

IAS Molekülstruktur TREM2 Gen-Bericht, Ausgabe der Beweise

Entscheidung über die wissenschaftliche Freigabe

Wissenschaftliche Veröffentlichung GO BINDED RETROSPECTIVE PUBLIC-DATA STUDY. Dieser Bericht eignet sich für die externe wissenschaftliche Kommunikation und für die Methoden, Ergebnisse, Zahlen, Tabellen und Ergänzung eines Manuskripts, dessen Anspruch auf den festgeschriebenen öffentlichen TREM2-Datenbestand beschränkt ist.

Entscheidungskapsel

- Bevölkerung: alle 90 evaluierbaren TREM2-Designs in der festgelegten öffentlichen Veröffentlichung; 72 gemessene Bindungstoffe und 18 gemessenen Nichtbindungstoffen; keine auslösenden Ergebnisse.
- Datenschutz: öffentliche Revision 9e1b81696da46835e9e9cde9a3da976e0abc92ab mit Dateiniveau.
- Primäre Schätzung: Rückblickende Diskriminierung der Ziel- und Ausgehaltenen IAS-Ranking auf der gesamten TREM2-Kohorte.
- Primäres Ergebnis: AP 0.9776 (95% Schicht-Bootstrap-IC 0.9374–0.9994) und ROC AUC 0.9444 (0.8488–0.9977). Die Wertwerte der Permutation mit festen Punkten waren 0.00010 bzw. 0.00010.
- unabhängiger Entscheidungsträger für den Transport: Die Schwelle 0.2158 wurde aus internen Zielvorhersagen auf 1230 Entwürfen in 14 Nicht-TREM2-Zielen ausgewählt, wobei alle TREM2-Etikette ausgeschlossen sind; sie wurde dann einmal auf TREM2 angewendet.
- Vergleiche-Interpretation: der beobachtete Kampagnen-Tri-Prediktor-AP betrug 0.9843; Paareunsicherheit legt keine IAS-Überlegenheit fest.
- Kalibrierungsbeschränkung: IAS Brier-Score betrug 0.4357 und Wahrscheinlichkeiten lagen zwischen 0.0074–0.3921; der Punkt ist für die Rangliste nützlich, ist aber keine kalibrierte biologische Wahrheit.

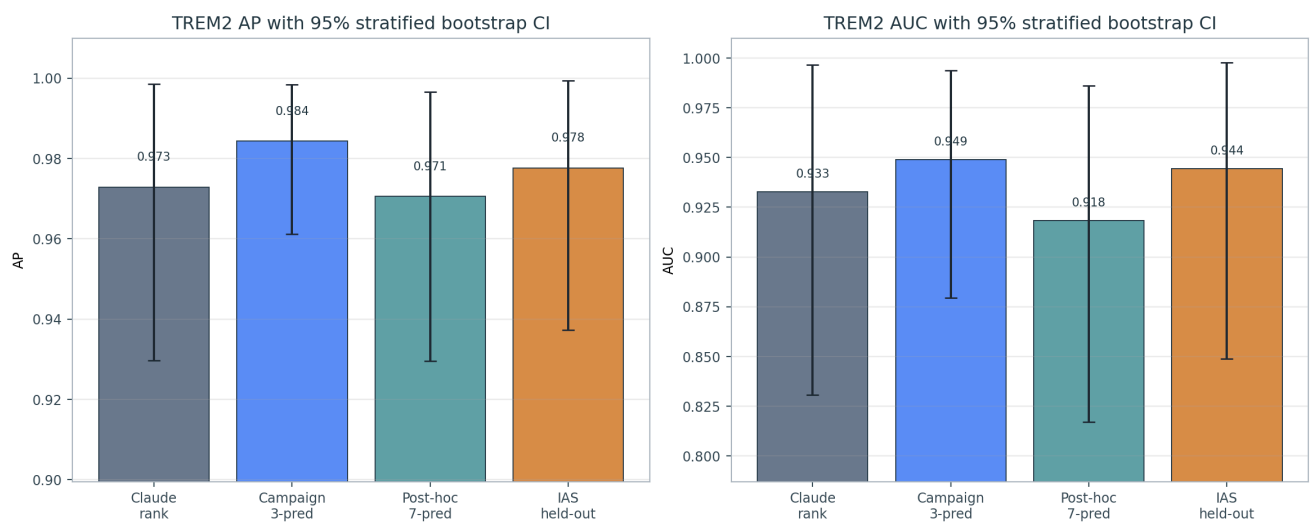
Studienentwurf und statistische Analyse

Die Zielgruppe und die vollständige bewertbare Kohorte wurden vor der Ergebnisanalyse festgelegt. Rankingmodelle verwendeten Zielvorhersagen. Die Unsicherheit wurde mit 2,000 deterministischen, design-level, label-stratifizierten Bootstrap-Replikaten geschätzt. Die Assoziation mit einem austauschbaren Kennzeichen null wurde mit 10,000-Fixed-Score-Kennzeichenpermutationen und einer Plus-One-P-Wertkorrektur getestet. Die Betriebsschwelle wurde ausschließlich auf nicht-TREM2-internen Zielvorhersagen nach maximalem Youden-Index mit deterministischer Tie-Breaking gewählt. dann eingeschlossen und einmal auf TREM2 angewendet. Binäre Betriebseigenschaften tragen Wilson 95% Vertrauensintervalle. Die Reproduzierbarkeit von zwei Verkäufern wurde separat durch Vereinbarungszellen, Cohen kappa, symmetrische positive/negative Vereinbarung, exakte McNemar-Test, Verknüpft Log10 KD Rangkorrelation mit 2,000 Bootstrap-Replikaten, und BlandAltman-Limits.

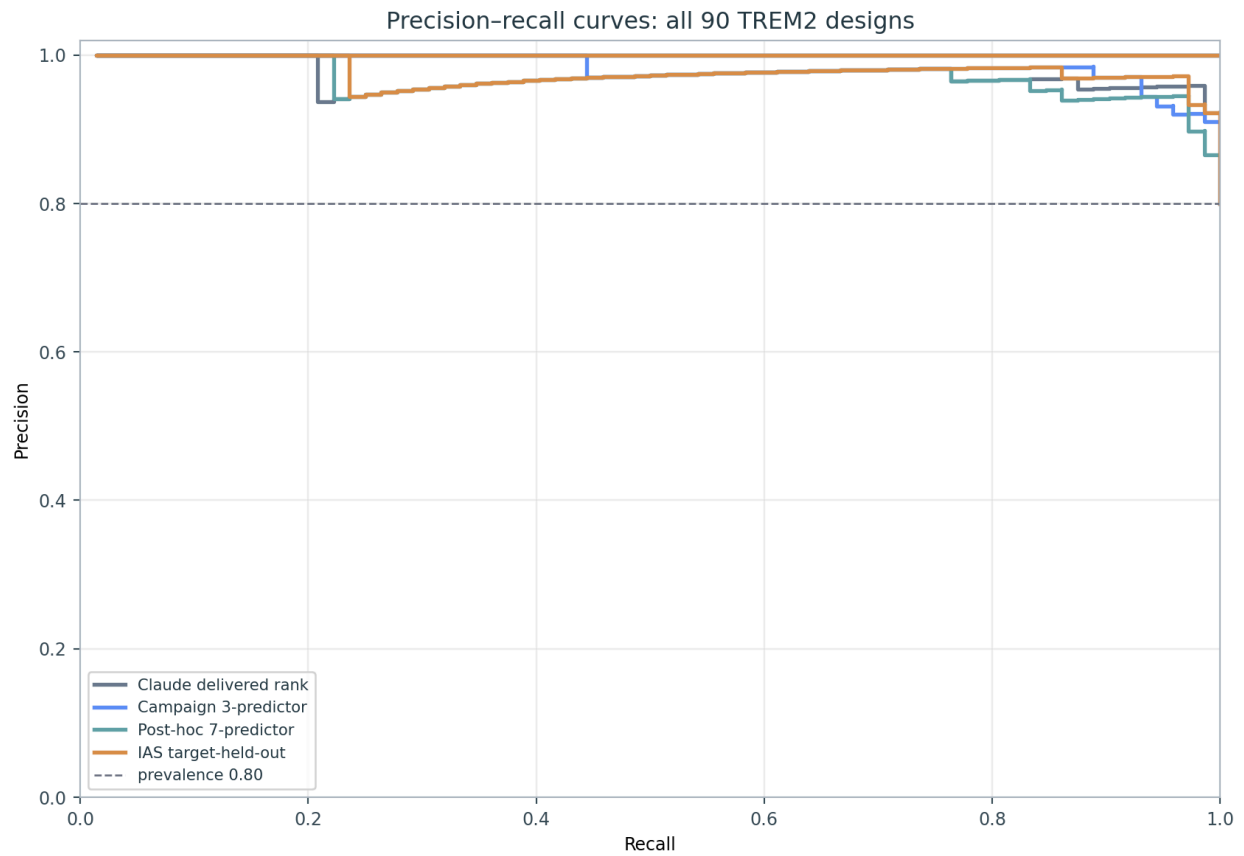
Diese Konstruktion trennt drei Fragen ab: Ranking-Diskriminierung, Schwellentransport und Testreproduzierbarkeit.

Vollständige Kohortendiskriminierung

Methode	AP (95% CI)	ROC AUC (95% CI)
Claude erhielt Rang	0.9729 (0.9297–0.9985)	0.9329 (0.8306–0.9965)
Kampagnen-Prediktor 3	0.9843 (0.9612–0.9985)	0.9491 (0.8796–0.9938)
Post-hoc 7-Prädiktor	0.9706 (0.9295–0.9966)	0.9182 (0.8171–0.9861)
IAS-Zielvorstellungen	0.9776 (0.9374–0.9994)	0.9444 (0.8488–0.9977)



Vollständige TREM2-Kohortendiskriminierung

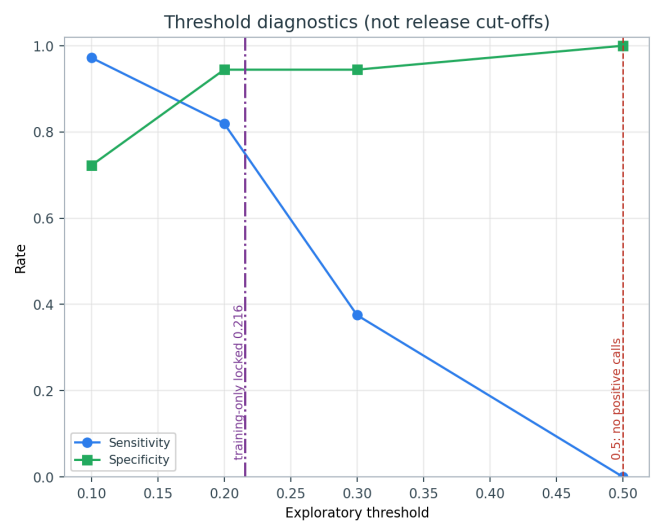
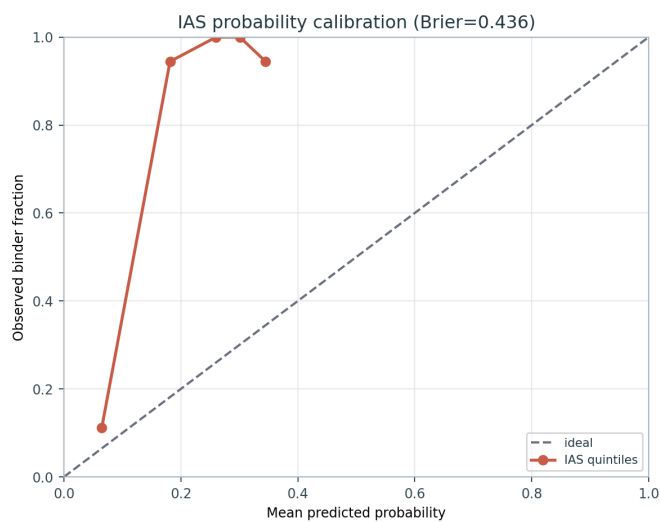


Vollständige TREM2-PrecisionRückrufkurven

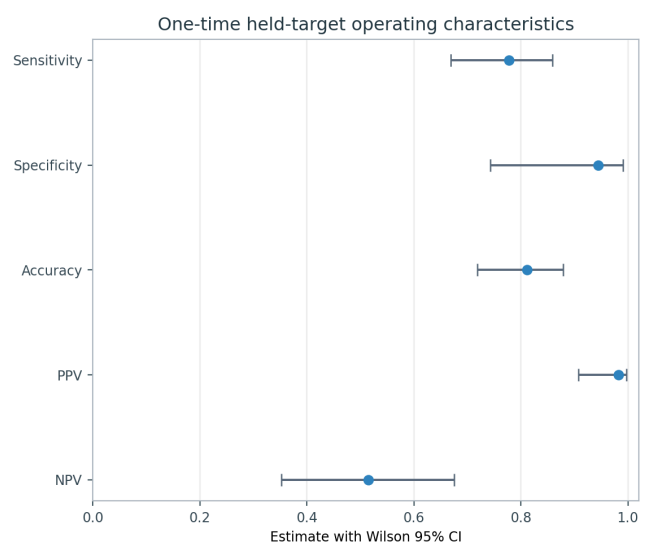
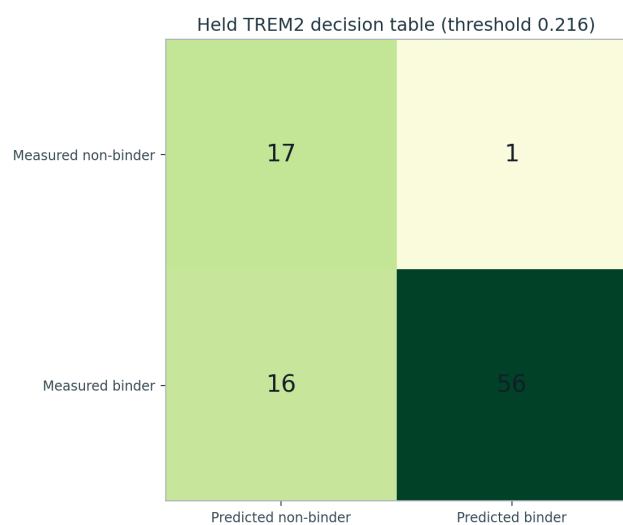
Die Intervalle quantifizieren die Variation der Probenahme innerhalb der Kohorte. Sie stellen keine neue Kampagnen-, neue Ziel- oder klinische Transportabilität dar. IAS wird nicht als überlegen gegenüber den öffentlichen Vergleichsmitteln dargestellt.

Schließbarkeitsschwelle und Kalibrierung

Zielgegnis	Schätzung	95% CI oder Anzahl
Schwellenwert	0.2158	ohne TREM2-Etikette festgesetzt
Empfindlichkeit	0.7778	0.6691–0.8583
Spezifische Merkmale	0.9444	0.7424–0.9901
Genauigkeit	0.8111	0.7182–0.8786
PPV	0.9825	0.9071–0.9969
NPV	0.5152	0.3522–0.6750
Verwirrung zählt	TP 56 und FP 1	TN 17; FN 16



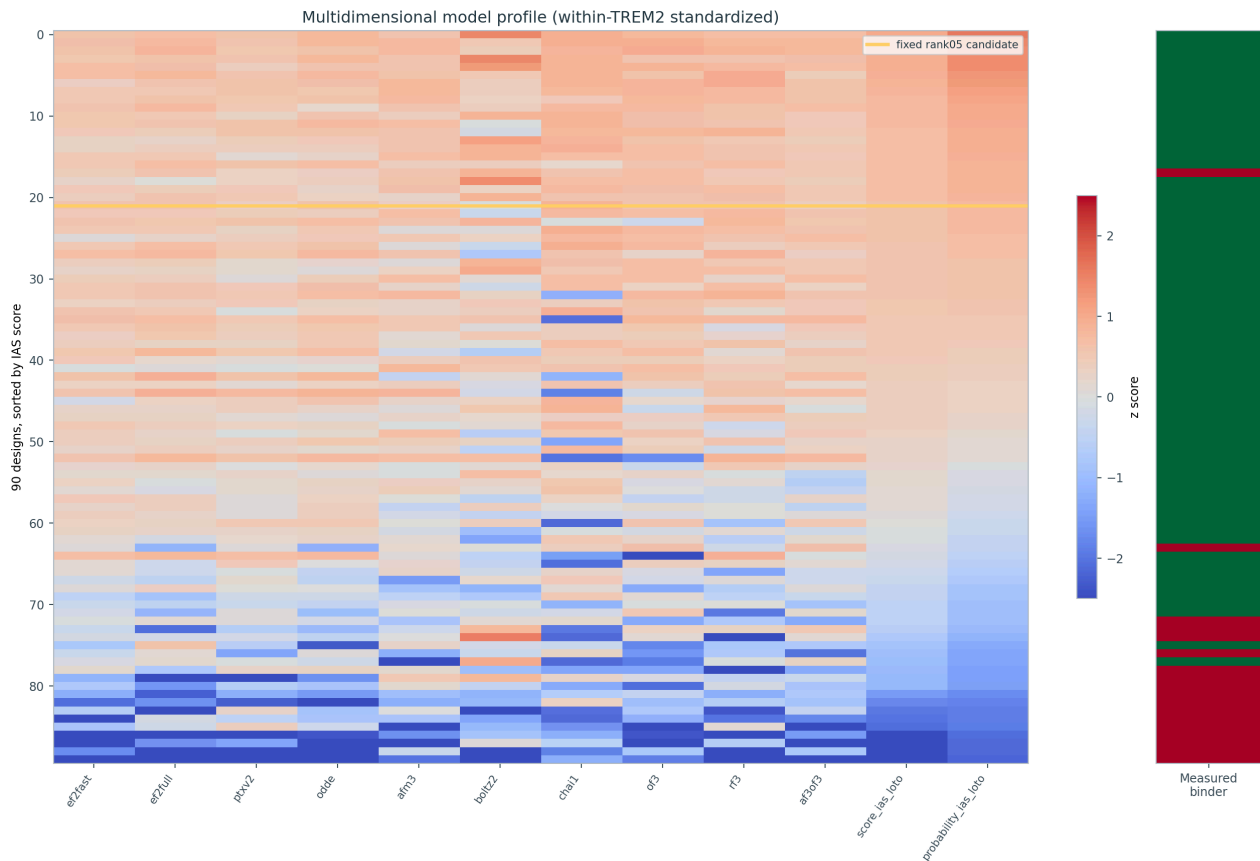
IAS-Wahrscheinlichkeitskalibrierung und Schwellenverkehr



Schwelle für nur Ausbildung auf gehaltenen TREM2

Das hohe PPV coexistiert mit einem bescheidenen NPV, da die Prävalenz von Binder 0.80 beträgt. Die Schwelle ist ein retrospektives Transportergebnis, nicht ein klinisches, herstellendes oder zukünftiges Kampagnenveröffentlichungskriterium.

Mehrdimensionale Messungsextraktion

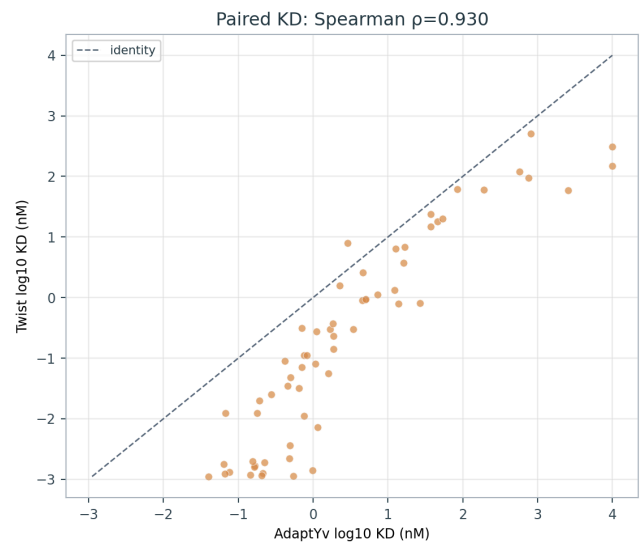
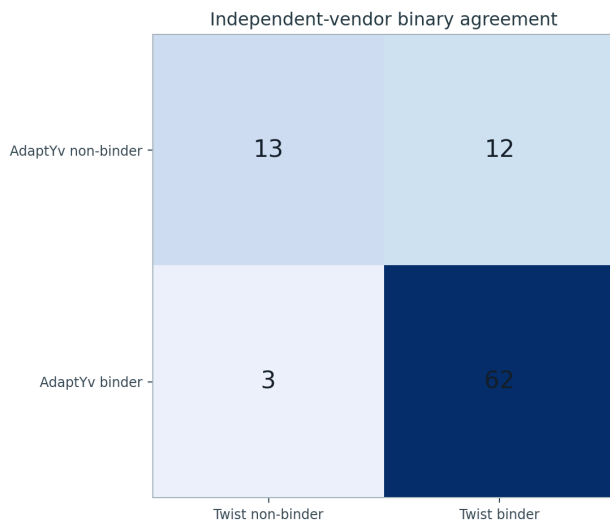


Mehrdimensionales Profil für die gesamte Konstruktion

Das Panel zeigt gemeinsam zehn Modell-Familie-Interface-Messungen, den gehaltenen Ziel-IAS-Score, die nicht kalibrierte Wahrscheinlichkeit und gemessene Bindung für jedes Design. Drei vorgegebene Diagnoseextrakte werden geliefert: hohe Modellverträglichkeit, hoher Multimodellkonsens und verkäuferdischordante Designs mit hohen IAS-Scorings. Diese Extrakte isolieren Test- / Modellinteraktionen, die in einem einzigen Rang unsichtbar sind, während sie sich der Ergebnisbewussten Retrospektiven Diagnose und nicht der prospektiven Entdeckung auswerfen.

