

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В. ЛОМОНОСОВА

На правах рукописи

Тащилова Анна Сергеевна

**Применение молекулярного моделирования для поиска
ингибиторов фактора свертывания крови XIa**

Специальности: 03.01.02 – Биофизика, 03.01.08 - Биоинженерия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата физико-математических наук

Москва-2021

Работа выполнена в лаборатории вычислительных систем и прикладных технологий программирования Научно-исследовательского вычислительного центра МГУ имени М.В. Ломоносова и на кафедре медицинской физики физического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова.

Научный руководитель **Сулимов Владимир Борисович**
доктор физико-математических наук, доцент

Официальные оппоненты **Поройков Владимир Васильевич**
Доктор биологических наук, кандидат физико-математических наук, член-корреспондент РАН, профессор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича", главный научный сотрудник, заведующий отделом биоинформатики и лабораторией структурно-функционального конструирования лекарств

Бочаров Геннадий Алексеевич
Доктор физико-математических наук, доцент, ФГБУН Институт вычислительной математики РАН им. Г.И. Марчука, ведущий научный сотрудник

Романов Алексей Николаевич
кандидат физико-математических наук, Федеральный исследовательский центр химической физики имени Н.Н. Семенова РАН, лаборатория гетерогенного катализа, старший научный сотрудник

Защита диссертации состоится «18» ноября 2021 г. в 16.00 на заседании диссертационного совета МГУ.01.04 Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова по адресу: 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 2, Физический факультет МГУ, аудитория 5-68. E-mail: info@physics.msu.ru

Диссертация находится на хранении в отделе диссертаций научной библиотеки МГУ имени М.В. Ломоносова (Ломоносовский просп., д. 27). С информацией о регистрации участия в защите и с диссертацией в электронном виде можно ознакомиться на сайте ИАС «ИСТИНА»: <https://istina.msu.ru/dissertations/397619309/>

Автореферат разослан «__» _____ 20__ г.

Ученый секретарь диссертационного совета МГУ.01.04,

кандидат технических наук

А.Э. Сидорова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Для повышения эффективности начальной стадии разработки лекарств всё чаще начинают применять методы молекулярного моделирования, в том числе докинг. Именно докинг и был использован в данной работе для поиска ингибиторов терапевтической мишени – фактора свертывания крови XIa.

Нарушения в системе свертывания крови остаются наиболее распространенной причиной смертности и инвалидности в современном мире. Тромботические и геморрагические осложнения встречаются в каждой области медицины, в том числе в онкологии, гематологии, иммунологии и других. Таким образом, разработка новых лекарственных препаратов, способных предотвращать патологические состояния, при этом, не нарушая нормальный гемостаз, является актуальной задачей на сегодняшний день. Несмотря на важность задачи и активные поиски новых безопасных лекарств, селективный низкомолекулярный антикоагулянт с минимальными побочным эффектом до сих пор не найден.

Свертывание плазмы крови – каскад биохимических реакций, приводящий к полимеризации фибрина и образованию сгустка, позволяющего остановить кровотечение. Реакции плазменной системы условно разделяют на внешний и внутренний пути.

Внешний путь еще называют путем тканевого фактора, так как он начинается с контакта плазмы с белком – тканевым фактором. Внешним этот путь называется потому, что в эндотелии сосудов и в клетках крови тканевого фактора нет. Сосуд должен быть поврежден, чтобы кровь вступила в контакт с тканевым фактором. В конечном счете, внешний путь свертывания приводит к тому, что активированный фактор IX, активирует фактор X, который, т.е. фактор Xa, инициирует реакцию превращения протромбина в тромбин, а он, в свою очередь, превращает растворимый

фибриноген в нерастворимый фибрин, который при полимеризации и приводит к свертыванию крови. Тромбин также активирует и фактор XI, который реализует дополнительную активацию фактора IX.

В контактном или внутреннем пути свертывания фактор XII активируется при контакте с поверхностью (отрицательно заряженной – такими поверхностями могут быть стенки пробирок, катетеров и т.п.) или с мембранами бактерий при инфекциях, и активированный фактор XIIa активирует фактор XI. Фактор XIa активирует фактор IX, который, в свою очередь, активирует фактор X. Таким образом, фактор XI связывает внешний и внутренний пути свертывания крови и является важной терапевтической мишенью для создания нового класса антикоагулянтов.

