

IAS Structure moléculaire Rapport générique

TREM2, édition de preuve

Décision de libération scientifique

RÉLISATION SCIENTIFICE GO Étude RETROSPECTIVE PUBLIC-DATES RÉSERVÉE. Ce rapport est adapté à la communication scientifique externe et aux méthodes, résultats, chiffres, tableaux et suppléments d'un manuscrit dont la revendication est limitée à l'ensemble de données TREM2 public coïncé. La décision de libération n'autorise pas la sélection de candidats potentiels, les revendications cliniques ou de maladie, les affirmations d'efficacité, de toxicité ou de sécurité, l'identification physique inconnue de l'échantillon, la libération de fabrication ou la supériorité des méthodes.

Capsule de décision

- Population: toutes les 90 modèles TREM2 évaluable dans la publication publique fichée; 72 liants mesurés et 18 non liants; aucune exclusion basée sur les résultats.
- Réserve des données: révision publique 9e1b81696da46835e9e9cde9a3da976e0abc92ab avec provenance au niveau du dossier.
- Estimation primaire: discrimination rétrospective du classement des IAS retenus dans le cadre de la cohorte TREM2.
- Résultat principal: AP 0.9776 (95% de l'indice de démarrage stratifié 0.9374–0.9994) et ROC AUC 0.9444 (0.8488–0.9977). Les valeurs de permutation de score fixe étaient respectivement 0.00010 et 0.00010.
- Transports indépendants selon la règle de décision: le seuil 0.2158 a été sélectionné à partir de prévisions internes sur 1230 modèles sur 14 cibles non TREM2, à l'exclusion de toutes les étiquettes TREM2; il a ensuite été appliqué une fois à TREM2.
- L'interprétation comparative: l'AP observé de campagne à trois prédicteurs était de 0.9843; l'incertitude par couples ne démontre pas la supériorité des IAS.
- Limitation de calibration: le score IAS Brier était de 0.4357 et les probabilités étaient de 0.0074 à 0.3921; le score est utile pour le classement mais n'est pas une probabilité biologique calibrée.

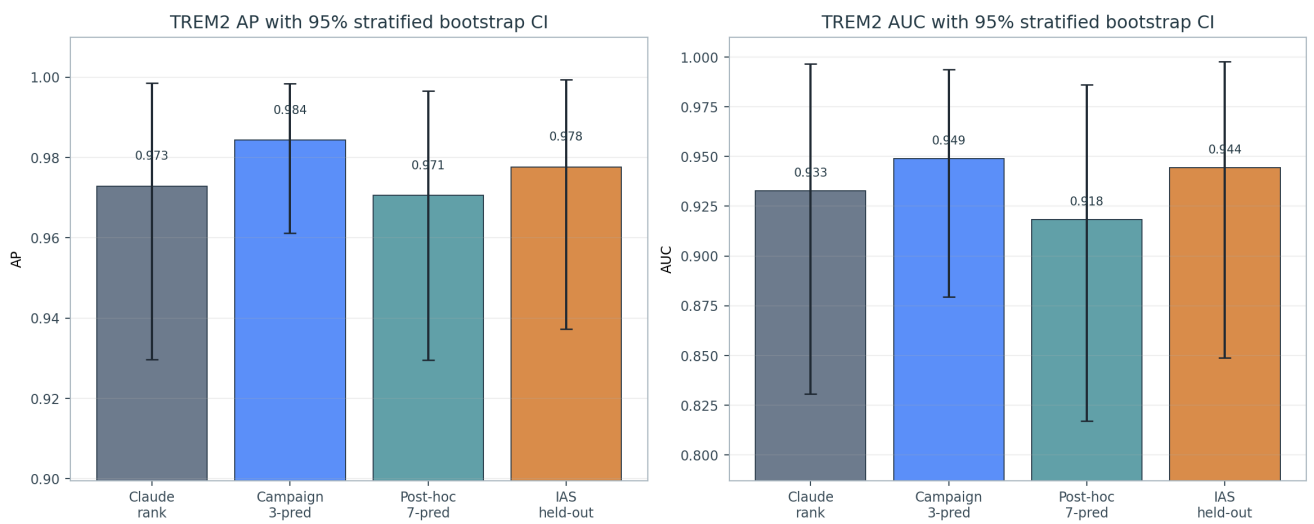
Conception de l'étude et analyse statistique

L'objectif et la cohorte évaluable complète ont été fixés avant l'analyse des résultats. Les modèles de classement utilisaient des prédictions ciblées. L'incertitude a été estimée en utilisant 2,000 répliques de démarrage déterministes, de niveau de conception, stratifiées par étiquette. L'association par rapport à un nul étiquette échangeable a été testée avec 10,000 les permutations d'étiquettes à score fixe et une correction de la valeur de p plus un. Le seuil d'exploitation a été choisi uniquement sur des prédictions internes non TREM2 sur les cibles retenues par l'indice Youden maximal avec un lien déterministique, puis verrouillé et appliqué une fois à TREM2. Les caractéristiques d'exploitation binaires comportent des intervalles de confiance de 95% de Wilson. La reproductibilité des deux fournisseurs a été évaluée séparément par les cellules d'accord, Cohen kappa, accord symétrique positif/négatif, test exact McNemar, log10 parallèle KD Corrélation de rang avec 2,000 Des répliques de bootstrap et des limites de Bland Altman.

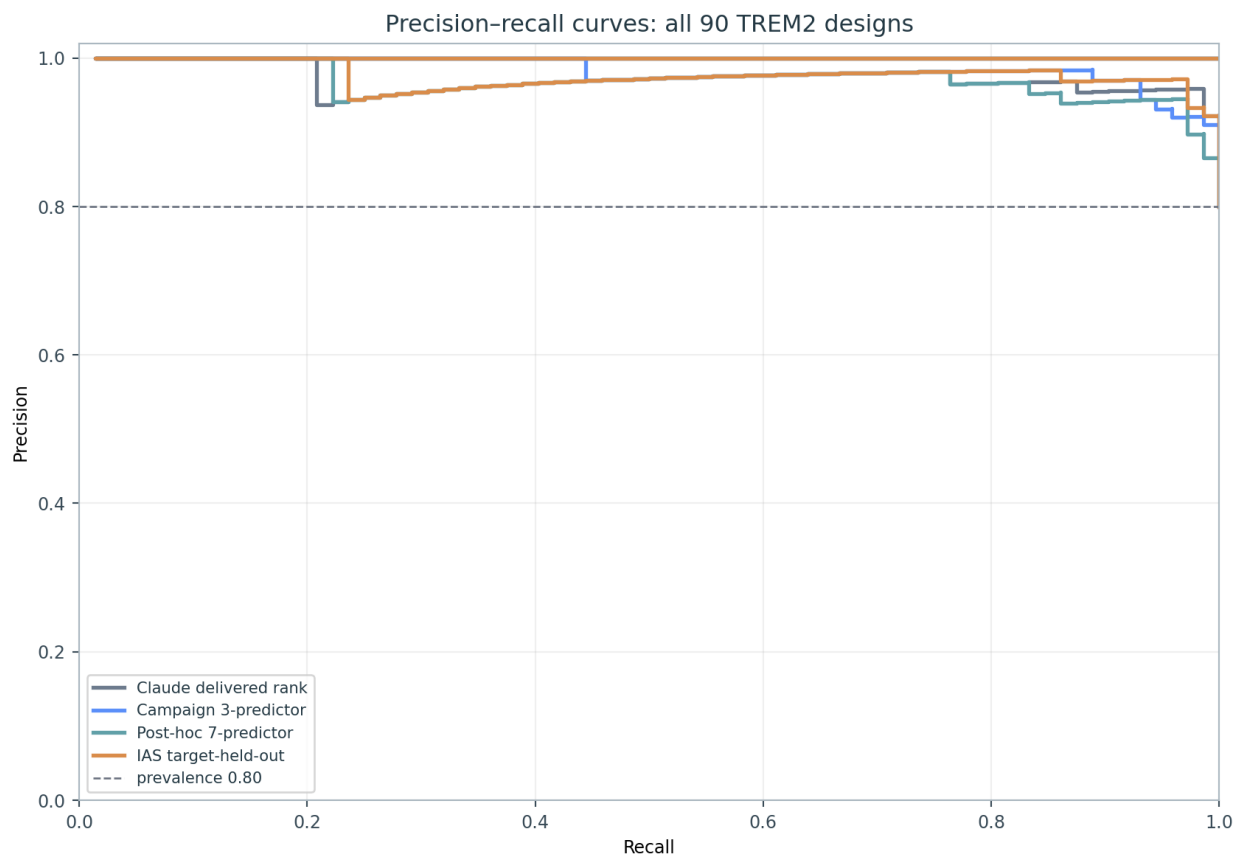
Cette conception sépare trois questions: la discrimination de classement, le transport des seuils et la reproductibilité des essais.

Discrimination par cohorte complète

Méthode	AP (95% CI)	AUC ROC (95% CI)
Claude a obtenu le grade	0.9729 (0.9297–0.9985)	0.9329 (0.8306–0.9965)
Prédicateur de campagne 3	0.9843 (0.9612–0.9985)	0.9491 (0.8796–0.9938)
Préditeur post-hoc 7	0.9706 (0.9295–0.9966)	0.9182 (0.8171–0.9861)
Réservation des objectifs des IAS	0.9776 (0.9374–0.9994)	0.9444 (0.8488–0.9977)



Discrimination de cohorte TREM2 complète

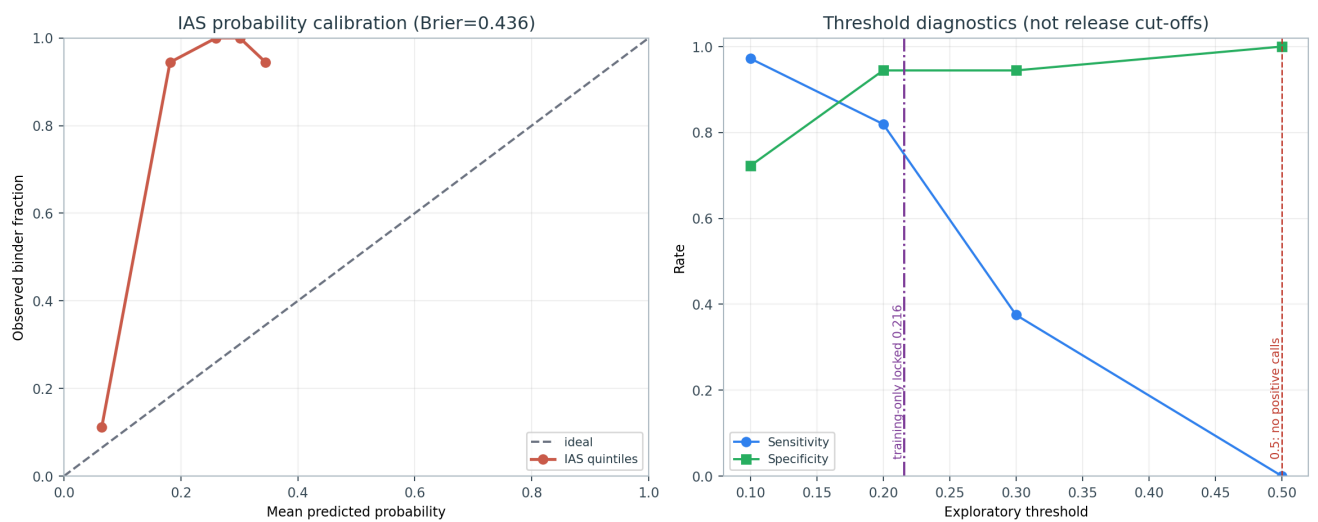


Des courbes de rappel de précision TREM2 complètes

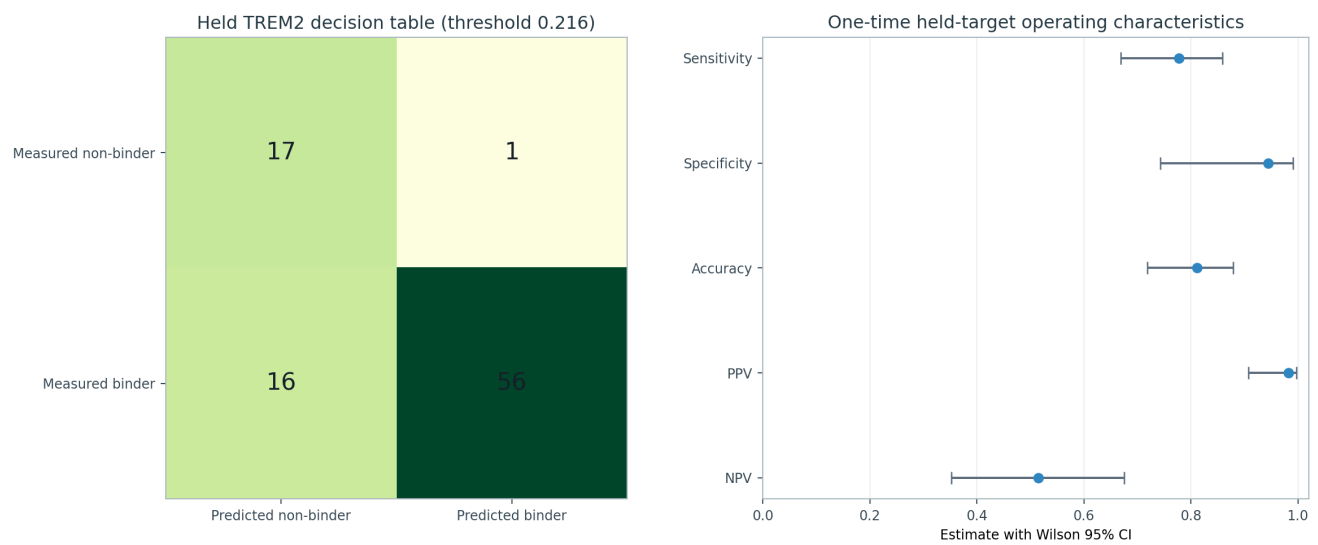
Les intervalles quantifient la variation de l'échantillonnage à l'intérieur de la cohorte. Ils ne représentent pas une nouvelle campagne, une nouvelle cible ou une transportabilité clinique.

Limite et calibration de l'entraînement uniquement bloqué

Résultat de la cible retenue	Évaluation	95% d'indice d'incidence ou de compte
Le seuil	0.2158	fixes sans étiquettes TREM2
La sensibilité	0.7778	0.6691–0.8583
Spécificité	0.9444	0.7424–0.9901
La précision	0.8111	0.7182–0.8786
PPV	0.9825	0.9071–0.9969
NPV	0.5152	0.3522–0.6750
La confusion compte	TP 56; P1	TN 17; FN 16



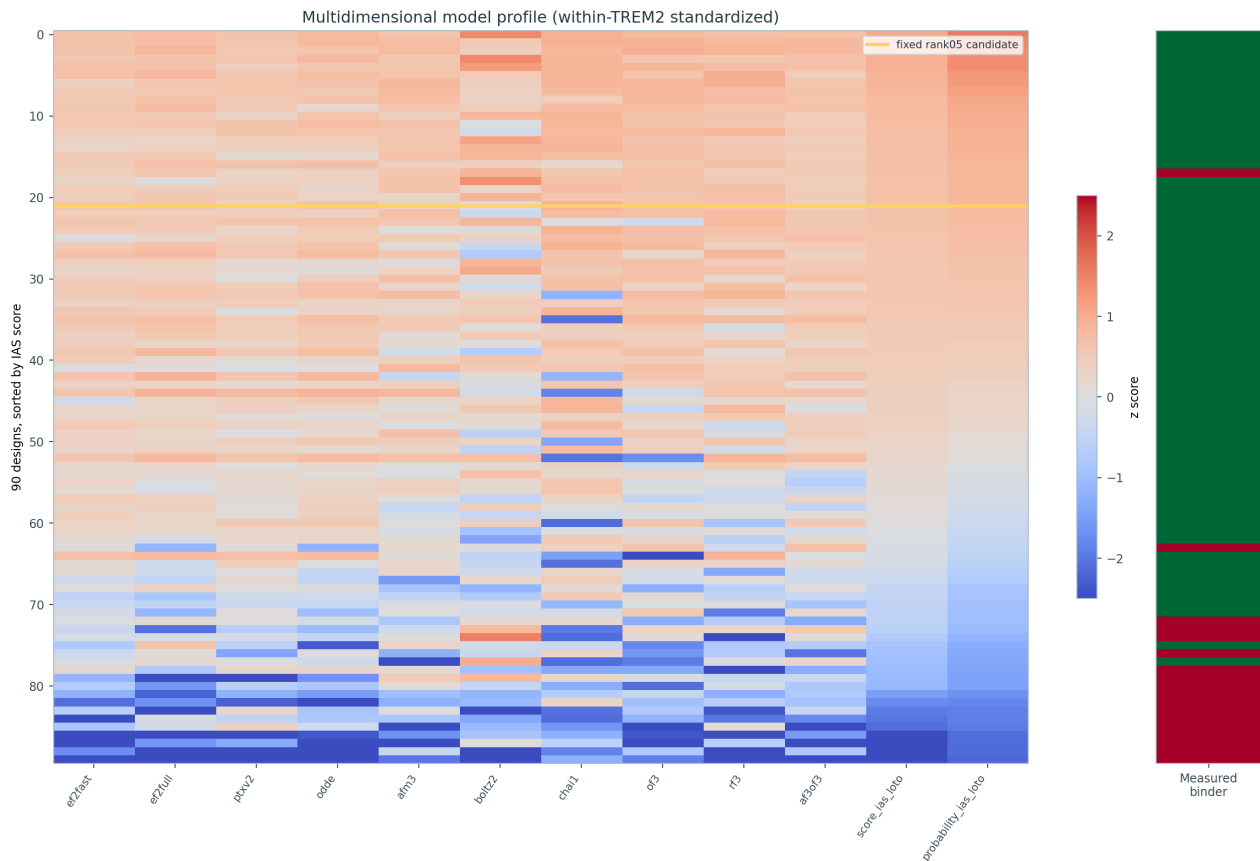
Calibration des probabilités IAS et transport des seuils



Un seuil de formation uniquement pour les TREM2 détenus

Le PPV élevé coexiste avec un NPV modeste parce que la prévalence des liaisons est de 0.80. Le seuil est un résultat de transport rétrospectif, et non un critère clinique, de fabrication ou de libération de campagne future.

