

IAS 分子结构 — TREM2 基因报告，证据版

科学发布决策

科学释放GO——有界回顾性公共数据研究。本报告适用于外部科学交流，以及限制于固定公共TREM2数据集的方法、结果、图表、表格和补充材料的稿件。释放决定不授权前瞻性候选物选择、临床或疾病声明、功效、毒性或安全性声明、未知物理样本识别、制造发布或方法优越性。方法优越性未建立。

决策胶囊

- 人群：所有固定公共发布中的可评估90设计TREM2；72测量结合体和18测量非结合体；无基于结果的排除。
- 数据锁定：公共修订9e1b81696da46835e9e9cde9a3da976e0abc92ab，具有文件级别的来源。
- 主要估计量：回顾性区分目标保留出的IAS排名在完整TREM2队列上的能力。
- 主要结果：AP0.9776（95%分层自助置信区间0.9374–0.9994）和ROC AUC0.9444（0.8488–0.9977）。固定分数置换p值分别为0.00010和0.00010。
- 独立决策规则传输：阈值0.2158从内目标保留出预测中选择，针对1230设计在14非TREM2目标上，所有TREM2标签排除；然后应用于一次TREM2。
- 比较解释：观察到的竞选三预测AP为0.9843；配对不确定性不确立IAS优越性。
- 校准限制：IAS贝叶斯分数为0.4357，概率范围0.0074–0.3921；分数可用于排名，但不是校准的生物概率。

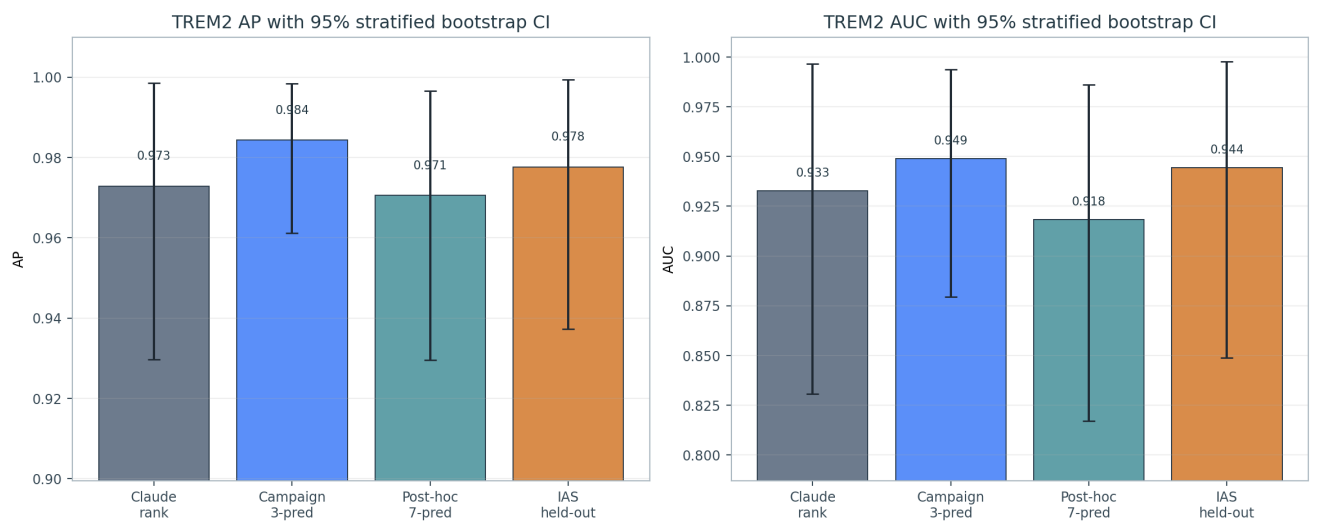
研究设计和统计分析

目标和完整可评估队列在结果分析前固定。排名模型使用目标保留出预测。不确定性通过2,000确定性、设计级别、标签分层自助重采样估计。与可交换标签的零假设关联通过10,000固定分数标签置换和加一p值校正测试。操作阈值仅基于非TREM2内目标保留出预测，通过最大约登指数选择，确定性平局打破，然后锁定并应用于一次TREM2。二元操作特征携带威尔逊95%置信区间。两供应商的可重复性分别通过一致性单元、科恩k、对称正/负同意、精确麦纳姆测试、配对对数10KD排名相关性，2,000自助重采样，和Bland–Altman限值评估。

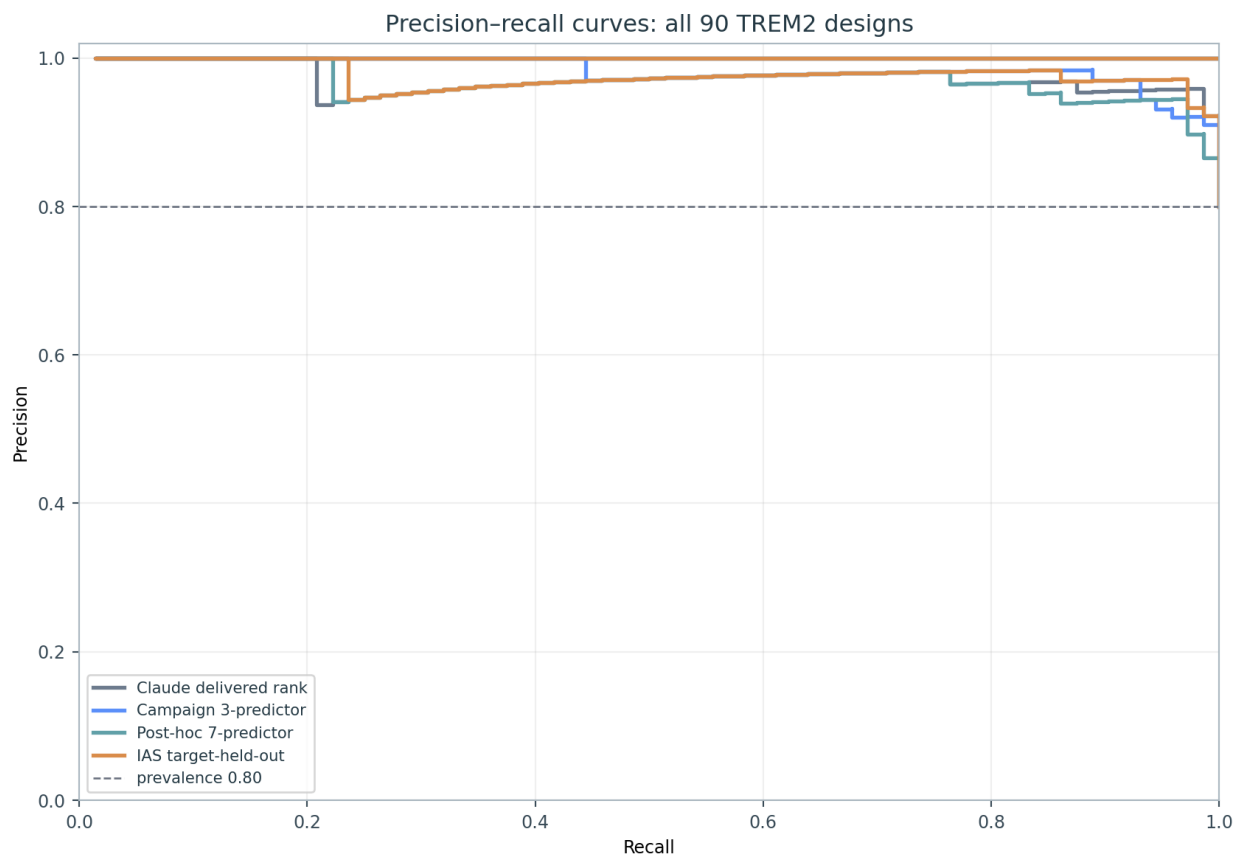
此设计分离三个问题：排名区分、阈值传输和检测重复性。它不将回顾性关联转化为前瞻性生物验证。

完整队列区分

方法	AP (95%置信区间)	ROC AUC (95%置信区间)
克劳德提供的排名	0.9729 (0.9297–0.9985)	0.9329 (0.8306–0.9965)
竞选3预测器	0.9843 (0.9612–0.9985)	0.9491 (0.8796–0.9938)
事后7预测器	0.9706 (0.9295–0.9966)	0.9182 (0.8171–0.9861)
IAS目标保留出	0.9776 (0.9374–0.9994)	0.9444 (0.8488–0.9977)



完整TREM2队列区分

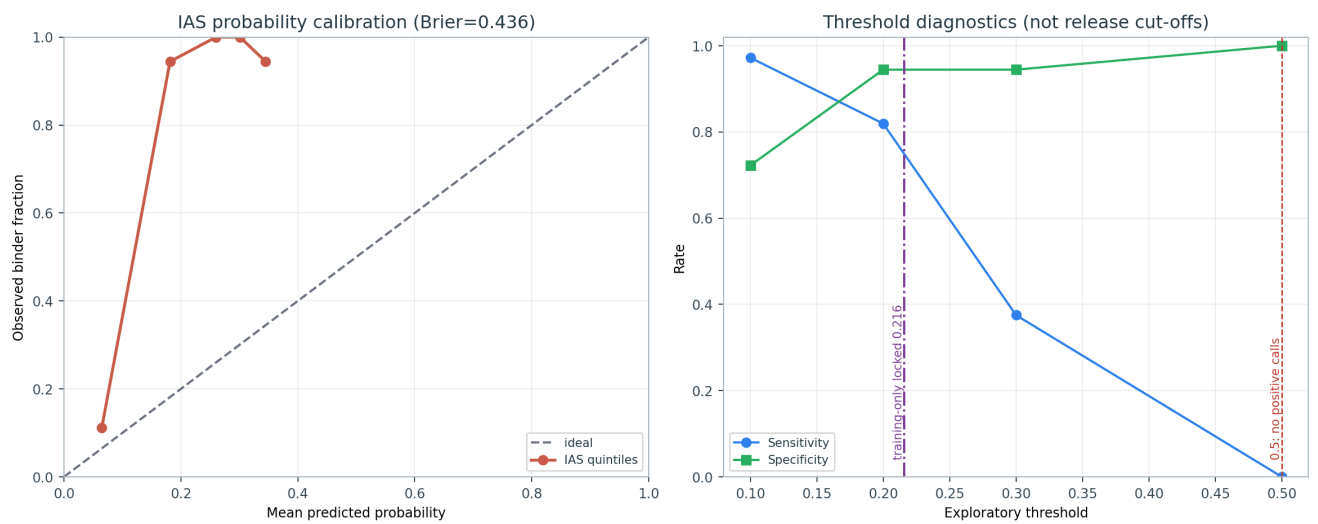


完整TREM2精确-召回曲线

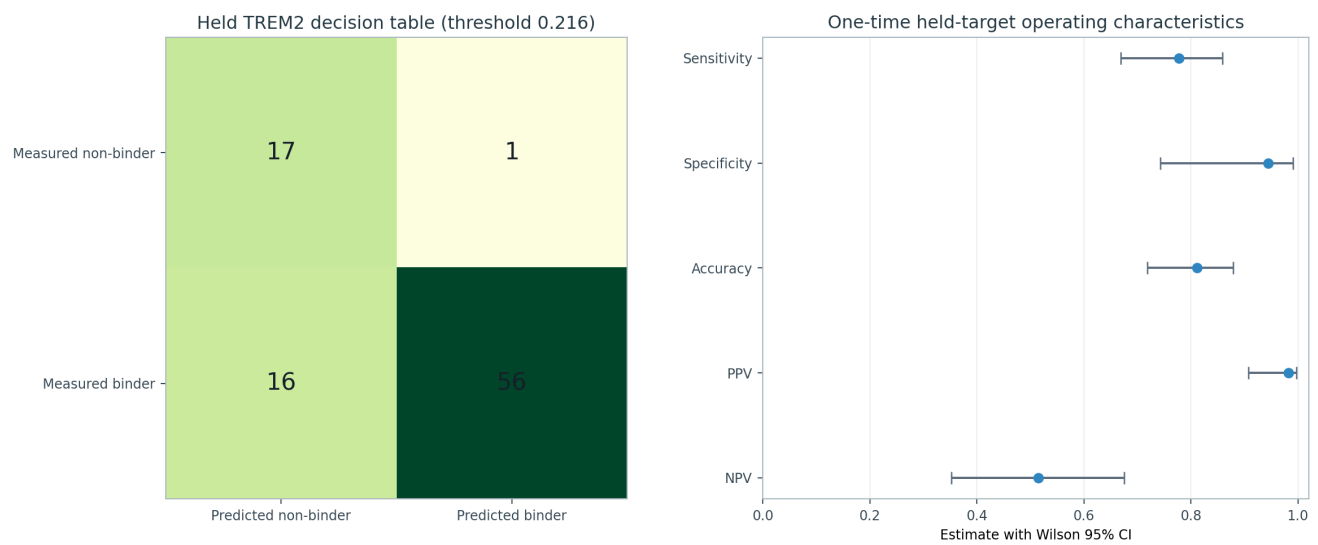
区间量化了队列内的抽样变异。它们不表示新竞选、新目标或临床传输性。IAS不被呈现为优于公共比较者。

