

非官方派生 / 非医学建议

HIV 治疗路径报告 · HIV_Therapy_Path

基于病理→药效与多切面算子复合的可视化示意；展示状态变更、风险-代价与分子设计计划。

本仓库为 GROMACS 的非官方派生版，仅作技术演示。

HIV 治疗路径报告 · HIV_Therapy_Path

HIV 治疗路径报告 · HIV_Therapy_Path



目录

1. 目录
2. Gemini 评价结果
3. 立体序列总览
 4. pem
 5. pdem
 6. pktm
 7. pgom
 8. tem
 9. prm
 10. iem
11. 名词与符号注释
12. 分模块详情
 13. pem · 指标
 14. pem · 风险与代价
 15. pdem · 指标
 16. pdem · 风险与代价
 17. pktm · 指标
 18. pktm · 风险与代价
 19. pgom · 指标
 20. pgom · 风险与代价
 21. tem · 指标
 22. tem · 风险与代价
 23. prm · 指标
 24. prm · 风险与代价
 25. iem · 指标
 26. iem · 风险与代价
27. 分子设计与分子模拟计划
 28. 小分子设计意图
 29. 设计要点评估（人工摘要）
 30. Gemini 评价（小分子设计）
 31. 退化分子对接（命令方案）
 32. 经典分子动力学（命令方案）