Extraction de mesures multidimensionnelles

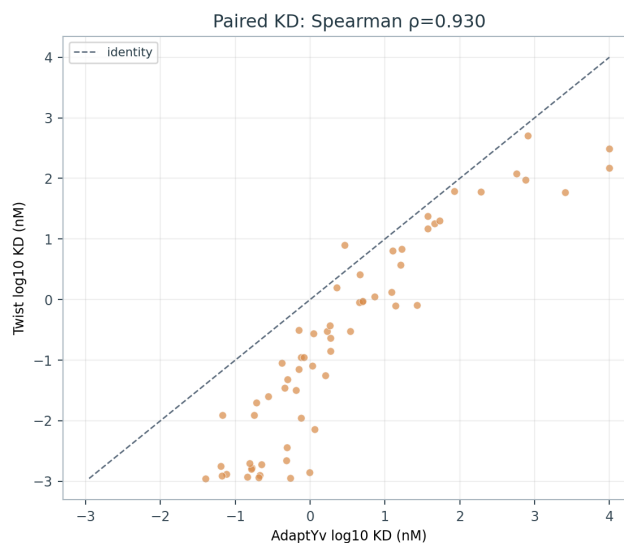
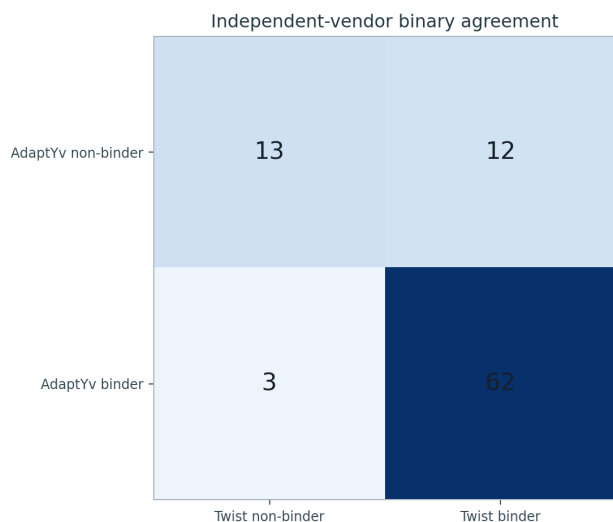


Profil multidimensionnel entièrement conçu

Le panel affiche conjointement dix mesures de l'interface modèle-famille, le score IAS cible détenu, la probabilité non calibrée et la liaison mesurée pour chaque conception. Trois extraits de diagnostic prédéterminés sont fournis: un désaccord entre les modèles, un consensus multimodel élevé et des conceptions discordantes entre les fournisseurs avec des scores IAS élevés. Ces extraits isolent les interactions de test / modèle qui sont invisibles dans un seul rang, tout en restant des diagnostics rétrospectifs conscients des résultats plutôt que des découvertes prospectives.

Le supplément numérique fournit la matrice de conception complète 90, les définitions de mesure, les unités, la sémantique des défauts, la bibliothèque source, l'adhésion à l'extraction et la position candidate.

Reproductibilité par fournisseur indépendant

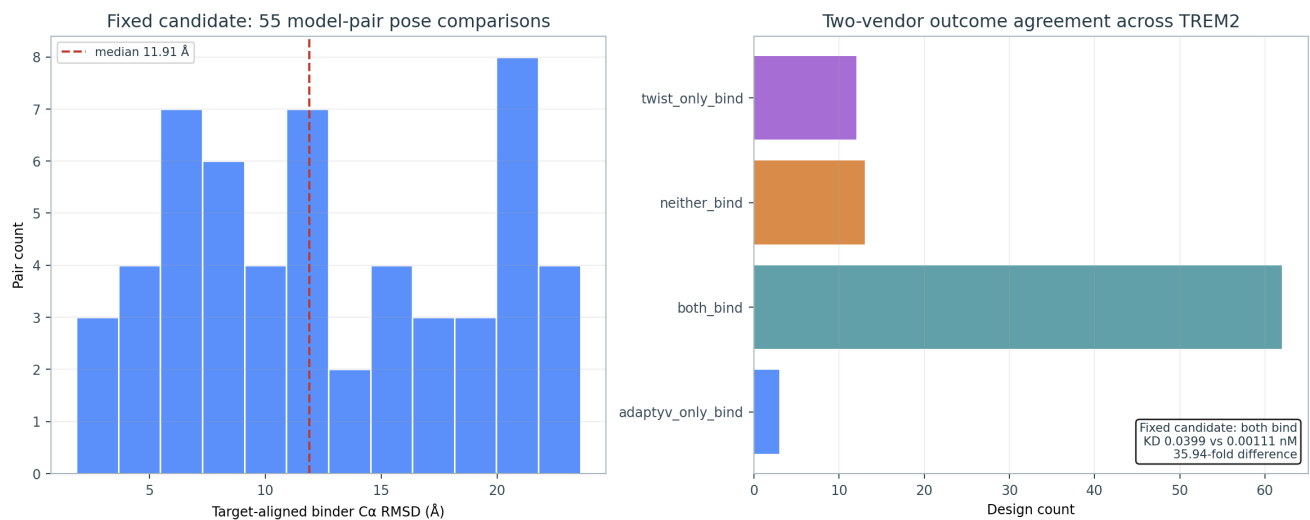


Reproductibilité par deux fournisseurs

Les appels binaires acceptés pour les modèles 75/90 (accord 0.8333; L'indicateur de 95% 0.7431–0.8963; Cohen κ 0.5329). Les accords positifs et négatifs ont été de 0.8921 et de 0.6341. La discordance était asymétrique (exact McNemar $p=0.03516$). Parmi les 62 observations KD en couple, Spearman ρ était de 0.9301 (IC de 95% de la bande de démarrage 0.8652–0.9627), mais la différence absolue de pliage médiane était de 10.15. Les fournisseurs conservent une grande partie de la commande mais ne sont pas quantitativement interchangeables.

Triangulation des preuves de candidats fixes

Le candidat public prédéterminé mythos_preview_multi_target_trem2_rank05 a été qualifié de liant par les deux fournisseurs, avec KD 0.039896 et 0.00111 nM, une différence de 35.94 fois. Ses rangs Claude, campagne, post-hoc et IAS étaient 13, 26, 29 et 22. L'ensemble de 11 modèles avait une position de liaison RMSD 11.91 Å en moyenne alignée sur l'objectif; Aucune pose unique n'est affirmée.



L'incertitude structurelle du candidat et de l'analyse

Le support de liaison binaire, le désaccord quantitatif KD et la dispersion de pose sont conservés comme couches de preuve distinctes.

Maladie inconnue, efficacité, toxicité, matériel et déduction de

QA

La question posée	Les preuves observées	Déduction limitée	Le statut	Mesure suivante requise
Indication de maladie inconnue	L'identité cible TREM2, les structures cibles publiques et la liaison cible mesurée	La prédiction défendable est une hypothèse de contexte cible microglial/neurodégénératif liée au TREM2; aucune indication spécifique de la maladie ou aucun avantage thérapeutique n'est confirmé par cet ensemble de données moléculaires.	**TARGET_CONTEXT_HYPOTHESIS_ONLY**	analyse phénotypique pertinente pour la maladie, contrôle cible nul et réplique indépendante du modèle de maladie
Éficacité inconnue	une obligation de deux fournisseurs pour le candidat public fixe, avec un classement rétrospectif de l'objectif retenu	La liaison moléculaire est soutenue pour le dossier de candidat libéré; l'agonisme, l'antagonisme et l'activité cellulaire restent non testés.	**BINDING_SUPPORTED_FUNCTION_UNTESTED**	Signalisation TREM2, phagocytose et sauvetage dépendant de la cible avec des répliques biologiques aveuglées
Toxicité inconnue	Aucune toxicologie, aucune cytokine, aucune réactivité croisée tissulaire, aucune exposition ou aucune immunogénéité	La toxicité et la sécurité ne peuvent pas être prédites à partir des preuves publiées; l'absence d'un signal de toxicité ici n'est pas informative.	**NOT_ESTIMABLE**	la viabilité des panneaux cellulaires, les cytokines, la réactivité croisée tissulaire, l'exposition et le risque d'immunogénéité
Identification du composé/matériel inconnu	séquence publique, fichiers de coordonnées, UUID et hashes à colonne de révision	L'identité numérique du candidat est traçable et reproduisible; un matériau physique inconnu ne peut être attribué à cette identité sans preuve de chimie analytique et de garde.	**DIGITAL_IDENTITY_TRACEABLE_PHYSICAL_UNTESTED**	masse intacte, cartographie des peptides, pureté, concentration et chaîne de conservation
Disposition de QA inconnue	compléter le registre public et l'analyse déterministique; les appels binaires des fournisseurs s'accordent pour le candidat mais KD diffère de 35.94 fois	L'AQ de provenance numérique passe pour ce forfait d'analyse publique; la libération du lot physique et l'acceptation des essais ne sont pas disponibles.	**DIGITAL_QA_PASS_PHYSICAL_RELEASE_UNTESTED**	méthode validée, lot de référence, marges d'équivalence prédéfinies et examen de la courbe brute

Le résumé distingue une identité numérique appuyée et la liaison moléculaire rapportée de la fonction non mesurée, le bénéfice de la maladie, la sécurité et la disposition du lot physique.

Livret des preuves de revendications

ID	Demandes	Des preuves directes	Le statut	Limitation
C01	La cohorte publique TREM2 fixée contient 90 modèles évaluables avec 72 liants et 18 non liants.	un registre complet de la cohorte et de la source sélectionnées par la cible	**SUPPORTED**	une seule cible et une campagne lancée
C02	Le classement de la classification visée par l'IAS distingue les liaisons TREM2 (AP 0.9776; ROC AUC 0.9444).	Score de détention de la cible, indice de démarrage stratifié et test de permutation à étiquette fixe	**SUPPORTED**	n'impose pas de nouveaux transports de campagne
C03	Un seuil de formation seulement (0.2158) transfère à l'objectif TREM2 détenu avec une sensibilité de 0.778 et une spécificité de 0.944.	Les étiquettes TREM2 complètement exclues de la sélection du seuil	**SUPPORTED**	pas une limite de production prospective, clinique ou de fabrication
C04	L'IAS est supérieur aux comparateurs de campagne publique et post-hoc.	Les différences de bande de démarrage couplées comprennent ou n'excluent pas de manière robuste le zéro	**NOT_ESTABLISHED**	aucune revendication de supériorité n'est faite
C05	Les valeurs de probabilité de l'IAS sont calibrées pour une utilisation de décision directe (observé Brier 0.4357).	courbe d'étalonnage, score Brier et plage de probabilité comprimée	**NEGATIVE_RESULT**	le score de classement est primaire; les probabilités ne sont pas libérées en tant que risques calibrés
C06	Le candidat public fixe se lie au TREM2 dans les deux essais de fournisseurs déclarés.	deux appels de liaison; KD 0.039896 et 0.00111 nM	**SUPPORTED**	Les valeurs de KD ne sont pas interchangeables et les courbes brutes ne peuvent pas être obtenues
C07	Une seule pose de liaison est confirmée expérimentalement pour le candidat fixe.	Ensemble de 11 modèles et dispersion de pose par paires	**NOT_ESTABLISHED**	nécessite une preuve d'épitope orthogonal ou de structure complexe
C08	Les preuves moléculaires	aucun modèle de maladie, efficacité	**OUTSIDE_SCOPE*	nécessite des expériences

ID	Demandes	Des preuves directes	Le statut	Limitation
	établissent l'indication de la maladie, l'efficacité fonctionnelle ou la sécurité.	fonctionnelle ou ensemble de données toxicologiques		biologiques indépendantes
C09	L'identité du candidat numérique et l'origine de la source publique sont traçables.	UUID, révision fichée, URL par fichier et registre SHA-256	**SUPPORTED**	n'identifie pas un échantillon physique inconnu
C10	Un lot de fabrication ou une série d'essais peut être publié à partir de cet ensemble de données public.	Aucune détention physique de lot ou aucun test de libération validé	**OUTSIDE_SCOPE** *	nécessite des preuves d'analyse et d'adéquation des méthodes spécifiques au lot

Déclaration d'utilisation du manuscrit. L'étude rétrospective limitée est scientifiquement libérable pour la publication de ses méthodes, résultats de cohorte complète, résultat de calibrage négatif, analyse de reproductibilité, chiffres, tables et supplément numérique. Tout manuscrit doit conserver la révision du ensemble de données fichée, cohorte fixe, intervalles d'incertitude, résultats négatifs et registre des revendications. Les conclusions prospectives, thérapeutiques, toxicologiques, cliniques, matérielles inconnues et de fabrication sont des études futures distinctes et ne constituent pas des conclusions du présent rapport.

Décision scientifique et portée

Décision: AUTHOR THE BONDED STUDY CLAIM SCOPE pour des allégations externes confirmatrices. Ce rapport analyse 15 dépôts de coordonnées TREM2 expérimentales publics. La couche de preuves est limitée aux coordonnées expérimentales déposées et à leur littérature structurelle primaire. Le résultat autorisé est un ensemble d'hypothèses de structure moléculaire résolues par les résidus et falsifiables ainsi que des spécifications d'analyse. L'identité des composés inconnus, l'état de la maladie, la conformité QA du client, la causalité, l'efficacité, la sécurité, l'identité de l'interface physiologique et la confirmation prête à la publication restent inexistantes.

Le corpus de coordonnées comprend 9 structures d'ectodomaines, 7 complexes déposés et 3 dépôts NMR transmembranes. Sur 36 paires d'ectodomines, la médiane de C-alpha RMSD était de 0.861 Å (intervalle de 0.384 à 3.491 Å). Toutes les conclusions sont conditionnées par la construction, le partenaire, la mutation, l'emballage des cristaux, la résolution et l'hétérogénéité des coordonnées manquantes.

Livret d'évidence à format croisé: 15 structures expérimentales; 36 paires d'ectodomaines; médiane C-alpha RMSD 0.861 Å; 361 paires de contacts natifs; 142 enregistrements de résidus d'interface; 72 candidats à l'impasse géométrique.

Résumé structuré

Question: Quelles caractéristiques structurales TREM2 observées expérimentalement sont suffisamment reproductibles pour guider les mesures discriminatoires ?

Le design. Les coordonnées PDBx/mmCIF fixes à hash ont été normalisées aux positions UniProt Q9NZC2. Les ectodomains ont été rigideusement alignées sur les positions C-alpha communes; déplacement des résidus, structure secondaire, surface accessible aux solvants (SASA), topologie de contact native, interfaces déposées-complexes, vides géométriques et dispersion de conformes NMR à l'intérieur du dépôt ont été calculées. Six hypothèses ont été évaluées avec des tailles d'effet, une famille Benjamini-Hochberg à sept tests, un test empirique de fenêtre contiguë, dépôts-cluster bootstrap et une analyse de déposition-dépôt-out.

Les positions 70-79 ont montré une dispersion alignée médiane de 4.027 Å contre 0.629 Å ailleurs, une différence de 3.398 Å et un rapport de 6.401. Cependant, l'intervalle de dépôt de démarrage 95% pour la différence était de -0.016 à 4.686 Å et a donc franchi le zéro.

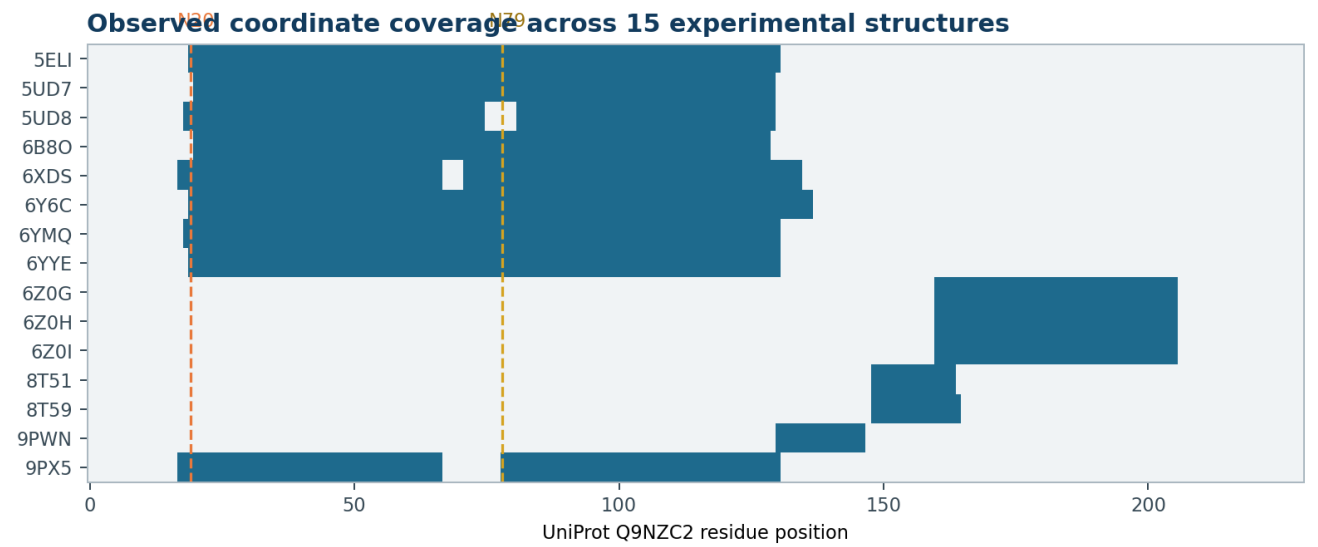
Conclusion: le résultat le plus efficace est un programme de validation prédéfini pour la boucle 70-79, le contraste R47H, les épithopes récurrents exposés, le noyau du réseau de contact, le contexte glycaïne N20/N79 et la propagation du conformateur de la région transmembrane.

Corpus expérimental et stratification

PDB	stratum / méthode	Résolution A	positions observées	manquant dans l'espace
5ELI	Full_ig_like_ectodoma in; DIFRACTION par rayons X	3.10	112	3
5UD7	Full_ig_like_ectodoma in; DIFRACTION par rayons X	2.20	110	46
5UD8	Full_ig_like_ectodoma in; DIFRACTION par rayons X	1.80	106	6
6B8O	Full_ig_like_ectodoma in; DIFRACTION par rayons X	2.20	109	47
6XDS	Full_ig_like_ectodoma in; DIFRACTION par rayons X	1.47	114	4
6Y6C	Full_ig_like_ectodoma in; DIFRACTION par rayons X	2.26	118	38
6YMQ	Full_ig_like_ectodoma in; DIFRACTION par rayons X	3.07	113	0
6YYE	Full_ig_like_ectodoma in; DIFRACTION par rayons X	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	le short_epitope_peptide ; DIFRACTION par rayons X	1.90	16	3
8T59	le short_epitope_peptide ; DIFRACTION par rayons X	2.00	17	2

PDB	stratum / méthode	Résolution A	positions observées	manquant dans l'espace
9PWN	le short_epitope_peptide ; DIFRACTION par rayons X	1.80	17	1
9PX5	Full_ig_like_ectodoma in; DIFRACTION par rayons X	3.70	103	15

L'unité d'échantillonnage est un dépôt, pas un atome ou un résidu. Les résidus à l'intérieur d'une structure et les structures de constructions étroitement liées sont corrélés. Le corpus est un échantillon de commodité des dépôts disponibles et n'est pas une cohorte biologique prospective.