Die numerische Ergänzung enthält die vollständige 90-Design-Matrix, Messdefinitionen, Einheiten, fehlende Semantik, Quellbibliothek, Extraktionsmitgliedschaft und Kandidatenposition.

Reproduzierbarkeit durch unabhängigen Anbieter

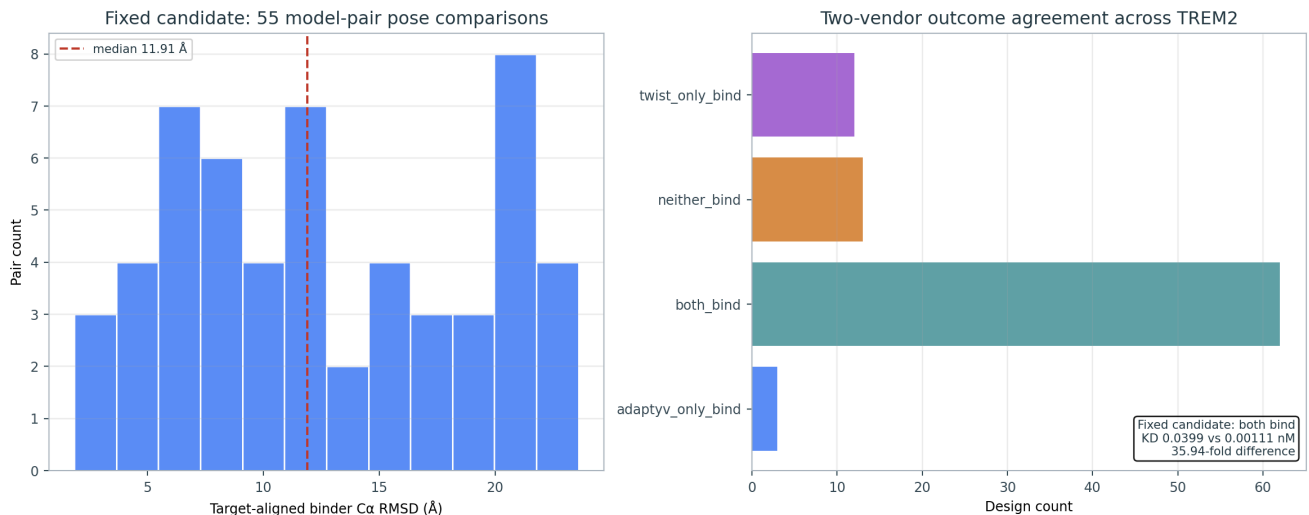


Reproduzierbarkeit für zwei Verkäufer

Binäre Aufrufe für Entwürfe 75/90 vereinbart (Abkommen 0.8333; 95% CI 0.7431–0.8963; Cohen κ 0.5329). Positive und Negative waren 0.8921 und 0.6341. Die Diskordance war asymmetrisch (genaue McNemar $p=0.03516$). Unter 62 Paarungen von KD-Beobachtungen lag Spearman ρ bei 0.9301 (Bootstrap 95% CI 0.8652–0.9627), aber die absolute Faltendifferenz war 10.15. Die Verkäufer behalten einen Großteil der Bestellungen, sind jedoch nicht quantitativ austauschbar.

Beweise für feste Kandidaten

Der vorgewählte öffentliche Kandidat `mythos_preview_multi_target_trem2_rank05` wurde von beiden Anbietern als Binder bezeichnet, mit KD 0.039896 und 0.00111 nM, einem 35.94-fachen Unterschied. Seine Claude-, Kampagnen-, Post-hoc- und IAS-Rangs waren 13, 26, 29 und 22. Das 11-Modellensemble hatte einen mittleren zielgerichteten Binder-Pose RMSD 11.91 Å; keine einzigartige Pose wird behauptet.



Kandidatenstruktur- und Testunsicherheit

Binäre Bindungssupport, quantitative KD-Anstimmungen und Posenspersion werden als getrennte Beweisschichten aufbewahrt.

Unbekannte Erkrankung, Wirksamkeit, Toxizität, Material und

QA-Abschluß

Die Frage	Beobachtete Beweise	Begrenzte Schlussfolgerung	Status	Notwendiges nächstes Maß
Unbekannte Krankheitsanzeige	Zielidentität von TREM2, öffentliche Zielstrukturen und gemessene Zielbindung	Die verteidigungsfähige Vorhersage ist eine mit TREM2-verknüpfte Mikroglia-/Neurodegenerativ-Zielkontexthypothese; diese molekulare Datensammlung bestätigt keine spezifischen Erkrankungsindikatoren oder therapeutischen Vorteile.	**TARGET_CONTEXT_HYPOTHESIS_ONLY**	Krankheitsrelevante Phänotypenanalyse, Ziel-Null-Kontrolle und unabhängige Replikation des Krankheitsmodells
Unbekannte Wirksamkeit	Zwei-Verkäufer-Bindung für den festen öffentlichen Kandidaten, mit zielgerichteter Retrospektiv-Ranking	Die molekulare Bindung wird für die freigegebene Kandidatenregister unterstützt; Agonismus, Antagonismus, zelluläre Aktivität und Wirksamkeit im Leben bleiben ungetestet.	**BINDING_SUPPORTED_FUNCTION_UNTESTED**	TREM2-Signalisierung, Phagozytose und zielabhängige Rettung mit blinden biologischen Replikaten
Unbekannte Toxizität	Keine Toxikologie, Zytokine, Gewebe-Kreuzreaktivität, Exposition oder Immunogenitätsdaten bestand	Toxizität und Sicherheit können nicht aus den veröffentlichten Beweisen vorhergesagt werden; die Abwesenheit eines Toxizitätssignales ist hier nicht informativ.	**NOT_ESTIMABLE**	Zell-Panel-Viabilität, Zytokine, Gewebe-Kreuzreaktivität, Exposition und Immunogenitätsrisiko
Unbekannte Verbindungs-/Materialidentität	öffentliche Sequenz, Koordinatendateien, UUID- und revisionsgefüllte Hashes	Die digitale Identität des Kandidaten ist nachvollziehbar und reproduzierbar; ein unbekanntes physisches Material kann dieser Identität ohne analytische Chemie und Beweise für die Aufbewahrung nicht zugeordnet werden.	**DIGITAL_IDENTITY_TRACEABLE_PHYSICAL_UNTESTED**	Unversehrte Masse, Peptidkartierung, Reinheit, Konzentration und Aufbewahrungskette

Die Frage	Beobachtete Beweise	Begrenzte Schlussfolgerung	Status	Notwendiges nächstes Maß
Unbekannte Qualitätssicherung	vollständiges öffentliches Hauptbuch und deterministische Analyse; die binären Anrufe der Anbieter stimmen für den Kandidaten zu, aber die KD unterscheidet sich 35.94 mal	Für dieses öffentliche Analysepaket ist die digitale Herkunfts-QA gültig; die physische Veröffentlichung und die Akzeptanz von Tests liegen außerhalb der verfügbaren Beweise.	**DIGITAL_QA_PASS _PHYSICAL_RELEASE_UNTESTED**	Validierte Methode, Referenzpartie, vordefinierte Äquivalenzmargen und Überprüfung der Rohkurve

Die Zusammenfassung unterscheidet eine unterstützte digitale Identität und gemeldete molekulare Bindung von nicht gemessener Funktion, Krankheitsnutzen, Sicherheit und physikalischer Bestandsaufnahme.

Anspruchsbeweisbuch

ID	Anspruch	Unmittelbare Beweise	Status	Einschränkung
C01	Die öffentliche TREM2-Kohorte enthält 90 evaluierbare Designs mit 72 Bindungen und 18 Nichtbindungen.	vollständiges kohort- und quellbuch, das für das Ziel ausgewählt wurde	**SUPPORTED**	einziges Ziel und veröffentlichte Kampagne
C02	Das Ziel-Ranking der IAS-Auslösungen unterscheidet die TREM2-Bindungen (AP 0.9776; ROC AUC 0.9444).	Zielgehaltenes Ergebnis, gestrichener Bootstrap-IC und festgelegte Permutationsprüfung	**SUPPORTED**	keine neue Kampagnenbeförderung errichtet
C03	Eine nur für die Ausbildung vorgesehene Schwelle (0.2158) überträgt zum gehaltenen TREM2-Ziel mit einer Empfindlichkeit von 0.778 und einer Spezifität von 0.944.	TREM2-Etiketten, die vollständig von der Schwellenwahl ausgeschlossen sind	**SUPPORTED**	keine künftige, klinische oder herstellungsbedingte Einschränkung
C04	IAS ist überlegen gegenüber den öffentlichen Wahlkampf- und Post-hoc-Vergleichen.	die Paare von Bootstrap-Unterschieden enthalten oder ausschließen nicht eindeutig null	**NOT_ESTABLISHED**	keine Überlegenheitsansprüche erhoben werden
C05	Die Wahrscheinlichkeitswerte der IAS werden für die Verwendung in der direkten Entscheidung kalibriert (siehe Brier 0.4357).	Kalibrierungskurve, Brier-Score und komprimierte Wahrscheinlichkeitsbereich	**NEGATIVE_RESULT**	die Rangliste ist primär; Wahrscheinlichkeiten werden nicht als kalibrierte Risiken freigegeben
C06	Der feste öffentliche Kandidat bindet TREM2 in beiden gemeldeten Anbieter-Analysen.	zwei Binderanrufe; KD 0.039896 und 0.00111 nM	**SUPPORTED**	KD-Werte sind nicht austauschbar und Rohkurven nicht verfügbar
C07	Für den festen Kandidaten wird eine einzige Bindungsposition	11-Modell-Anzelsammel und Paare-Posen-Spersion	**NOT_ESTABLISHED**	erfordert orthogonale Epitope- oder Komplexstrukturbeweise

ID	Anspruch	Unmittelbare Beweise	Status	Einschränkung
	experimentell bestätigt.			
C08	Die molekularen Beweise bestimmen Krankheitsindikatoren, Funktionswirksamkeit oder Sicherheit.	kein Krankheitsmodell, Funktionswirksamkeit oder Toxikologie-Datensatz	**OUTSIDE_SCOPE* *	erfordert unabhängige biologische Experimente
C09	Die digitale Identität des Kandidaten und die Herkunft der öffentlichen Quelle sind nachvollziehbar.	UUID, festgestellte Revision, URL pro Datei und SHA-256 Hauptbuch	**SUPPORTED**	nicht eine unbekannte physikalische Probe identifiziert
C10	Eine Fertigungs- oder Testrun kann aus diesem öffentlichen Datensatz freigegeben werden.	Keine physische Aufbewahrung oder validierte Freisetzungsanalyse	**OUTSIDE_SCOPE* *	erfordert partiespezifische analytische und methodische Beweise für die Eignung

Manuskript-Nutzungserklärung. Die beschränkte retrospektive Studie ist wissenschaftlich freigegeben für die Veröffentlichung ihrer Methoden, vollständigen Kohortenergebnisse, negativen Kalibrierungsergebnissen, Reproduzierbarkeitsanalysen, Zahlen, Tabellen und numerischen Ergänzungen. Jedes Manuskripts muss die festgeschnürte Datensatzrevision, feste Kohorte, Unsicherheitsintervalle, negative Ergebnisse und Anspruchsbuch behalten. Aussichts-, therapeutische, toxikologische, klinische, unbekannte Material- und Fertigungs-Entschlüsse sind separate zukünftige Studien und sind keine Schlussfolgerungen dieses Berichts.

Wissenschaftliche Entscheidung und Umfang

Entscheidung: Außerhalb der Bindung Studie KLAIM SCOPE für bestätigende äußere Behauptungen. Dieser Bericht analysiert 15 öffentliche experimentelle TREM2-Koordinatenlager. Die Beweislage beschränkt sich auf hinterlegte experimentelle Koordinaten und ihre primäre strukturelle Literatur. Das zulässige Ergebnis ist eine Reihe von mit Rückständen gelösten, verfälschbaren Molekularstrukturhypothesen und Testspezifikationen. Unbekannte Verbindungsidentität, Krankheitszustand, Kunden-QA-Konformität, Kausalität, Wirksamkeit, Sicherheit, physiologische Schnittstelle-Identität und Veröffentlichungsbereite-Bestätigung bleiben unbestimmt.

Der Koordinatorkorpus umfasst 9 Ectodomain-Strukturen, 7 abgelagerte Komplexe und 3 transmembrane NMR-Ablagerungen. Bei 36 Ectodomainpaaren betrug die mediane C-alpha RMSD 0.861 Å (Bereich 0.384-3.491 Å). Alle Schlussfolgerungen sind auf Konstruktion, Partner, Mutation, Kristallverpackung, Auflösung und fehlende Koordinaten-Heterogenität abhängig.

Überformatiertes Beweisbuch: 15 experimentelle Strukturen; 36 Ectodomainpaare; mediane C-alpha RMSD 0.861 Å; 361 native Kontaktpaare, 142 Schnittstellen-Restaur-Date; 72 Geometrie-Leer-Kandidaten.

Strukturelle Abstrakte

Frage: Welche experimentell beobachteten TREM2-Strukturmerkmale sind reproduzierbar genug, um diskriminierende Messungen zu leiten?

Design. Hashfeste PDBx/mmCIF-Koordinaten wurden auf UniProt Q9NZC2-Positionen normalisiert. Ectodomains wurden auf gemeinsame C-Alpha-Positionen rigid ausgerichtet; Rückstandsverschiebung, Sekundärstruktur, Lösungsmittel-zugängliche Oberfläche (SASA), native-Kontakt-Topologie, hinterlagene-komplexe Schnittstellen, geometrische Leerstellen und innerhalb der Lagerung NMR-Konformator-Dispersion berechnet wurden. Sechs Hypothesen wurden mit Effektgrößen, einer sieben-Test-Benjamin-Hochberg-Familie, einem anhängigen Fenster empirischen Test, Ablagerungs-Cluster-Bootstrap und einer Ablagerung-Aus-Analyse bewertet.

Das wichtigste Ergebnis. Die Positionen 70-79 zeigten eine mediane ausgerichtete Dispersion von 4.027 Å gegenüber 0.629 Å anderswo, ein Unterschied von 3.398 Å und ein Verhältnis von 6.401. Die Anzahlung der Beträge, die für die Differenz auf 95% zurückgelegt wurden, betrug jedoch -0.016 bis 4.686 Å und überschritten daher Null. Das Ergebnis unterstützt eine Heterogenitätshypothese, nicht eine nachgewiesene Dynamik.

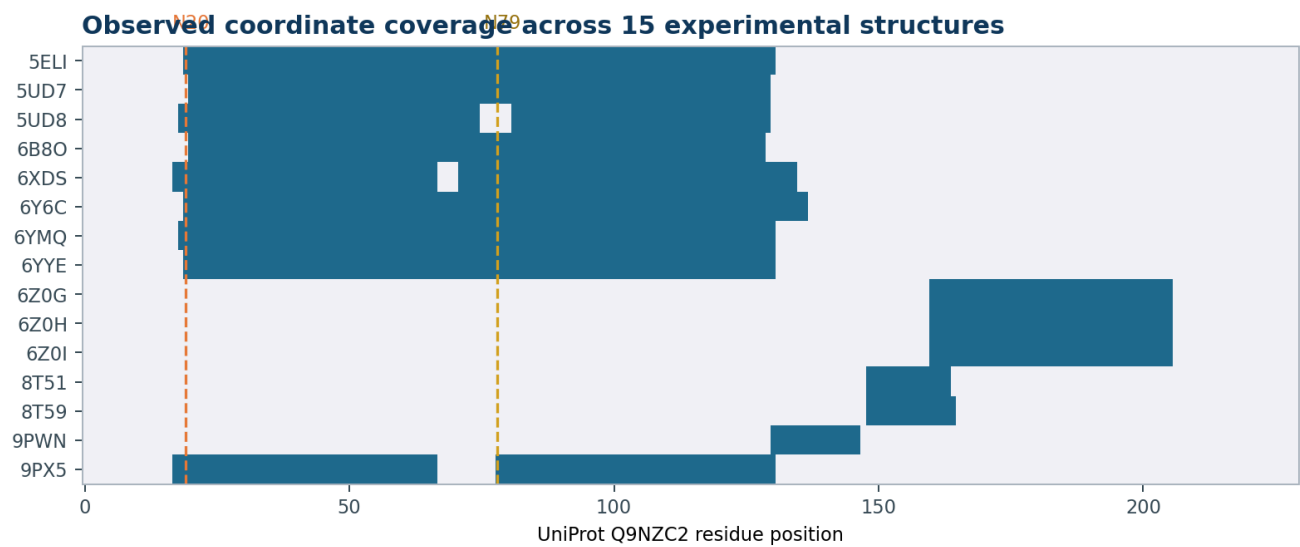
Schlussfolgerung: Das am stärksten wirksame Ergebnis ist ein vordefiniertes Validierungsprogramm für die Schleife 70-79, R47H-Kontrast, exponierte wiederkehrende Epitopen, Kontaktnetzwerkkern, N20/N79-Glykankontext und Transmembran-Region-Konformationsverbreitung.

Experimentelle Korpus und Schichtung

PDB	Schicht / Methode	Entschließung A	Beobachtete Positionen	fehlt innerhalb des Zeitraums
5ELI	voll_ig_like_ectodoma in; Röntgen- DIFRAKTION	3.10	112	3
5UD7	voll_ig_like_ectodoma in; Röntgen- DIFRAKTION	2.20	110	46
5UD8	voll_ig_like_ectodoma in; Röntgen- DIFRAKTION	1.80	106	6
6B8O	voll_ig_like_ectodoma in; Röntgen- DIFRAKTION	2.20	109	47
6XDS	voll_ig_like_ectodoma in; Röntgen- DIFRAKTION	1.47	114	4
6Y6C	voll_ig_like_ectodoma in; Röntgen- DIFRAKTION	2.26	118	38
6YMQ	voll_ig_like_ectodoma in; Röntgen- DIFRAKTION	3.07	113	0
6YYE	voll_ig_like_ectodoma in; Röntgen- DIFRAKTION	3.36	112	1
6Z0G	transmembrane_nmr; SOLUTION NMR	NA	46	0
6Z0H	transmembrane_nmr; SOLUTION NMR	NA	46	0
6Z0I	transmembrane_nmr; SOLUTION NMR	NA	46	0
8T51	short_epitope_peptide ; Röntgendiffraction	1.90	16	3
8T59	short_epitope_peptide ; Röntgendiffraction	2.00	17	2
9PWN	short_epitope_peptide ; Röntgendiffraction	1.80	17	1

PDB	Schicht / Methode	Entschlüsselung A	Beobachtete Positionen	fehlt innerhalb des Zeitraums
9PX5	voll_ig_like_ectodoma in; Röntgen- DIFRAKTION	3.70	103	15

Die Probenahmeinheit ist eine Ablagerung, nicht ein Atom oder ein Rückstand. Residuen innerhalb einer Struktur und Strukturen aus eng verwandten Konstruktionen sind korreliert.