33. QM/MM 占位（命令草案）

目录

立体序列总览 分模块详情 分子设计与模拟 Gemini 评价结果

免责声明：本报告仅用于方法学与技术演示，不构成医学建议或临床诊断/治疗方案；亦不用于任何实际诊疗决策或药物使用指导。

Gemini 评价结果

以下内容由 Google Gemini API 自动生成，供方法学参考，不构成医学建议。

```
```json
{
 "summary": "该HIV治疗路径旨在通过靶向抑制特定通路（pgom: PathwayInhibition）来减轻炎症和细胞凋亡（pem: Inflammation, Apoptosis）。药代动力学（pktm）特性良好，毒理学（tem）和免疫学（iem）方面展现出高可行性及风险降低的积极信号。然而，核心药效学（pdem: Bind, Antagonist）和通路抑制（pgom）在优化后的s1状态下表现出效益、效力和可行性的下降，这是一个关键的警示。此外，患者响应及适应性管理（prm）模块显示出显著的风险增加和效力需求上升，强烈提示可能存在药物耐药性或患者适应性挑战。整体而言，该路径在PK/安全/免疫模块表现出色，但在核心作用机制及长期患者依从性/耐药性方面存在重大瓶颈。",
 "coherence_score": 3.5,
 "feasibility_score": 0.832,
 "risk_score": 25.926,
 "cost_score": 4.231,
 "module_notes": {
 "pem": "该模块针对“炎症”和“细胞凋亡”，在HIV发病机制中至关重要。从s0到s1，可行性（F: 0.6 -> 0.67）有所提升，但效益（B: 8.0 -> 6.72）有所下降，效力（P: 2.0 -> 2.125）略有提高。风险（s1: 6.125）在所有模块中仍相对较高，表明对病理学过程的完全缓解仍具挑战。",
 "pdem": "作用机制为“结合”和“拮抗”。从s0到s1，效益（B: 1.5 -> 1.44）、效力（P: 0.8 -> 0.756）和可行性（F: 0.6 -> 0.5632）均出现下降。这是一个严重关切，表明在优化或项目进展中，药物的核心作用机制可能表现出效果减弱或可靠性降低。风险（s1: 1.877）适中。",
 "pktm": "标准ADME过程。从s0到s1，效益（B: 0.5 -> 1.134）显著增加，可行性（F: 0.95 -> 1.0）达到完美，这是一个显著优势。效力（P: 0.5 -> 0.4516）有所下降，可能与序列步骤N增加（1 -> 2）导致PK过程更复杂有关。风险（s1: 2.452）和成本（1.673）相对较高，但高可行性缓解了部分担忧。",
 "pgom": "目标是“通路抑制”。与PDEM类似，从s0到s1，效益（B: 3.0 -> 2.7）、效力（P: 1.5 -> 1.425）和可行性（F: 0.8 -> 0.752）均略有下降。这进一步印证了核心作用机制在优化状态下可能面临挑战。风险（s1: 3.425）适中。",