Couverture coordonnée

Hypothèses scientifiques prédéfinies

ID	Question scientifique	effet observé	décision	le falsificateur
H01	Est-ce que la boucle orientée vers le ligand 70-79 est structuellement plus hétérogène que l'ectodomaine Ig similaire restant? Prédiction: la dispersion C-alpha alignée médiane à 70-79, dépasse les positions 20-130 à l'exclusion de cette boucle	Principaux: différence médiane et rapport; observé: 3.398 A; rapport 6.401	Incertitude: dépôt de démarrage de dépôts 95% différence d'indice d'évaluation -0.016 à 4.686 A; rapport 0.936 à 8.121; robustesse: rapport LODO 5.435 à 6.953; fenêtre empirique p=0.0485	Décision: supportée en tant qu'hétérogénéité de dépôt croisé; dynamique non prouvée; falsificateur: inversions d'effet ou intervalles comprennent une différence médiane non positive après réplication haute résolution de construction correspondante
H02	Le dépôt unique R47H montre-t-il un déplacement disproportionné de la boucle 70-79 par rapport à son comparateur structurel WT? La prédiction: Le déplacement de boucle alignée 5UD8 à 5UD7 dépasse les positions restantes des ectodomains communs	Principaux: ratio de déplacement de la boucle/de l'arrière-plan médiane; observé: RMSD global 2.651 A; médiane de la Boucle 9.175 A; milieu de l'arrêt 1.114 A	Incertitude: une dépôt WT et une déposition R47H; les effets de cristal et de construction sont inséparables; robustesse: table de déplacement résolue par position et test exploratoire ajusté par multiplicité	Décision: contraste structurel uniquement; mécanisme de génotype reste non confirmé; falsificateur: structures WT/R47H répliquées et solution HDX/NMR ne reproduisent pas le changement localisé en boucle
H03	Les résidus exposés à plusieurs reprises sont-ils physiquement exposés et structuellement distincts?	Principaux: delta de cliff pour SASA relative; observé: médiane d'interface rSASA 0.414; médiane non-interface 0.224	Incertitude: sept complexes anticorps/scFv/fragments ne sont pas des ligands physiologiques indépendants; robustesse: exposition séparée et hétérogénéité contraste avec l'ajustement de BH	Décision: prend en charge des épitopes expérimentaux accessibles; pas d'affinité physiologique; falsificateur: les cartes de liaison orthogonales ne se chevauchent pas sur des interfaces de coordonnées récurrentes
H04	L'intégration du réseau de contact distingue-t-elle un noyau stable des positions variables exposées? La prédiction: un degré	Principaux: rho de Spearman; observé: degré-versus-hétérogénéité rho -0.526; degré versus-rSASA rho -0.795	Incertitude: autocorrélation spatiale au niveau des résidus et biais de sélection de structure; robustesse: axes orthogonaux	Décision: le mécanisme topologique génère des hypothèses; falsificateur: les structures correspondantes ou

ID	Question scientifique	effet observé	décision	le falsificateur
	de contact élevé s'associe négativement à la relative SASA et coordonne l'hétérogénéité		conservés; aucun score d'identité composite	les données de stabilité mutationnelle ne montrent aucune relation avec l'intégration du réseau
H05	La divergence structurelle apparente pourrait-elle être expliquée principalement par une résolution cristallographique? La prédiction: si la résolution est dominante, une résolution plus faible devrait monotonieusement suivre un RMSD de référence plus élevé	Primaire: niveau de dépôt de Spearman rho; observé: rho -0.150, n=9	L'incertitude: la résolution, la construction, l'emballage de cristal, la variante et le partenaire liant sont confondus; la robustesse: utilisée comme diagnostic de biais, jamais comme correction causale	Décision: ne peut pas isoler la résolution comme cause de divergence; falsificateur: série de construction/résolution correspondante explique l'effet de boucle observé
H06	Quelles sous-régions des constructions NMR transmembranes 161-206 présentent la plus grande dispersion de dépôt-conformateur ?	Principaux: la médiane régionale et le RQI déposés à l'intérieur; observé: rapportés séparément pour 6Z0G, 6Z0H et 6Z0I	Incertain: les ensembles déposés sont des représentations compatibles avec la retenue et non des trajectoires cinétiques échantillonnées; robustesse: trois dépôts et limites régionales fixes	Décision: uniquement l'incertitude structurelle régionale; falsificateur: des mesures de solution indépendantes montrent un modèle de flexibilité localisé par région alternatif

Les hypothèses sont évaluées séparément; aucun score composé opaque n'est utilisé. Un effet géométrique important n'est pas interprété comme une causalité biologique à moins que la porte indépendante correspondante ne soit franchie.

Coordonnées et méthodes de mesure

Les résidus ont été cartographiés à la séquence canonique Q9NZC2; les coordonnées non résolues sont restées manquantes. Les paires d'ectodomaines ont été comparées après l'alignement du corps rigide des positions C-alpha communes au plus petit carré. L'hétérogénéité des résidus est le déplacement des C-Alpha aligné à travers le dépôt et n'est pas une fluctuation du domaine temporel. SASA a utilisé une sonde de solvant de 1.40 Å et 240 points de surface par atome; relative SASA utilisait des maxima de référence spécifiques aux résidus.

Les contacts natifs ont été définis comme la distance C-alpha au plus 8.0 Å avec séparation de séquence d'au moins quatre résidus. Les bords du réseau de consensus nécessitaient une fréquence de contact d'au moins 0.5 parmi au moins cinq structures d'ectodomaines co-observées. Les contacts de dépôt complexes ont utilisé un critère de distance atomique de 5.0 Å; Les proxies polaires et salées utilisent les critères 3.5 et 4.0 Å. Ce sont des observatoires géométriques, pas des énergies liantes.

Estimation statistique, unité d'inférence et multiplicité

Les estimations primaires sont les différences médianes, les rapports médianaux, le delta de Cliff et le rho de Spearman. T01-T07 forment une famille de multiplicités Benjamini-Hochberg.

H01 utilise également un classement empirique contigu à dix fenêtres de résidus, une analyse de dépôt-cluster de 2,000 échantillons et de déposition-abandon d'un (LODO). L'analyse de déploiement de cluster, et non le nombre de résidu, est le principal diagnostic d'incertitude. H02 contient une paire structurelle WT / R47H et est donc descriptive. Les résidus manquants n'ont pas été imputés; chaque contraste rapporte son dénominateur observé.

Tableau complet de sensibilité statistique

test / hypothèse	unité / procédure	contraste / n	estimation de l'effet	P / BH q / famille
T01 / H01	Unité: position des résidus (exploratoire; corrélations spatiales); procédure: Mann-Whitney U à deux côtés	les positions 70-79 contre les positions 20-130 à l'exclusion de 70-79; n=10 contre 101	Cliff_delta=1.000	P = 2,035e-07; BH q = 3,56e-07; famille=T01-T07
T02 / H02	Unité: position des résidus dans une paire de structures; description; procédure: deux côtés Mann-Whitney U	5UD7-versus-5UD8 déplacement aux positions 70-79 par rapport aux positions communes restantes; n=6 par rapport à 98	Cliff_delta=1.000	P=1,318e-09; BH q=4,613e-09, famille=T01-T07
T03 / H03	Unité: position des résidus (les complexes sont des constructions génétiquement hétérogènes); procédure: deux côtés Mann-Whitney U	positions récurrentes de l'interface par rapport aux positions non interfaces: SASA relative; n=34 par rapport à 77	Cliff_delta = 0.400	P=0.0008288; BH q=0.0012; famille=T01-T07
T04 / H03	Unité: position des résidus (exploratoire); procédure: Mann-Whitney U à deux côtés	positions récurrentes et non interfaces: hétérogénéité des coordonnées; n=34 vs 77	Cliff_delta=-0.112	P = 0.3487; BH q = 0.4068; famille = T01-T07
T05 / H04	Unité: position du résidu; procédure: corrélation bilatérale du rang de Spearman	degré de contact par consensus contre l'hétérogénéité des coordonnées; n=111 contre Aucun	Spearman_rho=-0.526	P=3.013e-09; BH q=7.03e-09, famille=T01-T07
T06 / H04	Unité: position du résidu; procédure: corrélation bilatérale du rang de Spearman	degré de contact de consensus par rapport à la SASA relative; n=111 par rapport Aucun	Spearman est là.-0.795	P = 2,006e-25; BH q = 1,404e-24; famille = T01-T07
T07 / H05	Unité: dépôt expérimental; procédure: corrélation bilatérale de rang de Spearman	Résolution des rayons X par rapport à RMSD à 5UD7; n=9 par rapport au Non	Spearman est là.-0.150	P=0.7001; BH q=0.7001; famille=T01-T07
S01 / H01	Unité: fenêtre de séquence; procédure: rang empirique de la queue supérieure	comparaison empirique contiguë de dix fenêtres résiduelles; n=1 contre 102	fenêtre_empirique_p=4.027	P=0.0485; BH q=NA; famille=sensitivité_uniquement

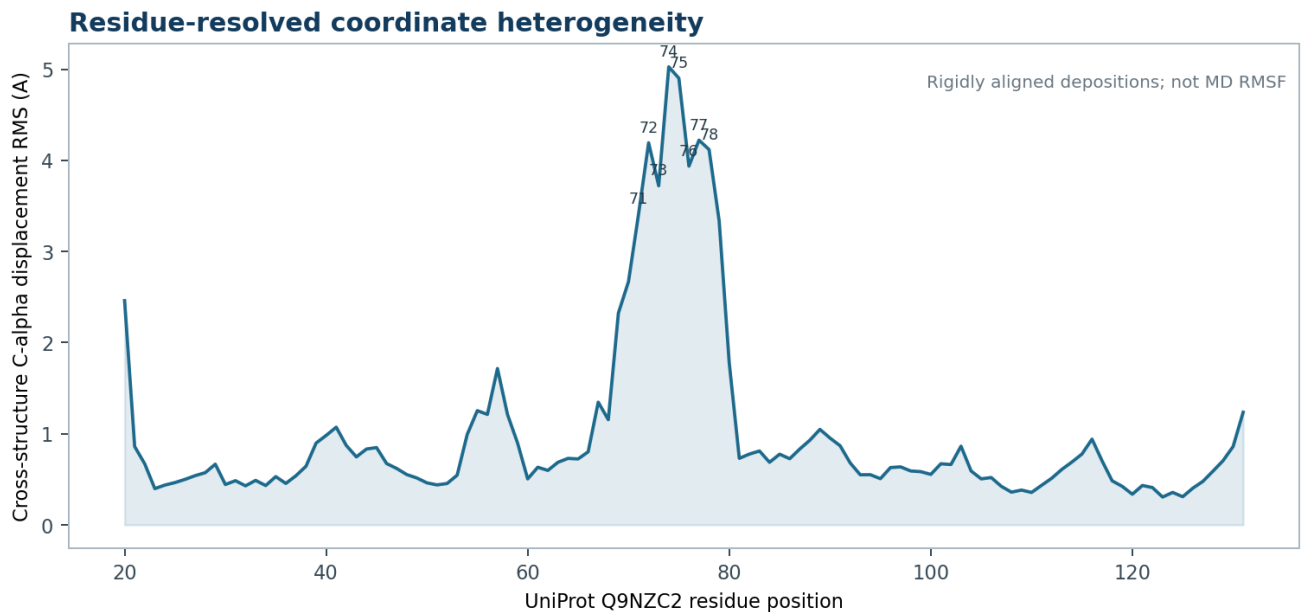
test / hypothèse	unité / procédure	contraste / n	estimation de l'effet	P / BH q / famille
S02 / H01	Unité: dépôt expérimental; procédure: intervalle percentile	2 000 échantillons de dépôt-cluster de démarrage; n=9 vs 2000	la moyenne_différence_ angstrom_95pct_CI=3 .398	P=NA; BH q=NA, famille=sensitivité_uni quement
S03 / H01	Unité: dépôt expérimental; procédure: champ d'influence	L'alignement de l'allègement de dépôt de déposition n = 9 contre Aucun	la moyenne_ratio_range = 6.401	P=NA; BH q=NA, famille=sensitivité_uni quement

Les probabilités ajustées quantifient la compatibilité dans le cadre de la procédure exploratoire déclarée; elles ne corrigent pas la sélection des constructions, l'autocorrélation spatiale ou la dépendance des dépôts.

H01 Hétérogénéité de boucle 70-79

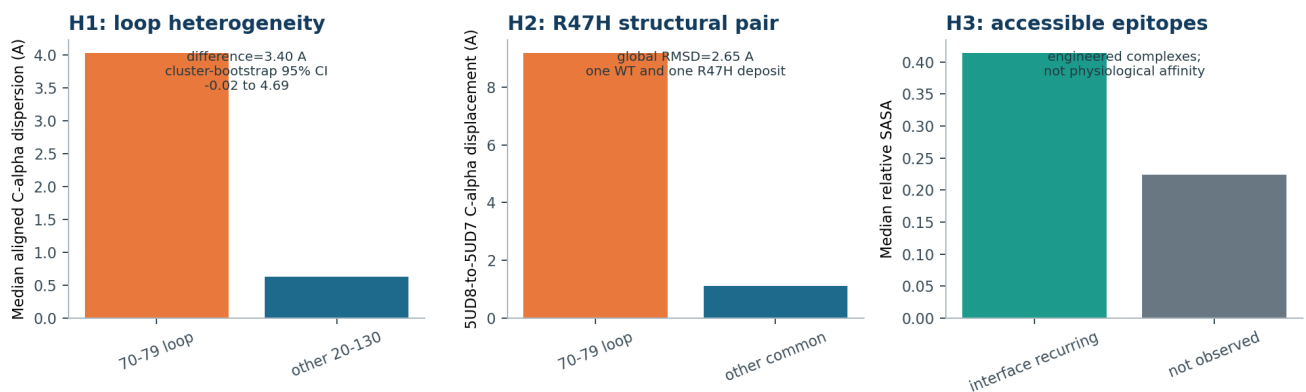
La fenêtre 70-79 avait une dispersion moyenne alignée de 4.027 Å; Les positions 20 à 130 à l'exclusion de cette fenêtre avaient 0.629 Å. La différence médiane était de 3.398 Å et le ratio de 6.401. Le delta de Cliff au niveau des résidus était de 1.000 ($P=2,03e-07$, BH $q=3,56e-07$).

Cette direction et cette magnitude sont compatibles avec une boucle de ligand conformationnellement permissive. Ils n'établiront pas de dynamique car chaque dépôt est une observation de coordonnées statique dépendante de la condition et la comparaison avec les résidus est corrélée.



Hétérogénéité des coordonnées résolues par les résidus

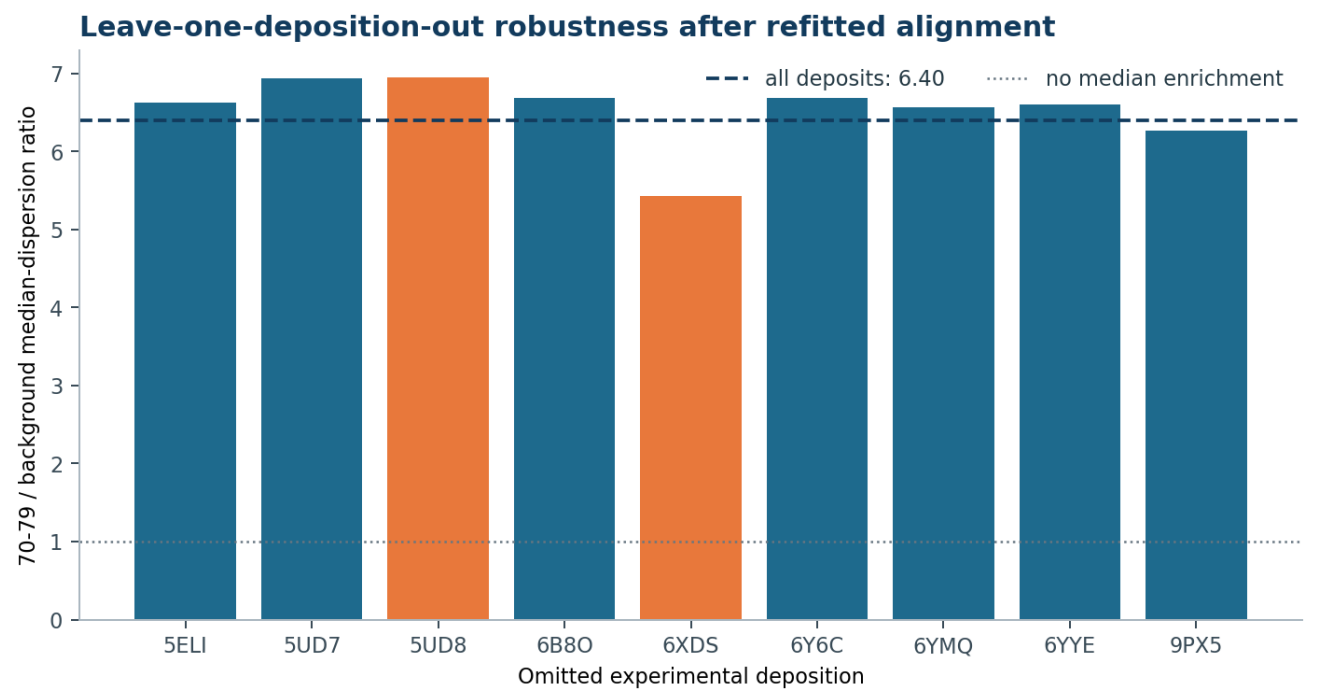
Prespecified coordinate-level hypothesis effects



Effets de l'hypothèse

H01 incertitude et robustesse

La probabilité empirique de la queue supérieure de la fenêtre contiguë était 0.0485. Dans toutes les analyses de LODO, le ratio boucle/arrière-plan a varié de 5.435 à 6.953; Ainsi, aucun dépôt unique n'a généré la direction d'estimation du point. En revanche, l'intervalle de 95% du dépôt-cluster de 2000 échantillons était de -0,016 à 4,686 A pour la différence et de 0,936 à 8,121 pour le ratio. Parce que les deux intervalles incluent leur limite nulle respective, H01 reste générateur d'hypothèses.



