

NIKOLAS HIDEKI KODA PERES

**ESTUDOS DE DOCKING MOLECULAR DE POSSÍVEIS INIBIDORES DA NS3/4A
PROTEASE DO VÍRUS DA HEPATITE C**

Monografia apresentada ao Departamento de
Química da Universidade Federal de Viçosa,
como parte das exigências para a conclusão do
Curso de Bacharelado em Química.

Orientador: Ana Paula Guimarães

VIÇOSA – MINAS GERAIS
2023

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar minha gratidão a todos aqueles que me acompanharam e me ajudaram durante esta etapa de minha vida:

Primeiramente, a meus pais, por tudo que fizeram por mim. Sem seu apoio, carinho, compreensão e tudo que fizeram, e ainda fazem, por mim nada disso seria possível. Agradeço também ao meu avô, que sempre me apoiou e não hesitou em me acompanhar no início conturbado longe de casa e da família, e a meus familiares por todo o carinho e incentivo.

Aos meus colegas da graduação, pela amizade, convivência e por todo o suporte, seja nas atividades acadêmicas, seja no desenvolvimento pessoal, que me proporcionaram.

Aos professores da Universidade Federal de Viçosa, em especial os professores do Departamento de Química, pelos ensinamentos e por contribuírem com o meu desenvolvimento profissional. Agradeço ao professor Reinaldo pela orientação técnica para o desenvolvimento deste trabalho e aos professores Gabriel e Astréa, por todas as suas recomendações, que contribuíram para aprimorar o trabalho, e por terem aceito o convite para compor a banca.

Agradeço, especialmente, a minha orientadora prof. Ana Paula Guimarães, por todos os conselhos e ensinamentos, e também pela paciência, apoio e compreensão, que possibilitaram a conclusão deste trabalho.

RESUMO

HIDEKI KODA PERES, Nikolas, monografia de conclusão do Curso de Bacharelado em Química. Universidade Federal de Viçosa, *julho*, 2023. **Estudos de Docking Molecular de possíveis inibidores da NS3/4A protease do vírus da Hepatite C.** Orientador: Ana Paula Guimarães.

No presente trabalho foi utilizada a técnica de Docking Molecular para estudar o reconhecimento molecular de 4 compostos lineares derivados do fármaco Grazoprevir, sintetizados por Rusere et al. (2018). As estruturas dos compostos foram inicialmente avaliadas como possíveis inibidores da NS3/4A protease do vírus da Hepatite C (HCV) através de cálculos de relações quantitativas estrutura-atividade (QSAR). Objetivando avaliar os dados obtidos experimentalmente, foram estudados os compostos que demonstraram uma diminuição da constante de inibição (K_i) se comparados com o análogo linear do Grazoprevir, 5172-linear, visando compreender a causa molecular dessa melhoria na atividade inibitória. As estruturas tridimensionais dos compostos foram construídas no programa *PC Spartan Pro*, assim como foram realizados os cálculos de minimização de energia, geometria, e a determinação das cargas parciais atômicas. Os estudos de Docking Molecular foram realizados no programa *Molegro Virtual Docker*® e corroboraram com os dados experimentais obtidos por Rusere et al. (2018) para a WT protease e suas variantes resistentes R155K, D168A e A156T. Os compostos apresentaram interações com os resíduos catalíticos e não realizaram interações com resíduos associados à resistência, tornando-os promissores para futuros trabalhos utilizando moléculas lineares como base para o planejamento de novos fármacos contra a Hepatite C.

Palavras-chave: *Hepatite C, HCV, NS3/4A protease, Docking Molecular, inibidor de protease.*

ABSTRACT

HIDEKI KODA PERES, Nikolas, Undergraduate Final Paper Submitted to the Department of Chemistry in Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree of Bachelor in Chemistry, Universidade Federal de Viçosa, *july*, 2023. **Molecular Docking studies of potential Hepatitis C virus NS3/4A protease inhibitors.** Advisor: Ana Paula Guimarães.

In the present work, the Molecular Docking technique was used to study the molecular recognition of 4 linear compounds derived from the drug Grazoprevir, synthesized by Rusere et al. (2018). The structures of the compounds were initially evaluated as possible Hepatitis C virus (HCV) NS3/4A protease inhibitors through quantitative structure-activity relationship (QSAR) calculations. Aiming to evaluate the data obtained experimentally, the compounds that showed a decrease in the inhibition constant (K_i) when compared to Grazoprevir analogue 5172-linear were studied, in order to understand the molecular cause of this improvement in the inhibitory activity. The three-dimensional structures of the compounds were built in the *PC Spartan Pro* program, as well as the energy and geometry minimization and the determination of the atomic partial charges. Molecular docking studies were carried out using the *Molegro Virtual Docker*® program and corroborated with the experimental data obtained by Rusere et al. (2018) for WT protease and its resistant variants R155K, D168A and A156T. The compounds showed interactions with catalytic residues and did not perform interactions with residues associated with resistance, making them promising for future work using linear molecules as a basis for designing new drugs against hepatitis C.

Keywords: *Hepatitis C, HCV, NS3/4A protease, Molecular Docking, protease inhibitor.*