

IAS 분자 구조 TREM2 일반 보고서, 증거판

과학적인 공개 결정

과학적인 발표 GO BINDED RETROSPECTIVE PUBLIC-DATA STUDY. 이 보고서는 외부 과학 커뮤니케이션 및 기술, 결과, 수치, 테이블 및 주장이 고정된 공공 TREM2 데이터 세트에 국한된 수분의 보충에 적합합니다. 공개 결정은 예비 후보 선택, 임상 또는 질병 주장, 효능, 독성 또는 안전 주장, 알려지지 않은 물리적 샘플 식별, 제조 출시 또는 방법 우월성을 승인하지 않습니다.

결정 캡슐

- 인구: 모든 90개의 평가 가능한 TREM2 디자인이 공중 공개판에 붙여져 있습니다. 72개의 측정된 결합물 및 18개의 측정되지 않은 결합물; 결과 기반의 배제 사항은 없습니다.
- 데이터 로크: 공개 개정 9e1b81696da46835e9e9cde9a3da976e0abc92ab 파일 레벨 출처
- 주요 추산: 전체 TREM2 계열에서 목표 지수된 IAS 순위의 후시적 차별화.
- 주요 결과: AP 0.9776 (95% 계층화 부트스트랩 CI 0.9374 0.9994) 및 ROC AUC 0.9444 (0.8488 0.9977). 고정 점수 변변성 p 값은 각각 0.00010 및 0.00010.
- 독립적인 의사결정 운송: 열기준 0.2158는 모든 TREM2 라벨을 제외한 14개 비TREM2 목표의 1230개의 설계에서 내부 목표가 유지된 예측에서 선택되었습니다. 그 다음 TREM2에 한 번 적용되었습니다.
- 비교 해석: 관찰된 캠페인 3 예측 AP는 0.9843; 쌍 부합 불확실성은 IAS의 우월성을 입증하지 않습니다.
- 캘리브레이션 제한: IAS 브리어 점수는 0.4357이고 확률은 0.0074–0.3921에 달한다.

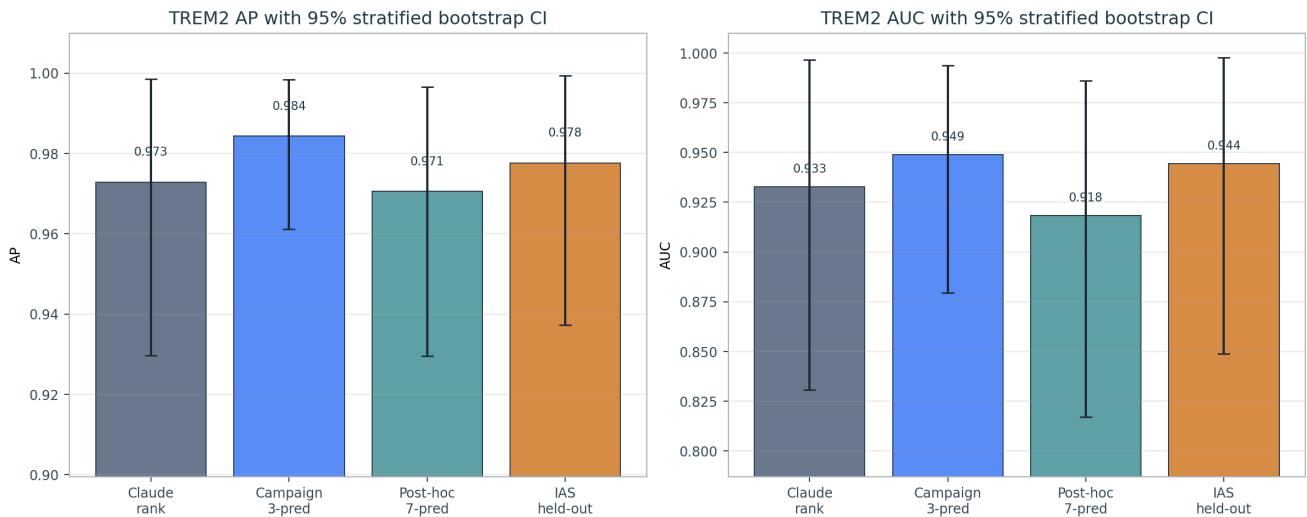
연구 설계 및 통계 분석

목표 및 전체 평가 가능한 집단은 결과 분석 전에 결정되었습니다. 랭킹 모델은 타깃에 대한 예측을 사용했습니다. 불확실성은 2,000개의 결정적, 설계 수준, 레이블-층화된 부트스트랩 복제를 사용하여 추정되었습니다. 교환 가능한 라벨 null에 대한 연관성은 10,000개의 고정 점수 라벨 상환과 +1 p 값 수정으로 테스트되었습니다. 운용 문턱은 결정적 타이-브레이킹을 가진 최대 유든 인덱스에 의해 TREM2가 아닌 내부 목표물 예측에 의해 선택되었습니다. 다음으로 잠겨서 한번에 TREM2에 적용한다. 바이너리 운영 특성은 월슨 95% 신뢰 간격을 가지고 있습니다. 두 공급자의 재생 가능성은 합의 세포, 코헨 카파, 대칭 긍정적 / 부정적 합의, 정확한 맥네마르 테스트, 로그10 KD 순위 상관관계를 2,000개의 부트스트랩 복제와 블랜드알트먼 한계를 결합했습니다.

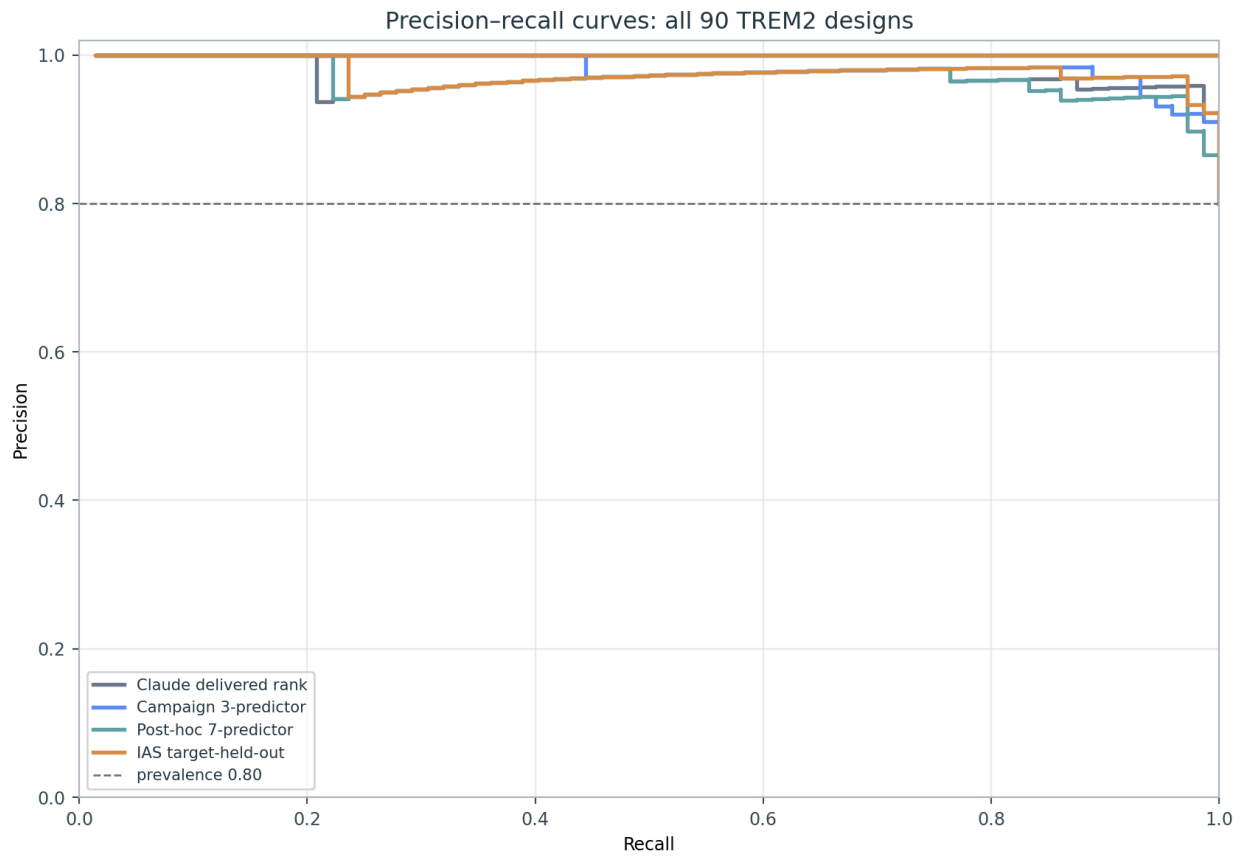
이 디자인은 세 가지 질문을 분리합니다: 순위 차별, 임계 운송 및 검사 재생가능성.

완전한 협조 차별

방법	AP (95% CI)	ROC AUC (95% CI)
클로드는 계급을 얻었다	0.9729 (0.9297–0.9985)	0.9329 (0.8306–0.9965)
캠페인 3 예측기	0.9843 (0.9612–0.9985)	0.9491 (0.8796–0.9938)
포스트하크 7 예측기	0.9706 (0.9295–0.9966)	0.9182 (0.8171–0.9861)
IAS의 목표 달성을 유지	0.9776 (0.9374–0.9994)	0.9444 (0.8488–0.9977)



완전한 TREM2 집단 차별

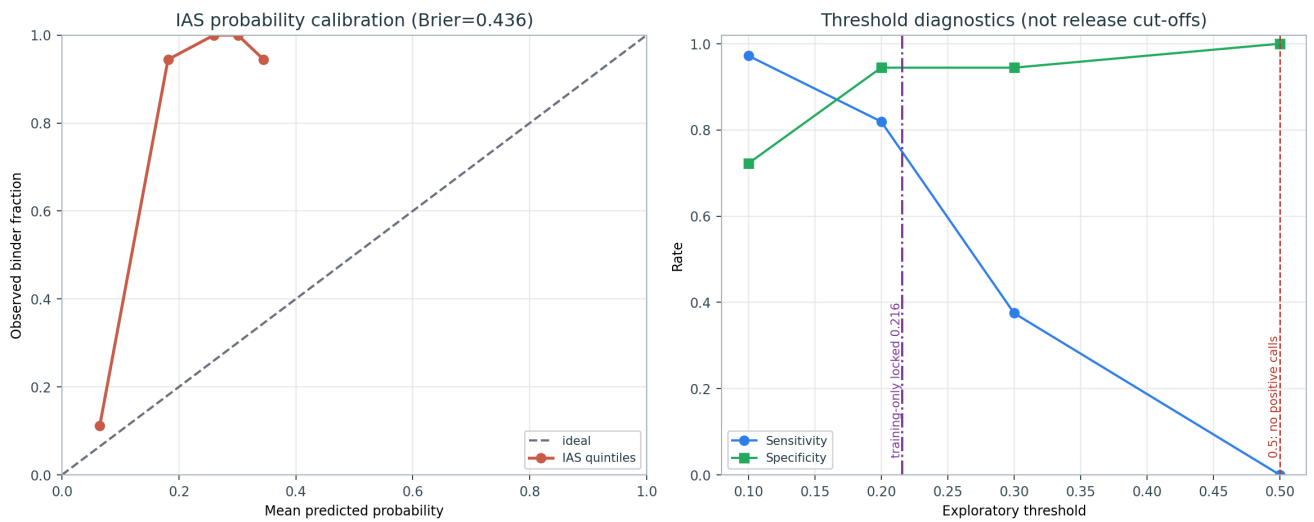


완전한 TREM2 정밀함출력 곡선

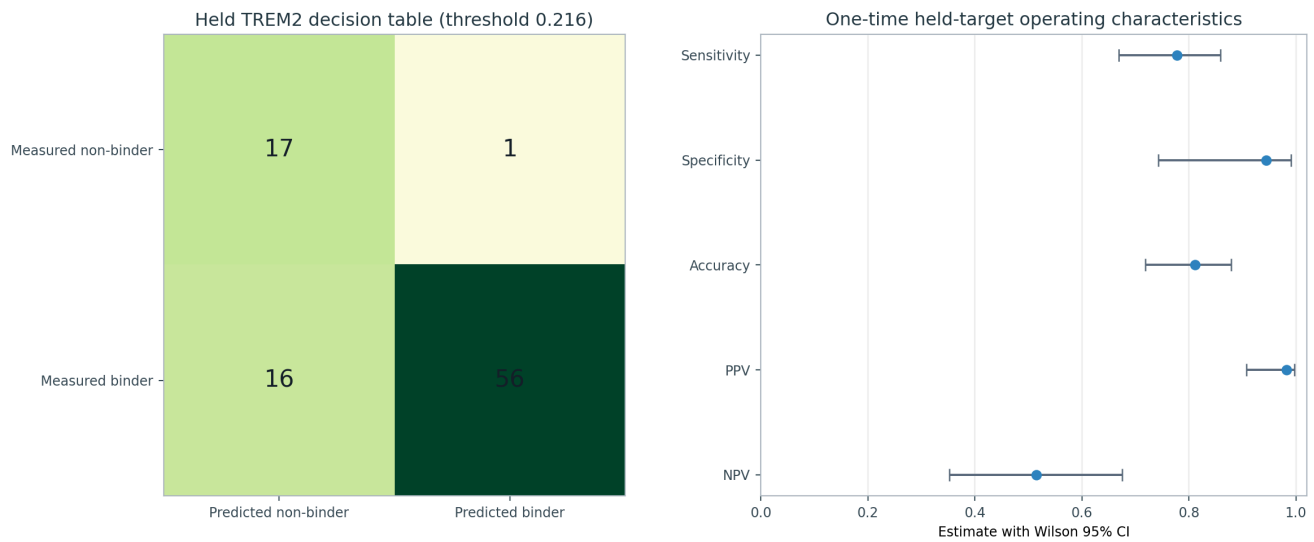
이 간격은 집단내 샘플링 변이를 수치화한다. 그들은 새로운 캠페인, 새로운 목표 또는 임상 운송성을 나타내지 않는다. IAS는 공공 비교기보다 우월한 것으로 제시되지 않는다.

잠금된 훈련만 위한 임계 및 캘리브레이션

수립된 목표 결과	추산	95% CI 또는 계산
임계	0.2158	TREM2 라벨 없이 고정된
민감성	0.7778	0.6691–0.8583
구체적인 사항	0.9444	0.7424–0.9901
정확성	0.8111	0.7182–0.8786
PPV	0.9825	0.9071–0.9969
NPV	0.5152	0.3522–0.6750
혼란은 계산됩니다.	TP 56; FP 1	TN 17; FN 16



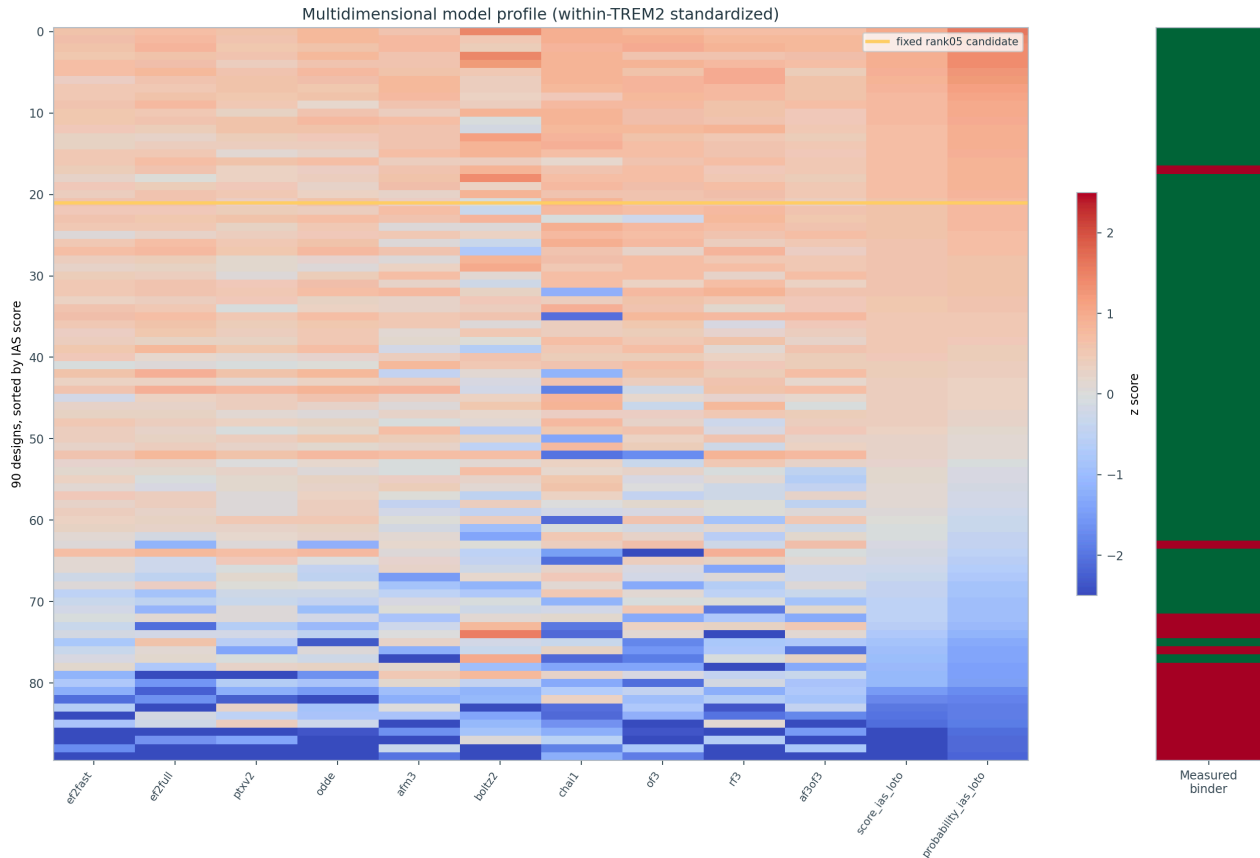
IAS 확률 캘리브레이션 및 임계 운송



보유한 TREM2에 대한 교육만 허용되는 임대

높은 PPV는 적당한 NPV와 함께 존재합니다. 왜냐하면 결합 물질의 발생률이 0.80이기 때문입니다. 문턱은 임상, 제조 또는 미래 캠페인 출시 기준이 아닌 후시적인 운송 결과입니다. 확률 규모는 크게 잘못 조정되어 있습니다.