Koordinierte Abdeckung

Vordefinierte wissenschaftliche Hypothesen

ID	wissenschaftliche Frage	beobachtete Wirkung	Entscheidung	Verfälschung
H01	Ist die 70-79 ligandgerichtete Schleife strukturell heterogener als das verbleibende Ig-ähnliche Ectodomain? Vorhersage: die median ausgerichtete C-alpha-Dispersion bei 70-79 überschreitet die Positionen 20-130 mit Ausnahme dieser Schleife	Primär: Mediandifferenz und Verhältnis; beobachtet: 3.398 Å; Verhältnis 6.401	Unsicherheit: Ablagerungs-Bootstrap 95% CI Differenz -0.016 bis 4.686 Å; Verhältnis 0.936 bis 8.121; Robustheit: LODO Verhältnis 5.435 bis 6.953; Fenster empirische $p=0.0485$	Entscheidung: als Kreuzdepositionsheterogenität unterstützt; nicht nachgewiesene Dynamik; Falsifier: Effekturnkehrungen oder Intervall enthält einen nicht-positiven Medianunterschied nach einer hoch auflösenden Replikation mit abgestimmter Konstruktion
H02	Zeigt die einzelne R47H-Laufphase eine unverhältnismäßige Verschiebung der Schleife 70-79 gegenüber ihrem WT-Strukturvergleich? Vorhersage: 5UD8-zu-5UD7 Ausgerichtete Schleifeverschiebung übersteigt die übrigen gemeinsamen Ectodomain-Positionen	Primär: Verhältnis der Schleife/Hintergrundmedianverschiebung; beobachtet: globale RMSD 2.651 Å; Schleifermedian 9.175 Å; Hintergrundmedian 1.114 Å	Unsicherheit: eine WT- und eine R47H-Ablagerung; Kristall- und Konstruktionswirkungen sind untrennbar; Robustheit: Positionlösende Verschiebungstabelle und multiplizitätsbereinigte Explorationsprüfung	Entscheidung: nur struktureller Kontrast; der Genotypmechanismus bleibt unbestätigt; Fälschungsmittel: abgestimmte Replikate WT/R47H-Strukturen und Lösung HDX/NMR können keine Loop-lokalisierte Veränderung reproduzieren
H03	Sind wiederholt kontaktierte Rückstände physisch ausgesetzt und strukturell unterschiedlich?	Primär: Cliff-Delta für relativen SASA; beobachtet: Schnittstellenmedian rSASA 0.414; Nicht-Schnittstellen-Median 0.224	Unsicherheit: sieben Antikörper/scFv/Fragment-Komplexe sind keine unabhängigen physiologischen Liganden; Robustheit: getrennte Exposition und Heterogenität kontrastieren mit BH-Anpassung	Entscheidung: unterstützt zugängliche experimentelle Epitope; keine physiologische Affinität; Fälschung: orthogonale Bindungskarte überlappen sich nicht wiederkehrende Koordinaten-Schnittstellen
H04	Unterscheidet die Einbeziehung eines Kontaktnetzes einen stabilen Kern von exponierten Variablenpositionen? Vorhersage: hoher Kontaktgrad ist	Primär: Spearman rho; beobachtet: Grad gegen Heterogenität rho -0.526; Grad gegen rSASA rho -0.795	Unsicherheit: räumliche Autocorrelation auf Rückstandsebene und Struktur-Auswahl-Verschiedenheit; Robustheit: orthogonale Achsen	Entscheidung: Topologischer Mechanismus erzeugt Hypothesen; Fälschender: Abgestattete Strukturen oder Mutationsstabilitätsdat

ID	wissenschaftliche Frage	beobachtete Wirkung	Entscheidung	Verfälschung
	negativ mit relativem SASA verbunden und koordiniert die Heterogenität		erhalten bleiben; keine zusammengesetzte Identitäts-Score	en weisen keine Beziehung zur Netzwerkintegration auf
H05	Könnte die scheinbare strukturelle Abweichung vor allem durch kristallographische Auflösung erklärt werden? Vorhersage: Wenn die Auflösung vorherrscht, sollte eine schlechtere Auflösungsrate monotonisch einen höheren Referenz-RMSD verfolgen.	Primär: Spearman rho auf Ablagerungsniveau; beobachtet: rho -0.150, n=9	Unsicherheit: Auflösung, Konstruktion, Kristallverpackung, Variante und Bindungspartner sind verwirrt; Robustheit: als Voreingenommenheits diagnose verwendet, nie als Kausalkorrektur	Entscheidung: kann die Auflösung nicht als die Ursache der Abweichung isolieren; Fälschung: Abgestattete Konstruktions-/Auflösungsreihen erklären den beobachteten Schleifeffekt
H06	Welche Unterregionen der 161-206 transmembranen NMR-Konstrukte zeigen die größte Ablagerung-Konformatur-Dispersion?	Primär: regionaler Median und IQR innerhalb der Deposition; Beobachtet: einzeln für 6Z0G, 6Z0H und 6Z0I	Unsicherheit: Ablagerte Ensembles sind festzugsfähige Repräsentationen, keine geproben kinetischen Bahnen; Robustheit: drei Ablagerungen und feste Gebietsgrenzen	Entscheidung: nur regionale strukturelle Unsicherheit; Verfälschung: unabhängige Lösungsmessungen zeigen ein alternatives regional lokalisiertes Flexibilitätsmuster

Die Hypothesen werden getrennt bewertet; keine unsichtbare Zusammensetzung wird verwendet. Ein großer geometrischer Effekt wird nicht als biologische Kausalität interpretiert, es sei denn, das entsprechende unabhängige Tor wird überschritten.

Koordinierungs- und Messmethoden

Residuen wurden auf die kanonische Q9NZC2-Sequenz gemappt; ungelöste Koordinaten blieben fehlen. Ectodomain-Paare wurden nach geringsten Quadrat-Rigid-Body-Ausrichtung der gemeinsamen C-Alpha-Positionen verglichen. Residueheterogenität ist die trans-deposit-aligned C-alpha-Verlagerung und ist keine Zeit-Domain-Schwankungen. SASA verwendet eine 1.40 Å-Lösungsmittel-Sonde und 240 Oberflächenpunkte pro Atom; relative SASA verwendete Rückstand-spezifische Referenzmaxime. Sekundär-Struktur-Annotationen wurden bei beobachteten Rückstand behalten.

Native-Kontakte wurden als C-Alpha-Distanz definiert, höchstens 8.0 Å mit Sequenztrennung von mindestens vier Rückständen. Konsens-Netzwerk-Ränder erforderten Kontaktfrequenz von mindestens 0.5 unter mindestens fünf gemeinsam beobachteten Ectodomain-Strukturen. Deponierte-komplexe Kontakte verwendeten ein 5.0 Å-Atomstand-Kriterium; Polar- und Salz-Paar-Proxies verwendeten 3.5 und 4.0 Å Kriterien. Dies sind geometrische beobachtbare, nicht bindende Energien.

Statistische Schätzung, Ableitungseinheit und Vielfalt

Primäre Schätzungen sind Mediandifferenzen, Medianverhältnisse, Cliff's Delta und Spearman's rho. T01-T07 bilden eine Benjamin-Hochberg-Multiplizitätsfamilie.

H01 verwendet zusätzlich einen anhängigen empirischen Rang mit zehn Restfenstern, eine 2,000-Proben-Einstellung-Cluster-Bootstrap und eine Ablagerung-Leave-One-Deposition-Out (LODO) -Analyse. Der Cluster-Bootstrap, nicht die Anzahl der Rückstände, ist die wichtigste Unsicherheitsdiagnose. H02 enthält ein WT/R47H-Strukturpaar und ist daher beschreibend. Fehlende Rückstände wurden nicht zugeschrieben; jeder Kontrast berichtet über seinen beobachteten Nenner.

Vollständige statistische Empfindlichkeitstabelle

Test / Hypothese	Einheit / Verfahren	Kontrast / n	Schätzung der Wirkung	P / BH q / Familie
T01 / H01	Einheit: Rückstandsposition (forschungsgemäß; räumlich korreliert); Verfahren: Mann- Whitney U zweiseitig	Positionen 70-79 gegenüber Positionen 20-130 mit Ausnahme von 70-79; n=10 gegenüber 101	Cliff_delta=1.000	P=2.035e-07; BH q=3.56e-07. Familie=T01-T07
T02 / H02	Einheit: Rückstandsposition innerhalb eines Strukturpaares; Beschreibung; Verfahren: Mann- Whitney U zweiseitig	5UD7-versus-5UD8 Verlagerung an Positionen 70-79 gegenüber übrigen gemeinsamen Positionen; n=6 vs 98	Cliff_delta=1.000	P=1.318e-09; BH q=4.613e-09, Familie=T01-T07
T03 / H03	Einheit: Rückstandsposition (Komplexe sind heterogene konstruierte Konstruktionen); Verfahren: Mann- Whitney U zweiseitig	Wiederkehrende und nicht- Schnittstellenpositione n: relative SASA; n=34 vs. 77	Cliff_delta = 0.400	P=0.0008288; BH q=0.0012; Familie=T01-T07
T04 / H03	Einheit: Rückstandsposition (forschungsgemäß); Verfahren: Mann- Whitney U zweiseitig	Wiederholende und nicht- Schnittstellenpositione n: Koordinatenheterogen ität; n=34 vs. 77	Cliff_delta=-0.112	P = 0.3487; BH q = 0.4068; Familie = T01- T07
T05 / H04	Einheit: Rückstandsposition; Verfahren: zweiseitige Spearman- Rangkorrelation	Konsens-Kontaktgrad gegenüber Koordinaten- Heterogenität; n=111 gegenüber Nichts	Spearman_rho=-0.52 6	P=3.013e-09; BH q=7.03e-09, Familie=T01-T07
T06 / H04	Einheit: Rückstandsposition; Verfahren: zweiseitige Spearman- Rangkorrelation	Konsenskontaktgrad gegenüber relativem SASA; n=111 gegenüber Nichts	Spearman_rho=-0.79 5	P=2.006e-25; BH q=1.404e-24; Familie=T01-T07
T07 / H05	Einheit: experimentelle Ablegung; Verfahren: zweiseitige Spearman- Rangkorrelation	Röntgenlösung gegenüber RMSD bis 5UD7; n=9 gegenüber Nichts	Spearman_rho=-0.15 0	P=0.7001; BH q=0.7001; Familie=T01-T07

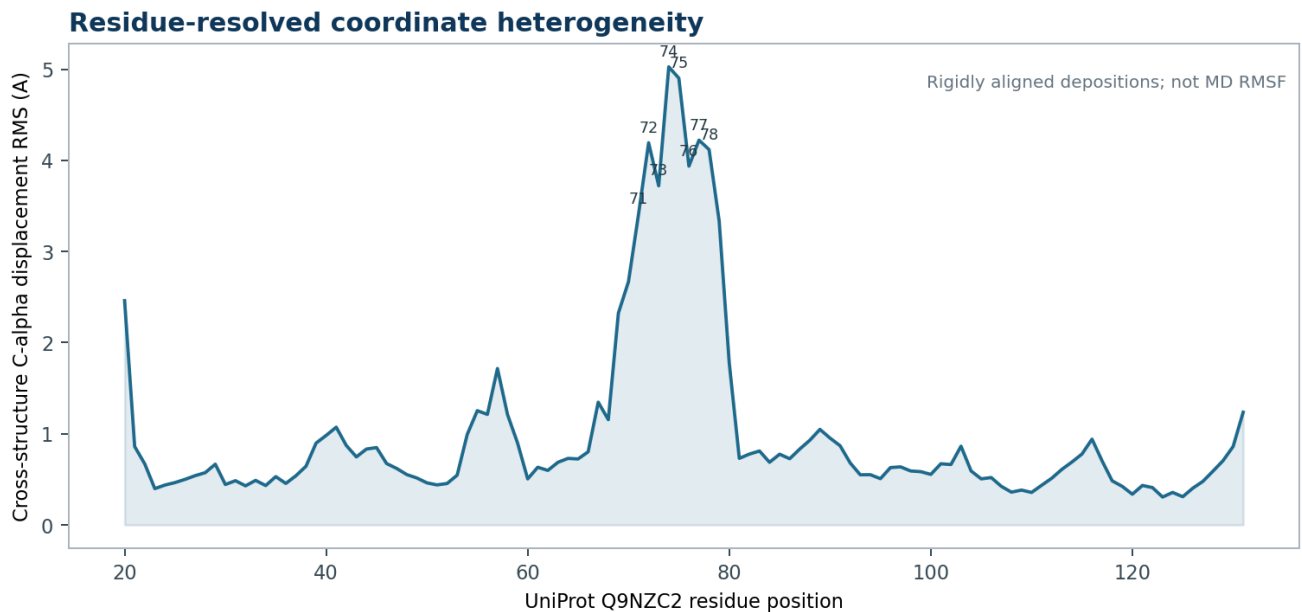
Test / Hypothese	Einheit / Verfahren	Kontrast / n	Schätzung der Wirkung	P / BH q / Familie
S01 / H01	Einheit: Sequenzfenster; Verfahren: Oberschwanz empirischer Rang	Begleitender empirischer Vergleich mit zehn Restfenstern; n=1 vs. 102	"Window_empirical_p =4.027"	P=0.0485; BH q=NA; Familie=nur Empfindlichkeit_
S02 / H01	Einheit: Experimentelle Ablagerung; Verfahren: Perzentilintervall	2,000 Nachproben von Ablagerungs- Cluster-Bootstrap; n=9 vs. 2000	Median_difference_an gstrom_95pct_CI=3.3 98	P=NA; BH q=NA, Familie = Empfindlichkeit_nur
S03 / H01	Einheit: experimentelle Ablagerung; Verfahren: Einflussbereich	Abstellungen mit einem Abbau; n=9 gegen Nichts	Median_ratio_range = 6.401	P=NA; BH q=NA, Familie = Empfindlichkeit_nur

Bereinigte Wahrscheinlichkeiten quantifizieren die Kompatibilität im Rahmen des angegebenen Explorationsverfahrens; sie korrigieren keine Konstruktionsselektion, räumliche Autocorrelation oder Ablagerungsabhängigkeit.

H01 70-79 Schleife-Heterogenität

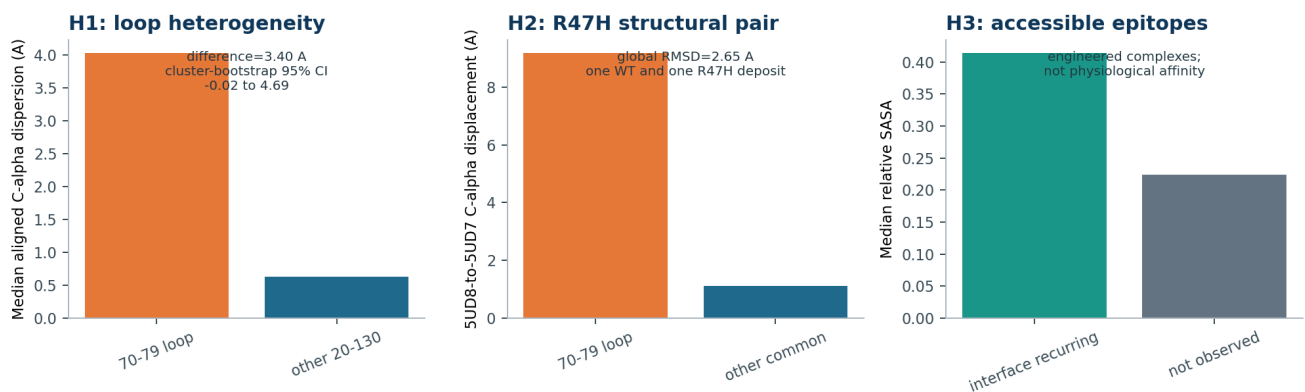
Das Fenster 70-79 hatte eine mediane ausgerichtete Dispersion von 4.027 Å; Positionen 20-130 mit Ausnahme dieses Fensters hatten 0.629 Å. Der Medianunterschied betrug 3.398 Å und das Verhältnis betrug 6.401. Das Delta des Cliff auf Rückstandsniveau betrug 1.000 ($P=2.03e-07$, BH $q=3.56e-07$).

Diese Richtung und Größe sind mit einem konformativ zulässigen Ligand-ausgerichteten Schleife kompatibel. Sie stellen keine Dynamik fest, da jede Ablagerung eine statische, bedingungsabhängige Koordinatenbeobachtung ist und der Rückstand-Wise-Vergleich korreliert ist.



Residuenlösende Koordinatenheterogenität

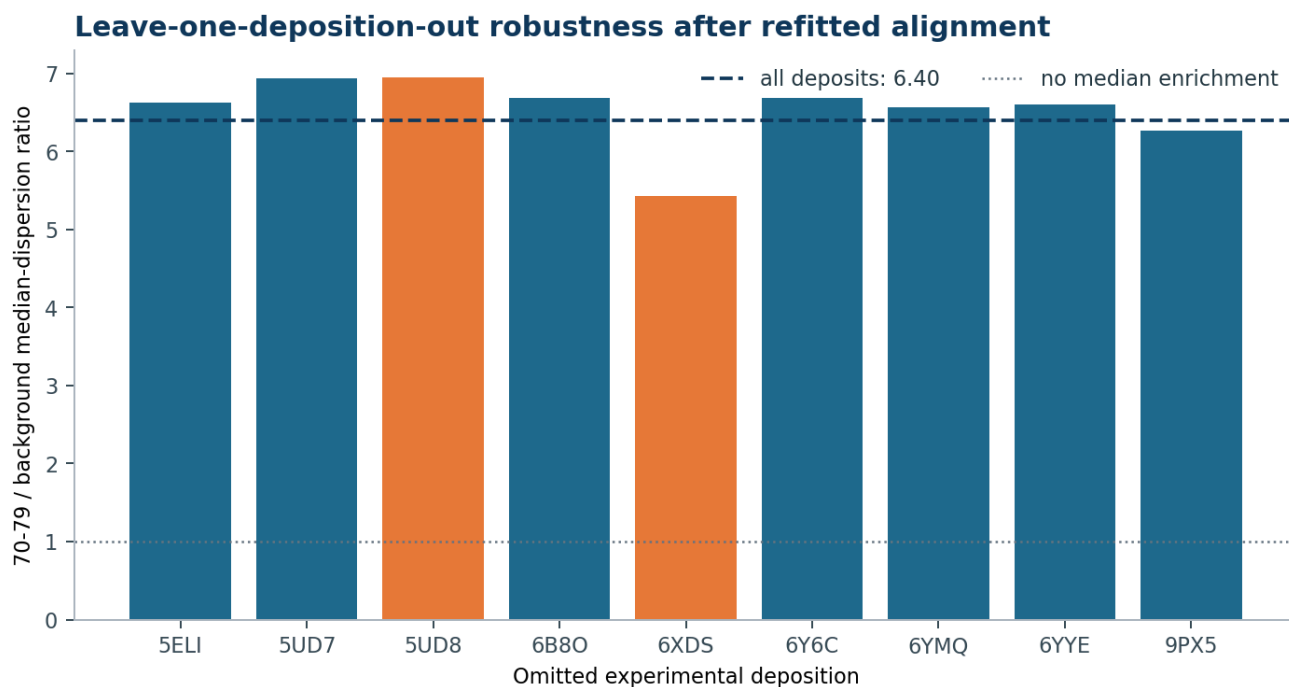
Prespecified coordinate-level hypothesis effects



Wirkungen der Hypothese

H01 Unsicherheit und Robustheit

Die empirische Probabilität für den oberen Schwanz des zusammenhängenden Fensters betrug 0.0485. In allen LODO-Analysen lag das Schleife-Hintergrund-Verhältnis zwischen 5.435 und 6.953; daher erzeugte keine einzelne Ablagerung die Punkt-Schätzung Richtung. Im Gegensatz dazu lag das 2,000-Aufnahme-Ablager-Bootstrap-Intervall 95% -0.016 bis 4.686 A für den Unterschied und 0.936 bis 8.121 für das Verhältnis. Da beide Intervalle ihre jeweilige Nullgrenze enthalten, bleibt H01 hypothesenerzeugend.