锁定训练专用阈值和校准

保留目标结果	估计	95%置信区间或计数
阈值	0.2158	固定无TREM2标签
灵敏度	0.7778	0.6691–0.8583
特异性	0.9444	0.7424–0.9901
准确性	0.8111	0.7182–0.8786
PPV	0.9825	0.9071–0.9969
NPV	0.5152	0.3522–0.6750
混淆矩阵	TP 56; FP 1	TN 17; FN 16



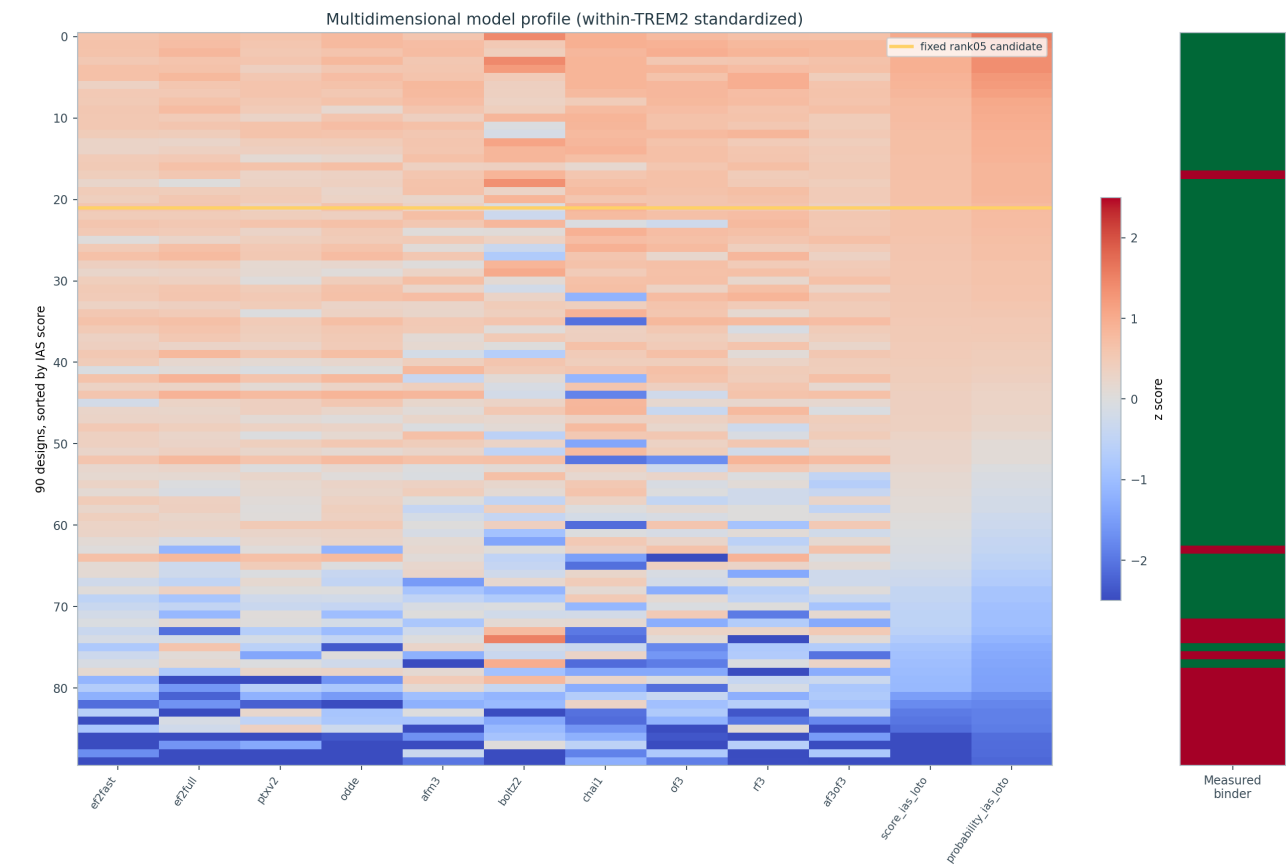
IAS概率校准和阈值传输



仅用于训练的阈值在保留TREM2中

高PPV与适度NPV共存，因为结合物的流行率是0.80。该阈值是回顾性传输结果，而不是临床、制造或未来活动的发布标准。概率尺度仍然实质性地校准错误。

多维测量提取

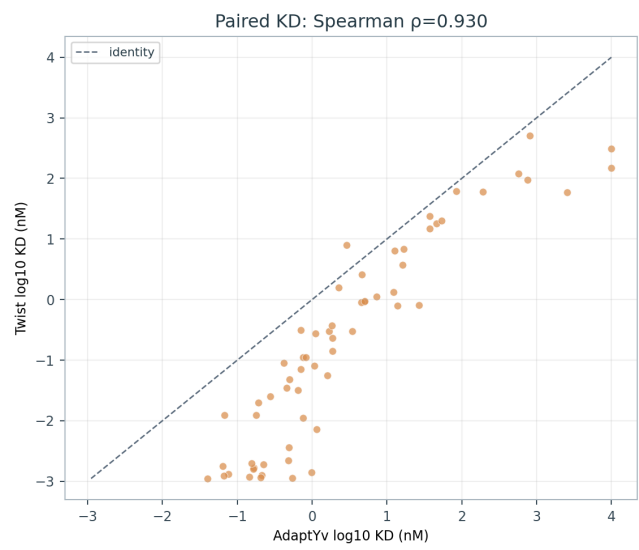
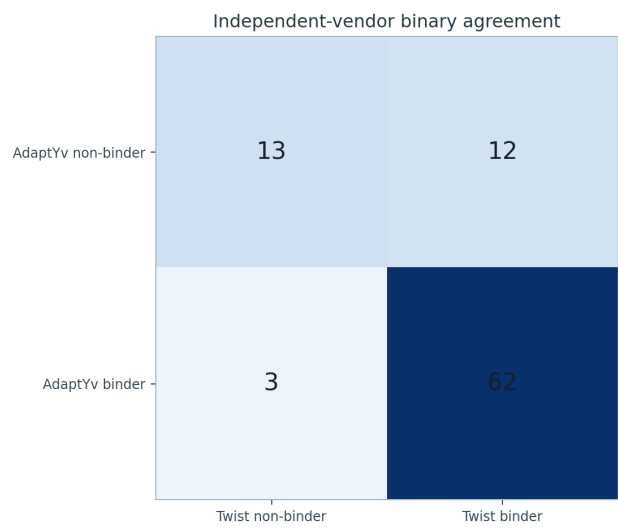


所有设计多维概况

面板联合显示十个模型族界面测量，保留目标IAS评分，未校准的概率和测量结合度，每个设计。提供三个预设诊断提取：高跨模型分歧，高多模型共识，以及具有高IAS评分的供应商分歧设计。这些提取隔离单个排名中看不见的试验/模型交互，同时仍然是结果意识的回顾性诊断，而不是前瞻性特征发现。

数值补充提供了完整的90-设计矩阵，测量定义，单位，缺失性语义，源库，提取成员和候选位置。没有缺失的测量被无声地推断到生物结论中。

独立供应商可重复性

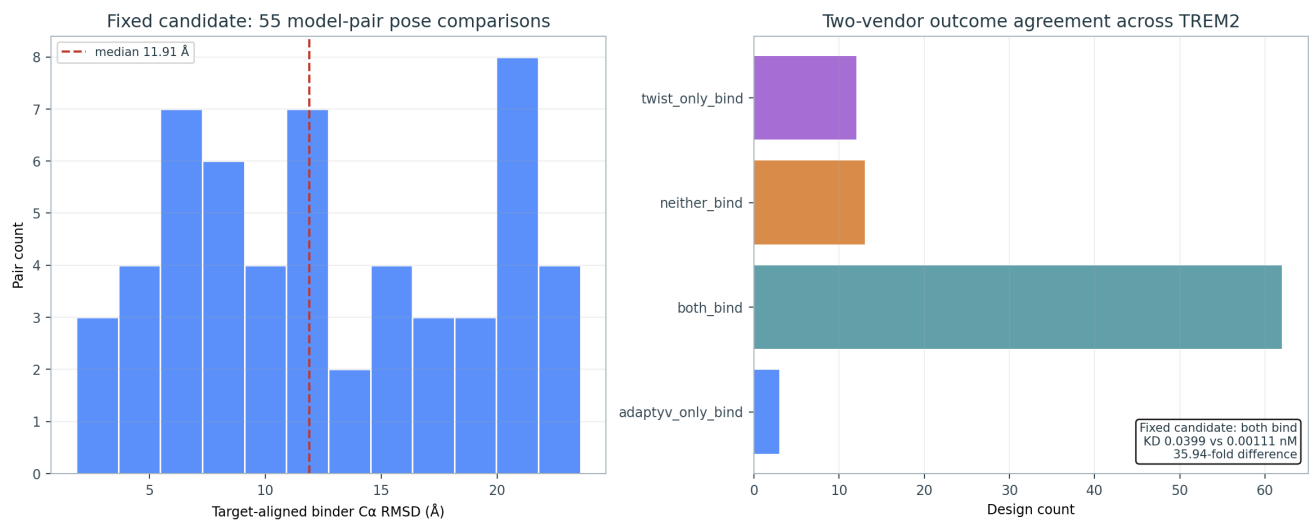


两供应商再现性

二元呼叫在75/90设计中达成一致（一致0.8333；95%置信区间0.7431–0.8963；Cohen κ 0.5329）。正向和负向一致分别为0.8921和0.6341。不一致是不对称的（精确McNemar $p=0.03516$ ）。在62对配对的KD观察中，Spearman ρ 为0.9301（自助抽样95%置信区间0.8652–0.9627），但中位绝对倍数差异为10.15。供应商保留了大部分排序，但不是定量可互换的。

固定候选证据三角化

预选的公共候选物mythos_preview_multi_target_trem2_rank05被两个供应商称为结合物，具有KD 0.039896和0.00111 nM， 35.94倍差异。其Claude、战役、事后和IAS排名分别为13、26、29和22。11模型集合的中位目标对齐结合物姿态为RMSD 11.91 Å；没有断言独特的姿态。



候选物结构和试验不确定性

二元结合支持、定量KD分歧和姿态分散保留为单独的证据层。它们不会制造出单一的结合或实验确认的姿态。

未知疾病、疗效、毒性和材料及质量控制推断

问题	观察证据	有界推理	状态	所需的下一个测量
未知疾病指示	TREM2目标身份，公共目标结构和测量目标结合度	可辩护的预测是一个TREM2-关联的微胶质细胞/神经退行性目标上下文假设；分子数据集未确认特定疾病指示或治疗益处。	**TARGET_CONTEXT_HYPOTHESIS_ONLY**	与目标保留的回顾性排名相关的疾病相关表型试验、目标缺失控制和独立疾病模型复制
未知疗效	固定公共候选物的两供应商结合，带有目标保留的回顾性排名	分子结合支持对于发布的候选记录；激动剂、拮抗剂、细胞活性和体内疗效仍待测试。	**BINDING_SUPPORTED_FUNCTION_UNTESTED**	TREM2信号传导、吞噬作用和目标依赖性救援，带有盲生物重复
未知毒性	没有毒理学、细胞因子、组织交叉反应、暴露或免疫原性数据集	毒性与安全性无法从发布的证据中预测；此处缺乏毒性信号是无信息的。	**NOT_ESTIMABLE**	细胞面板存活率、细胞因子、组织交叉反应、暴露和免疫原性风险
未知化合物/材料身份	公开序列、坐标文件、UUID和修订固定的哈希值	数字候选身份是可追溯和可复制的；没有分析化学和物证证据，无法将未知的物理材料分配给该身份。	**DIGITAL_IDENTITY_TRACEABLE_PHYSICAL_UNTESTED**	完整质量、肽图、纯度、浓度和物证链
未知质量保证处理结果	完整的公开文件账本和确定性分析；供应商二进制调用与候选物一致，但KD不同35.94倍	数字来源质量保证通过了此公共分析包；物理批次释放和试验运行接受均超出了可用证据的范围。	**DIGITAL_QA_PASS_PHYSICAL_RELEASE_UNTESTED**	验证方法、参考批次、预定义的等效边际和原始曲线审查