다차원 측정 추출

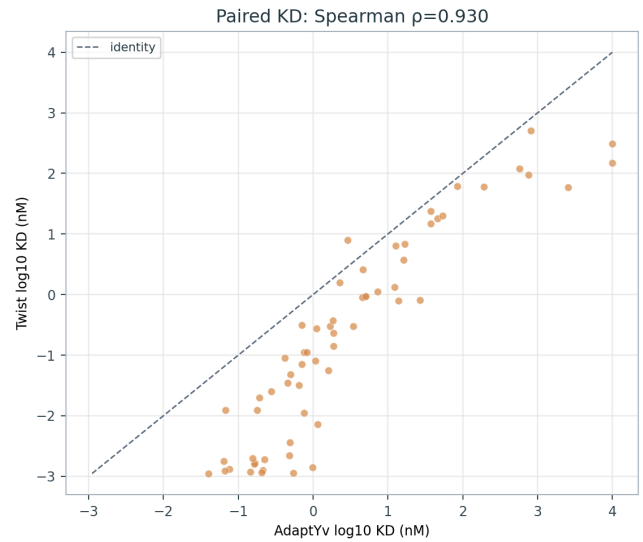
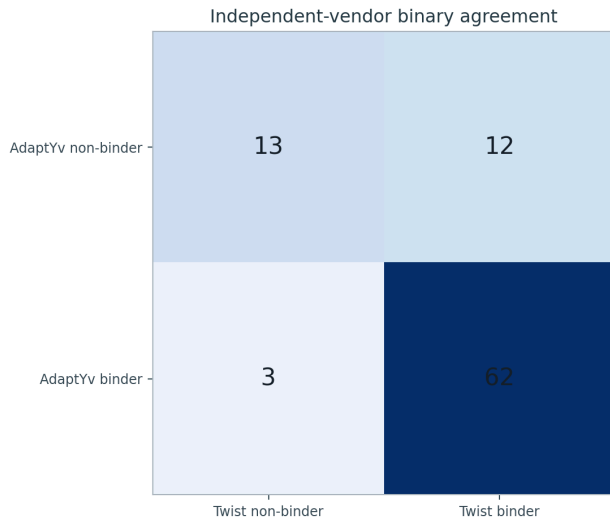


전체 디자인 다차원 프로파일

패널은 공동으로 10개의 모델-가족 인터페이스 측정, 보유 대상 IAS 점수, 각 설계에 대한 비정형 확률 및 측정 결합을 표시합니다. 세 가지 미리 정해진 진단 추출은 제공됩니다: 높은 모델 간 의견 불일치, 높은 멀티모델 합의, 높은 IAS 점수를 가진 공급자-분립 설계. 이러한 추출들은 단일 순위에서 보이지 않는 검사/모델 상호 작용을 격리하고, 결과를 인식하는 후진 진단 기능이 잠재적인 발견보다는 남아 있습니다.

숫자 보충은 90 설계 매트릭스, 측정 정의, 단위, 결실 의미학, 소스 라이브러리, 추출 멤버십 및 후보 위치 등을 제공합니다. 결실된 측정은 침묵으로 생물학적 결론으로 간주되지 않습니다.

독립 판매자 재현 가능성

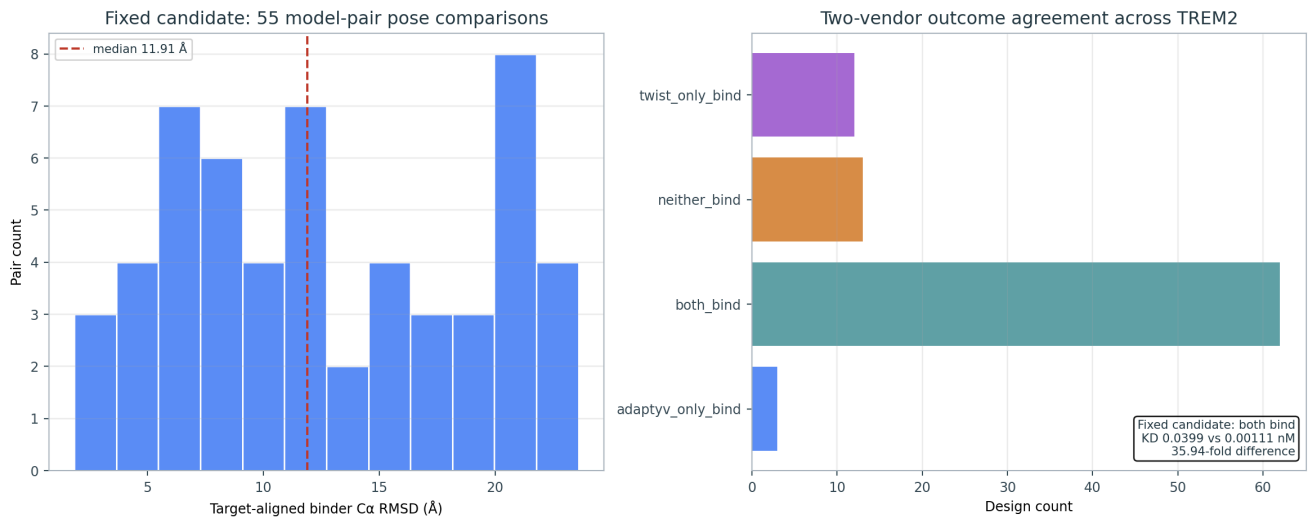


두 업체 중 재생 가능성

바이너리 호출은 75/90 설계에 동의 (협정 0.8333; 95% CI 0.7431–0.8963; 코헨 κ 0.5329). 긍정적 인 합의는 0.8921 및 0.6341. 불균형은 비대칭이었다 (정확 McNemar $p=0.03516$). 62 개의 쌍 KD 관찰 중, 스피어먼 ρ 는 0.9301 (bootstrap 95% CI 0.8652–0.9627), 그러나 평균 절대 접착 차이는 10.15 이다. 공급자는 주문의 상당 부분을 보존하지만 양적 교환이 되지 않습니다.

고정 후보자 증거 삼각화

선발된 공중 후보 mythos_preview_multi_target_trem2_rank05은 KD 0.039896 및 0.00111 nM, 35.94배의 차이로 두 업체에서 결합자로 불렸다. 클라우드, 캠페인, 포스트홀 및 IAS 순위는 13, 26, 29 및 22였다. 11 모델 집합은 평균 목표-동렬 결합 포지 RMSD 11.91 Å를 가지고있었습니다. 독특한 포지가 주장되지 않습니다.



지원자 구조 및 평가 불확실성

바이너리 결합 지원, 양적 KD 불일치 및 포즈 분포는 별도의 증거 계층으로 유지됩니다. 이들로부터 단일 합성 친화성 또는 실험적으로 확인된 포즈가 제조되지 않습니다.

알 수 없는 질병, 효과, 독성, 물질 및 QA 추론

질문	관찰된 증거	제한된 추론	상태	필요한 다음 측정
알려지지 않은 질병 표시	TREM2 목표 정체성, 공공 목표 구조 및 측정된 목표 결합	방어 가능한 예측은 TREM2에 연결된 마이크로글리알/ 신경 퇴행성 대상 맥락 가설입니다. 이 분자 데이터 세트에서 특정 질병 표시 또는 치료적 이익이 확인되지 않습니다.	**TARGET_CONTEXT_HYPOTHESIS_ONLY**	질병에 관련된 페노타이픽 분석, 대상 무제한 통제 및 독립적인 질병 모델 복제
효능이 알려지지 않은	고정 공중 후보자에 대한 두 업체 결합, 목표 지지를 받은 후속 순위	분자 결합은 방출된 후보 기록에 의해 지원됩니다. 아고니즘, 반대성, 세포 활동 및 in vivo 효과는 테스트되지 않았습니다.	**BINDING_SUPPORT_FUNCTION_UNTESTED**	시각화 된 생물학적 복제체로 TREM2 신호, 파고세포지 및 목표에 의존하는 구조
알려지지 않은 독성성	독성, 사이토킨, 조직 교차 반응, 노출 또는 면역 발생성 데이터 세트가 없습니다.	공개된 증거로부터 독성 및 안전성을 예측할 수 없습니다. 여기서 독성 신호가 없다는 것은 정보적이지 않습니다.	**NOT_ESTIMABLE**	세포 패널의 생명력, 사이토킨, 조직 교차 반응성, 노출 및 면역 발생 위험
알 수 없는 화합물/물질 정체성	공개 순서, 좌표 파일, UUID 및 수정 한 해시	디지털 후보 신원은 추적되고 재생될 수 있으며, 분석 화학 및 보관 증거 없이는 알려지지 않은 물리적 물질이 해당 신원에 할당될 수 없습니다.	**DIGITAL_IDENTITY_TRACEABLE_PHYSICAL_UNTESTED**	온전한 질량, 펩타이드 매핑, 순수성, 농도 및 수호 연쇄
알 수 없는 QA 처분	공개 파일 리저 및 결정적 분석을 완료; 벤더 바이너리 호출은 후보에 동의하지만 KD는 35.94배 차이가 있습니다	디지털 출처 QA는 이 공개 분석 패키지를 통과합니다. 물리적 조차 발매 및 테스트 실행 수용은 사용 가능한 증거가 아닙니다.	**DIGITAL_QA_PASS_PHYSICAL_RELEASE_UNTESTED**	검증된 방법, 참조 패턴, 미리 정의된 동등성 마진 및 원자력 곡선 검토

요약은 지원된 디지털 아이덴티티와 보고된 분자 결합을 측정되지 않은 기능, 질병 혜택, 안전 및 물리적 룯 처분에서 구별합니다. 이것은 테스트 할 수있는 추론 지도입니다. 실종된 실험을 대체하는 것이 아닙니다.

청구증명서

ID	청구	직접적인 증거	상태	제한
C01	고정된 공공 TREM2 코호트는 72개의 결합물 및 18개의 결합물이 없는 90개의 평가 가능한 디자인을 포함하고 있습니다.	목표 대상 선택과 출처 리더를 완전하게 작성	**SUPPORTED**	단일 목표 및 출시된 캠페인
C02	IAS의 목표 지점 순위는 TREM2 결합자를 차별화한다 (AP 0.9776; ROC AUC 0.9444).	타겟 홀딩 스코어, 계층화된 부트스트랩 CI 및 고정 레이블 변동 테스트	**SUPPORTED**	새로운 캠페인 운송을 설립하지 않습니다
C03	훈련만 위한 임대점 (0.2158) 은 감수성 0.778 및 특수성 0.944 을 가진 보유한 TREM2 목표에 전송한다.	TREM2 라벨은 임계 선택에서 완전히 배제됩니다.	**SUPPORTED**	미래지향적, 임상적 또는 제조 제한이 없습니다.
C04	IAS는 공적인 캠페인 및 포스트홀 비교보다 우월하다.	부트 스트랩의 쌍방향 차이에는 0이 포함되거나 강하게 배제되지 않습니다.	**NOT_ESTABLISHED**	우월성 주장이 제기되지 않습니다
C05	IAS 확률 값은 직접적인 의사결정 사용에 맞게 캘리브레이션된다 (보안된 Brier 0.4357).	캘리브레이션 곡선, 브리에 스코어 및 압축 확률 범위	**NEGATIVE_RESULT**	순위 점수는 우선이며, 확률은 격리된 위험으로 공개되지 않습니다.
C06	고정 공중 후보자는 보고된 공급자 분석 두 가지에서 TREM2를 결합합니다.	두 개의 결합 전화; KD 0.039896 및 0.00111 nM	**SUPPORTED**	KD 값은 교환되지 않으며 원료 곡선은 사용할 수 없습니다
C07	고정된 후보자에게 하나의 결합 자세가 실험적으로 확인됩니다.	11 모델 집합 및 쌍방향 포즈 분포	**NOT_ESTABLISHED**	정형 에피토프 또는 복합 구조 증거가 필요합니다.
C08	분자 증거는 질병의 표시, 기능적 효과 또는 안전성을 확립합니다.	질병 모델, 기능적 효과 또는 독성학 데이터 세트가 없습니다	**OUTSIDE_SCOPE**	독립적인 생물학적 실험이 필요합니다.
C09	디지털 후보자의 정체성과 공공 출처 출처는 추적할 수 있습니다.	UUID, 핑 수정, 각 파일 URL 및 SHA-256 대책	**SUPPORTED**	알려지지 않은 물리적 샘플을 식별하지 않습니다.
C10	이 공개 데이터 세트에서 제조량 또는 테	물리적인 릫 보호나 검증된 방출 테스트가	**OUTSIDE_SCOPE**	릿데특별 분석 및 방법 적성에 대한 증거

ID	청구	직접적인 증거	상태	제한
	스트 실행을 공개할 수 있습니다.	없습니다		가 필요합니다.

수본 사용 선언. 한정된 후시 연구 는 과학적으로 그 방법, 완전 협동 결과, 부정적 캘리브레이션 결과, 재생 가능성 분석, 수치, 테이블 및 수학적 보충제 출판을 위해 공개될 수 있다. 모든 수본은 고정된 데이터 세트 개정, 고정 협동, 불확실성 간격, 부정적인 결과 및 주장 서부. 전망, 치료, 독성학적, 임상, 알려지지 않은 재료 및 제조 결론은 별도의 미래 연구이며 이 보고서의 결론이 아니다.

과학적인 결정과 적용 범위

결정: 구속된 연구 외부 주장에 대한 범위를 요구합니다. 이 보고서는 15 개의 공개 실험 TREM2 좌표 저장소를 분석합니다. 증거 계층은 저장된 실험 좌표와 그 주요 구조 문학에 제한됩니다. 허용된 결과는 잔재로 해결되고 거짓되는 분자 구조 가설과 검사 세부 사항의 집합입니다. 알려지지 않은 화합물의 정체성, 질병 상태, 고객 QA 적합성, 인과성, 효과, 안전성, 생리적 인터페이스 정체성 및 출판 준비 확인은 아직 확립되지 않았습니다.

좌표체에는 9개의 외종체구조, 7개의 퇴적 복합체, 3개의 transmembrane NMR 퇴적체 등이 있다. 36개의 외조종체쌍에서 C-alpha RMSD의 평균은 0.861 Å (범위 0.384-3.491 Å) 이다. 모든 결론은 구조, 파트너, 돌연변이, 크리스탈 포장, 해상화 및 결핍 좌표 이질성에 따라 좌표된다.

크로스 포맷 증거 리더: 15개의 실험 구조, 36개의 이크토다오민 쌍, 중위 C-알파 RMSD 0.861 Å, 361개의 원산지 접촉 쌍, 142개의 인터페이스 잔여 기록, 72개의 기하학 빈자리 후보.

구조화된 추상

질문: 실험적으로 관찰된 TREM2 구조적 특징은 차별적인 측정을 안내할 만큼 충분히 재생가능한가요?

디자인. 해시 고정 PDBx/mmCIF 좌표가 UniProt Q9NZC2 위치로 정상화되었다. 이크토다이인은 일반적인 C-알파 위치에 딱딱하게 조화되었다; 잔류 이동, 부차적 구조, 용액 접근 가능한 표면 (SASA), 원천 접축 토폴로지, 퇴적-복합 인터페이스, 기하학적 공백 및 퇴적 내 NMR 컨퍼머 분포를 계산하였다. 효과 크기와 7 테스트 벤자미니-호치베르크 가족, 직렬 창 경험적 테스트, 퇴립-클러스터 부트스트랩 및 방치-하나 퇴적 분석으로 여섯 가설이 평가되었다.

주요 결과: 위치 70-79는 다른 곳에서는 4.027 Å와 0.629 Å의 중간 조선 분포를 보여주었으며, 3.398 Å와 비율 6.401의 차이가 있었다. 그러나, 차이점의 95% 간격은 -0.016에서 4.686 Å로 나타났으며 따라서 0을 넘었다. 결과는 입증된 역학이 아닌 이질성 가설을 뒷받침한다.

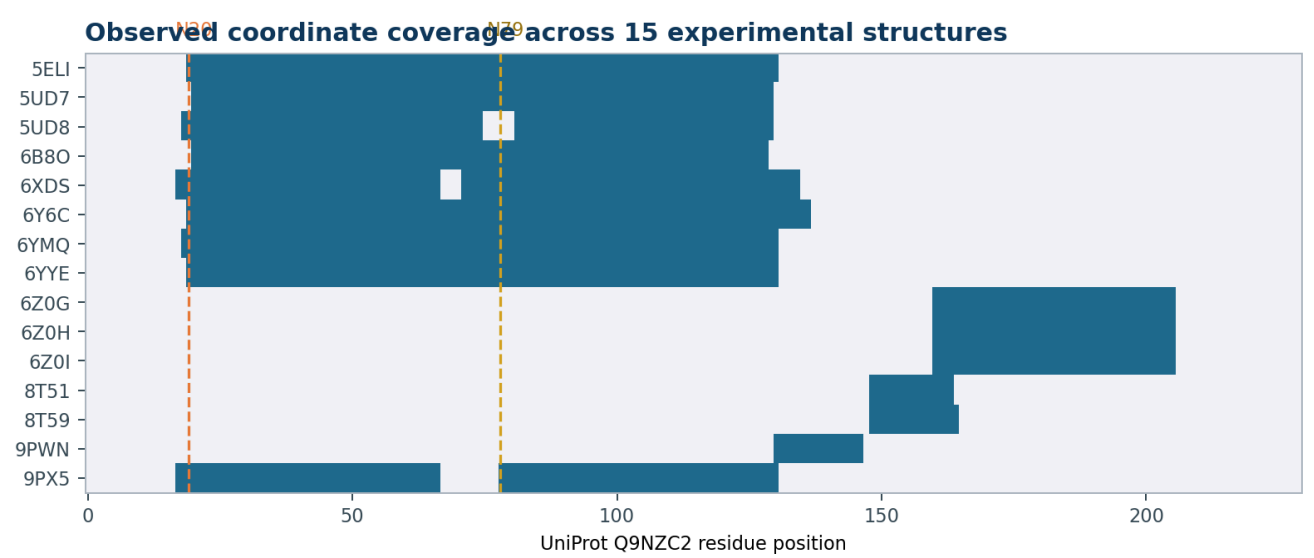
결론: 가장 강력한 실행 가능한 결과는 70-79 루프, R47H 대조, 노출된 재발성 에피토프, 접축 네트워크 코어, N20/N79 글리칸 컨텍스트 및 transmembrane-지역 컨퍼머 스포드에 대한 미리 정해진 검증 프로그램입니다. 확인 사용 전에 독립적인 생물학적 복제가 필요합니다.

실험체와 계층화

PDB	계층 / 방법	결의 A	관찰된 위치	기간 내에 실종
5ELI	full_ig_like_ectodomain; X-RAY DIFFRACTION	3.10	112	3
5UD7	full_ig_like_ectodomain; X-RAY DIFFRACTION	2.20	110	46
5UD8	full_ig_like_ectodomain; X-RAY DIFFRACTION	1.80	106	6
6B8O	full_ig_like_ectodomain; X-RAY DIFFRACTION	2.20	109	47
6XDS	full_ig_like_ectodomain; X-RAY DIFFRACTION	1.47	114	4
6Y6C	full_ig_like_ectodomain; X-RAY DIFFRACTION	2.26	118	38
6YMQ	full_ig_like_ectodomain; X-RAY DIFFRACTION	3.07	113	0
6YYE	full_ig_like_ectodomain; X-RAY DIFFRACTION	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; X-RAY DIFFRACTION	1.90	16	3
8T59	short_epitope_peptide; X-RAY DIFFRACTION	2.00	17	2
9PWN	short_epitope_peptide; X-RAY	1.80	17	1

PDB	계측 / 방법	결의 A	관찰된 위치	기간 내에 실종
	DIFFRACTION			
9PX5	full_ig_like_ectodomain; X-RAY DIFFRACTION	3.70	103	15

샘플링 유닛은 원자나 잔해가 아닌 퇴적입니다. 하나의 구조의 잔해와 밀접한 연관된 구조물들의 구조는 상관관계가 있습니다.