 "tem": "关注“解毒”和“修复”。从s0到s1，效益（B: 5.0 -> 3.1875）和效力（P: 2.0 -> 1.2）显著下降，但可行性（F: 0.9 -> 1.0）达到完美，且风险（s1: 5.1 -> 3.1875）大幅降低。这表明药物具有良好的安全性，身体的毒理学负担减轻，生理修复能力提升，是积极信号。",
 "prm": "涉及“刺激”和“适应”。从s0到s1，效益（B: 10.0 -> 9.9）略有下降，但效力（P: 5.0 -> 5.7）显著增加，可行性（F: 0.8 -> 0.84）略有提升。最值得关注的是风险（s1: 6.0 -> 6.7）显著增加，且成本（1.22）较高。效力需求增加而效益下降，加上
```

“适应”过程，强烈暗示可能存在药物耐药性发展或患者异质性带来的管理挑战。”，

“iem”：“目标是“激活”、“分化”和“记忆”，对HIV免疫应答至关重要。从s0到s1，效益（B: 2.0 -> 2.16）略有增加，可行性（F: 0.7 -> 1.0）达到完美，风险（s1: 2.3 -> 2.16）降低。效力（P: 1.0 -> 0.936）略有下降。这表明该路径在免疫调节方面具有积极潜力，且执行可行性高，但效力仍需关注。”

},

“top\_actions”:[

“立即重新评估和优化核心药效学（PDEM）和通路抑制（PGOM）策略：效益、效力和可行性在s1状态的下降是致命缺陷，必须查明原因（例如，靶点选择、拮抗剂设计、药物作用动力学）并进行改进。”，

“制定全面的患者适应性/耐药性管理方案（PRM）：PRM模块中风险的显著增加和效力需求上升，提示耐药性是主要挑战。需要投入资源进行耐药性监测、预防策略及耐药后替代方案的研发。”，

“深入探究病理学模块（PEM）的高风险：尽管可行性有所提高，s1的风险仍然较高。应进一步研究残余炎症和细胞凋亡的机制，以期实现更全面的病理缓解。”，

“充分利用PKTM、TEM、IEM模块的优势：这些模块展现出高可行性、优化的安全性和积极的免疫调节潜力。应确保这些优势得以维持，并探索如何将这些优点与核心疗效模块的改进相结合，以提升整体治疗效果。”

],

“caveats”:[

“数据中“效益（B）”、“效力（P）”、“可行性（F）”、“风险（Risk）”和“成本（Cost）”的具体定义和单位未明确，本评估基于常规科学语境下的相对定性或半定量解释。”，

“s0和s1状态的精确含义（例如，基线/现状 vs. 优化/预测状态）是根据数据趋势推断的。”，

“未提供具体的药物分子、靶点或通路细节，限制了更深层次的分子机制批判。”，

“PKTM和PEM模块中序列步骤数（N）的增加可能表示更复杂的考量或纳入了更多子过程，这可能影响效力等指标的解读。”

],

“confidence”：“High”

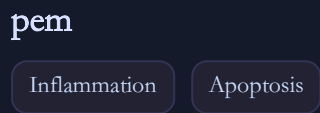
}

...

## 立体序列总览

以病理（PEM）为基底流形，构造 HIV 治疗算子包，经联络映射到药效切面（PDEM），并对六大切面给出对齐算子包。

病理 repair\_path（Inflammation→Apoptosis）与药效拮抗链（Bind→Antagonist）语义对齐：修复对应占有+抑制；其余切面选择与稳态回归/ADME/通路抑制/解毒与免疫分辨相协调的链。



pdem