В настоящее время в клинике применяются препараты, ингибирующие активность тромбина и фактора свертывания Xa, которые имеют ряд нежелательных побочных эффектов, которые, как предполагается, могут возникать, из-за близости этих мишеней к конечному продукту реакций каскада свертывания – фибрину. Новые лекарства на основе низкомолекулярных ингибиторов фактора XIa позволят «мягко» регулировать гемостаз, не допуская лавинообразных процессов, что позволит сократить нежелательные побочные эффекты, которые присутствуют у существующих препаратов – ингибиторов тромбина и фактора Xa.

Практика лечения COVID-19 выявила важную роль применения антикоагулянтов для лечения тяжелых форм этого заболевания.

Научная новизна

Научная значимость данной работы связана с применением докинга и последующих дополнительных расчетов с помощью методов квантовой химии для поиска ингибиторов заданных белков-мишеней в базах данных существующих соединений. Апробированные в данной работе методы могут

быть применены и применяются для разработки ингибиторов и других белков-мишеней. Новизной обладают и найденные в данной работе ингибиторы фактора свертывания крови XIa на основе тетрагидрохинолина с активностью в микромолярном диапазоне, для лучшего из которых $IC_{50} = 4,3$ мкМ. Эти ингибиторы могут стать отправной ступенью для создания нового класса антикоагулянтов.

Степень разработанности выбранной темы

В настоящее время не существует прямых селективных ингибиторов фактора XIa, применяемых в клинике. Поэтому поиск таких соединений активно ведется, в частности с помощью методов молекулярного докинга.

Хотя в настоящее время существует ряд соединений ингибиторов фактора XIa, находящихся на разных стадиях клинических испытаний, идентификация новых хемотипов низкомолекулярных ингибиторов фактора XIa должна расширить возможности создания нового класса антикоагулянтов на основе ингибиторов фактора свертывания крови XIa. Для рациональной разработки лекарств на первых этапах используются молекулярный докинг и методы квантовой химии. Программы и методология, используемые в данном исследовании разработаны ранее в Научно-исследовательском вычислительном центре МГУ имени М. В. Ломоносова и применялись в настоящем исследовании с использованием суперкомпьютерных вычислительных ресурсов МГУ имени М.В. Ломоносова.

Цель исследования

Поиск ингибиторов фактора свертывания крови XIa с помощью виртуального скрининга баз данных низкомолекулярных органических соединений с использованием методов молекулярного моделирования: докинга и квантово-химического метода.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

1. Построение и валидация атомистической модели фактора свертывания XIa и его активного центра.
2. Проведение виртуального скрининга баз данных существующих лекарственно подобных органических соединений, содержащие многие тысячи молекул, с использованием докинга с целью поиска ингибиторов фактора свертывания XIa. Отбор на основании результатов докинга наиболее перспективных соединений кандидатов в ингибиторы фактора XIa.
3. Для лучших отобранных с помощью докинга молекул кандидатов в ингибиторы фактора свертывания крови XIa проведение квантово-химических расчетов энтальпии связывания этих молекул с фактором свертывания крови XIa.
4. Отбор лучших кандидатов в ингибиторы на основании результатов докинга, результатов квантово-химических расчетов энтальпии связывания белок-лиганд и на основании анализа положений лигандов в активном центре белка для последующей экспериментальной проверки их ингибирующей активности.

Объект и предмет исследования

Объектом исследования служит фактор свертывания крови XIa.

Предметом исследования являются потенциальные ингибиторы данного белка-мишени. Таким образом, исследование заключается в скрининге баз данных органических соединений с помощью докинга и последующего расчета энтальпии связывания белок-лиганд с помощью квантово-химического метода для выявления соединений кандидатов в ингибиторы фактора свертывания крови XIa и передача этих соединений на экспериментальную проверку их ингибирующей активности.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость данной работы заключается в создании и валидации атомистической модели фактора свертывания крови XIa. Практическая значимость данной работы заключается в том, что разработанная атомистическая модель фактора свертывания крови XIa была использована для поиска ингибиторов этого фактора свертывания с применения методов докинга и квантовой химии, и такие ингибиторы были найдены, а их ингибирующая активность впоследствии была подтверждена экспериментально. Найденные ингибиторы фактора свертывания крови XIa могут служить основой для дальнейшей оптимизации их химической структуры с целью повышения их ингибирующей активности, растворимости и других свойств и, в конечном счете, для создания нового класса антикоагулянтов.