조율적 커버링

미리 정해진 과학적 가설

ID	과학적 질문	관찰된 효과	결정	위조
H01	70-79 리건드 중심의 루프는 나머지 lg 같은 이크토도마인보다 구조적으로 더 이질적인가? 예측: 중계 조선 C-알파 분포는 70-79, 이 루프를 제외한 20-130 위치를 초과합니다.	기본: 중간 차이와 비율; 관찰: 3.398 Å; 비율 6.401	불확실성: 배포 부트스트랩 95% CI 차이 -0.016~4.686Å; 비율 0.936~8.121; 강도: LODO 비율 5.435-6.953; 창 경험적 p=0.0485	결정: 교차 배포의 이질성으로 뒷받침; 입증되지 않은 역학; 거짓자: 효과 반전 또는 간격은 일치된 구조의 고해상성 복제 후 비긍정적 인 중반 차이를 포함한다
H02	단일 R47H 저장소는 WT 구조 비교기와 비교하여 70-79 루프의 비균형적인 이동을 나타냅니까? 예측: 5UD8-to-5UD7 조선 루프 이동은 나머지 일반적인 이크토다오인 위치보다 더 높습니다.	주요: 루프/백그라운드 중반 이동 비율; 관찰: 글로벌 RMSD 2.651 Å; 루프 중반 9.175 Å; 백그라운드 중반 1.114 Å	불확실성: 1 WT 및 1 R47H 배포; 크리스탈과 구성 효과는 분리되지 않습니다; 견고성: 위치 해결 이동 테이블 및 복수 조정 탐사 테스트	결정: 구조적 대조만; 유전형 메커니즘은 확인되지 않고 있다; 거짓자: 일치된 복제 WT/R47H 구조와 해법 HDX/NMR는 루프 로컬화된 변화를 재생산하지 못한다
H03	반복적으로 접촉되는 잔재들은 물리적으로 노출되고 구조적으로 구별되는가? 예측: 인터페이스에서 반복되는 위치들은 인터페이스에 관찰되지 않은 위치보다 더 높은 용매 노출을 가지고 있습니다.	기본: 상대적인 SASA에 대한 클립 델타; 관찰된: 인터페이스 미디언 rSASA 0.414; 인터페이스 이외의 미디언 0.224	불확실성: 7개의 항체/scFv/fragment 복합체는 독립적인 생리학 적 리간드가 아닙니다. 탄력성: BH 조절과 별도의 노출과 이질성이 다르다.	결정: 접근 가능한 실험적 에피토프를 지원한다; 생리학 적 친화성은 없다; 거짓: 정형 결합 지도는 반복된 좌표 인터페이스에 겹치지 못한다
H04	접촉 네트워크 임베디션은 안정적인 핵을 노출된 변수 위치에서 구별합니까? 예측: 높은 접촉 정도가 상대적인 SASA와 부정적으로 연관되어 있으며,	기본: 스피어먼 rho; 관찰: 정도-대-다형성 rho -0.526; 정도-대-rSASA rho -0.795	불확실성: 잔류 수준의 공간적 자율 상관관계 및 구조 선택 편향성; 견고성: 정렬 축이 유지되고 있으며 복합 정체성 점수가 없습니다	결정: 토폴로지 메커니즘은 가설을 생성하고; 거짓자: 일치된 구조나 돌연변이 안정성 데이터는 네트워크 임베디션과 아무런 관련이 없다는 것을 보여줍니다
H05	겉으로 보이는 구조적 차이는 주로 결정학적 해상도로 설명될 수 있습니까? 예측: 해상도가 지배적이라면, 더 낮은 해상도는 고도의 참조 RMSD를 단조적으로 추적해야 합니다	기본: 배포 수준 스피어먼 rho; 관찰: rho -0.150, n=9	불확실성: 해상도, 구조, 결정 포장, 변종과 결합 파트너가 혼동되어 있습니다; 강도: 편향 진단으로 사용되며, 사유적 수정으로 사용되지 않습니다	결정: 분해의 원인을 분해할 수 없습니다; 거짓자: 일치된 구성/분해 시리즈는 관찰된 루프 효과를 설명합니다
H06	161-206 transmembrane NMR	주요: 내보존 지역 중위와 IQR 관찰: 개별적	불확실성: 배포된 집합은 검열 호환되는 표	결정: 지역적 구조적 불확실성만; 거짓자:

ID	과학적 질문	관찰된 효과	결정	위조
	구조의 어느 하위 지역은 가장 큰 퇴적형 확산을 나타냅니다? 예측: 터미널 측면은 헬리컬 코어보다 더 큰 확산을 보여줍니다	으로 보고된 6Z0G, 6Z0H 그리고 6Z0I	현이며 샘플링된 운동 궤도가 아닙니다. 탄력성: 세 배포와 고정된 지역 경계가	독립적인 솔루션 측정은 지역별 유연성 패턴을 나타냅니다

가설은 별도로 평가된다. 불투명한 복합 점수는 사용되지 않는다. 대용량의 기하학적 효과는 해당 독립적인 게이트를 통과하지 않는 한 생물학적 인과로 해석되지 않습니다.

조정 및 측정 방법

잔해는 정통 Q9NZC2 순서대로 지도로 표시되었다. 해결되지 않은 좌표는 남아있다. 에크토다오민 쌍은 일반적인 C-알파 위치의 최소 제곱의 딱딱한 몸의 정렬 후에 비교되었다. 잔해의 이질성은 횡단 지장 정렬 C-알파 이동이며 시간 영역의 변동이 아닙니다. SASA는 1.40 Å 용매 탐사선과 원자당 240 표면 포인트를 사용했다. 상대적인 SASA는 잔해 특정 참조 최대치를 사용했다. 관찰된 잔해에 대해 중부 구조 해설은 유지되었다.

본래의 접촉은 C-알파 거리가 가장 많이 8.0 Å로 정의되었으며, 적어도 4개의 잔류가 염기서열 분리된다. 합의 네트워크 가장자리는 적어도 5개의 공동 관찰된 이크토다오인 구조 중 최소 0.5의 접촉 주파수를 요구했다. 저장된 복합 접촉은 5.0 Å 원자 거리의 기준을 사용했다. 극극 및 소금 쌍 대리자는 3.5 및 4.0 Å 기준을 이용했다. 이들은 지리학적 관찰 가능한 물질이며 결합 에너지가 아니다.

통계적 추정, 추론 단위 및 복수

주요 추정값은 중간 차이, 중간 비율, 클리프의 델타 및 스피어먼의 rho이다. T01-T07는 벤자민-호치베르크 복수 가문을 형성한다. 잔재 현명한 순위 테스트는 명시적으로 탐구적이기 때문에 인접한 잔재는 공간적으로 및 순차적으로 상관관계가 있다. 그들의 명칭 p 및 조정된 q 값은 생물학적 복제를 생성하지 않는다.

H01는 또한 10개의 잔류 창의 인접한 경험적 순위, 2,000개의 샘플 매립-클러스터 부트스트랩 및 1개의 갱신 (LODO) 분석을 사용한다. 잔류 수치는 아닌 클러스터 본스트랩은 주요 불확실성 진단이다. H02는 1개의 WT/R47H 구조쌍을 포함하고 따라서 설명적이다. 실종 잔류는 부당되지 않았다. 각 대조는 관찰된 지명자를 보고한다.

전체 통계 감수성 표

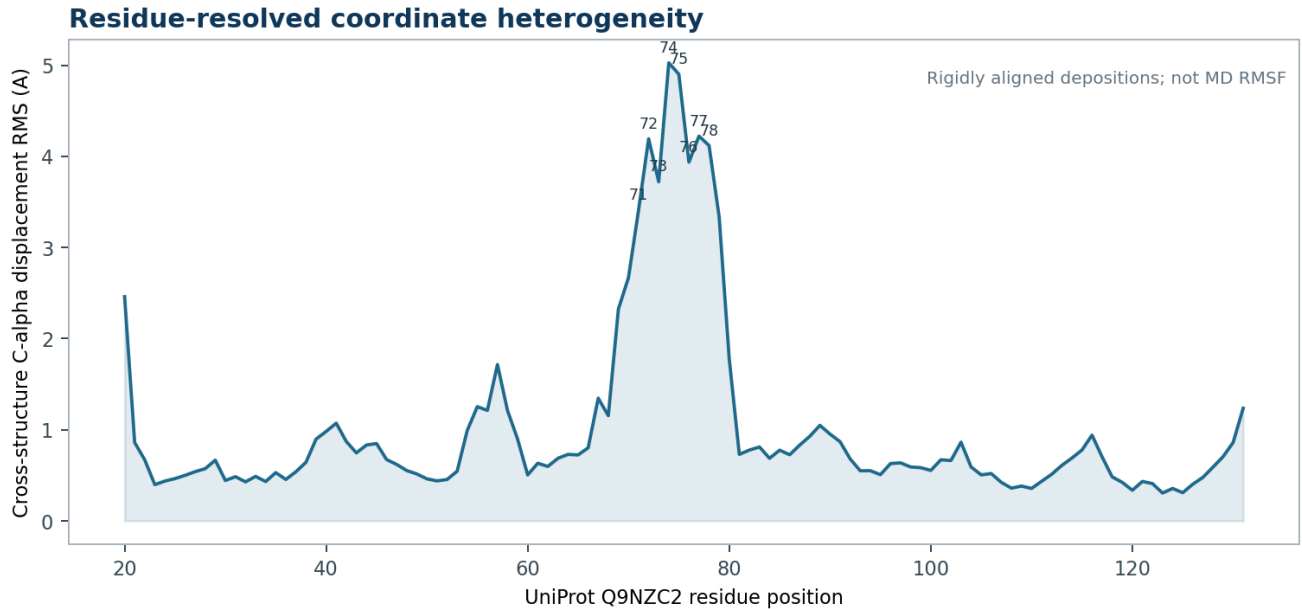
시험 / 가설	단위 / 절차	대조 / n	효과 추정	P / BH q / 가족
T01 / H01	단위: 잔류 위치 (탐색; 공간적으로 상관관계); 절차: 양면 마인 윌트니 U	포지션 70-79와 포지션은 20-130를 제외한 70-79; n=10와 101	클리프_델타=1.000	P=2.035e-07; BH q=3.56e-07. 가족=T01-T07
T02 / H02	단위: 하나의 구조쌍 안에 잔류 위치; 설명; 절차: 양면 마인-윌트니 U	5UD7-대-5UD8 위치에서 70-79 위치에서 나머지 일반적인 위치에 대한 이동; n=6 vs 98	클리프_델타=1.000	P=1.318e-09; BH q=4.613e-09, 가족=T01-T07
T03 / H03	단위: 잔류 위치 (복합은 이질적인 공학적 구조물)	인터페이스에서 반복되는 위치와 인터페이스가 아닌 위치: 상대적인 SASA; n=34 vs 77	클리프_델타=0.400	P=0.0008288; BH q=0.0012; 가족=T01-T07
T04 / H03	단위: 잔류 위치 (탐사); 절차: 양면 마인 윌트니 U	인터페이스에서 반복되는 위치와 인터페이스가 아닌 위치: 좌표 이질성; n=34 vs 77	클리프_델타=-0.112	P=0.3487; BH q=0.4068; 가족=T01-T07
T05 / H04	단위: 잔류 위치; 절차: 양면 스피어먼 순위 상관관계	합의 접촉 정도와 좌표 이질성; n=111	Spearman_rho=-0.526	P=3.013e-09; BH q=7.03e-09. 가족=T01-T07
T06 / H04	단위: 잔류 위치; 절차: 양면 스피어먼 순위 상관관계	합의 접촉 정도와 상대적인 SASA; n=111	Spearman_rho=-0.795	P=2.006e-25; BH q=1.404e-24; 가족=T01-T07
T07 / H05	단위: 실험적 배포; 절차: 양면 스피어먼 순위 상관관계	엑스레이 해상도가 RMSD에서 5UD7까지, n=9 vs None	Spearman_rho=-0.150	P=0.7001; BH q=0.7001; 가족=T01-T07
S01 / H01	단위: 순서 창, 절차: 상위 꼬리 실증적 순위	인접한 10개의 잔여 창의 경험적 비교; n=1 vs 102	windows_empirical_p=4.027	P=0.0485; BH q=NA; 가족= 감수성_만
S02 / H01	단위: 실험적 배포; 절차: 퍼센틸 간격	2,000개의 배포 클러스터 부트스트랩 샘플; n=9 vs 2000	median_difference_angularstrom_95pct_CI=3.398	P=NA, BH q=NA; 가족= 감수성_만
S03 / H01	단위: 실험적 배포; 절차: 영향 범위	1개 부착-부착 재조정된 배열; n=9 vs None	median_ratio_range=6.401	P=NA, BH q=NA; 가족= 감수성_만

조정된 확률은 명시된 탐구 절차에 따라 호환성을 수치화합니다. 그들은 건설 선택, 공간 자율 상관관계 또는 배포 의존을 수정하지 않습니다.

H01 70-79 루프 헤테로게니티

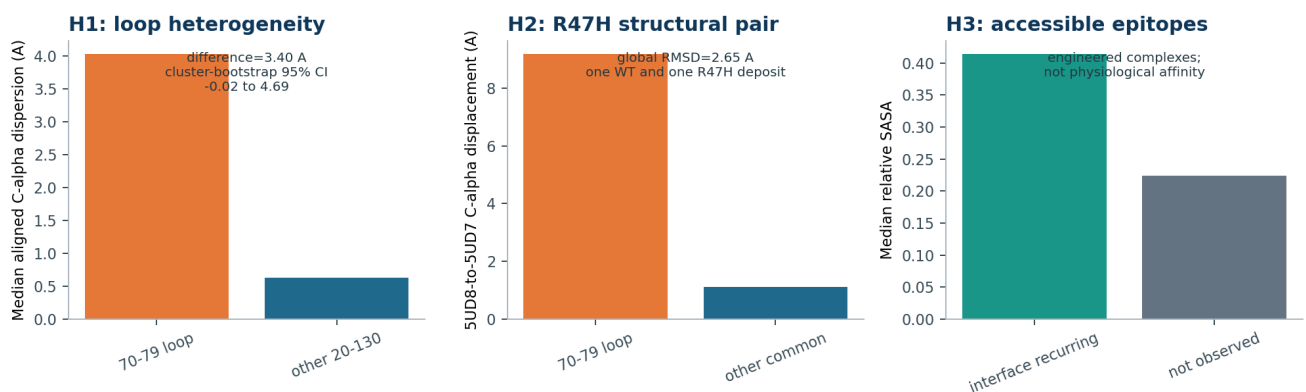
70-79 창의 중반 직렬 분포는 4.027 Å; 그 창을 제외한 20-130 위치에는 0.629 Å가 있었다. 중반 차이가 3.398 Å이며 비율은 6.401. 잔류 레벨 클리프의 델타는 1.000 ($P=2.03e-07$, BH $q=3.56e-07$).

이 방향과 크기는 합성적으로 허용되는 리건드-대면 루프와 호환된다. 그들은 매장마다 정적, 조건에 의존하는 좌표 관측이기 때문에 역학을 설정하지 않습니다. 그리고 잔류 현명한 비교는 상관관계가 있습니다.



잔재로 해결된 좌표 이질성

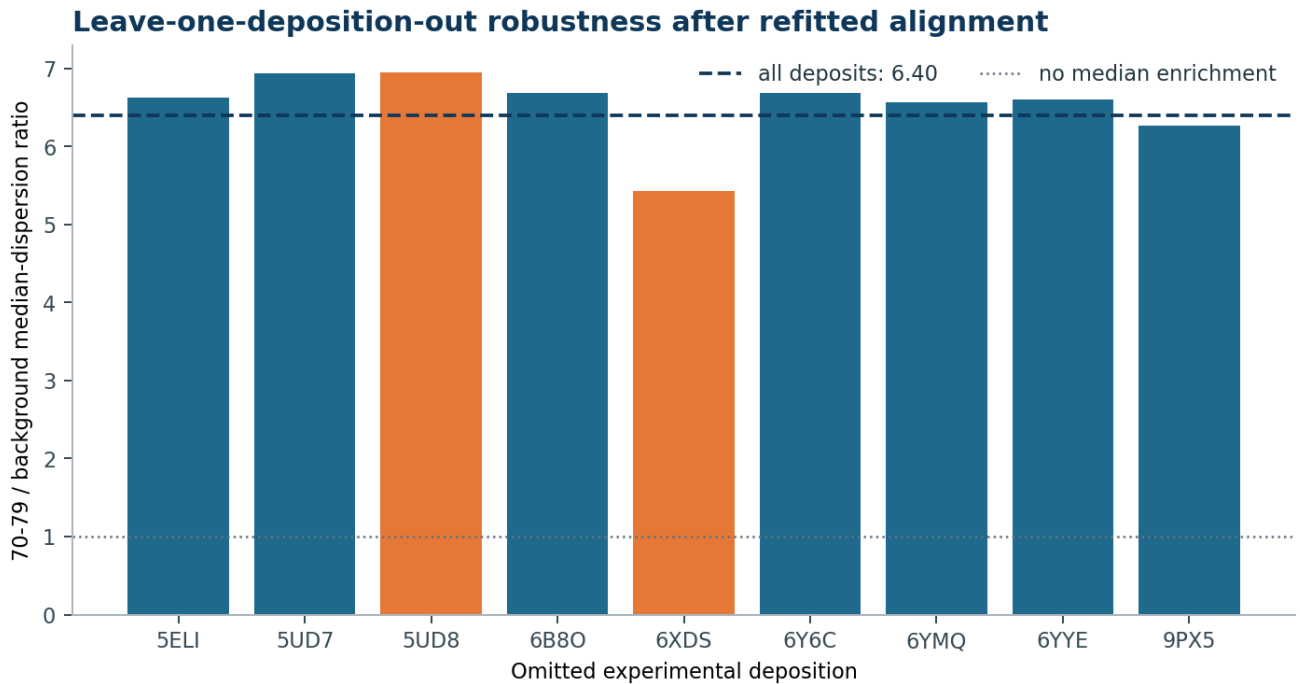
Prespecified coordinate-level hypothesis effects



가설 효과

H01 불확실성과 안정성

인접 창에 대한 경험적 상위 꼬리 확률은 0.0485. LODO 분석에서 루프/백그라운드 비율은 5.435에서 6.953까지 다양했다. 따라서 단일 퇴적은 포인트 추정 방향을 생성하지 않았습니다. 반대로 2,000 샘플 퇴적-클러스터 부트스트랩 95% 간격은 차이점에서는 -0.016에서 4.686 A, 비율에서는 0.936에서 8.121이었습니다. 두 간격 모두 각자의 순수 경계를 포함하고 있기 때문에 H01는 가설을 생성하는 것으로 남아 있습니다.