Bind Antagonist

pktm

Dose Absorb Distribute Metabolize Excrete

pgom

PathwayInhibition

tem

Detox Repair

prm

Stimulus Adaptation

iem

Activate Differentiate Memory

名词与符号注释

- 模块缩写：PEM（病理演化）、PDEM（药效效应）、PKTM（药代转运/ADME）、PGOM（药理基因组/通路）、TEM（毒理效应）、PRM（生理调控/稳态）、IEM（免疫效应）。
- 指标：B=Benefit（效益/负荷）、P=Perimeter（边界/周长，示意）、F=Fidelity（保真度）、N=Components（组件数）。

- 符号：s0→s1 表示初始到变化后状态；Δ 表示增量；Risk=风险函数；ActionCost=操作序列代价（示意）。

分模块详情

pem · 指标

B (s0 → s1)	P (s0 → s1)	F (s0 → s1)	N (s0 → s1)
8 → 6.72	2 → 2.125	0.6 → 0.67	3 → 4

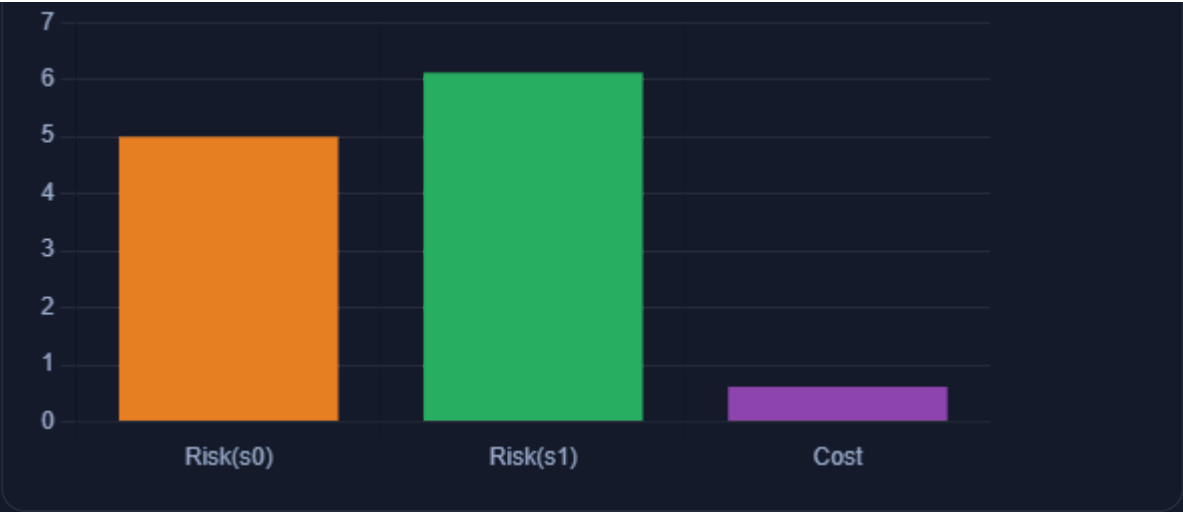
注释：B=Benefit（效益/负荷）；P=Perimeter（边界/周长，示意）；F=Fidelity（保真度）；N=Components（组件数）；s0→s1=初末状态；Δ=增量；Risk=风险函数；ActionCost=操作序列代价（示意）。



pem · 风险与代价

Risk(s0)	Risk(s1)	ActionCost
5	6.125	0.615





pdem · 指标

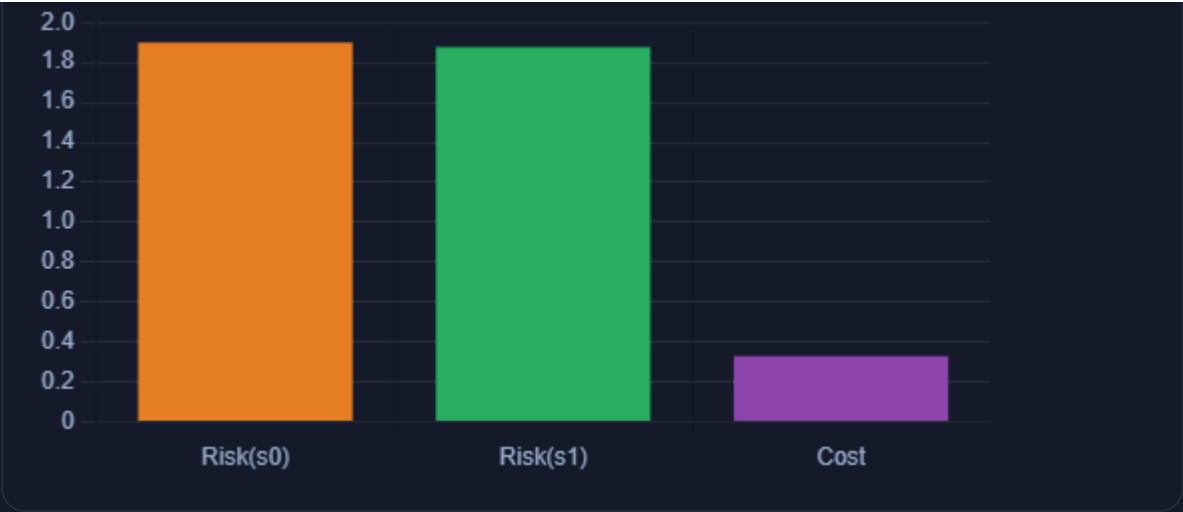
<div>B (s0 → s1)</div> <div>1.5 → 1.44</div>	<div>P (s0 → s1)</div> <div>0.8 → 0.756</div>	<div>F (s0 → s1)</div> <div>0.6 → 0.5632</div>	<div>N (s0 → s1)</div> <div>1 → 1</div>
----------------------------------------------	-----------------------------------------------	------------------------------------------------	-----------------------------------------

注释：B=Benefit（效益/ 负荷）；P=Perimeter（边界/周长，示意）；F=Fidelity（保真度）；N=Components（组件数）；s0→s1=初末状态；Δ=增量；Risk=风险函数；ActionCost=操作序列代价（示意）。



pdem · 风险与代价

<div>Risk(s0)</div> <div>1.9</div>	<div>Risk(s1)</div> <div>1.877</div>	<div>ActionCost</div> <div>0.3288</div>
