



# Лекция № 4

# Биоинформационные методы поиска лекарств Докинг

Разработал профессор П. М. Васильев  
Кафедра фармакологии и биоинформатики

Для студентов, обучающихся по направлению 06.03.01 «Биология»  
профили Биохимия, Генетика  
при изучении дисциплины «Биоинформатика»

# П л а н л е к ц и и

- **Биоинформационные методы поиска лекарств.**
- **Белок-лигандные взаимодействия.**
- **Сайты связывания и активные центры белков, их характеристики.**
- **Докинг: цели и задачи, виды докинга.**
- **База данных лекарственных лигандов DrugBank.**

# *In silico*

**Компьютерные методы  
поиска лекарственных  
веществ**

# Парадигма *in silico*

$$A = F(S)$$

**Биологическая активность  
химического соединения  
есть функция его  
химической структуры**

# Переменные *in silico*

- Биологическая активность

IC<sub>50</sub>, EC<sub>50</sub>, LD<sub>50</sub>, MEC и т.п.

- Структура

Топологические индексы

Фрагментные дескрипторы

Физико-химические параметры

Энергетические характеристики

# Группы методов *in silico*

## QSAR

**Q**uantitative **S**tructure – **A**ctivity  
**R**elationships

## LBDD

**L**igand **B**ased **D**rug **D**esign

## SBDD

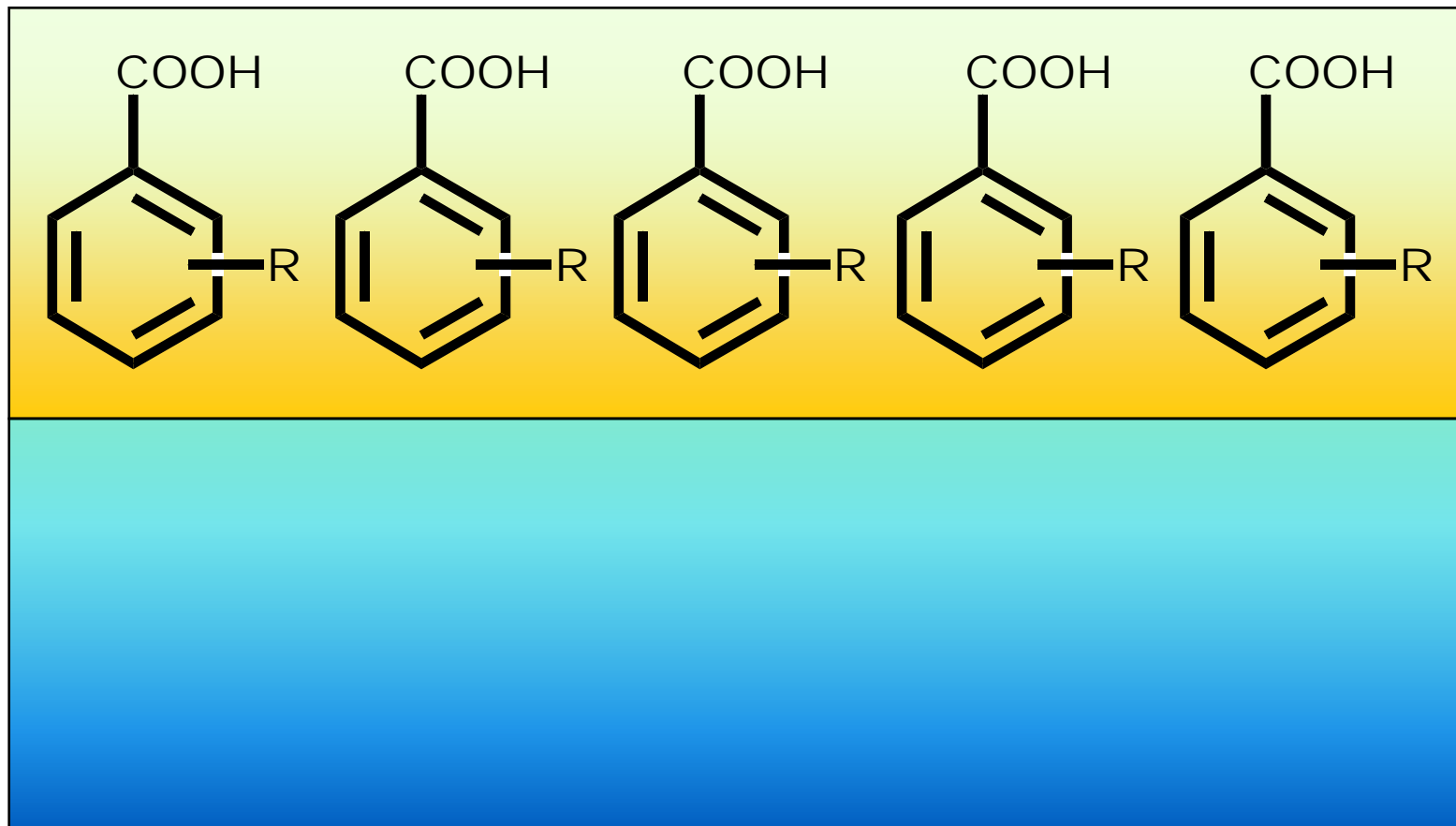
**S**tructure **B**ased **D**rug **D**esign

# Парадигма Хэнча

- Биологическая активность соединения является функцией его липофильных, электронных и стерических параметров
- Биологическая активность соединения определяется его способностью проникать к рецептору через систему биомембран, помещаться в "рецепторный карман" и взаимодействовать с заряженными участками на поверхности рецептора

# Константа Хэнча

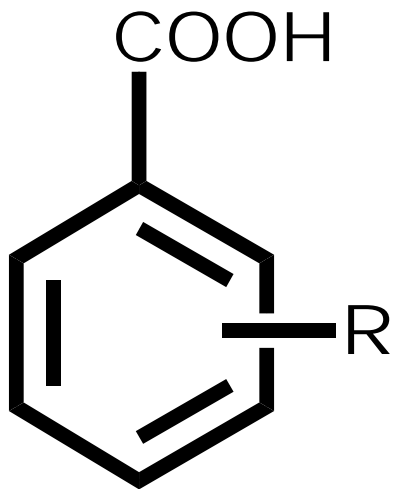
## н-октанол



**вода**



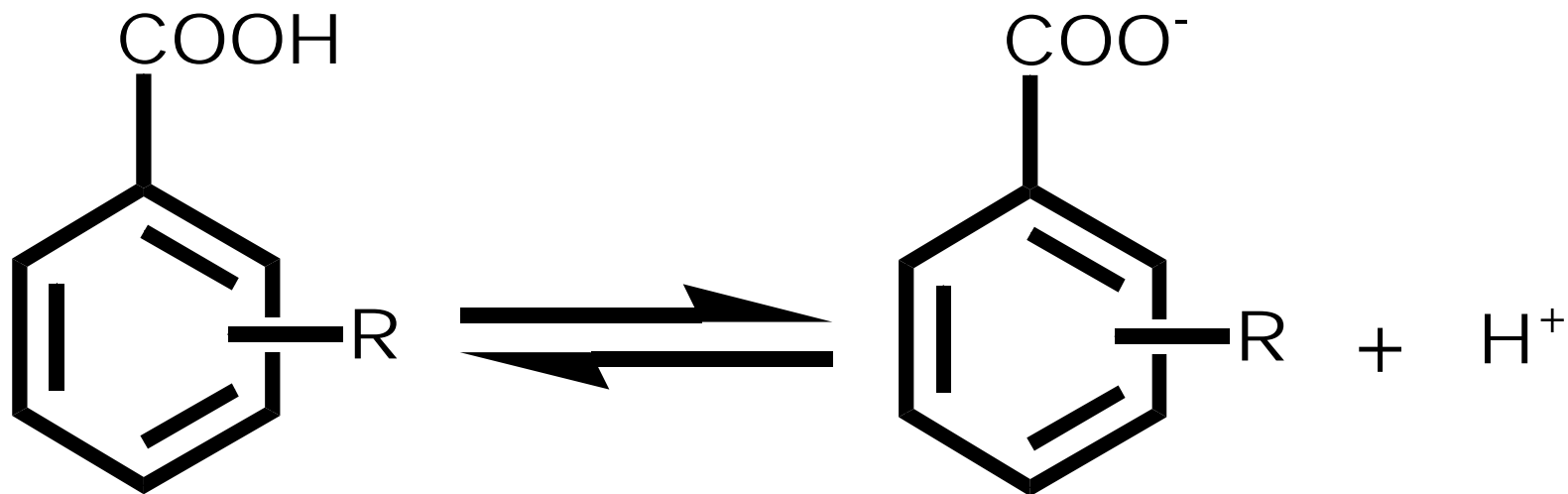
# Константа Хэнча



$$P = \frac{C_{octanol}}{C_{water}}$$

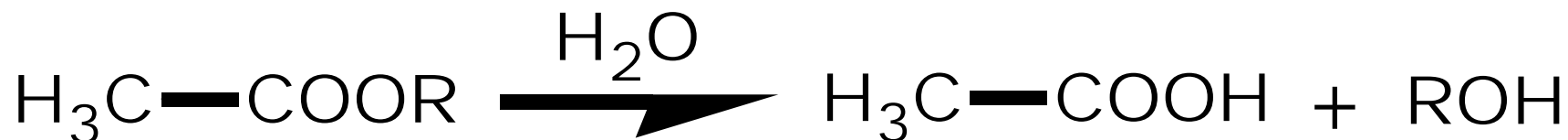
$$\pi = \lg \frac{P_R}{P_H}$$

# Константа Гаммета



$$\sigma = \lg \frac{K_R}{K_H}$$

# Константа Тафта



$$E_S = \lg \frac{K_R}{K_{CH_3}}$$

# Уравнение Хэнча

$$\lg \frac{1}{C} = a_0 + a_1 \pi^2 + a_2 \pi + a_3 \sigma + a_4 E_s ,$$

где  $C$  – концентрация, вызывающая определенный биологический эффект (например, ЭК<sub>50</sub>);

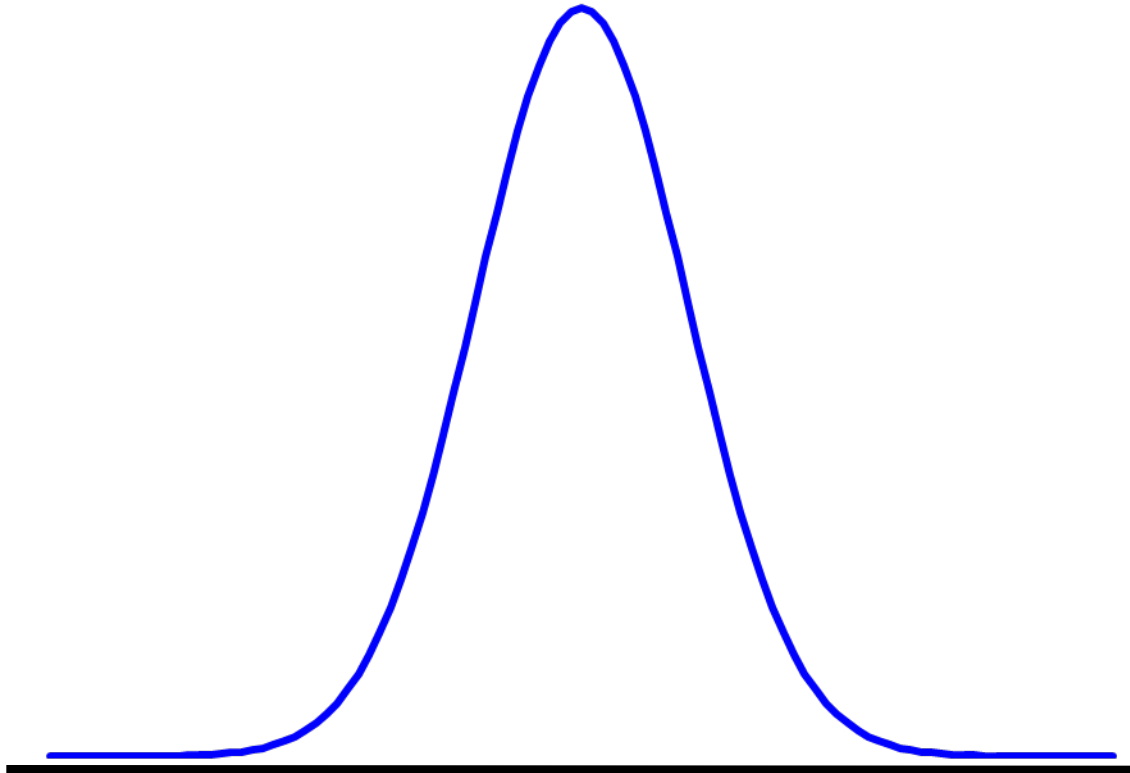
$\pi$  – константа Хэнча (липофильность);

$\sigma$  – константа Гаммета (электронный параметр);

$E_s$  – константа Тафта (стерический параметр).