Sensitivité au dépôt de dépôts

Tableau H01 de dépôt unique

PDB omis / retenue n	médiane de la boucle A	médiane de fond A	Une différence	rapport / interprétation
5ELI (retenu n=8)	4.282	0.646	3.636	ratio=6.630; analyse de l'influence au niveau du dépôt après réaménagement du sous-ensemble retenu
5UD7 (retenu n=8)	4.322	0.623	3.699	ratio=6.932; analyse de l'influence au niveau du dépôt après réaménagement du sous-ensemble retenu
5UD8 (retenu n=8)	3.800	0.547	3.253	ratio=6.953; analyse de l'influence au niveau du dépôt après réaménagement du sous-ensemble retenu
6B8O (retenu n=8)	4.285	0.641	3.644	ratio=6.687; analyse de l'influence au niveau du dépôt après réinstallation du sous- ensemble retenu
6XDS (retenu n=8)	2.728	0.502	2.226	ratio=5.435; analyse de l'influence au niveau du dépôt après réinstallation du sous- ensemble retenu
6Y6C (retenu n=8)	4.281	0.641	3.641	ratio=6.682; analyse de l'influence au niveau du dépôt après réinstallation du sous- ensemble retenu
6YMQ (retenu n=8)	4.279	0.652	3.627	ratio=6.563; analyse de l'influence au niveau du dépôt après réinstallation du sous- ensemble retenu
6YYE (retenu n=8)	4.277	0.648	3.629	ratio=6.601; analyse de l'influence au niveau du dépôt après réinstallation du sous- ensemble retenu
9PX5 (retenu n=8)	4.027	0.642	3.385	ratio=6.271; analyse de l'influence au niveau du dépôt après

PDB omis / retenue n	médiane de la boucle A	médiane de fond A	Une différence	rapport / interprétation
				réinstallation du sous- ensemble retenu

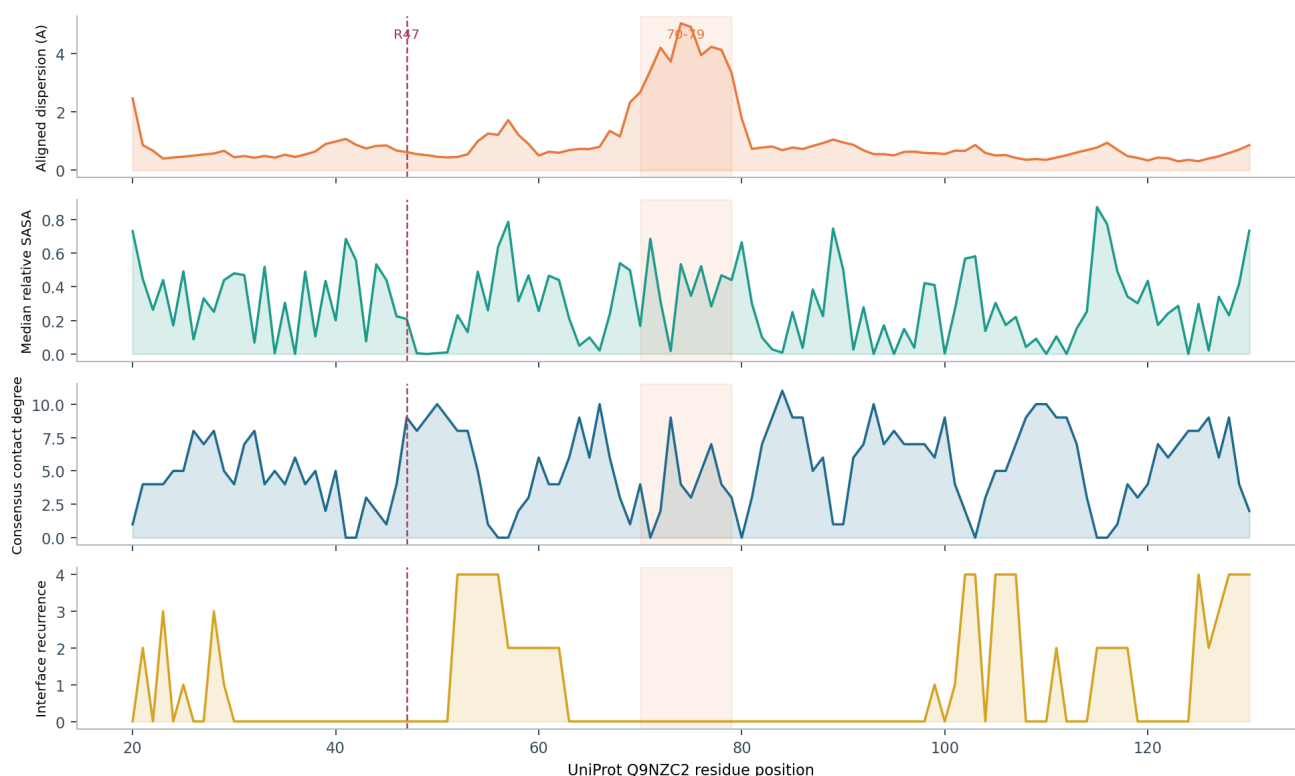
Règle d'interprétation: la stabilité du signe soutient la robustesse de l'effet de levier à dépôt unique; elle n'élimine pas les biais de construction ou de cristallisation partagés.

H02 contraste structurel direct WT/R47H

Après l'alignement, le 5UD7 WT par rapport au 5UD8 R47H global C-alpha RMSD était de 2.651 Å. Le déplacement médian des positions communes 70-79 était de 9.175 Å par rapport à 1.114 Å dans les positions communes restantes. L'effet au niveau des résidus a été le delta de Cliff 1.000 (BH $q=4.61e-09$).

Seules six positions de boucle étaient communes et une seule paire de dépôt WT/R47H était disponible. Les conditions de mutation, de construction, de partenaire, d'emballage et de mesure sont inséparables. Par conséquent, le résultat est un contraste structurel et non une preuve que R47H provoque le déplacement observé. Une expérience R47K de sauvetage par charge est nécessaire pour distinguer l'électrostatique des effets contextuels.

Sequence-resolved structural mechanism map

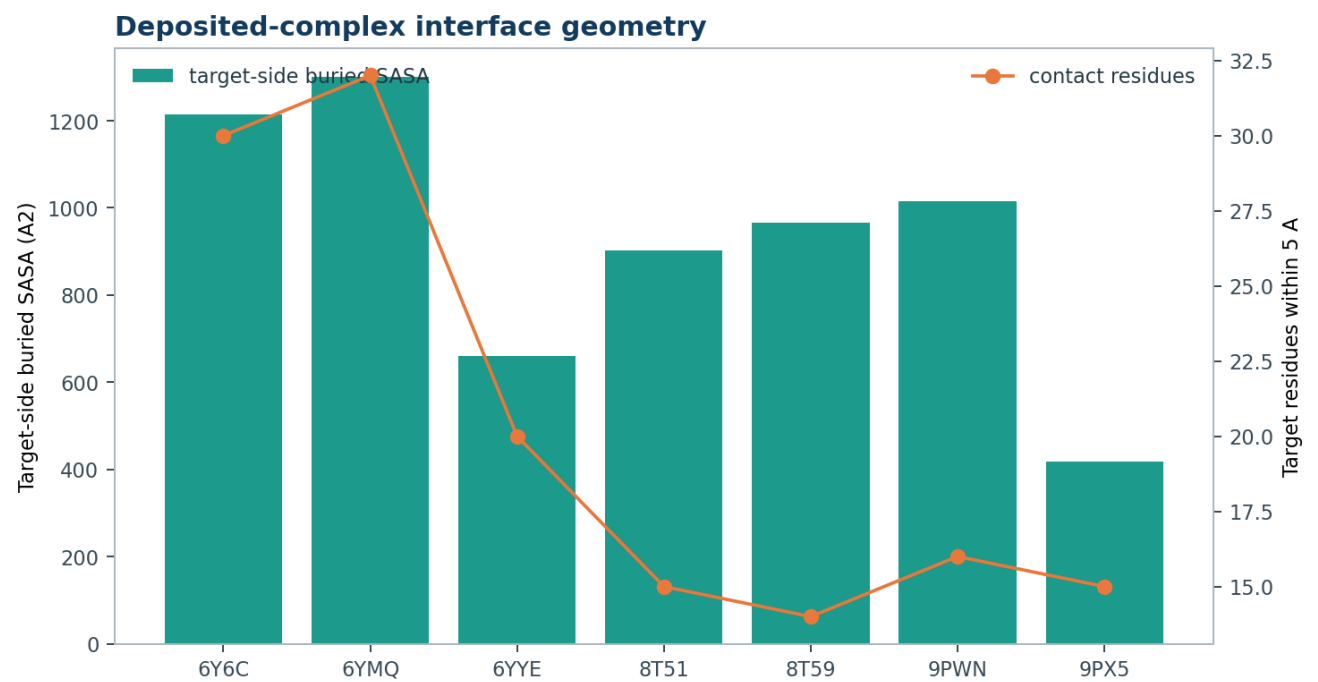


Carte des séquences et des mécanismes

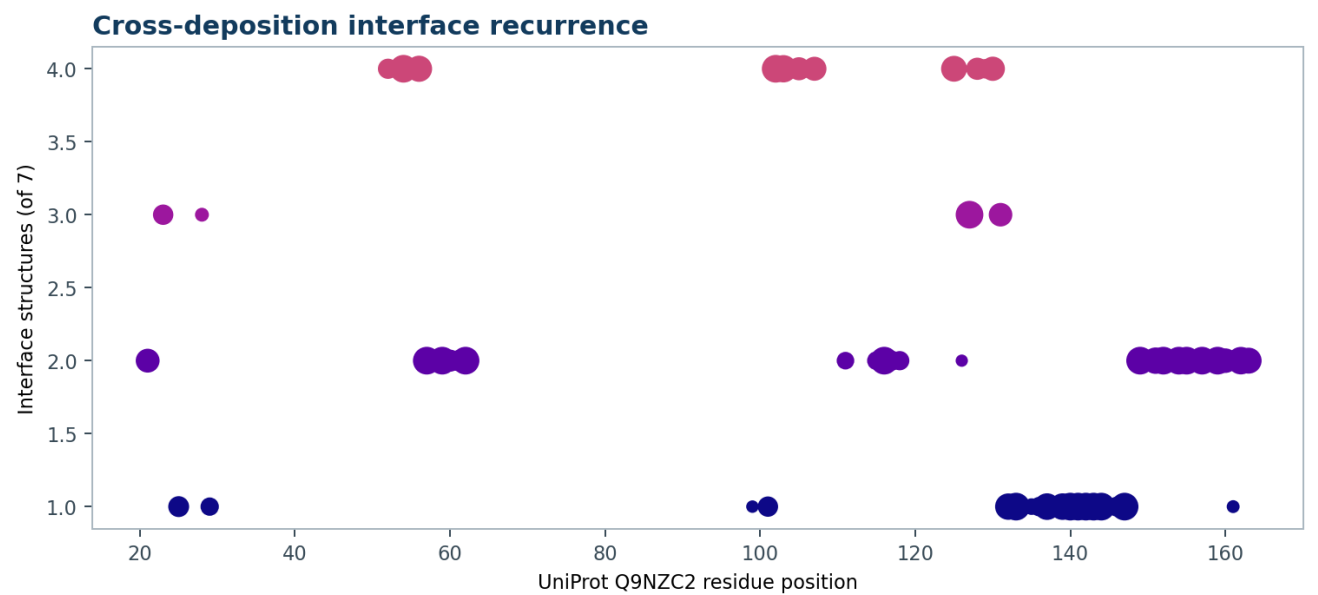
H03 Interfaces déposées récurrentes

Les positions récurrentes dans les interfaces d'anticorps déposés, scFv ou fragments avaient une SASA relative médiane de 0.414, par rapport à 0.224 pour les positions non interfaces. Le contraste d'exposition avait le delta de Cliff de 0.400 (BH q=0.0012). Le contraste d'hétérogénéité était faible et insignifiant (delta -0.112, BH q=0.407).

Cela prend en charge des épithopes expérimentaux accessibles, pas une interface ou une affinité physiologique des ligands.



Géométrie de l'interface déposée

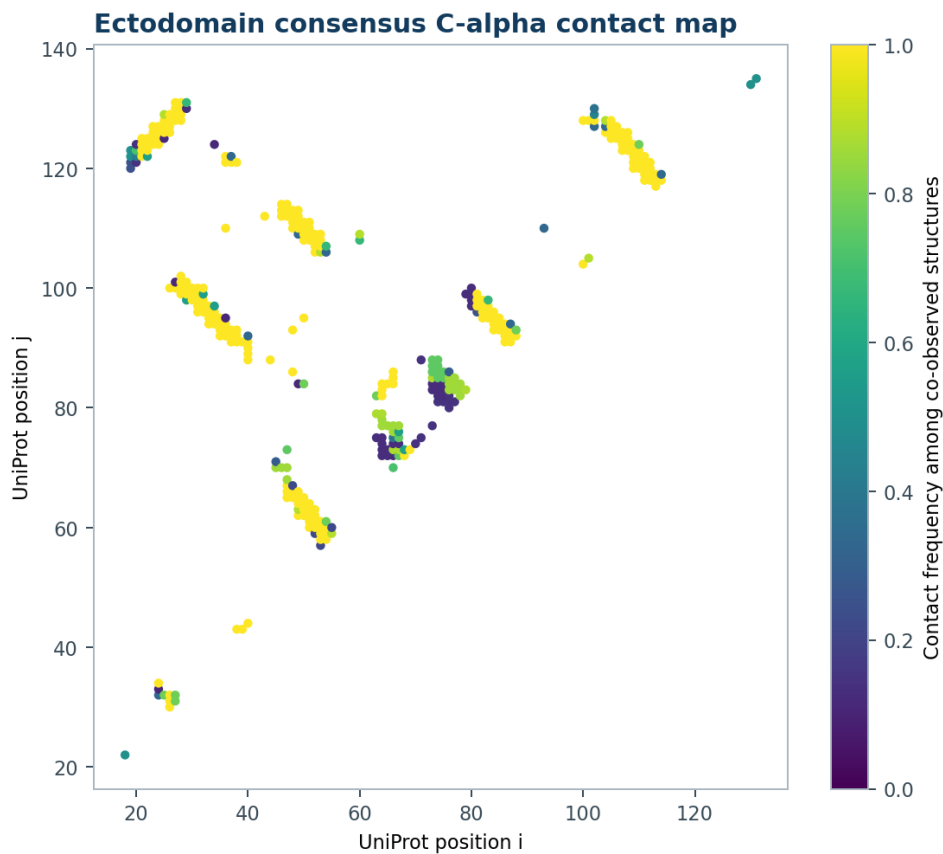


Récurrance de l'interface

H04 intégration du réseau de contact

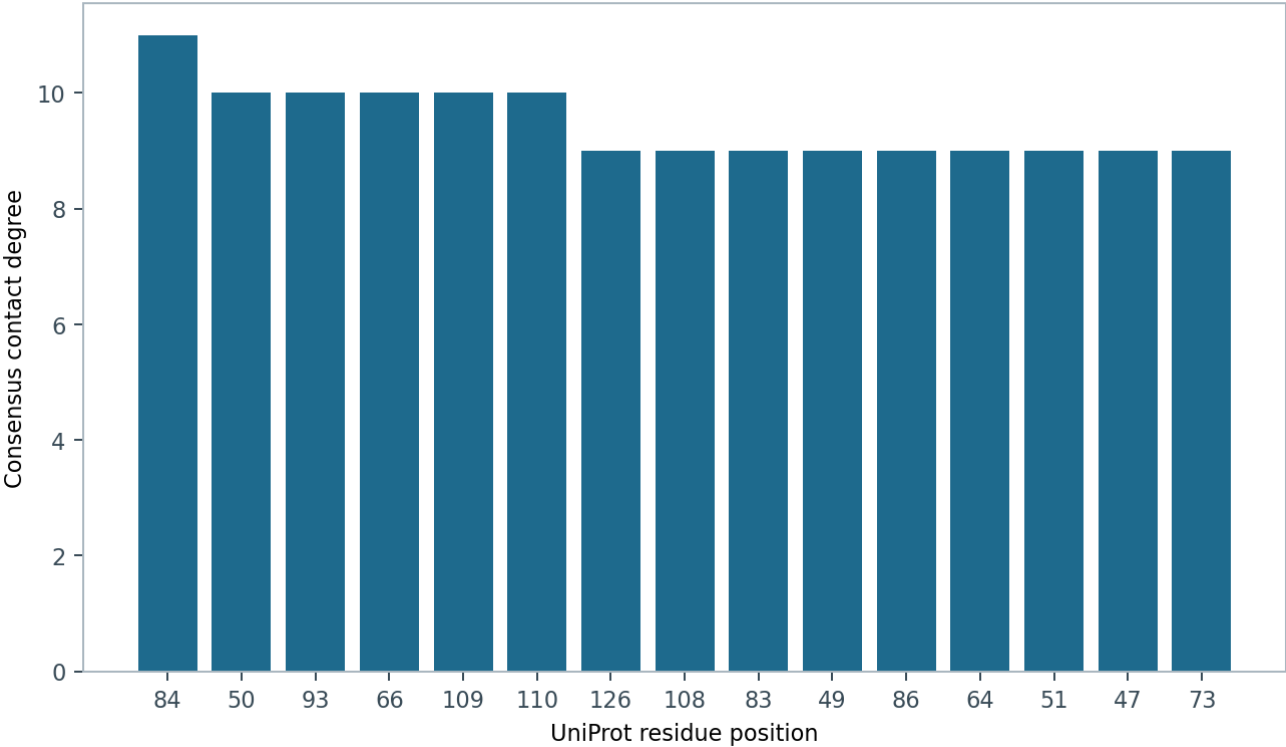
Le degré de contact consensuel est corrélateur négatif avec l'hétérogénéité alignée (spearman rho -0.526, BH q=7.03e-09) et avec la SASA relative (rho -0.795, BH Q=1.4e-24).

Les observations de résidus sont autocorrélatives spatialement; les coupures de contact et les coordonnées manquantes modifient la topologie du réseau.



Carte de contacts de consensus

Highest-degree residues in the consensus contact network

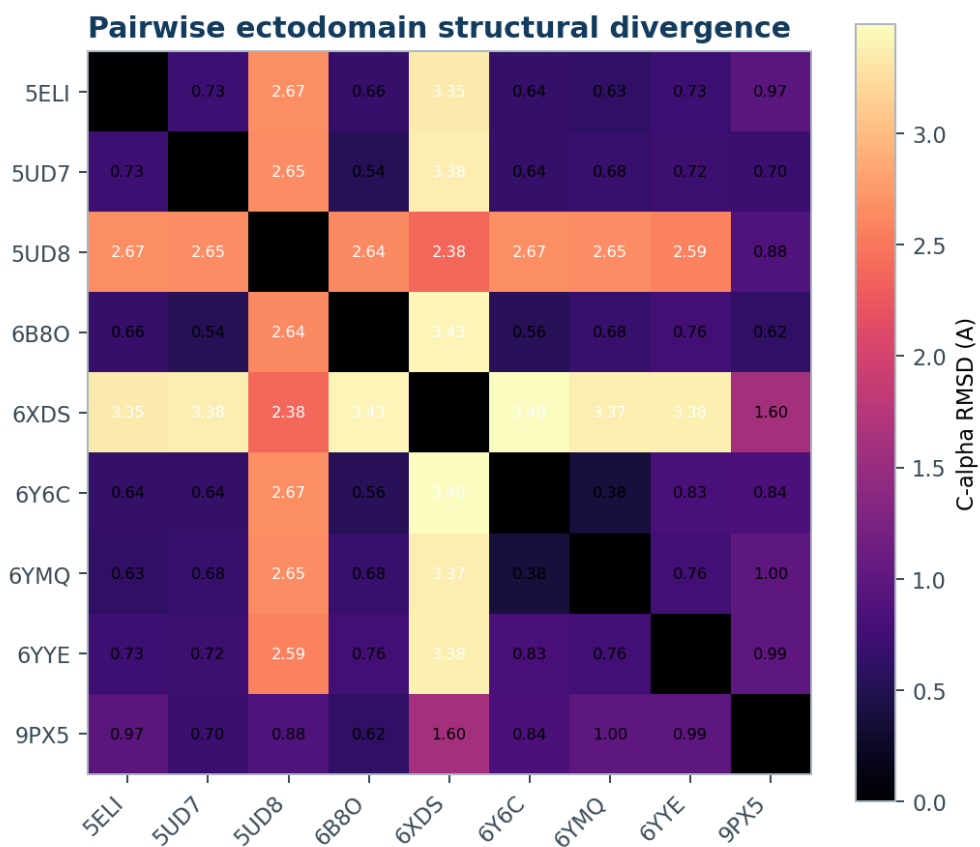


Les centres de contact de consensus

H05 Diagnostic des préjugés de résolution

Dans neuf dépôts d'ectodomaine, la résolution cristallographique par rapport à la RMSD alignée en référence avait un rho de Spearman de -0.150 (P=0.700, BH q=0.700). Cette analyse n'a pas détecté d'association monotone.

