



REINVENT4 强化学习生成报告

登革病毒NS2B-NS3蛋白酶抑制剂从头设计

Run: run9_t1200 | LibInvent架构 | 吡咯烷双芳环骨架

生成分子总数

892,916

有效率 99.3%

平均预测活性

pIC50 7.56

中位数 7.64

最高预测活性

pIC50 8.25

强效抑制剂范围

高活性分子

871,165

pIC50 \geq 7.5 (97.6%)

结构多样性

884,161

独特R基团组合

稳定性合格率

99.5%

4,491个触发警报

预测活性分布 (pIC50)

97.3%

0	0	0	0	1.3%		0.2%	0
<4	4-5	5-6	6-7	7-7.5	7.5-8	8-9	>9

活性高度集中在7.5-8.0区间，标准差0.83表明模型收敛良好。仅0.2%分子达到 $pIC_{50} > 8.0$ ，提示该区域探索难度较大。

药物化学性质统计

分子量 (MW) 487.9 \pm 71.6 [200-600]
97.2% 达标

亲脂性 (LogP) 4.03 \pm 1.31 [0-5]
77.7% 达标

氢键受体 (HBA) 5.6 \pm 1.5 [0-10]
99.9% 达标

氢键供体 (HBD) 1.3 \pm 0.6 [0-5]
100% 达标

极性表面积 (TPSA) 88.2 \pm 23.8 [30-140]
97.7% 达标

类药性 (QED) 0.52 \pm 0.15 [0-1]
100% 达标

合成难度 (SA) 3.91 \pm 0.52 [1-6]
98.8% 达标

Lipinski违规 588,933 总次数
平均0.66次

化学稳定性分析

仅0.5%的分子触发不稳定性警报，表明约束条件设置合理。最常见问题是8元环系统(0.2%)和偶氮结构(0.1%)，多卤代CF3仅占0.04%，已被有效控制。

<div>[*;r8] 八元环</div> <div>1,695次 (0.19%)</div>	<div>[NX3] [NX3] 偶氮</div> <div>1,270次 (0.14%)</div>
<div>[SH] 硫醇</div> <div>801次 (0.09%)</div>	<div>多卤代 CF3</div> <div>320次 (0.04%)</div>
<div>[#8] [#8] 过氧</div> <div>188次 (0.02%)</div>	<div>C#C 炔烃</div> <div>85次 (0.01%)</div>

结构多样性与R基团偏好

884,161种独特R基团组合，平均每种仅出现1.0次，表明极高的结构多样性。模型偏好甲基(C*)、乙酰基(CC(*)=O)和磺酰基(S(=O)(=O)C)取代，这些基团在前20名中占据主导。

Top 10 最常见R基团

C*	157,741
*C	134,342
CC(*)=O	15,407
C(*) (=O) C	10,346
*S (=O) (=O) C	9,466

Top 10 最高活性候选分子

#1

pIC50 = 8.25

CN1CCCCC1C(=O)N1C(c2cccnc2)CC(C(=O)NCC2CCNCC2)C1c1ccncc1



R-groups: N1(C)CCCCC1C(=O)* | C1CNCCC1C*

#2

pIC50 = 8.23

CN1CCCCC1C(=O)N1C(c2ccccc2)CC(C(=O)NCC2CCNCC2)C1c1cccnc1



R-groups: *C(=O)C1N(C)CCCC1 | C1NCCC(C*)C1

#3

pIC50 = 8.22

CN1CCCCC1C(=O)N1C(c2ccccc2)CC(C(=O)NCC2CCNCC2)C1c1cccs1

R-groups: C(C1CCCN1C)(=O)* | C1CNCCC1C*

#4

pIC50 = 8.21

O=C(NCC1CCCNCC1)C1CC(c2cccnc2)N(C(=O)c2cc3ncccc3[nH]2)C1



R-groups: [nH]1c2cccnc2cc1C(*)=O | C1C(C*)CCNCC1

#5

pIC50 = 8.20

CN1CCCCC1CN1C(c2cccnc2)CC(C(=O)NCC2CCNCC2)C1c1ccncc1

R-groups: C1C(C*)N(C)CCC1 | C1NCCC(C*)C1

所有Top 10分子均无稳定性警报，包含哌啶、吡啶和吡咯环系统，符合典型NS2B-NS3抑制剂结构特征

✓ 核心发现与结论

本次强化学习成功生成89万余个DENV NS2B-NS3蛋白酶抑制剂候选分子，平均预测活性 pIC_{50} 达7.56，97.6%的分子达到临床前活性阈值($pIC_{50} \geq 7.5$)。结构多样性极高(88万种独特组合)，稳定性合格率99.5%，表明评分函数配置合理。所有Top 10分子均含氮杂环系统(吡啶/哌啶)，与文献报道的NS2B-NS3抑制剂药效团高度一致。分子量集中在 488 ± 72 Da，LogP为 4.0 ± 1.3 ，略高于理想范围但可通过后续优化改善。Lipinski违规率低(平均0.66次/分子)，提示良好的成药性。建议对Top 1000分子进行分子对接验证，并合成Top 20进行体外酶活测试。