방치 1장 배포 감수성

H01 방치 한 개의 배포 테이블

방치된 PDB / 유지된 n	루프 중간 A	배경 중산 A	차이점	비율 / 해석
5ELI (유지된 n=8)	4.282	0.646	3.636	ratio=6.630; 저장된 하위 집합을 재조정 한 후 퇴적 수준 영향 분석
5UD7 (유지된 n=8)	4.322	0.623	3.699	ratio=6.932; 저장된 하위 집합을 재조정 한 후 퇴적 수준 영향 분석
5UD8 (유지된 n=8)	3.800	0.547	3.253	ratio=6.953; 저장된 하위 집합을 재조정 한 후 퇴적 수준 영향 분석
6B8O (유지된 n=8)	4.285	0.641	3.644	ratio=6.687; 저장된 하위 집합을 재조정 한 후 퇴적 수준 영향 분석
6XDS (유지된 n=8)	2.728	0.502	2.226	ratio=5.435; 저장된 하위 집합을 재조정 한 후 배포 수준 영향 분석
6Y6C (유지된 n=8)	4.281	0.641	3.641	ratio=6.682; 저장된 하위 집합을 재조정 한 후 퇴적 수준 영향 분석
6YMQ (유지된 n=8)	4.279	0.652	3.627	ratio=6.563; 저장된 하위 집합을 재조정 한 후 퇴적 수준 영향 분석
6YYE (유지된 n=8)	4.277	0.648	3.629	ratio=6.601; 저장된 하위 집합을 재조정 한 후 퇴적 수준 영향 분석
9PX5 (유지된 n=8)	4.027	0.642	3.385	ratio=6.271; 저장된 하위 집합을 재조정 한 후 퇴적 수준 영향 분석

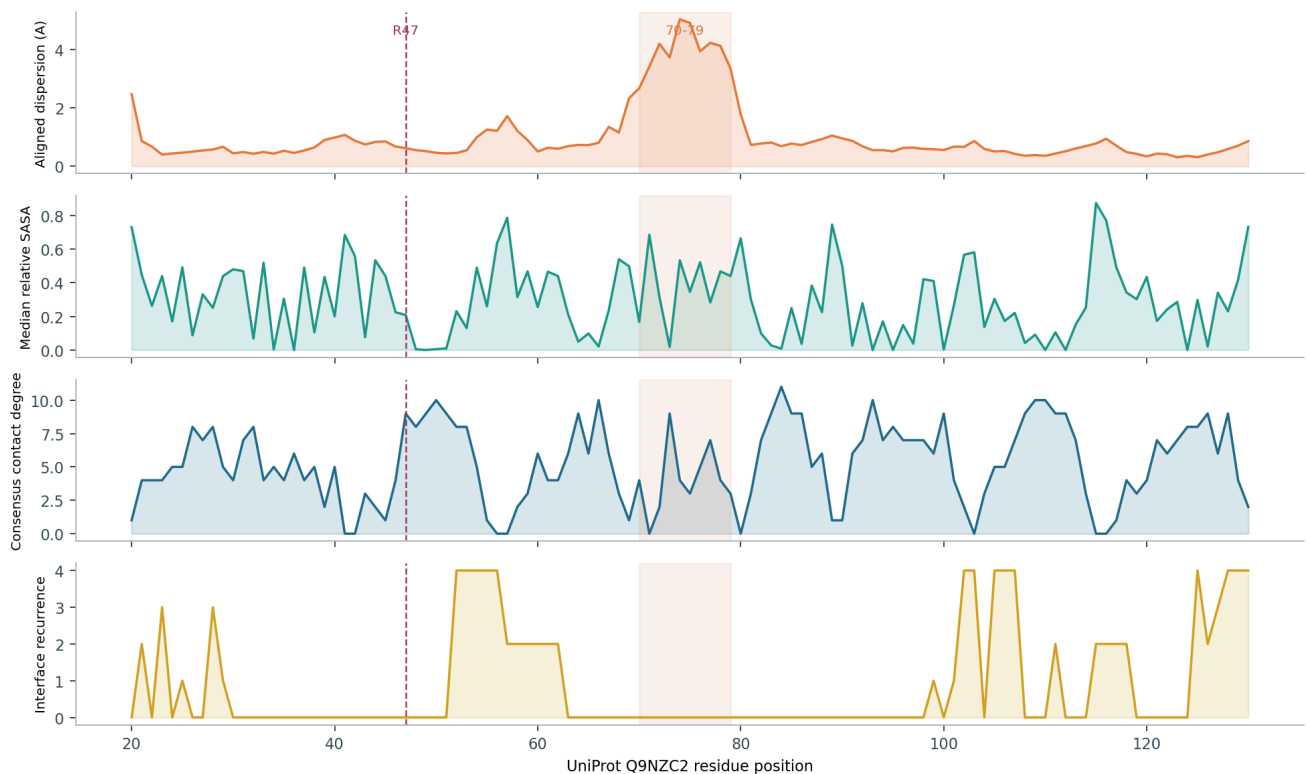
해석 규칙: 신호의 안정성은 단일 예금 레버리지에 대한 강도를 지원합니다. 공유된 구성 또는 수정 편향을 제거하지 않습니다.

H02 직접적인 WT/R47H 구조적 대조

정렬 후, 5UD7 WT와 5UD8 R47H의 글로벌 C-alpha RMSD는 2.651 Å였다. 일반적인 70-79 위치에서 중반 이동은 9.175 Å와 나머지 일반적인 위치에서 1.114 Å였습니다. 잔류 수준 효과는 클리프의 델타 1.000 (BH $q=4.61e-09$).

단지 여섯 개의 루프 위치가 일반적이었고, 오직 하나의 WT/R47H 배포쌍이 사용 가능했다. 돌연변이, 구조, 파트너, 포장 및 측정 조건은 분리되지 않는다. 따라서 결과는 R47H가 관찰된 이동을 일으키는 증거가 아니라 구조적 대조이다. 전자기적 인 현상 효과와 차별화하기 위해 전하 구출 R47K 실험이 필요합니다.

Sequence-resolved structural mechanism map

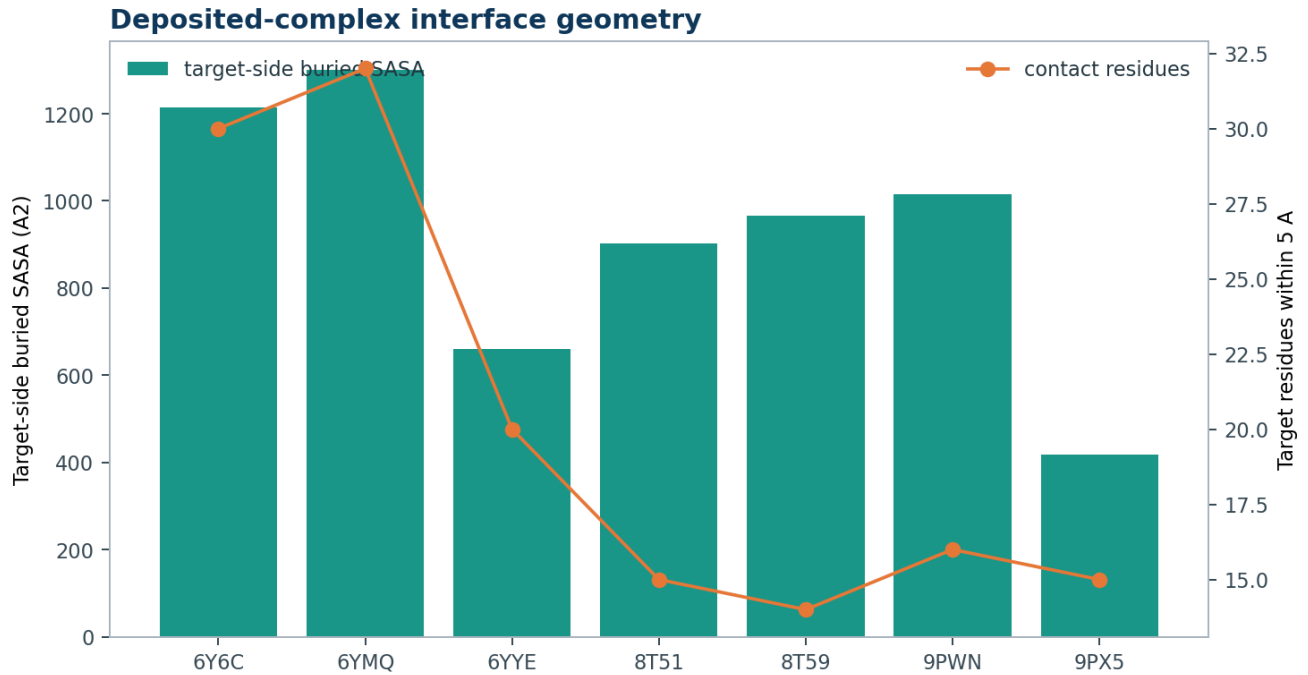


순서 및 메커니즘 지도

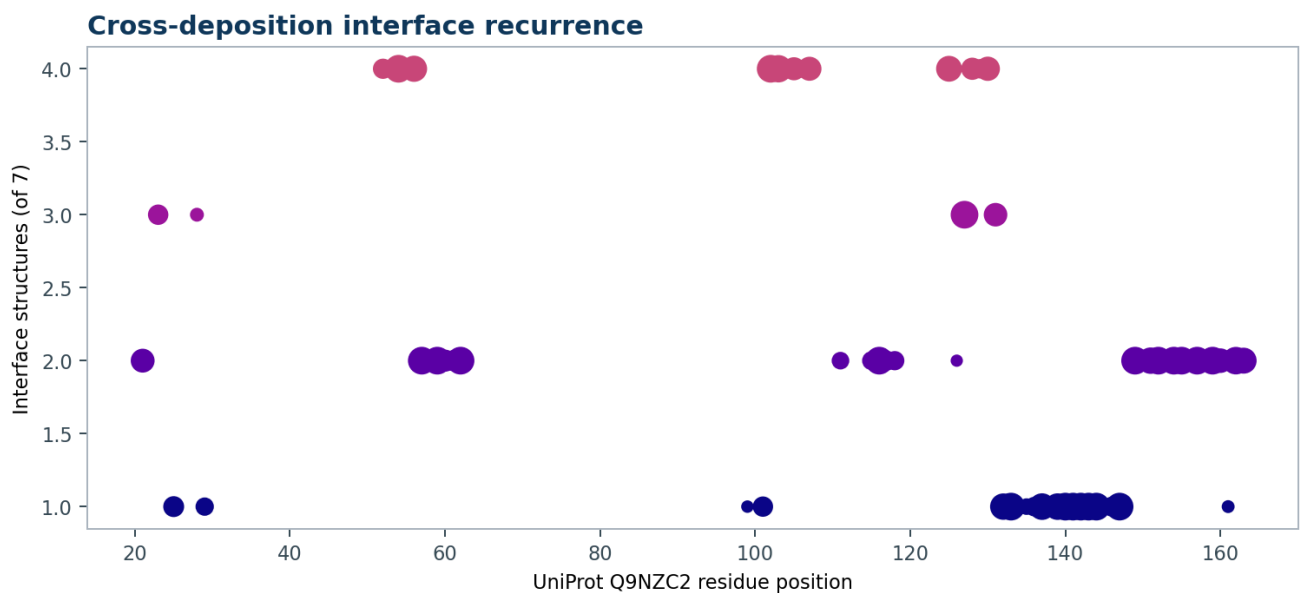
H03 반복적으로 저장된 인터페이스

배포된 항체, scFv 또는 조각 인터페이스에서 반복되는 위치들은 SASA 0.414, 인터페이스가 아닌 위치에 0.224와 비교. 노출 대조는 클립의 델타 0.400 (BH q=0.0012) 를 가지고 있었다. 이질성 대조는 작고 중요하지 않았다 (델타 -0.112, BH q=0.407).

이것은 생리학적 리가드 인터페이스 또는 친화성을 지원하지 않고 접근 가능한 실험적 에피토프를 지원 합니다. 엔지니어링 결합물 중 반복은 선택, 구성 및 결정화 디자인을 반영 할 수 있습니다.



저장된 인터페이스 기하학

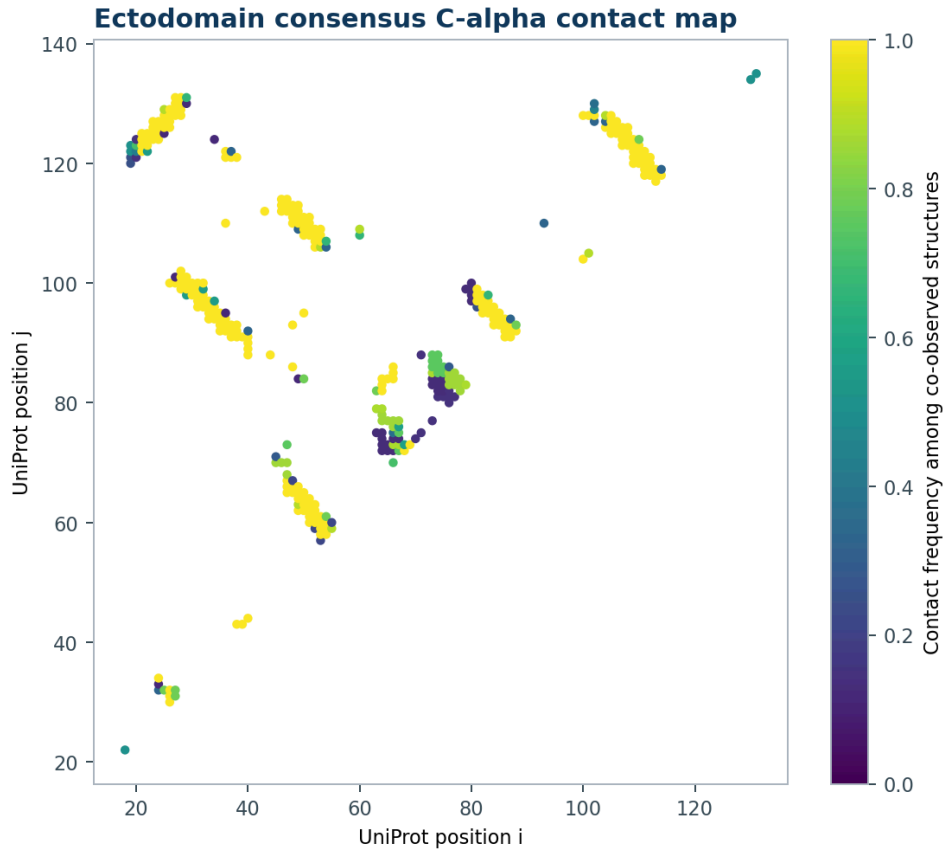


인터페이스 재발

H04 접촉 네트워크 내장

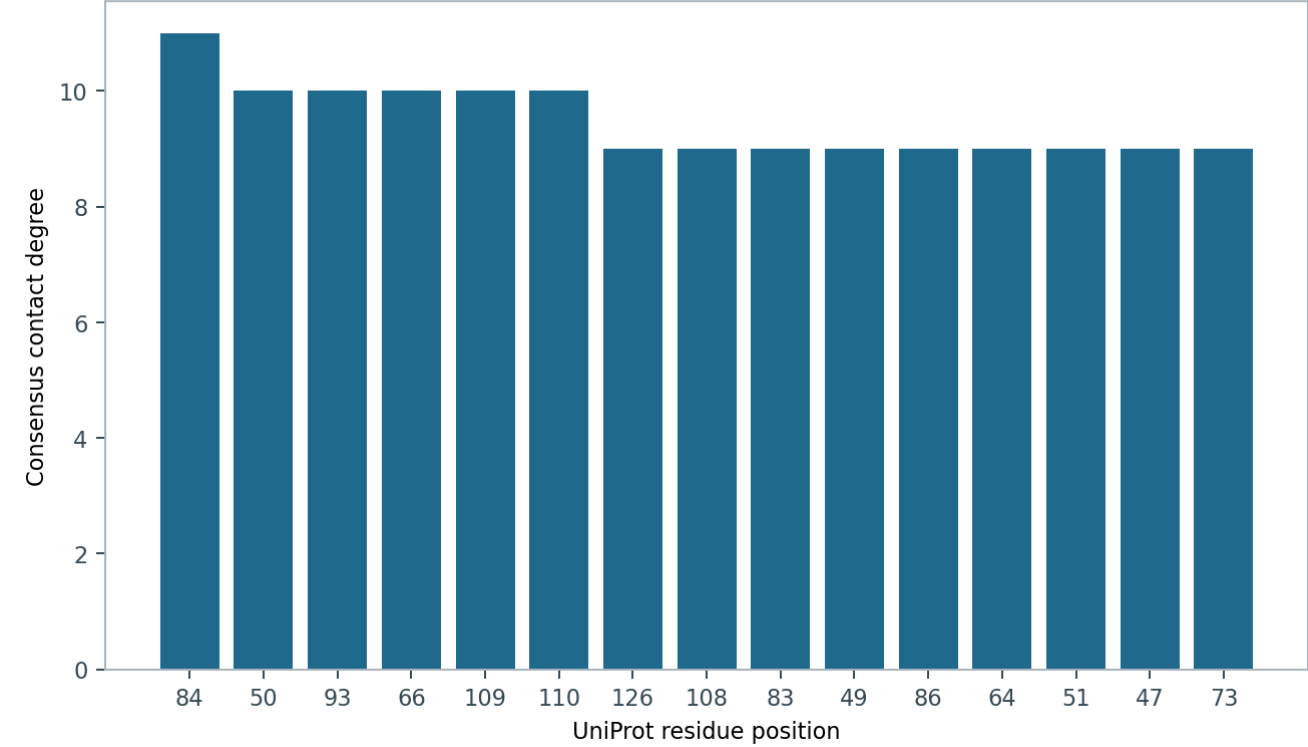
합의 접촉 정도는 정렬된 이질성 (스피어먼 rho -0.526, BH q=7.03e-09) 과 상대적인 SASA (rho -0.795, BH Q=1.4e-24) 과 부정적으로 상관관계를 맺었다. 공동 방향은 묻혀 있는, 연결된 Ig 같은 핵과 노출된, 덜 제한된 주변 위치와 일치한다.

잔류 관측은 공간적으로 자율 상관관계를 가지고 있으며, 접촉 절감 및 결실 좌표는 네트워크 토폴로지를 변화시킵니다. 따라서 분석은 안정성과 교환 측정을 동원하지만 에너지 결합을 추정하지 않습니다.



합의 연락처 지도

Highest-degree residues in the consensus contact network

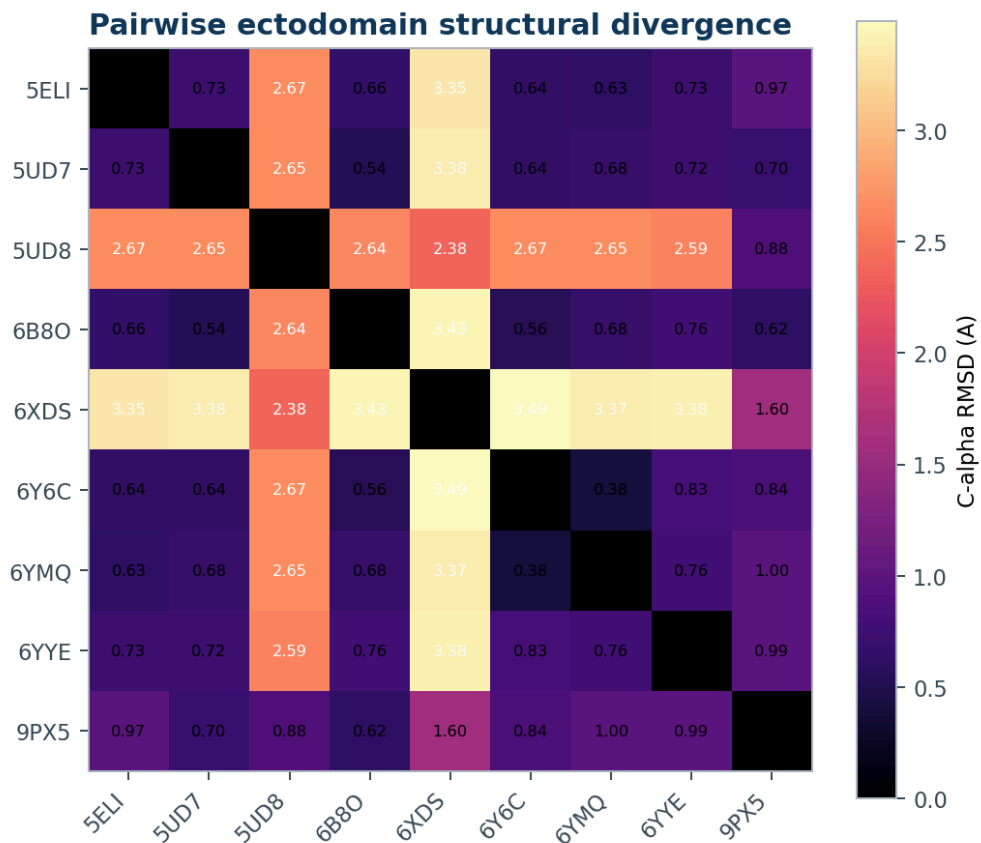


합의 연락처

H05 해상도 편견 진단

9개의 이크토타오인 배포물 중에서, 크리스탈로그래픽 해상도와 리퍼런스 라인된 RMSD는 스피어먼 rho -0.150 (P=0.700, BH q=0.700) 를 가지고 있었다. 이 분석은 단조적인 연관성을 감지하지 않았다.

