

# Vazebné síly: typy interakcí léčiv s molekulovými cíli v organismu

Marta Kučerová

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové,  
Katedra farmaceutické chemie a farmaceutické analýzy, Hradec Králové

Mechanismus účinku většiny léčiv je založen na jejich interakci s molekulovými cíli v organismu, tj. biologickými makromolekulami, jako jsou proteiny nebo nukleové kyseliny. Mezi faktory ovlivňující sílu navázání molekuly léčiva na jeho biologický cíl patří celkový počet interakcí, jejich charakter a z něj vyplývající energie vazby. Hodnota energie vazby je zásadním parametrem pro odhad síly interakce. Základní typy těchto intermolekulárních interakcí jsou v přehledovém článku definovány, schematicky znázorněny a doplněny údaji o energii vazby. Dále jsou uvedeny další aspekty navazování léčiv na molekulové cíle, např. solvatace molekul ve vodném prostředí nebo vzdálenost interagujících chemických funkčních skupin. Znalost struktur molekulárních cílů i díky úspěchu současných modelů nám umožňuje tyto interakce využívat pro návrh nových léčiv.

**Klíčová slova:** kovalentní vazba, iontová vazba, vodíková vazba, halogenová vazba, van der Waalsovy interakce, hydrofobní interakce.

## Binding forces: types of drug interactions with molecular targets in organism

The mechanism of action of most drugs is based on their interaction with molecular targets in the organism, *i.e.*, biological macromolecules such as proteins or nucleic acids. Factors influencing the strength of binding of a drug molecule to its biological target include the total number of interactions, their character, and the resulting binding energy. The value of binding energy is an essential parameter for estimating the strength of the interaction. The basic types of these intermolecular interactions are defined, schematically illustrated, and supported with data on binding energy in this review article. Other aspects of drug binding to molecular targets are also presented, *e.g.*, the solvation of molecules in aqueous environment or the distance of interacting chemical functional groups. Knowledge of the structures of molecular targets and the progress of current models allows us to use these interactions to design new drugs.

**Key words:** covalent bond, ionic bond, hydrogen bond, halogen bond, van der Waals interactions, hydrophobic interactions.

## Úvod

Léčiva můžeme rozdělit podle principu jejich působení na strukturně nespecifická a strukturně specifická. **Strukturně nespecifická léčiva** představují menší skupinu látek působící na základě svých fyzikálně-chemických vlastností. Příkladem jsou osmoticky působící diuretika a laxativa, antacida působící díky svému bazickému charakteru atd.

**Strukturně specifická léčiva** zahrnují většinu léčiv a nejčastěji se jedná o inhibitory/aktivátory enzymů, antagonisty/agonisty receptorů či modulátory membránových kanálů ad. (1). Pro jejich interakci s cílovou strukturou (mechanismus účinku) je nezbytný jistý tvar molekuly, velikost molekuly a přítomnost farmakoforu v molekule. **Farmakofor** lze definovat jako specifické rozmístění nezbytných chemických

## DECLARATIONS:

### Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

### Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18<sup>th</sup> WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

### Conflict of interest and financial disclosures:

None.

### Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm.* 2024;38(3):118-122  
<https://doi.org/10.36290/far.2024.019>

Článek přijat redakcí: 26. 6. 2024

Článek přijat k tisku: 14. 10. 2024

**PharmDr. Marta Kučerová, Ph.D.**  
kucerom@faf.cuni.cz

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 ( $\Delta G$ ), je logaritmicky závislá na vazebné konstantě interakce  $K$  podle vzorce  $\Delta G = -1,4 \log K$  (3).