Методология структурно-ориентированного виртуального скрининга, использованного в данной работе, может быть применена на начальном этапе разработки разнообразных лекарственных препаратов, действующих на заданные терапевтические белки-мишени и ускорить такие разработки.

Методология диссертационного исследования

Создание атомистической модели белка-мишени, виртуальный скрининг баз данных готовых соединений с целью нахождения соединений кандидатов в ингибиторы данного белка-мишени. Виртуальный скрининг проводился с помощью программы докинга SOL, адаптированной для работы на суперкомпьютере МГУ Ломоносов, и для лучших молекул, отобранных на основании результатов докинга, проводился расчет энтальпии связывания белок-лиганда с помощью квантово-химического полуэмпирического метода PM7 с учетом влияния растворителя в континуальной модели COSMO. Совместное использование докинга и квантово-химического постпроцессинга, а также анализ положения молекул

кандидатов в ингибиторы в активном центре белка-мишени позволяют повысить надежность отбора соединений кандидатов в ингибиторы данного белка-мишени для последующей экспериментальной проверки. Данная методология поиска ингибиторов была применена для поиска ингибиторов фактора свертывания XIa, а отобранные на основе расчетов соединения отдавались для экспериментальной проверки их ингибирующей активности, и при этом для части отобранных соединений ингибирующая активность была подтверждена в экспериментах *in vitro* в тестовой системе «белок-субстрат-ингибитор».

Положения, выносимые на защиту

1. Разработка атомистической модели фактора свертывания крови XIa, пригодной для проведения молекулярного докинга и последующих квантово-химических расчетов.
2. Применение разработанной модели фактора свертывания крови XIa для суперкомпьютерного виртуального скрининга, включающего докинг и последующие квантово-химические расчеты, с целью идентификации новых ингибиторов фактора свертывания крови XIa.
3. Найдены с помощью молекулярного моделирования соединения кандидаты в ингибиторы фактора свертывания крови XIa на основе тетрагидрохинолинов, ингибирующая активность которых в микромолярном диапазоне значений IC_{50} была впоследствии экспериментально подтверждена.
4. Показано, что выбранный метод расчетов для отбора ингибиторов фактора свертывания крови XIa характеризуется высокой точностью, с преобладанием специфичности над чувствительностью.

Степень достоверности и апробации результатов

Для выполнения поставленных целей и задач использовались апробированные методы молекулярного моделирования, в том числе молекулярной механики на основе известного силового поля, докинг с использованием классической программы докинга, квантово-химический полуэмпирический метод PM7 с учетом растворителя.

Основные результаты работы были представлены и обсуждены на 3 всероссийских конференциях, семинарах кафедры биофизики физического факультета МГУ и НИВЦ МГУ имени М.В. Ломоносова.

Личный вклад

Личный вклад заключается в выполнении основного объема теоретических исследований и вычислительных экспериментов, изложенных в диссертационной работе, включая сбор и анализ литературы по теме работы, участие в подготовке обзора по докингу, построение и валидация модели белка фактора свертывания XIa; виртуальный скрининг программой докинга SOL и последующая обработка результатов полуэмпирическим квантово-химическим методом PM7 с учетом растворителя в континуальной модели COSMO в программе MOPAC проводились при участии А.С. Тащиловой. Также диссертант принимал непосредственное участие в отборе соединений для экспериментального исследования и подготовке докладов и публикаций по теме исследования.

Публикации

Всего опубликовано 6 статей. По теме диссертации опубликовано всего 4 статьи, из них в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в базах Web of Science, Scopus, RSCI – 4 статьи.

