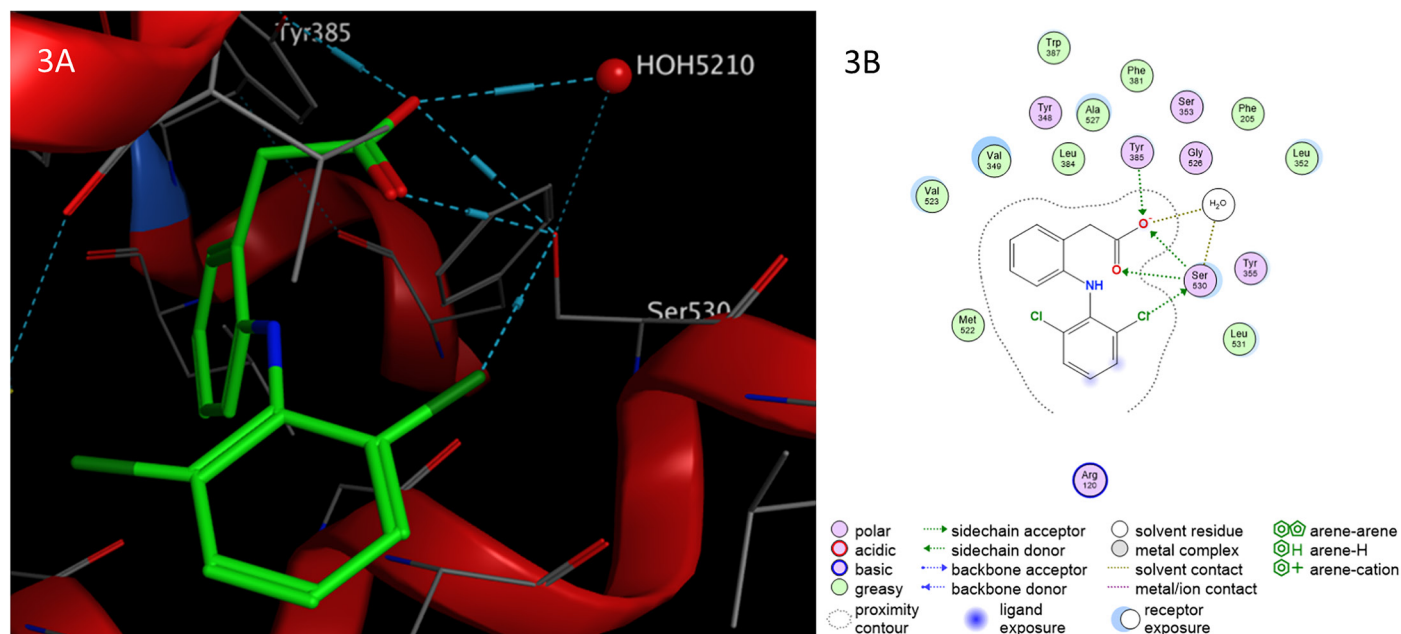


Obr. 3. Krystalografická struktura komplexu diklofenaku (zeleně) navázaného ve vazebném místě cyklooxygenázy (PDB ID: 1PXX) v trojrozměrném zobrazení (3A) a dvojrozměrném zobrazení s legendou (3B). Obrázky zpracovány v programu MOE 2020.0901



jenž může vyvolat vznik dočasně opačného dipólového momentu v interagující molekule. Je dán schopností apolárních molekul se polarizovat (5) a je tedy častější u větších atomů nebo konjugovaných systémů.

Hydrofobní interakce jsou IUPAC definovány jako tendence uhlovodíků (tzn. hydrofobních molekul) vytvářet agregáty ve vodném prostředí (14). Jedná se o interakce alifatických nebo alicyklických oblastí v molekulách (7). Přestože jsou to slabé interakce, mohou hrát významnou roli vzhledem k tomu, že léčiva jsou převážně lipofilní molekuly (5). Vzdálenost interagujících atomů se pohybuje v rozmezí 0,33–0,42 nm (12).

