

bitory protonové pumpy či warfarin (10, 11). Jako příklad kovalentního inhibitoru kinázy-receptoru pro epidermální růstový faktor (EGF) z 3. generace je uveden osimertinib indikovaný k léčbě specifických případů nemalobuněčného karcinomu plic. Na obr. 2 je patrná kovalentní vazba s cysteinem 797, dále vodíkové vazby s několika aminokyselinami (přerušovanou čarou v 2D zobrazení) a hydrofobní interakce indolového bicyklu s valinem 726 (aren-H přerušovanou čarou).

Ostatní, energeticky mnohem slabší vazebné síly označujeme jako **nekovalentní interakce**. Pro vyvolání biologické odpovědi by rozhodně nebyla dostačující jediná interakce. Léčivo se obvykle navazuje přibližně dvěma až pěti takovými interakcemi, čímž se pevnost vazby léčiva k biologickému cíli zvyšuje (5).

Iontová vazba je reverzibilní nekovalentní interakce založená na přitahování opačně nabitých funkčních skupin v molekule léčiva a v biologickém cíli zprostředkovaná elektrostatickými silami. Síla interakce je nepřímo úměrná vzdálenosti funkčních skupin a projevuje se výrazněji v hydrofobním prostředí (4). Ve vodném prostředí je zeslabená solvatací. Iontovou interakci poskytuje např. ionizovaná karboxylová kyselina ibuprofenu s argininem ve vazebném místě membránového proteinu cyklooxygenázy (Arg121 u PDB ID: 4PH9 nebo Arg120 u PDB ID: 4RS0). Dalším podtypem může být **ion-dipólová interakce**,

ce, která je o něco slabší a je umožněna díky elektrostatickému náboji jedné molekuly a opačně nabitému permanentnímu dipólu v jiné molekule. U této skupiny interakcí lze zmínit také **kation- π interakce** probíhající mezi kladně nabitou molekulou a elektronově bohatým mrakem na aromatických jádrech např. benzenu (5).

Vodíková vazba (vodíkový můstek) je definována jako silná elektrostatická interakce mezi elektronově deficitním vodíkem a elektronově bohatým heteroatomem. Donorem vodíkové vazby je tedy vodík s kladným dipólovým momentem, který vzniká díky jeho vazbě na elektronově bohatý atom, a tedy odhalením kladně nabitého jádra pro další interakce. Typickým příkladem donorů jsou vodíky v hydroxy- nebo aminoskupinách. Akceptorem vodíkové vazby jsou elektro-negativní atomy např. kyslík, dusík nebo fluor, resp. jejich volný elektronový pár. Pro hydroxy- a aminoskupiny je typické, že vodík této skupiny může fungovat jako donor vodíkové vazby a kyslík nebo dusík může fungovat jako akceptor jiné vodíkové vazby (angl. hydrogen bond flip-flop). U vodíkové vazby současně dochází i k částečnému překryvu interagujících atomů stejně jako je tomu u kovalentní vazby. Je to patrné z porovnání délky kovalentní vazby (0,10–0,15 nm) s délkou vodíkové vazby 0,15–0,22 nm podle zdroje (5) nebo 0,26–0,32 nm podle zdroje (12). Silnější

vodíková vazba vzniká v případě, že k sobě vazby interagujících skupin přistupují pod optimálním úhlem 180° (5). Vodíková vazba je rovněž zodpovědná za intramolekulární vazby v sekundární, terciární a kvartérní struktuře proteinů a nukleových kyselin. Je nutné dodat, že v roce 2023 byla českými vědci publikována výpočetně-experimentální studie, která navrhla Mezinárodní unii pro čistou a užitnou chemii (IUPAC) redefinici vodíkové vazby ve smyslu rozšíření definice také na interakce hydridového vodíku, kde má vodík částečný záporný náboj ($X'-H^{\delta-}\cdots Y^{\delta+}$ a dihydrogenová vazba $X'-H^{\delta-}\cdots H^{\delta+}-Z$) (13).

Pojmosloví v oblasti van der Waalových sil není v odborné literatuře jednotné, proto je zde uvedena definice IUPAC. Podle ní tyto síly zahrnují interakce dipól-dipól (Keesomovy síly), interakce dipól-indukovaný dipól (Debyeovy indukční síly) a elektrostatické interakce mezi indukovanými dipóly, tj. Londonovy disperzní síly (14–16). **Dipól-dipólové interakce** jsou založené na interakcích částečně kladné a částečně negativně nabitých oblastí v molekulách a jejich správné orientaci. Dipólové momenty permanentně přítomné v molekulách jsou dané vazbou mezi atomy s rozdílnou elektronegativitou. Pro interakce mezi indukovanými dipóly je nutná blízká přítomnost nepolárních oblastí dvou molekul. Vznik přechodného dipólu je způsoben pohybem elektronů v molekulách,

Obr. 2. Krystalografická struktura osimertinibu (zeleně) navázaného kovalentně na cystein (síra cysteinu žlutou kuličkou) receptoru pro EGF (PDB ID: 7K1H) v trojrozměrném zobrazení (2A) a dvojrozměrném zobrazení s legendou (2B). Obrázky zpracovány v programu MOE 2020.0901