摘要区分了支持的数字身份和报告的分子结合功能与未测量的功能、疾病益处、安全性以及物理批次处理结果。这是一份可测试的推理图，而不是缺失实验的替代品。

主张-证据账簿

ID	声明	直接证据	状态	局限性
C01	固定的公共TREM2群体包含90可评估的设计，其中72结合物和18非结合物。	完整的目标选择群体和来源账本	**SUPPORTED**	单一目标和发布的战役
C02	IAS目标保留排序区分了TREM2结合物 (AP0.9776; ROC AUC0.9444) 。	保留目标评分、分层自助置信区间和固定标签置换检验	**SUPPORTED**	不建立新的战役运输
C03	仅用于训练的阈值 (0.2158) 转移到保留的TREM2目标，灵敏度0.778，特异性0.944。	TREM2标签完全排除阈值选择	**SUPPORTED**	不是前瞻性、临床或制造截止值
C04	IAS优于公共战役和事后比较器。	配对自助差异包括或不稳健地排除零	**NOT_ESTABLISHED**	不作出优越性声明
C05	IAS概率值已校准用于直接决策使用（观察到的布里尔0.4357）。	校准曲线、布里尔分数和压缩概率范围	**NEGATIVE_RESULT**	排名分数是主要的；概率不作为校准风险发布
C06	固定的公共候选物在两个报告的供应商试验中结合了TREM2。	两个结合物调用；KD0.039896和0.00111 nM	**SUPPORTED**	KD值不可互换且原始曲线不可用
C07	单个结合构象已被实验确认为固定的候选物。	11模型集成和成对构象分散	**NOT_ESTABLISHED**	需要正交表位或复合结构证据
C08	分子证据确立了疾病指示、功能功效或安全性。	没有疾病模型、功能功效或毒理学数据集	**OUTSIDE_SCOPE**	需要独立的生物实验
C09	数字候选身份和公共来源的数字来源是可追溯的。	UUID，固定版本，每文件URL和SHA-256账本	**SUPPORTED**	不识别未知物理样本
C10	可以释放制造批次或分析运行从这个公共数据集。	没有物理批次保管或验证释放分析	**OUTSIDE_SCOPE**	需要特定批次的分析和方法适用性证据

手稿使用声明。限定的回顾性研究在科学上可发布其方法、完整队列结果、负校准结果、可重复性分析、图表、表格和数值补充。任何手稿必须保留固定的数据集版本、固定队列、不确定性区间、负结果和声明账本。前瞻性、治疗性、毒理学、临床、未知材料和制造结论是单独的未来研究，不是本报告的结论。

科学决策和范围

决策：超出限定研究声明范围的确认外部声明。本报告分析了15公共实验TREM2坐标存款。证据层限于存款实验坐标及其主要结构文献。允许的结果是一组残基解析、可反驳的分子结构假设和分析规范。未知化合物身份、疾病状态、客户质量保证符合性、因果关系、有效性、安全性、生理界面身份和出版准备确认仍无法确定。

坐标库包括9个外显子结构，7个沉积复合物和3个跨膜NMR沉积物。在36个外显子对中，中位C- α RMSD为0.861Å（范围0.384-3.491Å）。所有结论均基于构建、伙伴、突变、晶体堆积、分辨率和缺失坐标异质性条件。

跨格式证据账本：15个实验结构；36个外显子对；中位C- α RMSD0.861Å；361个天然接触对；142个界面残基记录；72个几何空洞候选。

结构摘要

问题。哪些实验观察到的TREM2结构特征足够可重复以指导区分测量？

设计。固定哈希的PDBx/mmCIF坐标归一化到UniProt个Q9NZC2位置。外显子在共同C- α 位置上刚性对齐；残基位移、二级结构、溶剂可及表面积（SASA）、天然接触拓扑、沉积复合物界面、几何空洞和内部沉积物NMR构象分散度计算。六个假设通过效应大小、七个测试贝叶斯-霍奇伯格家族、连续窗口经验测试、沉积簇自助法和删除一个沉积物分析评估。

主要结果。位置70-79显示中位对齐分散度为4.027Å，而其他位置为0.629Å，差异为3.398Å，比率为6.401。然而，沉积自助法95%区间对于差异为-0.016至4.686Å，因此穿过零。结果支持异质性假设，未证明动态。

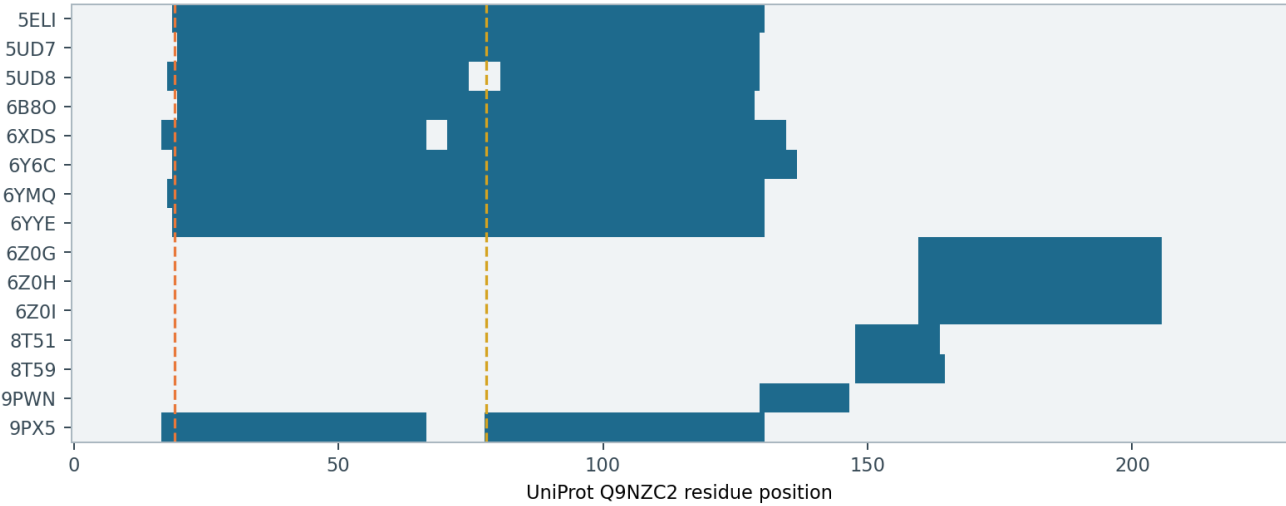
结论。最强的可行动结果是一个预设验证计划，针对70-79环、R47H对比、暴露的反复出现的表位、接触网络核心、N20/N79糖基化上下文和跨膜区域构象分散。在确认使用前需要独立的生物重复。

实验语料库和分层

PDB	层/方法	分辨率Å	观察位置	缺失在跨度内
5ELI	full_ig_like_ectodomain; X-射线衍射	3.10	112	3
5UD7	full_ig_like_ectodomain; X-射线衍射	2.20	110	46
5UD8	full_ig_like_ectodomain; X-射线衍射	1.80	106	6
6B8O	full_ig_like_ectodomain; X-射线衍射	2.20	109	47
6XDS	full_ig_like_ectodomain; X-射线衍射	1.47	114	4
6Y6C	full_ig_like_ectodomain; X-射线衍射	2.26	118	38
6YMQ	full_ig_like_ectodomain; X-射线衍射	3.07	113	0
6YYE	full_ig_like_ectodomain; X-射线衍射	3.36	112	1
6Z0G	transmembrane_nmr ; 溶液NMR	NA	46	0
6Z0H	transmembrane_nmr ; 溶液NMR	NA	46	0
6Z0I	transmembrane_nmr ; 溶液NMR	NA	46	0
8T51	short_epitope_peptide; X-射线衍射	1.90	16	3
8T59	short_epitope_peptide; X-射线衍射	2.00	17	2
9PWN	short_epitope_peptide; X-射线衍射	1.80	17	1
9PX5	full_ig_like_ectodomain; X-射线衍射	3.70	103	15

采样单位是一个沉积物，而不是一个原子或残基。一个结构内的残基和来自密切相关的构建的结构是相关的。库是一个方便样本的可用沉积物，而不是前瞻性生物队列。

Observed coordinate coverage across 15 experimental structures



坐标覆盖

预设的科学假设

ID	科学问题	观察效应	决策	反驳者
H01	70-79配体面向环在结构上比其余Ig-like外显子更异质吗？预测：中位对齐C-α分散度在70-79超过排除该环的位置20-130	主要：中位差异和比率；观察：3.398Å；比率6.401	不确定性：沉积bootstrap 95% CI差异 -0.016至4.686Å；比率 0.936至8.121；稳健性：LODO比率 5.435-6.953；窗口经验p=0.0485	决策：支持交叉沉积异质性；未证明动力学；反驳者：效应逆转或匹配构造高分辨率复制后区间包含非正中位数差异
H02	单个R47H沉积是否显示出相对于其70-79结构比较而言不成比例的WT环的位移？预测：5UD8至5UD7对齐的环位移超过其余共同外域位置	主要：环/背景中位数位移比率；观察：全局RMSD2.651Å；环中位数9.175Å；背景中位数1.114Å	不确定性：一个WT和一个R47H沉积；晶体和构造效应不可分割；稳健性：位置解析位移表和多重调整探索性检验	决策：仅结构对比；基因型机制未证实；反驳者：匹配复制WT/R47H结构和溶液HDX/NMR无法再现环局部变化
H03	反复接触的残基是否物理暴露且结构上不同？预测：界面反复出现的位置具有比从未观察到在界面的位置更高的溶剂暴露	主要：相对SASA的悬崖delta；观察：界面中位数rSASA0.414；非界面中位数0.224	不确定性：七个抗体/scFv/片段复合体不是独立的生理配体；稳健性：单独暴露和异质性对比与BH调整	决策：支持可访问的实验表位；非生理亲和力；反驳者：正交结合图无法重叠反复出现的坐标界面
H04	接触网络嵌入能否区分稳定的核心与暴露的可变位置？预测：高接触度与相对SASA和坐标异质性的负相关关联	主要：斯皮尔曼rho；观察：度数与异质性rho-0.526；度数与rSASA rho-0.795	不确定性：残基水平的空间自相关性和结构选择偏差；稳健性：保留了正交轴；没有复合身份评分	决策：拓扑机制是假设生成的；反驳者：匹配结构或突变稳定性数据显示与网络嵌入无关
H05	显而易见的结构差异是否主要由晶体学分辨率解释？预测：如果分辨率是主导因素，较差的分辨率应单调地跟踪更高的参考RMSD	主要：沉积水平斯皮尔曼rho；观察：rho-0.150, n=9	不确定性：分辨率、构造、晶体堆积、变体和结合伙伴是混杂的；稳健性：用作偏差诊断，从不作为因果校正	决策：无法将分辨率隔离为差异的原因；反驳者：匹配构造/分辨率系列解释观察到的环效应
H06	161-206跨膜NMR构造中哪些亚区域显示出最大的沉积构象分散？预测：终端侧翼比螺旋核心显示出更大的分散	主要：沉积区域中位数和IQR；观察：分别报告为6Z0G、6Z0H和6Z0I	不确定性：沉积合集是约束兼容的表示，而不是采样的动力学轨迹；稳健性：三个沉积和固定区域边界	决策：仅区域结构不确定性；反驳者：独立的溶液测量显示另一种区域局部的灵活性模式

假设分别评估；不使用不透明的复合评分。除非相应的独立门通过，否则较大的几何效应不解释为生物学因果作用。

坐标和测量方法

残基映射到标准Q9NZC2序列；未解决的坐标保持缺失。外域对在共同C- α 位置最小二乘刚体对齐后进行比较。残基异质性是沉积对齐的C- α 位移，不是时间域波动。SASA使用1.40Å溶剂探针和每个原子240表面点；相对SASA使用残基特定的参考最大值。二级结构注释根据观察到的残基保留。

原生接触定义为C- α 距离最多8.0Å，序列分离至少四个残基。共识网络边需要至少五种共观察到的外显子结构中接触频率至少0.5。沉积复合物接触使用5.0Å原子距离标准；极性和盐键代理使用3.5和4.0Å标准。这些是几何观测值，而不是结合能量。

统计估计量、推理单位和多重性

主要估量值是中位数差异、中位数比率、克莱夫的 δ 和斯皮尔曼的 ρ 。T01-T07形成一个本杰明-霍奇伯格多重性家族。残基级别的秩检验是显性的探索性检验，因为相邻残基在空间上和序列上相关。它们的名义P值和调整后的q值不创造生物学上的重复。

H01还使用连续十个残基窗口的经验秩、2,000次重采样沉积簇的自助法和删除一个沉积物的分析。自助法，而不是残基数，是主要的不确定性诊断。H02包含一个WT/R47H结构对，因此是描述性的。缺失的残基没有被插补；每个对比报告其观察到的分母。