# Особенности модели Хэнча

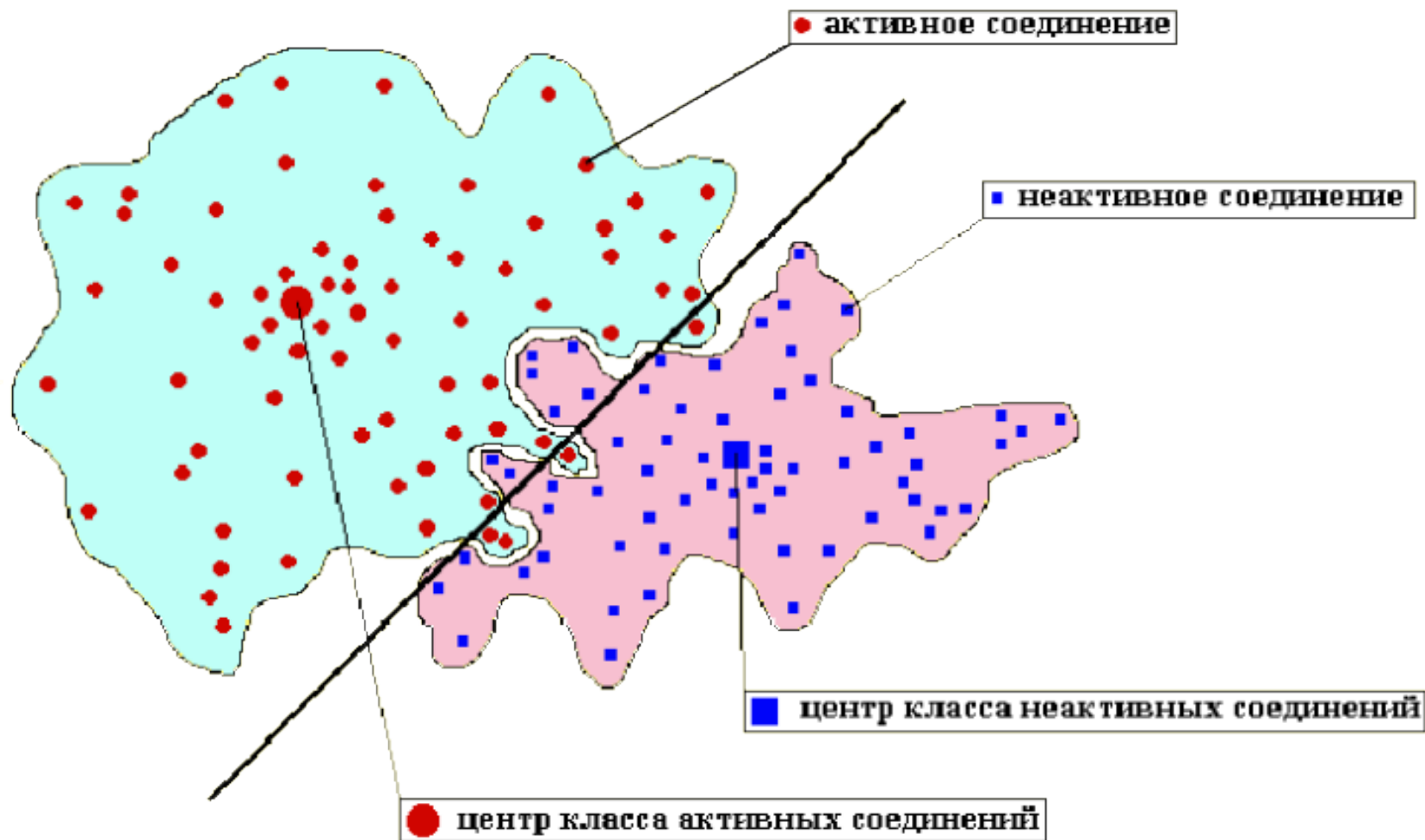
- Зависимость «структура – активность» описывается непрерывной кривой
- Существует значение липофильности, соответствующее максимуму активности



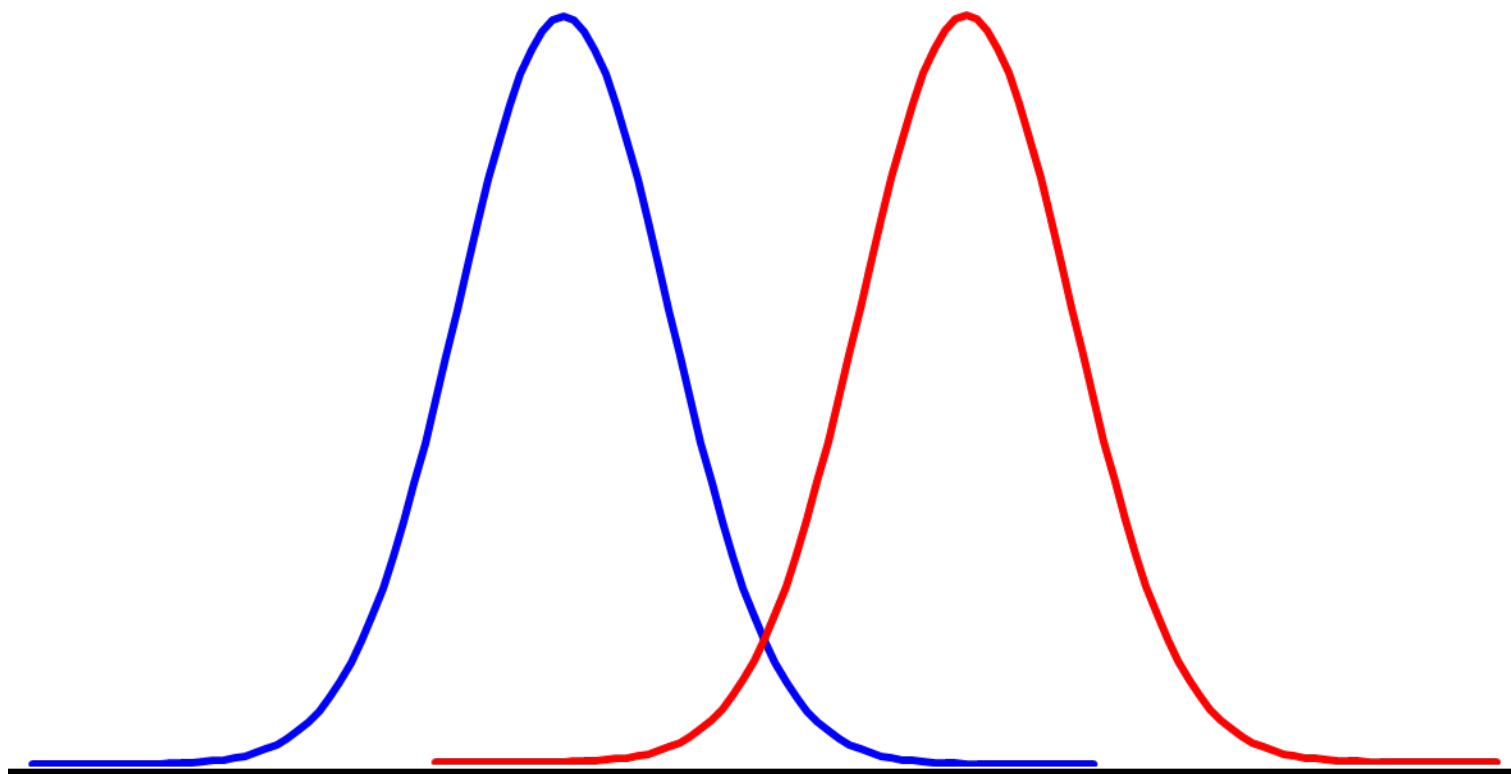
# Методы восстановления непрерывных зависимостей

- **Регрессионные**
  - множественная пошаговая регрессия
  - метод частичных наименьших квадратов PLS
  - гребневая регрессия
- **Нейросетевые**
  - перцептрон
  - простые нейронные сети
  - многослойные нейронные сети
  - перцептронные многослойные нейронные сети

# Задача классификации



# Вероятностная трактовка





# Дискриминантные функции

$$\begin{cases} g_1 = a_{01} + a_{11}\pi + a_{21}\sigma + a_{31}E_S \\ g_2 = a_{02} + a_{12}\pi + a_{22}\sigma + a_{32}E_S \end{cases}$$

Соединение  $C$  принадлежит классу  $a$ ,  
если  $g_1 \geq g_2$

# Методы классификации

- **Вероятностные методы**
  - подструктурный (частотный) анализ
  - метод Байеса
  - методы локальных оценок
- **Геометрические методы**
  - расстояния до центров классов
  - метод k-ближайших соседей
- **Нейросетевые методы – ANN**
- **Метод опорных векторов – SVM**
- **«Ядерные» методы (kernels)**