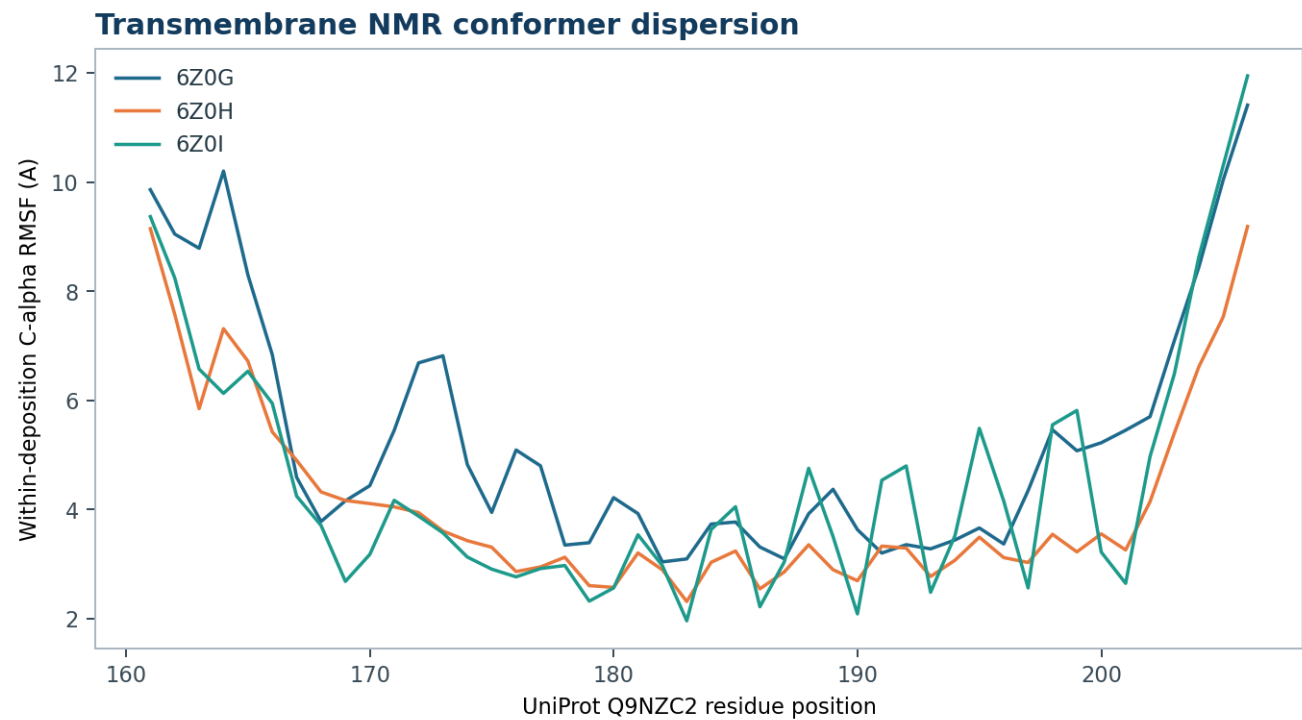
Le résultat est un diagnostic négatif, et non une preuve que la résolution est irrélèvante. La résolution se confond avec la construction, le partenaire, la mutation et l'environnement cristallin, et le échantillon est petit. Les constructions correspondantes mesurées dans des conditions comparables sont nécessaires pour isoler la qualité de mesure comme cause.



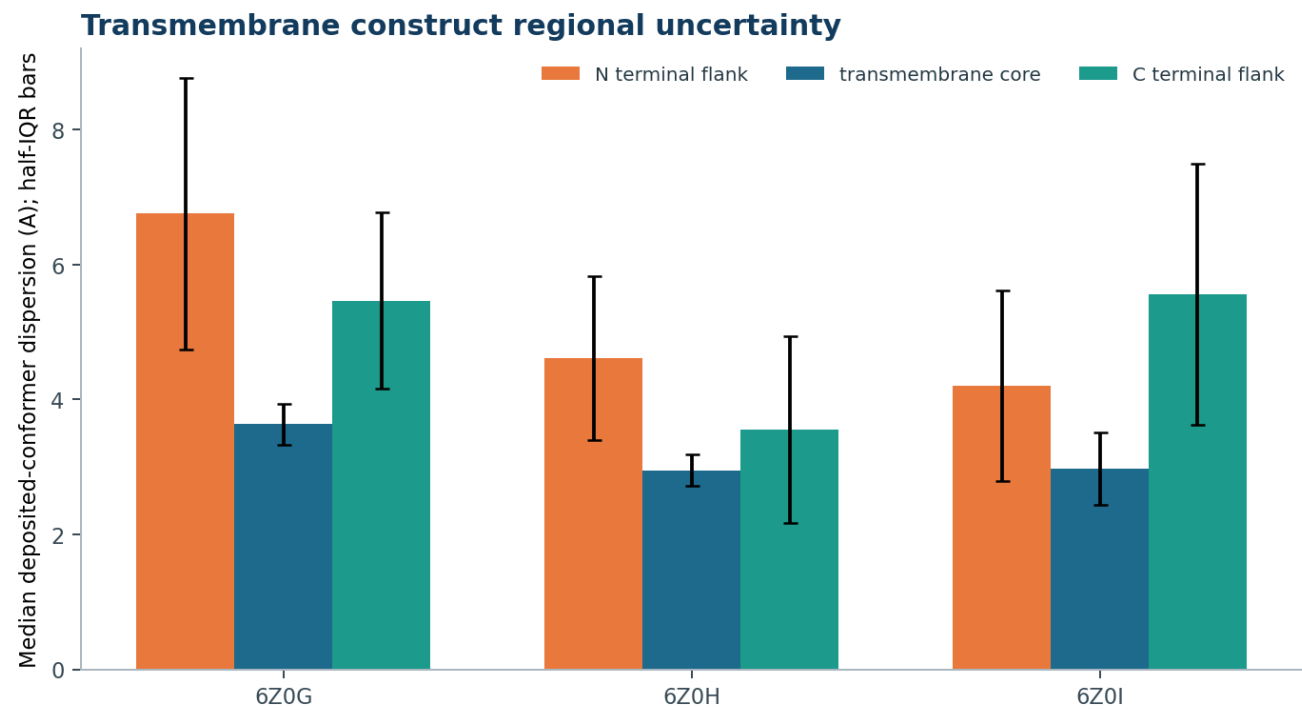
RMSD par paire C-alpha

H06 Dispersion régionale de la NMR transmembrane

Les conformes déposés ont été alignés à l'intérieur de chacun des 6Z0G, 6Z0H et 6Z0I. Les régions prédéfinies étaient le flanc N 161-174, le noyau transmembrané 175-195 et le flanc C 196-206. Dans chaque dépôt, la dispersion médiane du noyau transmembranal était inférieure aux deux flancs. Ce modèle est cohérent avec la contrainte de conformation régionale, mais les valeurs sont réparties entre les conformateurs déposés non cinétiques, les populations d'équilibre, les différences d'énergie libre ou la dynamique moléculaire RMSF.



Dispersion du conformateur NMR transmembrane



Dispersion régionale par NMR

Les estimations régionales H06

PDB / région	positions / n	médiane A	RQI A	l'interprétation
6Z0G / N_terminal_flank	161-174 (n=14)	6.754	4.018	dispersion à travers les conformes NMR déposés; non cinétique, populations d'équilibre ou RMSF en dynamique moléculaire
6Z0G / transmembrane_core	175-195 (n=21)	3.633	0.613	dispersion à travers les conformes NMR déposés; non cinétique, populations d'équilibre ou RMSF en dynamique moléculaire
6Z0G / C_terminal_flank	196-206 (n=11)	5.463	2.619	dispersion à travers les conformes NMR déposés; non cinétique, populations d'équilibre ou RMSF en dynamique moléculaire
6Z0H / N_terminal_flank	161-174 (n=14)	4.613	2.439	dispersion à travers les conformes NMR déposés; non cinétique, populations d'équilibre ou RMSF en dynamique moléculaire
6Z0H / transmembrane_core	175-195 (n=21)	2.948	0.467	dispersion à travers les conformes NMR déposés; non cinétique, populations d'équilibre ou RMSF en dynamique moléculaire
6Z0H / C_terminal_flank	196-206 (n=11)	3.554	2.768	dispersion à travers les conformes NMR déposés; non cinétique, populations d'équilibre ou RMSF en dynamique moléculaire
6Z0I / N_terminal_flank	161-174 (n=14)	4.208	2.826	dispersion à travers les conformes NMR déposés; non cinétique, populations

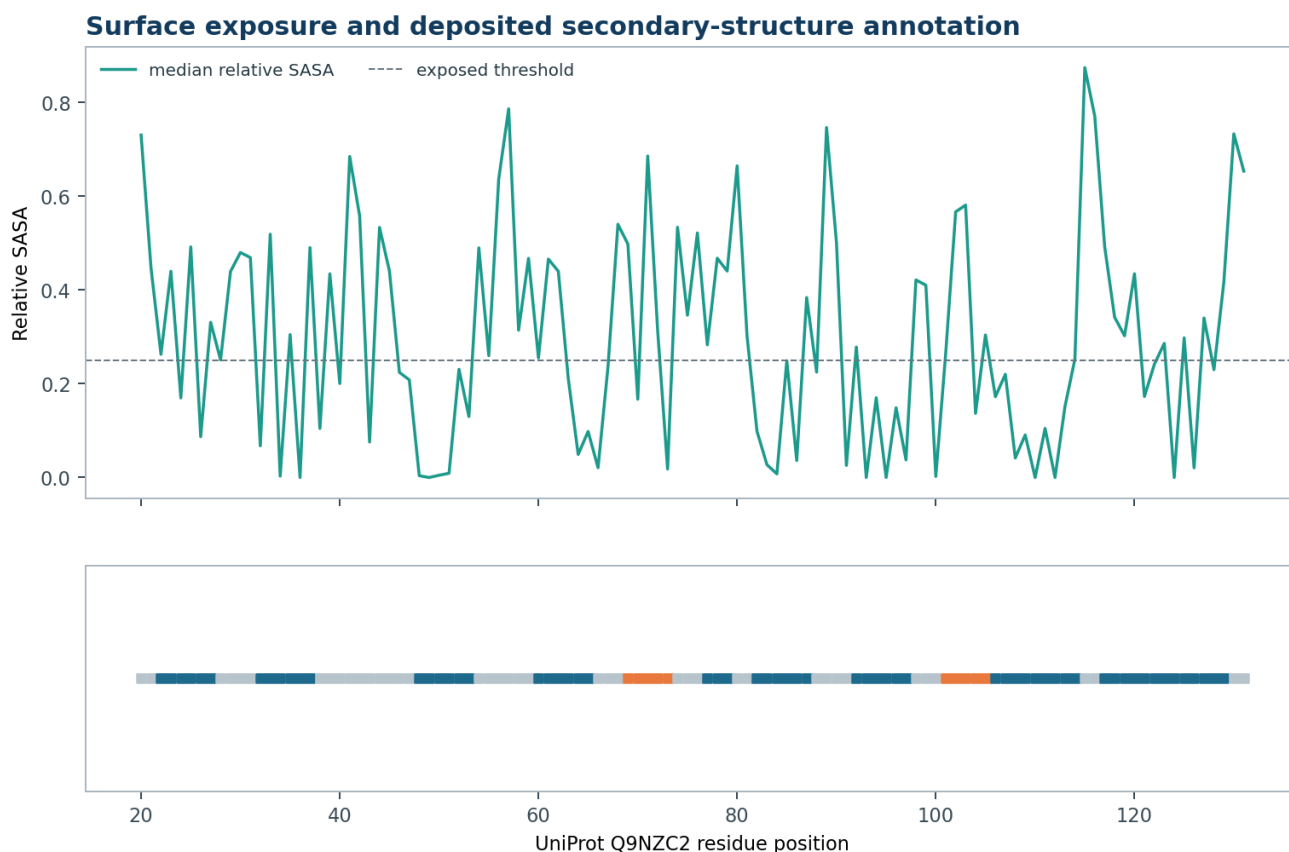
PDB / région	positions / n	médiane A	RQI A	l'interprétation
				d'équilibre ou RMSF en dynamique moléculaire
6Z0I / transmembrane_core	175-195 (n=21)	2.975	1.071	dispersion à travers les conformes NMR déposés; non cinétique, populations d'équilibre ou RMSF en dynamique moléculaire
6Z0I / C_terminal_flank	196-206 (n=11)	5.554	3.870	dispersion à travers les conformes NMR déposés; non cinétique, populations d'équilibre ou RMSF en dynamique moléculaire

Un test de confirmation nécessite une NMR de relaxation ou une autre méthode de solution sensible au temps dans un imitateur de membrane contrôlé, avec la stochiométrie DAP12 et l'état de construction vérifiés.

L'exposition à la surface, la structure secondaire et le contexte du glycan

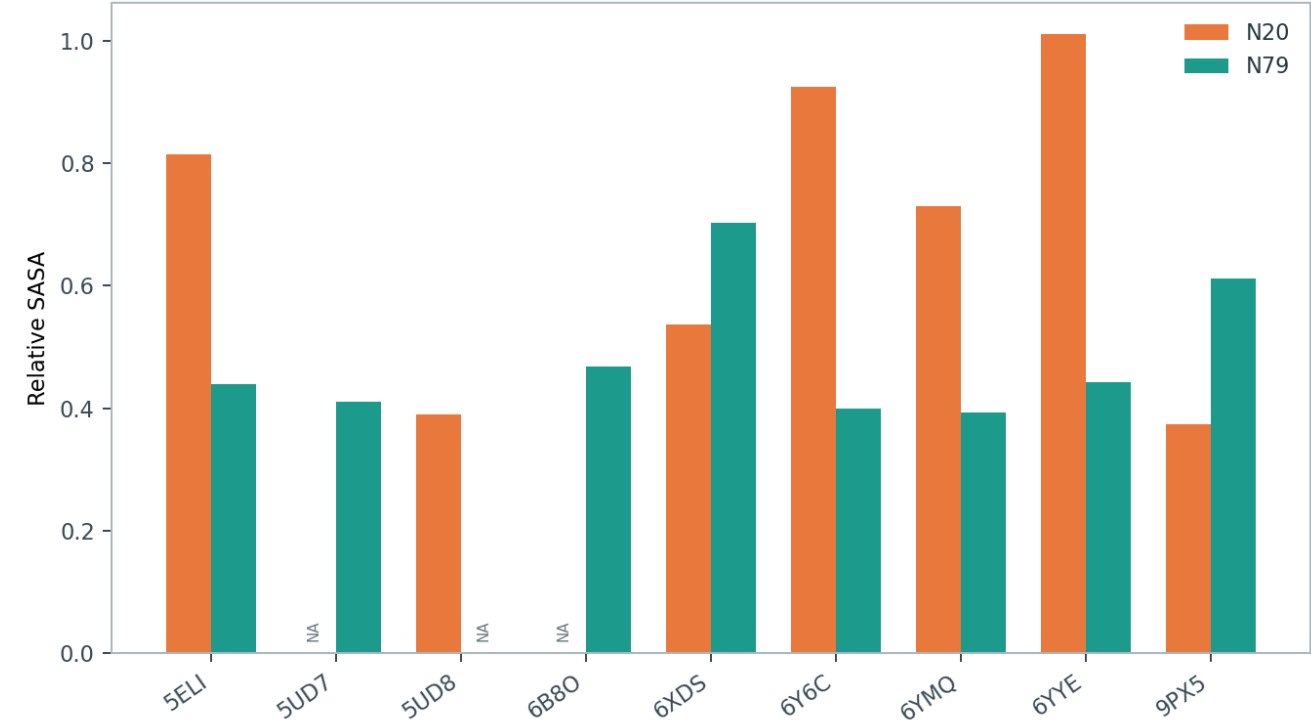
N20 et N79 n'ont été évalués que lorsque des coordonnées ont été observées. La SASA relative, la structure secondaire, les hétérotomes proches et les atomes de glucides proches ont été conservés séparément. L'absence de coordonnées de glucides n'est pas une occupation zéro: La distribution des glycoformes dépend du système d'expression, du traitement, de la construction et de l'ordre local.

L'hypothèse du glycan falsifiable est que l'occupation spécifique au site ou les changements de glycoforme modifient l'accessibilité ou l'échange local.