完整的统计敏感性表

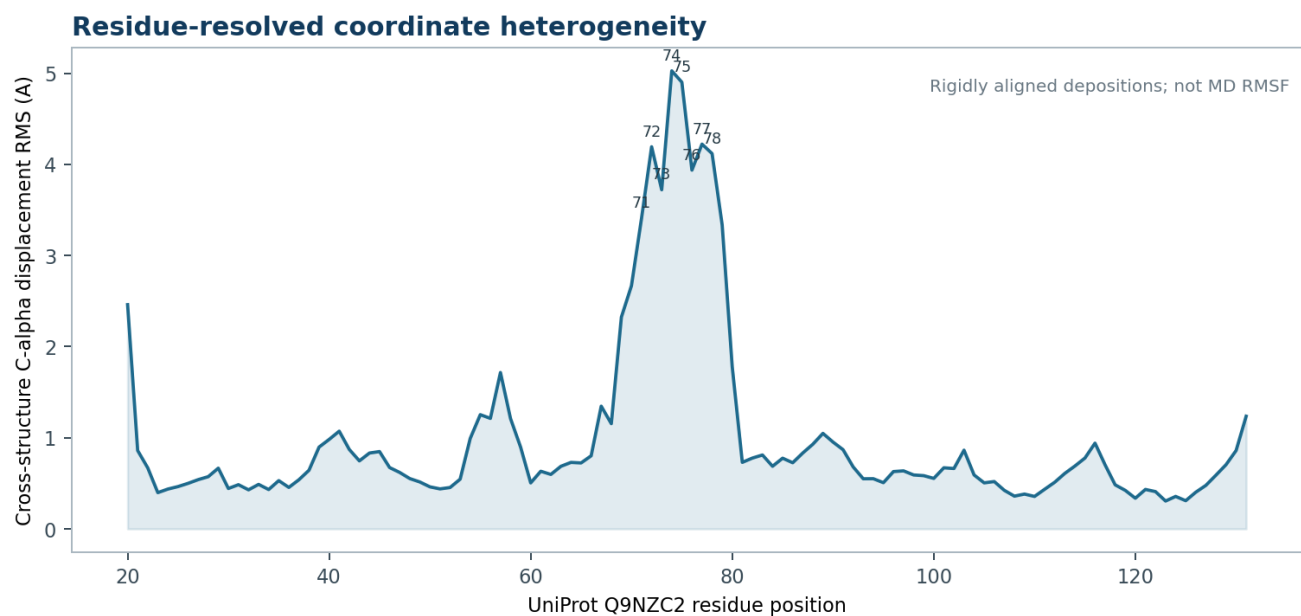
test / 假设	unit / 程序	contrast / n	效应估计	P / BH q / 家族
T01 / H01	单位: 残基位置 (探索性; 空间相关) ; 程序: 双侧曼-惠特尼U检验	位置70-79与位置20-130排除70-79; n=10 vs 101	克莱夫 δ =1.000	P=2.035e-07; BH q=3.56e-07; 家族=T01-T07
T02 / H02	单位: 一个结构对内的残基位置; 描述性; 程序: 双侧曼-惠特尼U检验	5UD7-与5UD8位移在位置70-79与剩余的共同位置; n=6 vs 98	克莱夫 δ =1.000	P=1.318e-09; BH q=4.613e-09; 家族=T01-T07
T03 / H03	单位: 残基位置 (复合物是异质工程构建体) ; 程序: 双侧曼-惠特尼U检验	界面反复出现的残基与非界面残基: 相对SASA; n=34 vs 77	克莱夫 δ =0.400	P=0.0008288; BH q=0.0012; 家族=T01-T07
T04 / H03	单位: 残基位置 (探索性) ; 程序: 双侧曼-惠特尼U检验	界面反复出现的残基与非界面残基: 坐标异质性; n=34 vs 77	克莱夫 δ =-0.112	P=0.3487; BH q=0.4068; 家族=T01-T07
T05 / H04	单位: 残基位置; 程序: 双侧斯皮尔曼秩相关	共识接触度数与坐标异质性; n=111 vs 无	斯皮尔曼 ρ =-0.526	P=3.013e-09; BH q=7.03e-09; 家族=T01-T07
T06 / H04	单位: 残基位置; 程序: 双侧斯皮尔曼秩相关	共识接触度数与相对SASA; n=111 vs 无	斯皮尔曼 ρ =-0.795	P=2.006e-25; BH q=1.404e-24; 家族=T01-T07
T07 / H05	单位: 实验沉积; 程序: 双侧斯皮尔曼秩相关	X射线分辨率与RMSD到5UD7; n=9 vs 无	斯皮尔曼 ρ =-0.150	P=0.7001; BH q=0.7001; 家族=T01-T07
S01 / H01	单位: 序列窗口; 程序: 上尾经验秩	连续十个残基窗口的经验比较; n=1 vs 102	window_empirical_p=4.027	P=0.0485; BH q=NA; family=sensitivity_only
S02 / H01	单位: 实验性沉积; 方法: 百分位区间	2,000沉积窗口的Bootstrap重采样; n=9 vs 2000	中位差异_埃_95百分位区间=3.398	P=NA; BH q=NA; family=sensitivity_only
S03 / H01	单位: 实验性沉积; 方法: 影响范围	删除一个沉积物后的重新拟合对齐; n=9 vs None	中位比率范围=6.401	P=NA; BH q=NA; family=sensitivity_only

调整后的概率量化在所述探索性程序下的兼容性; 它们不纠正构建选择、空间自相关或沉积依赖性。

H01 — 70-79环异质性

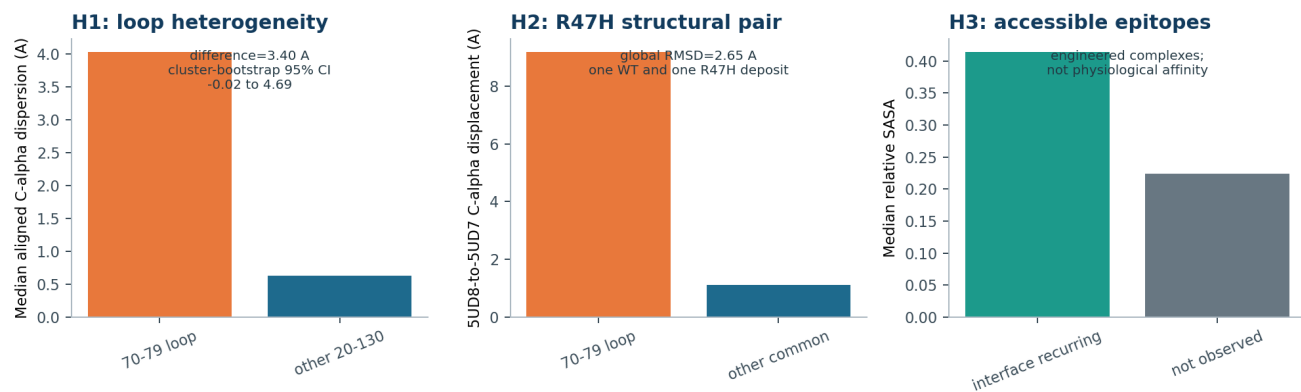
该70-79窗口的中位对齐分散度为4.027埃; 该窗口除外的位置20-130的中位对齐分散度为0.629埃。中位差异为3.398埃，比率为6.401。残基级Cliff's delta为1.000(P=2.03e-07, BH q=3.56e-07。)

这种方向和幅度与一个构象宽容的配体面向环相符。这并不确立动力学，因为每个沉积物是一个静态、条件依赖的坐标观察，且残基级别的比较是相关的。



残基分辨率的坐标异质性

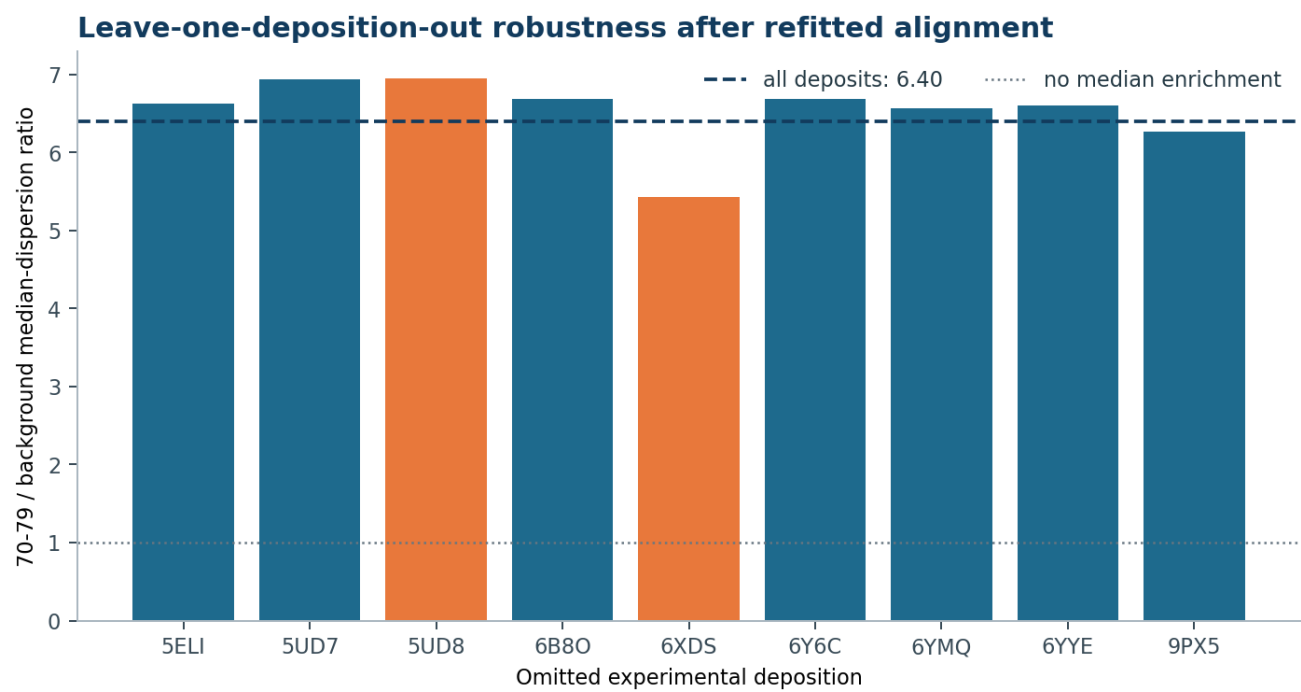
Prespecified coordinate-level hypothesis effects



假设效应

H01不确定性与稳健性

连续窗口的经验性上尾概率为0.0485。在LODO分析中，环/背景比值范围从5.435到6.953；因此，没有单一沉积物生成点估计方向。相反，2,000次采样的沉积物簇Bootstrap95%区间为差异-0.016到4.686埃，比率为0.936到8.121。由于两个区间都包含各自的零边界，H01仍为假设生成。



删除一个沉积物后的敏感性

H01剔除一个沉积物表格

省略PDB/保留n	环中位埃	背景中位埃	差异埃	比率/解释
5ELI(保留n=8)	4.282	0.646	3.636	比率=6.630; 重新拟合保留子集后的沉积物级影响分析
5UD7(保留n=8)	4.322	0.623	3.699	比率=6.932; 重新拟合保留子集后的沉积物级影响分析
5UD8(保留n=8)	3.800	0.547	3.253	比率=6.953; 重新拟合保留子集后的沉积物级影响分析
6B8O(保留n=8)	4.285	0.641	3.644	比率=6.687; 重新拟合保留子集后的沉积物级影响分析
6XDS(保留n=8)	2.728	0.502	2.226	比率=5.435; 重新拟合保留子集后的沉积物级影响分析
6Y6C(保留n=8)	4.281	0.641	3.641	比率=6.682; 重新拟合保留子集后的沉积物级影响分析
6YMQ(保留n=8)	4.279	0.652	3.627	比率=6.563; 重新拟合保留子集后的沉积物级影响分析
6YYE(保留n=8)	4.277	0.648	3.629	比例=6.601; 重新拟合保留子集后的沉积水平影响分析
9PX5 (保留 n=8)	4.027	0.642	3.385	比例=6.271; 重新拟合保留子集后的沉积水平影响分析

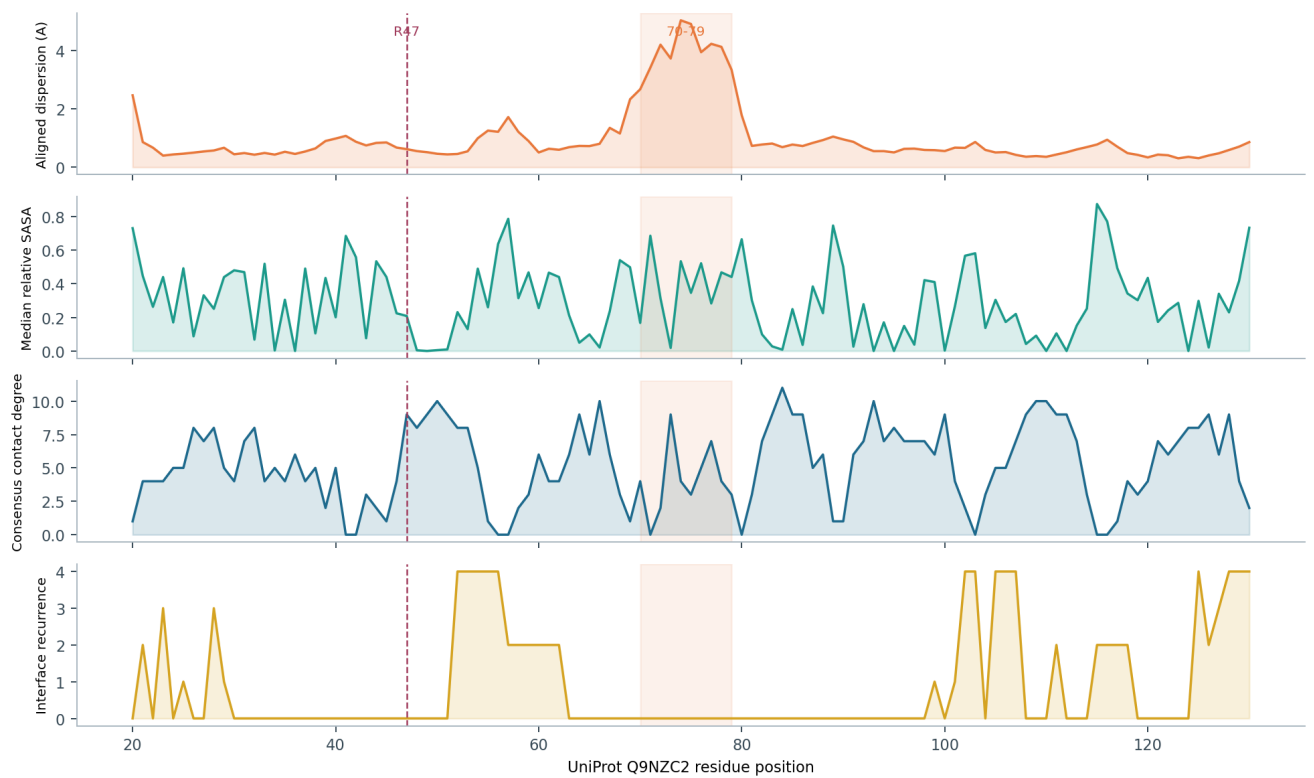
解释规则：符号的稳定性支持对单沉积杠杆的稳健性；它不消除共享结构或结晶偏差。

H02 — 直接WT/R47H结构对比

对齐后，5UD7 WT相对于5UD8 R47H全局C- α RMSD为2.651Å。共同70-79位置的中位位移为9.175Å，而剩余共同位置为1.114Å。残基级效应为Cliff's delta 1.000 (BH q=4.61e-09)。

