

Kovalentní léčiva

Marta Kučerová

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

Kovalentní léčiva jsou látky schopné tvořit reverzibilní nebo ireverzibilní kovalentní vazbu s makromolekulárním cílem v organismu. Navzdory riziku nežádoucích reakcí organismu se design takových látek stal trendem posledních dvou desetiletí. V článku jsou shrnuta léčiva působící kovalentním mechanismem z různých indikačních skupin a eventuálně doplněna odkazem na krystalografickou strukturu v databázi Protein Data Bank. Dále jsou diskutovány výhody i nevýhody použití kovalentních léčiv.

Klíčová slova: kovalentní vazba, cílené kovalentní inhibitory.

Covalent drugs

Covalent drugs are substances capable of forming a reversible or an irreversible covalent bond with a macromolecular target in the body. Despite the risk of adverse reactions in the organism, the design of such agents has become a trend over the last two decades. Drugs acting by covalent mechanisms from different indication groups are summarized in this article and possibly supported with a reference to the crystallographic structure in the Protein Data Bank. The advantages and the disadvantages of using covalent drugs are also discussed.

Key words: covalent bond, targeted covalent inhibitors.

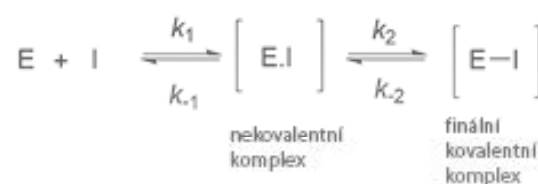
Úvod

Většina dosavadních snah o nalezení nových léčiv se zaměřovala na sloučeniny vytvářející nekovalentní, reverzibilní interakce s makromolekulárními cíli v organismu, většinou proteiny. Tento přístup nabízí několik výhod: bere v úvahu relativní rychlost disociace komplexu léčivo-protein a dále resyntézu proteinu. Tento klasický design léčiv je primárně založen na optimalizaci nekovalentních interakcí (1) za účelem zlepšení účinnosti a/nebo selektivity, aby se zabránilo jakékoli nespécifické aktivitě nebo vazbě mimo cíl (angl. off-target activity/binding). Přesto se odhaduje, že každé léčivo používané v klinické praxi interaguje s přibližně šesti cíli. Snaha vyhnout se vazbě mimo makromolekulární cíl omezuje ve vývoji perspektivní látky nesoudí reaktivní chemickou funkční skupinu z důvodu rizika imunologických nebo histologických faktorů. Během posledních dvou desetiletí ovšem došlo k renesanci a schválení mnoha kovalentních inhibitorů jako farmakoterapeutik. V současné době funguje asi 30 % všech používaných léčiv působících na enzymy prostřednictvím kovalentního mechanismu (2, 3).

Kovalentní léčiva jsou sloučeniny schopné vytvořit kovalentní vazbu s makromolekulárním cílem. Reakce probíhá z biochemi-

kého hlediska ve dvou krocích. Prvním je rychlé vytvoření nekovalentního komplexu (např. enzym-inhibitor) a druhým krokem je vznik kovalentní vazby mezi léčivem a makromolekulárním cílem (Obr. 1). V závislosti na typu kovalentní interakce se inhibice může pohybovat od reverzibilní ($k_3 > 0$) po zcela ireverzibilní ($k_3 = 0$), kdy obnovení aktivity cíle vyžaduje biosyntézu nové makromolekuly, např. enzymu (2, 4, 5, 6).

Obr. 1. Schéma kovalentní inhibice



E – enzym, I – inhibitor, k_1 – rychlostní konstanta vzniku nekovalentního komplexu enzym-inhibitor, k_{-1} – rychlostní konstanta zpětné nekovalentní interakce, k_2 – rychlostní konstanta vzniku kovalentní vazby mezi enzymem a inhibitorem, k_{-2} – rychlostní konstanta zpětné reakce vzniku kovalentní vazby

PharmDr. Marta Kučerová, Ph.D.

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
kucerom@faf.cuni.cz

Cit. zkr: Čes. slov. Farm. 2025;74(1):E10-E15

Článek přijat redakcí: ???

Článek přijat po recenzích: ???

PLNÁ VERZE ČLÁNKU → <https://doi.org/10.36290/csf.2025.001>
POUZE PRO PŘEDPLATITELE ČASOPISU ČESKÁ A SLOVENSKÁ FARMACIE