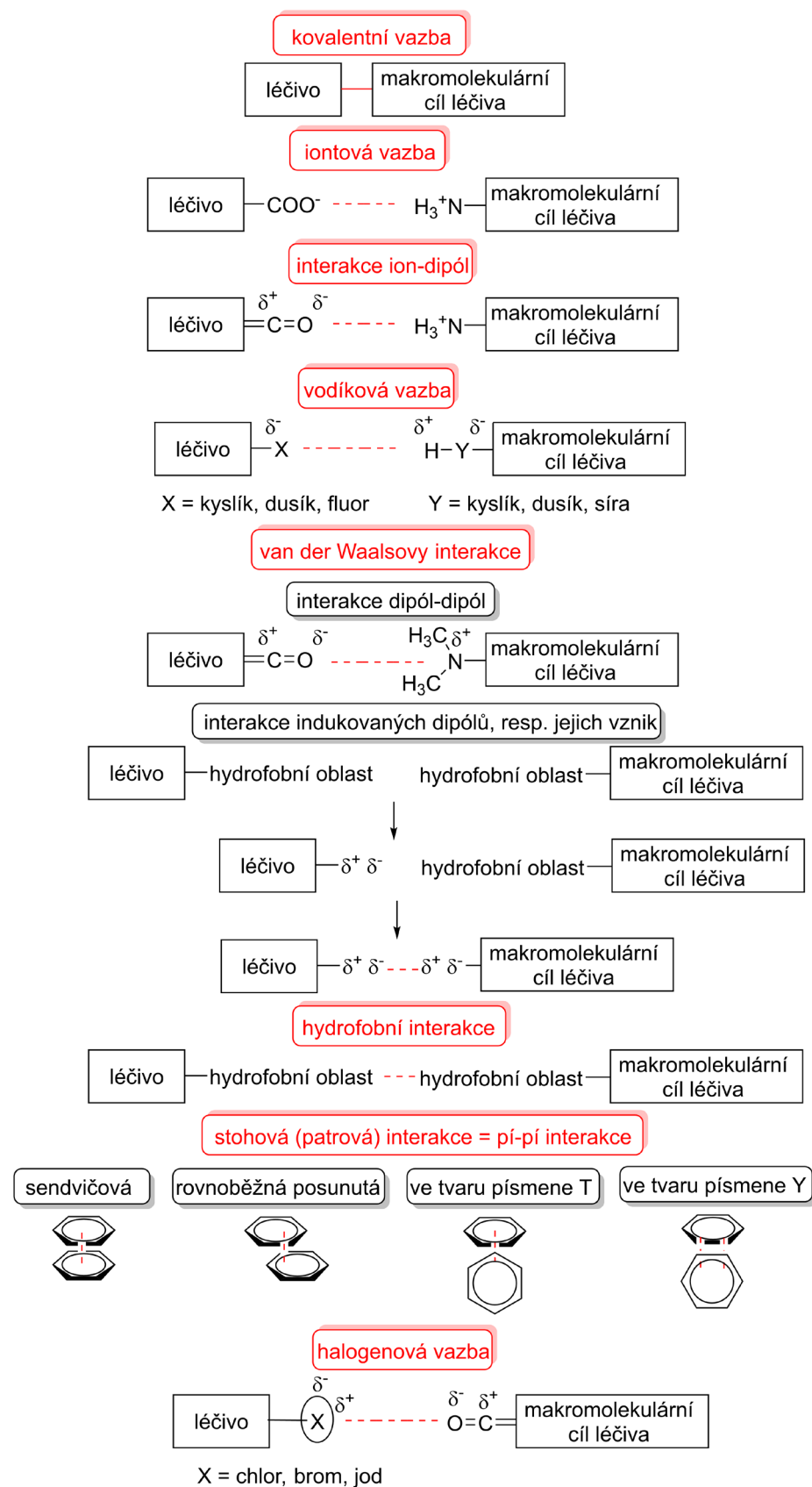
## Intermolekulární interakce léčiv s biologickými cíli

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 ( $\pi$ - $\pi$  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-