只有六个环位置是共同的，只有一个WT/R47H沉积对可用。突变、构建、伙伴、堆积和测量条件是不可分割的。因此，结果是一个结构对比，而不是证据表明R47H导致了观察到的位移。需要一个电荷救援R47K实验来区分静电效应和上下文效应。

Sequence-resolved structural mechanism map

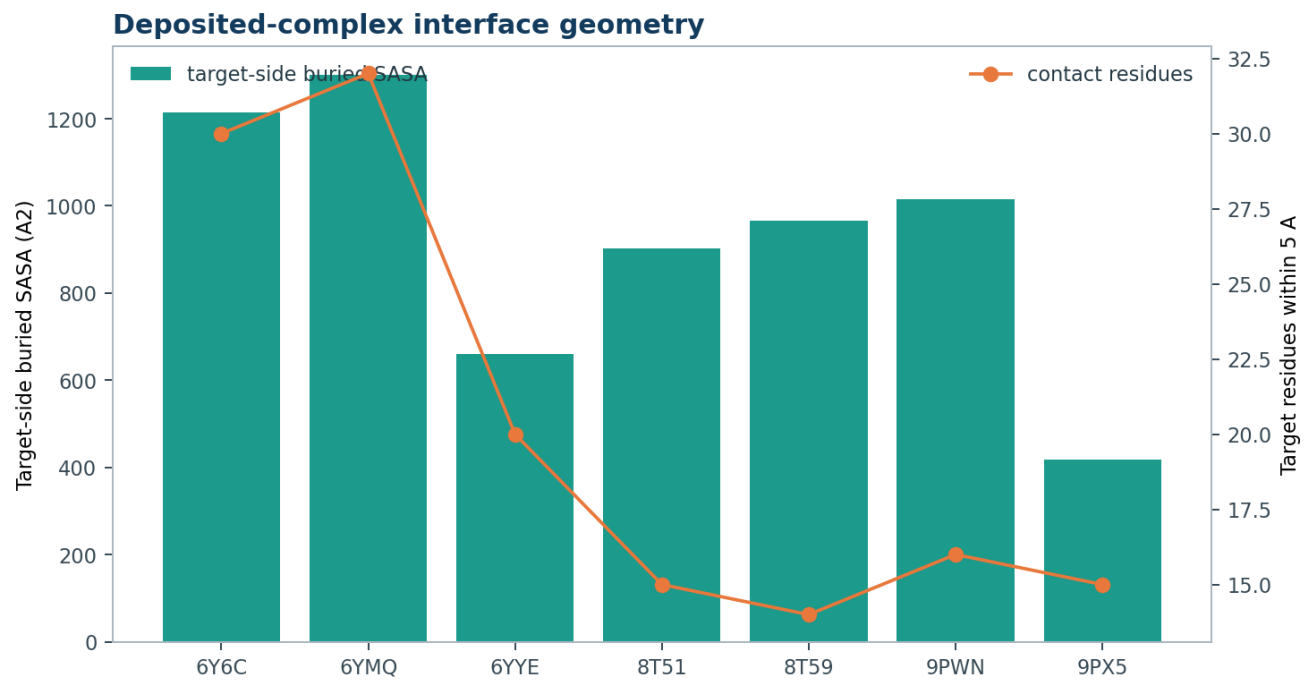


序列和机制图

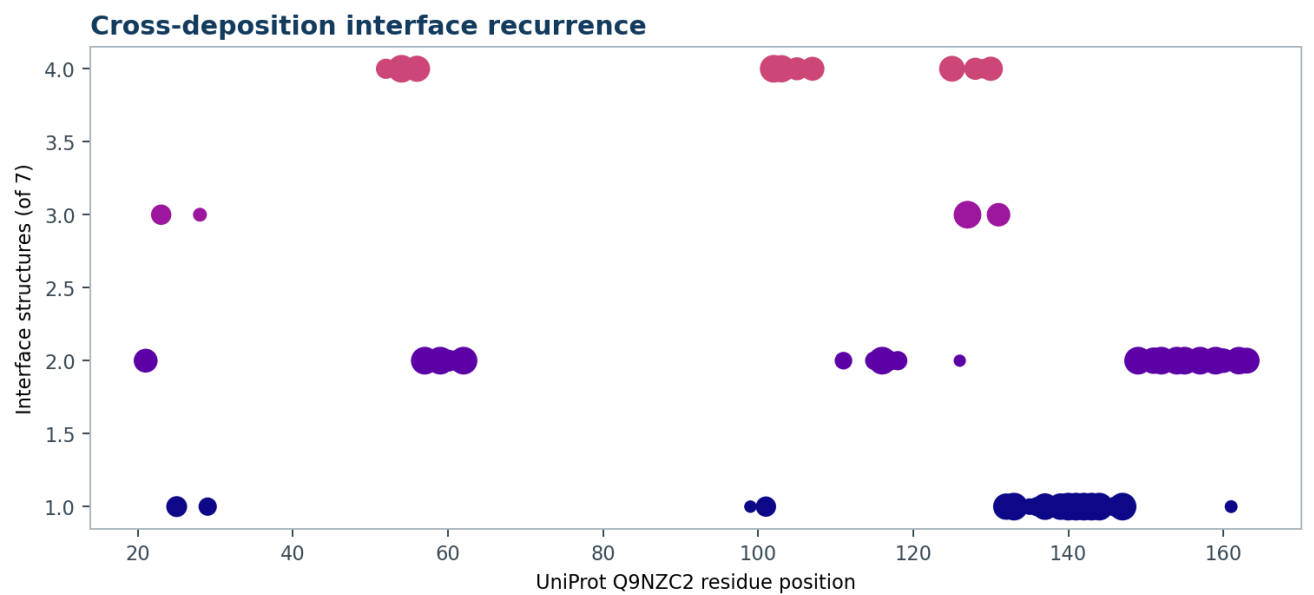
H03 — 重复沉积界面

在沉积的抗体、scFv或片段界面中反复出现的位置的中位相对SASA0.414，与非界面位置的0.224相比。暴露对比的Cliff's delta为0.400（BH q=0.0012）。异质性对比很小且不显著（delta-0.112，BH q=0.407）。

这支持了可访问的实验表位，而不是生理学配体界面或亲和力。工程化结合物中的重复可以反映选择、构建和结晶设计。



沉积界面几何

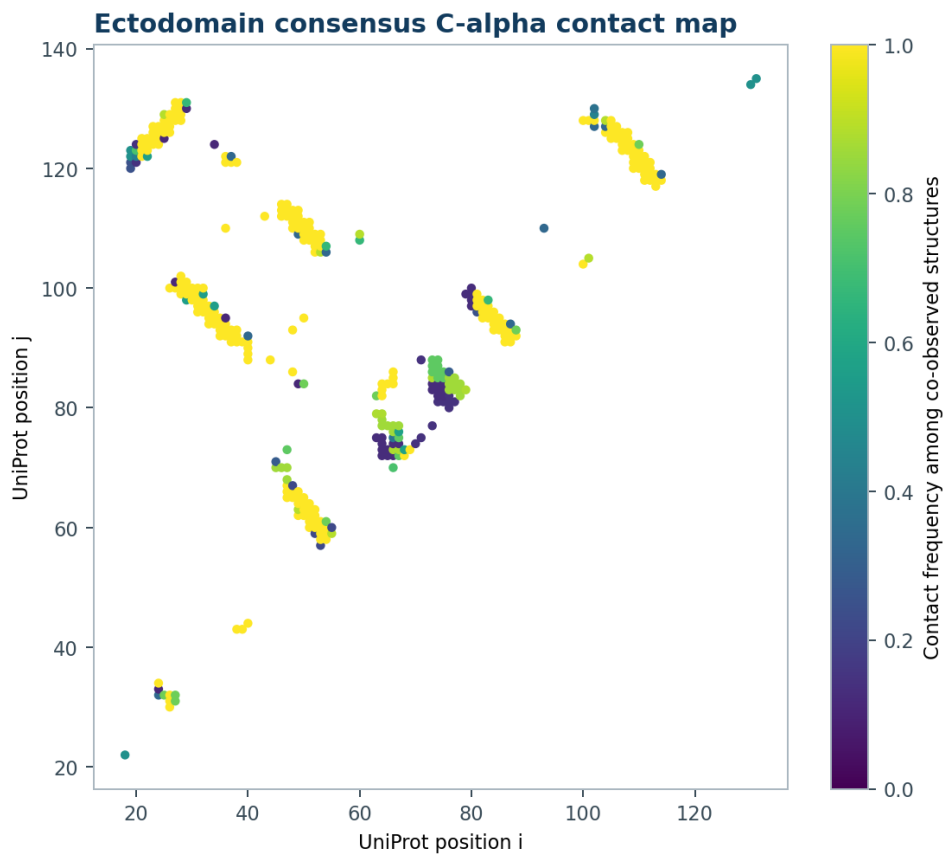


界面重复

H04 — 接触网络嵌入

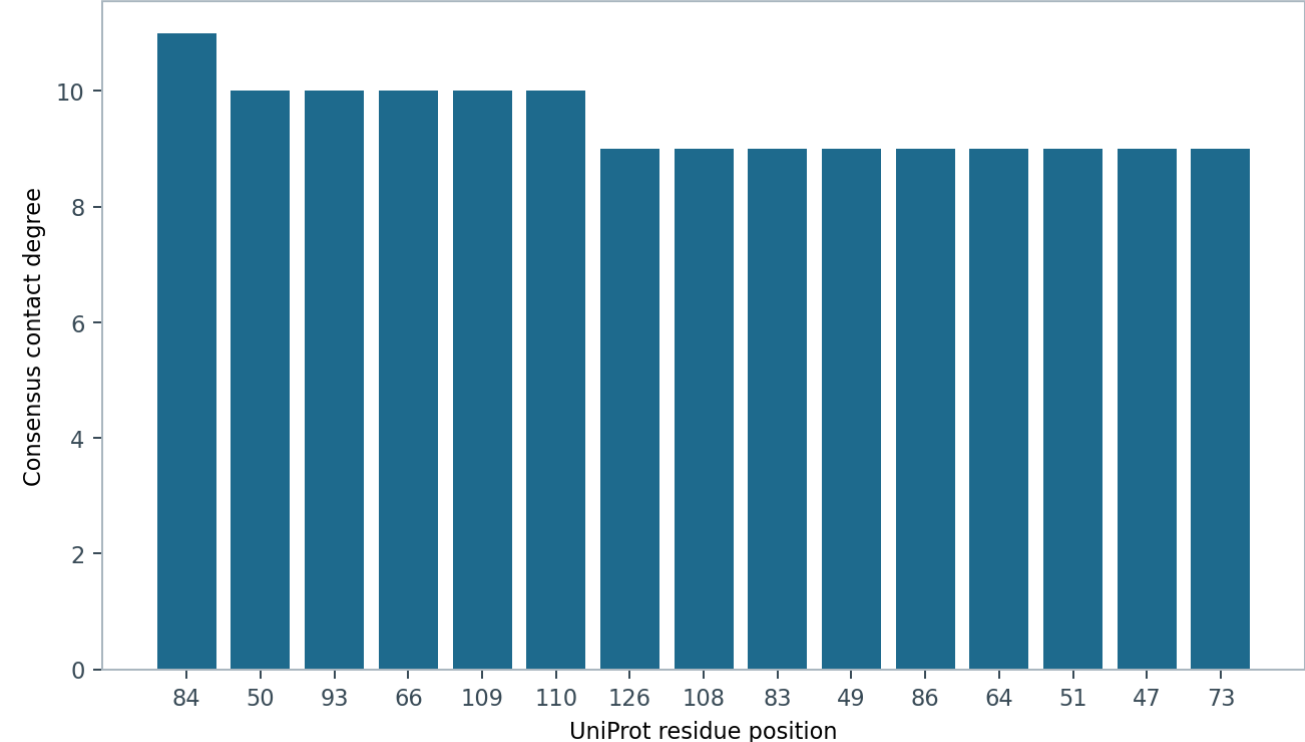
共识接触程度与对齐异质性 (Spearman rho -0.526, BH q=7.03e-09)和相对SASA (rho -0.795, BH q=1.4e-24) 呈负相关。联合方向与埋藏、连接的Ig样核心和暴露、较少约束的外围位置一致。