Апробация результатов

Основные результаты диссертации были представлены и обсуждены на 3 конференциях, включая международные и всероссийские конференции.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа включает: введение, три главы, заключение, основные результаты и выводы, список цитируемой литературы. Работа изложена на 113 страницах и содержит 9 рисунков. Библиография включает 133 источника.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Введение включает описание основных этапов разработки лекарственных препаратов: от начального поиска лидерного соединения до заключительных клинических испытаний на людях. Рассмотрена основная парадигма рациональной разработки лекарств, согласно которой молекула лекарства должна селективно связываться с определенным местом макромолекулы, участвующей в развитии заболевания. Описан молекулярный докинг – компьютерное моделирование взаимодействия таких молекул с белком-мишенью, основанный на информации о структуре белка. Рассмотрены принципы и ограничения работы программ докинга. Выбран белок-мишень, ингибирование которого может привести к созданию нового класса антикоагулянтов. Показана актуальность создания нового класса антикоагулянтов на основе ингибиторов фактора свертывания XIa. Также в данном разделе указана актуальность темы исследования, ее новизна, степень разработанности, теоретическая и практическая значимость. Описаны цели и основные задачи исследования, положения, выносимые на защиту и, в заключение, степень достоверности и апробации результатов и личный вклад диссертанта.

В **первой главе** рассматривается фактор свертывания крови XIa в качестве мишени для поиска ингибиторов, которые могут стать основой

нового класса антикоагулянтов. В **первом разделе** указанной главы описываются биохимические реакции, входящие в каскад свёртывания крови и роль фактора XIa в нем. Обоснование использования фактора XIa в качестве терапевтической мишени и структура выбранного белка рассмотрены **во втором и третьем разделе** первой главы соответственно. Обзор литературы на предмет поиска недавно разработанных экспериментально проверенных ингибиторов фактора XIa и их молекулярные структуры приведены в **четвёртом разделе** первой главы. Отметим, что часть из найденных в литературе и описанных в данном разделе ингибиторов в настоящее время в лучшем случае пока находится в различных фазах клинических испытаний, а разрешенного к применению лекарства пока нет. Также в этом разделе подробно рассматриваются структурные особенности ингибиторов и их положение в карманах активного центра фактора свертывания XIa.

Вторая глава описывает методы компьютерного моделирования для разработки лекарств. **Первый раздел** включает описание как структурно ориентированных, так и лиганд ориентированных методов виртуального скрининга. Кроме того, в данном разделе приведены примеры найденных ингибиторов для различных белков-мишеней вышеуказанными методами. Три аспекта структурно-ориентированного скрининга: молекулярный докинг, трехмерная модель белка, библиотека химических соединений – разобраны **во втором разделе**.

Третий раздел второй главы посвящен силовым полям – потенциалам, описывающим межатомные взаимодействия: в нем рассмотрены несколько наиболее популярных силовых полей, в том числе силовое поле MMFF94, которое используется в программе докинга SOL, применяемой в данной работе для виртуального скрининга.

Четвертый раздел второй главы включает в себя разбор основных направлений молекулярного моделирования, применяемых для разработки

лекарств: докинг, статистические методы, метод Монте-Карло и методы молекулярной динамики.

В **пятом разделе** данной главы представлены краткие описания работы некоторых широко используемых программ докинга. В **шестом разделе** более подробно описана работа программы SOL [1], применяемой в настоящем исследовании для проведения виртуального скрининга. Программа SOL является программой докинга, где белок представлен в виде набора сеток потенциалов взаимодействия пробного атома лиганда с атомами белка, типизация атомов проводится в силовом поле MMFF94 [2]. Поиск положения лиганда в активном центре белка реализуется с помощью генетического алгоритма глобальной оптимизации. Функция оценки энергии связывания белок-лиганд (скоринг-функция) программы SOL включает Ван-дер-Ваальсовы и кулоновские взаимодействия между атомами белка и лиганда, энергию десольватации лиганда при его связывании с белком, а также член, описывающий энтропийный вклад в свободную энергию связывания, через количество торсионов лиганда.

В **седьмом разделе** главы 2 рассмотрены основные идеи, лежащие в основе использованного в данной работе полуэмпирического метода квантовой химии PM7 [3]. В **восьмом разделе** данной главы представлена методика расчета энтальпии связывания белок-лиганд с помощью метода PM7 с учетом влияния растворителя в континуальной модели COSMO [4].