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**,

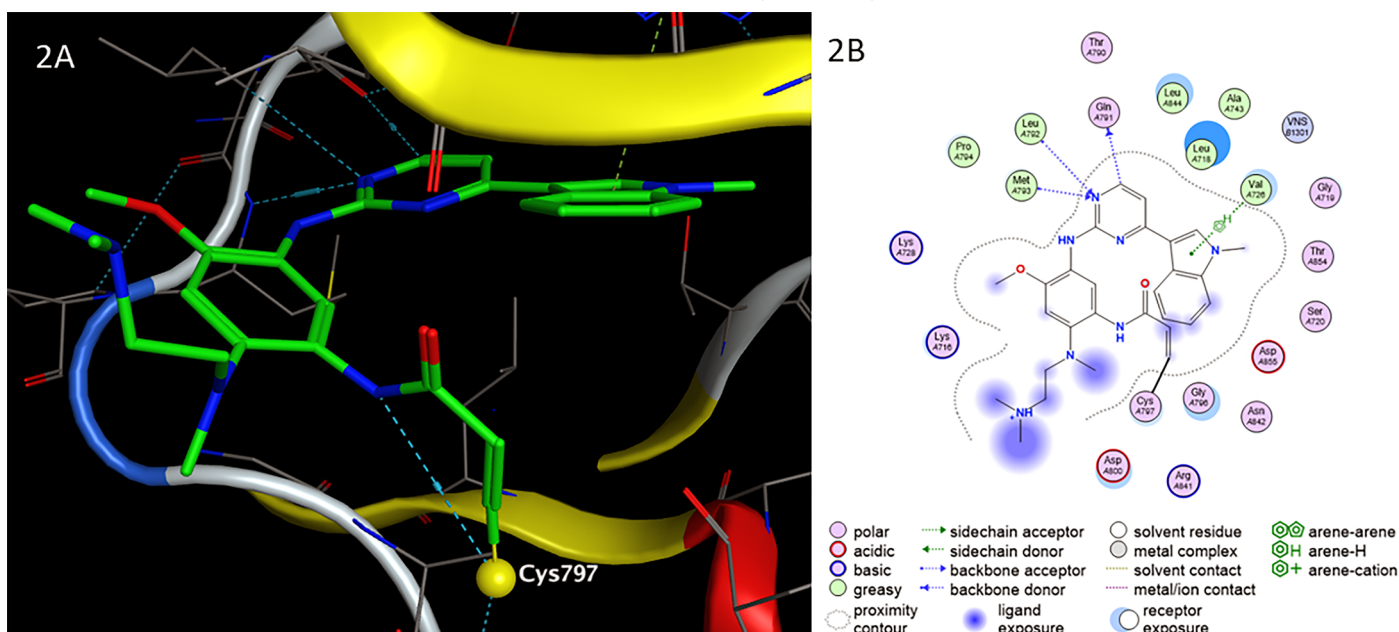
ce, která je o něco slabší a je umožněna díky elektrostatickému náboji jedné molekuly a opačně nabitému permanentnímu dipólu v jiné molekule. U této skupiny interakcí lze zmínit také **kation- $\pi$  interakce** probíhající mezi kladně nabitou molekulou a elektronově bohatým mrakem na aromatických jádrech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

