

funkčních skupin nebo chemických strukturálních rysů v molekule, které jsou zodpovědné za navazování na chemické funkční skupiny biologického cíle a následně vyvolání požadované odpovědi organismu. Fyzikálně-chemické vlastnosti strukturně specifických léčiv ovlivňují pouze jejich farmakokinetiku. Tyto vlastnosti (rozpuštěnost ve vodě, rozpustnost v tucích ad.) musí také splňovat určité parametry, aby se léčivo dostalo v dostatečné koncentraci na místo svého působení (2). Síla vazby léčiva s cílovou biomakromolekulou v organismu (nejčastěji proteiny, příp. nukleové kyseliny) je dána typem chemické interakce a její energií. Volná Gibbsova energie, která se uvolní při navázání léčiva na biomolekulární cíl (ΔG), je logaritmicky závislá na vazebné konstantě interakce K podle vzorce $\Delta G = -1,4 \log K$ (3).

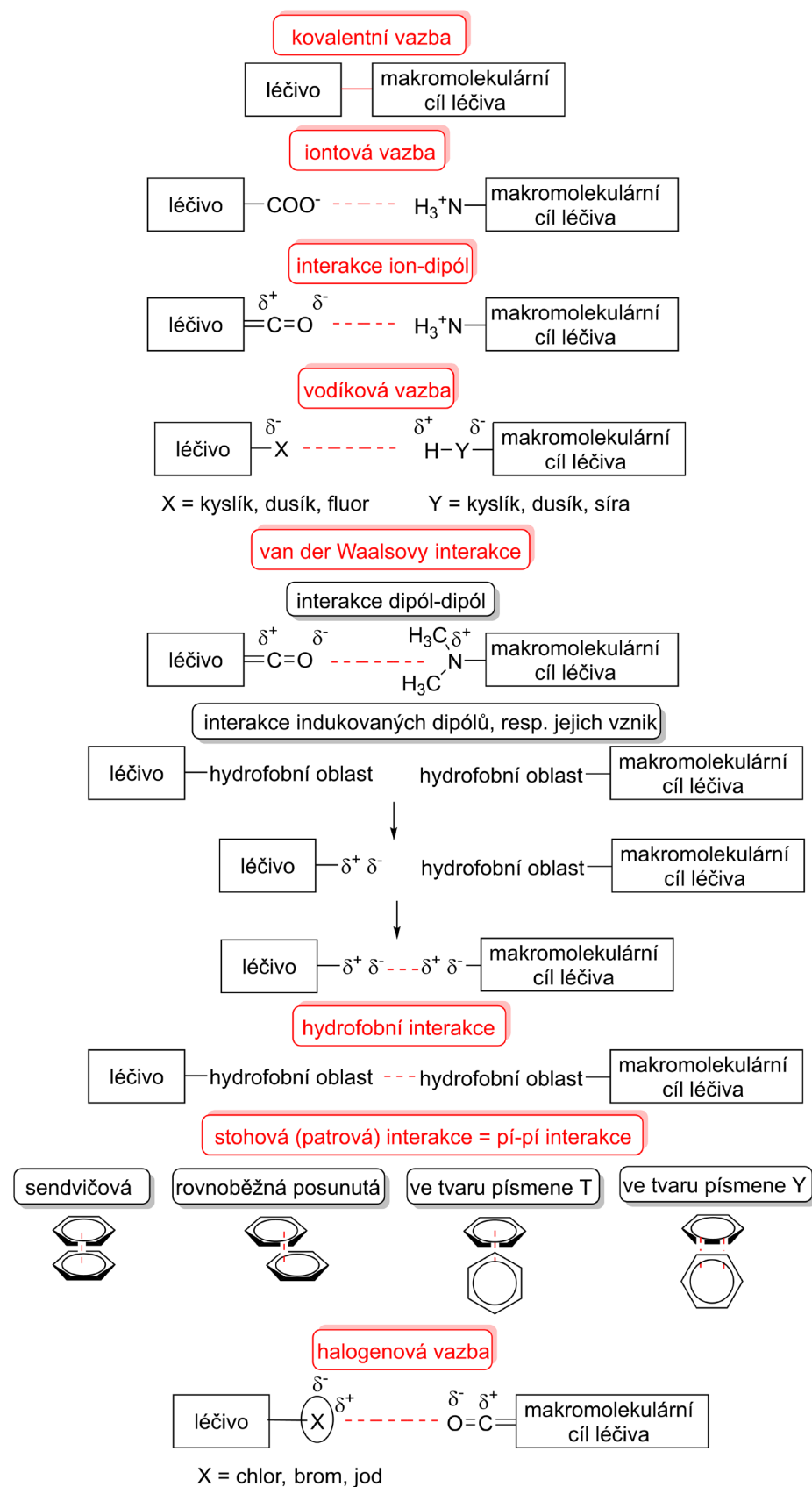
Intermolekulární interakce léčiv s biologickými cíli

Vazebné interakce mezi léčivem a jeho cílovou strukturou (Obr. 1) lze rozdělit a seřadit podle energie vazby ve vakuu následovně (4–9):

- kovalentní vazba 200–400 kJ/mol
- iontová vazba 150–400 kJ/mol
- interakce ion-dipól 40–60 kJ/mol
- vodíková vazba 10–40 kJ/mol
- van der Waalsovy interakce
 - interakce dipól-dipól (Keesomovy síly) 5–25 kJ/mol
 - interakce dipól-indukovaný dipól (Debyeovy síly)
 - interakce indukovaných dipólů (Londonyovy síly) 0,05–4 kJ/mol
- hydrofobní interakce 10–12 kJ/mol
- stohové (patrové) interakce (π - π interakce) 2–8 kJ/mol
- halogenová vazba 2 kJ/mol

Kovalentní vazba je nejsilnější interakcí, při které dochází ke sdílení páru elektronů jednoho atomu léčiva a jednoho atomu vazebného místa. Podmínkou vzniku kovalentní vazby mezi léčivem a jeho biologickým cílem je přítomnost reaktivní funkční skupiny (angl. chemical warhead) v molekule léčiva. Kovalentní navázání může být reverzibilní nebo ireverzibilní. V případě ireverzibilní kovalentní vazby může obnovení funkce cílové struktury záviset na resyntéze biomakromolekuly a takové léči-

Obr. 1. Schématické znázornění jednotlivých typů vazeb: kovalentní vazba plnou červenou čarou a nekovalentní interakce přerušovanou červenou čarou (uspořádání nábojů může být i obrácené v léčivu a jeho makromolekulárním cíli tak, aby se vždy přitahovaly kladný a záporný náboj, nakresleno v programu ChemDraw 22.2.0 64-bit)



vo může v některých případech zajišťovat delší biologický poločas. Nejznámějšími příklady léčiv působících kovalentním mechanismem

jsou protinádorová léčiva ze skupiny alkylací, antimetabolitů a některé inhibitory kináz, dále např. beta-laktamová antibiotika, inhi-