В **главе 3** диссертации представлены результаты поиска соединений кандидатов в ингибиторы фактора свертывания XIa среди имеющихся в наличии низкомолекулярных органических соединений. Поиск осуществлялся путем суперкомпьютерного виртуального скрининга базы данных кафедры органической химии Воронежского государственного университета с помощью программы докинга SOL и последующего расчета энтальпии связывания лигандов с белком мишенью методами квантовой химии. **Первый раздел** данной главы включает выбор и создание

атомистической модели фактора XIa на основе комплекса 4CRC (PDB ID) [5] и ее валидации с помощью нативного докинга, т.е. докинга лиганда в структуру белка, закристаллизованную вместе с этим нативным лигандом. С целью определения пороговых значений скоринг-функции SOL и энтальпии МОРАС [6] для отбора соединений при виртуальном скрининге библиотек соединений был проведен докинг ингибиторов с экспериментально измеренной активностью, указанных в литературном обзоре. Полученные результаты изложены во **втором разделе** главы 3. В дальнейшем для анализа качества выбранной модели и использованной методики был выбран тестовый набор, состоящий из 200 соединений, для которого был проведен докинг и рассчитана энтальпия связывания. Согласно рассчитанным метрикам в **третьем разделе**: точность, чувствительность и специфичность, выбранный метод характеризуется высокой точностью, с преобладанием специфичности над чувствительностью, т.е. высокая надежность метода при прогнозе отсутствия ингибирования.

За время исследования был проведен виртуальный скрининг сфокусированных библиотек химических соединений, включающих в себя более 16000 молекул, и последующая обработка методами квантовой химии лучших соединений. 48 идентифицированных ингибиторов фактора свертывания XIa, которые в экспериментах *in vitro* снижали активность белка в концентрации 30 мкМ не менее 50% по сравнению с базальной активностью, описаны в **четвертом разделе** третьей главы. Среди 48 идентифицированных ингибиторов фактора свертывания XIa существуют три ингибитора, принадлежащие химическому классу роданин-подобных молекул, которые при этом увеличивают активность фактора свертывания XIa. Такие соединения содержат реактивные группы, которые ассоциированы с неспецифичной активностью для многих белков-мишеней и не характеризуются нековалентным связыванием в активном центре белка [7]. Таким образом, полученные экспериментальные значения активности для

данных трех соединений требуют дополнительного исследования специфичности из действия.

В пятом разделе главы 3 представлены результаты виртуального скрининга сфокусированной библиотеки соединений, состоящей из 62 подготовленных к докингу трехмерных структур – производных pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-2(1H)-one. Были идентифицированы три ингибитора фактора XIa с экспериментально подтвержденной активностью в микромолярном диапазоне. Структуры найденных соединений и значения измеренной активности представлены на Рисунке 1.