Auslagerungssensitivität

H01 Ablagerungstisch

Ausgescheide PDB / aufbewahrt n	Schleife-Median A	Hintergrundmedian A	Ein Unterschied	Verhältnis / Interpretation
5ELI (gepflegt n=8)	4.282	0.646	3.636	ratio=6.630; Einflussanalyse auf Ablagerungsebene nach Neugestaltung des behaltene Teilsatzes
5UD7 (gehalten n=8)	4.322	0.623	3.699	ratio=6.932; Einflussanalyse auf Ablagerungsniveau nach dem Umbau des behaltenen Teilsatzes
5UD8 (gehalten n=8)	3.800	0.547	3.253	ratio=6.953; Einflussanalyse auf Ablagerungsniveau nach dem Umbau des behaltenen Teilsatzes
6B8O (N=8 aufbewahrt)	4.285	0.641	3.644	ratio=6.687; Analyse des Einflusses auf Ablagerungsniveau nach dem Umbau des behaltenen Teilsatzes
6XDS (gepflegt n=8)	2.728	0.502	2.226	ratio=5.435; Einflussanalyse auf Ablagerungsniveau nach dem Umbau des behaltenen Teilsatzes
6Y6C (N=8 aufbewahrt)	4.281	0.641	3.641	Verhältnis = 6.682; Einflussanalyse auf Ablagerungsniveau nach Neugestaltung des behaltene Teilsatzes
6YMQ (gehalten n=8)	4.279	0.652	3.627	ratio=6.563; Einflussanalyse auf Ablagerungsniveau nach Neugestaltung des behaltene Teilsatzes
6YYE (gehaltene n=8)	4.277	0.648	3.629	ratio=6.601; Einflussanalyse auf Ablagerungsebene nach Neugestaltung des behaltene Teilsatzes

Ausgescheide PDB / aufbewahrt n	Schleife-Median A	Hintergrundmedian A	Ein Unterschied	Verhältnis / Interpretation
9PX5 (gehalten n=8)	4.027	0.642	3.385	ratio=6.271; Analyse des Einflusses auf Ablagerungsniveau nach dem Umbau des behaltenen Teilsatzes

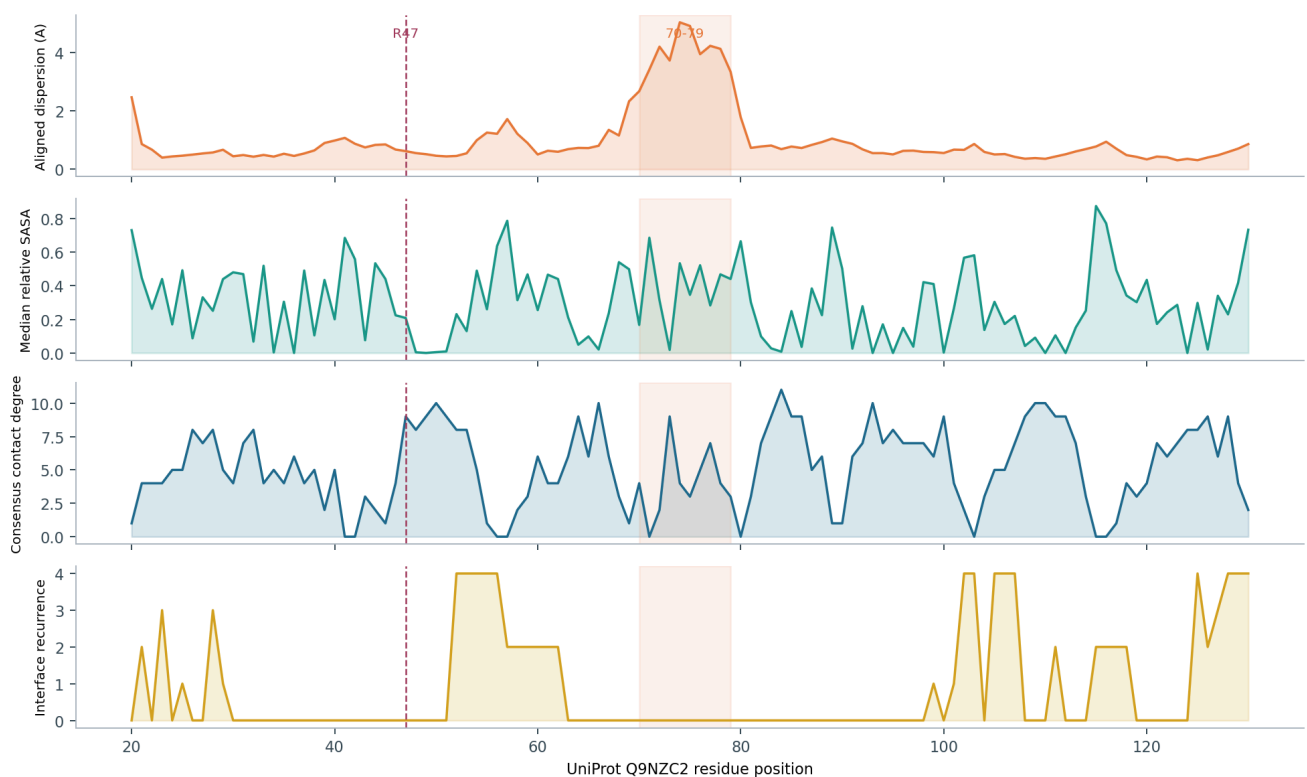
Interpretationsregel: Die Stabilität des Schildes unterstützt die Robustheit der Einlagerungshöhe; sie entfernt keine geteilten Konstruktions- oder Kristallisierungsvorurteile.

H02 direkter WT/R47H-Strukturkontrast

Nach der Ausrichtung betrug die globale C-alpha RMSD 5UD7 WT gegenüber 5UD8 R47H 2.651 Å. Die mediane Verschiebung an gemeinsamen Positionen 70-79 betrug 9.175 Å gegenüber 1.114 Å in den verbleibenden gemeinsamen Positionen. Der Effekt auf Rückstandsebene war Cliffs Delta 1.000 (BH $q=4.61e-09$).

Nur sechs Schleiferpositionen waren üblich und nur ein WT/R47H-Ablagerungspaar war verfügbar. Mutations-, Konstruktions-, Partner-, Verpackungs- und Messbedingungen sind untrennbar. Das Ergebnis ist daher ein struktureller Kontrast, nicht ein Beweis dafür, dass R47H die beobachtete Verschiebung verursacht. Ein Ladungs-Rettungsexperiment R47K ist erforderlich, um elektrostatische und kontextbezogene Effekte zu unterscheiden.

Sequence-resolved structural mechanism map

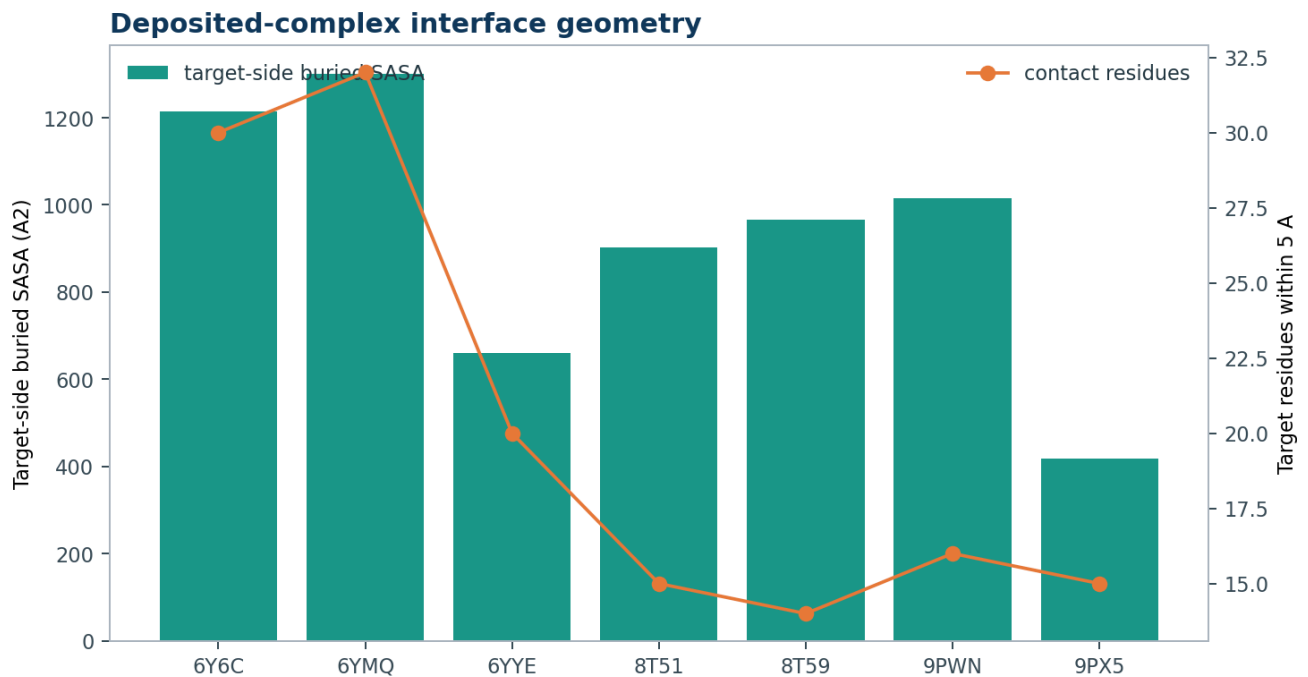


Sequenz- und Mechanismuskarte

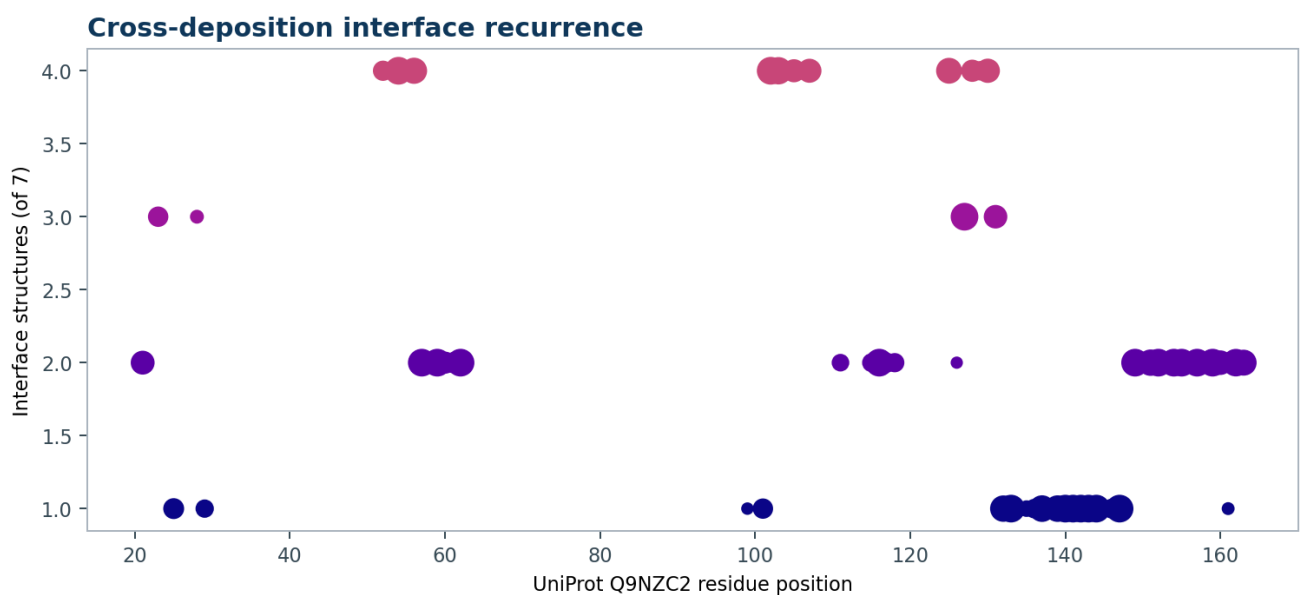
H03 wiederkehrende abgelagerte Schnittstellen

Bei wiederkehrenden Positionen in abgelagerten Antikörpern, scFv oder Fragment-Schnittstellen war die mediane relative SASA 0.414, verglichen mit 0.224 für nicht-Schnittstellenpositionen. Der Expositionskontrasts hatte das Cliff-Delta von 0.400 (BH $q=0.0012$). Der Kontrast der Heterogenität war gering und nicht signifikant (Delta -0.112, BH $q=0.407$).

Dies unterstützt zugängliche experimentelle Epitope, nicht eine physiologische Ligand-Schnittstelle oder Affinität. Wiederholung unter konstruierten Bindern kann die Auswahl, Konstruktion und Kristallisierungsdesign widerspiegeln.



Geometrie der hinterlegten Schnittstelle

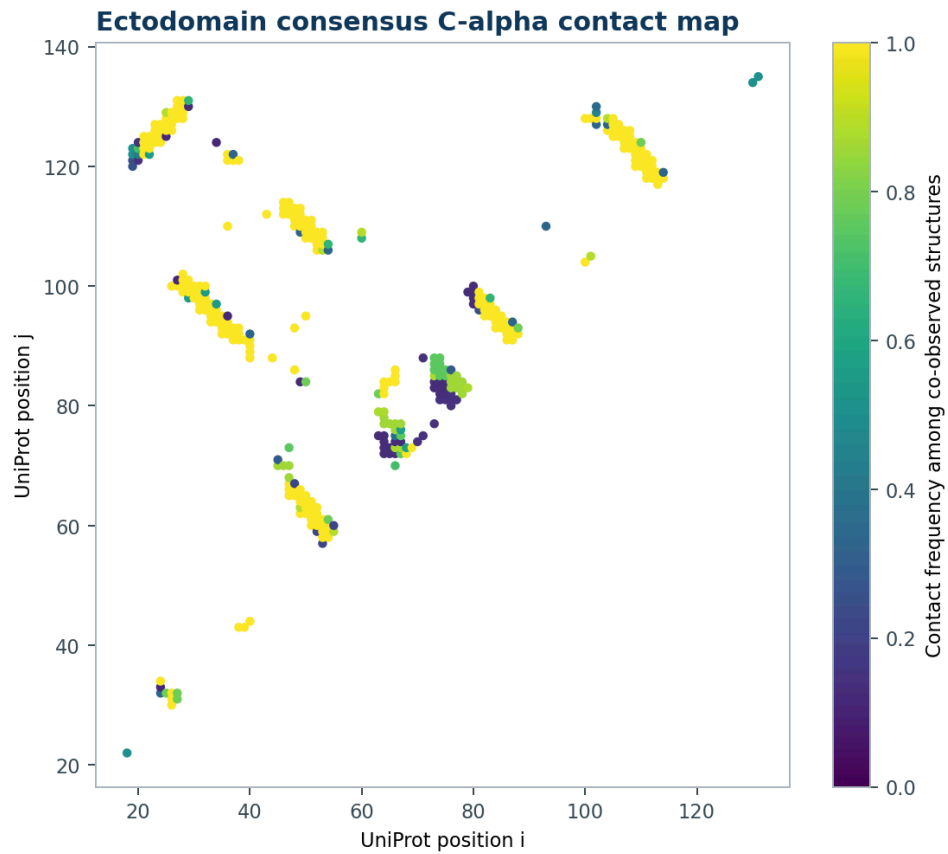


Wiederholung der Schnittstelle

H04 Einbau von Kontaktnetzen

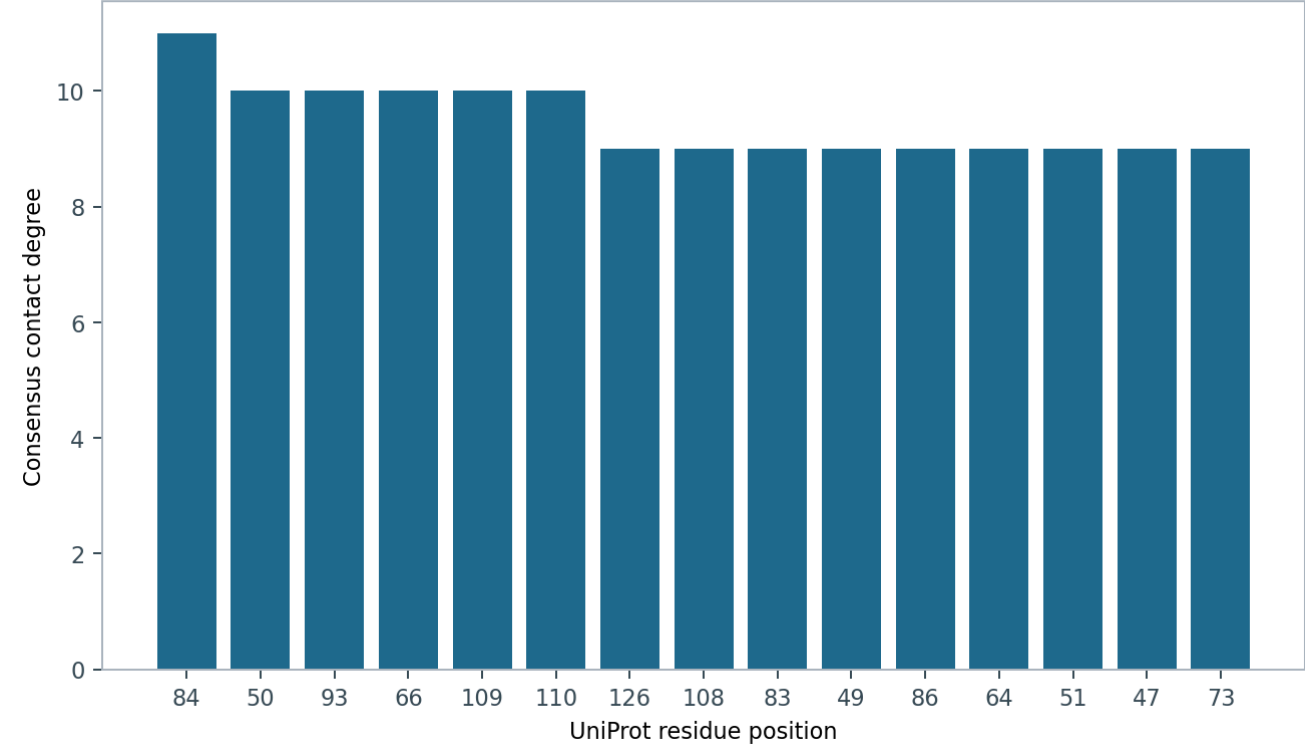
Der Konsenskontaktgrad korreliert negativ mit der ausgerichteten Heterogenität (Spearman rho -0.526, BH q=7.03e-09) und mit der relativen SASA (rho -0.795, BH Q=1.4e-24).

Residuenbeobachtungen sind räumlich autocorrelativ; Kontakt-Cut-off und fehlende Koordinaten verändern die Netzwerktopologie.



Konsenskontaktkarte

Highest-degree residues in the consensus contact network

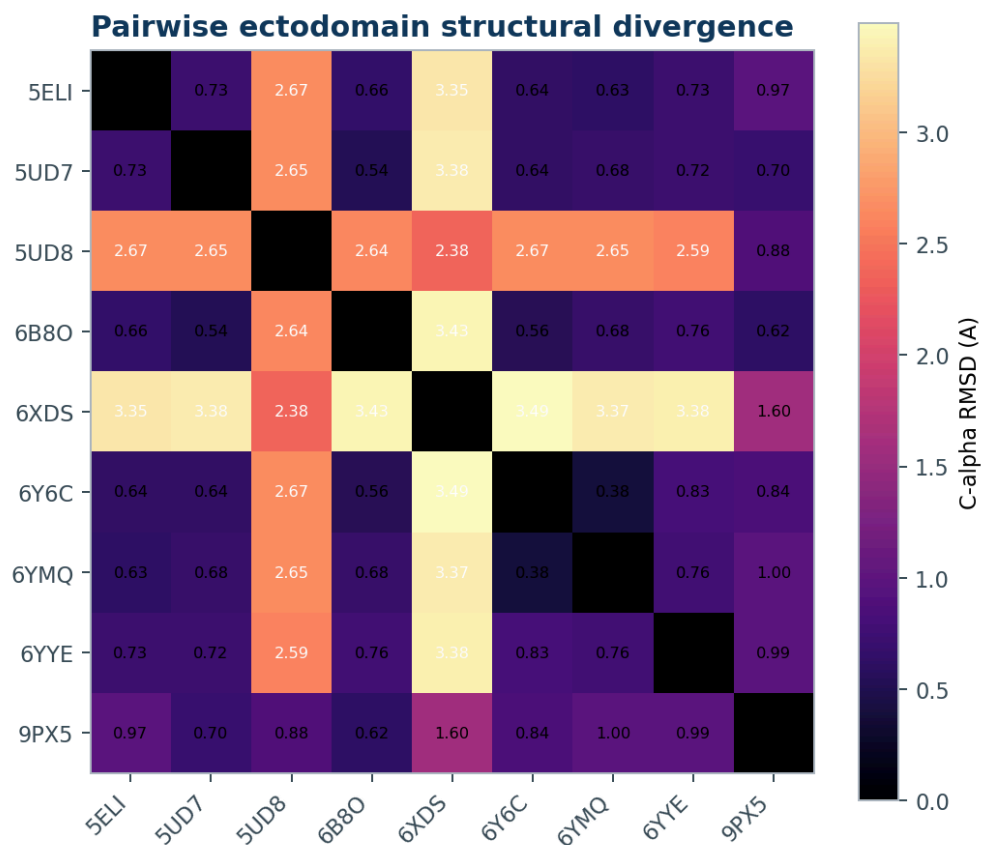


Konsenskontaktknotenpunkte

H05 Diagnostik der Auflösungsvoorurteile

In neun Ectodomain-Abbildungen hatte die kristallographische Auflösung gegenüber dem Referenz-aligned RMSD Spearman rho -0.150 (P=0.700, BH q=0.700).