残基观察是空间自相关的；接触截止和缺失坐标改变网络拓扑。因此，分析促使稳定性和交换测量，但不估计能量耦合。



共识接触图

Highest-degree residues in the consensus contact network

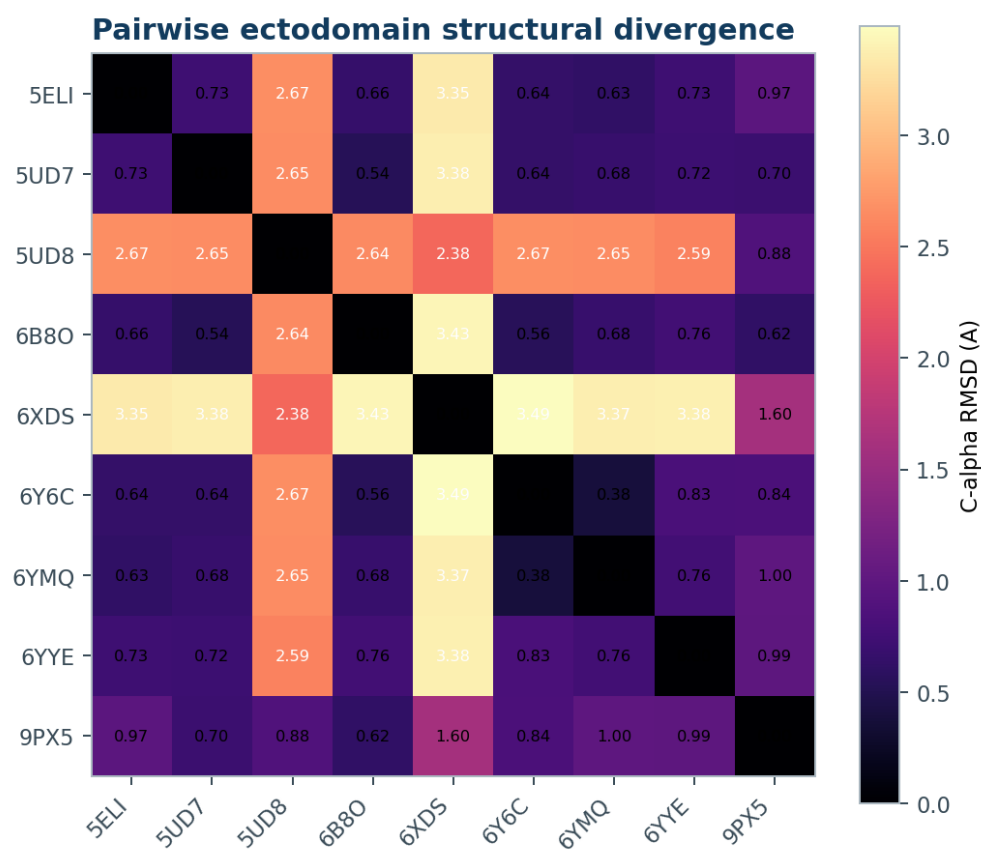


共识接触枢纽

H05 — 分辨率偏差诊断

在九个外显子沉积中，结晶分辨率与参考对齐的RMSD的Spearman rho为-0.150 (P=0.700, BH q=0.700) 。此分析未检测到单调关联。

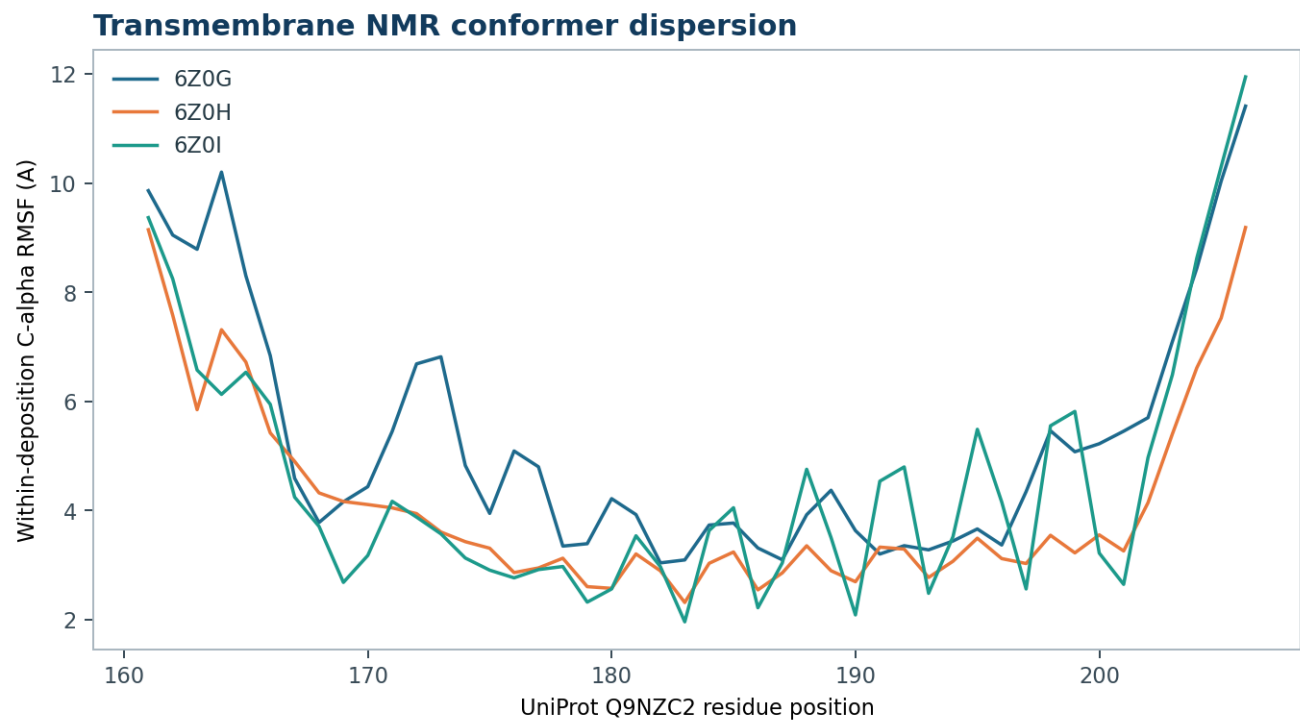
结果是一个负面诊断，而不是证据表明分辨率无关紧要。分辨率与构建、伙伴、突变和晶体环境混杂，样本量小。需要匹配的构建在可比条件下测量以隔离测量质量作为原因。



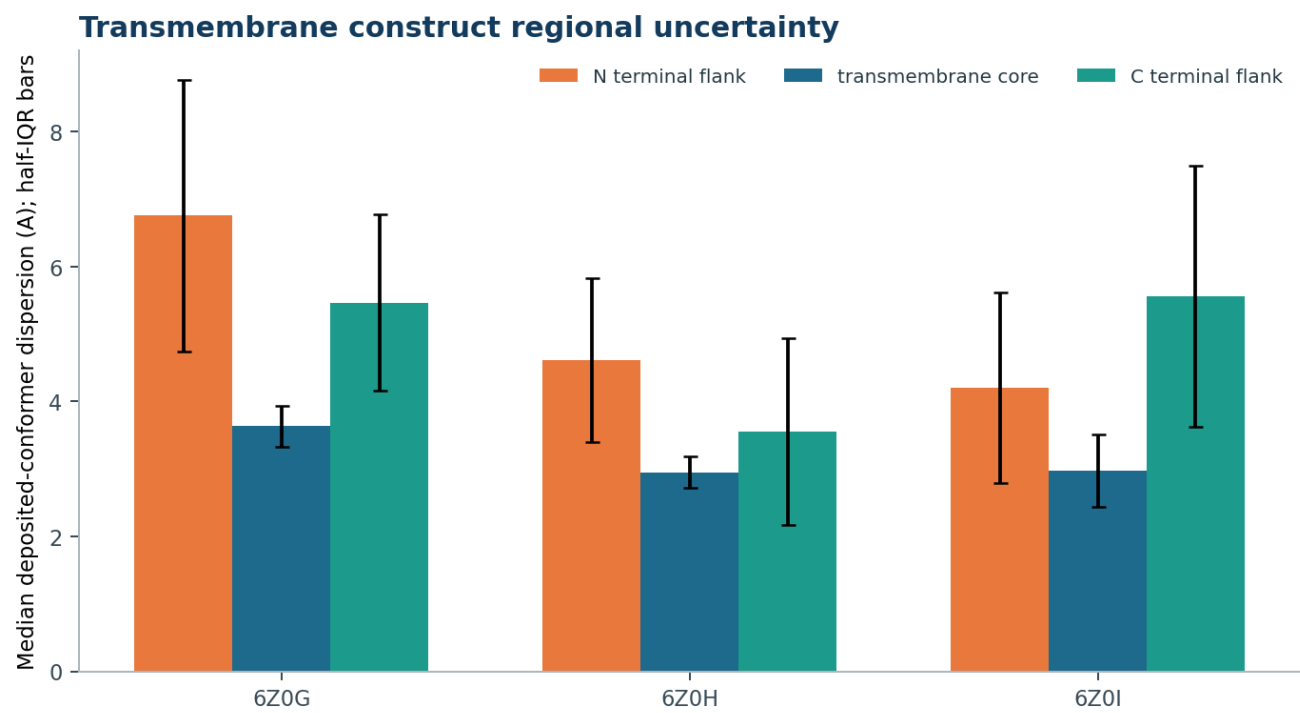
成对C-αRMSD

H06 — 跨膜NMR区域分散

沉积构象在每个6Z0G、6Z0H和6Z0I内进行了对齐。预定义区域为N端边161-174、跨膜核心175-195和C端边196-206。在每个沉积中，跨膜核心中位分散低于两个边。这种模式与区域构象约束一致，但值在沉积构象之间分布——不是动力学、平衡群体、自由能差异或分子动力学RMSF。



跨膜NMR构象分散



NMR区域分散

H06区域估计

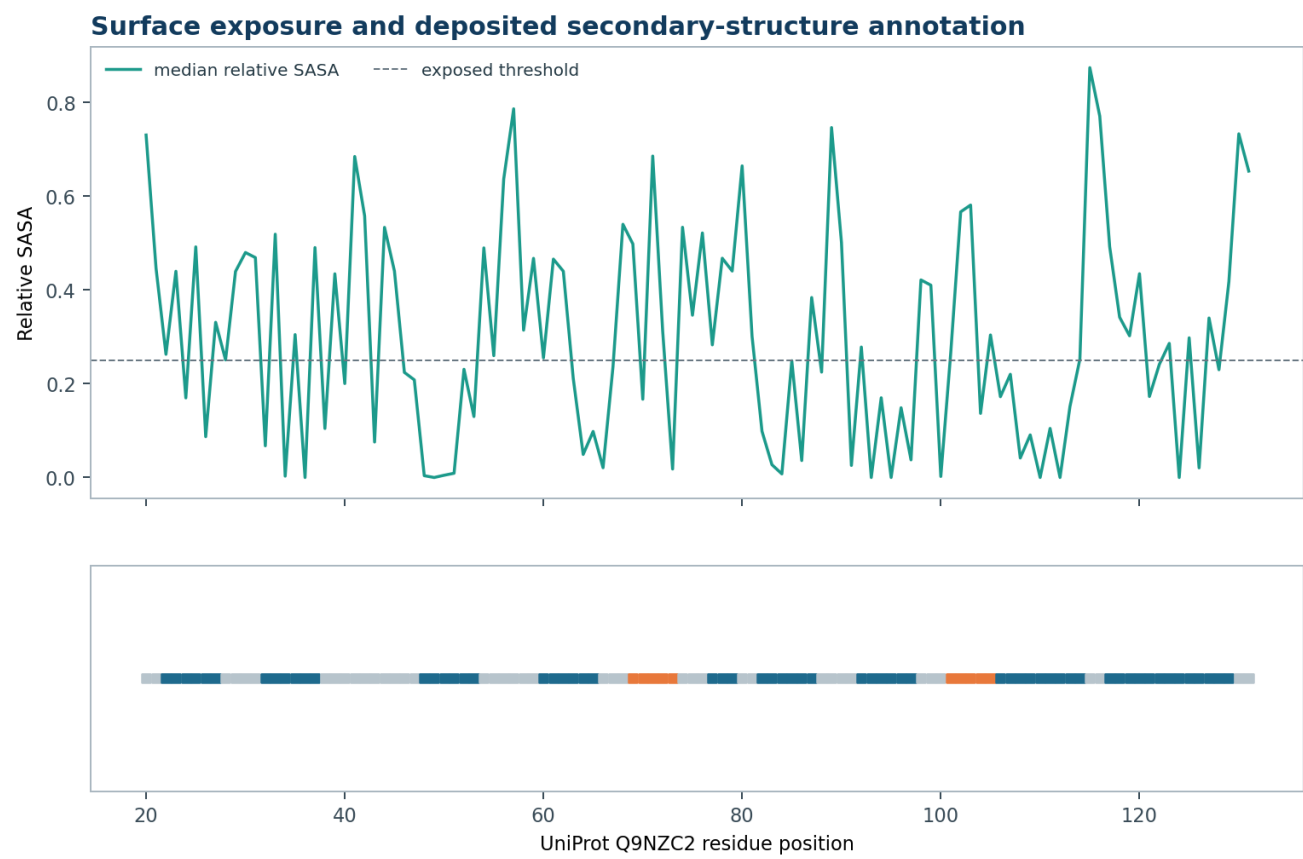
PDB / 区域	位置 / n	中位数 A	四分位距 A	解释
6Z0G / N端边	161-174 (n=14)	6.754	4.018	沉积NMR构象中的跨膜分散; 不是动力学、平衡群体或分子动力学RMSF
6Z0G / 跨膜核心	175-195 (n=21)	3.633	0.613	沉积NMR构象中的跨膜分散; 不是动力学、平衡群体或分子动力学RMSF
6Z0G / C端边	196-206 (n=11)	5.463	2.619	沉积NMR构象中的跨膜分散; 不是动力学、平衡群体或分子动力学RMSF
6Z0H / N端边	161-174 (n=14)	4.613	2.439	沉积NMR构象中的跨膜分散; 不是动力学、平衡群体或分子动力学RMSF
6Z0H / 跨膜核心	175-195 (n=21)	2.948	0.467	沉积NMR构象中的跨膜分散; 不是动力学、平衡群体或分子动力学RMSF
6Z0H / C端边	196-206 (n=11)	3.554	2.768	沉积NMR构象中的跨膜分散; 不是动力学、平衡群体或分子动力学RMSF
6Z0I / N端边	161-174 (n=14)	4.208	2.826	沉积NMR构象中的跨膜分散; 不是动力学、平衡群体或分子动力学RMSF
6Z0I / 跨膜核心	175-195 (n=21)	2.975	1.071	沉积NMR构象中的跨膜分散; 不是动力学、平衡群体或分子动力学RMSF
6Z0I / C_terminal_flank	196-206 (n=11)	5.554	3.870	沉积NMR构象中的跨膜分散; 不是动力学、平衡群体或分子动力学RMSF

