

药效效应么半群 (PDEM) 的算子幂集算法

- 作者: GaoZheng
- 日期: 2025-10-22
- 版本: v1.0.0

注: “O3理论/O3元数学理论/主纤维丛版广义非交换李代数(PFB-GNLA)”相关理论参见: [作者 \(GaoZheng\) 网盘分享](#) 或 [作者 \(GaoZheng\) 开源项目](#) 或 [作者 \(GaoZheng\) 主页](#), 欢迎访问!

摘要

在 药效效应么半群 (PDEM) 的框架下, “算子幂集算法”旨在系统性地生成并筛选所有可能的药物作用序列与信号转导级联。与病理演化不同, PDEM 的幂集侧重于描述外源性干预 (药物) 与内源性反应 (生理机制) 之间的动态交互。该算法通过组合基本的药理学算子 (如结合、激活、阻断、脱敏), 生成代表不同给药方案 (如联合用药、序贯用药) 或作用机制 (Mechanism of Action, MoA) 的复合算子, 并通过 PDEM 公理系统过滤掉生物物理上不可行的序列, 从而为药物组合设计、给药时程优化及耐药性预测提供可计算的候选空间。

第一步: 定义基本药理算子集合 (Base Set of Pharmacological Operators)

我们从 PDEM 公理系统 (特别是第三部分) 中提取最基本的、不可再分的药理学动作作为“字母表” (\mathbb{O}_{base})。需要注意的是, 这里的算子通常带有参数 (如药物浓度 D 或作用时间 t)。

$$\mathbb{O}_{\text{base}} = \{\mathcal{I}, \mathcal{O}_{\text{ago}}(D), \mathcal{O}_{\text{ant}}(D), \mathcal{O}_{\text{part_ago}}(D), \mathcal{O}_{\text{allosteric}}(D), \mathcal{O}_{\text{transduce}}, \mathcal{O}_{\text{desensitize}}(t), \mathcal{O}_{\text{resensitize}}(t), \dots\}$$

- $\mathcal{O}_{\text{ago}}(D)$: 浓度为 D 的激动剂结合算子。
- $\mathcal{O}_{\text{ant}}(D)$: 浓度为 D 的拮抗剂结合算子。
- $\mathcal{O}_{\text{transduce}}$: 下游信号转导算子 (通常是内源性的, 但在建模时需显式表示)。
- $\mathcal{O}_{\text{desensitize}}(t)$: 随时间 t 发生的受体脱敏算子。

第二步: 生成算子幂集 (生成给药方案与机制级联)

算子幂集 $\mathbb{P}^*(\mathbb{O}_{\text{base}})$ 是所有有限长度的药物干预或生理反应序列的集合。

- 长度 $k = 0$: $\mathbb{P}_0 = \{\mathcal{I}\}$ (基线状态, 无药物作用)。
- 长度 $k = 1$: \mathbb{P}_1 包含单一药物的一次性作用, 或单一内源性步骤。
- 长度 $k > 1$: 通过递归复合生成: $\mathbb{P}_k = \{\mathcal{O}_k \circ P_{k-1} \mid \mathcal{O}_k \in \mathbb{O}_{\text{base}}, P_{k-1} \in \mathbb{P}_{k-1}\}$ 。

这些序列可以代表:

- 微观机制级联: 药物分子结合受体 \rightarrow G蛋白激活 \rightarrow cAMP上升。

2. 宏观给药方案: 周一给药A → 周二给药B → 周三观察。

第三步：公理化过滤（药理学约束筛选）

利用 PDEM 公理对 \mathbb{P}^* 进行“修剪”，得到符合生物物理学原理的有效路径集合 $\mathbb{P}_{\text{valid}}$ 。

过滤规则示例：

- 因果顺序约束 (Causal Order):** 信号转导 ($\mathcal{O}_{\text{transduce}}$) 必须依赖于受体的激活状态。如果前序没有 \mathcal{O}_{ago} ，单纯的 $\mathcal{O}_{\text{transduce}}$ 可能等价于 \mathcal{I} （在无基础活性的系统中）。
 - 剔除序列: $\dots \circ \mathcal{O}_{\text{antagonist}} \circ \mathcal{O}_{\text{transduce}}$ (通常无意义，因为拮抗剂不触发转导)。
- 竞争排斥约束 (Competitive Exclusion):** 如果受体被高亲和力、不可逆拮抗剂 ($\mathcal{O}_{\text{covalent_ant}}$) 完全占据，后续的激动剂 (\mathcal{O}_{ago}) 将无法产生结合效应。
 - 修正序列: $\mathcal{O}_{\text{ago}} \circ \mathcal{O}_{\text{covalent_ant}} \approx \mathcal{O}_{\text{covalent_ant}}$ (激动剂失效)。
- 饱和约束 (A3. Submodularity):** 连续多次施加高浓度同种激动剂，其边际效应递减趋近于零。
 - $\mathcal{O}_{\text{ago}}(D_{\text{high}}) \circ \mathcal{O}_{\text{ago}}(D_{\text{high}}) \approx \mathcal{O}_{\text{ago}}(D_{\text{high}})$ 。