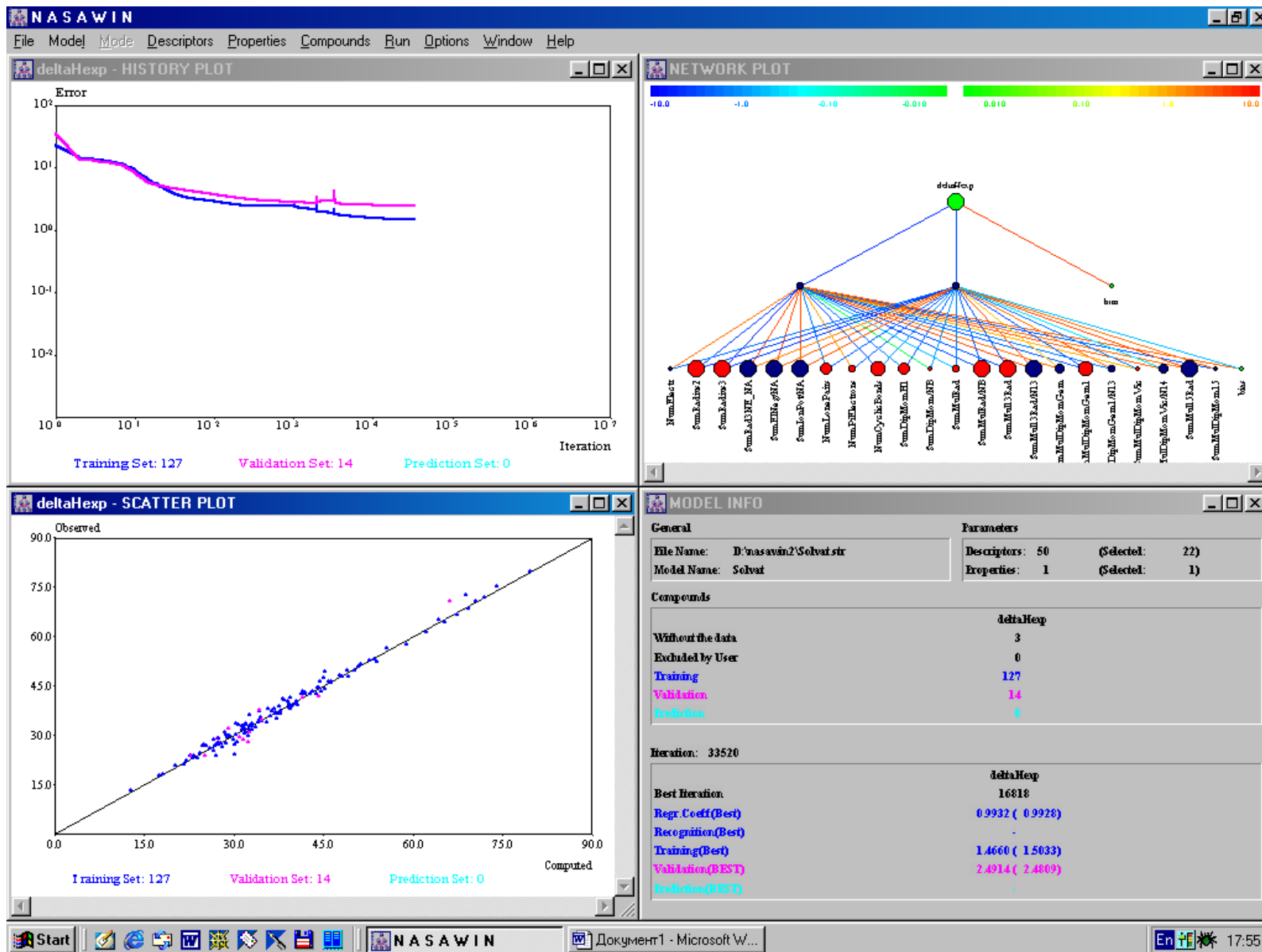
# Методы молекулярного моделирования

Молекулярная механика

Квантовая химия

- **Методы сходства лигандов**
- **Методы докинга**
  - докинг лигандов (жесткий, гибкий)
  - фрагментный докинг
  - фармакофорный докинг
  - белок-белковый докинг
- **De Novo Design**
  - комбинаторные подходы
  - методы, основанные на докинге

# Программа NASAWin



# Система PASS

PASS - E:\0\Example.sdf

File Base Predict View Options Help

Pa > 0.500

C:\Program Files (x86)\PASS 2009\RunImage\PASS32.SAR

E:\0\Example.sdf

5x5 | 4x4 | 3x3 | 2x2 | GRAPH | TEXT | MNA

1

2

3

4

No Selected Activity

Chart | General | Effects | Mechanisms | Toxicity | Metabolism

32 Substructure Descriptors: 0 new.  
There are 3 known activities.  
Drug-Likeness: 0.931

56 of 3750 Possible Activities  
8 of 418 Possible Pharmacological Effects  
45 of 3032 Possible Molecular Mechanisms  
3 of 58 Possible Side Effects and Toxicity  
0 of 196 Possible Metabolism-Related Actions  
0 of 11 Possible Gene Expression Regulation  
0 of 35 Possible Transporters-Related Actions

1/4

# Программный комплекс «Микрокосм»

ИТ "Микрокосм" - прогноз свойств органических соединений

О программе

**Входные данные** | **Прогноз**

**ImBI 5-HT3 general**

**Активности:** 7

VeryHigh ImBI 5-HT3 ge  
High ImBI 5-HT3 genera  
Moderate ImBI 5-HT3 ge  
Low ImBI 5-HT3 general  
VeryHigh or High ImBI 5-  
VeryHigh or High or Moc  
Active ImBI 5-HT3 gener

**Выбранные:** 7

Moderate ImBI 5-HT:  
Low ImBI 5-HT3 gene  
VeryHigh or High ImBI  
VeryHigh or High or I  
Active ImBI 5-HT3 ge

**Блок стратегий и методов прогноза**

Прогноз по стратегии или по методу:

Стратегии       Методы

Стратегия прогноз      Метод прогноза:

консервативная       Байеса

нормальная       расстояния

рисковая       ближайшего соседа

локального распределени

Способ тестирования:

автопрогноз

скользящий контроль

перекрестный контроль

двойной скользящий контроль

независимое тестировани

Вывод:

полный


таблица

строка

Текущее состояние:

Автопрогноз по методу ближайшего соседа

Fo = 62.66      105      Fn = 56.72



**~40 программ – более 150 тыс. строк**

6 проекций



12 проекций



# Схема прогноза в ИТ «Микрокосм»

Язык QL описания структуры химических соединений

11 групп параметров (QL-дескрипторов)

Четыре метода прогноза

Байеса    Расстояния    Ближайшего соседа    Локального распределения

44 прогнозных зависимости

Неиспытанное соединение

44 прогнозных оценки

Три стратегии прогноза

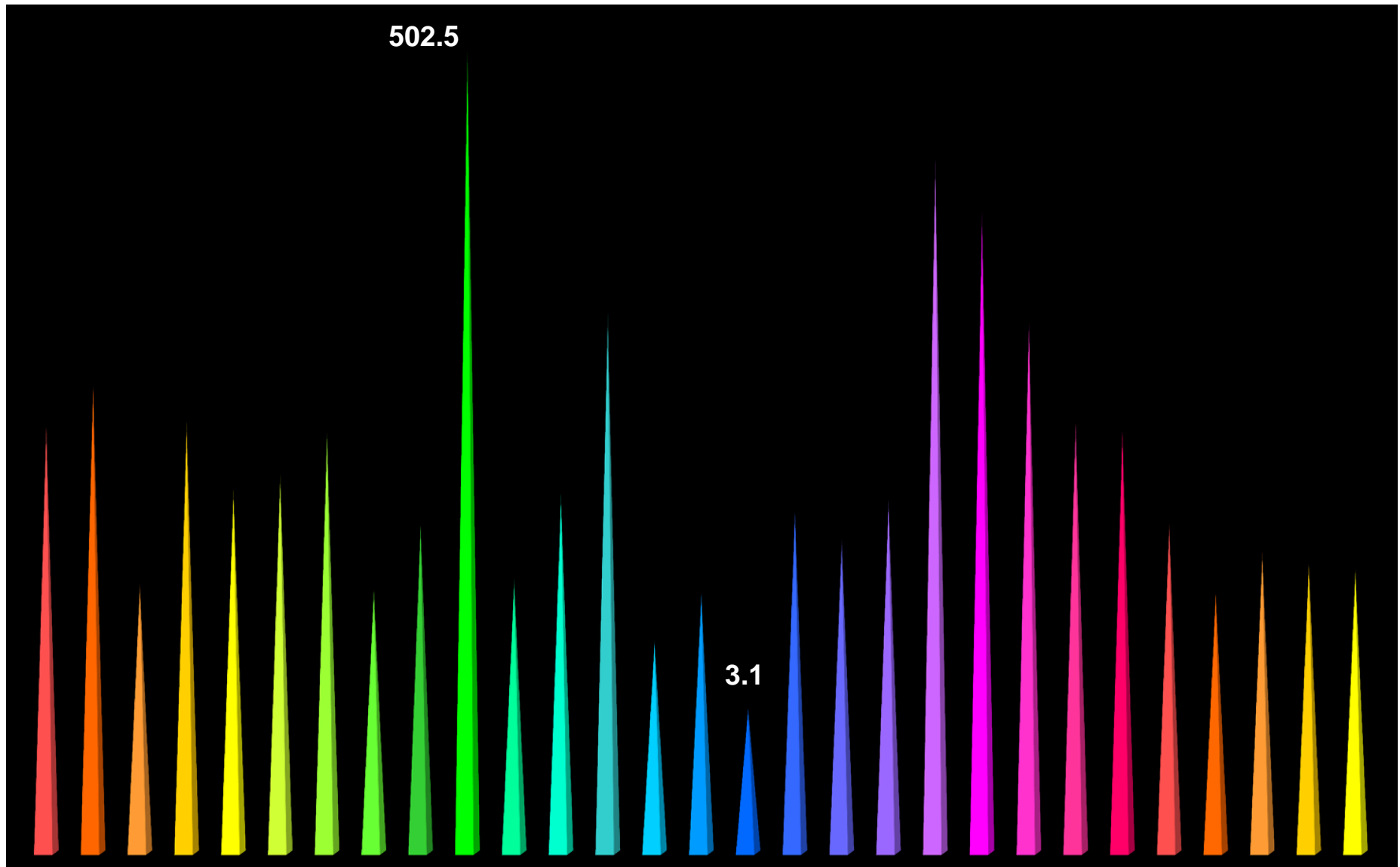
Консервативная    Нормальная    Рисксовая