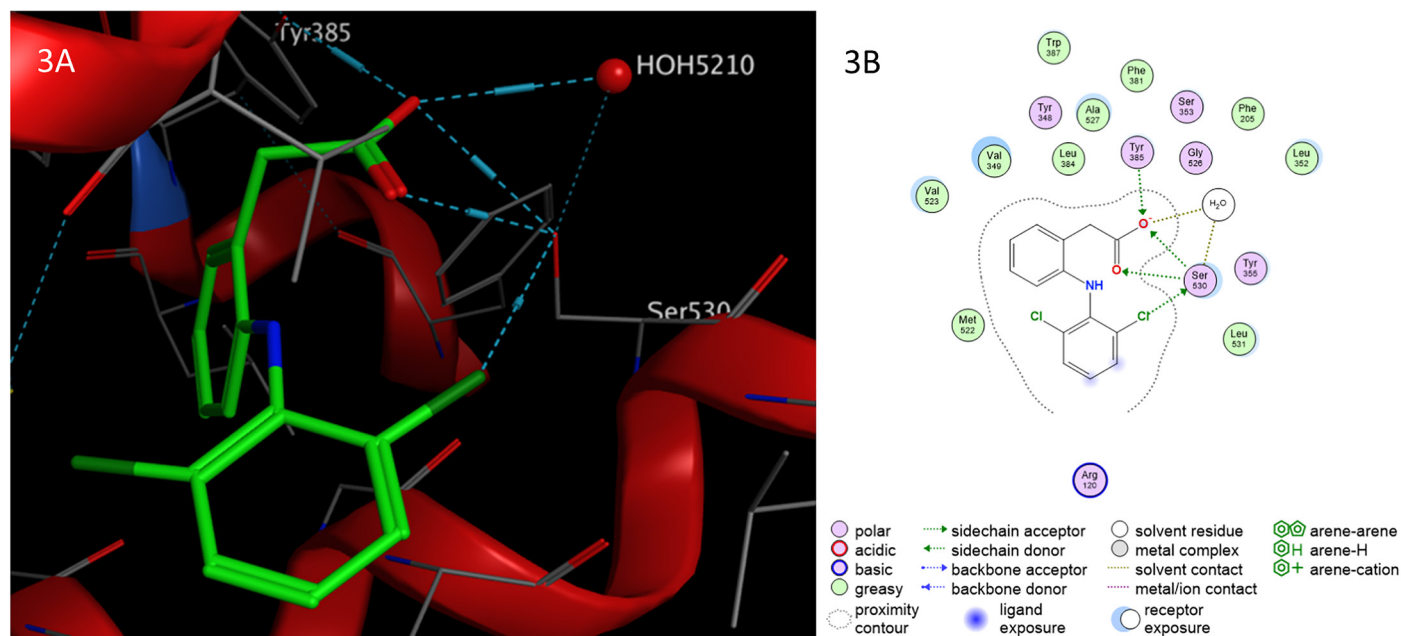
vodíková vazba vzniká v případě, že k sobě vazby interagujících skupin přistupují pod optimálním úhlem 180° (5). Vodíková vazba je rovněž zodpovědná za intramolekulární vazby v sekundární, terciární a kvartérní struktuře proteinů a nukleových kyselin. Je nutné dodat, že v roce 2023 byla českými vědci 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



**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  $\pi$ -elektrony aromatických systémů a interagovat formou stohových (syn. patrových) interakcí známých také jako  $\pi$ - $\pi$  (pí-pí) interakce (angl.  $\pi$ -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 převládá 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  $180^\circ$ , 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.  $\delta$ -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 předpovídané 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 odpudivé 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



a vazebného cíle se naruší uspořádané vrstvy molekul vody a tím se energie naopak získává. Pokud by desolvatační energie pro léčivo a jeho vazebné místo byla vyšší než energie získaná vznikem komplexu léčivo-molekulární cíl, může být léčivo neúčinné. Všechny tyto faktory musí být při designu léčiv zohledňovány (5).

## Závěr

Interakce strukturně specifických léčiv s jejich biologickými cíli jsou nezbytné pro vyvolání biologického účinku. Většina léčiv se navazuje na cílové biologické struktury pomocí několika nekovalentních interakcí, nejčastěji se jedná o vodíkovou vazbu, van der Waalsovy a hydrofobní interakce, příp.

iontovou vazbu. Existují ale i léčiva, která se vážou reverzibilní anebo ireverzibilní kovalentní vazbou. S rozvojem strukturní biologie a různých detekčních metod dochází k získávání nových poznatků a detailů o těchto interakcích a jsou zpřístupňovány nejen odborné lékařské a farmaceutické komunitě, ale i širší veřejnosti.