Context de surface et de structure secondaire

Coordinate-observed N20 and N79 surface exposure

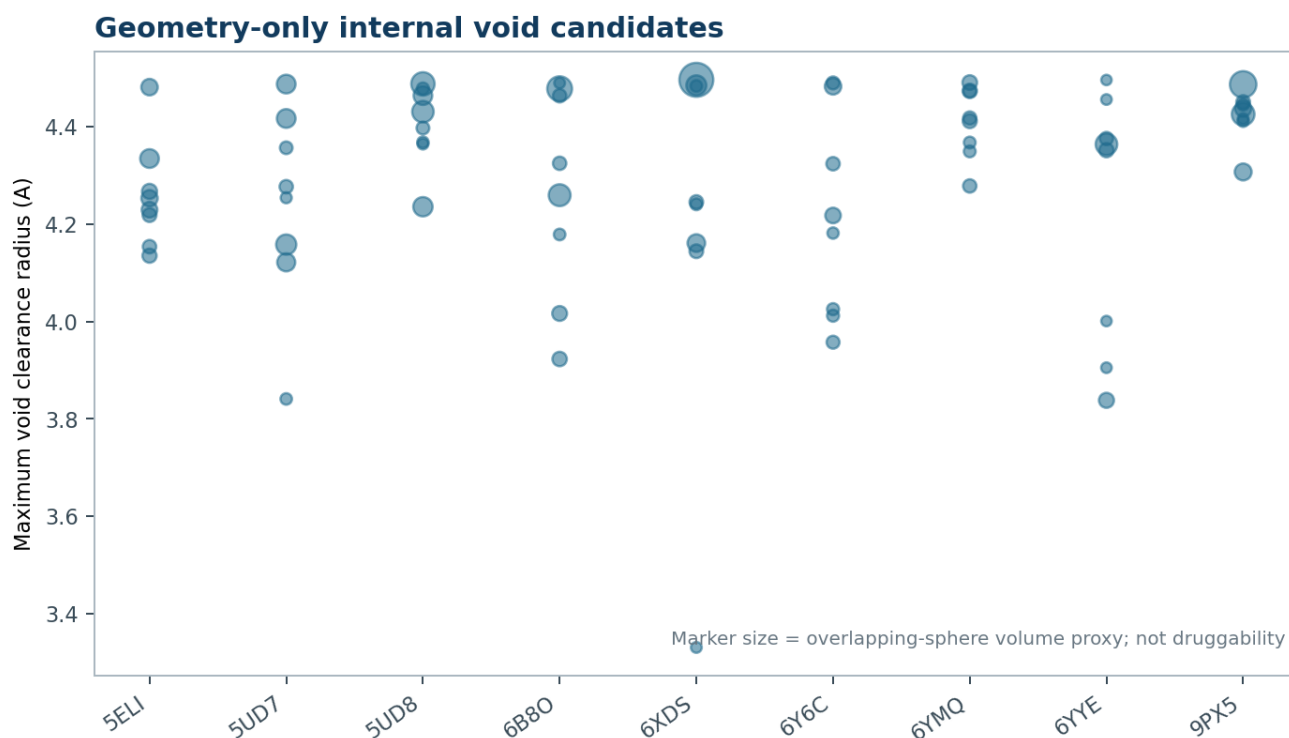


Contextes de coordonnées N20 et N79

Les vides géométriques et le contexte du site des fragments

Les candidats à vide ont été générés sous forme de sphères de clearance tétraédrales Delaunay avec un rayon de 1.40 à 4.50 Å et regroupés à 2.6 Å. Le volume de la sphère superposée rapporté est un proxy géométrique. La méthode omet la désolvation, la protonation, la réorganisation de la chaîne latérale, la thermodynamique de l'eau et la souche de ligand.

Les coordonnées 6XDS liées aux fragments fournissent un contexte de contact expérimental concret, mais un emplacement soutenu par les fragments ne valide pas les autres vides géométriques.

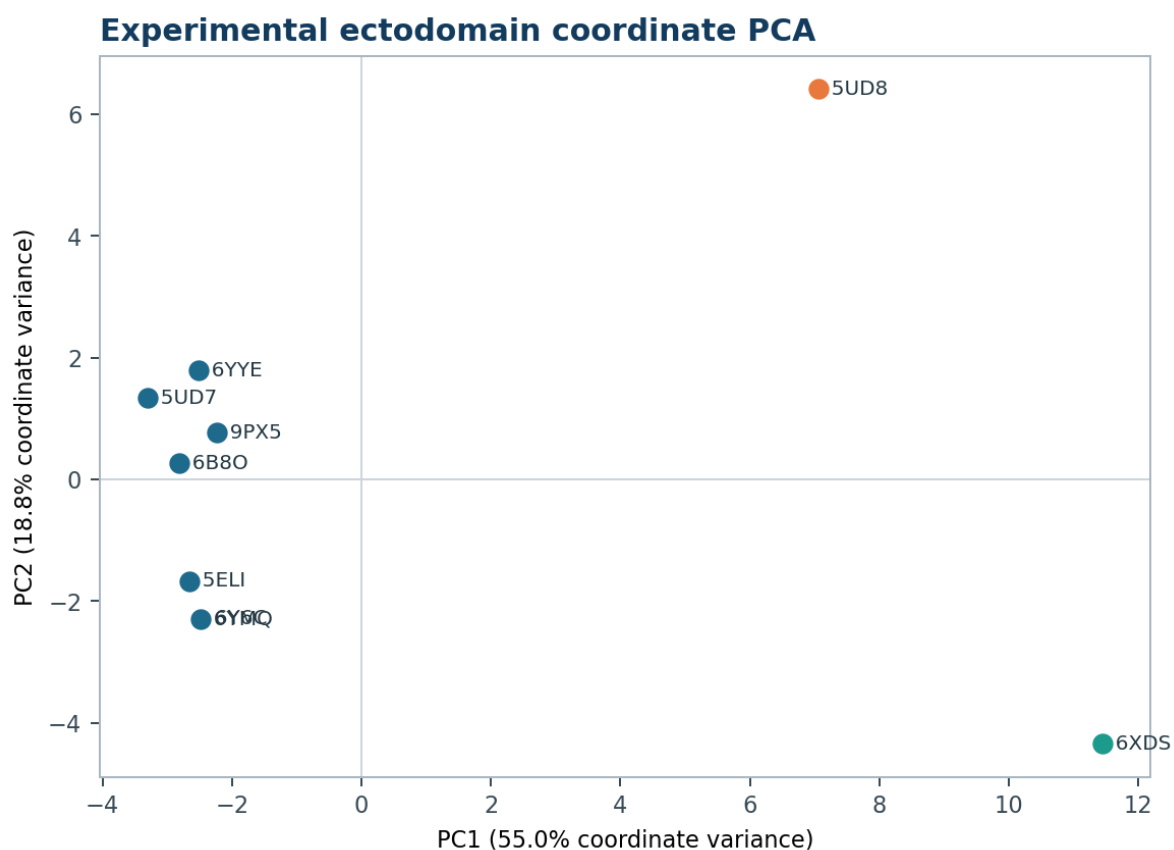


Candidats vacants uniquement pour la géométrie

L'intégration structurelle multidimensionnelle

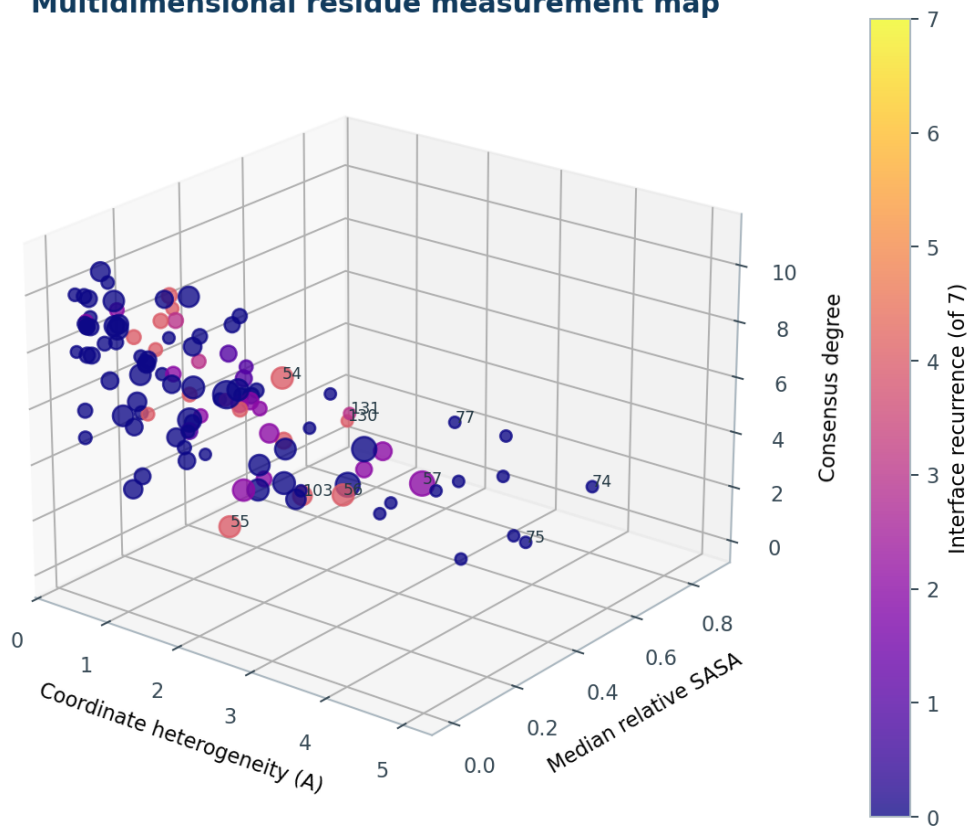
Chaque résidu conserve des axes distincts pour le déplacement aligné, la SASA relative, le degré de contact, la centralité entre les deux, la récurrence de l'interface, la contribution des coordonnées-PCA et l'entropie de la structure secondaire. Les axes répondent à différentes questions scientifiques et ne sont pas effondrés en un score d'identité.

Le PCA coordonné affiche une variation dominante dans ce corpus structurel sélectionné; il ne s'agit pas d'un paysage thermodynamique d'énergie libre.



Coordonner le PCA

Multidimensional residue measurement map



Carte multidimensionnelle des résidus

Matrice d'interprétation mécanique

ID	observation	hypothèse biophysique	explications concurrentes	mesure limite / discriminatoire
M01	Les positions 70-79 montrent une dispersion élevée des coordonnées alignées	une boucle flexible orientée vers le ligand peut accueillir des interactions chimiquement distinctes	l'emballage des cristaux, la construction des limites, la mutation, le partenaire de liaison, la résolution et les coordonnées manquantes	Interdit: dynamique de solution, population d'état ou affinité; discriminer avec: HDX-MS de construction correspondante plus NMR de solution ou analyse structurale résolue dans le temps
M02	Le couple R47H présente un déplacement résolu par position par rapport à WT	La perte de charge d'arginine peut modifier le réseau d'interaction local et la présentation en boucle	différences d'emballage et de préparation en cristal unique	Interdiction: mécanisme de maladie causale; discrimination avec: structures WT/R47H de réplication, contrôles de charge-inversion, BLI/SPR de nanodisc PS et signalisation cellulaire
M03	les positions accessibles au solvant sont superposées par la récurrence des interfaces	les surfaces accessibles sont capturables à plusieurs reprises par des liaisons techniques	le biais de sélection et de cristallisation des anticorps	Interdiction: interface de ligands endogènes ou affinité physiologique; discrimination avec: cartographie de la compétition avec ligands indogènes et analyse mutationnelle
M04	le degré de contact-réseau de consensus peut être comparé à l'exposition et à l'hétérogénéité	Les résidus connectés enterrés peuvent constituer un noyau Ig semblable mécaniquement stable	coupure de contact et coordonnées incomplètes	Interdit: magnitude d'accouplement énergétique; discrimination avec: scanner de stabilité mutationnelle profonde, DSF et HDX-MS
M05	N20 et N79 ont une exposition aux coordonnées spécifiques à la construction et une proximité avec les glucides	l'accessibilité du site peut moduler le traitement du glycan et la reconnaissance locale	l'absence de coordonnées, la truncation du glycan et les effets du système d'expression	Interdiction: occupation, glycoforme ou effet fonctionnel; discrimination avec: glycopéptide LC-MS/MS résolu sur site avec contrôles enzymatiques et isotopes

ID	observation	hypothèse biophysique	explications concurrentes	mesure limite / discriminatoire
M06	161-206 Les dépôts de NMR montrent une dispersion de conformes spécifique à la région	L'architecture hélice/flanc fournit des hypothèses testables pour l'assemblage et le traitement	densité de retenue et protocole de génération d'ensemble	Interdit: flexibilité cinétique ou taux de fissuration; discrimination avec: NMR de relaxation, EPR/DEER, stochiométrie DAP12 et essais de fissure

Les mécanismes sont explicitement conditionnels. Le rapport distingue une observation de coordonnées, une interprétation biophysique et une affirmation causale; seule la première est actuellement mesurée.

Réconciliation entre la littérature et la coordination

PDB	citation primaire	DOI	utilisez ici	réconciliation
5ELI	Kober et al. eLife. 2016;5:e20391.	10.7554/eLife.20391	Les cadres à noyau stable par rapport à l'interprétation en boucle de surface	l'hétérogénéité des coordonnées est cohérente avec une surface fonctionnelle mais ne prouve pas la spécificité du ligand
5UD7;5UD8;6B8O	Sudom et al. J Biol Chem. 2018;293:12634-12646.	10.1074/jbc.RA118.002352	prédéfini le contraste structurel direct WT/R47H	la paire de coordonnées est un contexte concordant, pas une preuve de répllication biologique ou d'affinité
6XDS	Byrne et al. Protein Expr Purif. 2021;179:105796.	10.1016/j.pep.2020.105796	sépare les contacts de fragments des prétendances de ligands physiologiques	les coordonnées des fragments définissent uniquement un site testable; la ligandabilité n'est pas établie
6Y6C;6YMQ;6YYE	Szykowska et al. Structure. 2021;29(11):1241-1252.e5.	10.1016/j.str.2021.06.010	identifie le prélèvement d'échantillons d'épitope conçu	la récurrence dans ces complexes est une preuve d'épitope, pas une preuve de fréquence de ligand native
6Z0G;6Z0H;6Z0I	Steiner et al. EMBO J. 2020;39:e104247.	10.15252/embj.2019104247	motivent l'analyse régionale de la NMR-conforme fixe	La propagation des conformes déposés ne peut établir de causalité cinétique ou de fissuration
8T51;8T59	Hsiao et al. Nat Commun. 2024;15:8382.	10.1038/s41467-024-52442-y	cartes des surfaces de contact avec les anticorps	La géométrie induite par les anticorps peut ne pas représenter une liaison au ligand endogène
9PWN;9PX5	mAbs. 2025;17:2546554.	10.1080/19420862.2025.2546554	élargit l'échantillonnage d'épitope et construit l'hétérogénéité des drapeaux	Les structures d'anticorps tardives augmentent la couverture, mais pas l'indépendance statistique.

Les rapports primaires définissent le contexte expérimental de chaque dépôt.

Des explications alternatives et des résultats négatifs

1. L'hétérogénéité des boucles peut refléter l'emballage des cristaux, la construction des limites, la mutation, l'état de partenaire, la résolution ou la densité manquante plutôt que la dynamique intrinsèque.

2. Le . R47H le contraste peut être spécifique à la paire; aucune estimation du génotype causal n'est disponible.

3. La récurrence de l'interface peut refléter la sélection de liant technique plutôt que la reconnaissance physiologique.

4. Les associations de réseaux de contact peuvent être induites par l'emballage des résidus et l'autocorrélation spatiale.

5. Le diagnostic de résolution est insuffisant et confus; son résultat négatif est conservé.

6. La dispersion de conformes NMR n'identifie pas les taux, les populations ou les équilibres de la membrane.

7. Les vues géométriques ne permettent pas d'établir la ligantabilité, l'affinité ou la sélectivité.

Ces alternatives ne sont pas des avertissements ajoutés après l'interprétation; elles définissent les expériences et les seuils de décision ci-dessous.

Programme de falsification et de validation

demande de forfait / demande cible	échantillons	points de fin	contrôles / statistiques	Règle GO / NO-GO
V01: boucle 70-79 est accessible à la solution et réactif en termes de conformation	WT, R47H et mutants de boucle prédéterminés provenant d'au moins 3 lots d'expression/purification indépendants	Principaux: différence d'absorption HDX chez les peptides de boucle prédéfinis; orthogonal: perturbation par le changement chimique NMR de solution ou changement de position cryo-EM/rayons X	Contrôles: construction correspondante, tampon et glycosylation; mutant scramblé/non-interface; étiquettes d'échantillons aveuglées; statistiques: lot est une unité biologique; répliques techniques encastées; taille d'effet de rapport et IC de 95%; contrôle BH pour la famille des peptides	GO: effet directionnellement concordant avec CI, à l'exclusion de la région d'effet négligeable prédéterminée dans deux essais orthogonaux; NO-GO: effet dépendant du lot, non localisé ou absent dans l'essai orthogonal
V02: Charge R47 affecte la liaison associée à la phosphatidylsérine	WT, R47H et R47K et contrôles sur site neutre; au moins 3 lots indépendants	Principaux: réaction d'équilibre ou constantes cinétiques contre les nanodisques PS définis par la composition par SPR/BLI; orthogonal: liaison de surface cellulaire et signalisation dépendante de DAP12	Contrôles: nanodisques sans PS, protéines non spécifiques, séries de densité de surface, contrôles de régénération et de transport en masse; statistiques: modèle global de liaison plus incertitude hiérarchique au niveau du lot; règles d'exclusion prédéfinies	GO: effet R47H reproduit à travers les lots et sauvé en direction par R47K avec passage de QC spécifique à l'essai; NO-GO: effet suivant une densité de surface non spécifique ou échec de signal de sauvetage/orthogonal
V03: Les états de glycosylation N20/N79 modulent la structure locale ou la reconnaissance	TREM2 d'expression native et contrôlée; N20Q/N79Q uniquement après acceptation du QC pliable	Principaux: occupation du site et abondance de glycoformes par glycopéptide LC-MS/MS; orthogonal: MS intact/natif et déplacement enzyme de mobilité	Contrôles: PNGase-F/Endo-H, normes isotopes/internes, surveillance des déclinaisons manquées, espaces vides du processus; statistiques: modèle stratifié par lots; comparaisons de glycoformes contrôlées par FDR; limites de détection des rapports	GO: localisation du site, occupation et direction reproduites sur des lots avec accord de masse orthogonal; NO-GO: ambiguïté du lieu, confusion du lot, défaillance de pliage ou signal inférieur à la limite de quantification validée
V04: les surfaces de coordonnées récurrentes sont	candidats à des ligands endogènes, anticorps et panneau	Principaux: carte de l'épitope de compétition ou	Contrôles: isotype, protéine non liant, expression/pliage QC,	GO: l'empreinte de ligand endogène se chevauchant sur la

demande de forfait / demande cible	échantillons	points de fin	contrôles / statistiques	Règle GO / NO-GO
pertinentes pour le ligand plutôt que pour les artefacts de sélection d'anticorps	TREM2 alanine/reversion de charge	mutation; orthogonal: HDX-MS ou MS reliant	formats contrôlés par l'avidité; statistiques: effets résiduels estimés avec contrôle à plusieurs tests et variance par lots de réplication	surface prédéterminée et les mutations critiques conservent leur pliage; NO-GO: seules les modifications ou mutations de liaison des anticorps déstabilisent globalement TREM2
V05: un composé inconnu, l'état de la maladie ou la classe QA peuvent être déterminés	des spécimens externes indépendants aveuglés et des normes authentifiées couvrant le domaine prévu	Principaux: point final d'identification/classifi- cation prédéfini; orthogonal: chimie indépendante ou méthode de référence clinique	Contrôles: randomisation, aveuglement, contrôles négatifs/positifs, contrôle de la contamination et de la surveillance par lots; statistiques: plan d'analyse verrouillé, justification de la taille de l'échantillon, ensemble d'essais externes, incertitude calibrée et abstention	GO: toutes les passerelles de précision, d'étalonnage, de reproductibilité et de preuve prédéfinies transmettent des données externes intactes; NO-GO: toute passerelle requis échoue; les coordonnées seules ne peuvent jamais satisfaire à ce paquet de travail

Les lots d'expression indépendants sont l'unité biologique lorsque spécifiée. Les définitions de points finis, les critères d'exclusion et les familles de multiplicité doivent être gelés avant de dévoiler. Un résultat qui ne respecte pas un seuil d'effet orthogonal ou prédéfini reste NO-GO même si une valeur nominale P est faible.