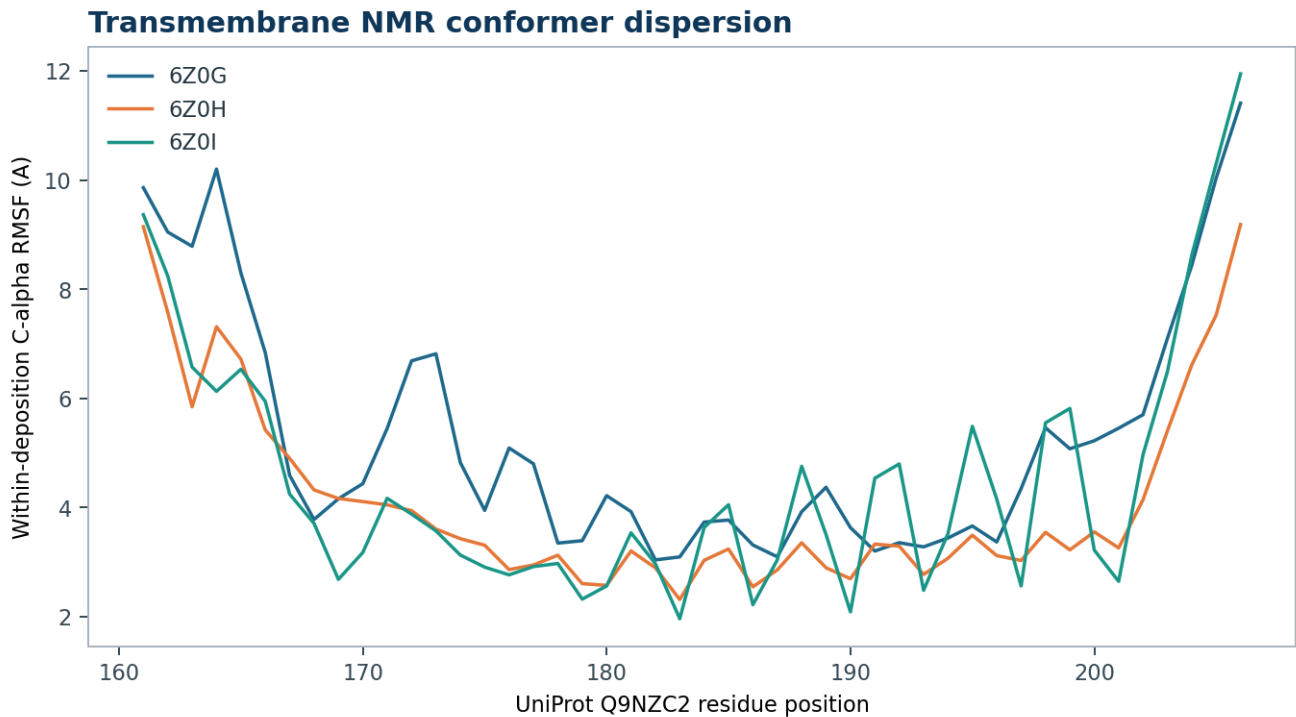
Das Ergebnis ist eine negative Diagnose, nicht ein Beweis dafür, dass die Auflösung irrelevant ist. Die Auflösungen werden mit Konstruktion, Partner, Mutation und Kristallumgebung verwechselt, und die Probe ist klein.



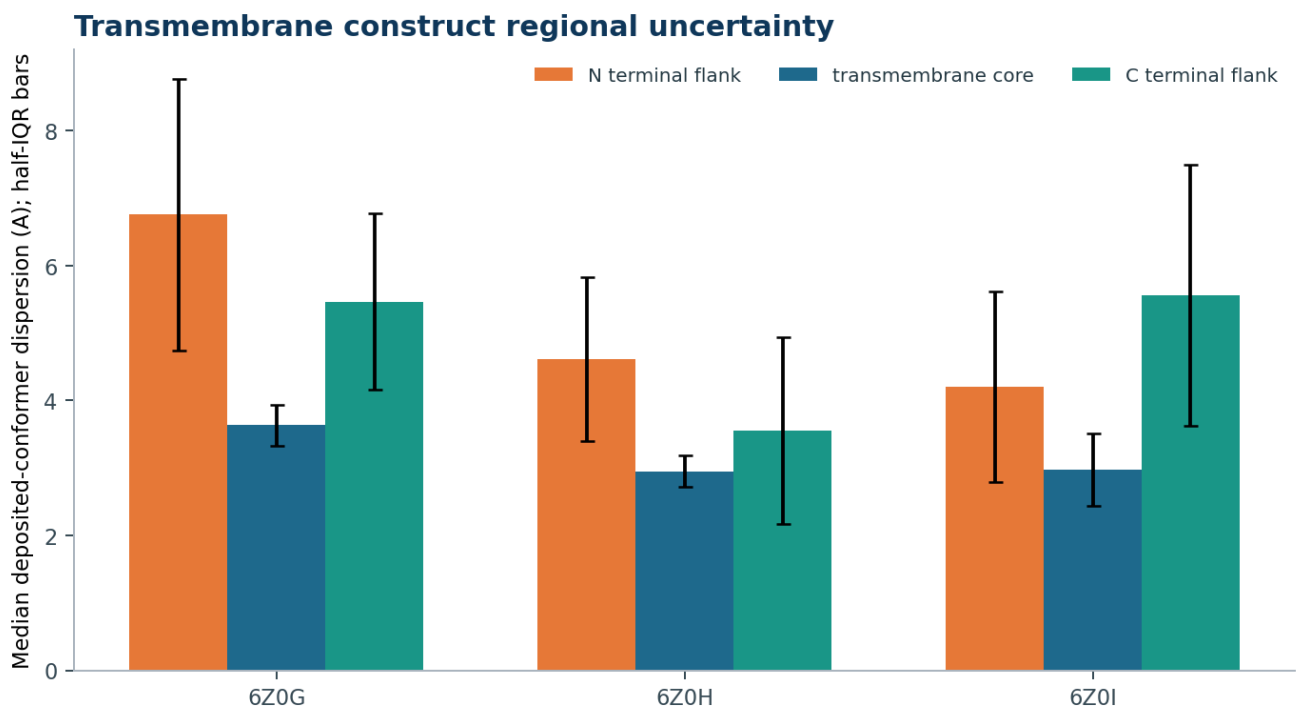
C-alpha-RMSD in Paaren

H06 Transmembran-NMR-Regionale Dispersion

In jedem der 6Z0G, 6Z0H und 6Z0I. Die vordefinierten Regionen waren N-Flanke 161-174, transmembraner Kern 175-195 und C-Flank 196-206. In jeder Ablagerung war die Medianstreuung des transmembranen Kerns niedriger als an beiden Flanken. Dieses Muster ist im Einklang mit der regionalen Konformationsbeschränkung, aber die Werte sind unter abgelagerten Konformatoren nicht kinetisch verteilt, Gleichgewichtspopulationen, Freiergiegieunterschiede oder molekulare Dynamik-RMSF.



Transmembran-NMR-Konformator-Dispersion



Regionale NMR-Dispersion

Regionalen Schätzungen H06

PDB / Region	Positionen / n	Median A	IQR A	Auslegung
6Z0G / N_terminal_flank	161-174 (n=14)	6.754	4.018	Dispersion über abgelagene NMR-Konformatoren; keine Kinetik, Gleichgewichtspopulationen oder molekulare Dynamik-RMSF
6Z0G / transmembrane_core	175-195 (n=21)	3.633	0.613	Dispersion über abgelagene NMR-Konformatoren; keine Kinetik, Gleichgewichtspopulationen oder molekulare Dynamik-RMSF
6Z0G / C_terminal_flank	196-206 (n=11)	5.463	2.619	Dispersion über abgelagene NMR-Konformatoren; keine Kinetik, Gleichgewichtspopulationen oder molekulare Dynamik-RMSF
6Z0H / N_terminal_flank	161-174 (n=14)	4.613	2.439	Dispersion über abgelagene NMR-Konformatoren; keine Kinetik, Gleichgewichtspopulationen oder molekulare Dynamik-RMSF
6Z0H / transmembrane_core	175-195 (n=21)	2.948	0.467	Dispersion über abgelagene NMR-Konformatoren; keine Kinetik, Gleichgewichtspopulationen oder molekulare Dynamik-RMSF
6Z0H / C_terminal_flank	196-206 (n=11)	3.554	2.768	Dispersion über abgelagene NMR-Konformatoren; keine Kinetik, Gleichgewichtspopulationen oder molekulare Dynamik-RMSF
6Z0I / N_terminal_flank	161-174 (n=14)	4.208	2.826	Dispersion über abgelagene NMR-Konformatoren; keine Kinetik,

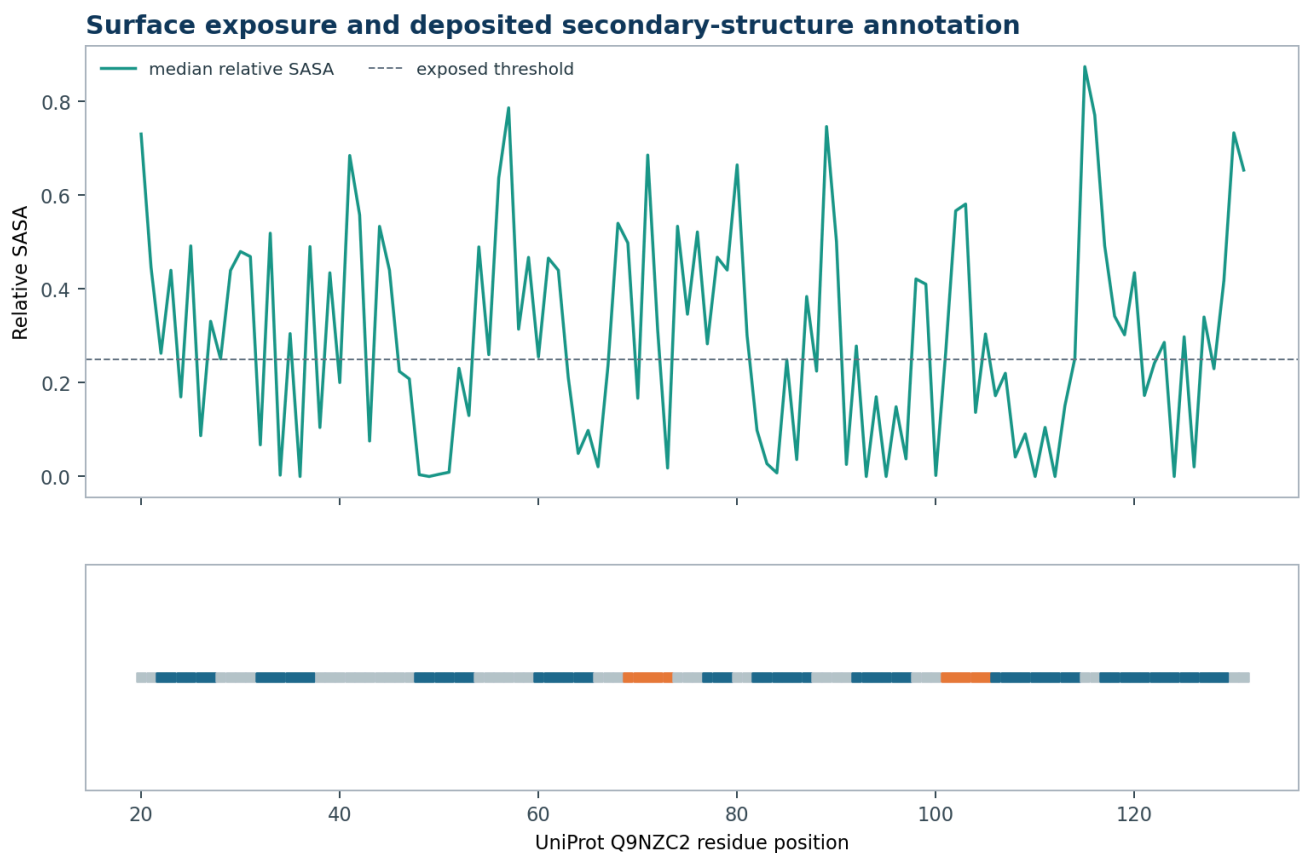
PDB / Region	Positionen / n	Median A	IQR A	Auslegung
				Gleichgewichtspopulationen oder molekulare Dynamik-RMSF
6Z0I / transmembrane_core	175-195 (n=21)	2.975	1.071	Dispersion über abgelagene NMR-Konformatoren; keine Kinetik, Gleichgewichtspopulationen oder molekulare Dynamik-RMSF
6Z0I / C_terminal_flank	196-206 (n=11)	5.554	3.870	Dispersion über abgelagene NMR-Konformatoren; keine Kinetik, Gleichgewichtspopulationen oder molekulare Dynamik-RMSF

Für einen Bestätigungsversuch ist eine Entspannungs-NMR oder eine andere zeitempfindliche Lösung in einem kontrollierten Membran-Mimic erforderlich, wobei die DAP12-Stoichiometrie und der Konstruktionszustand überprüft werden.

Oberflächenbelastung, Sekundärstruktur und Glykansektor

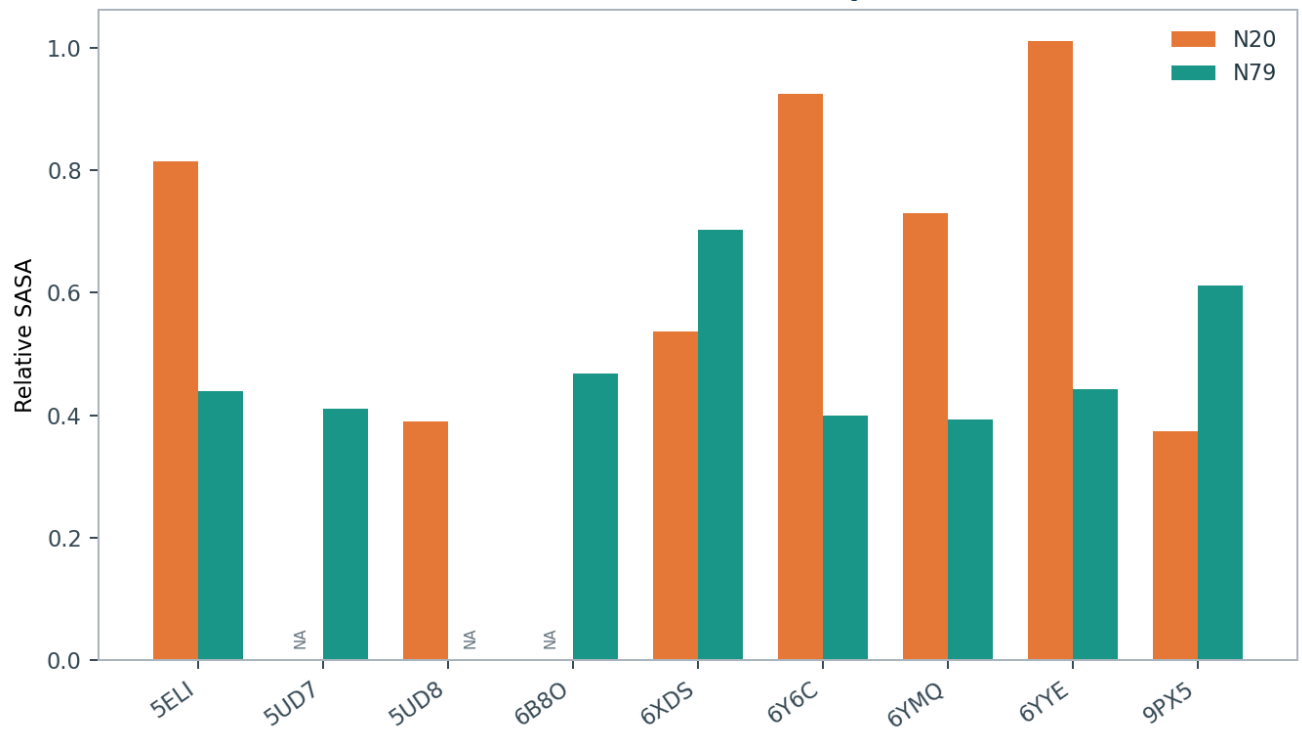
N20 und N79 wurden nur dann bewertet, wenn die Koordinaten beobachtet wurden. Relative SASA, Sekundärstruktur, nahegelegene Heteroatome und nahe gelegene Kohlenhydratatoome wurden getrennt aufbewahrt. Fehlen von Kohlenhydratkoordinaten ist keine Nullbesetzung: Die Glykoformverteilung hängt vom Ausdruckssystem, der Verarbeitung, der Konstruktion und der lokalen Ordnung ab.

Die verfälschbare Glycan-Hypothese ist, dass die an der Stelle spezifische Besetzung oder Glykopformverschiebungen die lokale Zugänglichkeit oder den Austausch verändern. Es erfordert, dass an der Seite gelöste Glykopeptid LC-MS/MS mit enzymatischen und isotopischen Kontrollen durchgeführt wird; Koordinaten allein können die Besetzung, Krankheitsverknüpfung oder QA-Akzeptanz nicht festlegen.



Oberflächen- und Sekundärstrukturkontext

Coordinate-observed N20 and N79 surface exposure

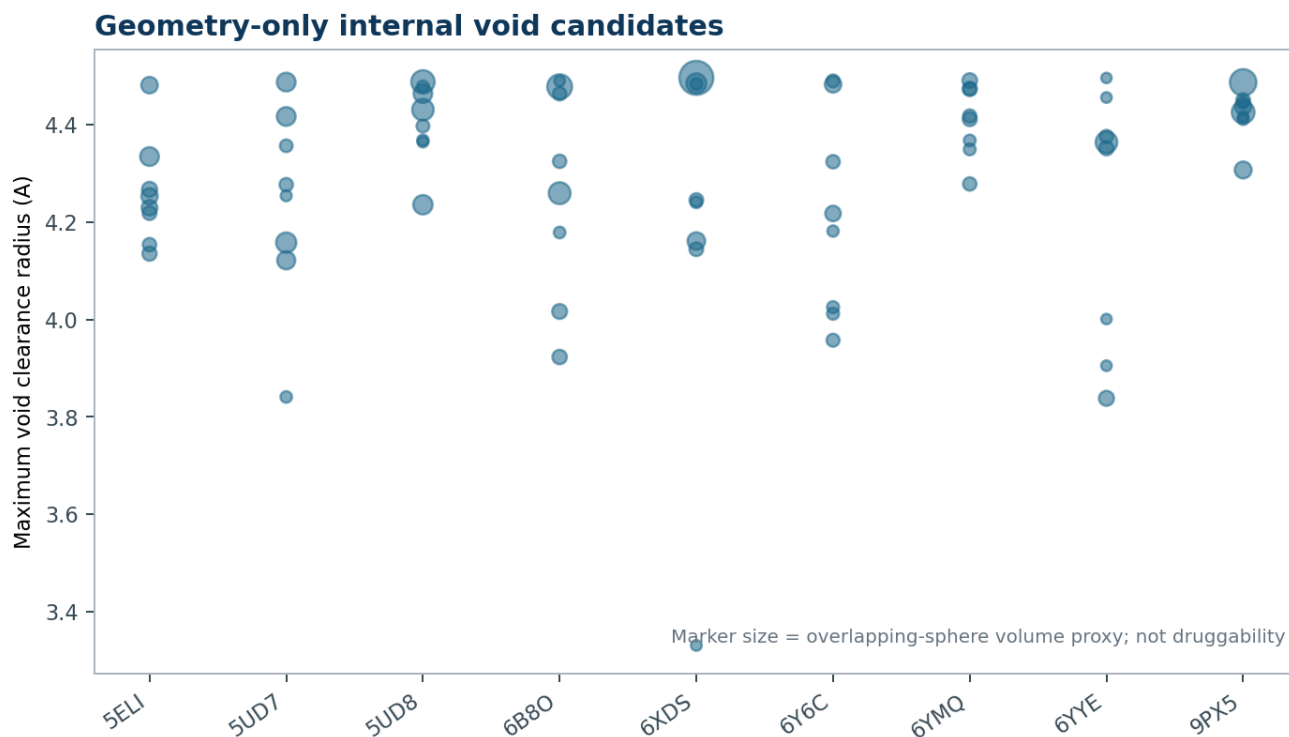


Kontext der Koordinaten N20 und N79

Geometrische Leere und Fragment-Standort-Kontext

Leere Kandidaten wurden als Delaunay-Tetrahedral-Clearance-Sphären mit Radien 1.40-4.50 Å erzeugt und bei 2.6 Å gruppiert. Das gemeldete Überlappungsvolumen der Sphäre ist ein geometrischer Proxy.

