалина	94
IV.2. Влияние pH на связывание D-Ala ² , D-Leu ⁵ -энкефалина с рецепторами.....	103
IV.2.1. Механизм влияния ионов металлов на процесс комплексообразования ³ H-D-Ala ² , D-Leu ⁵ -энкефалина с μ -рецепторами	105
IV.2.2. Механизм влияния ионов металлов на процесс взаимодействия ³ H-D-Ala ² , D-Leu ⁵ -энкефалина с δ -рецептором	108
IV.3. Ионы Zn ²⁺ и верапамил как ингибиторы связывания ³ H-D-Ala ² , D-Leu ⁵ -энкефалина с δ -рецептором	112
IV.4. Механизм регуляции двух- и трехвалентными ионами металлов связывания ³ H-морфина с опиоидными рецепторами	114
IV.5. Отличие катионсвязывающих участков опиоидных рецепторов и катионных центров связывания потенциалзависимых кальциевых каналов нейромембранны.....	117
IV.6. О природе катионсвязывающих групп опиоидных рецепторов	118
V. Радиорецепторный метод анализа опиатов и опиоидных пептидов с использованием препаратов лиофилизованных мембран	125
V.1. Принципы и теоретические основы радиорецепторного метода анализа	125
V.2. Использование лиофилизованных мембран в радиорецепторном анализе опиатов и опиоидных пептидов	135
VI. Фармакокинетика морфина и нейропептидов энкефалинового ряда в организме животных и человека.	139

VI.1.	Фармакокинетика морфина в плазме крови собак.	140
VI.2.	Фармакокинетика Түг-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Arg в плазме крови собаки и человека	142
VII.	Кинетический анализ анальгетического эффекта опиатов	147
VII.1.	Закономерности формирования анальгетического эффекта при введении опиатов.....	147
VII.2.	Влияние ионов металлов на анальгетический эффект морфина.....	149
VIII.	Системы проведения и усиления сигнала, сопряженные с опиоидными рецепторами	155
VIII.1.	Современные представления о системах проведения и усиления сигнала, возникающего при взаимодействии лиганда с рецептором	155
VIII.2.	Сопряжение опиоидных рецепторов с системами синтеза вторичных мессенджеров, ионными каналами и системами, контролирующими транскрипцию и трансляцию	156
VIII.3.	Роль физико-химического состояния мембранных липидов в специфическом функционировании опиоидных рецепторов	168
IX.	Роль опиоидной системы в развитии алкоголизма и наркомании	175
IX.1.	Индукция опиоидами толерантности и зависимости	175
IX.2.	Эндогенная опиоидная система как вероятный медиатор наркотических эффектов экзогенных соединений	175
IX.3.	Воздействие этанола на опиоидные рецепторы и сопряженные с ними системы трансмембранного переноса сигнала	176
IX.4.	Влияние этанола на биосинтез и секрецию опиоидных пептидов	183
IX.5.	Взаимодействие гетрагидроизохинолинов и родственных соединений с опиоидными рецепторами	184
X.	Кинетические модели формирования физической зависимости от наркотиков	193
X.1.	Кинетические аспекты консервативного поведения рецепторно-ферментных систем при действии физиологически активных соединений.....	197
X.1.1.	Кинетические модели.....	197
X.1.2.	Обсуждение кинетических моделей	204
X.2.	Кинетические принципы поведения рецепторно-ферментной системы в условиях формирования зависимости от лекарственных препаратов	206
X.2.1.	Компоненты кинетических моделей и их интерпретация	206
X.3.	Влияние длительного введения морфина на свойства опиоидных рецепторов..	212
	Литература	216