Обобщение результатов прогноза по стратегиям

Итоговое заключение об активности

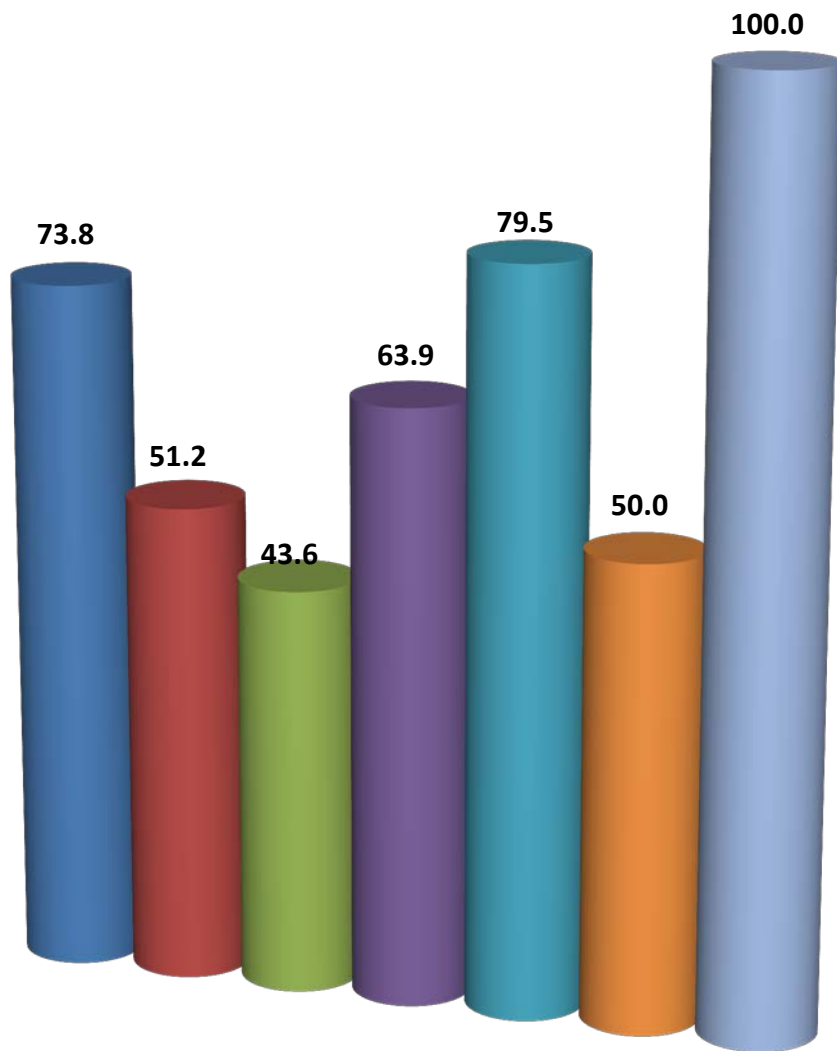


# Степень «обогащения»

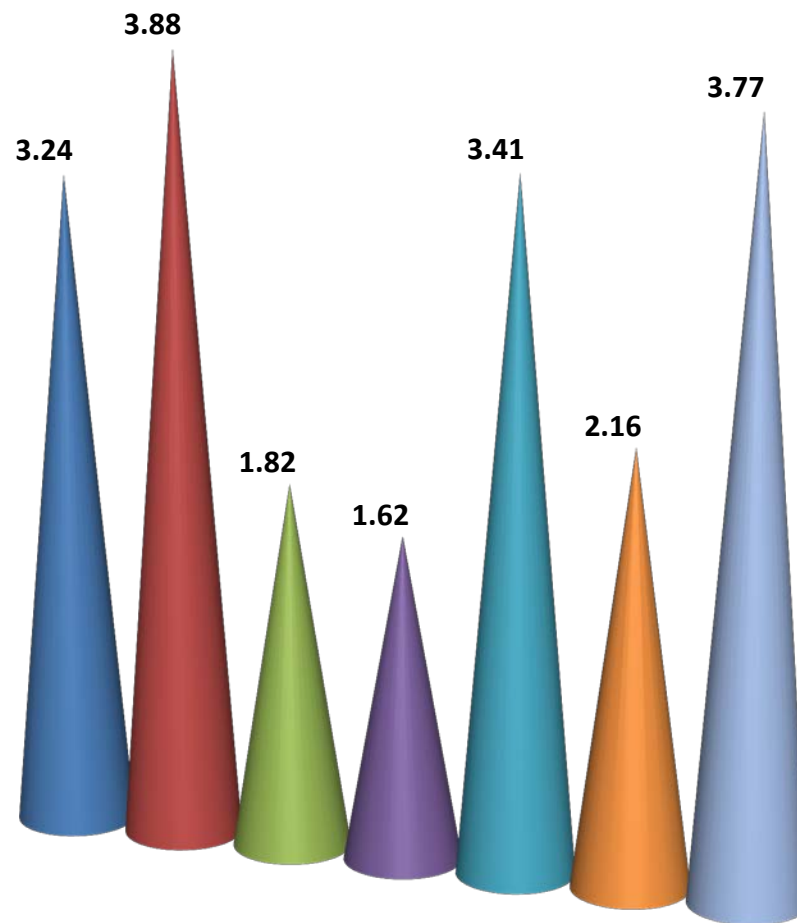


**В среднем по 29 видам активности – 46,8**

# Эффективность поиска



**Точность 66,0 %**



**Эффективность 2,84**

**В среднем по 7 видам активности**

Leonid Gorb  
Victor Kuz'min  
Eugene Muratov *Editors*

# Application of Computational Techniques in Pharmacy and Medicine



## Chapter 12 Consensus Drug Design Using IT Microcosm

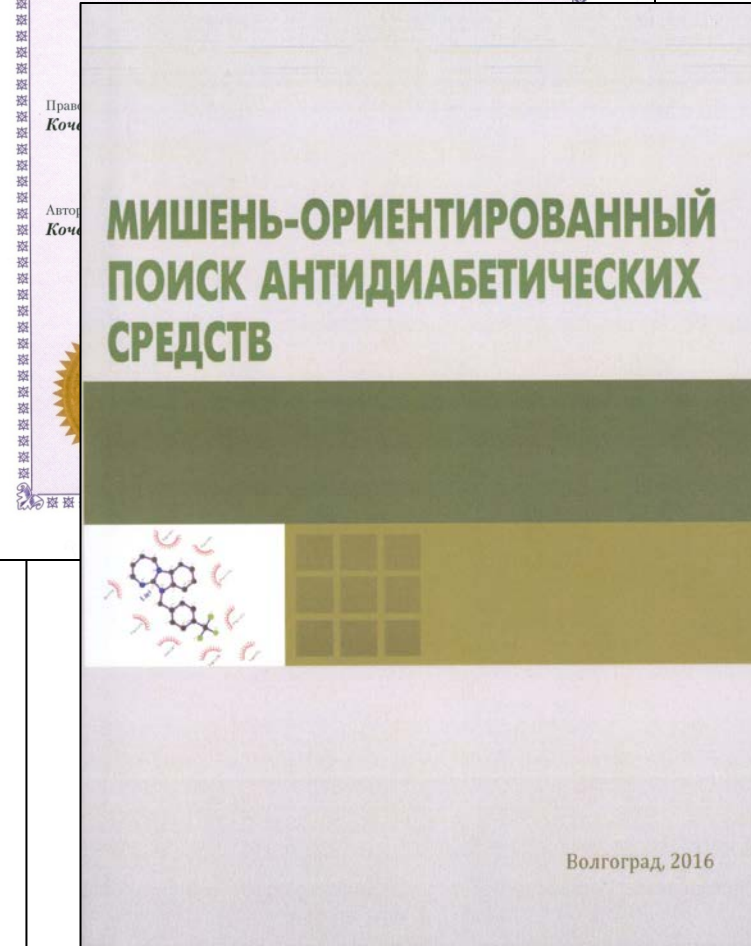
Pavel M. Vassiliev, Alexander A. Spasov, Vadim A. Kosolapov,  
Aida F. Kucheryavenko, Nataliya A. Gurova and Vera A. Anisimova

**Abstract** This chapter discusses Microcosm, an information technology package for predicting the pharmacological activity of chemical compounds. This technology is based on a complex prediction methodology with a consensus approach prediction as its central component. The complex methodology of prediction in Microcosm is essentially different from that of other QSAR approaches in that it employs a redundant multi-descriptor, multi-level representation of the structure of chemical compounds by an aggregate of fragment descriptors with different physicochemical meanings and varying extents of complexity. The methodology also includes several classification methods that differ in their mathematical formalisms and several decision making circuits that are conceptual in the results they yield. At the same time, no feature space reductions are made, and no significant variables are isolated; all of the parameters of description are used in the construction of prediction regularities. The integral decision rules are constructed by generalizing the spectrum of primary prediction estimates using different levels and types of consensus. In this chapter, we describe the paradigm of IT Microcosm, include its theoretical concepts, a specialized QL language for chemical structure representation, and prediction methods and strategies using the package. The adequacy and high accuracy of IT Microcosm are demonstrated via sample predictions of the various pharmacological activities of structurally similar and structurally diverse organic compounds, complex organic salts, supramolecular complexes and substance mixtures, accounting for the synergy between the individual components of mixtures. The authors also present the results of a successful application of IT Microcosm, along with *in vivo* and *in vitro* experimental methods for (1) the search for novel potent antioxidants, antiarrhythmics and antiplatelet agents; (2) the optimization of the composition of supramolecular complexes with antioxidant and

P. M. Vassiliev (✉) · A. A. Spasov · V. A. Kosolapov · A. F. Kucheryavenko · N. A. Gurova  
Volgograd State Medical University (VSMU), Pavshikh Bortsov Sq. 1,  
Volgograd 400131, Russian Federation  
e-mail: pmv@avlrg.ru

V. A. Anisimova  
Institute of Physical and Organic Chemistry at Southern Federal University (IPOC SFU),  
Stachka Ave. 194/2, Rostov-on-Don 344090, Russian Federation  
e-mail: anis39@mail.ru

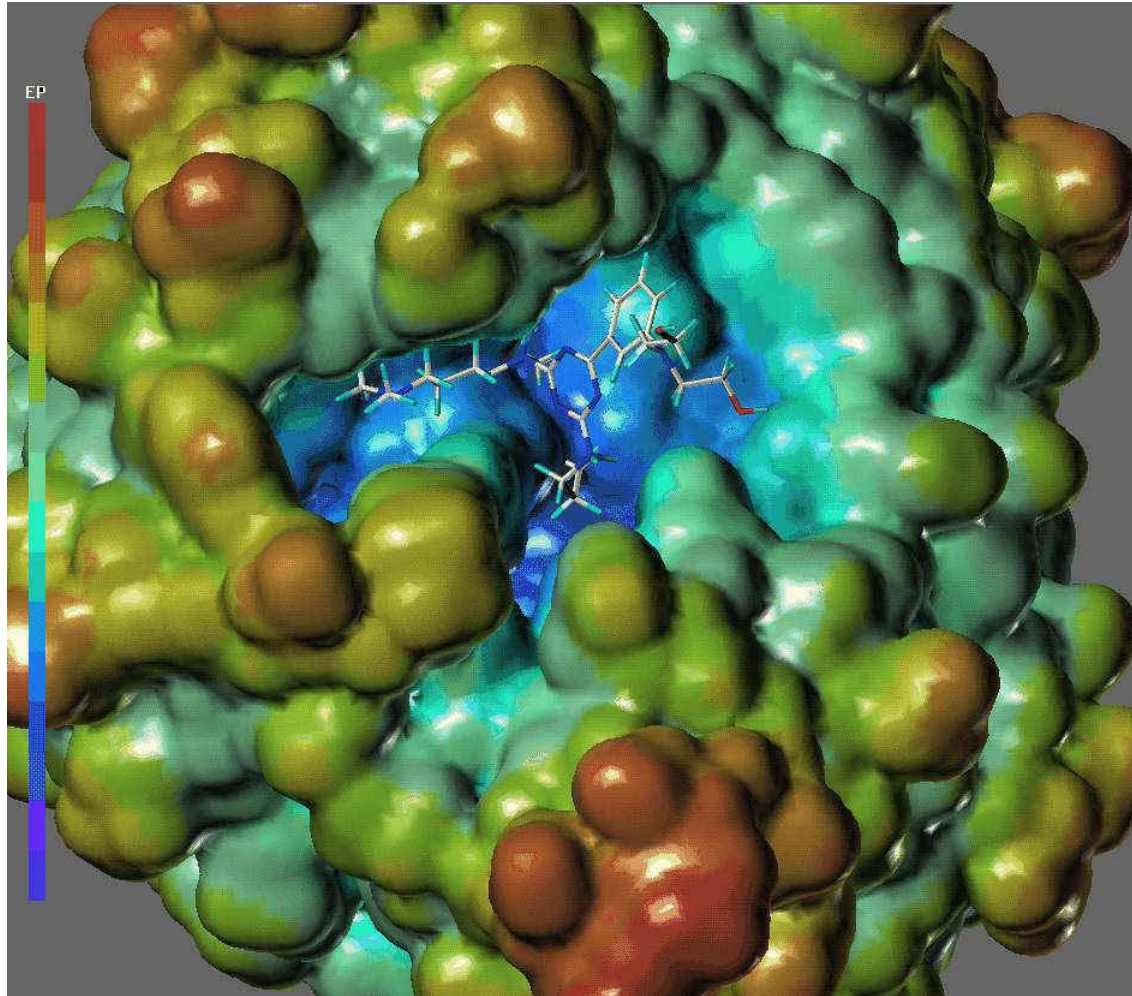
© Springer Science+Business Media Dordrecht 2014  
L. Gorb et al. (eds.), *Application of Computational Techniques in Pharmacy and Medicine*,  
Challenges and Advances in Computational Chemistry and Physics 17,  
DOI 10.1007/978-94-017-9257-8\_12



Волгоград, 2016

**Д О К И Н Г**

# Догма молекулярной фармакологии



Лекарство



Макромолекула-мишень

# Молекулярный докинг

Построение молекулярной модели  
комплекса лиганда (биологически  
активного вещества) и биомишени  
(рецептора, фермента, ...)