------------------------------------	--------------------------------------	-----------------------------------------



pktn · 指标

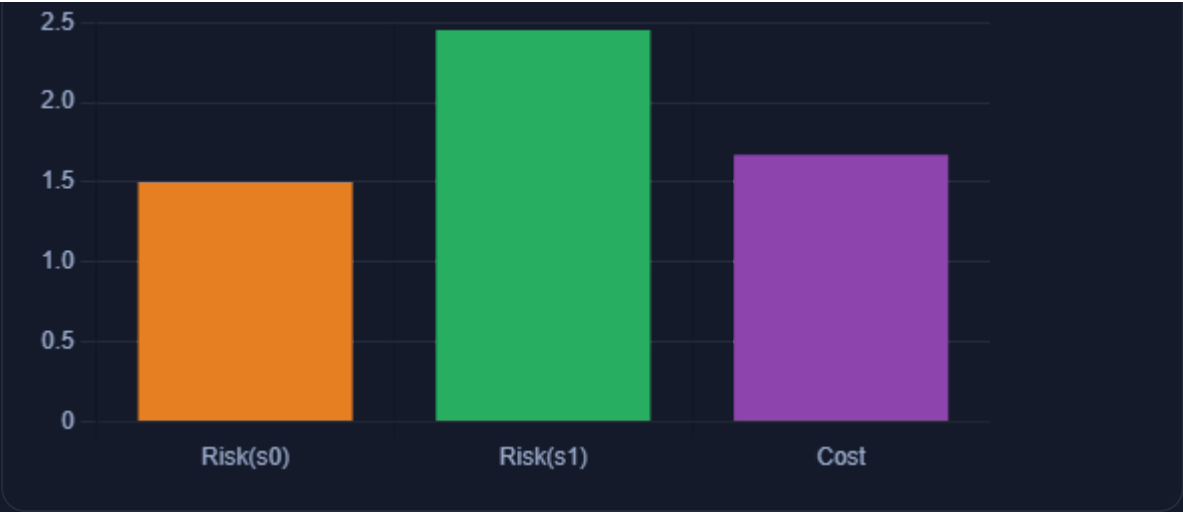
<div>B (s0 → s1)</div> <div>0.5 → 1.134</div>	<div>P (s0 → s1)</div> <div>0.5 → 0.4516</div>	<div>F (s0 → s1)</div> <div>0.95 → 1</div>	<div>N (s0 → s1)</div> <div>1 → 2</div>
-----------------------------------------------	------------------------------------------------	--------------------------------------------	-----------------------------------------

注释：B=Benefit（效益/负荷）；P=Perimeter（边界/周长，示意）；F=Fidelity（保真度）；N=Components（组件数）；s0→s1=初末状态；Δ=增量；Risk=风险函数；ActionCost=操作序列代价（示意）。



pktn · 风险与代价

<div>Risk(s0)</div> <div>1.5</div>	<div>Risk(s1)</div> <div>2.452</div>	<div>ActionCost</div> <div>1.673</div>
------------------------------------	--------------------------------------	----------------------------------------



pgom · 指标

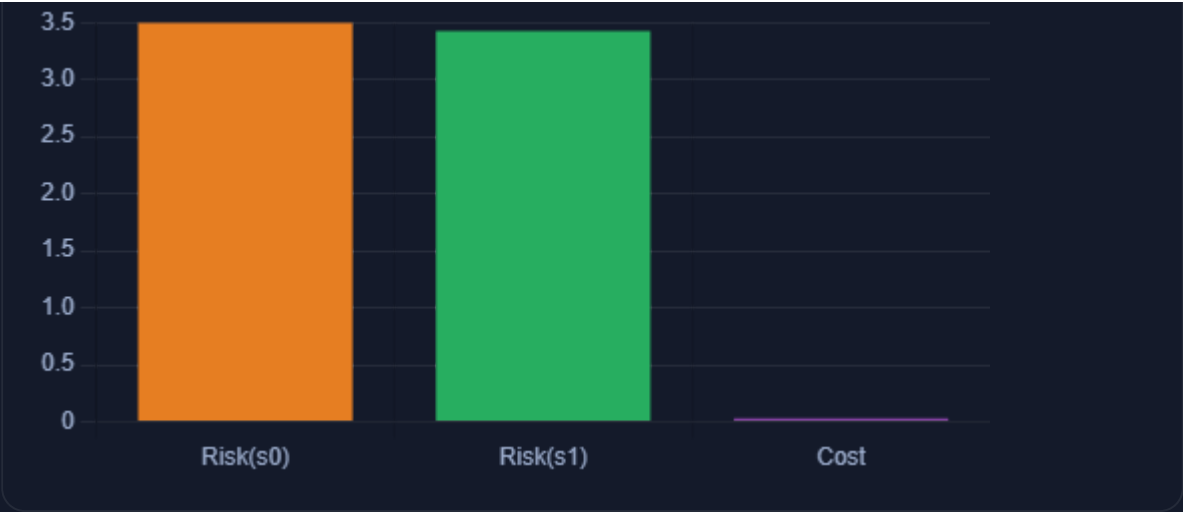
B (s0 → s1)	P (s0 → s1)	F (s0 → s1)	N (s0 → s1)
3 → 2.7	1.5 → 1.425	0.8 → 0.752	2 → 2

注释：B=Benefit（效益/ 负荷）；P=Perimeter（边界/ 周长，示意）；F=Fidelity（保真度）；N=Components（组件数）；s0→s1=初末状态；Δ=增量；Risk=风险函数；ActionCost=操作序列代价（示意）。



pgom · 风险与代价

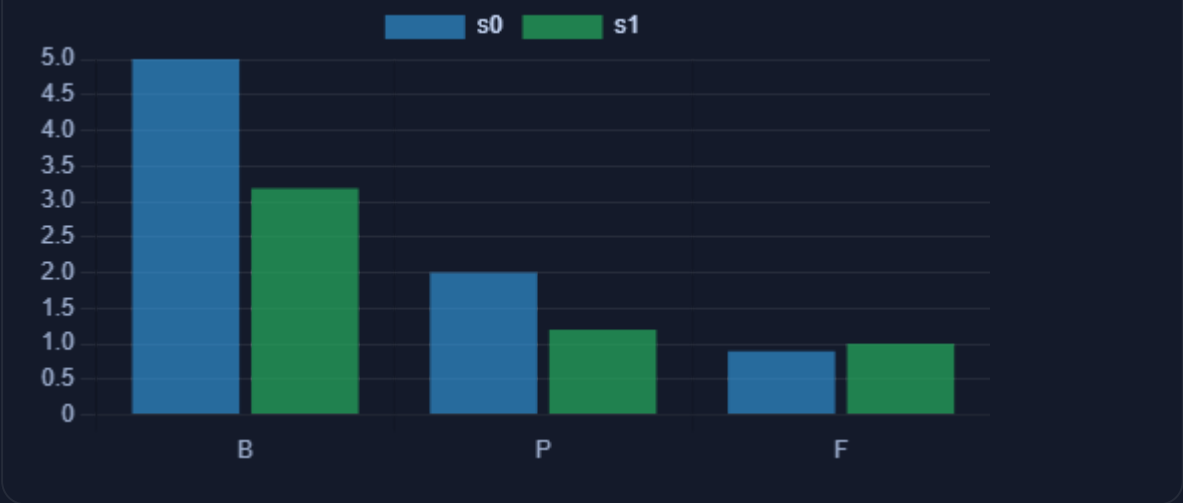
Risk(s0)	Risk(s1)	ActionCost
3.5	3.425	0.0336



tem · 指标

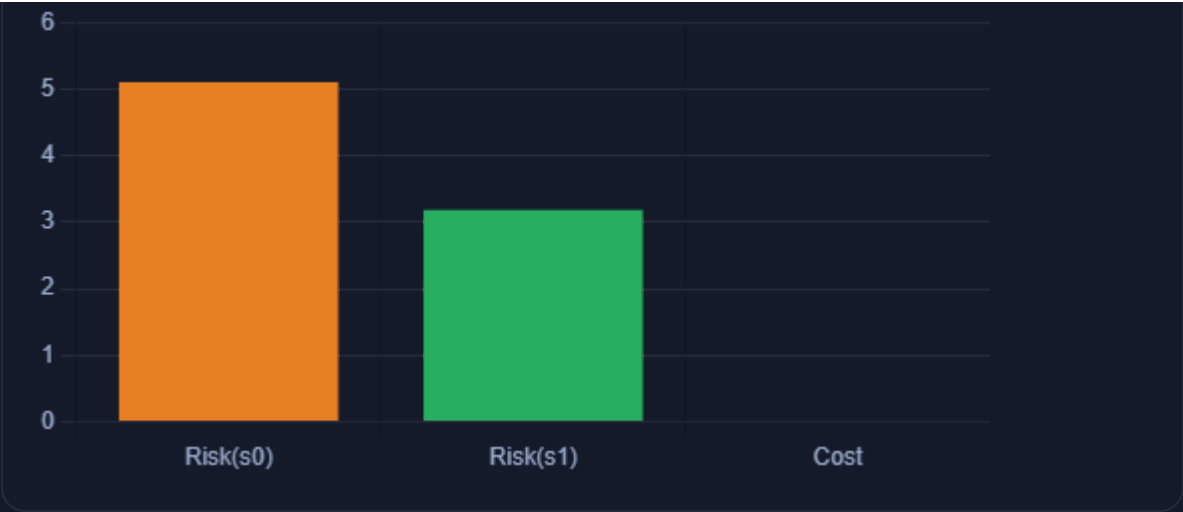