Traçabilité de la demande à la preuve

réclamation	coordonner les preuves	incertitude / littérature	Le mot autorisé / interdit	porte
C01: 70-79 est un point chaud d'hétérogénéité structurelle de dépôt croisé	07_residue_hétérogén éité; T01; S01-S03	dépôt et construction hétérogénéité; littérature: SCI_5ELI; SCI_R47H	Permis: supporte une hypothèse d'hétérogénéité structurelle; interdit: prouve la dynamique ou la promiscuité des ligands	G02
C02: R47H diffère localement du comparateur WT choisi	36_variant_contrast; T02	une seule paire; aucune réplique biologique; littérature: SCI_R47H	Permis: le contraste de coordonnées est conforme au mécanisme publié; interdit: établit la causalité de la maladie	G03;G07
C03: les contacts complexes récurrents identifient des épithopes accessibles par expérience	Tableaux d'interface 13 à 15; T03-T04	les liens d'ingénierie et les biais de construction; littérature: SCI_SCFV; SCI_AB_2024; SCI_AB_2025	Permis: récurrence expérimentale de l'épitope; interdit: interface ou affinité physiologique du ligand	G03
C04: les vides géométriques et les contacts de fragments donnent la priorité aux sites de validation	Tableaux vides 16-17; coordonnées 6XDS	dépendance à la sonde/à la coupe et au proxy de sphères superposées; littérature: SCI_FRAGMENT	Admissible: candidate à la géométrie seulement; interdit: poche droguée	G04
C05: N20/N79 ont des contextes de coordonnées mesurables	21_N20_N79_coordin ate_context	Glycans et systèmes d'expression manquants/trunqués; littérature: contexte de la séquence UniProt	Il est permis: observation de l'exposition/proximité; interdit: détermination de la présence ou de la glycoforme	G05
C06: Les déterminations de composés inconnus, de maladies et d'AQ ne sont pas prises en charge	absence de mesures au niveau de l'échantillon	les preuves requises sont manquantes; la littérature: non applicable	Permis: en dehors du champ d'application de l'étude obligatoire; interdit: identité, diagnostic ou détermination de la qualité	G06;G07

Ce tableau est le vocabulaire de libération. La formulation au-delà de la colonne autorisée n'est pas prise en charge par les données actuelles.

Portes de preuve extérieures

porte	réclamation	preuve requise	État de l'entreprise	effet de libération
G01	l'origine des coordonnées et la cartographie des résidus TREM2	RCSB mmCIF, cartographie Q9NZC2, identité de séquence et audit de couverture verrouillés par hachage	PASS_FOR_DESCRPTIVE_STRUCTURE_ANALYSIS	résultats des coordonnées descriptives autorisés
G02	l'hétérogénéité conformationnelle transversale	stratum d'ectodomaine prédéclaré, alignement Kabsch à position commune, tables complètes en paires et de résidus	PASS_FOR_HYPOTHESIS_GENERATION	pas de dynamique moléculaire ou de population d'état
G03	l'interface physiologique/affinité	validation de l'assemblage biologique, expérience de liaison orthogonale, contrôles négatifs et statistiques de réplication	MISSING	NO-GO pour les allégations d'affinité ou d'interface physiologique
G04	poche liable/droguable	méthode de poche validée, preuve de reproductibilité apo/holo, de liens de fragments ou de ligands	MISSING	NO-GO; les candidats vacants restent uniquement géométriques
G05	N20/N79 occupance de glycans ou glycoforme	glycoprotéomiques résolus sur place avec des contrôles enzymatiques orthogonaux	MISSING	NO-GO pour les créances d'occupation/composition
G06	détermination inconnue du composé, de la maladie ou de l'AQ	échantillons externes aveuglés, normes authentifiées, terminaux prédéfinis, réplication indépendante	MISSING	En dehors de l'étude obligatoire, aucune inférence ou détermination
G07	Conclusion confirmatrice prête à la publication	validation prospective indépendante, plan d'analyse statistique, données expérimentales brutes complètes et incertitude	MISSING	méthodes/package de référence seulement; pas de résultat manuscrit complet

L'exhaustivité des documents et la reproductibilité interne ne peuvent remplacer les mesures indépendantes, les normes authentifiées, les échantillons aveuglés ou la validation prospective.

Discussion

Les données soutiennent un modèle de travail cohérent dans lequel un noyau d'ectodomaine relativement connecté et enterré est entouré de positions exposées qui affichent une plus grande variation de coordonnées de dépôt croisé. La boucle 70-79 est l'exemple le plus clair, et une seule paire WT/R47H montre un grand contraste localisé en boucle. Les contacts de liaison génétique récurrents occupent préférentiellement des positions de surface exposées. Ces observations identifient conjointement des mesures qui peuvent discriminer la permissivité conformationnelle, le sauvetage électrostatique et l'accessibilité des épithopes.

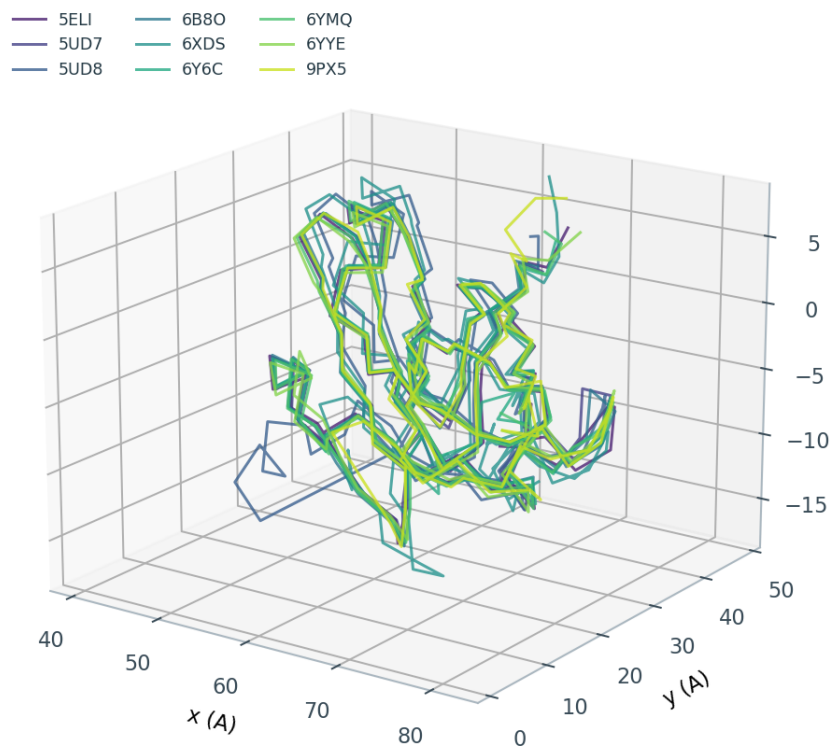
La principale limitation scientifique est que les dépôts structuraux sont des observations hétérogènes, et non des répliques biologiques randomisées. L'intervalle cluster-bootstrap pour H01 traversant le zéro est donc plus conséquent que la très petite valeur q au niveau des résidus. Une conclusion confirmatrice de qualité de publication nécessite des constructions correspondantes, des lots de préparation indépendants, des mesures physiques orthogonales et des règles d'acceptation prédéfinies.

Conclusions et utilisation autorisée

Le rapport fournit une carte d'évidence de la structure moléculaire dérivée des coordonnées expérimentales publiques. Il identifie un modèle d'estimation de point reproductible aux positions 70-79, un contraste structurel WT/R47H grand mais non répété, des interfaces déposées-complexes récurrentes exposées, un noyau enterré connecté, des questions de contexte glycan spécifiques au site et une propagation de conformer NMR spécifique à la région. Chaque interprétation est associée à une explication concurrente et à une expérience de falsification.

Permis: planification expérimentale, conception d'essais et rapport descriptif du corpus de coordonnées fixes. Non permis: confirmation d'un composé inconnu, maladie, état de QA, affinité, interface de ligand physiologique, causalité, efficacité, sécurité ou généralisation.

Rigidly aligned ectodomain C-alpha traces



Ensemble d'ectodomaines aligné

Références structurelles primaires

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. DOI: <https://doi.org/10.1080/19420862.2025.2546554>

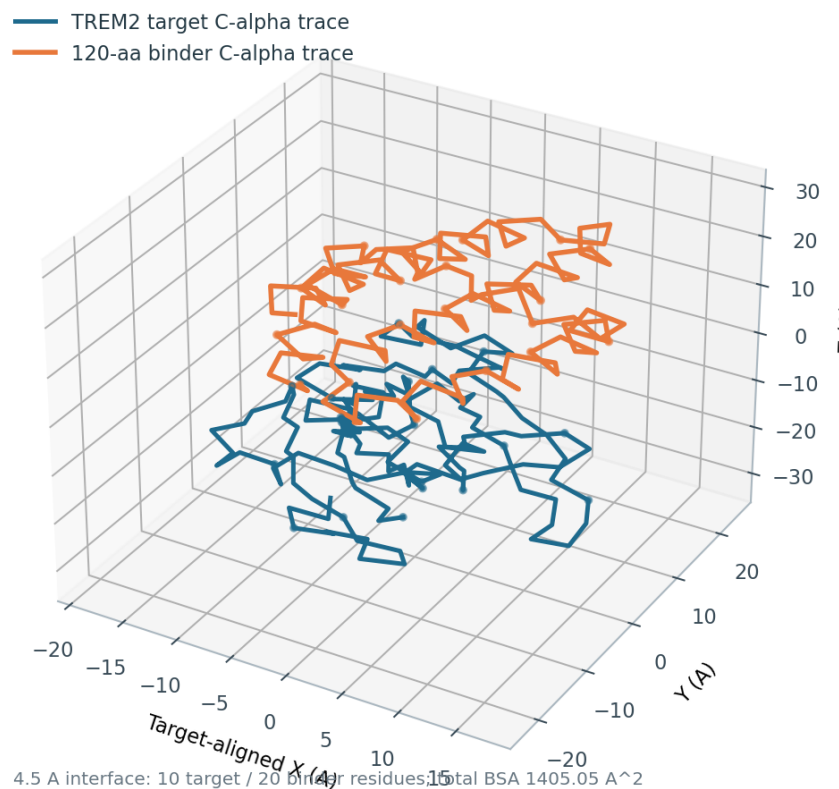
Tous les résultats numériques et les dénominateurs sont fournis dans la feuille de calcul et les tableaux scientifiques de précision complète.

Cas de liaison publique: identité, provenance et séparation des preuves

Le candidat est mythos_preview_multi_target_trem2_rank05 (UUID 3805de81-6846-5d30-912f-f5e827f67fd9), un liant TREM2 de 120 résidus issu de la version publique Anthropic Claude Protein Binder Design. Il s'agit d'un candidat généré à l'extérieur, libéré; il n'a pas été généré par IAS. L'analyse utilise une prédiction complexe conçue et 10 liées (total de 11 structures), 50 enregistrements de semences dans 10 familles de modèles et des enregistrements vendoray.

Les preuves sont ordonnées, pas regroupées: les résultats des essais publiés ne établissent que que ce cas rétrospectif nommé a été appelé un liant; les coordonnées prévues soutiennent les hypothèses géométriques conditionnées par le modèle; les coordonnées TREM2 déposées soutient les observations structurales expérimentales. La sélection d'un cas positif connu crée un biais de sélections et ne peut pas valider un modèle de classement général.

Public TREM2 candidate: designed coordinate complex

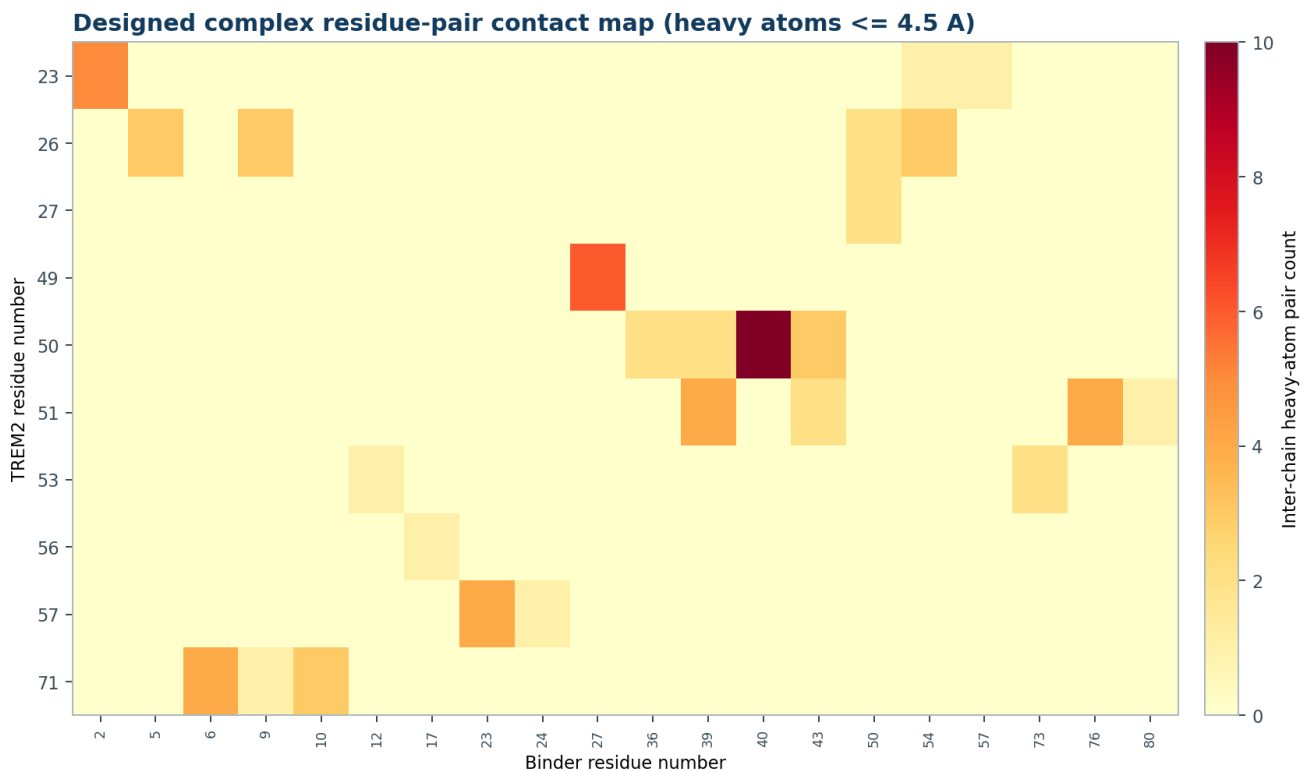


Complexe de liaison cible conçu

Mesures d'interface 3D dépendantes de l'objectif

Après avoir préservé l'identité de la cible et de la chaîne de liaison, le complexe conçu contenait 10 résidus cibles et 20 résidus de liaisons avec au moins une inter-chaîne contact avec des atomes lourds à 4.5 Å ou moins. La surface enterrée sumée était de 1405.05 Å² par chaîne isolée moins SASA complexe. La carte de contact préserve l'ordre des résidus et montre quelles positions de cible et de liant contribuent à la proximité géométrique.

Ces objets sont observés en fonction des coordonnées. A 4.5 Un contact n'est pas une liaison, une surface enterrée n'a pas d'énergie libre liant, et les possibilités d'une liaison hydrogène ou d'un pont de sel à distance seulement omettent l'angle, la protonation, la résolution et l'entropie. L'affinité et la spécificité nécessitent donc des mesures mutatives et hors cible prospectives.

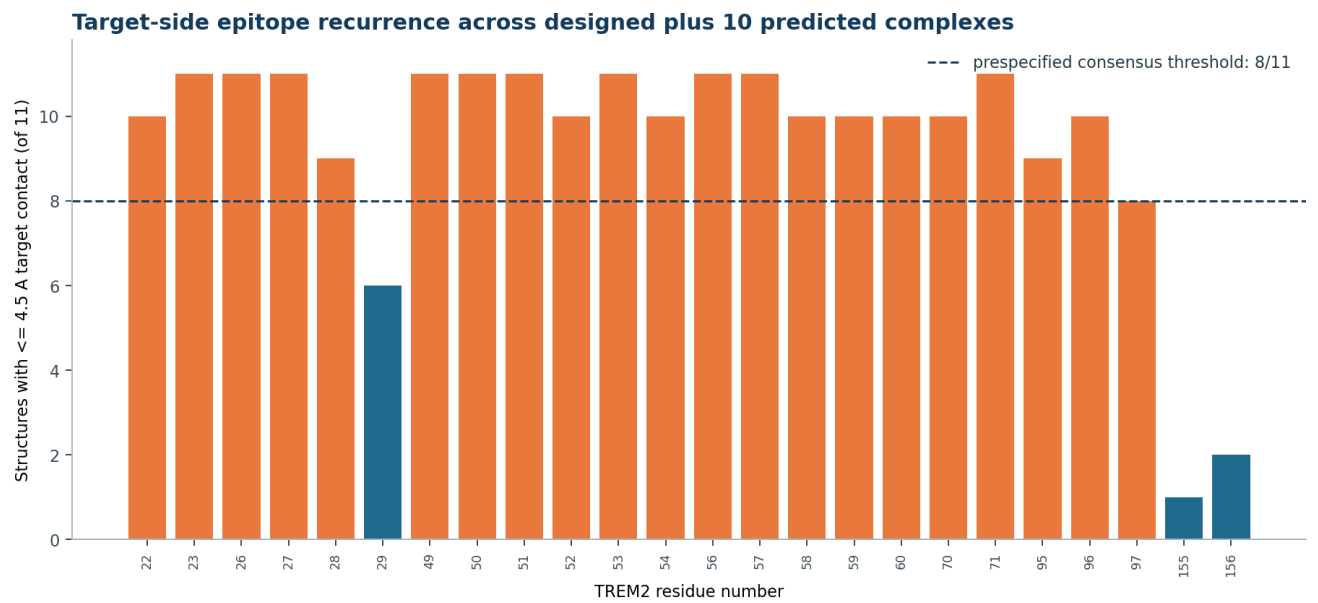


Carte de contact des atomes lourds du liant cible

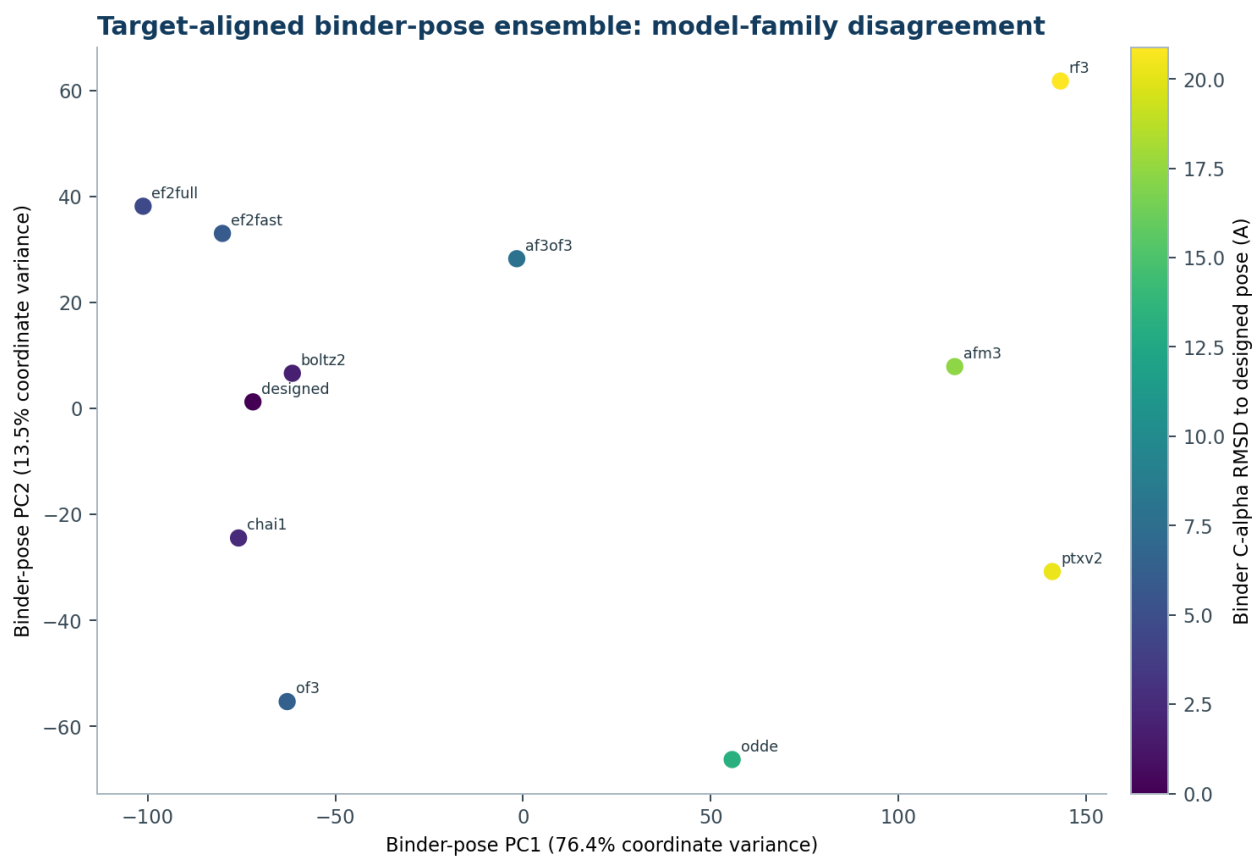
Récurrance et incertitude de pose des épitopes multimodaux