**SBDD** – **S**tructure **B**ased **D**rug **D**esign

# Постулаты докинга

- Похожие соединения связываются похожим образом
- Молекулы взаимодействуют в одной конформации
- Среда (растворитель, ионы и примеси) не играет большой роли
- Данные экспериментов *in vitro* и *in vivo* достаточно точны
- Связывание лиганда обратимо и не ковалентно
- Имеется достаточно информации

# Возможности докинга

- Собственно моделирование конкретного комплекса
- Определение мест связывания лиганда с мишенью
- Расчет энергии взаимодействия лиганда с заданным сайтом связывания
- Вычисление аффинности лиганда
- Определение оптимального положения лиганда в комплексе
- Определение функции лиганда (агонист / антагонист)
- Определение физико-химических особенностей взаимодействия лиганда с сайтом связывания (построение 3D-фармакофоров)
- Создание новых лигандов к заданной мишени



# Виды докинга

## Ручной

Ориентацию молекулы лиганда в сайте связывания биомишени производит исследователь

## Жесткий по лиганду и по сайту связывания

Ориентацию молекулы лиганда в сайте выполняет программа

## Гибкий по лиганду и жесткий по сайту связывания

Программа производит оптимизацию конформации лиганда в молекулярном поле сайта

## Гибкий по лиганду и по сайту связывания

Программа выполняет оптимизацию конформации лиганда и аминокислотных остатков сайта

## Гибкий по лиганду и по мишени

Программа выполняет оптимизацию конформации лиганда и белка-мишени

# Методы докинга

## Фрагментные

Докируются фрагменты молекул, которые затем сшиваются; фармакофорный докинг

## Решеточные

Группа атомов биомишени, попавших в одну ячейку пространственной решетки, заменяются «псевдоатомом»; «аминокислотные атомы» силового поля AMBER

## Якорные

При докинге не выполняется оптимизация конформации «якоря» (фрагмента молекулы лиганда, обычно жесткого)

## Поатомные

При подсчете энергии взаимодействия рассматриваются все атомы (в отличие от «решеточных» методов)

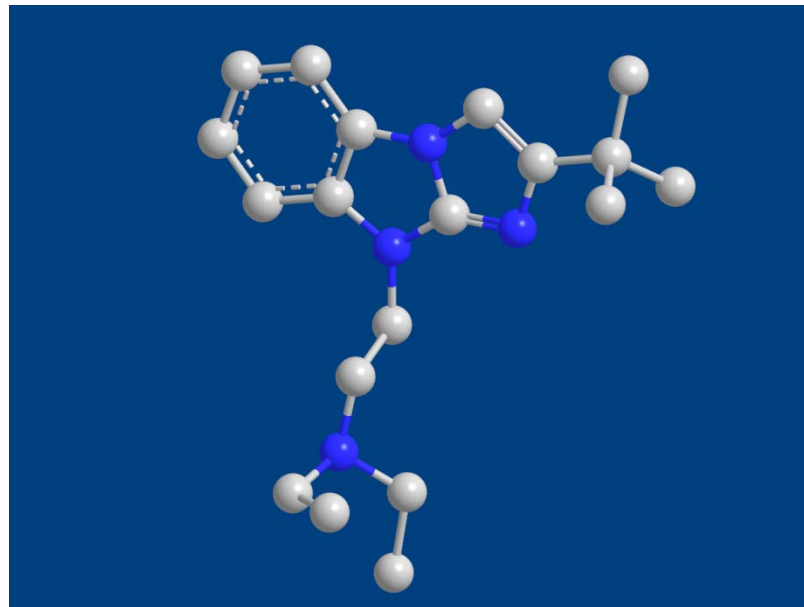
## С использованием скоринг-функций

Для оценки энергии образования комплекса используются специальные «оценочные» функции

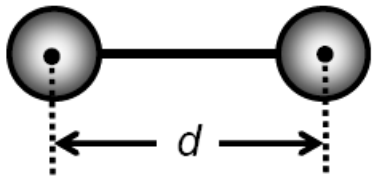
# Молекулярная механика

Чисто эмпирический подход, основанный на применении принципов классической механики для расчета энергии молекул.

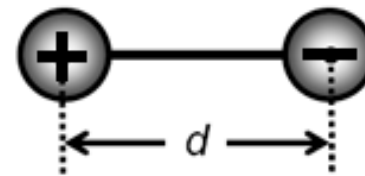
Молекула представляется как набор шариков (атомы), соединенных с помощью пружинки разной жесткости (химические связи).



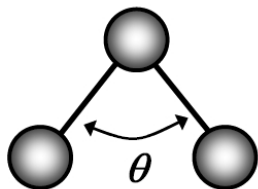
# Виды сил взаимодействия



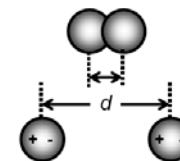
Энергия химических связей



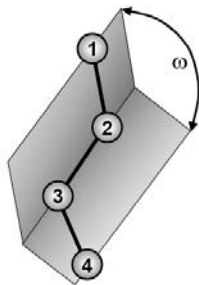
Энергия электростатического взаимодействия



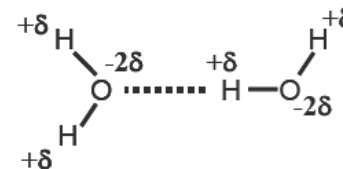
Энергия углов



Энергия взаимодействий Ван-дер-Ваальса



Энергия двугранных углов



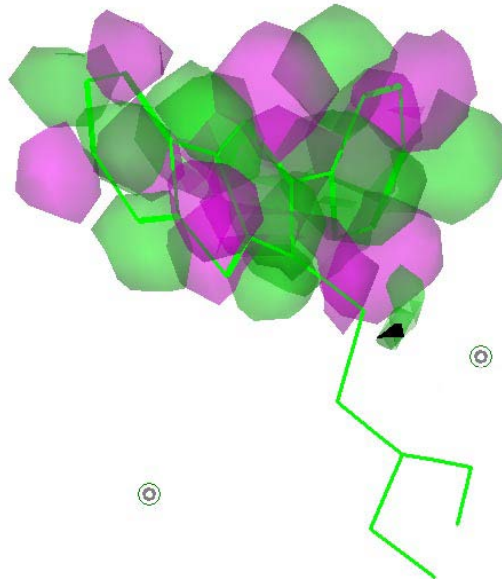
Энергия водородных связей

# Квантовая химия

Основана на использовании уравнения Шредингера.

Молекула представляется как совокупность молекулярных орбиталей.

Каждая молекулярная орбиталь является линейной комбинацией атомных орбиталей.



**RU-0353**  
**Амфедазол**

# Точность моделирования

$$\Delta G = -RT \cdot \ln K_d$$

Точность методов молекулярной механики

**±3 ККал/моль**

Ошибка в предсказании сродства

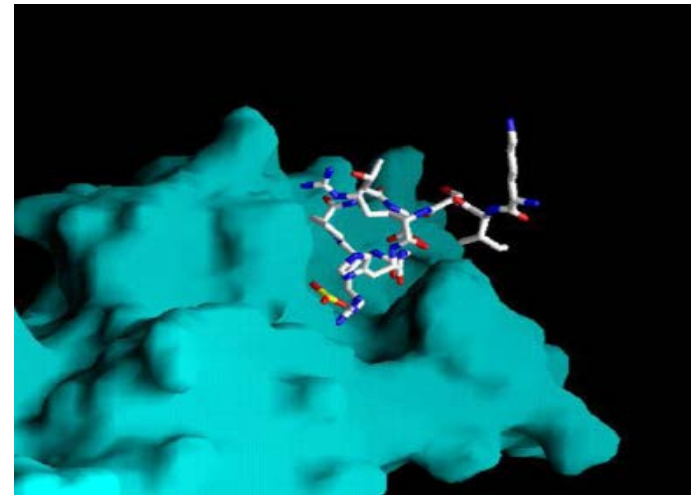
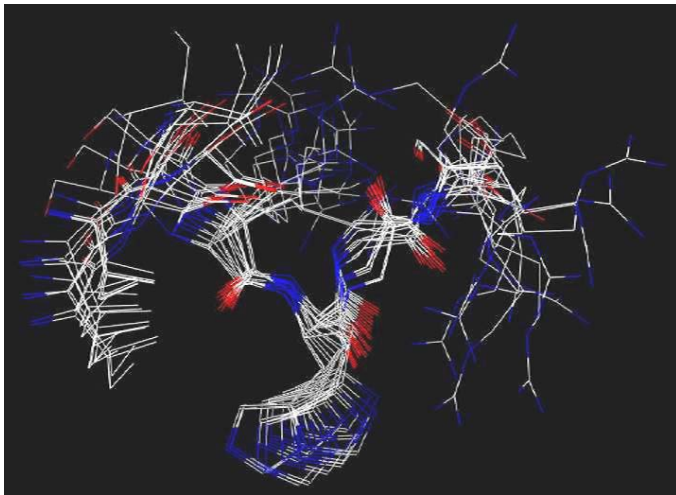
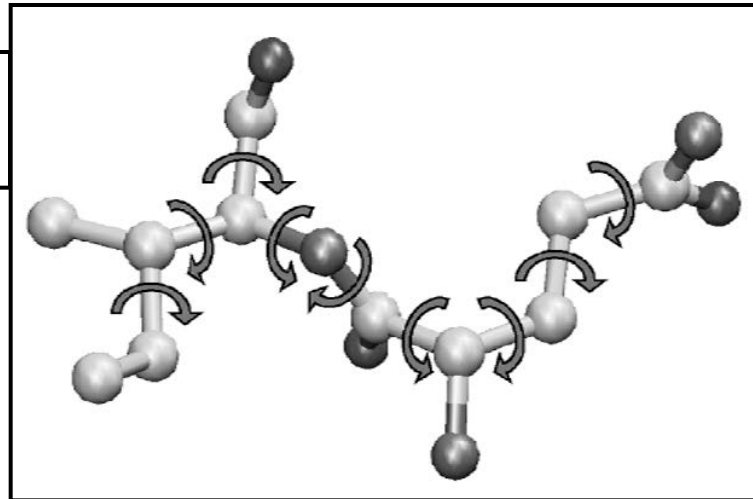
**150 и более раз**

Необходимая точность позиций атомов

**~ 0,2 Å**

# Гибкий по лиганду докинг

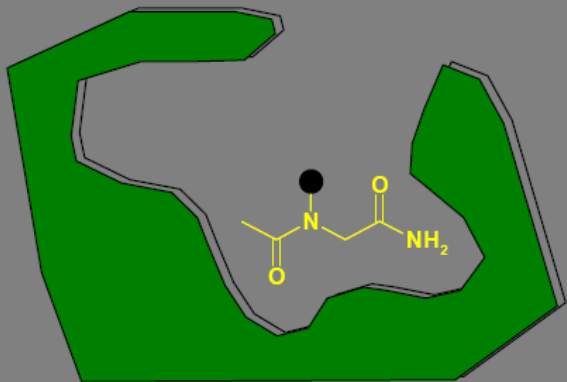
Докинг конформационно-  
-подвижных молекул



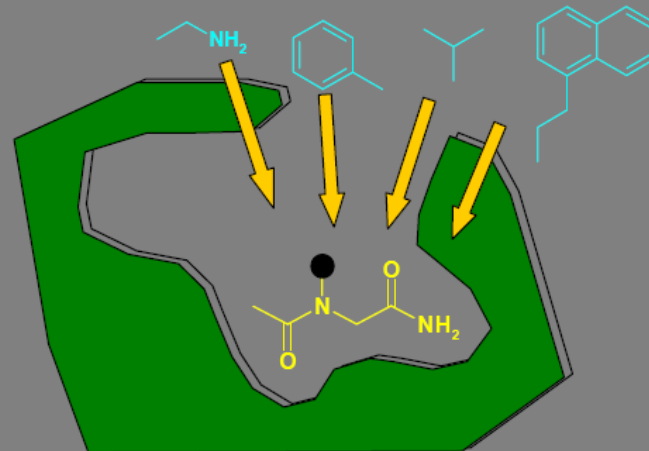
Различные конформации лиганда  
создаются до (либо в процессе)  
процедуры докирования

В результате докирования  
отбирается  
«лучшая конформация»

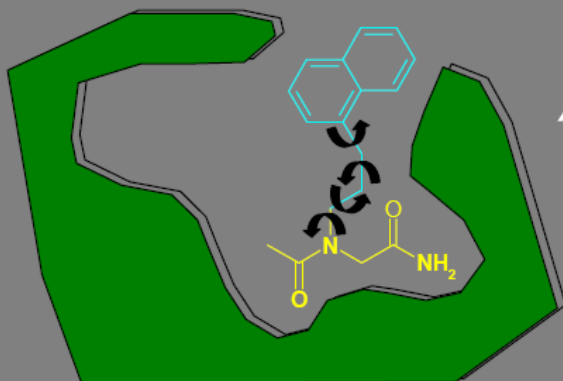
# Фрагментный докинг



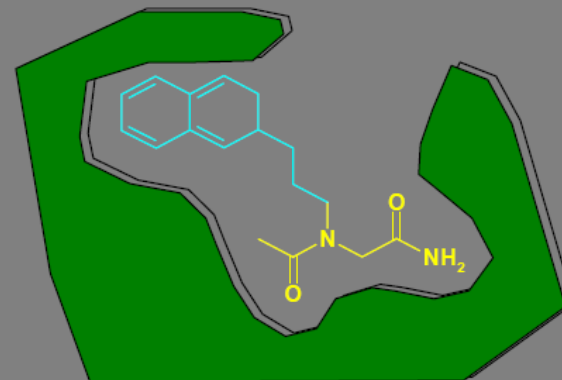
*Найденное докингом положение  
базового фрагмента*