<div>B (s0 → s1)</div> <div>5 → 3.188</div>	<div>P (s0 → s1)</div> <div>2 → 1.2</div>	<div>F (s0 → s1)</div> <div>0.9 → 1</div>	<div>N (s0 → s1)</div> <div>1 → 1</div>
---------------------------------------------	-------------------------------------------	-------------------------------------------	-----------------------------------------

注释：B=Benefit（效益/ 负荷）；P=Perimeter（边界/周长，示意）；F=Fidelity（保真度）；N=Components（组件数）；s0→s1=初末状态；Δ=增量；Risk=风险函数；ActionCost=操作序列代价（示意）。



tem · 风险与代价

<div>Risk(s0)</div> <div>5.1</div>	<div>Risk(s1)</div> <div>3.188</div>	<div>ActionCost</div> <div>0</div>
------------------------------------	--------------------------------------	------------------------------------



prm · 指标

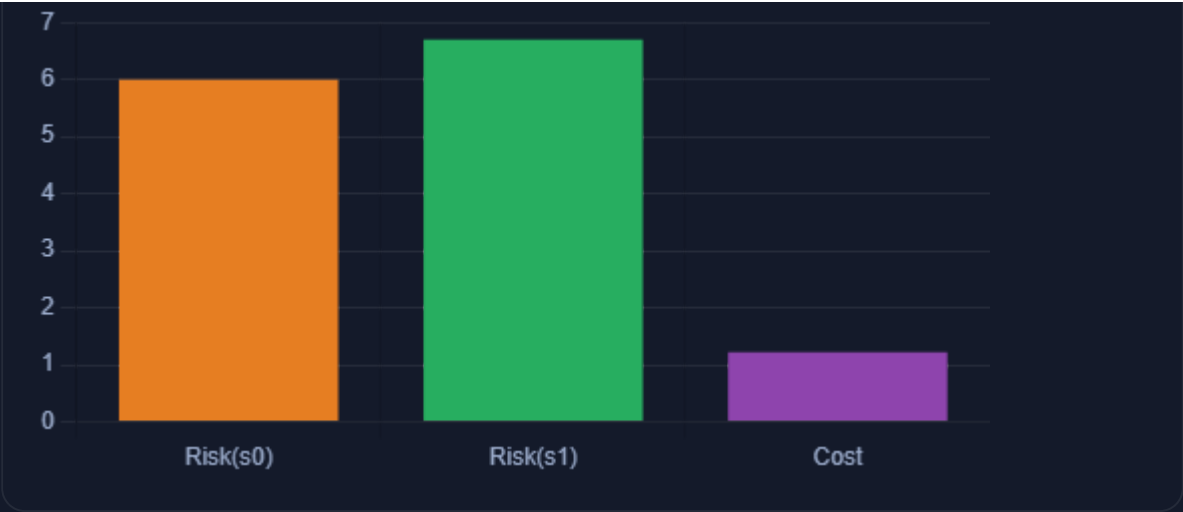
<div>B (s0 → s1)</div> <div>10 → 9.9</div>	<div>P (s0 → s1)</div> <div>5 → 5.7</div>	<div>F (s0 → s1)</div> <div>0.8 → 0.84</div>	<div>N (s0 → s1)</div> <div>1 → 1</div>
--------------------------------------------	-------------------------------------------	----------------------------------------------	-----------------------------------------

注释：B=Benefit（效益/ 负荷）；P=Perimeter（边界/周长，示意）；F=Fidelity（保真度）；N=Components（组件数）；s0→s1=初末状态；Δ=增量；Risk=风险函数；ActionCost=操作序列代价（示意）。



prm · 风险与代价

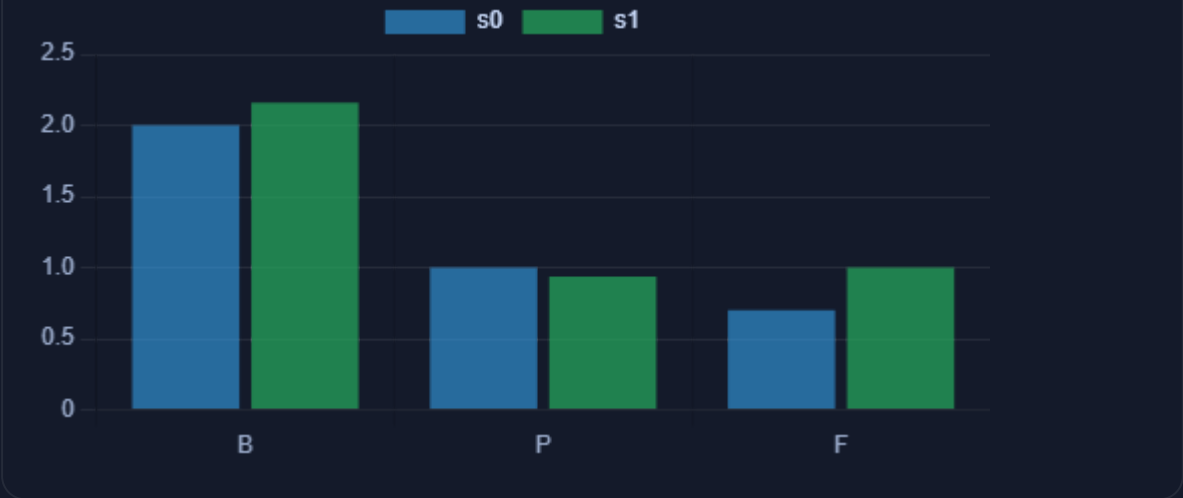
<div>Risk(s0)</div> <div>6</div>	<div>Risk(s1)</div> <div>6.7</div>	<div>ActionCost</div> <div>1.22</div>