确认测试需要放松NMR或另一种时间敏感的解决方案方法，在受控的膜模拟中进行，DAP12的摩尔比和构建状态已得到验证。

表面暴露、二级结构和糖基化背景

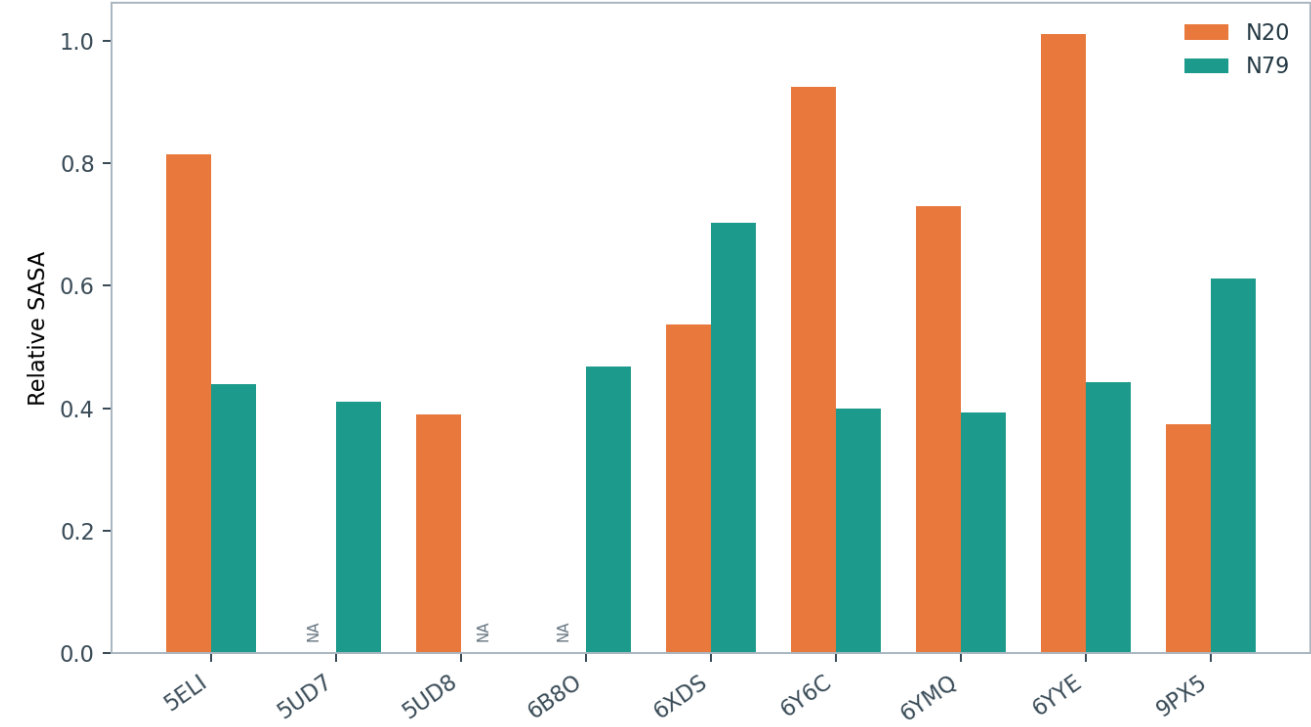
N20和N79仅在观察到坐标时进行评估。相对SASA、二级结构、附近的异原子和附近的糖原子分别保留。糖原子坐标的缺失并不意味着零占有率：糖型分布取决于表达系统、加工、构建体和局部顺序。

可证伪的糖基化假说是位点特异性占有率或糖型变化改变局部可及性或交换。它需要位点解析的糖肽LC-MS/MS，具有酶解和同位素控制；单独的坐标无法确立占有率、疾病关联或质量保证接受。



表面和二级结构背景

Coordinate-observed N20 and N79 surface exposure

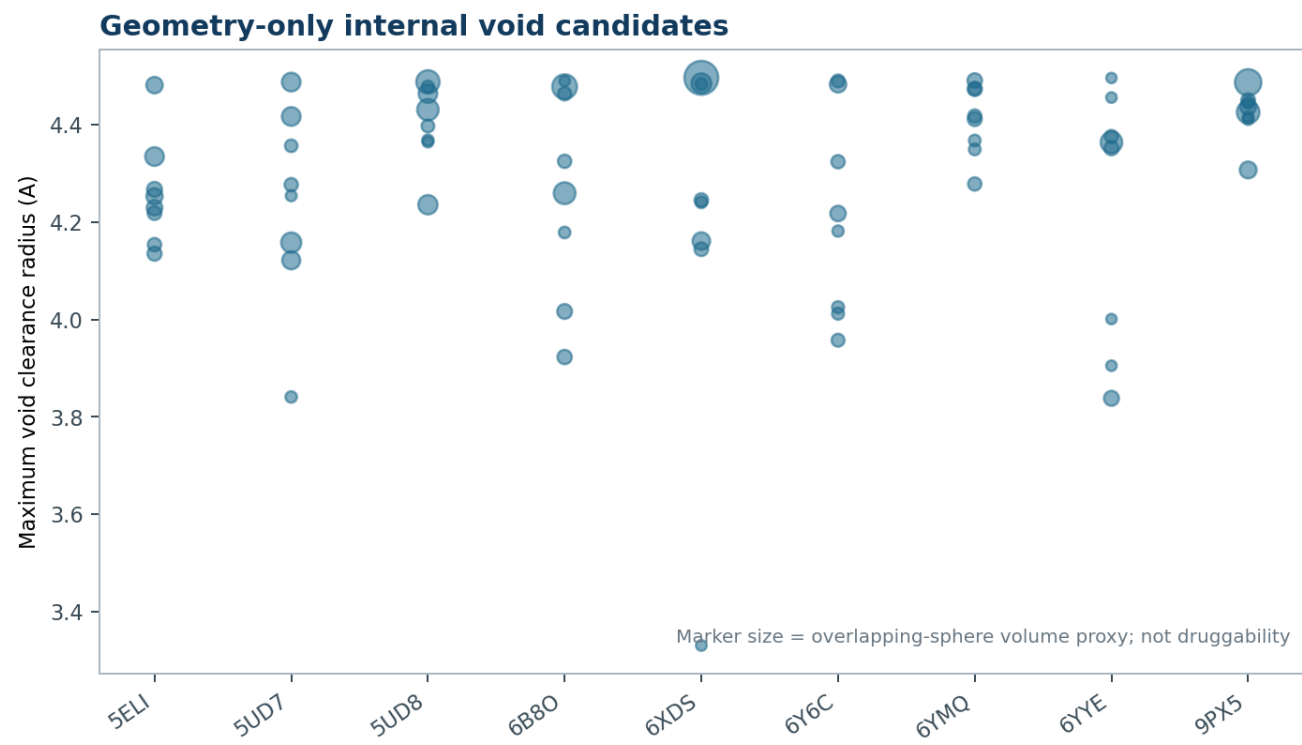


N20和N79的坐标背景

几何空洞和片段位点背景

空穴候选体生成为Delaunay四面体清除球体，半径为1.40-4.50Å，并在2.6Å处聚类。报告的重叠球体体积是一个几何代理。该方法忽略了脱水、质子化、侧链重排、水热力学和配体拉伸。因此，没有空穴被称作口袋，也没有分配药物可及性评分。