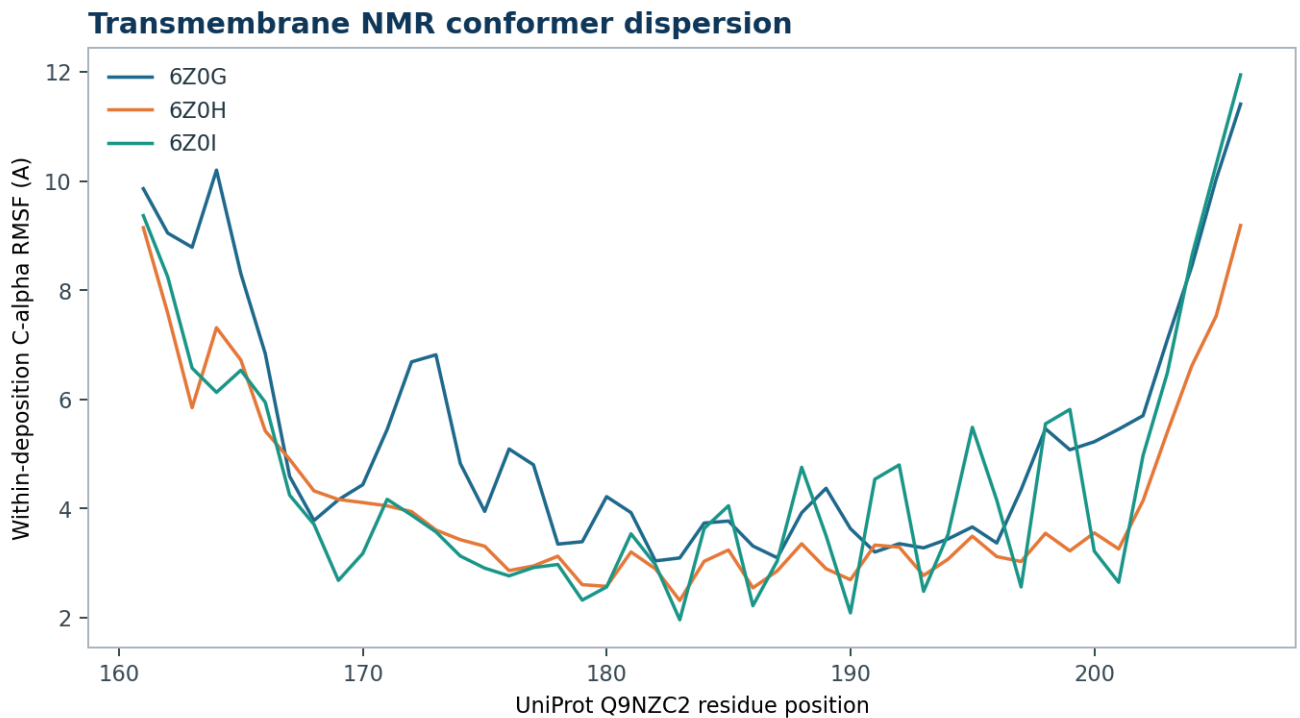
결과는 해상도가 무관하다는 증거가 아니라 부정적인 진단입니다. 해상도는 구조, 파트너, 돌연변이 및 결정 환경과 혼동되며 샘플은 작습니다. 비교적 비슷한 조건에서 측정된 일치하는 구조는 측정 품질을 원인으로 고립하기 위해 필요합니다.



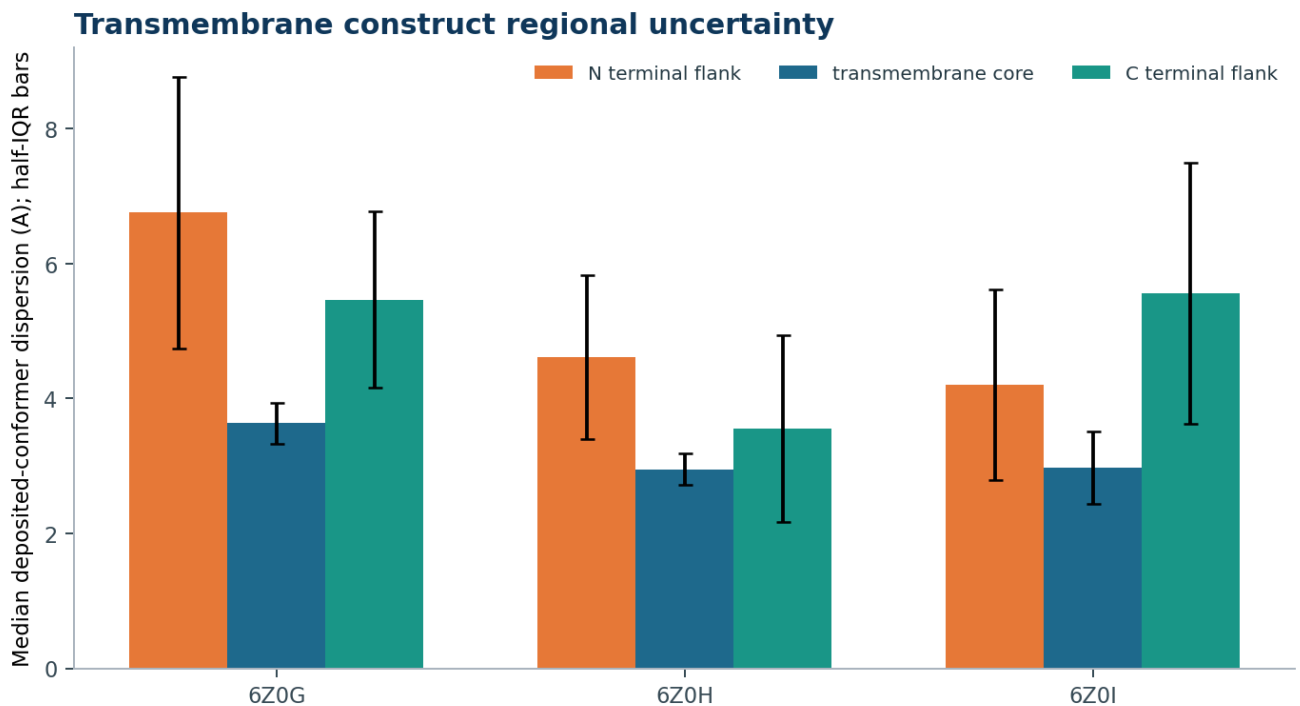
쌍형 C-alpha RMSD

H06 transmembrane NMR 지역 분산

매장된 컨퍼머들은 각 6Z0G, 6Z0H 그리고 6Z0I. 미리 정의된 지역은 N 측면 161-174, transmembrane 핵심 175-195 및 C 측면 196-206였다. 각 배석에서 transmembrane 핵의 중간 분포는 양 측면보다 낮았습니다. 이 패턴은 지역적 컨포메이션 제약과 일치하지만 값은 저장된 콘포메이터들 사이에서 분포되어 있습니다. 균형 인구, 자유 에너지 차이 또는 분자 역학 RMSF.



트랜스멤브란 NMR 컨퍼머 디스퍼션



NMR 지역 분포

H06 지역 추정치

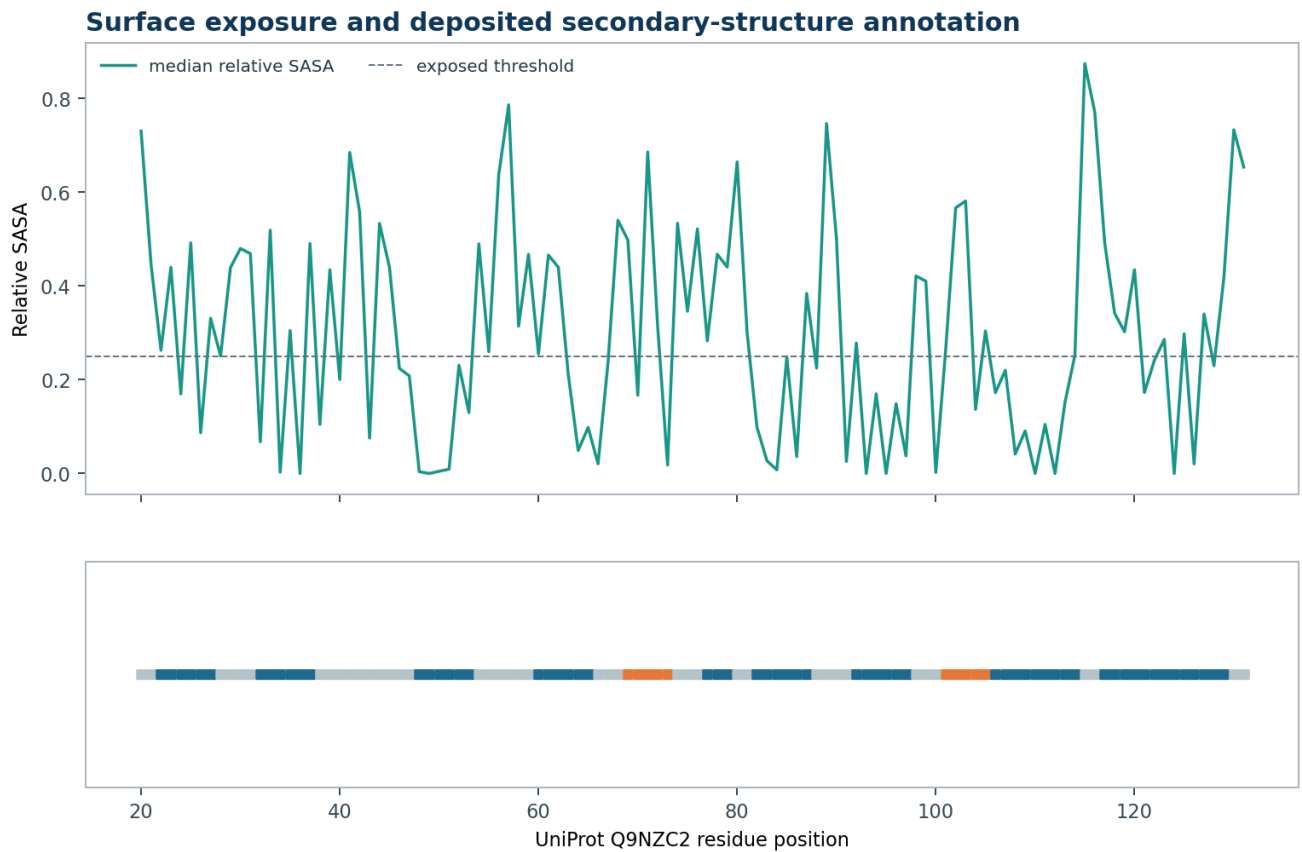
PDB / 지역	위치 / n	중간 A	IQR A	해석
6Z0G / N_terminal_flank	161-174 (n=14)	6.754	4.018	배포된 NMR 컨퍼머들 사이의 분포; 운동, 균형집합 또는 분자 역학 RMSF가 아닙니다.
6Z0G / transmembrane_core	175-195 (n=21)	3.633	0.613	배포된 NMR 컨퍼머들 사이의 분포; 운동, 균형집합 또는 분자 역학 RMSF가 아닙니다.
6Z0G / C_terminal_flank	196-206 (n=11)	5.463	2.619	배포된 NMR 컨퍼머들 사이의 분포; 운동, 균형집합 또는 분자 역학 RMSF가 아닙니다.
6Z0H / N_terminal_flank	161-174 (n=14)	4.613	2.439	배포된 NMR 컨퍼머들 사이의 분포; 운동, 균형집합 또는 분자 역학 RMSF가 아닙니다.
6Z0H / transmembrane_core	175-195 (n=21)	2.948	0.467	배포된 NMR 컨퍼머들 사이의 분포; 운동, 균형집합 또는 분자 역학 RMSF가 아닙니다.
6Z0H / C_terminal_flank	196-206 (n=11)	3.554	2.768	배포된 NMR 컨퍼머들 사이의 분포; 운동, 균형집합 또는 분자 역학 RMSF가 아닙니다.
6Z0I / N_terminal_flank	161-174 (n=14)	4.208	2.826	배포된 NMR 컨퍼머들 사이의 분포; 운동, 균형집합 또는 분자 역학 RMSF가 아닙니다.
6Z0I / transmembrane_core	175-195 (n=21)	2.975	1.071	배포된 NMR 컨퍼머들 사이의 분포; 운동, 균형집합 또는 분자 역학 RMSF가 아닙니다.
6Z0I / C_terminal_flank	196-206 (n=11)	5.554	3.870	배포된 NMR 컨퍼머들 사이의 분포; 운동, 균형집합 또는 분자 역학 RMSF가 아닙니다.

확증 테스트는 DAP12 스테키오메트리 및 구성 상태 검증으로 제어된 막대기 모방에서 휴식 NMR 또는 다른 시간 감성 솔루션 방법을 필요로 합니다.

표면 노출, 부차적 구조 및 글리칸 맥락

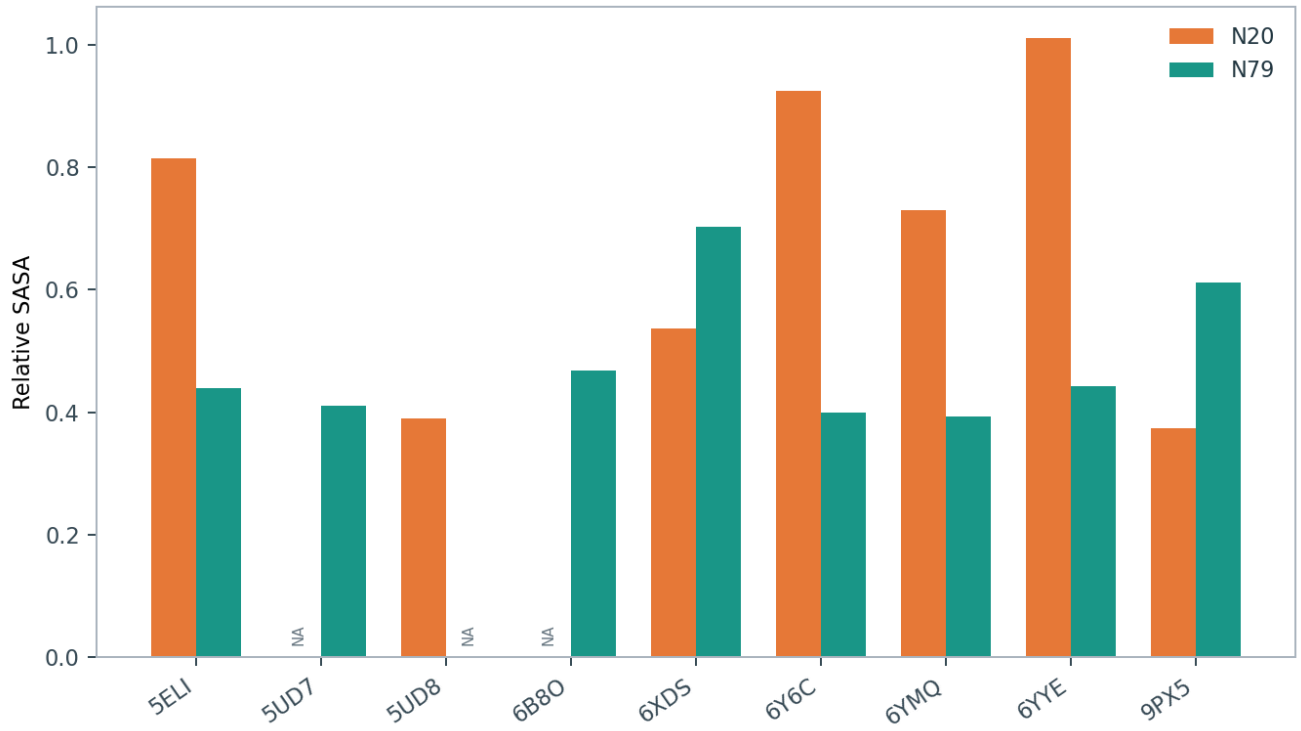
N20 및 N79는 좌표가 관찰되었을 때만 평가되었다. 상대적인 SASA, 부차적 구조, 가까운 헤테로 원자 및 가까운 탄수화물 원자 는 별도로 유지되었다. 탄수물 좌표의 부재는 점유율 0이 아닙니다. 글리코폼 분포 는 표현 시스템, 처리, 구성 및 지역 질서에 달려 있습니다.

거짓될 수 있는 글리칸 가설은 현장별 점유율이나 글리코폼 변화들이 지역 접근성이나 교환을 변화시킨다는 것이다. 그것은 효소 및 동위원소 통제와 함께 현장 해결된 글리코프 Peptide LC-MS/MS를 필요로 한다. 좌표만으로는 점유량, 질병 연관성 또는 QA 수용성을 확인할 수 없다.



표면 및 부차적 구조의 맥락

Coordinate-observed N20 and N79 surface exposure

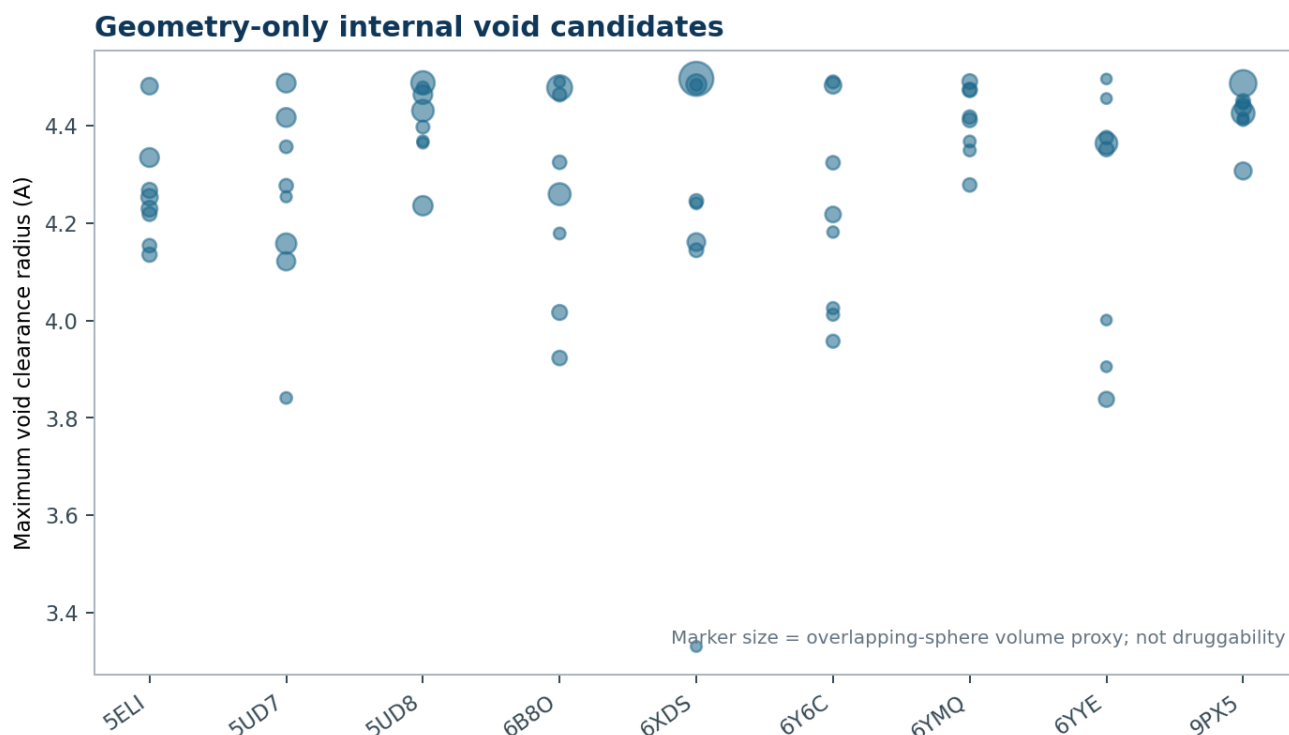


N20 및 N79 좌표 맥락

기하학적 빈자리 및 조각 위치 맥락

비공개 후보자는 1.40-4.50 Å 반경의 Delaunay-tetrahedral 클리어런스 구구로 생성되어 2.6 Å로 집합되었다. 보고된 초복합 구구의 부피는 기하학적 대리이다. 이 방법은 해분, 프로톤화, 부계 연쇄 재편, 물 열역학 및 리간드 균열을 생략한다. 결과적으로 구멍은 주머니라고 불리지 않으며 약성 점수가 부여되지 않습니다.

