

# 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” ( $\mathbb{O}_{\text{base}}$ )。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 → G蛋白激活 → 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：**

- i. **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  $\mathcal{O}_{\text{ago}}$ ，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)。
- ii. **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 ( $\mathcal{O}_{\text{ago}}$ ) 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)。
- iii. **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:**  $\mathcal{O}_{\text{ago}}$  (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:**  $\mathcal{O}_{\text{tox}}$  (毒素/致病因子，可视为一种特殊的激动剂),  $\mathcal{O}_{\text{ant}}$  (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  $P_{\text{reversal}}$  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)。
- 幕集生成:
  - 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 的算子幕集算法, 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。