Fragmentgebundene 6XDS-Koordinaten bieten einen konkreten experimentellen Kontext, aber ein Fragmentierungsplatz bestätigt keine anderen geometrischen Leerstellen.

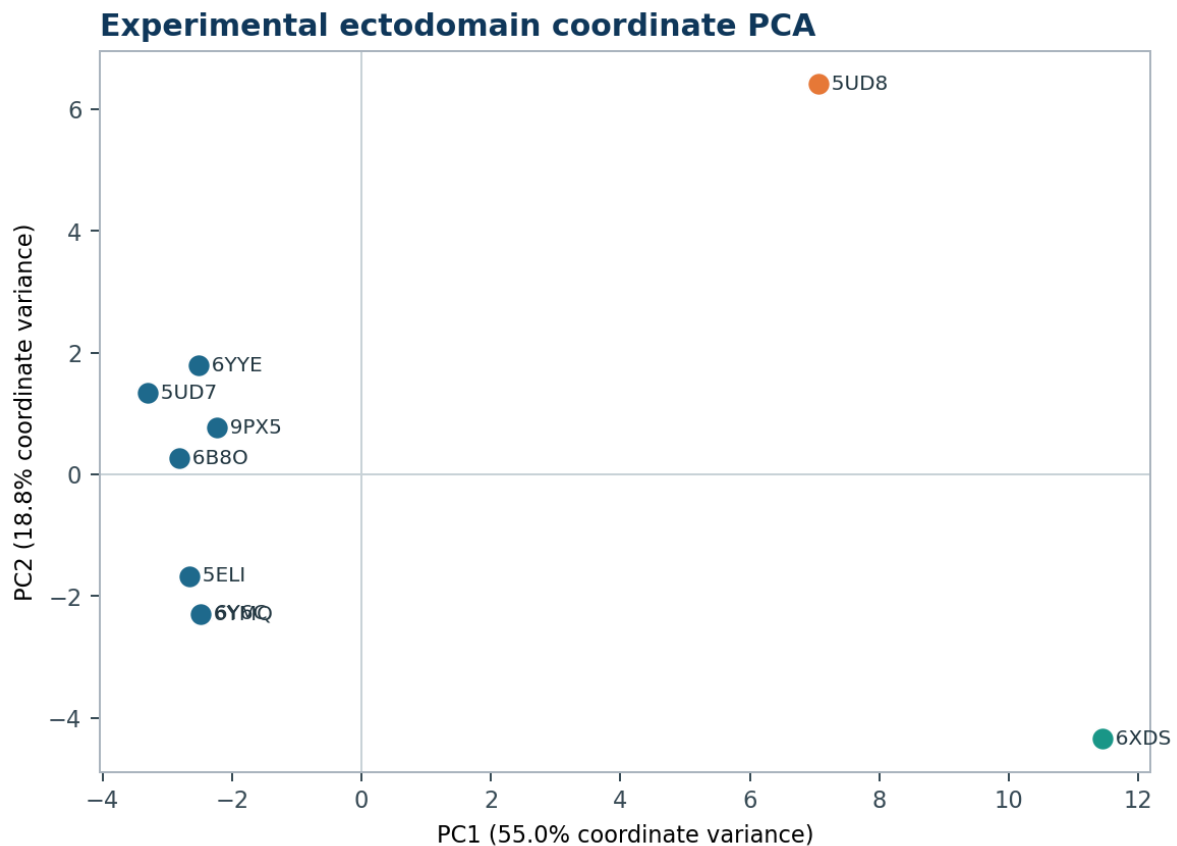


Nur für Geometrie gültige Kandidaten

Mehrdimensionale Strukturintegration

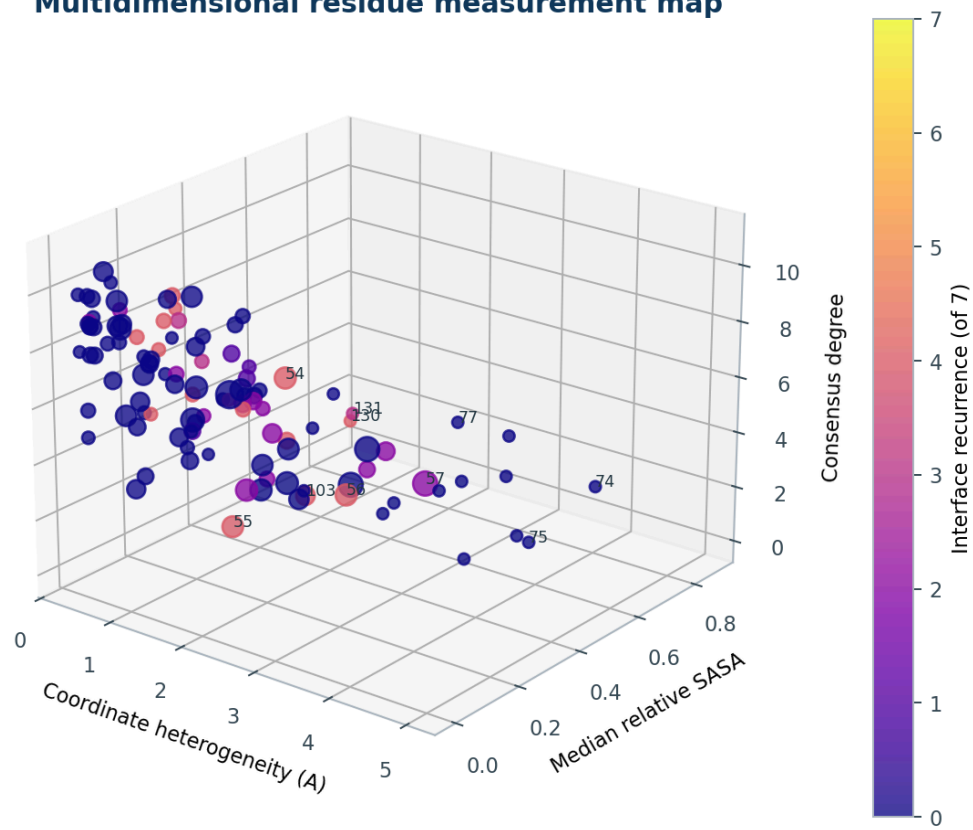
Jeder Rückstand behält separate Achsen für ausgerichtete Verschiebung, relative SASA, Kontaktgrad, Zwischenzentralität, Schnittstellenrückkehr, Koordinaten-PCA-Beitrag und Sekundärstrukturentropie. Die Achsen beantworten verschiedene wissenschaftliche Fragen und sind nicht in eine Identitäts-Score zusammenbunden. Ein nützliches Messziel muss spezifizieren, welche Achse verursacht, welche konkurrierende Erklärung getestet wird und welche Beobachtung die Schlussfolgerung umkehren würde.

Koordinate PCA zeigt in diesem ausgewählten Strukturkorporus eine dominante Variation an; es handelt sich nicht um eine thermodynamische Landschaft mit freier Energie.



Koordinierung der PCA

Multidimensional residue measurement map



Mehrdimensionale Rückstandskarte

Mechanische Interpretationsmatrix

ID	Beobachtung	biophysikalische Hypothese	Wettbewerbspflichtige Erklärungen	Grenzmessung / diskriminierende Messung
M01	Positionen 70-79 zeigen eine erhöhte ausgerichtete Koordinatenverteilung	Eine veränderbare Länge mit Bindungspflege kann chemisch unterschiedliche Wechselwirkungen aufnehmen.	Kristallverpackung, Konstruktionsgrenzen, Mutation, Bindungspartner, Auflösung und fehlende Koordinaten	Verboten: Lösungsdynamik, Zustandpopulationen oder -affinität; unterscheiden mit: HDX-MS-Behandlung mit gleicher Konstruktion plus NMR-Lösung oder zeitlich gelöstem Strukturanalysen
M02	Das R47H-Paar zeigt eine positionierte Verschiebung gegenüber WT.	Verlust der Argininladung kann das lokale Interaktionsnetzwerk und die Präsentation der Schleife verändern	Unterschiede in der Verpackung und Zubereitung von Einzelkristallen	Verboten: Kausaler Krankungsmechanismus; Diskriminierung mit: Replikation von WT/R47H-Strukturen, Ladungsumkehrkontrollen, PS-Nanodisc BLI/SPR und Zellsignalisierung
M03	Interface-Recurrence überschneidet Lösungsmittel zugängliche Positionen	die zugänglichen Oberflächen durch konstruierte Bindungen wiederholt erfasst werden können	Antikörper-Auswahl und Kristallisierungsvorurteile	Verboten: endogene Ligand-Schnittstelle oder physiologische Affinität; Diskriminieren mit: Konkurrenzkartierung mit endogenen Liganden und Mutationsscanning
M04	Konsens-Kontakt-Netzwerk Grad kann mit Exposition und Heterogenität verglichen werden	Vergrabene verbundene Rückstände können einen mechanisch stabilen Ig-ähnlichen Kern bilden	Kontaktausschnitte und unvollständige Koordinaten	Verboten: Energiekoppelgröße; unterscheiden mit: tieferem Mutationsstabilitätsscanner, DSF und HDX-MS
M05	N20 und N79 haben konstruktsspezifische Koordinatenbelastung und Kohlenhydratnahe	die Zugänglichkeit des Standorts kann die Glycanverarbeitung und die lokale Erkennung modulieren	Koordinierungsabwesenheit, Glycan-Truncation und Effekte des Expressionssystems	Verboten: Besetzung, Glykopform oder funktionelle Wirkung; unterscheiden mit: am Standort gelöstes Glykopeptide LC-MS/MS mit enzymatischen und

ID	Beobachtung	biophysikalische Hypothese	Wettbewerbspflichtige Erklärungen	Grenzmessung / diskriminierende Messung
				isotopischen Kontrollen
M06	161-206 NMR-Einlagerungen zeigen regionale Konformer-Dispersionen	Helix-/Flankenarchitektur liefert testable Hypothesen für Montage und Verarbeitung	Einschränkungs-dichte und Ensemble-Generationsprotokoll	Verboten: kinetische Flexibilität oder Spaltrate; Diskriminierung mit: Entspannungs-NMR, EPR/DEER, DAP12-Stoichiometrie und Spaltanalysen

Der Bericht unterscheidet zwischen einer Koordinatenbeobachtung, einer biophysikalischen Interpretation und einer kausalen Behauptung; nur die erste wird derzeit gemessen.

Literatur-Koordinationsvereinigung

PDB	primäre Zitierung	DOI	hier zu verwenden	Versöhnung
5ELI	Kober et al. eLife. 2016;5:e20391.	10.7554/eLife.20391	Rahmen Stable-Core versus Oberflächen-Loop-Interpretation	die Koordinatenheterogenität entspricht einer funktionellen Oberfläche, beweist jedoch keine Ligantspezifität
5UD7;5UD8;6B8O	Sudom et al. J Biol Chem. 2018;293:12634-12646.	10.1074/jbc.RA118.002352	definiert den direkten WT/R47H-Strukturkontrast	Das Koordinatenspaar ist ein Kontext, nicht biologische Replikation oder Affinität Beweise
6XDS	Byrne et al. Protein Expr Purif. 2021;179:105796.	10.1016/j.pep.2020.105796	Trennt Fragmentkontakte von physiologischen Ligandansprüchen	Fragmentkoordinaten definieren nur einen testbaren Standort; die Ligandabilität ist nicht festgestellt.
6Y6C;6YMQ;6YYE	Szykowska et al. Structure. 2021;29(11):1241-1252.e5.	10.1016/j.str.2021.06.010	Identifiziert die entworfenen Epitopproben	Wiederholung in diesen Komplexen ist Epitop-Beweis, nicht einheimische Ligand-Frequenz-Beweise
6Z0G;6Z0H;6Z0I	Steiner et al. EMBO J. 2020;39:e104247.	10.15252/embj.2019104247	motiviert eine feste regionale NMR-konforme Analyse	Einlagerte Konformer-Spread kann keine Kinetik oder Spaltkausalität feststellen
8T51;8T59	Hsiao et al. Nat Commun. 2024;15:8382.	10.1038/s41467-024-52442-y	Karten von Antikörperkontaktoberflächen	Antikörper-induzierte Geometrie kann keine endogene Bindung an Liganden darstellen
9PWN;9PX5	mAbs. 2025;17:2546554.	10.1080/19420862.2025.2546554	Erweitert die Probenahme von Epitopen und konstruiert die Heterogenität der Flaggen	Später entstehende Antikörperstrukturen erhöhen die Abdeckung, aber nicht die statistische Unabhängigkeit

In den ersten Berichten wird der experimentelle Kontext jeder Lagerstätte definiert. Die aktuelle Analyse berechnet die Messungen zwischen den Lagerstätten neu und interpretiert nicht die Rezidivität des veränderten Binders als endogene Ligandbiologie.

Alternative Erklärungen und negative Ergebnisse

1. Die Heterogenität der Schleife kann die Kristallverpackung, die Konstruktionsgrenzen, die Mutation, den Partnerzustand, die Auflösung oder die fehlende Dichte eher als die intrinsische Dynamik widerspiegeln.
2. Der R47H-Kontrast kann paarspezifisch sein; keine Ursachen-Genotyp-Schätzung ist verfügbar.
3. Die Wiederholung der Schnittstelle kann eher die Auswahl des gebundenen Verbindungsstoffs als die physiologische Erkennung widerspiegeln.
4. Kontaktnetzverbindungen können durch Rückstandsverpackung und räumliche Autocorrelation hervorgerufen werden.
5. Die Auflösungsdiagnose ist untergeordnet und verwirrt; ihr negatives Ergebnis bleibt erhalten.
6. Die NMR-Konformatur-Dispersion identifiziert keine Raten, Populationen oder Membrangleichgewichte.
7. Geometrische Leere legen keine Verknüpfung, Affinität oder Selektivität fest.

Diese Alternativen sind keine Warnungen, die nach der Interpretation hinzugefügt werden; sie definieren die Experimente und Entscheidungsschwellen unten.

Programm für Fälschung und Validierung

Paket/Zielanspruch	Proben	Endpunkte	Kontrolle / Statistik	GO/NO-GO-Regel
V01: 70-79 Schleife ist lösungsberechtigt und konformationsreagiert	WT, R47H und vorgegebene Schleife-Mutanten aus mindestens 3 unabhängigen Expression/Reinigungspartien	Primär: HDX-Aufnahmeunterschied bei vorgegebenen Schleifepeptiden; orthogonal: Lösung NMR chemische Verschiebungsstörung oder Kreom-EM/Röntgenpositions auswandel	Kontrollen: abgestimmte Konstruktion, Puffer- und Glykosylierung; verschmolzener/nicht-Schnittstellen-Mutant; blinde Stichprobenetiketten; Statistiken: Lot ist biologische Einheit; technische Replikate eingebettet; Berichtseffektgröße und 95%-IC; BH-Kontrolle für die Peptidfamilie	GO: Richtungskongruente Wirkung mit IC, ohne die vorgegebene Vernachlässigungseffektregion in zwei orthogonalen Prüfungen; NO-GO: Wirkung ist partizipativ, nicht lokalisiert oder in der orthogonalen Prüfung nicht vorhanden
V02: Die Ladung R47 wirkt sich auf die phosphatidylserine-assoziierte Bindung aus.	WT, R47H und R47K und Neutral-Standortsteuerungen; mindestens 3 unabhängige Partien	Primär: Gleichgewichtsreaktion oder kinetische Konstanten gegenüber zusammengesetzten PS-Nanodisken durch SPR/BLI; orthogonal: Zelloberflächenbindung und DAP12-abhängige Signalisierung	Kontrollen: PS-freie Nanodisken, unspezifische Proteine, Oberflächendichte-Reihe, Regenerations- und Massenverkehrskontrollen; Statistiken: globales Bindungsmodell plus hierarchische Unsicherheit auf Partienebene; vorgegebene Ausschlussregeln	GO: R47H-Effekt, der sich über Lots hinweg reproduziert und von R47K in Richtung gerettet wird, wobei die Prüfungsspezifische QC überschritten wird; NO-GO: Effekt folgt einer nicht spezifischen Oberflächendichte oder fehlgeschlagenen Rettungs-/orthogonalen Signalisierung
V03: N20/N79 Glycosylierungszustände modulieren die lokale Struktur oder Erkennung	native und kontrollierte Ausdrucksform TREM2; N20Q/N79Q erst nach Annahme von Fold-QC	Primär: Standortbesetzung und Glykopeptidreichtum durch Glykopeptid LC-MS/MS; orthogonal: intakt/native MS und enzymatische Mobilitätsverschiebung	Kontrollen: PNGase-F/Endo-H, Isotopen/internen Standards, Überwachung von Fehlsplittings, Prozesslücken; Statistiken: Stratifiziertes Modell in Chargen; FDR-gesteuerte Glykoformvergleiche; Berichtserkennungsgrenzen	GO: Standortlokalisierung, Besetzung und Richtung, die über Ländereien mit orthogonaler Massenvereinbarung reproduziert werden; NO-GO: Ambiguität des Standortes, Verwirrung des Länders, Faltenversagen oder Signal unterhalb der validierten Quantifizierungsgrenze

Paket/Zielanspruch	Proben	Endpunkte	Kontrolle / Statistik	GO/NO-GO-Regel
V04: wiederkehrende Koordinatenoberflächen sind eher ligandrelevante als Antikörper-Selektionsartefakte	endogene Ligandkandidaten, Antikörper und TREM2-Panel für die Alanin-/Ladeumkehrung	Primär: Konkurrenz- oder Mutations-Epitopenkarte; orthogonal: HDX-MS oder kreuzverknüpfter MS	Kontrollen: Isotyp, nicht bindendes Protein, Expression/Falt-QC, Aviditätskontrollierte Formate; Statistiken: Rückstandseffekte geschätzt mit mehrfacher Kontroll- und Replikate-Lot-Varianz	GO: Endogene Bindungsspuren überlappen die vorgegebene Oberfläche und kritische Mutationen halten das Falten bei; NO-GO: nur Antikörperbindungsänderungen oder Mutationen destabilisieren TREM2 global
V05: eine unbekannte Verbindung, Krankheitszustand oder QA-Klasse können bestimmt werden	blindete unabhängige externe Exemplare und authentifizierte Standards, die sich auf das beabsichtigte Gebiet erstrecken	Primär: vorgegebene Identifizierungs-/Klassifizierungsendpunkt; orthogonal: unabhängige Chemie oder klinische Referenzmethode	Kontrollen: Randomisierung, Verblindung, negative/positive Kontrollen, Kontaminations- und Batchüberwachung; Statistiken: eingeschlossener Analyseplan, Beurteilung der Probengröße, externer Testsatz, kalibrierte Unsicherheit und Abstinenz	GO: alle vorgegebenen Genauigkeit, Kalibrierung, Reproduzierbarkeit und Nachweis-Tore übertragen unberührte externe Daten; NO-GO: alle erforderlichen Tore scheitern; die Koordinaten allein können dieses Arbeitspaket nie erfüllen

Unabhängige Ausdruckspartien sind die biologische Einheit, wenn sie angegeben sind. Endpunkte, Ausschlusskriterien und Multiplikatsfamilien müssen vor der Entblindung eingefroren werden. Ein Ergebnis, das nicht einen orthogonalen Endpunkt oder eine vorgegebene Effektschwelle erreicht, bleibt auch wenn ein nomineller P-Wert gering ist, NO-GO.