분자 묶인 6XDS 좌표는 구체적인 실험적 접촉 맥락을 제공하지만, 단 한 분자 지원된 위치는 다른 기하학적 공허함을 검증하지 않습니다. 인증된 리간드와 경쟁력 있는 결합, 정형 생리 물리 및 구조 결정이 필요합니다.

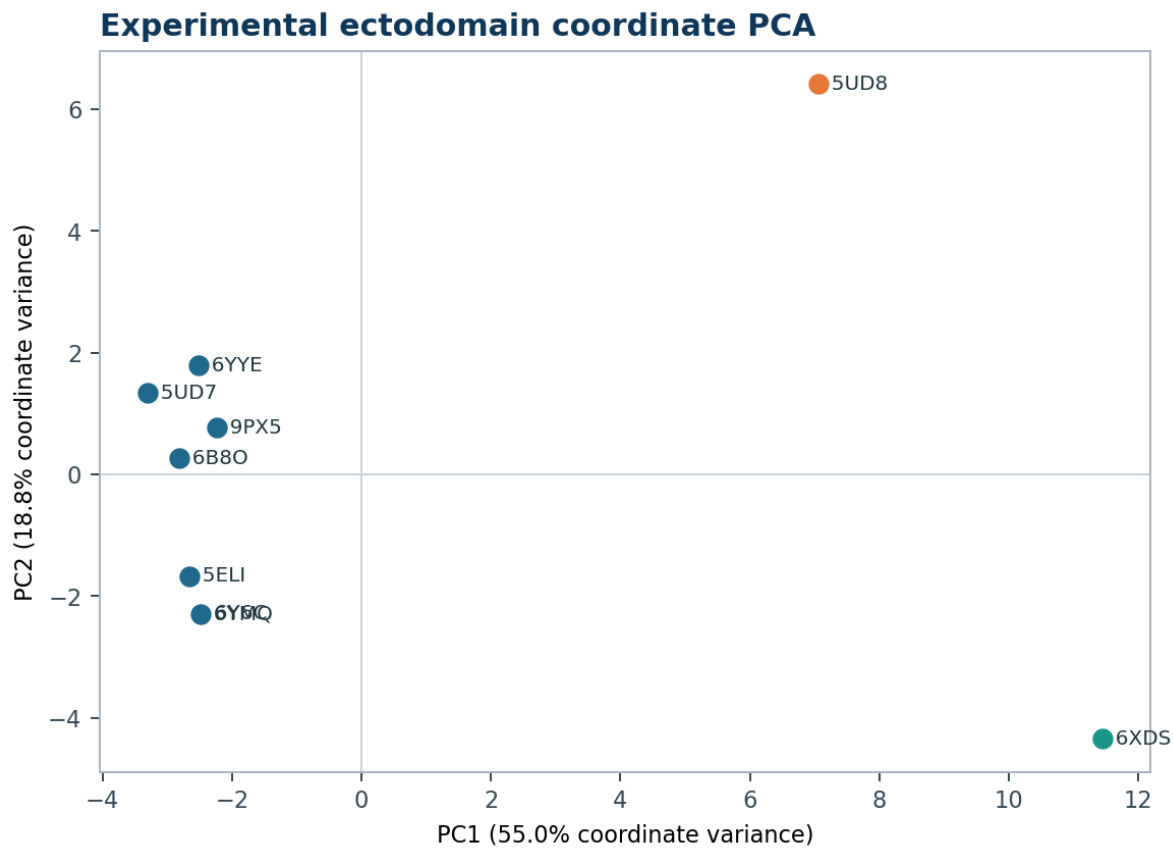


단지 기하학에 관한 비효율 후보자

다차원 구조 통합

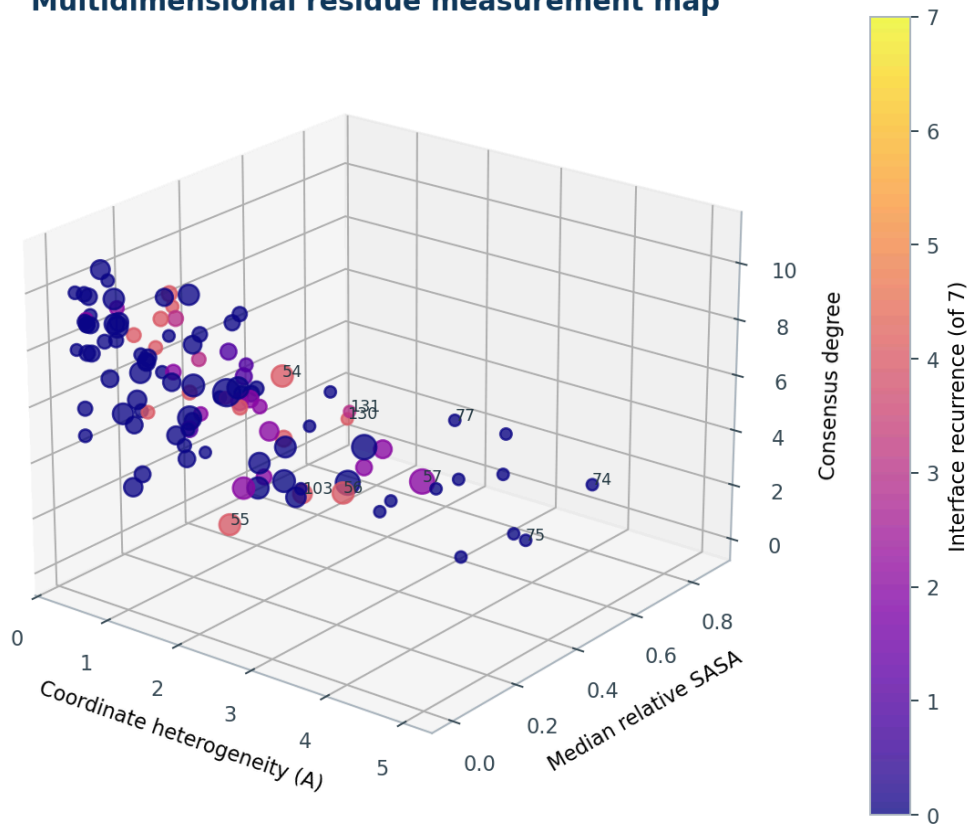
각 잔류는 조선된 이동, 상대적인 SASA, 접촉 정도, 상호중심성, 인터페이스 재발, 좌표-PCA 기여 및 부차적 구조 엔트로피에 대한 별도의 축을 유지합니다. 각 축은 다양한 과학적 질문에 대답하고 정체성 점수로 붕괴되지 않습니다. 유용한 측정 목표는 어떤 축이 인과적인지, 어떤 경쟁적 설명이 테스트되고 어떤 관찰이 결론을 뒤집을 수 있는지 지정해야 합니다.

좌표 PCA는 선택된 구조체 내에서 지배적인 변형을 나타냅니다. 그것은 열역학적 자유 에너지 풍경이 아닙니다. 클러스터는 건설 또는 파트너 층에서 발생할 수 있습니다.



PCA 조정

Multidimensional residue measurement map



다차원 잔류 지도

기계적 해석 매트릭스

ID	관찰	생리학적 가설	경쟁적인 설명	경계/차별 측정
M01	위치 70-79는 정렬된 좌표 분포가 높습니다.	가형형 리간드-전면 루프는 화학적으로 구별되는 상호작용을 수용할 수 있습니다	크리스탈 패키징, 구성 경계가, 돌연변이, 결합 파트너, 해상도 및 결핍 좌표	금지된: 용액 역학, 상태 인구 또는 친화성; 일치된 구조 HDX-MS + 용액 NMR 또는 시간 해결 구조 검사를 사용하여 차별화
M02	R47H 쌍은 WT와 비교하여 위치로 해결된 이동을 나타냅니다.	아르기닌 충전 손실은 로컬 인터랙션 네트워크와 루프 프레젠테이션을 변화시킬 수 있습니다.	단일 결정 포장 및 준비의 차이	금지: 원인 질환 메커니즘; WT/R47H 구조를 복제, 전하 반전 제어, PS-나노 디스크 BLI/SPR 및 세포 신호를 차별화
M03	인터페이스 재발은 용매에 접근 가능한 위치가 겹치며	접근 가능한 표면은 엔지니어링 결합으로 반복적으로 캡처됩니다.	항체 선택 및 결정화 편향	금지: 내성 리간드 인터페이스 또는 생리학적 친화성; 내성리간드와의 경쟁 매핑 및 돌연변이 스캔과 차별
M04	합의 접촉 네트워크의 정도가 노출과 이질성과 비교될 수 있습니다	문힌 연결된 잔류는 기계적으로 안정된 Ig 같은 핵을 구성할 수 있습니다.	연락처 차단 및 불완전 좌표	금지: 에너지 결합 규모; 심오한 돌연변이 안정성 스캔, DSF 및 HDX-MS로 차별화
M05	N20와 N79는 구조에 특화된 좌표 노출과 탄수화물 근접성을 가지고 있습니다.	사이트 접근성은 글리칸 처리 및 지역 인식을 조절할 수 있습니다.	조정 부재, 글리칸 단절 및 표현 시스템 효과	금지된: 점유율, 글리코폼 또는 기능적 효과; 효소 및 동위원소 조절과 함께 현장에서 해소된 글리코펩타이드 LC-MS/MS를 구분한다
M06	161-206 NMR 매장들은 지역별 컨퍼머 분포를 나타냅니다.	헬릭스/플랑스 아키텍처는 조립 및 처리를 위한 테스트 가능한 가설을 제공합니다.	억제 밀도 및 집합 생성 프로토콜	금지된: 운동 유연성 또는 분할률; 분할량: 분해량 NMR, EPR/DEER, DAP12 스테키오메트리 및 분할 검사와 차별화

메커니즘은 명시적으로 조건적입니다. 보고서는 좌표 관측, 생리학적 해석 및 인과적 주장을 구별합니다. 현재는 첫 번째만이 측정됩니다.

문학-조선 조정 조화

PDB	주요 인용	DOI	여기 사용	조화
5ELI	Kober et al. eLife. 2016;5:e20391.	10.7554/eLife.20391	프레임들 안정적인 코어와 표면 루프 해석	좌표 이질성은 기능적인 표면과 일치하지만 리그랜드 특성을 증명하지 않습니다.
5UD7; 5UD8; 6B8O	수돗 et al. J Biol Chem. 2018;293:12634-12646.	10.1074/jbc.RA118.002352	직접적인 WT/R47H 구조적 대조를 미리 정의합니다	좌표쌍은 조화적인 맥락이며, 생물학적 복제 또는 친화성 증거가 아닙니다.
6XDS	Byrne et al. Protein Expr Purif. 2021;179:105796.	10.1016/j.jep.2020.105796	생리학적 리간드 주장으로부터 조각 접촉을 분리합니다.	분자 좌표는 테스트 가능한 장소만을 정의합니다. 연결성이 확인되지 않습니다.
6Y6C; 6YMQ; 6YYE	Szykowska et al. 구조. 2021;29(11):1241-1252.e5.	10.1016/j.str.2021.06.010	엔지니어링된 에피토프 샘플링을 식별합니다	이러한 복합체에서 재발은 에피토프 증거이며, 원산지 리간드 주파수 증거가 아닙니다.
6Z0G;6Z0H;6Z0I	슈타이너 및 기타 EMBO J. 2020;39:e104247.	10.15252/embj.2019104247	고정된 지역 NMR 컨퍼머 분석을 동원합니다	배포된 컨퍼머 스프레드는 운동이나 분할의 인과성을 입증할 수 없습니다.
8T51;8T59	Hsiao et al. Nat Commun. 2024;15:8382.	10.1038/s41467-024-52442-y	항체 접촉 표면 지도	항체에 의한 기하학은 내성 리간 결합을 나타내지 않을 수 있습니다.
9PWN;9PX5	mAbs. 2025;17:2546554.	10.1080/19420862.2025.2546554	에피토프 샘플링을 확장하고 플래그들은 이질성을 구성합니다	늦은 항체 구조는 커버링을 증가시키지만 통계적 독립성이 없습니다.

주요 보고서는 각 퇴적물의 실험적 맥락을 정의합니다. 현재 분석은 횡단 퇴적 측정을 재 계산하고 엔지니어링 결합자의 재발을 내성 리간드 생물학으로 재해석하지 않습니다.

대체 설명과 부정적인 결과

1. 루프의 이질성은 내재적 역학보다는 결정 포장, 경계 구조, 돌연변이, 동반자 상태, 해상도 또는 부족한 밀도를 반영할 수 있다.
 2. R47H의 대조는 쌍별일 수 있다.
 3. 인터페이스 재발은 생리학적 인식이 아닌 공학적 결합물 선택을 반영할 수 있다.
 4. 접촉 네트워크 연관성은 잔류 포장 및 공간적 자율 상관관계가 유발될 수 있다.
 5. 해상도 진단은 부족하고 혼란스럽고, 그 부정적인 결과는 유지된다.
 6. NMR 컨퍼머 디스퍼시션은 비율, 인구 또는 막대 균형을 식별하지 않습니다.
 7. 기하학적 빈자리는 결합성, 친화성 또는 선택성을 확립하지 않는다.
- 이러한 대안은 해석 후 추가된 경고 사항이 아닙니다. 그들은 아래의 실험과 의사 결정 문턱을 정의합니다.

위조 및 검증 프로그램

패키지/목적 청구	표본	최종점	통제 / 통제	GO/NO-GO 규칙
V01: 70-79 루프는 용액에 접근 가능하며,	WT, R47H 및 최소 3 개의 독립된 표현/정화 패트에서 미리 정해진 루프 돌연변이	기본: 미리 정해진 루프 펩타이드에서 HDX 흡수 차이; 정렬: 용액 NMR 화학적 변화 방해 또는 크리오-EM/X선 위치 변화	제어: 일치된 구조, 버퍼 및 글리코실레이션; 형/중개 인터페이스 없는 돌연변이; 맹형 샘플 레이블; 통제: 릿은 생물학적 단위; 기술 복제품이 등지를 틀 100%; 보고서 효과 크기와 95% CI; 펩타이드 가족 BH 제어	GO: 두 개의 정형 분석에서 미리 정해진 미미한 효과 영역을 제외한 CI와 방향적으로 일치하는 효과; NO-GO: 효과는 정형 검사에서 부분 의존적이거나 현지화되지 않거나 존재하지 않습니다.
V02: R47 전하가 포스파티딜세린과 연관된 결합에 영향을 미친다	WT, R47H, R47K 그리고 중립적인 장소에서의 통제; 적어도 3 독립된 릿	기본: SPR/BLI에 의해 구성에 의해 정의된 PS 나노 디스크에 대한 균형 반응 또는 운동 상수; 정렬: 세포 표면 결합 및 DAP12에 의존하는 신호	통제: PS 없는 나노 디스크, 비특정 단백질, 표면 밀도 시리즈, 재생 및 대량 운송 검사; 통제: 글로벌 결합 모델과 릿 수준의 계층적 불확실성; 미리 정해진 배제 규칙	GO: R47H 효과는 패트 중 복제되고 R47K에 의해 방향적으로 구출되며 검사 특수한 QC 통과; NO-GO: 효과는 비특정 표면 밀도를 따르거나 구출 / 정렬 신호가 실패합니다.
V03: N20/N79 글리코실레이션 상태가 로컬 구조나 인식을 조절한다	네이티브 및 제어된 표현 TREM2; N20Q/N79Q는 접기-QC 승인을 받은 후에야	주요: 지점 점유율과 글리코폼 풍부성 LC-MS/MS의 글리코피트 id; 정렬: 온전한/자연성 MS 및 효소 이동성 전환	제어: PNGase-F/Endo-H, 동위원소/내 표준, 미흡 분화 모니터링, 프로세스 빈자리; 통제: 배트 계층형 모델; FDR 제어 글리코폼 비교; 보고서 탐지 제한	GO: 정통 질량 함의로 대량차량에서 복제된 현장 위치, 점유율 및 방향; NO-GO: 현장 모호함, 대량 혼동, 접기 실패 또는 검증된 수치 제한 이하의 신호
V04: 반복되는 좌표 표면은 항체 선택 유물 보다는 리건 관련성이 있습니다.	내성 리가드 후보자, 항체 및 알라닌/하드 리버스 TREM2 패널	주요: 경쟁 또는 돌연변이 에피토프 지도; 정렬: HDX-MS 또는 교차 연결 MS	제어: 동형, 비결성 단백질, 표현/복기 QC, 열망 조절 형식; 통제: 복수 테스트 제어 및 복제 릿 변이를 통해 추정되는 잔류 효과	GO: 내성 결합의 발자국이 미리 정해진 표면을 덮고 있고, 중요한 돌연변이는 접을 유지한다. NO-GO: 오직 항체 결합 변화나 돌연변이가 전 세계적으로 TREM2를 불안정하게 합니다.
V05: 알려지지 않은 화합물, 질병 상태 또는 QA 클래스가 결정될 수 있습니다	의도된 영역을 아우르는 독립된 외부 표본과 인증된 표준	기본: 미리 정해진 식별/분류 최종점; 정렬: 독립 화학 또는 임상 참조 방법	통제: 무작위화, 블라인딩, 부정적/긍정적 통제, 오염 및 대량 모니터링; 통제: 잠금 분석 계획, 샘플 크기의 정당화, 외부 테스트 세트, 캘리브러드 불확정 및 탈퇴	GO: 모든 미리 정해진 정확성, 캘리브레이션, 재생 가능성 및 증거 게이트는 손상되지 않은 외부 데이터를 전송합니다. NO-GO: 필요한 게이트가 실패합니다. 좌표만으로는 이 작업 패키지를 만족시킬 수 없습니다.

독립적 인 표현 룯은 지정된 경우 생물학적 단위입니다. 최종점 정의, 배제 기준 및 복수성 가족들은 탈장 하기 전에 얼어붙여야 합니다. 정렬적 최종점 또는 미리 설정된 효과 임기가 실패하는 결과는 소규모의 명칭 P 값에도 NO-GO로 남아 있습니다.