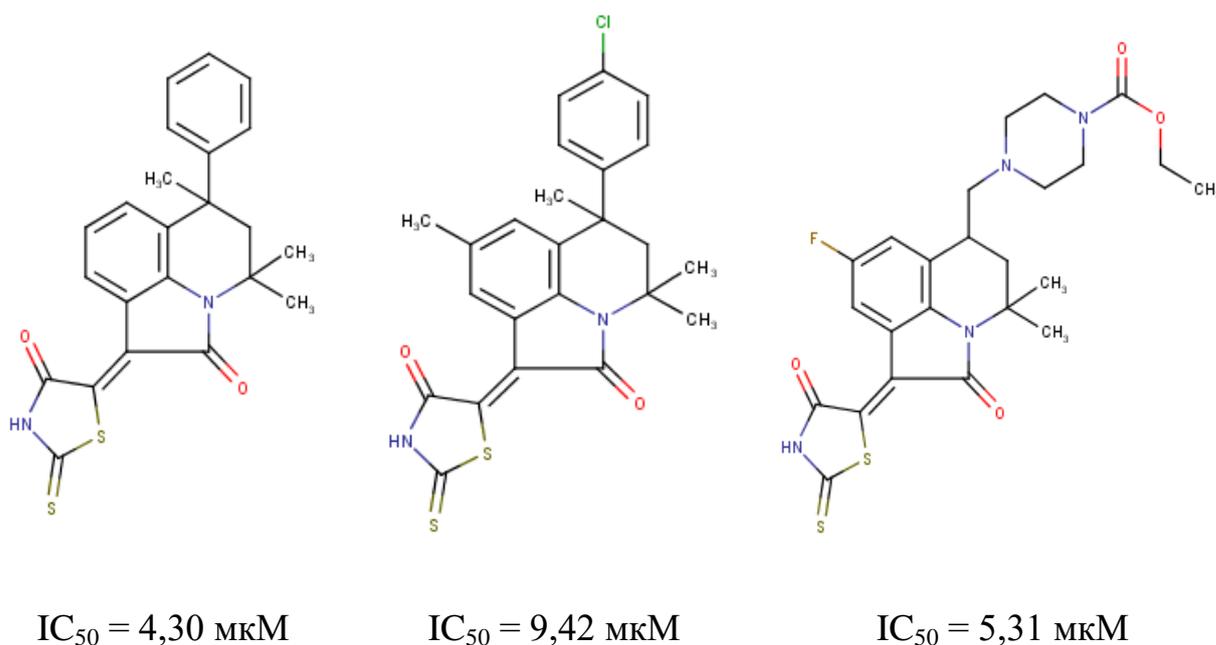


Рисунок 1. Двумерные структуры и значения ингибирования для синтезированных производных пирроло- и тетрагидрохинолина против фактора XIa.

В **Заключении** представлены результаты проведенных исследований и сделанные выводы, в том числе показана возможность эффективного применения докинга и последующих квантово-химических расчетов для поиска ингибиторов фактора свертывания крови XIa, найдены ингибиторы

этого фактора с подтвержденной в экспериментах ингибирующей активностью.

В конце диссертации после списка цитированной литературы приведено Приложение 1, в котором представлены структуры, рассчитанные и измеренные характеристики ингибирования 48 идентифицированных в данной работе новых ингибиторов фактора свертывания XIa с подтвержденной активностью в экспериментах *in vitro*.

Библиотеки соединений для виртуального скрининга были предоставлены сотрудниками кафедры органической химии Воронежского государственного университета. Синтез молекул выполнен на кафедре органической химии ВГУ под руководством заведующего кафедрой Шихалиева Хидмета Сафаровича.

Постановка актуальности задачи создания ингибиторов фактора свертывания XIa была предложена Пантелеевым Михаилом Александровичем и сотрудниками ЦТП физико-химической фармакологии РАН и НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева.

Экспериментальное тестирование *in vitro* потенциальных ингибиторов фактора свертывания XIa было выполнено Подоплеловой Надеждой Александровной, лаборатория клеточного гемостаза НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Построена атомистическая модель фактора свертывания XIa и проверена ее корректность с помощью докинга закристаллизованного с этим белком нативного лиганда, а также докинга известных ингибиторов.
2. Проведен виртуальный скрининг сфокусированных библиотек химических соединений, включающих в себя более 16000 молекул, и последующая обработка лучших соединений методами квантовой химии. В результате обнаружено 48 ингибиторов фактора свертывания XIa, которые в экспериментах снижали активность белка в концентрации 30 мкМ не менее 50% по сравнению с базальной активностью.
3. Найдены три ингибитора фактора свертывания крови XIa на основе производных *hydropyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-2(1H)-one*. Активность лучшего ингибитора составила $IC_{50} = 4,3$ мкМ.
4. Показано, что выбранный метод расчетов для отбора ингибиторов фактора свертывания крови XIa характеризуется высокой точностью, с преобладанием специфичности над чувствительностью.
5. Обнаружено, что есть химические соединения из класса роданинов, которые подавляя активность фактора свертывания XIa, усиливают активность фактора свертывания Xa. Механизм этого эффекта требует дополнительных исследований.

СПИСОК ЦИТИРУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Романов А.Н., Кондакова О.А., Григорьев Ф.В., Сулимов А.В., Лущекина С.В., Мартынов Я.Б., Сулимов В.Б. Компьютерный дизайн лекарственных средств: программа докинга SOL // Вычислительные методы и программирование. 2008. Vol. 9, № 2. P. 213–233.
2. Halgren T.A. Merck molecular force field // Journal of Computational Chemistry. 1996. Vol. 17, № 5–6. P. 490–641.
3. Stewart J.J. Optimization of parameters for semiempirical methods VI: more modifications to the NDDO approximations and re-optimization of parameters // J. Mol. Model. 11/29. 2013. Vol. 19, № 1. P. 1–32.
4. Klamt A., Schuurmann G. COSMO: a new approach to dielectric screening in solvents with explicit expressions for the screening energy and its gradient // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2. The Royal Society of Chemistry, 1993. № 5. P. 799–805.
5. Berman H.M., Westbrook J., Feng Z., Gilliland G., Bhat T.N., Weissig H., Shindyalov I.N., Bourne P.E. The Protein Data Bank // Nucleic Acids Res. 1999/12/11. 2000. Vol. 28, № 1. P. 235–242.
6. Stewart J.J.P. Stewart Computational Chemistry. MOPAC2016 [Electronic resource]. Colorado Springs, CO, USA, 2016. URL: <http://openmopac.net/MOPAC2016.html> (accessed: 30.07.2020).
7. Baell J.B., Holloway G.A. New Substructure Filters for Removal of Pan Assay Interference Compounds (PAINS) from Screening Libraries and for Their Exclusion in Bioassays // J. Med. Chem. American Chemical Society, 2010. Vol. 53, № 7. P. 2719–2740.