Rückverfolgbarkeit der Behauptungen nach Beweisen

Anspruch	Koordinieren Sie die Beweise	Unsicherheit / Literatur	Erlaubte / verbotene Formulierung	Tor
C01: 70-79 ist ein Querschlag-Hotspot für strukturelle Heterogenität	07_residue_heterogeneity; T01; S01-S03	Ablagerung und Konstruktionsheterogenität; Literatur: SCI_5ELI; SCI_R47H	Erlaubt: unterstützt eine Hypothese der strukturellen Heterogenität; verboten: beweist Dynamik oder Ligand-Promiskuität	G02
C02: R47H unterscheidet sich lokal vom ausgewählten WT-Vergleicher	36_variant_contrast; T02	Einzelpaar; keine biologische Replikation; Literatur: SCI_R47H	Erlaubt: Koordinatenkontrast entspricht dem veröffentlichten Mechanismus; verboten: Erkrankungsursache festlegt	G03;G07
C03: Wiederkehrende komplexe Kontakte identifizieren experimentell zugängliche Epitope	Schnittstellentabellen 13-15; T03-T04	Ingenieur-Binder- und Konstruktionsbezogenheit; Literatur: SCI_SCFV; SCI_AB_2024SCI_AB_2025	Erlaubt: Experimentelle Epitop-Rezidivierung; verboten: physiologische Ligand-Schnittstelle oder Affinität	G03
C04: Geometrische Leere und Fragmentkontakte priorisieren Validierungsstellen	16-17 leere Tabellen; 6XDS-Koordinaten	Abhängigkeit von Sonden/Sperren und Überlappungssphären; Literatur: SCI_FRAGMENT	Erlaubt: nur für Geometrie geeignet; verboten: drogenfähige Tasche	G04
C05: N20/N79 haben messbare Koordinatenkontexte	21_N20_N79_coordinate_context	Vermisste/abgeschnittene Glykane und Ausdruckssysteme; Literatur: UniProt-Sequenzkontext	Erlaubt: Beobachtung der Exposition/Nahrbarkeit; verboten: Besetzung oder Bestimmung der Glykoform	G05
C06: Unbekannte Verbindungs-, Erkrankungs- und QA-Bestimmungen werden nicht unterstützt	Abwesenheit von Messungen auf Stichprobeniveau	die erforderlichen Beweise fehlen; Literatur: nicht anwendbar	Erlaubt: Außerhalb des Bindungsschutzes für Studienansprüche; verboten: Identität, Diagnose oder Qualitätsbestimmung	G06;G07

Diese Tabelle ist das Veröffentlichungsvokabular. Das Wortlaut über die zulässige Spalte hinaus wird nicht von den vorliegenden Daten unterstützt.

Äußere Beweisvorgänge

Tor	Anspruch	erforderliche Beweise	Status	Freisetzungseffekt
G01	Koordinatenabstammung und Kartierung von TREM2-Resten	Hash-locked RCSB mmCIF, Q9NZC2-Mapping, Sequenzidentität und Abdeckungsprüfung	PASS_FOR_DESCRIPTIVE_STRUCTURE_ANALYSIS	Erlaubte beschreibende Koordinatenergebnisse
G02	Strukturübergreifende konformative Heterogenität	Vorbereitete Ectodomain-Stratum, Kabsch-Ausrichtung in der gemeinsamen Position, volle Paare und Resttafeln	PASS_FOR_HYPOTHESIS_GENERATION	Nicht molekulare Dynamik oder Staatsangehörige
G03	physiologische Schnittstelle/Verwandtschaft	biologische Montagevalidierung, orthogonale Bindungsexperiment, negative Kontrollen und Replikationsstatistiken	MISSING	NO-GO für Ansprüche auf Affinität oder physiologische Schnittstelle
G04	Verknüpfbare/drugsfähige Tasche	Validierte Taschenmethode, Apo/Holo-Reproduzierbarkeit, Fragment- oder Ligandbindungsnachweise	MISSING	NO-GO; leere Kandidaten bleiben nur geometrisch
G05	N20/N79 Glycanbesetzung oder Glykophase	vor Ort gelöste Glykoproteomik mit orthogonalen enzymatischen Kontrollen	MISSING	NO-GO für Ansprüche auf Besetzung/Zusammensetzung
G06	Unbekannte Verbindung, Krankheit oder QA-Bestimmung	Blinded External Specimens, authentifizierte Standards, vorgegebene Endpunkte, unabhängige Replikation	MISSING	Außerhalb der gebundenen Studie KLAIM SCOPE; keine Schlussfolgerung oder Bestimmung
G07	Veröffentlichungsbereite Bestätigungsschluß	unabhängige prospektive Validierung, statistischer Analyseplan, vollständige Rohdaten und Unsicherheit	MISSING	nur Methoden/Referenzpaket; kein vollständiges Ergebnis des Manuskripts

Die vollständige Dokumentation und die interne Reproduzierbarkeit können keine unabhängigen Messungen, authentifizierte Normen, verblindete Proben oder potenzielle Validierung ersetzen.

Diskussion

Die Daten unterstützen ein kohärentes Arbeitsmodell, in dem ein relativ vernetztes, vergrabenes Ectodomain-Kern von exponierten Positionen umgeben ist, die eine größere Querschlagkoordinatenvariation zeigen. Die 70-79 Schleife ist das klarste Beispiel, und ein einzelnes WT/R47H-Paar zeigt einen großen Schleifer lokalisierten Kontrast. Wiederholende konstruierte Binderkontakte besetzen bevorzugt exponierte Oberflächenpositionen. Diese Beobachtungen identifizieren gemeinsam Messungen, die konformative Zugelassenheit, elektrostatische Rettung und Epitop-Zugänglichkeit unterscheiden können.

Die wichtigste wissenschaftliche Einschränkung ist, dass strukturelle Ablagerungen heterogene Beobachtungen sind, nicht randomisierte biologische Replikate. Das Cluster-Bootstrap-Intervall für H01-Nullüberschreitung ist daher konsequenter als der sehr kleine Rückstandsniveau q-Wert. Eine bestätigende Schlussfolgerung der Veröffentlichungsqualität erfordert abgestimmte Konstrukte, unabhängige Vorbereitungspartien, orthogonale physikalische Messungen und vorgegebene Akzeptanzregeln.

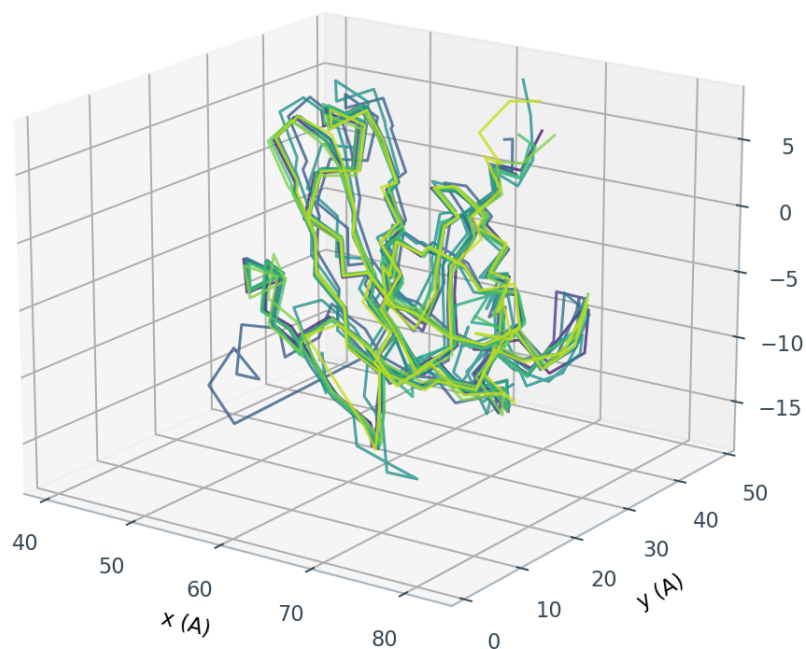
Schlussfolgerungen und zulässige Verwendung

Der Bericht liefert eine aus öffentlichen experimentellen Koordinaten abgeleitete Molekülstruktur-Beweiskarte. Es identifiziert ein reproduzierbares Punkt-Schätzungsmuster an Positionen 70-79, einen großen, aber nicht replizierten WT/R47H-Strukturcontrast, wiederkehrende abgesandte-komplexe Schnittstellen, einen verbundenen vergrabenen Kern, platzspezifische Glycan-Kontextfragen und eine regionsspezifischen NMR-Konformator-Verbreitung. Jede Interpretation wird mit einer konkurrierenden Erklärung und einem Fälschungsexperiment gekoppelt.

Erlaubt: Experimentelle Planung, Testdesign und beschreibende Berichterstattung des festen Koordinatenkorpus. Nicht erlaubt: Bestätigung einer unbekannten Verbindung, Krankheit, QA-Zustand, Affinität, physiologischer Ligand-Schnittstelle, Kausalität, Wirksamkeit, Sicherheit oder Verallgemeinerung.

Rigidly aligned ectodomain C-alpha traces

5ELI	6B8O	6YMQ
5UD7	6XDS	6YYE
5UD8	6Y6C	9PX5



Ausgerichtetes Ectodomain-Ensemble

Hauptstrukturbezüge

1. Kober et al. eLife. 2016;5:e20391. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.20391>
2. Sudom et al. J Biol Chem. 2018;293:12634-12646. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.002352>
3. Byrne et al. Protein Expr Purif. 2021;179:105796. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pep.2020.105796>
4. Szykowska et al. Structure. 2021;29(11):1241-1252.e5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.str.2021.06.010>
5. Steiner et al. EMBO J. 2020;39:e104247. DOI: <https://doi.org/10.15252/emboj.2019104247>
6. Hsiao et al. Nat Commun. 2024;15:8382. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-024-52442-y>
7. mAbs. 2025;17:2546554. <https://doi.org/10.1080/19420862.2025.2546554>

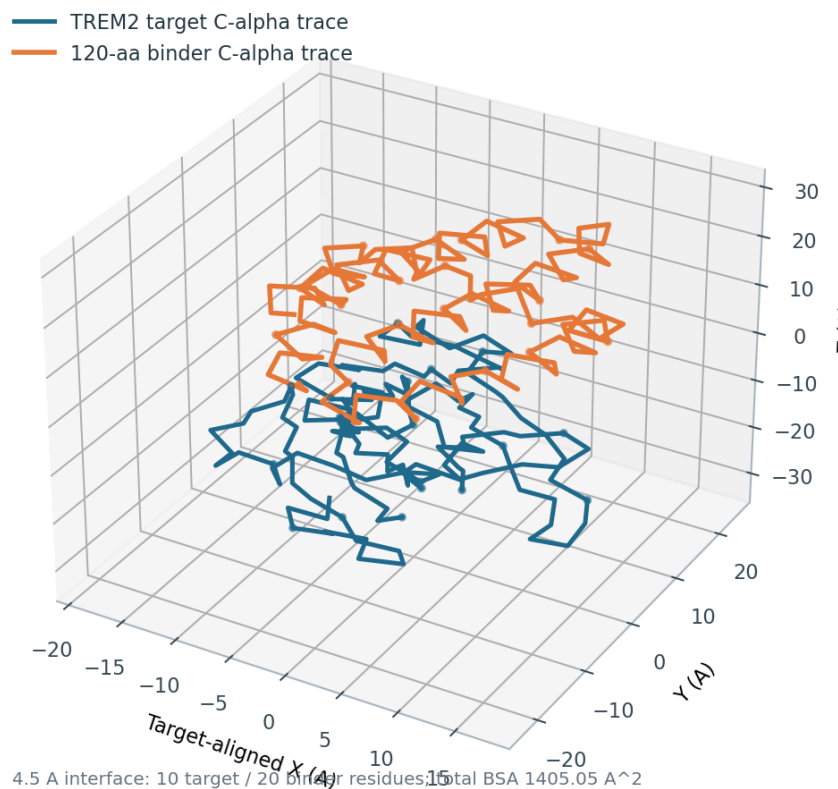
Alle numerischen Ergebnisse und Nenner sind in der folgenden Tabelle und in den vollständigen wissenschaftlichen Tabellen angegeben.

Öffentliche Binderfälle: Identität, Herkunft und Beweistrennung

Der Kandidat ist mythos_preview_multi_target_trem2_rank05 (UUID 3805de81-6846-5d30-912f-f5e827f67fd9), ein 120-Reste-TREM2-Binder aus der öffentlichen Anthropic Claude Protein Binder Design-Veröffentlichung. Es ist ein extern generiertes, freigesetztes Kandidat; es wurde nicht von IAS generiert. Die Analyse verwendet eine entworfenen komplexen und 10 freigesetzte Cofold-Vorhersagen (11 Strukturen insgesamt), 50 Samen-Aufzeichnungen über 10 Modellfamilien und Verkäufer-Akten.

Die Beweise sind angeordnet, nicht zusammengefasst: die veröffentlichten Bewertungsergebnisse legen nur fest, dass dieser benannte retrospektive Fall ein Binder genannt wurde; vorhergesagte Koordinaten unterstützen modelbedingte geometrische Hypothesen; hinterlegte TREM2-Koordinate unterstützen experimentelle strukturelle Beobachtungen. Die Auswahl eines bekannten positiven Falls schafft eine Auswahrungsverschiebung und kann kein allgemeines Ranking-Modell validieren.

Public TREM2 candidate: designed coordinate complex

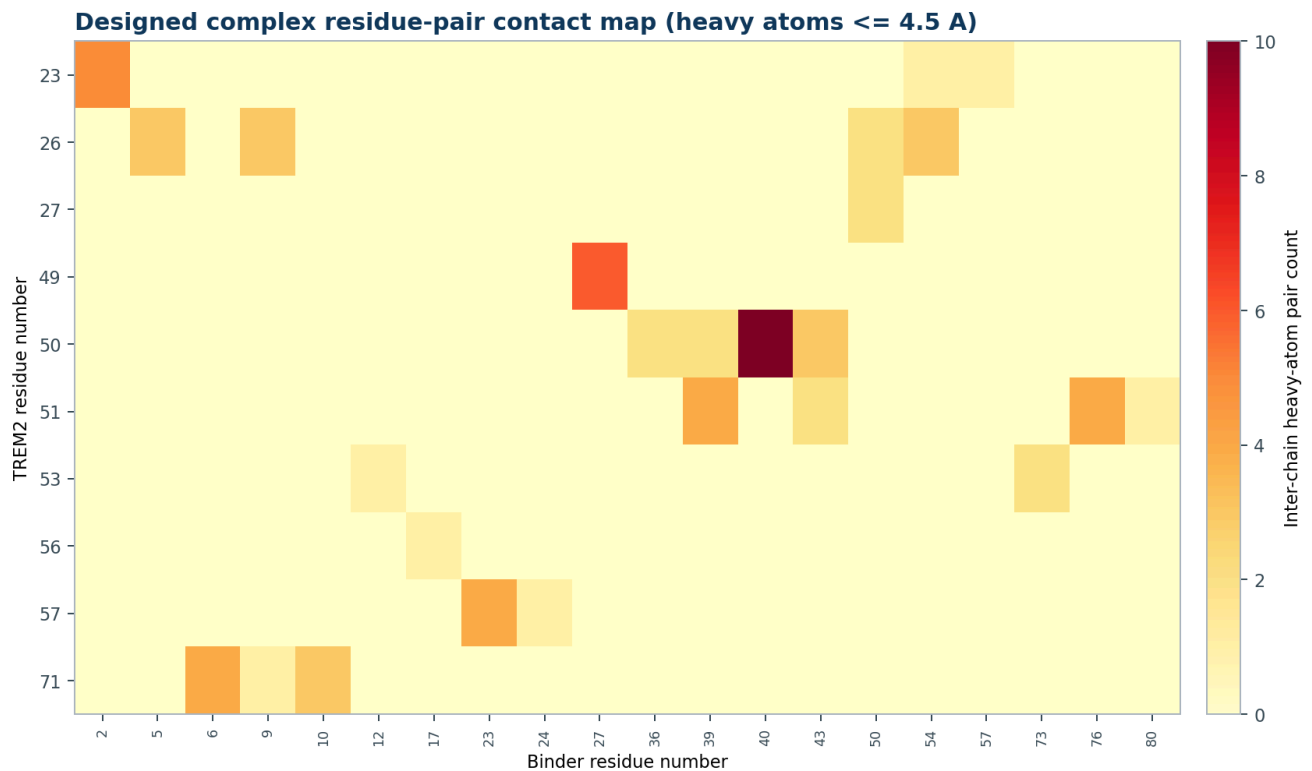


Entworfenen Zielbindungskomplex

Zielabhängige 3D-Schnittstellenmessungen

Nach der Erhaltung der Ziel- und Binderkettenidentität enthielt der entworfene Komplex 10 Ziel- und 20 Binderrückstände mit mindestens einem Schweratomenkontakt zwischen den Ketten bei 4.5 Å oder weniger. Die gesammelte vergrabene Oberfläche betrug 1405.05 Å² durch isolierte Ketten minus komplexen SASA.

A 4.5 Ein Kontakt ist keine Bindung, eine vergrabene Oberfläche ist keine bindende freie Energie und nur in der Entfernung entstehende Wasserstoff-Bindung oder Salzbrücke lassen Winkel, Protonation, Lösung und Entropie aus.

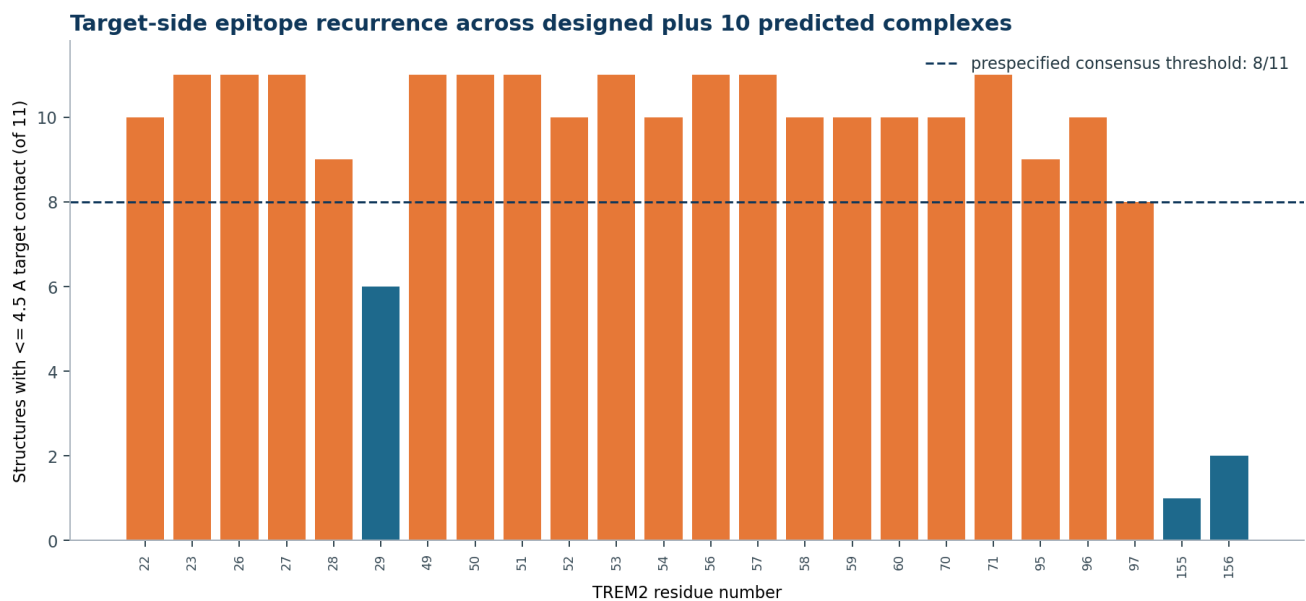


Zielbinder-Schweratomenkontaktkarte

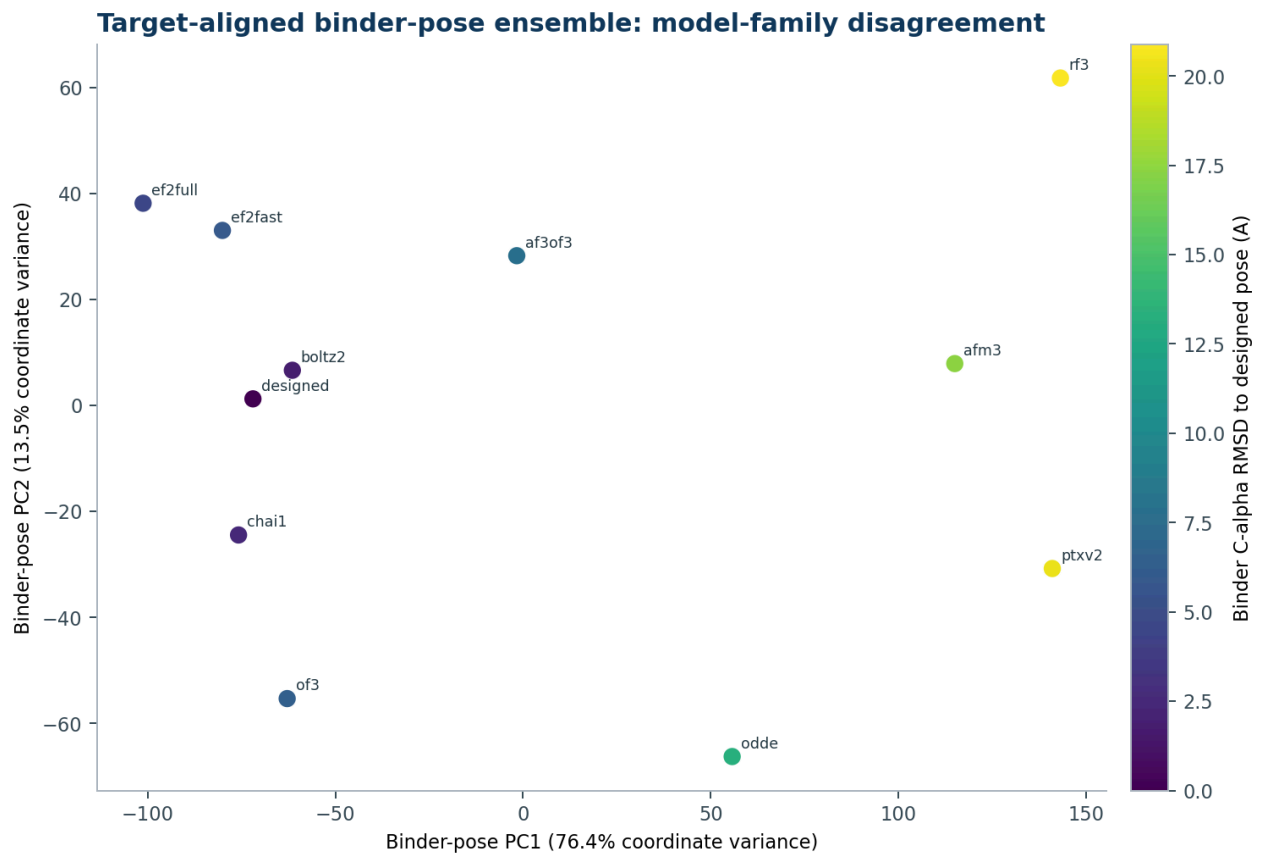
Wiederholung und Unsicherheit der Epitope in mehreren Modellen

In 11 freigesetzten Strukturen enthielt die Zielseiten-Schnittstellenunion 24 Rückstände; 21 traten in mindestens 8 von 11 Strukturen auf. Das entworfene Posen-Epitop überlappte die freigesetzte Quellenanmerkung mit Jaccard 0.7692.