증거에 대한 주장의 추적성

청구	조출된 증거	불확실성 / 문학	허용된 / 금지된 문장	문
C01: 70-79는 구조적 균등성 횡단 분배 온점입니다	07_residue_heterogeneity; T01; S01-S03	배포 및 건설 이질성; 문학: SCI_5ELI; SCI_R47H	허용: 구조적 이질성 가설을 지지한다. 금지: 역학이나 리건드 비관성을 증명한다.	G02
C02: R47H는 선택된 WT 비교기로부터 지역적으로 다릅니다.	36_variant_contrast; T02	단일 쌍; 생물학적 복제 없음; 문학: SCI_R47H	허용: 좌표 대조는 출판된 메커니즘과 일치한다. 금지: 질병의 인과성을 확립한다.	G03;G07
C03: 반복적인 복잡한 접촉은 실험적으로 접근 가능한 에피토프를 식별합니다.	13-15 인터페이스 테이블; T03-T04	엔지니어링 결합물 및 건설 편향; 문학: SCI_SCFV; SCI_AB_2024; SIC_AB_2025.	허용: 실험적 에피토프 재발; 금지: 생리적 리건드 인터페이스 또는 affinity	G03
C04: 기하학적 빈 공간과 조각 접촉은 검증 장소의 우선 순위를 부여합니다	16-17 빈 테이블; 6XDS 좌표	탐사/결제 의존 및 초복-구역 대리; 문학: SCI_FRAGMENT	허용: 지리학 전용 용품; 금지: 마약 용품 주머니	G04
C05: N20/N79는 측정 가능한 좌표 맥락을 가지고 있습니다.	21_N20_N79_coordinate_context	실종/부단된 글리칸과 표현 시스템; 문학: UniProt 염기서관 맥락	허용: 노출/가근성 관측; 금지: 점유율 또는 글리코폼 결정	G05
C06: 알려지지 않은 화합물, 질병 및 QA 결정은 지원되지 않습니다	표본 수준 측정의 부재	요구되는 증거가 부족하고, 문헌은 적용되지 않습니다.	허용: 의무적인 연구 범위를 제외한 경우; 금지: 정체성, 진단 또는 품질 결정	G06;G07

이 표는 방출 어휘입니다. 허용된 열을 넘어 문장은 현재 데이터에 의해 지원되지 않습니다.

외부 증거 게이트

문	청구	필요한 증거	상태	방출 효과
G01	좌표 출처 및 TREM2 잔류 지도	해시 잠금된 RCSB mmCIF, Q9NZC2 지도, 순서 정체성 및 커버리지 감사	PASS_FOR_DESCRIPTOR_STRUCTURE_ANALYSIS	설명 좌표 결과 허용
G02	크로스 구조 구조적 합성 이질성	미리 선언된 이크토다 오민층, 공통 위치 카브쉬 조절, 전체 쌍형 및 잔류 테이블	PASS_FOR_HYPOTHESIS_GENERATION	분자 역학이나 상태인 인구가 아닙니다.
G03	생리학적 인터페이스/연결성	생물학적 집합 검증, 정형 결합 실험, 부정적인 통제 및 복제 통제	MISSING	친화성 또는 생리학적 인터페이스 주장에 대한 NO-GO
G04	연결/마약 가능한 주머니	검증된 주머니 방법, apo/holo 재현 가능성, 조각 또는 리그랜드 결합 증거	MISSING	NO-GO; 무효 후보자는 기하학에만 남아있다
G05	N20/N79 글리칸 점유율 또는 글리코폼	정렬 효소 제어와 함께 현장에서 해결된 글리코프로테오믹	MISSING	점유율/조합상 청구에 대한 NO-GO
G06	알 수 없는 화합물, 질병 또는 QA 결정	시각화된 외부 샘플, 인증된 표준, 미리 정해진 최종점, 독립적인 복제	MISSING	BONDED STUDY CLAIM SCOPE; 결론이나 결정이 없습니다
G07	출판 준비된 확정결과	독립적인 미래지향적 검증, 통계 분석 계획, 완전한 원시 실험 데이터 및 불확실성	MISSING	메소드/레퍼런스 패키지만, 전체적인 수분 결과물이 아닙니다

모든 5개의 게이트가 없어졌습니다. 문서의 완전성과 내부 재생 가능성은 독립적인 측정, 인증된 표준, 맹형 샘플 또는 잠재적인 검증을 대체할 수 없습니다.

토론

데이터들은 비교적 연결된, 묻혀있는 이크토다오인 코어가 더 큰 크로스 디포지트 좌표 변형을 표시하는 노출된 위치로 둘러싸여 있는 일관된 작업 모델을 지원한다. 70-79 루프는 가장 명확한 예이며, 단일 WT/R47H 쌍은 큰 루프 로컬화된 대조를 보여줍니다. 반복되는 엔지니어링-바이더 접촉은 선호하는 것으로 노출된 표면 위치를 차지합니다. 이러한 관측은 합작 허용성, 전기 정지 구조 및 에피토프 접근성을 차별화 할 수있는 측정을 공동으로 식별합니다.

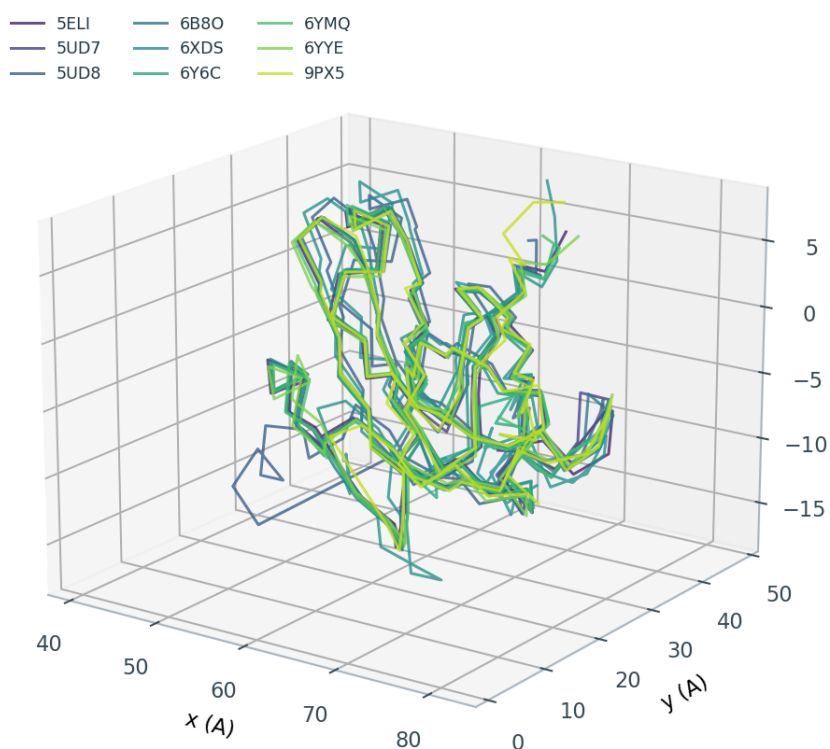
주요 과학적 제한은 구조적 퇴적은 무질서한 관측이 아니라 무작위 생물학적 복제물이다. 따라서 H01의 0을 통과하는 클러스터-부트스트랩 간격은 매우 작은 잔류 레벨 q 값보다 더 중요하다. 출판 품질의 확증 결론은 일치하는 구성, 독립적인 준비 룯, 정렬 물리적 측정 및 미리 정해진 수용 규칙이 필요합니다.

결론 및 허용된 사용

이 보고서는 공공 실험 좌표에서 파생된 분자 구조 증거 지도를 제공합니다. 70-79 위치에서 재생 가능한 점 추정 패턴을 식별합니다. 큰하지만 복제되지 않은 WT / R47H 구조적 대조, 반복적으로 노출 된 퇴적-복합 인터페이스, 연결된 문힌 핵, 사이트 특정 글리칸 맥락 질문 및 지역 특정 NMR 컨퍼머 스포드. 모든 해석은 경쟁 설명과 위조 실험과 결합됩니다.

허용: 실험 계획, 검사 설계 및 고정 좌표체에 대한 설명 보고. 허용되지 않습니다: 알려지지 않은 화합물, 질병, QA 상태, 친화성, 생리적 리간드 인터페이스, 인과관성, 효과, 안전 또는 일반화 확인. 외부 확인 제출은 모든 증거 게이트를 통과하기 전까지 제한된 연구 CLAIM SCOPE 외부에 남아 있습니다.

Rigidly aligned ectodomain C-alpha traces



정렬된 에크토다오민 집합

주요 구조적 참조

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

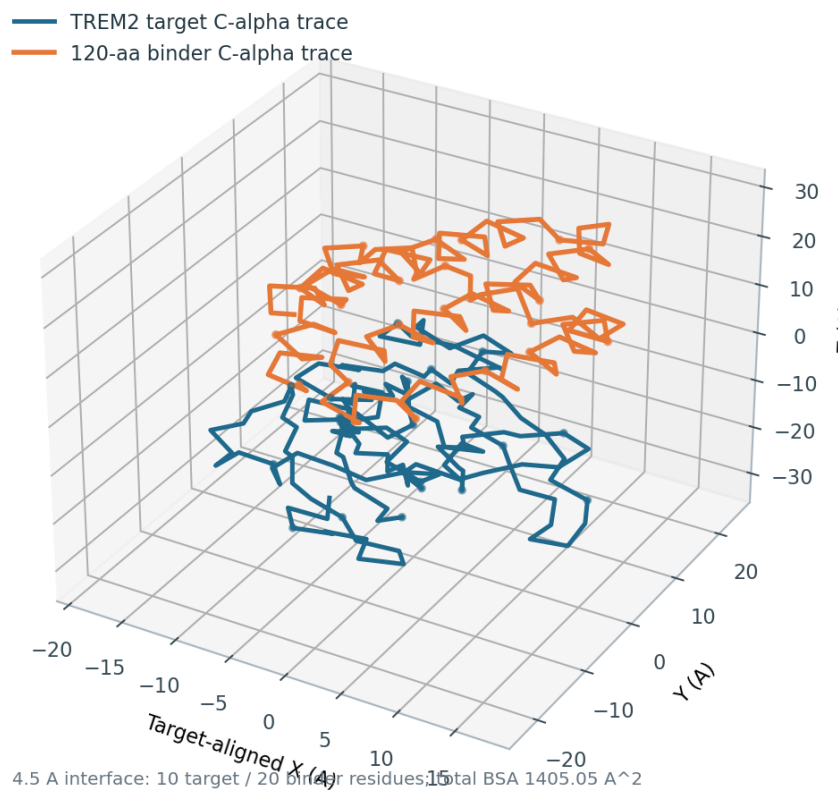
모든 수학적 결과와 분자들은 그 다음의 스프레드시트 및 완전 정확성 과학 테이블에서 제공된다. 좌표의 부재는 사라지고 있으며 결코 부정적인 생물학적 관찰으로 전환되지 않는다.

공공 잇는 사건: 신분, 출처 및 증거 분리

후보자는 미토스_프레뷰_멀티_타르겟_트레이밍2_랭크05 (UUID 3805de81-6846-5d30-912f-f5e827f67fd9), 공개 엔트로픽 클로드 단백질 Binder 디자인 버전의 120 잔류 TREM2 결합기입니다. 외부에서 생성된, 출시된 후보입니다. IAS에서 생성되지 않았습니다. 분석은 설계된 복합 및 10 개 출시 된 복합 예측 (11 구조 전체), 10 개의 모델 가족에서 50 개의 씨 기록 및 벤더 레이 기록을 사용합니다. 파일 수준의 소스 해시 및 URL는 보충기에서 유지됩니다.

증거는 집합되지 않고 순서대로 이루어집니다. 공개된 검사 결과는 이 이름의 후시적 사례가 결합자라고 불렸다는 것을 확인합니다. 예측된 좌표들은 모델 조건의 기하학적 가설을 지원합니다. 저장된 TREM2 좌표는 실험적 구조적 관측을 지지합니다. 알려진 긍정적 사례의 선택은 선택 편향을 만듭니다. 그리고 일반적인 순위 모델을 검증할 수 없습니다.

Public TREM2 candidate: designed coordinate complex

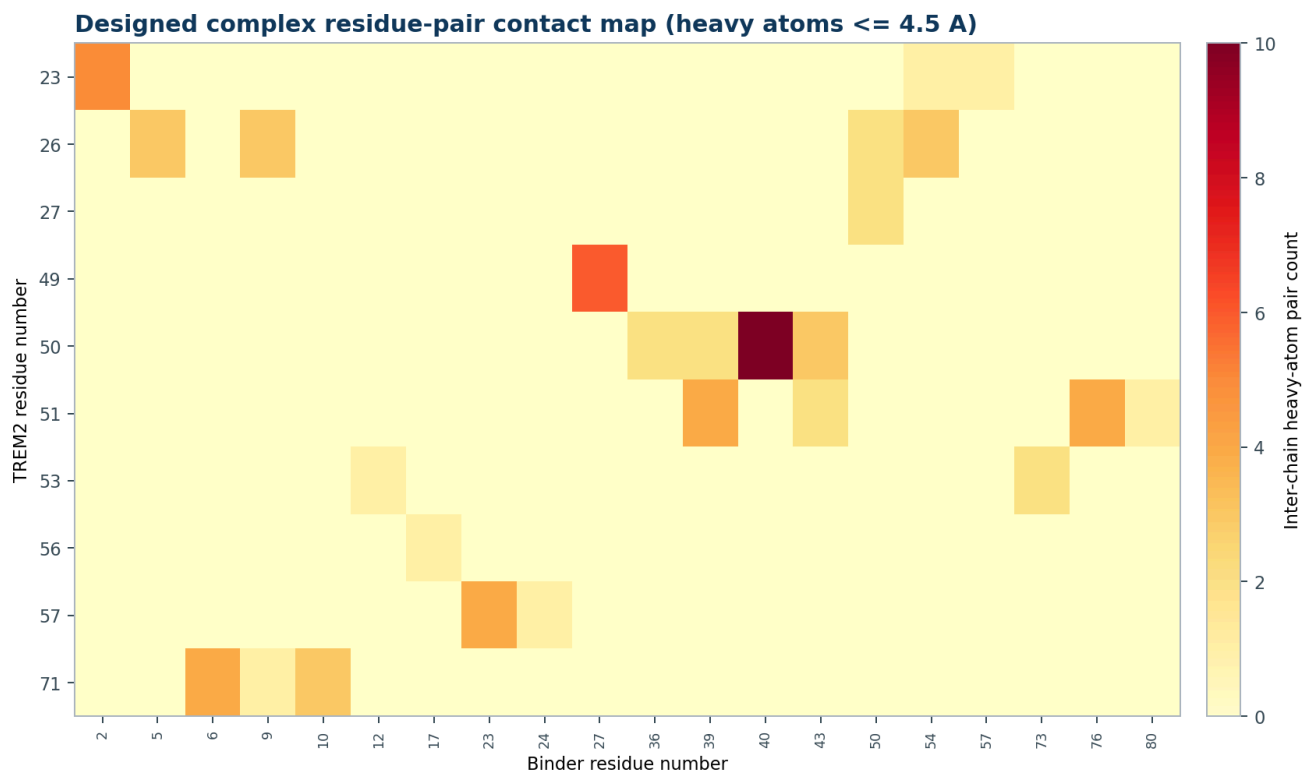


설계된 목표물 결합기 복합

목표에 의존하는 3D 인터페이스 측정

목표물 및 결합자 연쇄 정체성을 보존한 후, 설계된 복합에는 10개의 목표물과 20개의 결합자 잔류가 포함되어 있으며, 적어도 4.5Å 또는 그 이하의 연쇄 간 중 원자 접촉이 있다. 합적 묻힌 표면 면적은 $1405.05\text{\AA}^2$ 로 격리된 연쇄 미소 복합 SASA이다. 접촉 지도는 잔류 순서를 보존하고 목표물과 결합자 위치가 지리적 근접에 기여하는 것을 보여줍니다.

이러한 좌표에 의존하는 관측물질은 A 4.5 Å 접촉은 결합이 아니며, 묻힌 표면면은 결합된 자유 에너지가 아니며, 거리에만 수소 결합 또는 소금 다리 기회는 각, 전성화, 용해 및 엔트로피를 생략합니다. 따라서 친화성과 특수성은 잠재적인 돌연변이 및 목표 이외의 측정이 필요합니다.

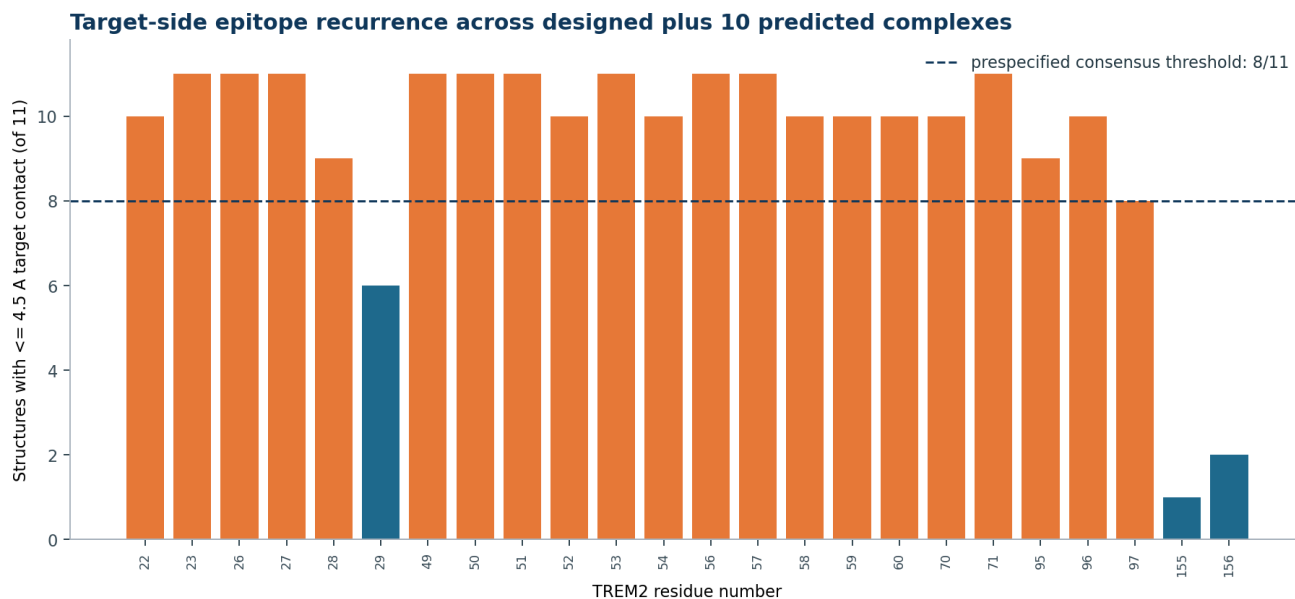


목표물 결합자 중 원자 접촉 지도

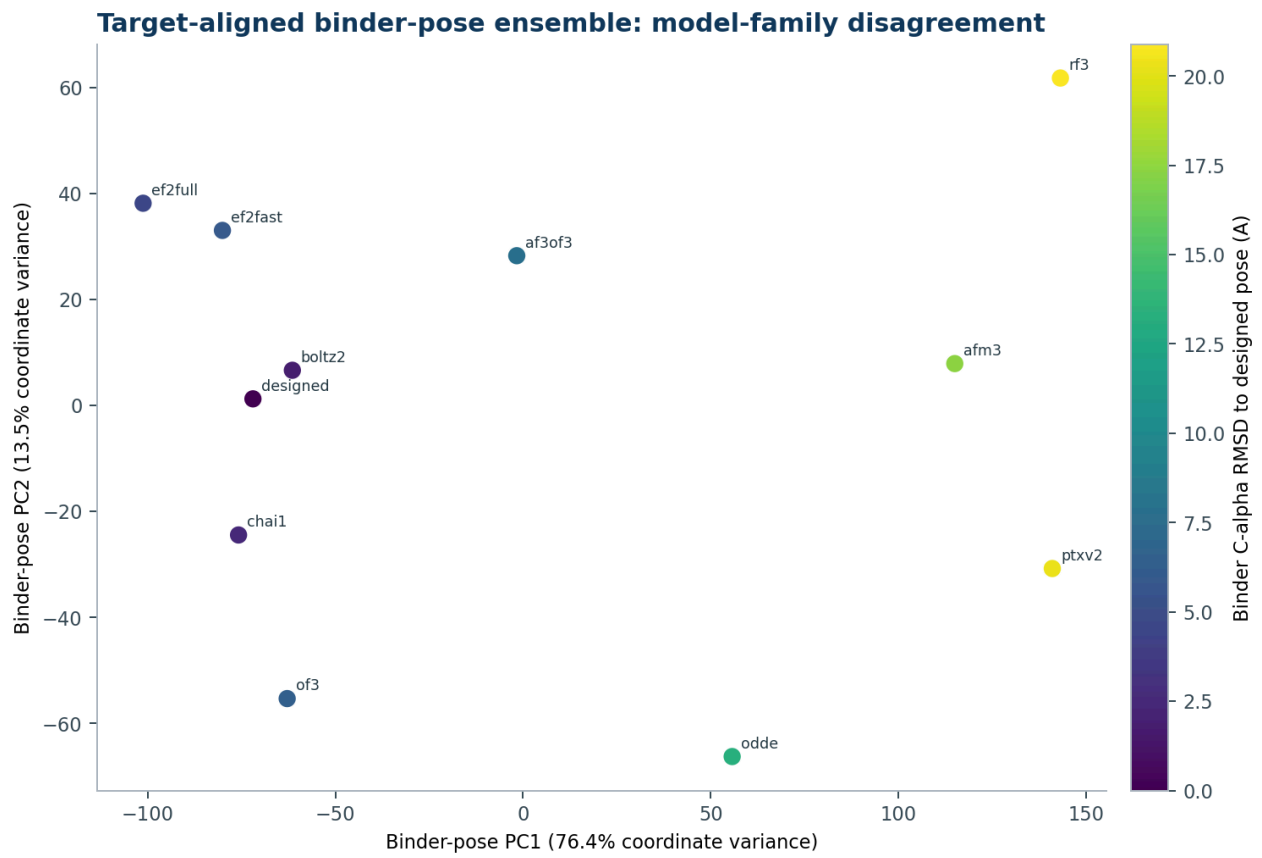
다중 모델 에피토프 재발 및 부작용 불확실성

11개의 방출된 구조에서, 표적 측면 인터페이스 연합은 24개의 잔해가 포함되어 있으며, 11개의 구조 중 적어도 8개에서 21개의 잔류가 발생하였다. 설계된 포지 에피토프는 방출 된 원천 해설을 Jaccard 0.7692 와 초고하였다. 이 재발은 실리코 가설이며 실험적인 에피토프 지도가 아니다.