举例说明

例1：经典GPCR信号转导级联（微观机制）

- 涉及算子: \mathcal{O}_{ago} (配体结合), $\mathcal{O}_{\text{G-act}}$ (G蛋白激活), $\mathcal{O}_{\text{2nd-mess}}$ (第二信使产生), $\mathcal{O}_{\text{effect}}$ (最终生理效应)。
- 幂集生成:

$$P_{\text{canonical}} = \mathcal{O}_{\text{effect}} \circ \mathcal{O}_{\text{2nd-mess}} \circ \mathcal{O}_{\text{G-act}} \circ \mathcal{O}_{\text{ago}}$$

- 解读: 这是药理学教科书中标准的“正向”作用路径。每一个步骤都是前一个步骤引起的内源性算子响应。PDEM模型可以用这个复合算子来拟合从“给药剂量”到“最终效应”的完整Emax曲线。

例2：非交换性——预防给药 vs. 治疗给药（宏观方案）

- 涉及算子: \mathcal{O}_{tox} (毒素/致病因子, 可视为一种特殊的激动剂), \mathcal{O}_{ant} (保护性药物/拮抗剂)。
- 序列对比:
 - 方案A (预防): $P_{\text{prevention}} = \mathcal{O}_{\text{tox}} \circ \mathcal{O}_{\text{ant}}$
 - 解读: 先给予拮抗剂, 占据受体; 后给予毒素。由于受体已被占领, 毒素无法结合。
 - 结果: $\text{Effect}(P_{\text{prevention}}(S)) \approx 0$ (保护成功)。
 - 方案B (治疗/逆转): $P_{\text{reversal}} = \mathcal{O}_{\text{ant}} \circ \mathcal{O}_{\text{tox}}$
 - 解读: 毒素先作用, 系统已产生毒性效应; 后给予拮抗剂进行竞争性置换。
 - 结果: 效应从高位回落, 但系统经历了一段毒性状态。如果毒性效应不可逆 (如细胞死亡), 则 P_{reversal} 的最终状态显著差于 $P_{\text{prevention}}$ 。
- 数学本质: 直接体现了 **A7. 非交换性** ($\mathcal{O}_B \circ \mathcal{O}_A \neq \mathcal{O}_A \circ \mathcal{O}_B$) 在临床给药策略中的关键意义。

例3：耐受性的产生（时间依赖动力学）

- 涉及算子: $\mathcal{O}_{\text{ago}}(D)$ (给药), $\mathcal{O}_{\text{desensitize}}(t)$ (机体内源性脱敏过程), $\mathcal{O}_{\text{wait}}(t)$ (停药等待)。
- 幂集生成:
 - 连续给药（产生耐受）：

$$P_{\text{tolerance}} = \mathcal{O}_{\text{ago}}(D) \circ \mathcal{O}_{\text{desensitize}}(t_{\text{long}}) \circ \mathcal{O}_{\text{ago}}(D)$$

解读: 第一次给药后，经过长时间的脱敏过程，第二次同样的给药产生的效应大打折扣。

- 间歇给药（恢复敏感性）：

$$P_{\text{recovery}} = \mathcal{O}_{\text{ago}}(D) \circ \mathcal{O}_{\text{resensitize}}(t_{\text{rest}}) \circ \mathcal{O}_{\text{wait}}(t_{\text{rest}}) \circ \dots$$

解读: 引入“等待/清洗”算子，允许系统内源性的“复敏算子”发挥作用，使得下一次给药能恢复疗效。

通过 PDEM 的算子幂集算法，药物研发人员可以在计算机上遍历数以万计的可能组合（联合用药成分、给药顺序、间隔时间），并利用公理化过滤器和已知的参数模型，筛选出最有希望的候选方案进入湿实验验证。

许可声明 (License)

Copyright (C) 2025 GaoZheng

本文档采用[知识共享-署名-非商业性使用-禁止演绎 4.0 国际许可协议 \(CC BY-NC-ND 4.0\)](#)进行许可。