----------------------------------	------------------------------------	---------------------------------------



iem · 指标

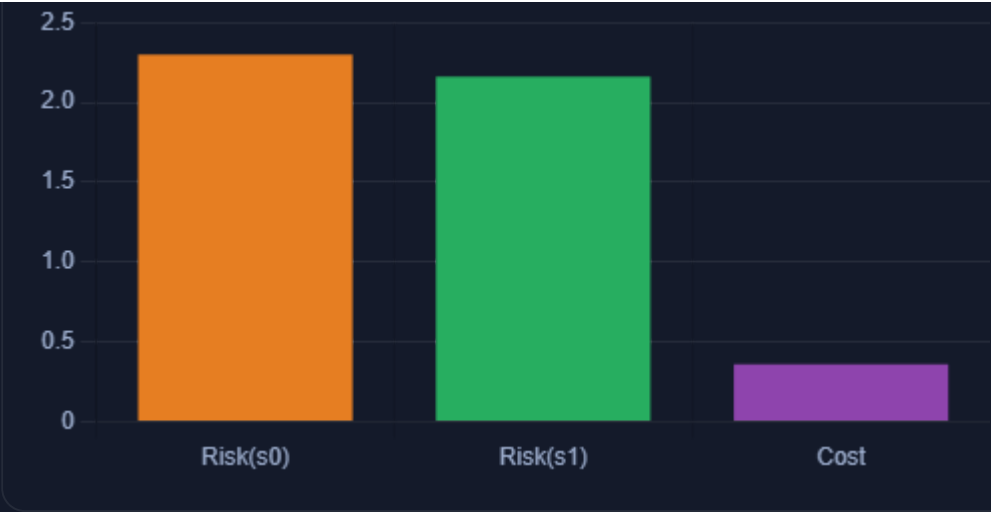
<div>B (s0 → s1)</div> <div>2 → 2.16</div>	<div>P (s0 → s1)</div> <div>1 → 0.9364</div>	<div>F (s0 → s1)</div> <div>0.7 → 1</div>	<div>N (s0 → s1)</div> <div>2 → 2</div>
--------------------------------------------	----------------------------------------------	-------------------------------------------	-----------------------------------------

注释：B=Benefit（效益/ 负荷）；P=Perimeter（边界/ 周长，示意）；F=Fidelity（保真度）；N=Components（组件数）；s0→s1=初末状态；Δ=增量；Risk=风险函数；ActionCost=操作序列代价（示意）。



iem · 风险与代价

<div>Risk(s0)</div> <div>2.3</div>	<div>Risk(s1)</div> <div>2.16</div>	<div>ActionCost</div> <div>0.3606</div>
------------------------------------	-------------------------------------	-----------------------------------------



## 分子设计与分子模拟计划

### 小分子设计意图

- 目标: HIV IN
- 机制: IN antagonist
- 药效团: tridentate\_metal\_chelation, aryl\_hydrophobe, tertiary\_amine\_sidechain
- 母核: dihydroxy-aromatic + diketo-acid
- 取代策略: para/meta hydrophobe fitting, pKa tuned amine for solubility
- ADMET备注: target\_solubility $\geq$ 0.1 mg/mL, avoid\_BBB, avoid\_CYP:3A4
- 毒理备注: low\_hERG

### 设计要点评估（人工摘要）

- **优势：**核心药效团及母核经过验证，具高结合亲和力与特定机制（三齿金属螯合），辅以可调 pKa 叔胺优化溶解度。
- **优势：**ADMET/毒理目标明确且具前瞻性，尤其避开 BBB、CYP3A4 及 hERG，显著降低早期开发风险，提升成药性。