*Замещение бокового радикала  
различными группами*



*Поиск оптимального  
положения группы*



*Полная оптимизация  
и оценка комплекса*



# Программы докинга

AutoDock Vina

Лиганд гибкий

Используется генетический алгоритм

Dock

Лиганд жесткий

Используется алгоритм соответствия молекулярной формы

Адаптирована для поиска лигандов в базах данных

GOLD

Лиганд гибкий

Используется генетический алгоритм

FlexX

Лиганд гибкий

Возможность учёта подвижности аминокислотных остатков

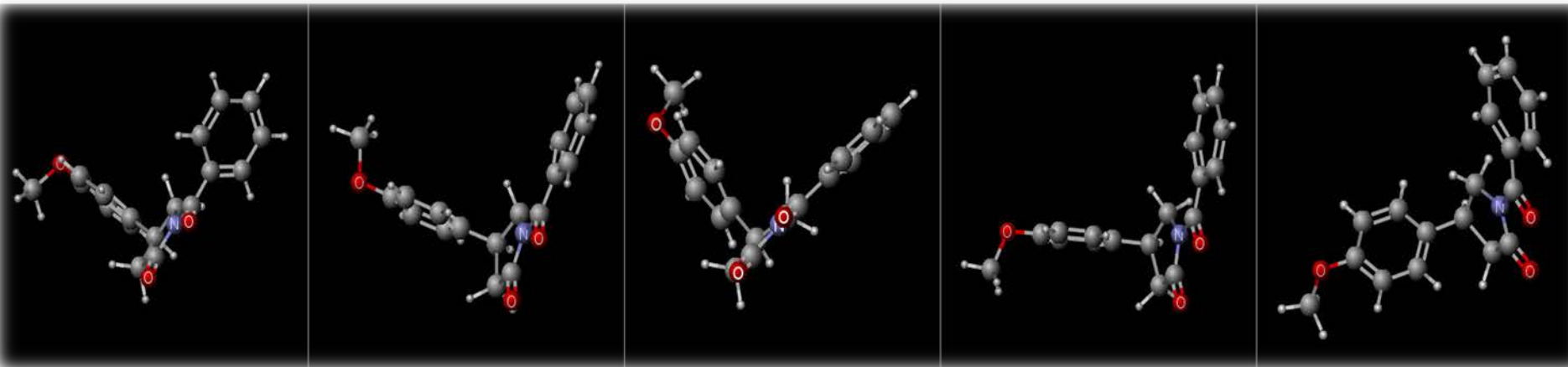
FRED

Жёсткий докинг, очень быстрый

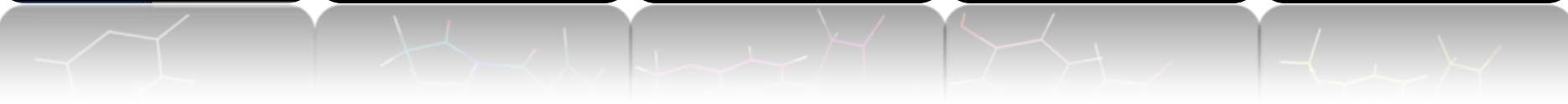
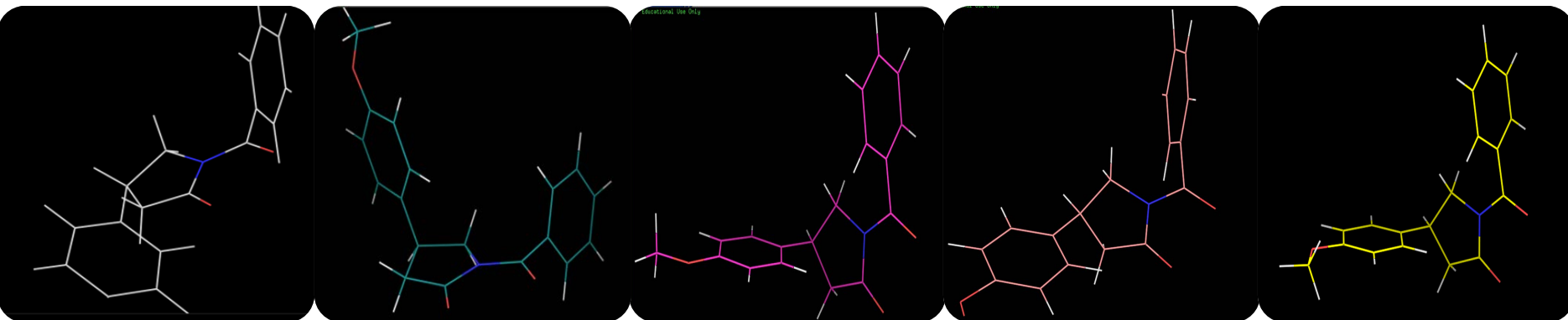
Возможность генерации и отбора конформеров

# Подготовка лигандов

## Молекулярная механика MarvinSketch



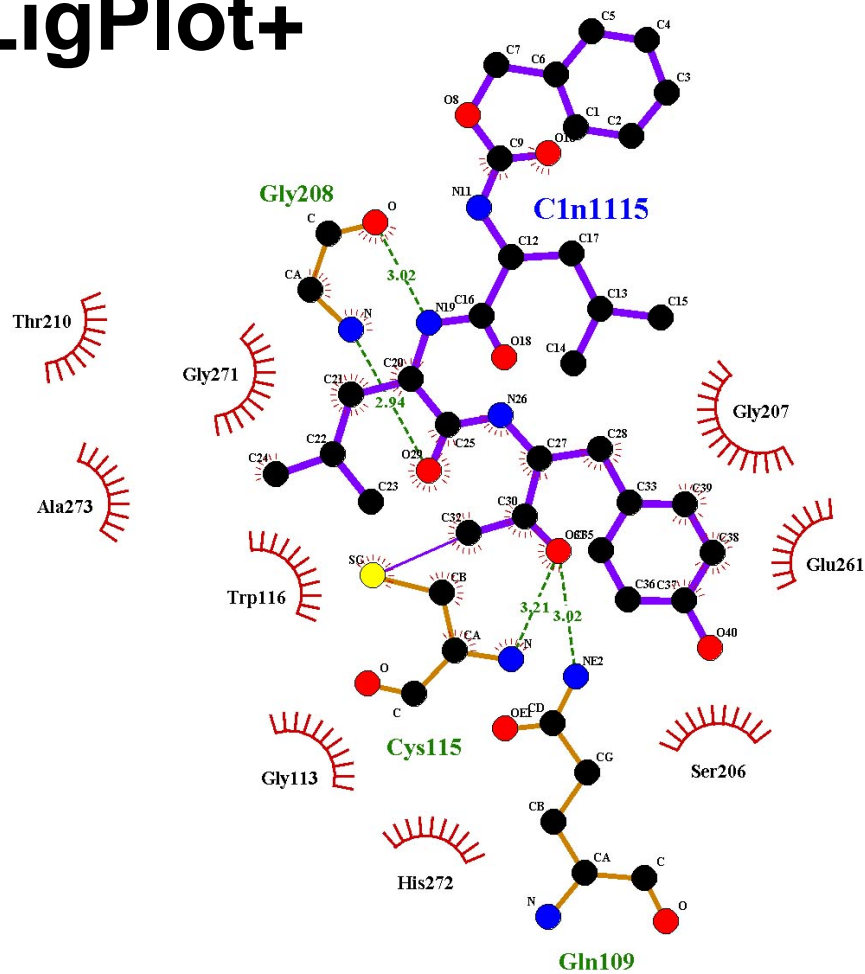
## Квантовая химия MORAS



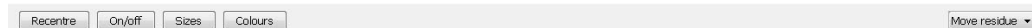
# Определение сайта связывания



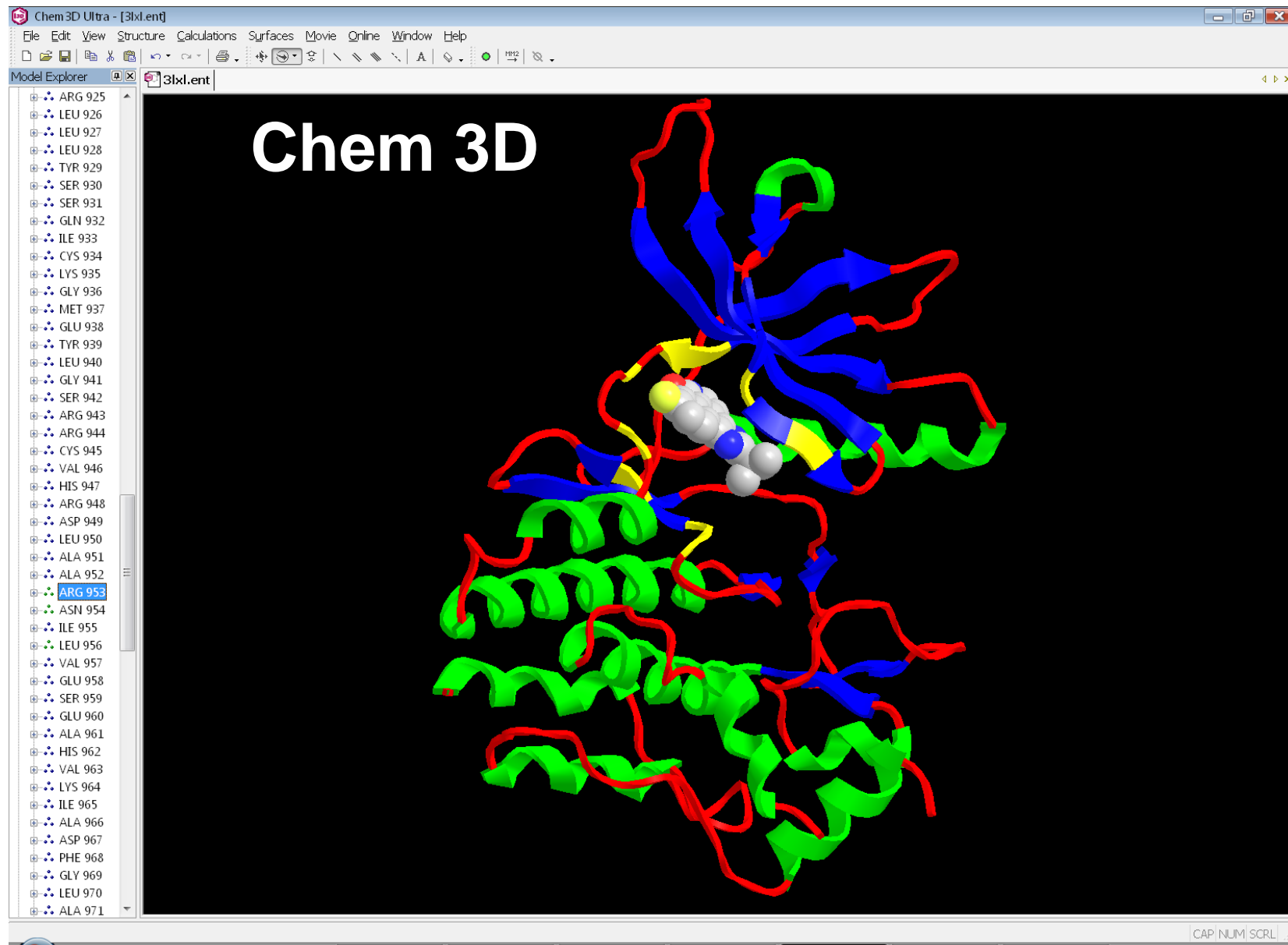
## LigPlot+



1zcm



# Определение сайта связывания



# Построение пространства докинга

The image displays the PyRx Virtual Screening Tool interface. The main window shows a 3D scene with a protein structure and a search space defined by a white wireframe box. The text "PyRx" is overlaid in green on the left side of the 3D scene. The left sidebar contains a list of molecules, including ASN1, ALA2, ILE3, LYS4, TYR5, LEU6, GLY7, GLN8, ASP9, TYR10, GLU11, GLN12, LEU13, ARG14, VAL15, ARG16, CYS17, LEU18, GLN19, SER20, GLY21, THR22, LEU23, PHE24, ARG25, ASP26, GLU27, ALA28, PHE29, PRO30, PRO31, VAL32, PRO33, GLN34, SER35, LEU36, and GLY37. The bottom control panel includes the VINA Wizard, AutoDock Wizard, Open Babel, and Python Shell. The VINA Wizard shows the ligand "L17" selected, with search space dimensions (X: 25.0000, Y: 25.00) and center coordinates (X: 10.0884, Y: -1.8114, Z: 0.6544). The Exhaustiveness is set to 8. A status bar at the bottom indicates "1 ligand(s) in the list for virtual screening with 1zcm. Click Forward to continue."