Zielgerichtete Binderposen ergaben 55 Paarevergleiche mit dem Medianbinder C-alpha RMSD 11.91 Å. Die PCA-Platte ist eine Koordinaten-Anordnung-Visualisierung von Modell-Familie-Anstimmungen; ihre Achsen beschreiben die Variance zwischen freigesetzten Koordinationen, nicht biologische Bewegung oder Genauigkeit.



Ziel-Epitop-Rezidiv

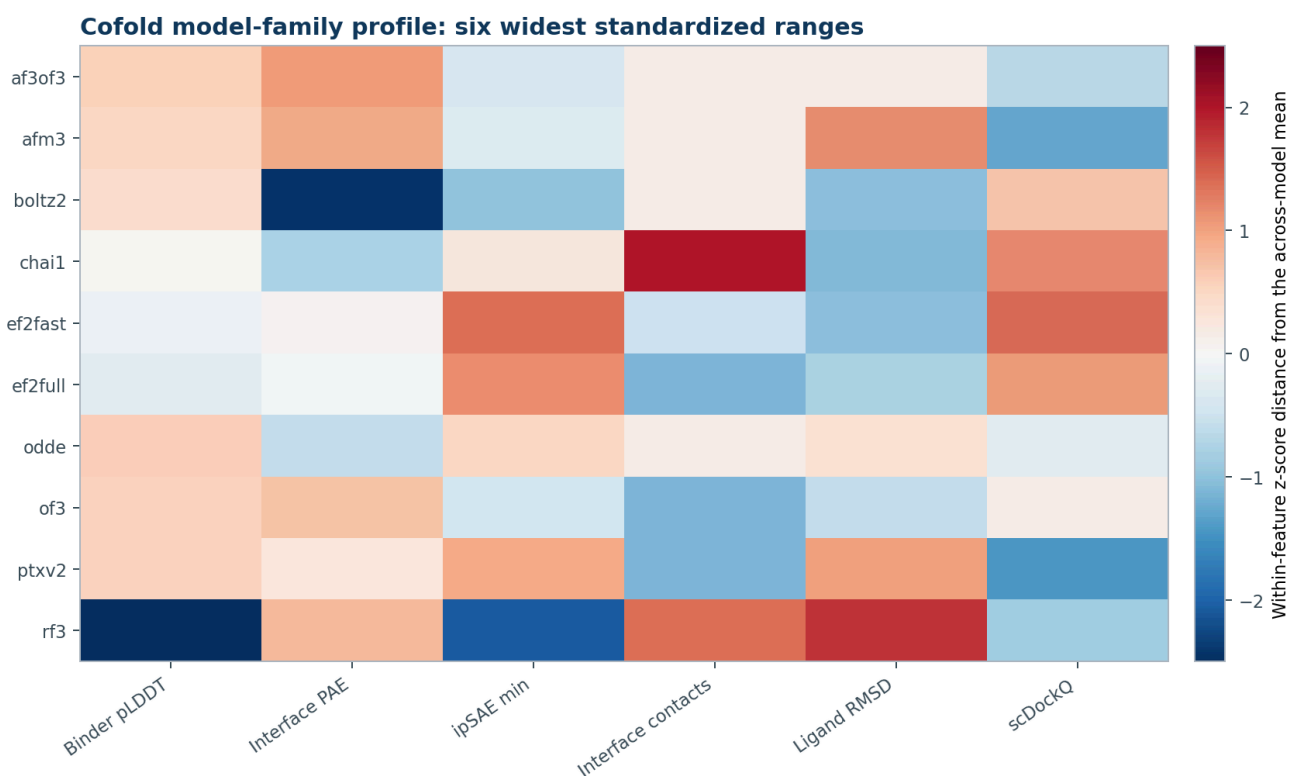


Unsicherheit der Binderposition

Multidimensionaler Profil der Cofold-Modellfamilie

Fünzig veröffentlichte Samenrekorde aus 10 Modellfamilien wurden per Modell mit Hilfe von Medianen und interkwartilen Bereichs zusammengefasst. Nur für die Visualisierung wurde jedes numerische Merkmal über Modellfamilien hinweg standardisiert und die sechs Merkmale mit den breitesten Z-Score-Bereichs wurden angezeigt. Farbe ist daher ein Feature-Distanz vom Modelldurchschnitt. Es handelt sich nicht um eine Varianz erklärt, ursächliche Bedeutung, Affinität, Genauigkeit oder einen zusammengesetzten Rang.

Dieses Profil ist nützlich, um modelbedingte Meinungsverschiedenheiten zu finden und orthogonale Messungen auszuwählen. Es darf nicht verwendet werden, um zu schließen, dass ein visuell extremes Merkmal mechanistisch dominiert ist. Rohen Einheiten, Definitionen und Grenzen werden in der Excel-Ergänzung aufbewahrt.



Descriptive selection by z-score range only; color is not variance, feature importance, affinity or accuracy.

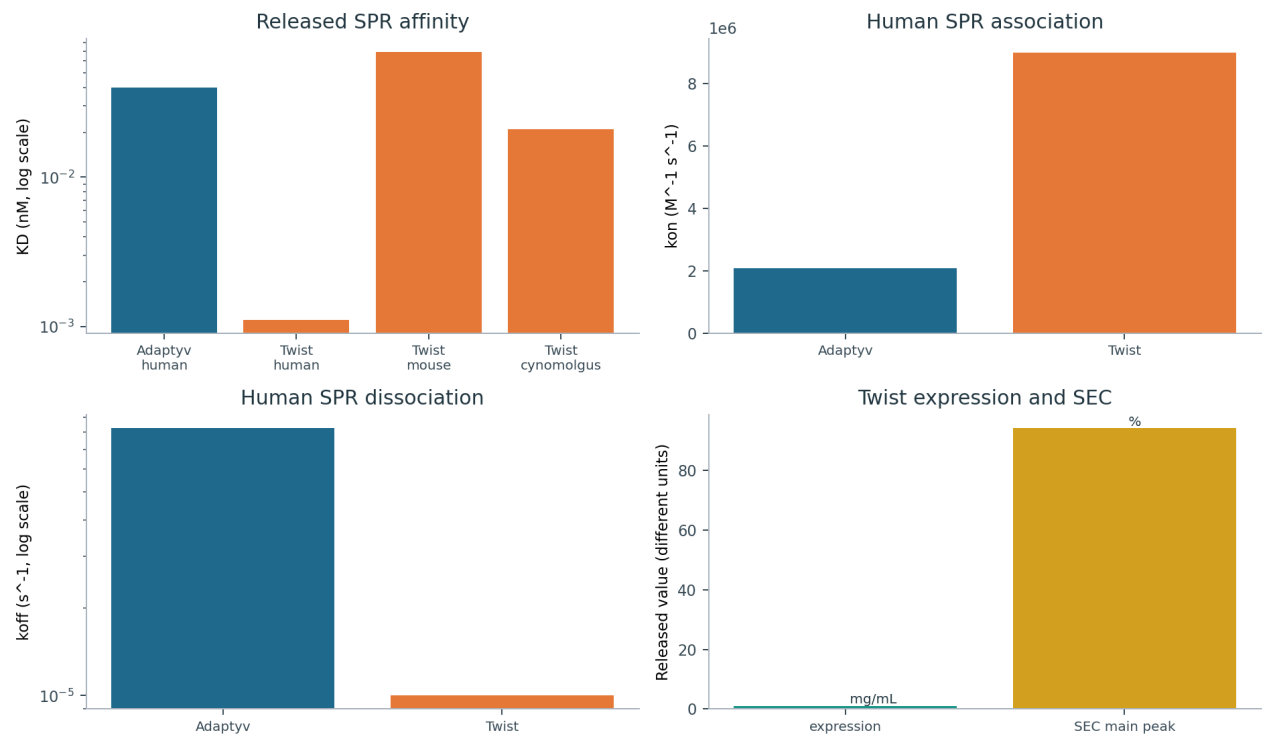
Mehrdimensionales Profil

Freigestellte experimentelle Messungen

Verkäufer	Spezies	Messung	Wert und Einheit	Replikate und freigegebenes Ergebnis
Anpassung	Menschen	SPR KD	0.039896 nM	n=2; Binder
Anpassung	Menschen	SPR Kon	2090397.500000 M ⁻¹ s ⁻¹	n=2; Binder
Anpassung	Menschen	SPR-Kopf	0.000083 s ⁻¹	n=2; Binder
Schieben	Menschen	SPR KD	0.001110 nM	n=NA; Bindemittel
Schieben	Menschen	SPR Kon	9000000.000000 M ⁻¹ s ⁻¹	n=NA; Bindemittel
Schieben	Menschen	SPR-Kopf	0.000010 s ⁻¹	n=NA; Bindemittel
Schieben	Menschen	Ausdruck	1.080000 mg/mL	n=NA; gemessen
Schieben	Menschen	Hauptspitz der SEC	94.148700 %	n=NA; gemessen
Schieben	Maus	SPR KD	0.069000 nM	n=NA; Bindemittel
Schieben	Zynomolgus	SPR KD	0.021000 nM	n=NA; Bindemittel

Beide Verkäufer nannten den Kandidaten einen menschlichen TREM2-Binder. Adaptyv berichtete KD 0.03989631 nM und Twist berichtet 0.00111 nM, ein 35.94-facher Unterschied. Die Werte sind nicht pooled. Rohre Antwortkurven, komplette Replikatenverteilungen, Testharmonisierung Metadaten und ein breites außer-Ziel-Panel wurden nicht veröffentlicht; Fehlerleisten können nicht rekonstruiert werden. Die Beweise unterstützen Bindung für diesen veröffentlichten Fall, nicht eine plattformweite Genauigkeit oder Überlegenheit behauptet.

Public experimental measurements: preserve assay and vendor identity



No error bars are shown because raw response curves and replicate distributions were not released. Vendor values are not pooled.

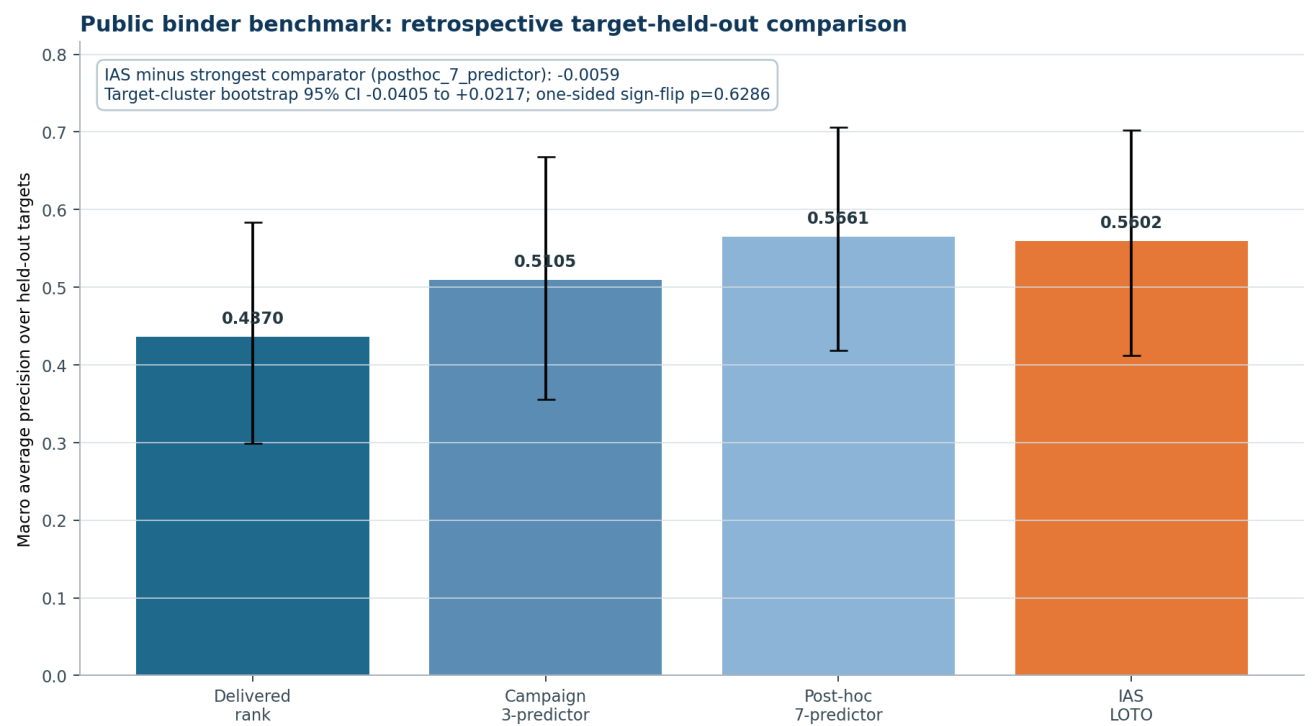
Öffentliche experimentelle Messungen

Öffentliche retrospektive Benchmark

Methode	Makro-AP	Ziel-Bootstrap 95% CI	Mikro-AP	ROC AUC
Schlagwort:	0.4370	0.2994 bis 0.5832	0.3629	0.6278
campaign_3_predictor	0.5105	0.3554 bis 0.6680	0.3444	0.6569
Posthoc_7_predictor	0.5661	0.4185 bis 0.7061	0.4105	0.7032
ias_loto	0.5602	0.4124 bis 0.7023	0.4033	0.7022

Die abgestimmte Kohorte enthält 1,320 Entwürfe, 15 Ziele und 354 endgültige Binder-Aufrufe. IAS wurde mit einem "Leave-one-Target-out" ausgebildet und bewertet; die primäre Metrik ist die Makro-Durchschnittspräzision über bewertbare ausgehaltenen Ziele. IAS-Makro-AP war 0.5602; der stärkste freigegebene Vergleichsfaktor war Posthoc_7_Predictor bei 0.5661. Der gepaarte Ziel-Niveauunterschied war -0.0059 (Ziel-Cluster-Bootstrap 95% CI -0.0405 bis +0.0217; einseitige genaue Sign-Flip p =0.6286).

Die Normalisierung der Z-Score pro Ziel verwendet keine Etiketten, ist jedoch innerhalb jeder Zielpartie transduktiv; diese und der Konstruktionsgrenzübertragbarkeit nach dem Vergleichsverfahren. Es gibt keinen vorher registrierten, blindem, prospektiven Vergleich mit dem Wet-Lab.



1,320 public designs / 15 targets; 95% CIs use target-cluster bootstrap. This is retrospective and does not establish prospective wet-lab superiority.

Definitionen von Anspruchsmatrix und Vergleich

Anspruch	Erklärung	Beweise	Status	Grenze
PC01	Der benannte öffentliche Kandidat bindet den menschlichen TREM2 in beiden veröffentlichten Anbieter-Assays.	Adaptiv Binder und Twist Binder Anrufe	SUPPORTED_FOR_THIS_RELEASED_C ASE	Retrospektive öffentliche Fälle; keine unabhängige IAS-Prospektivvalidierung
PC02	Die KD-Schätzungen des Verkäufers sind numerisch austauschbar.	Anpassung/Twist-KD-Verhältnis 35.94 mal	NOT_SUPPORTED	Berichtsanalysen getrennt; keine pooled affinity estimate
PC03	Der Kandidat hat eine wiederkehrende Zielseitenkoordinaten-Epitope in Modellfamilien.	11 Strukturen; führende wiederkehrende Rückstände: 23, 26, 27, 49, 50, 51, 53, 56	SUPPORTED_AS_IN_SILICO_HYPOTHESIS	keine experimentelle Epitopenkarte
PC04	Die Koordinatenoberfläche bestimmt die Affinität oder die Spezifität.	keine Mutations-Scan, außerhalb des Zielplatzes oder energetische Zerfallung	NOT_ESTABLISHED	erfordert künftige Störungen und Spezifikationskontrollen
PC05	Der Workflow übersteigt Claude Science unter entsprechenden Bedingungen.	direkt abgestimmte Claude Science-Run nicht verfügbar	NOT_TESTED	keine Vorrangsansprüche
PC06	Der Kandidat bestätigt ein allgemeines Binder-Ranking-Modell.	ein ausgewählter positiver Fall aus einer öffentlichen Retrospektivenveröffentlichung	NOT_ESTABLISHED	Auswahlvorurteile und keine blinde ausgehaltenen prospektiven Kohorten

Definitionen. „IAS“ bezeichnet den hier untersuchten Workflow zur Koordinatenanalyse und leakagekontrollierten retrospektiven Rangordnung. „Anthropic-Veröffentlichung“ bezeichnet die öffentlichen Daten der Kampagne Claude Protein Binder Design, die Kandidatenkoordinaten und die Spalten der Ausgangsprädiktoren. „Claude Science“ und „GPT-Rosalind“ bezeichnen separate Anwendungen, für die kein vergleichbarer direkter Lauf verfügbar war. Das Fehlen eines solchen Zugangs wird als nicht getestet dokumentiert und niemals in eine Überlegenheitsaussage umgedeutet.

Freisetzungsgrenze. Dieser Fall kann die Analyseplanung, die Priorisierung von Rückständen und verfälschbare Hypothesen unterstützen. Es kann keine unbekannte Identität, Krankheitsklassifizierung, QA-Akzeptanz, physiologische Schnittstelleidentität, allgemeine Binder-Design-Gültigkeit oder Überlegenheit festlegen. Unabhängige blinde prospektive Ziele, vorregistrierte Endpunkte, Testrohdaten, Off-Target-Kontrollen und orthogonale Biophysik bleiben Freisetzungsblocker.

IAS-Forschungsbericht: Rechennachweise sind keine unabhängige experimentelle Validierung.