Dále mohou v navazování léčiv na cíle hrát roli π -elektrony aromatických systémů a interagovat formou stohových (syn. patrových) interakcí známých také jako π - π (pí-pí) interakce (angl. π -stacking) (7). Interagujícími partnery jsou aromatické oblasti molekul, resp. makromolekul (17).

Přirozeně spolu mohou interagovat také oblasti, které obecně přispívají k hydrofobitě léčiv, tzn. aromatické oblasti s alifatickými oblastmi. Závisí na okolní substituci, zda převáží hydrofobní interakce nebo dojde k indukci dipólu vlivem sousedních elektron-odtahujících/dodávajících funkčních skupin, ale nejčastěji se zapojují obě tyto interakce.

Halogenová vazba je vazba atomu halogenu (s výjimkou fluoru) s Lewisovou kyselinou

v optimálním úhlu 180° , pod kterým k sobě interagující partneři přistupují (18) a vzdáleností interagujících atomů zhruba 0,29–0,35 nm (12). Donorem halogenové vazby je tedy molekulový halogen nebo halogen vázaný v organické sloučenině a akceptorem halogenové vazby je elektronově bohatý atom (neutrální atom kyslíku, dusíku nebo síry), alkeny nebo aromatické nenasycené systémy. Halogenová vazba je umožněna díky nerovnoměrné distribuci částečného negativního náboje v atomech halogenu, která způsobuje vytvoření ekvatoriálního záporně nabitého prstence kolem vazby uhlík-halogen, čímž dojde u atomu halogenu na konci této vazby k vytvoření pozitivního elektrostatického potenciálu, tzv. sigma-díře (angl. δ -hole) (19). Obecně stoupá síla halogenové vazby od chloru přes brom k jodu (20). V databázi Protein Data Bank (PDB) (21), která shromažďuje experimentálně zjištěné trojrozměrné struktury makromolekul, včetně komplexů léčiv s různými proteiny, je dohledatelná halogenová vazba např. u diklofenaku (PDB ID: 1PXX, obr. 3) nebo indometacinu (PDB ID: 2OYE a 2OYU) navázaných v cyklooxygenáze či u diazepamu navázaného na lidský sérový albumin (PDB ID: 2BXF) (19). Na obrázku 3 je patrná halogenová vazba chloru (tmavě zeleně) diklofenaku na kyslík serinu 530 ve vazebném místě cyklooxygenázy (PDB ID: 1PXX).

V databázi PDB (<https://www.rcsb.org>) jsou dohledatelné interakce i dalších lé-

čiv. Je možné si je prohlížet v jednoduché zobrazovací aplikaci přímo na webu bez nutnosti dalšího software. V posledních dvou letech přibyla také možnost prohlížet i predikované modely 3D struktur vypočtené počítačem (CSM = Computed Structure Models). Tyto modely jsou předpovídány pomocí strojového učení a umělé inteligence. Představují alternativu pro případ, kdy 3D struktura biomakromolekul není známa, a umožňují vědcům hledání potenciálních léčiv, která by se do nich mohla navazovat. Nicméně úspěšnost hledání léčiv pomocí těchto predikovaných modelů není zatím zcela naplněná (22).

Další roli v navazování mohou hrát příslušné odpuzivé síly mezi shodně nabitými částmi molekul a také solvatace molekul v biologickém systému. **Solvatace** je proces, při kterém dochází k obklopení molekul rozpouštěné látky molekulami rozpouštědla. Ve vodném prostředí se jedná o hydrataci. Pouze hydrofilní části molekul mohou být v organismu solvatovány. Lipofilní nebo hydrofobní části molekul nemohou být solvatovány. Kolem jejich povrchu se vytvářejí uspořádané vrstvy molekul vody. Před interakcí léčiva s molekulárním cílem musí dojít k desolvataci obou interagujících partnerů, což je spojené s nutností dodání desolvatační energie. Při dostatečném přiblížení lipofilních oblastí na straně léčiva