## LITERATURA

- Hartl J, Palát K. Farmaceutická chemie I. Praha: Karolinum. 2016;104.
- Abraham DJ, Myers M, Stewart KD. Burger's Medicinal Chemistry, Drug Discovery and Development. 8<sup>th</sup> ed. Abraham DJ, Myers M, editors: John Wiley & Sons. 2021;6032.
- Davis A, Ward WE. The Handbook of Medicinal Chemistry Principles and Practise. Cambridge: Royal Society of Chemistry. 2015;753.
- Lemke TL, Williams DA. Foye's Principles of Medicinal Chemistry. 7. ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2013;1500.
- Patrick GL. An Introduction to Medicinal Chemistry. 6th ed. Oxford: Oxford University Press. 2017;752.
- Clark T, Hennemann M, Murray JS, et al. Halogen bonding: the  $\sigma$ -hole. J Mol Model. 2007;13(2):291-296.
- Atkins P, De Paula J. Fyzikální chemie. 1. ed. Praha: Vysoká škola chemicko-technologická v Praze. 2013;944.
- Dimitrijevic BP, Borozan SZ, Stojanovic SD.  $\pi$ - $\pi$  and cation- $\pi$  interactions in protein-porphyrin complex crystal structures. RSC Adv. 2012;2(33):12963-12972.
- Řezáč J, Berka K, Horinek D, et al. The Stabilization Energy of the Glu-Lys Salt Bridge in the Protein/Water Environment: Correlated Quantum Chemical ab initio, DFT and Empirical Potential Studies. Collect Czech Chem Commun. 2008; 73(6-7):921-936.
- Singh J, Petter RC, Baillie TA, et al. The resurgence of covalent drugs. Nat Rev Drug Discov. 2011;10(4):307-317.
- Vasudevan A, Argiriadi MA, Baranczak A, et al. Chapter One – Covalent binders in drug discovery. In: Witty DR, Cox B, editors. Progress in Medicinal Chemistry. 58: Elsevier. 2019;1-62.
- Bissantz C, Kuhn B, Stahl M. A Medicinal Chemist's Guide to Molecular Interactions. Journal of Medicinal Chemistry. 2010;53(14):5061-5084.
- Civis S, Lamanec M, Spirko V, et al. Hydrogen Bonding with Hydridic Hydrogen-Experimental Low-Temperature IR and Computational Study: Is a Revised Definition of Hydrogen Bonding Appropriate? Journal of the American Chemical Society. 2023;145(15):8550-8559.
- Muller P. Glossary of Terms Used in Physical Organic-Chemistry. Pure Appl Chem. 1994;66(5):1077-1184.
- French RH. Origins and applications of London dispersion forces and Hamaker constants in ceramics. J Am Ceram Soc. 2000;83(9):2117-2146.
- Della Volpe C, Siboni S. From van der Waals equation to acid-base theory of surfaces: A chemical-mathematical journey. Rev Adhes Adhes. 2022;10(1):47-97.
- Headen TF, Howard CA, Skipper NT, Wilkinson MA, Bowron DT, Soper AK. Structure of pi-pi Interactions in Aromatic Liquids. Journal of the American Chemical Society. 2010;132(16):5735-5742.
- Clark T, Hennemann M, Murray JS, Politzer P. Halogen bonding: the sigma-hole. J Mol Model. 2007;13(2):291-296.
- Parisini E, Metrangola P, Pilati T, Resnati G, Terraneo G. Halogen bonding in halocarbon-protein complexes: a structural survey. Chem Soc Rev. 2011;40(5):2267-2278.
- Hobza P. Noncovalent bonds with  $\sigma$ -hole: Halogen, chalcogen and pnictogen bonds. Chemické Listy. 2016;110(5):371-375.
- Burley SK, Bhikadiya C, Bi CX, Bittrich S, Chao HY, Chen L, et al. RCSB Protein Data Bank (RCSB.org): delivery of experimentally-determined PDB structures alongside one million computed structure models of proteins from artificial intelligence/machine learning. Nucleic Acids Res. 2023;51(D1):D488-D508.
- Holcomb M, Chang YT, Goodsell DS, Forli S. Evaluation of AlphaFold2 structures as docking targets. Protein Science. 2023;32(1):8.