목표-동렬 결합물 포지들은 중형 결합물 C-alpha RMSD 11.91 A와 55개의 쌍방향 비교를 하였다. PCA 플레트는 모델-가족의 불일치의 좌표 집합 시각화이다. 그 축은 생물학적 움직임이나 정확성 아닌 방출된 좌표 사이의 변형을 묘사한다. 큰 포지 분포는 단일 예측된 포즈를 실험적으로 해결된 것으로 취급하는 것을 금지한다.



표적 에피토프 재발

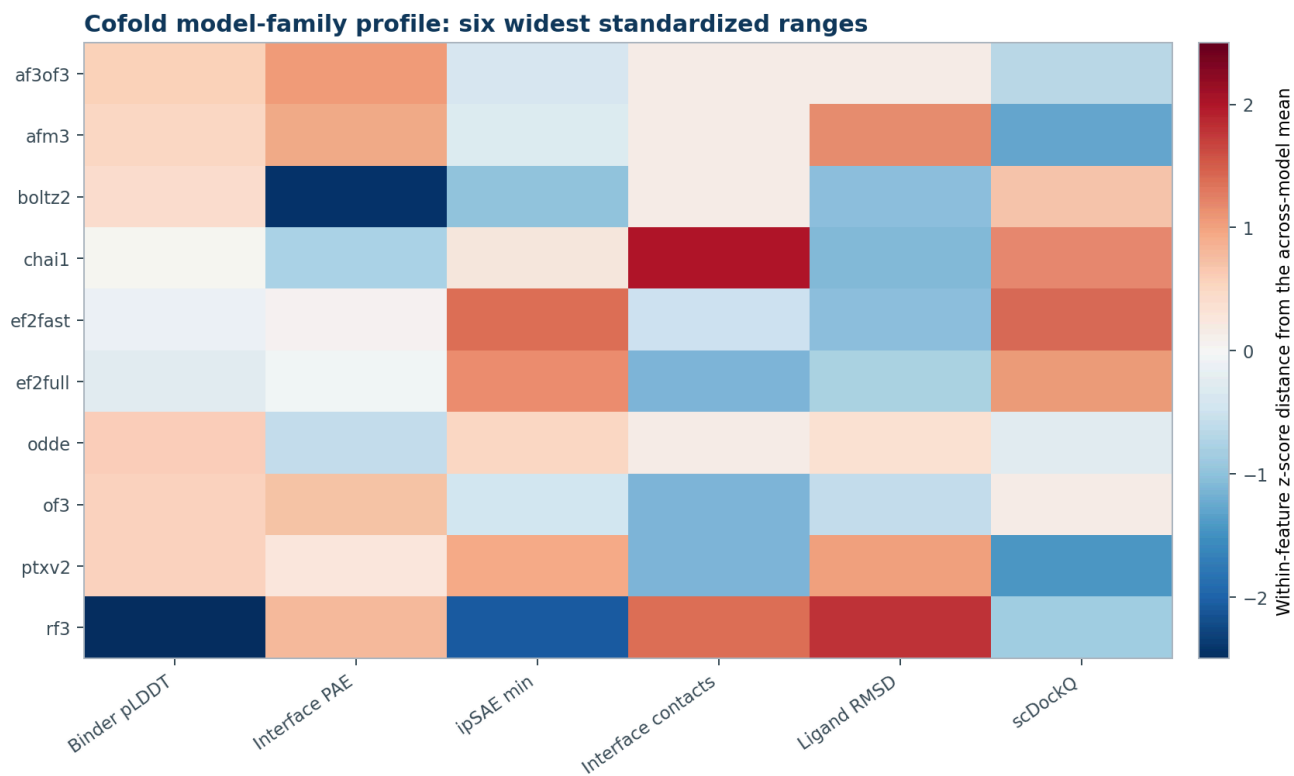


넥스터 포지 불확실성

복합형 모델 가족 다차원 프로파일

10개의 모델 패밀리에서 발표된 50개의 씨 기록은 미디언과 인터쿼터럴 범위를 사용하여 모델마다 요약되었다. 시각화만을 위해, 각 수치 특징은 모델 패밀리들 사이에 표준화되었으며 가장 넓은 z 점수 범위의 여섯 가지 특징이 표시되었다. 따라서 색은 전체 모델 평균에서 기능 내에 있는 거리입니다. 그것은 변이성 설명, 인과적 중요성, 친화성, 정확성 또는 복합 순위가 아닙니다.

이 프로파일은 모델 조건의 불일치를 찾아내고 정형 측정을 선택하는데 유용하다. 시각적으로 극단적인 특징이 기계적으로 지배적이라는 결론을 내리기 위해 사용해서는 안 된다. 원자 단위, 정의 및 경계는 엑셀 보충에 보존되어 있다.



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

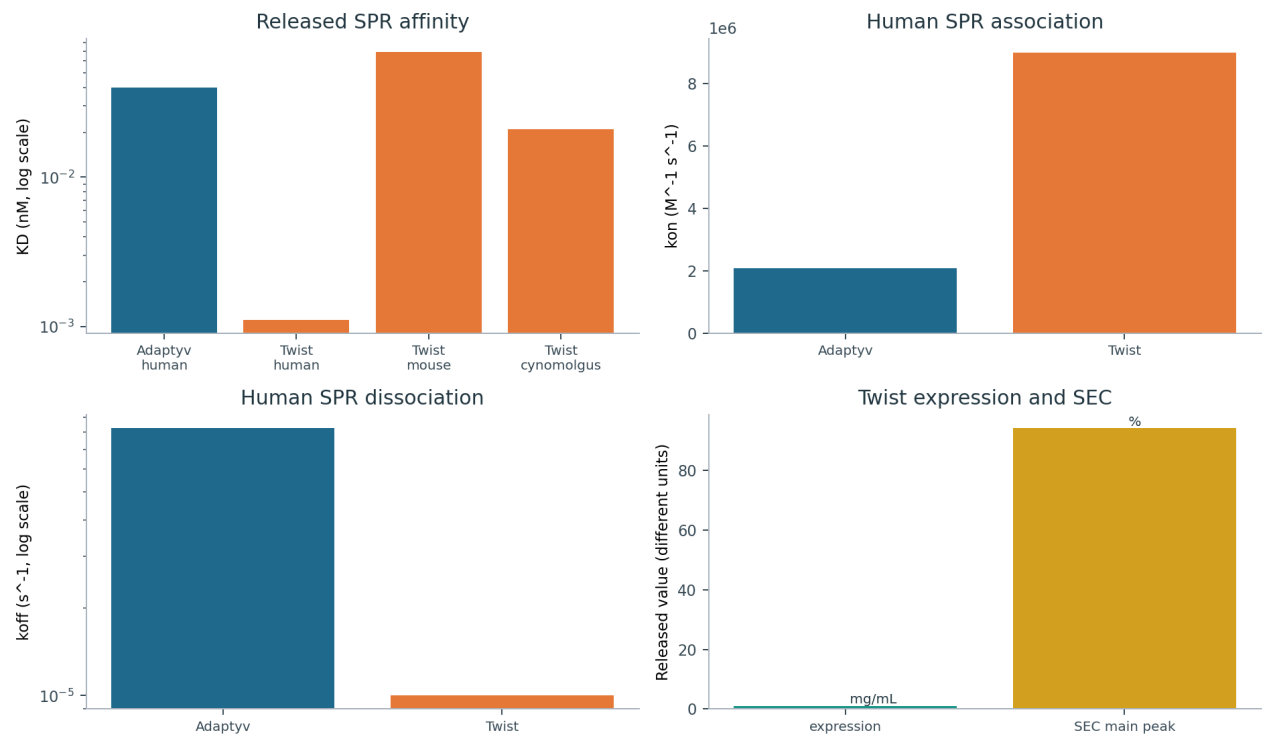
다차원 프로파일을 겹쳐

공개된 실험 측정

판매자	종	측정	값과 단위	복제 및 방출된 결과
적응력	인간	SPR KD	0.039896 nM	n=2; 결합물
적응력	인간	SPR 컨	2090397.500000 M ⁻¹ s ⁻¹	n=2; 결합물
적응력	인간	SPR 코프	0.000083 s ⁻¹	n=2; 결합물
튜브	인간	SPR KD	0.001110 nM	n=NA; 결합물
튜브	인간	SPR 컨	9000000.000000 M ⁻¹ s ⁻¹	n=NA; 결합물
튜브	인간	SPR 코프	0.000010 s ⁻¹	n=NA; 결합물
튜브	인간	표현	1.080000 mg/mL	n=NA; 측정
튜브	인간	SEC 주요 최고	94.148700 %	n=NA; 측정
튜브	마우스	SPR KD	0.069000 nM	n=NA; 결합물
튜브	시노물고스	SPR KD	0.021000 nM	n=NA; 결합물

두 업체 모두 후보자를 인간 TREM2 결합자라고 불렀습니다. Adpityv는 KD 0.03989631 nM와 Twist는 35.94 배의 차이인 0.00111 nM를 보고했습니다. 값은 합쳐지지 않았습니 다. 원자력 반응 곡선, 완전한 복제 배포, 검사 조화 메타데이터 및 광범위한 타겟 패널이 공개되지 않았습니 다. 오류 바를 재구성할 수 없습니 다. 증거는 공개 된 이 사건에 대한 결합을 지원합니 다. 플랫폼 전체 정확성 또는 우월성 주장이 아 니습니 다.

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.

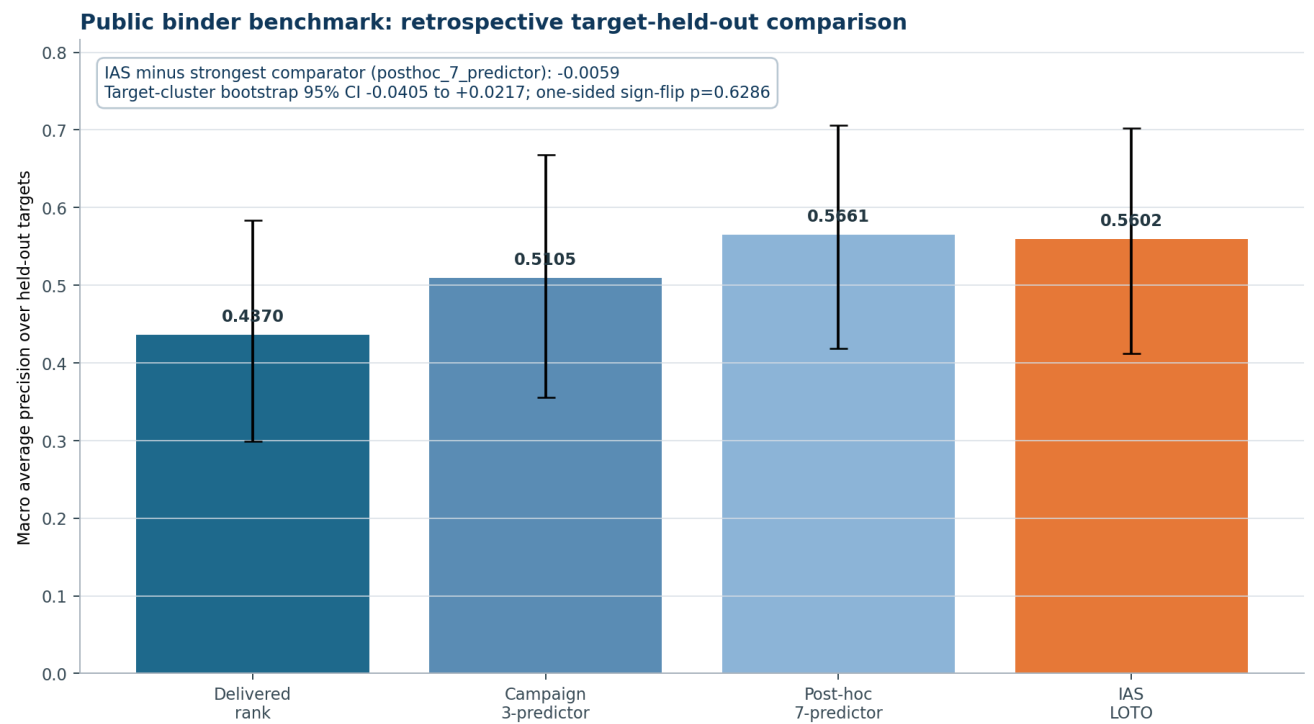
공공 실험 측정

공중 후시 기준

방법	매크로 AP	타겟 부트스트랩 95% CI	마이크로 AP	ROC AUC
클라우드 랭크	0.4370	0.2994에서 0.5832	0.3629	0.6278
campaign_3_predictor	0.5105	0.3554에서 0.6680	0.3444	0.6569
포스트호크_7_프레딕터	0.5661	0.4185에서 0.7061	0.4105	0.7032
로토	0.5602	0.4124에서 0.7023	0.4033	0.7022

일치된 집단은 1,320개의 설계, 15개의 목표 및 354개의 최종 결합자 호출을 포함한다. IAS는 1개의 목표가 종료되는 방식으로 훈련되고 평가되었다. 주요 매트릭은 평가 가능한 유지된 목표에 대한 매크로 평균 정확성이다. IAS 매크로는 0.5602의 AP를 얻었다. 가장 강력한 비교가 0.5661의 포스트호크_7_프레딕셔로 풀려났다. 쌍의 목표 수준 차이점은 -0.0059 (목적 클러스터 부트스트랩 95% CI -0.0405에서 +0.0217; 일방적인 정확한 신호 플립 $p=0.6286$) 이다. 후진적 우월성은 확립되지 않았다.

목표당 z 점수 정상화는 별다른 표본을 사용하지 않지만 각 목표 배트 내에서 변동적입니다. 이 및 포스트-하크 비교제 건설 한계 이동성이 있습니다. 사전 등록, 맹인, 미래 습기 실험실 비교는 존재하지 않습니다. 따라서 이 그림은 제한된 후시 비교를보고, 클라우드 사이언스, GPT-로잘린드 또는 일치된 조건에서 어떤 응용 프로그램을 초과하는 주장이 아닙니다.



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

청구 매트릭스 및 비교 정의

청구	진술	증거	상태	국경
PC01	공개 후보가 발표한 두 가지 공급자 테스트에서 인간 TREM2를 묶었습니다.	Adaptyv Binder 및 Twist Binder 호출	SUPPORTED_FOR_THI S_RELEASED_CASE	복귀적인 공적 사례; 독립적인 IAS의 미래 검증이 아닙니다
PC02	판매자 KD 추정값은 수적으로 교환이 가능합니다.	적응력/변동력 KD 비율은 35.94배	NOT_SUPPORTED	보고서는 개별적으로 분석되고, 합동 친화성 추정치도 없습니다.
PC03	후보자는 모델 가정에서 반복되는 목표 측 좌표 에피토프를 가지고 있습니다.	11 구조; 주요 재발성 잔재: 23, 26, 27, 49, 50, 51, 53, 56	SUPPORTED_AS_IN_S LICO_HYPOTHESIS	실험적인 에피토프 지도가 아닙니다.
PC04	좌표 인터페이스는 affinity 또는 specificity를 결정합니다.	돌연변이 스캔, 타겟 밖 패널 또는 에너지 분해가 없습니다	NOT_ESTABLISHED	예측적인 혼란과 특수성 통제가 필요합니다.
PC05	작업 흐름은 클로드 사이언스를 능가합니다.	클로드 사이언스 실행이 사용할 수 없습니다	NOT_TESTED	우위에 대한 주장이 없습니다
PC06	지원자는 일반적인 결합자 순위 모델을 검증합니다.	공개된 후속 공개에서 선택된 긍정적 인 사례	NOT_ESTABLISHED	선택 편향과 맹목적으로 유지되지 않는 미래 집단

정의. "IAS"는 여기에서 평가한 좌표 분석 및 정보 누출 통제 기반의 후향적 순위 결정 워크플로를 의미합니다. "Anthropic 공개 자료"는 공개된 Claude Protein Binder Design 캠페인 데이터, 후보 구조 좌표 및 원본 예측기 열을 의미합니다. "Claude Science"와 "GPT-Rosalind"는 조건을 맞춘 직접 실행 결과를 이용할 수 없었던 별도의 응용 프로그램을 의미합니다. 이러한 접근 권한의 부재는 미검증으로 기록되며 우월성으로 해석하지 않습니다.

방출 경계. 이 사례는 검사 계획, 잔재 우선순위 및 거짓된 가설을 뒷받침 할 수 있습니다. 알 수 없는 정체성, 질병 분류, QA 수용, 생리적 인터페이스 정체, 일반적인 결합 설계 유효성 또는 우월성을 확립할 수 없습니다. 독립적인 시각장애 잠재 목표, 사전 등록된 최종 포인트, 검사 원료 데이터, 목표 밖 제어 및 정렬 생체 물리학은 여전히 방출 차단제입니다.

IAS 연구 사용 보고. 계산 증거는 독립적인 실험 검증이 아닙니다.