# Собственно докинг

```
#####  
# If you used AutoDock Vina in your work, please cite:      #  
# AutoDock Vina                                          #  
# O. Trott, A. J. Olson,                                     #  
# AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking #  
# with a new scoring function, efficient optimization and    #  
# multithreading, Journal of Computational Chemistry 31 (2010) #  
# 455-461                                                     #  
# DOI 10.1002/jcc.21334                                       #  
# Please see http://vina.scripps.edu for more information. #  
#####
```

Output will be ..\..\Ligands\Flavopiridol-PM7\_out.pdbqt

Detected 12 CPUs

WARNING: at low exhaustiveness, it may be impossible to utilize all CPUs

Reading input ... done.

Setting up the scoring function ... done.

Analyzing the binding site ... done.

Using random seed: 58910256

Performing search ...

```
0%   10   20   30   40   50   60   70   80   90  100%  
|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|  
*****
```

# Анализ механизма связывания

LigandScout

SERT

Флуоксетин

Data Exchange:  
Bookmark the current bindingsite, i.e.: copy the current ligand together with its environment to the bookmark perspective.

PDB 4-letter code:

Download/Rewind

Title: not available  
Class: not available  
Source: not available  
Resolution: not available  
Deposition Date: not available  
Experimental Type: not available

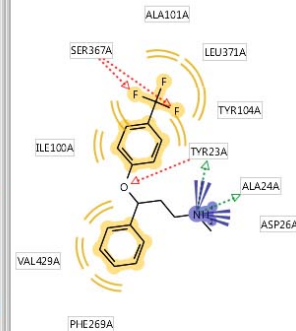
Select ligand/active site

[A] LIG1

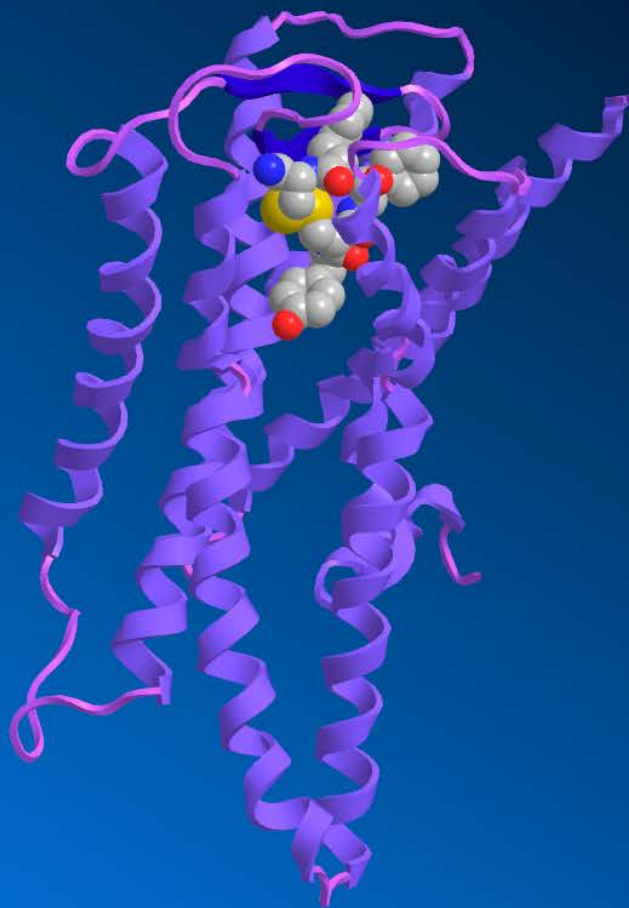
>> Bookmarks

Ligand 2D

Ligand Details



# Агонисты $\kappa$ -опиоидных рецепторов



**RU-1203**

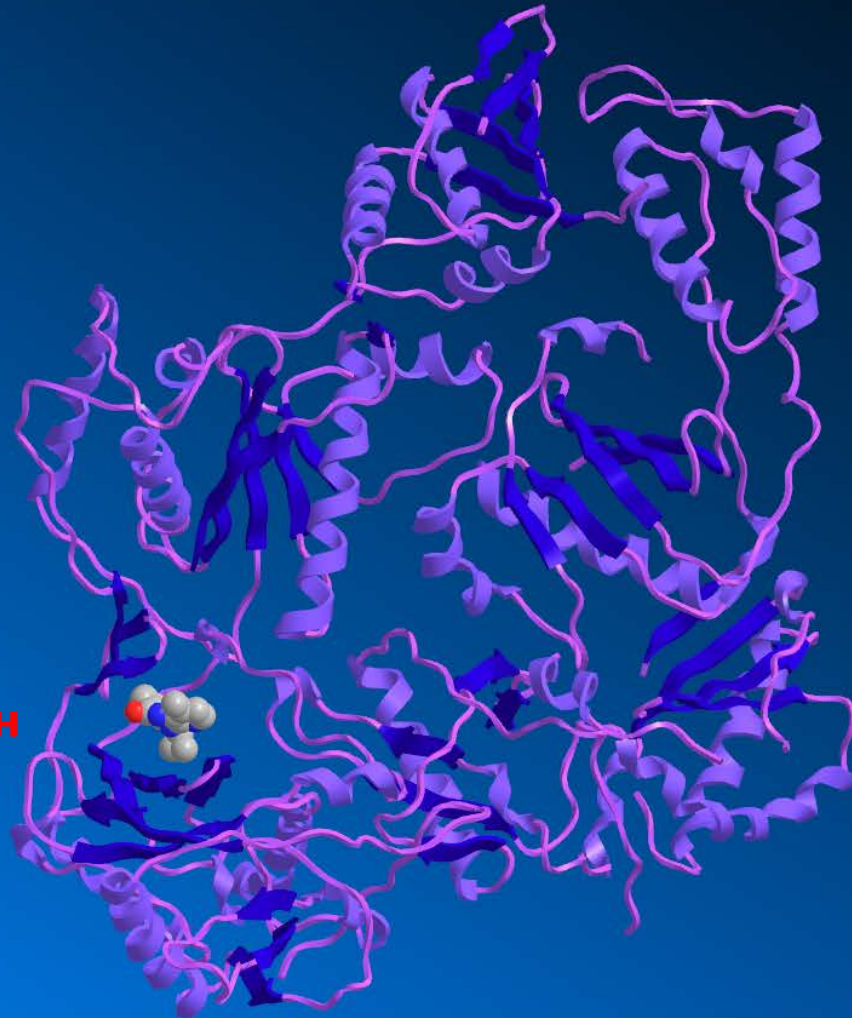
**RU-1204**

**RU-1205**



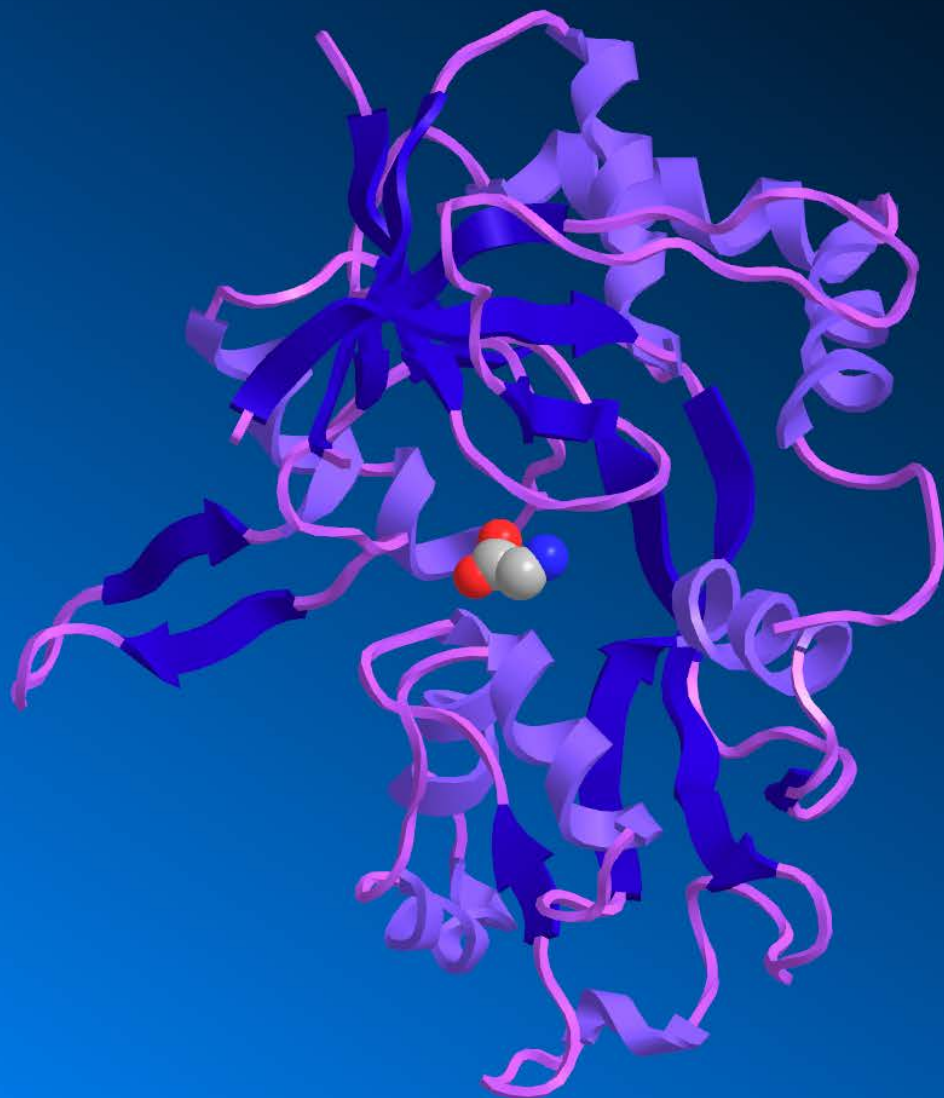
# Ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ-1