**ПУБЛИКАЦИИ АВТОРА ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ в журналах,
индексируемых в базах данных Web of Science, Scopus RSCI:**

1. Novichikhina N., Ilin I., **Tashchilova A.**, Sulimov A. Synthesis, Docking, and In Vitro Anticoagulant Activity Assay of Hybrid Derivatives of Pyrrolo[3,2,1-ij]Quinolin-2(1H)-one as New Inhibitors of Factor Xa and Factor XIa // *Molecules*. 2020. Vol. 25. N. 8. pp. 1889-1889. DOI: 10.3390/molecules25081889. Импакт-фактор по WoS 3,267

В данной работе А.С. Тащилова сделала описание молекулярной структуры фактора свертывания крови XIa и его активного центра, участвовала в провидении докинг лигандов из виртуальных сфокусированных библиотек в активный центр фактора XIa, и вычисляла энтальпию связывания лиганд-белок.

2. Сулимов А.В., Кутов Д.К., **Тащилова А.С.**, Ильин И.С. и др. Современные методы разработки новых лекарственных средств, влияющих на систему гемостаза // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*, 2019, Том 18, № 4, 136–152. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-136-152. Импакт-фактор по Scopus 0,2

В данной работе Тащиловой А.С. написана часть статьи, посвященная ингибиторам фактора свертывания крови XIa.

3. Подоплелова Н.А., Сулимов В.Б., **Тащилова А.С.**, Ильин И.С. и др. Свертывание крови в XXI-м веке: новые знания, методы и перспективы для терапии // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*, 2020, Том 19, № 1, 139–157. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-1-139-157. Импакт-фактор по Scopus 0,2

Тащиловой А.С. в данной работе дано описание активного центре белка-мишени фактора свертывания крови XIa.

4. Sulimov V.B., Kutov D.C., **Taschilova A.S.**, Ilin I.S., Tyrtysnikov E.E., Sulimov A.V. Docking paradigm in Drug Design // *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2021. Том 21, № 6, с. 507-546. DOI: 10.2174/1568026620666201207095626. Импакт-фактор по Scopus 3,218

А.С. Тащилова проводила поиск публикаций, и готовила часть материалов посвященных программам докинга и их применению для разработки лекарств.

**ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ НА МЕЖДУНАРОДНЫХ И ВСЕРОССИЙСКИХ
НАУЧНЫХ КОНФЕРЕНЦИЯХ, опубликованные в журналах:**

1. Ильин И.С., Липец Е.Н., Сулимов А.В., Кутов Д.К., Тащилова А.С. и др. «Разработка новых антикоагулянтов с использованием методов молекулярного моделирования ингибиторов белков системы свертывания крови» в сборнике *Сборник материалов XXV Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Тезисы докладов/ Главный редактор Чучалин А.Г, серия Секция "Разработка и создание новых лекарственных препаратов"*, с. 69-70. 2018 г.

**СПИСОК КОНФЕРЕНЦИЙ, НА КОТОРЫХ БЫЛИ ДОЛОЖЕНЫ
РЕЗУЛЬТАТЫ ДАННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ:**

1. Ломоносовские чтения – 2020. Секция «Вычислительная математика и кибернетика», Москва, Россия, 21 октября – 2 ноября 2020. Доклад «Разработка новых антикоагулянтов с помощью методов молекулярного моделирования»
2. Ломоносовские чтения – 2018. Секция «Вычислительная математика и кибернетика», Москва, Россия, 16-27 апреля 2018. Доклад «Новые синтетические антикоагулянты: молекулярное моделирование и экспериментальная проверка»
3. XXV Российский национальный конгресс "Человек и лекарство", Москва, Россия, 9-12 апреля 2018. Доклад «Разработка новых антикоагулянтов с использованием методов молекулярного моделирования ингибиторов белков системы свертывания крови»