Dans 11 structures libérées, l'union de l'interface côté cible contenait 24 résidus; 21 se sont produits dans au moins 8 structures sur 11. L'épitope de pose conçue a chevauché l'annotation source libérée avec Jaccard 0.7692. Cette récurrance est une hypothèse in-silico, pas une carte expérimentale d'épithope.

Les poses de liant alignées sur la cible ont donné 55 comparaisons en paires avec le liant médian C-alpha RMSD 11.91 A. Le graphique PCA est une visualisation de l'ensemble des coordonnées du désaccord modèle-famille; ses axes décrivent la variance entre les coordonnées libérées, pas le mouvement biologique ou la précision.



Récurrance de l'épitope cible

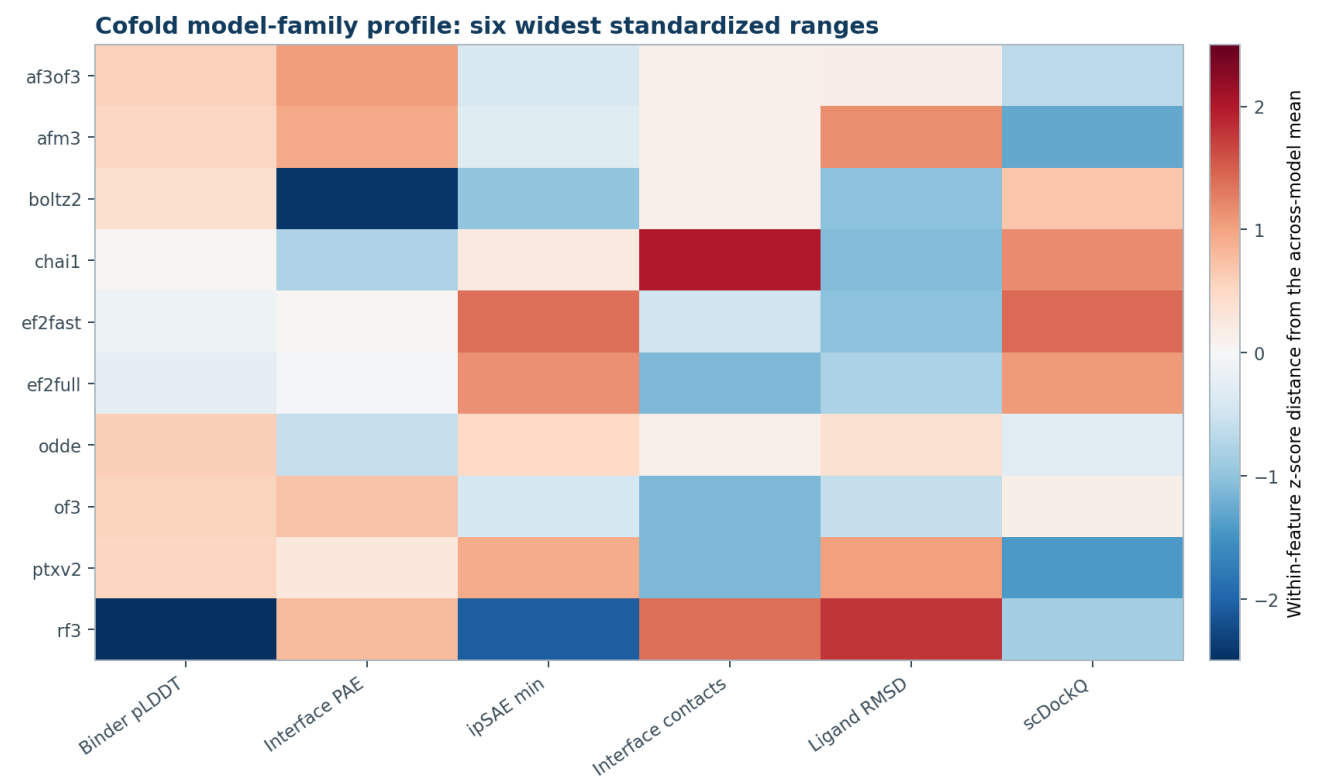


L'incertitude de la pose de liaison

Profil multidimensionnel de la famille de modèles co-fold

Cinquante enregistrements de graines publiés de 10 familles de modèles ont été résumés par modèle en utilisant des médians et des intervalles interquartiles. Pour la visualisation uniquement, chaque caractéristique numérique a été standardisée dans les familles des modèles et les six caractéristiques avec les plus larges intervalles de z-score ont été affichées. La couleur est donc une distance à l'intérieur des caractéristiques de la moyenne de l'ensemble du modèle.

Ce profil est utile pour localiser les désaccords liés aux modèles et sélectionner les mesures orthogonales. Il ne doit pas être utilisé pour déduire qu'une caractéristique visuellement extrême est mécaniquement dominante.



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

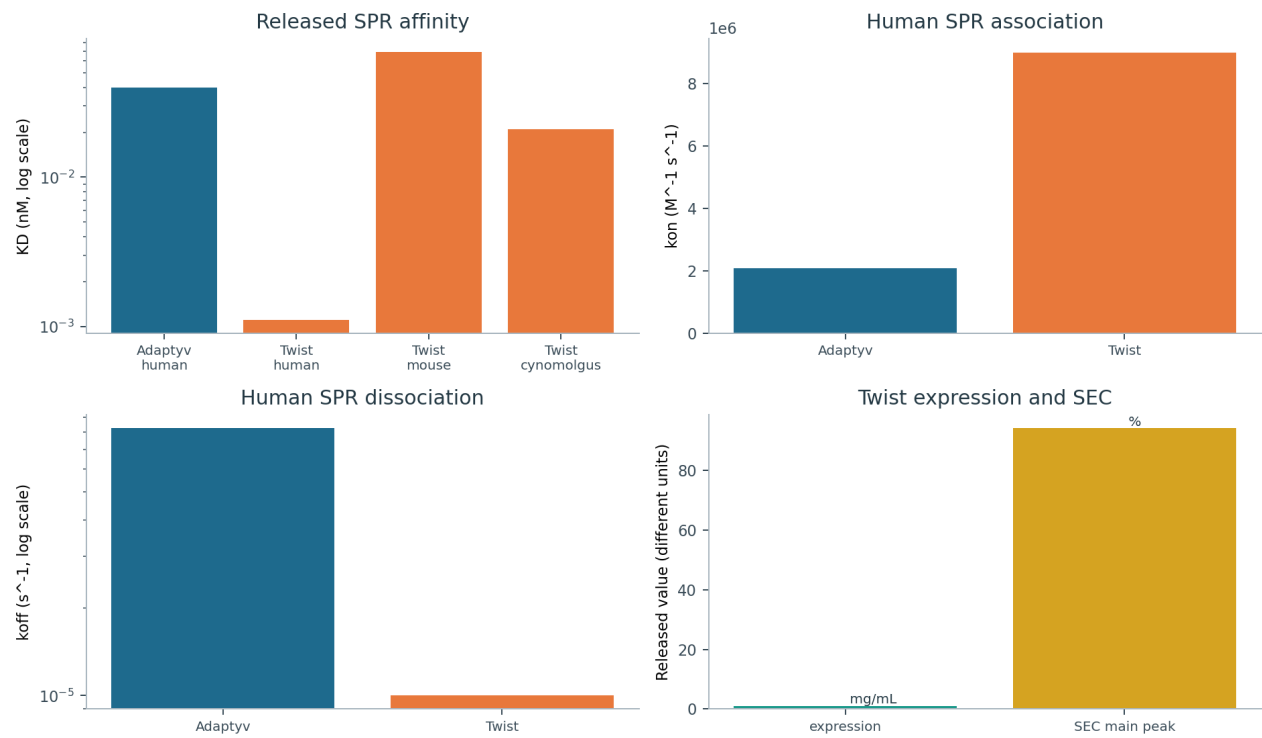
Profil multidimensionnel à double

Mesures expérimentales publiées

Vendeur	Les espèces	Mesure	Value et unité	Répliques et résultats libérés
L'adaptation	humain	SPR KD	0.039896 nM	n=2; liant
L'adaptation	humain	Résultats de la RSP	2090397.500000 M ⁻¹ s ⁻¹	n=2; liant
L'adaptation	humain	Réservation de la valeur de l'offre	0.000083 s ⁻¹	n=2; liant
Tordre	humain	SPR KD	0.001110 nM	n=NA; liant
Tordre	humain	Résultats de la RSP	9000000.000000 M ⁻¹ s ⁻¹	n=NA; liant
Tordre	humain	Réservation de la valeur de l'offre	0.000010 s ⁻¹	n=NA; liant
Tordre	humain	l'expression	1.080000 mg/mL	n=NA; mesuré
Tordre	humain	Sommet principal de la SEC	94.148700 %	n=NA; mesuré
Tordre	souris	SPR KD	0.069000 nM	n=NA; liant
Tordre	synomolgus	SPR KD	0.021000 nM	n=NA; liant

Les deux fournisseurs ont qualifié le candidat de liant TREM2 humain. Adaptyv a rapporté KD 0.03989631 nM et Twist a déclaré 0.00111 nM, une différence de 35.94 fois. Les valeurs ne sont pas regroupées. Les courbes de réponse brutes, les distributions de répliques complètes, les métadonnées d'harmonisation des essais et un large panneau hors-objectif n'ont pas été publiés; les barres d'erreur ne peuvent pas être reconstruites. Les preuves soutiennent la liabilité pour ce cas publié, pas une affirmation de précision ou de supériorité à l'échelle de la plateforme.

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.

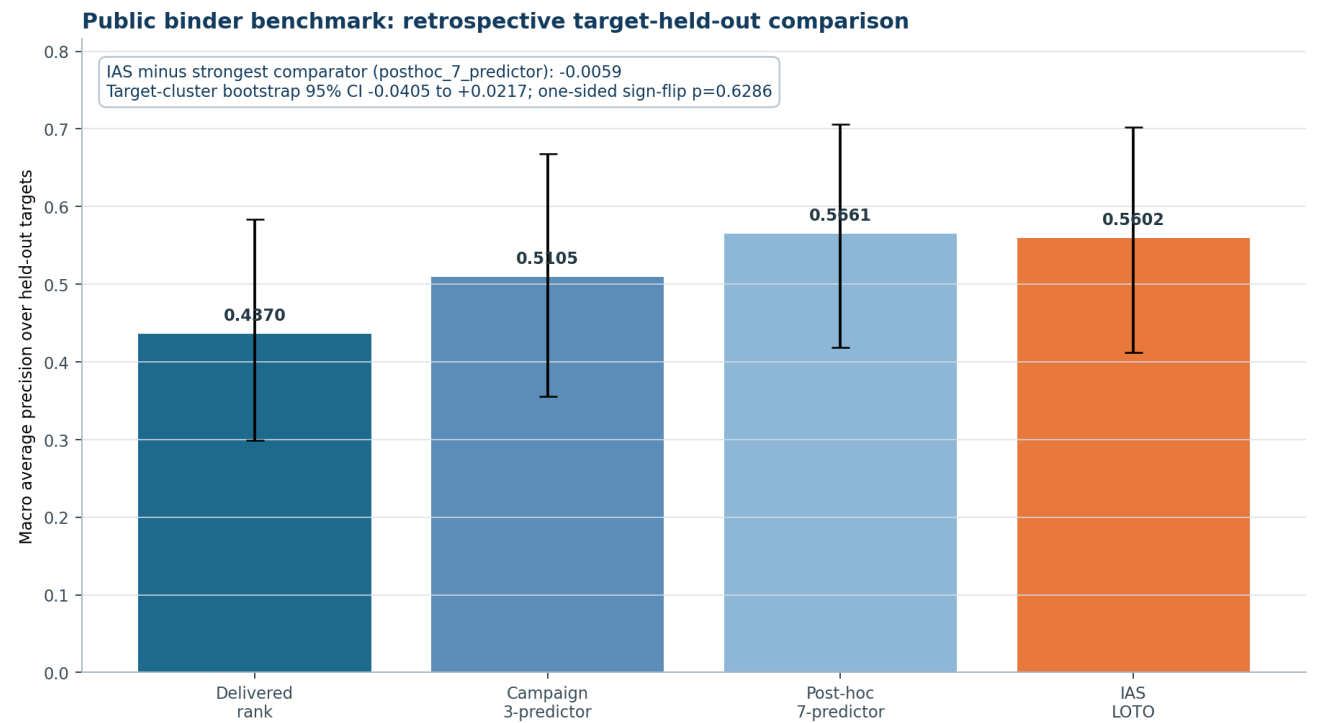
Mesures expérimentales publiques

Indice de référence public rétrospectif

Méthode	AP macro	Indice d'indice de démarrage de la cible 95%	Micro AP	RAC AUC
clauderank	0.4370	0.2994 à 0.5832	0.3629	0.6278
campagne_3_prédicteur	0.5105	0.3554 à 0.6680	0.3444	0.6569
prédicteur posthoc_7	0.5661	0.4185 à 0.7061	0.4105	0.7032
à l'heure actuelle	0.5602	0.4124 à 0.7023	0.4033	0.7022

La cohorte correspondante contient 1,320 les conceptions, 15 cibles et 354 Les derniers appels de liaison. L'IAS a été formé et évalué par exclusion d'un seul objectif; la métrique primaire est la précision moyenne macro sur les objectifs atteints évaluables. L'AP de macro IAS était 0.5602; Le plus puissant comparateur libéré a été posthoc_7_predictor à 0.5661. La différence de niveau cible partagée a été de -0.0059 (indice de démarrage de 95% du cluster cible -0.0405 à +0.0217; le déploiement exact du signe unilatéral p=0.6286). La supériorité rétrospective n'a pas été établie.

La normalisation du score z par cible n'utilise pas d'étiquettes mais est transductrice dans chaque lot cible; cette et la limite de transportabilité de la construction du comparateur post-hoc. Il n'existe pas de comparaison pré-enregistrée, aveuglée et prospective avec les laboratoires humides.



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

Définitions de matrice de revendications et de comparaison

Demandes	Déclaration	Les preuves	Le statut	La frontière
PC01	Le candidat public désigné a lié TREM2 humain dans les deux tests de fournisseurs publiés.	Appelez à la connexion Adaptiv et à Twist	SUPPORTED_FOR_THIS_RELEASED_C ASE	cas public rétrospectif; non validation prospective indépendante des IAS
PC02	Les estimations de KD du vendeur sont numériquement interchangeables.	Ratio KD adaptatif/twist 35.94 fois	NOT_SUPPORTED	analyses du rapport séparément; aucune estimation d'affinité cumulée
PC03	Le candidat possède un épitope récurrent de coordonnées côté cible à travers les familles de modèles.	11 structures; résidus récurrents principaux: 23, 26, 27, 49, 50, 51, 53, 56	SUPPORTED_AS_IN_SILICO_HYPOTHESIS	pas une carte expérimentale d'épitope
PC04	L'interface des coordonnées détermine l'affinité ou la spécificité.	Aucun scanner mutatif, panneau hors cible ou décomposition énergétique	NOT_ESTABLISHED	nécessite des contrôles de perturbation prospective et de spécificité
PC05	Le flux de travail dépasse Claude Science dans des conditions correspondantes.	la mise à jour directe de Claude Science n'est pas disponible	NOT_TESTED	aucune revendication de supériorité
PC06	Le candidat valide un modèle général de classement des liaisons.	un cas positif sélectionné d'une publication publique rétrospective	NOT_ESTABLISHED	préjugés de sélection et aucune cohorte prospective détenue aveugle

Définitions. « IAS » désigne le flux de travail d’analyse des coordonnées et de classement rétrospectif avec contrôle des fuites évalué ici. « Publication d’Anthropic » désigne les données publiques de la campagne Claude Protein Binder Design, les coordonnées des candidats et les colonnes des prédicteurs sources. « Claude Science » et « GPT-Rosalind » désignent des applications distinctes pour lesquelles aucune exécution directe comparable n’était disponible. Cette absence d’accès est consignée comme non testée et n’est jamais interprétée comme une supériorité.

Cette affaire peut soutenir la planification des essais, la priorité des résidus et les hypothèses falsifiables. Elle ne peut établir une identité inconnue, la classification des maladies, l'acceptation de l'AQ, la validité physiologique-interface, ou la supériorité de la conception générale du liant.

Rapport d'utilisation de la recherche IAS. La preuve informatique n'est pas une validation expérimentale indépendante.