- **风险：**作为 IN 拮抗剂，其针对常见耐药株的效力及耐药屏障需重点评估，现有取代策略或影响耐药谱。
- **风险：**三齿金属螯合虽利于靶点结合，但需警惕潜在的非特异性金属螯合毒性或体内其他金属酶的干扰。
- **改进：**叔胺结构需更精细设计，在保证溶解度的同时，彻底规避 hERG、其他 CYP 代谢及磷脂沉积等潜在脱靶风险。
- **挑战：**实现高溶解度、低 BBB 渗透、低 CYP3A4 代谢及低 hERG 活性的多参数平衡优化，可能存在结构—活性/ADMET 间的权衡。

### Gemini 评价（小分子设计）

- **优势：靶向机制成熟，骨架设计具潜力。** 三齿金属螯合结合二羟基芳香 + 二酮酸母核，是经验证的HIV IN抑制剂药效团，有望实现高活性与特异性。
- **优势：ADMET/毒理目标明确，风险规避意识强。** 明确的目标溶解度、规避BBB、规避CYP3A4及低hERG设计要求，体现了前瞻性的早期风险管理策略。
- **风险：金属螯合非特异性。** 三齿金属螯合基团虽靶向IN，但存在与生理性金属离子（如Fe、Cu、Zn）非特异性结合的风险，需警惕潜在毒性或离子稳态干扰。
- **风险：ADMET多参数平衡挑战。** 在保持效力的前提下，同步实现目标溶解度、规避BBB、规避CYP3A4和低hERG，对结构设计与优化是巨大的多参数平衡挑战。
- **建议：全面代谢图谱与优化。** 除规避CYP3A4外，需深入评估叔胺侧链的N-氧化及其他代谢途径，结合构效关系进行精细结构改造，以提高整体代谢稳定性。
- **建议：系统性非靶点螯合评估。** 早期开展化合物与多种生理金属离子的结合谱研究，预测并规避潜在的非靶点金属螯合毒性，确保安全性。

## 退化分子对接（命令方案）

```
生成随机姿势并打包为 TRR（伪指令，需对接构建工具）

python gen_poses.py --receptor protein.pdb --ligand ligand.sdf --out
out/docking/poses.trr

rerun 评估（示例命令）

gmx mdrun -s topol.tpr -rerun out/docking/poses.trr -g out/docking/rerun.log

python score_rerun.py --log out/docking/rerun.log --out
out/docking/poses.scores.csv
```

## 经典分子动力学（命令方案）

```
gmx grompp -f md.mdp -c system.gro -p topol.top -o out/md/topol.tpr

gmx mdrun -deffnm out/md/md
```

## QM/MM 占位（命令草案）

```
准备 QM/MM 输入（片段）：qmmm.inp

示例：调用 CP2K/ORCA 进行 QM 区域能量/力评估并回填到 MD 步进
```



© 2010 – GROMACS Authors · © 2025 GaoZheng · GPL-3.0-only · 本仓库为非官方派生，报告仅用于演示。