Невирапин



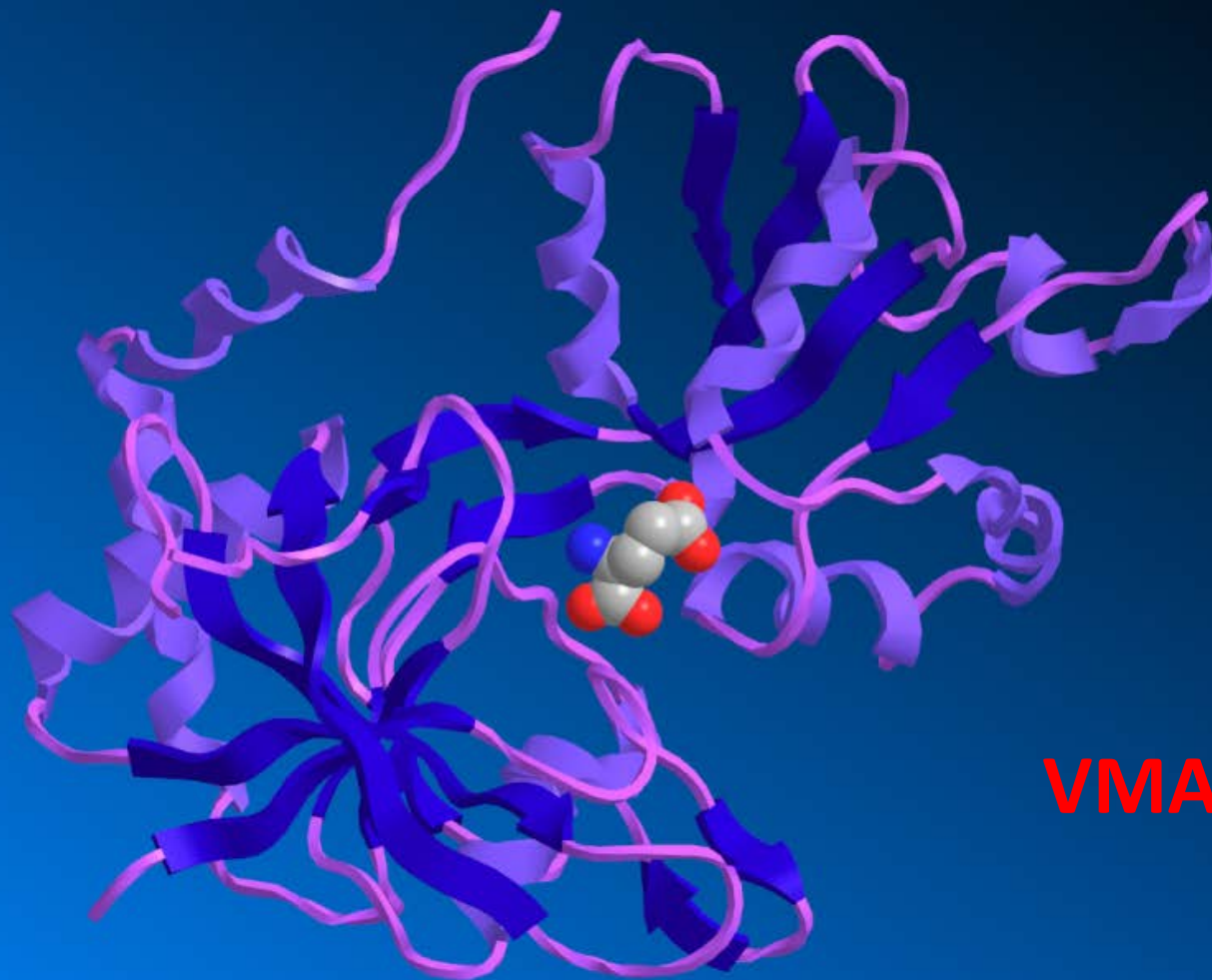
VMA-99-56

# Глициновый домен (NR1) NMDA-рецептора



VMA-99-82

# Глутаминовый домен (NR2A) NMDA-рецептора



VMA-99-82

# **Банк известных лекарственных препаратов**

**DrugBank**

**<https://www.drugbank.ca/>**

**14,6 тыс. лекарств**

**8,6 тыс. биомишеней**

# DrugBank

DRUGBANK Online

Browse ▾

COVID-19 ▾

Search ▾

Interaction Checker

Downloads

Solutions ▾

About ▾

## Building the foundation for better health outcomes

Access the right information at the right time, with our intelligent clinical drug data API and in-depth knowledge database.

Learn about our solutions >

Search over 500,000 drugs & drug  
products on DrugBank Online

Imipramine



Drugs

Targets

Pathways

Indications

# Imipramine



# Описание

DRUGBANK Online [Browse](#) [COVID-19](#) [Search](#) [Interaction Checker](#) [Downloads](#) [Solutions](#) [About](#)

Drugs

[Watch](#) 0 [Star](#) 4

## Imipramine

**Summary** Imipramine is a tricyclic antidepressant indicated for the treatment of depression and to reduce childhood enuresis.

**Brand Names** *Tofranil*

**Generic Name** Imipramine **DrugBank Accession Number** DB00458

**Background** Imipramine, the prototypical tricyclic antidepressant (TCA), is a dibenzazepine-derivative TCA. TCAs are structurally similar to phenothiazines. They contain a tricyclic ring system with an alkyl amine substituent on the central ring. In non-depressed individuals, imipramine does not affect mood or arousal, but may cause sedation. In depressed individuals, imipramine exerts a positive effect on mood. TCAs are potent inhibitors of serotonin and norepinephrine reuptake. Tertiary amine TCAs, such as imipramine and amitriptyline, are more potent inhibitors of serotonin reuptake than secondary amine TCAs, such as nortriptyline and desipramine. TCAs also block histamine H<sub>1</sub> receptors,  $\alpha_1$ -adrenergic receptors and muscarinic receptors, which accounts for their sedative, hypotensive and anticholinergic effects (e.g. blurred vision, dry mouth, constipation, urinary retention), respectively<sup>5</sup>. Imipramine has less sedative and anticholinergic effects than the tertiary amine TCAs, amitriptyline and clomipramine. Imipramine may be used to treat depression and nocturnal enuresis in children <sup>Label</sup>. Unlabeled indications include chronic and neuropathic pain (including diabetic neuropathy), panic disorder, attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD), and post-traumatic stress disorder (PTSD)<sup>12,11,1,13,14,15,2</sup>

**Type** Small Molecule **Groups** **Imipramine** Approved

- Identification
- Pharmacology
- Interactions
- Products
- Categories
- Chemical Identifiers
- References
- Clinical Trials
- Pharmacoeconomics
- Properties
- Spectra
- Targets (24)
- Enzymes (8)
- Carriers (2)
- Transporters (4)

# Биомишени

DRUGBANK Online

Browse ▾

COVID-19 ▾

Search ▾

Interaction Checker

Downloads

Solutions ▾

About ▾

Drugs ▾



## TARGET

## ACTIONS

## ORGANISM

<b>A</b>	Sodium-dependent noradrenaline transporter	inhibitor	Humans
<b>U</b>	5-hydroxytryptamine receptor 2A	antagonist	Humans
<b>A</b>	Sodium-dependent serotonin transporter	inhibitor	Humans
<b>N</b>	Histamine H1 receptor	antagonist	Humans
<b>N</b>	Alpha-1A adrenergic receptor	antagonist	Humans
<b>N</b>	Alpha-1D adrenergic receptor	antagonist	Humans
<b>N</b>	Muscarinic acetylcholine receptor M1	antagonist	Humans
<b>N</b>	Muscarinic acetylcholine receptor M2	antagonist	Humans
<b>N</b>	Muscarinic acetylcholine receptor M3	antagonist	Humans
<b>N</b>	Muscarinic acetylcholine receptor M4	antagonist	Humans
<b>N</b>	Muscarinic acetylcholine receptor M5	antagonist	Humans
<b>N</b>	Potassium voltage-gated channel subfamily D member 2	inhibitor	Humans
<b>N</b>	Potassium voltage-gated channel subfamily D member 3	inhibitor	Humans
<b>U</b>	5-hydroxytryptamine receptor 2C	antagonist binder	Humans
<b>U</b>	Alpha-1B adrenergic receptor	antagonist	Humans
<b>U</b>	5-hydroxytryptamine receptor 7	antagonist	Humans
<b>U</b>	D(1) dopamine receptor	binder	Humans
<b>U</b>	Dopamine D2 receptor	binder	Humans
<b>U</b>	Potassium voltage-gated channel subfamily H member 2	inhibitor	Humans
<b>U</b>	Sodium-dependent dopamine transporter	inhibitor	Humans
<b>U</b>	5-hydroxytryptamine receptor 1A	antagonist	Humans
<b>U</b>	5-hydroxytryptamine receptor 6	binder	Humans

# Imipramine

### Identification

### Pharmacology

Indication

Associated Conditions

Contraindications &  
Blackbox Warnings

Pharmacodynamics

### • Mechanism of action

Absorption

Volume of  
distribution

Protein binding

Metabolism

Route of elimination

Half-life

Clearance

Adverse Effects

Toxicity

Pathways

Pharmacogenomic  
Effects/ADRs

### Interactions

### Products

### Categories

# Фармакогеномика

DRUGBANK online    Browse ▾    COVID-19 ▾    Search ▾    Interaction Checker    Downloads    Solutions ▾    About ▾

Pharmacogenomic Effects/ADRs ⓘ    Show 10 entries

INTERACTING GENE/ENZYME	ALLELE NAME	GENOTYPE(S)	DEFINING CHANGE(S)	TYPE(S)	DESCRIPTION
Cytochrome P450 2D6	CYP2D6*4	(A;A)	<a href="#">A Allele</a>	Effect Directly Studied	Patients with this genotype have reduced metabolism of imipramine.
Cytochrome P450 2D6	CYP2D6*3	Not Available	<a href="#">2549delA</a>	Effect Directly Studied	The presence of this polymorphism in CYP2D6 is associated with poor metabolism of imipramine.
Cytochrome P450 2D6	CYP2D6*4	Not Available	<a href="#">A allele</a>	Effect Directly Studied	The presence of this polymorphism in CYP2D6 is associated with poor metabolism of imipramine.
Cytochrome P450 2D6	CYP2D6*5	Not Available	Whole-gene deletion	Effect Directly Studied	The presence of this polymorphism in CYP2D6 is associated with poor

**Imipramine**

**Identification**  
**Pharmacology**  
Indication  
Associated Conditions  
Contraindications & Blackbox Warnings  
Pharmacodynamics  
Mechanism of action  
Absorption  
Volume of distribution  
Protein binding  
Metabolism  
Route of elimination  
Half-life  
Clearance  
Adverse Effects  
Toxicity  
Pathways  
• Pharmacogenomic Effects/ADRs  
**Interactions**  
**Products**  
**Categories**  
**Chemical Identifiers**



# Лекарственное взаимодействие

DRUGBANK Online

Browse ▾

COVID-19 ▾

Search ▾

Interaction Checker

Downloads

Solutions ▾

About ▾

Drug Interactions



This information should not be interpreted without the help of a healthcare provider. If you believe you are experiencing an interaction, contact a healthcare provider immediately. The absence of an interaction does not necessarily mean no interactions exist.

APPROVED VET APPROVED NUTRACEUTICAL ILLICIT WITHDRAWN INVESTIGATIONAL

EXPERIMENTAL ALL DRUGS

Show

10

entries

Search

DRUG	INTERACTION
<a href="#">1,2-Benzodiazepine</a>	1,2-Benzodiazepine may increase the central nervous system depressant (CNS depressant) activities of Imipramine.
<a href="#">Abacavir</a>	Imipramine may decrease the excretion rate of Abacavir which could result in a higher serum level.
<a href="#">Abametapir</a>	The serum concentration of Imipramine can be increased when it is combined with Abametapir.
<a href="#">Abatacept</a>	The metabolism of Imipramine can be increased when combined with Abatacept.
<a href="#">Abiraterone</a>	The serum concentration of Imipramine can be increased when it is combined with Abiraterone.
<a href="#">Abrocitinib</a>	The metabolism of Abrocitinib can be decreased when combined with Imipramine.
<a href="#">Acarbose</a>	Imipramine may decrease the hypoglycemic activities of Acarbose.

## Imipramine



### Identify potential medication risks

Easily compare up to 40 drugs with our drug interaction checker.

Get severity rating, description, and management advice.

Identification

Pharmacology

Interactions

Drug Interactions

Food Interactions

Products

Categories

Chemical Identifiers

References

Clinical Trials

Pharmacoeconomics

Properties

Spectra

Targets (24)

Enzymes (8)

Carriers (2)

Transporters (4)

**To be continued ...**