片段结合6XDS个坐标提供了一个具体的实验接触背景，但一个片段支持的位置并不能验证其他几何空穴。竞争性结合、正交生物物理和使用认证配体的结构确定是必要的。

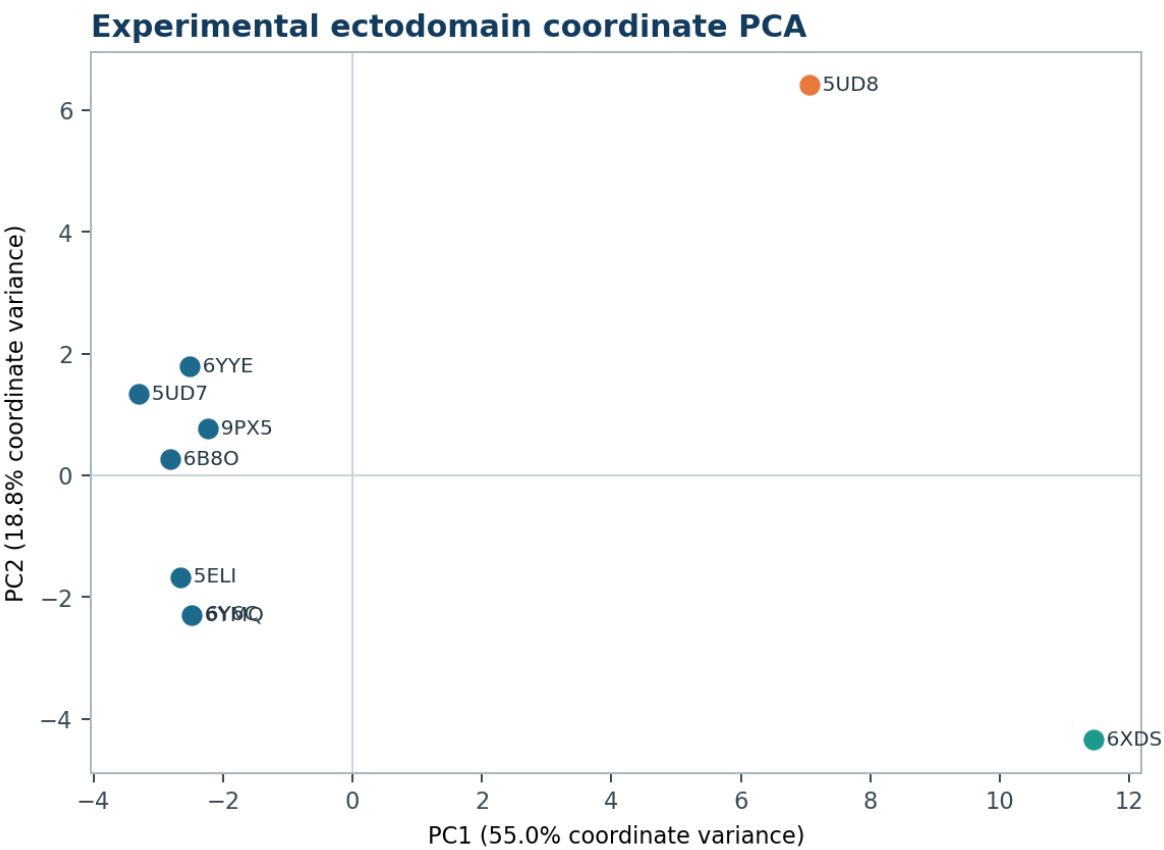


仅几何空穴候选体

多维结构整合

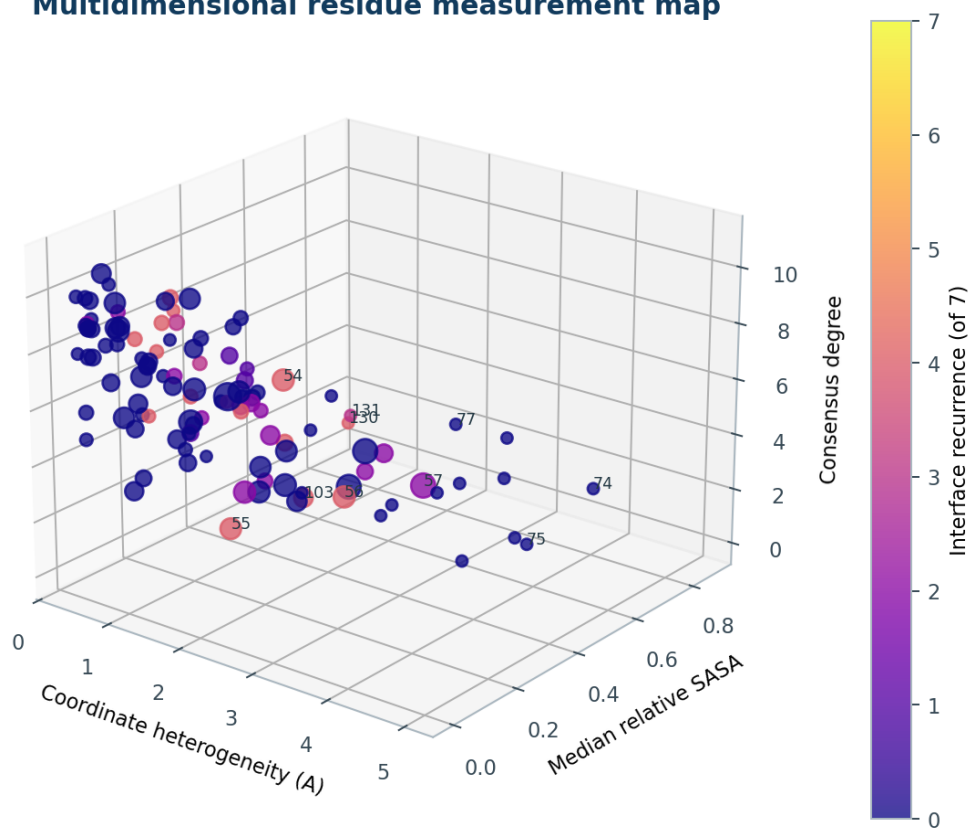
每个残基分别保留对齐位移、相对SASA、接触程度、中间性中心性、界面重复出现、坐标-PCA贡献和二级结构熵的轴。这些轴回答不同的科学问题，并不合并成一个身份分数。一个有用的测量目标必须指定哪个轴是因果的，测试的什么竞争解释以及什么观察会逆转结论。

坐标PCA显示了在选定的结构集合中主导的变化；它不是一个热力学自由能景观。簇可以来自构建体或伙伴层。



坐标PCA

Multidimensional residue measurement map



多维残基图

机制解释矩阵

ID	观察	生物物理假说	竞争解释	边界/区分测量
M01	位置70-79显示了增强的对齐坐标分散	一个可塑的配体面向环可能容纳化学上不同的相互作用	晶体堆积、构建体边界、突变、结合伙伴、分辨率和缺失坐标	禁止：溶液动力学、状态群体或亲和力；通过匹配构建体HDX-MS加上溶液NMR或时间分辨结构测定进行区分
M02	R47H对表现出位置解析的位移相对于WT	失去精氨酸电荷可能改变局部相互作用网络和环的呈现	单晶堆积和准备差异	禁止：因果疾病机制；通过复制WT/R47H结构、电荷反转控制、PS-纳米囊BLI/SPR和细胞信号进行区分
M03	界面重复出现重叠于可及位置	可及表面是可由工程化结合体反复捕获的	抗体选择和结晶偏见	禁止：内源性配体界面或生理亲和力；通过使用内源性配体的竞争性映射和突变扫描进行区分
M04	共识接触网络度可以与暴露和异质性进行比较	埋藏连接残基可能构成一个机械稳定的Ig样核心	接触截止和不完整的坐标	禁止：能量耦合幅度；通过深度突变稳定性扫描、DSF和HDX-MS进行区分
M05	N20和N79具有构建特异性坐标暴露和碳水化合物接近度	位点可及性可能调节糖基化处理和局部识别	坐标缺失、糖基化截短和表达系统效应	禁止：占有率、糖基化形式或功能效应；区分方法：位点解析的糖肽LC-MS/MS，带有酶促和同位素控制
M06	161-206 NMR沉积显示区域特异性构象分散	螺旋/侧翼结构提供了组装和处理的可测试假设	约束密度和构象生成协议	禁止：动力学灵活性或切割速率；区分方法：松弛NMR、EPR/DEER、DAP12亲和力和切割试验

机制是明确条件的。报告区分坐标观察、生物物理解释和因果关系；只有前者目前被测量。

文献到坐标协调

PDB	主要引用	DOI	在此使用	协调
5ELI	Kober等, eLife。2016; 5: e20391。	10.7554/eLife.20391	框架稳定核心与表面环解释	坐标异质性与功能性表面一致，但不能证明配体特异性
5UD7; 5UD8; 6B8O	Sudom等, J Biol Chem。2018; 293: 12634-12646。	10.1074/jbc.RA118.002352	预先定义了直接WT/R47H结构对比	坐标对是上下文一致，而不是生物学复制或亲和证据
6XDS	Byrne等, Protein Expr Purif。2021; 179: 105796。	10.1016/j.pep.2020.105796	分离片段接触与生理配体声明	片段坐标仅定义一个可测试位点；配体活性未建立
6Y6C; 6YMQ; 6YYE	Szykowska等, Structure。2021; 29(11): 1241-1252.e5。	10.1016/j.str.2021.06.010	识别工程化表位采样	这些复合物中的重现是表位证据，而不是天然配体频率证据
6Z0G;6Z0H;6Z0I	Steiner等, EMBO J。2020; 39: e104247。	10.15252/embj.2019104247	激励固定区域NMR-构象分析	存档构象分散不能确立动力学或切割因果关系
8T51;8T59	Hsiao等, Nat Commun。2024; 15: 8382。	10.1038/s41467-024-52442-y	映射抗体接触表面	抗体诱导的几何形状可能不代表内源性配体结合
9PWN;9PX5	单克隆抗体。2025;17:2546554。	10.1080/19420862.2025.2546554	扩展了表位采样并标记构建体异质性	后期抗体结构增加了覆盖率但不增加统计独立性

主要报告定义了每个提交的实验背景。当前分析重新计算跨提交的测量值，并不重新解释工程结合物的再现性作为内源性配体生物学。

替代解释和负面结果

1. 环状异质性可能反映晶体堆积、构建体边界、突变、伙伴状态、分辨率或缺失密度，而不是内在动力学。
2. R47H对比可能是成对特定的；没有可用的因果基因型估计。
3. 界面再现可能反映工程结合物的选择而不是生理识别。
4. 接触网络关联可能是由残基堆积和空间自相关诱导的。
5. 分辨率诊断能力不足且混淆；其负面结果被保留。
6. NMR构型分散不能识别速率、群体或膜平衡。
7. 几何空洞不能确立配体活性、亲和力或选择性。

这些替代方案不是在解释后添加的警告；它们定义了下面的实验和决策阈值。

证伪和验证计划

包/目标声明	样本	终点	对照/统计	GO/NO-GO规则
V01: 70-79环是溶液可访问且构象响应的	WT, R47H和至少3个独立表达/纯化批次	主要：在预设环肽中的HDX吸收差异；正交：溶液NMR化学偏移扰动或冷冻电镜/X射线位置变化	对照：匹配的构建体、缓冲液和糖基化；随机/非界面突变；盲样本标签；统计：批次是生物学单位；技术重复嵌套；报告效应大小和95%置信区间；肽家族的BH控制	GO：在两个正交试验中方向一致且置信区间排除预设的无效应区域的影响；NO-GO：效应依赖批次、非局部化或在正交试验中缺失
V02: R47电荷影响磷脂酰丝氨酸相关结合	WT, R47H, R47K和中性位点对照；至少3个独立批次	主要：通过SPR/BLI对抗体定义组成的PS纳米盘的平衡响应或动力学常数；正交：细胞表面结合和DAP12依赖性信号	对照：PS空纳米盘、非特异性蛋白、表面密度系列、再生和质量传输检查；统计：全局结合模型加上批次层级的不确定性；预设排除规则	GO：R47H效应在批次间重现，并通过R47K在特定试验中定向恢复；NO-GO：效应遵循非特异性表面密度或失败恢复/正交信号
V03: N20/N79糖基化状态调节局部结构或识别	天然和控制表达的TREM2;仅在折叠-QC接受后进行N20Q/N79Q	主要：通过糖肽LC-MS/MS检测位点占有率和糖基化形式丰度；正交：完整/天然MS和酶促迁移率变化	对照：PNGase-F/Endo-H、同位素/内部标准、错切监测、过程空白；统计：批次分层模型；FDR控制的糖基化形式比较；报告检测限	GO：位点定位、占有率和批次间一致的正交质量一致；NO-GO：位点模糊、批次混淆、折叠失败或信号低于验证的定量限
V04: 重复的坐标表面是与配体相关而非抗体选择的伪影	内源性配体候选物、抗体和丙氨酸/电荷反转TREM2面板	主：竞争或突变表位图；正交：HDX-MS或交联MS	对照：同型、非结合蛋白、表达/折叠质量控制、亲和力控制格式；统计：氨基酸效应通过多重检验控制和重复批次变异估计	GO：内源性配体足迹与预设表面重叠，关键突变保留折叠；NO-GO：仅抗体结合变化或突变全局失稳TREM2
V05: 可以确定未知化合物、疾病状态或质量控制类别	盲法独立外部标本和认证标准覆盖预期领域	主：预设识别/分类终点；正交：独立化学或临床参考方法	对照：随机化、盲法、阴性/阳性对照、污染和批次监控；统计：锁定分析计划、样本量合理性、外部测试集、校准不确定性和弃权	GO：所有预设准确度、校准、再现性和证据门通过未改动的外部数据；NO-GO：任何必要门失败；单独坐标无法满足此工作包

独立表达批次是生物单元，其中指定。终点定义、排除标准和多重家族必须在解盲前冻结。结果如果失败正交终点或预设效应阈值，即使名义P值较小，仍为NO-GO。

主张-证据追溯

声明	协调证据	不确定性/文献	允许/禁止用词	门
C01：70-79是结构异质性热点	07_残基异质性；T01；S01-S03	沉积和构建异质性；文献：SCI_5ELI；SCI_R47H	允许：支持结构异质性假设；禁止：证明动力学或配体多效性	G02
C02：R47H在局部不同于选定的WT对照	36_变异对比；T02	单对；无生物复制；文献：SCI_R47H	允许：协调对比与发表机制一致；禁止：确立疾病因果性	G03;G07
C03：反复的复杂接触识别实验可及表位	13-15界面表；T03-T04	工程化结合物和构建偏差；文献：SCI_SCFV；SCI_AB_2024；SCI_AB_2025	允许：实验表位反复出现；禁止：生理配体界面或亲和力	G03
C04：几何空洞和片段接触优先验证位点	16-17空洞表；6XDS坐标	探针/截止依赖性和重叠球体代理；文献：SCI_FRAGMENT	允许：几何候选物；禁止：可成药口袋	G04
C05：N20/N79具有可测量的坐标上下文	21_N20_N79坐标上下文	缺失/截断的糖基化和表达系统；文献：UniProt序列上下文	允许：暴露/接近观察；禁止：占有率或糖基形式确定	G05
C06：未知化合物、疾病和质量控制确定不支持	缺少标本级测量数据	所需证据缺失；文献：不适用	允许：超出本研究声明范围；禁止：身份、诊断或质量确定	G06;G07

本表为发布词汇表。超出允许列的措辞当前数据不支持。

外部证据门

门	声明	所需证据	状态	发布效果
G01	协调来源和TREM2残基映射	哈希锁定的RCSB mmCIF, Q9NZC2映射, 序列同源性和覆盖率审计	PASS_FOR_DESCRIPTIVE_STRUCTURE_ANALYSIS	允许描述性坐标结果
G02	跨结构构象异质性	预声明的表皮层, 共同位置Kabsch对齐, 全对和残基表	PASS_FOR_HYPOTHESIS_GENERATION	非分子动力学或状态群体
G03	生理界面/亲和力	生物组装验证, 正交结合实验, 阴性对照和重复统计	MISSING	禁止用于亲和力或生理界面声明
G04	可结合/可药物口袋	验证口袋方法, apo/holo再现性, 片段或配体结合证据	MISSING	禁止; 无效候选者仅限几何结构
G05	N20/N79糖基占据或糖基形式	位点特异性糖基化蛋白质组学, 正交酶控制	MISSING	禁止用于占据/组成声明
G06	未知化合物、疾病或质量状态确定	盲法外部标本, 认证标准, 预设终点, 独立重复	MISSING	超出本研究声明范围; 不允许推断或确定
G07	出版级确认结论	独立前瞻性验证, 统计分析计划, 完整原始实验数据和不确定性	MISSING	仅方法/参考包; 非完整手稿结果

所有五个门都缺失。文档完整性和内部可重复性不能替代独立测量、认证标准、盲样或前瞻性验证。

讨论

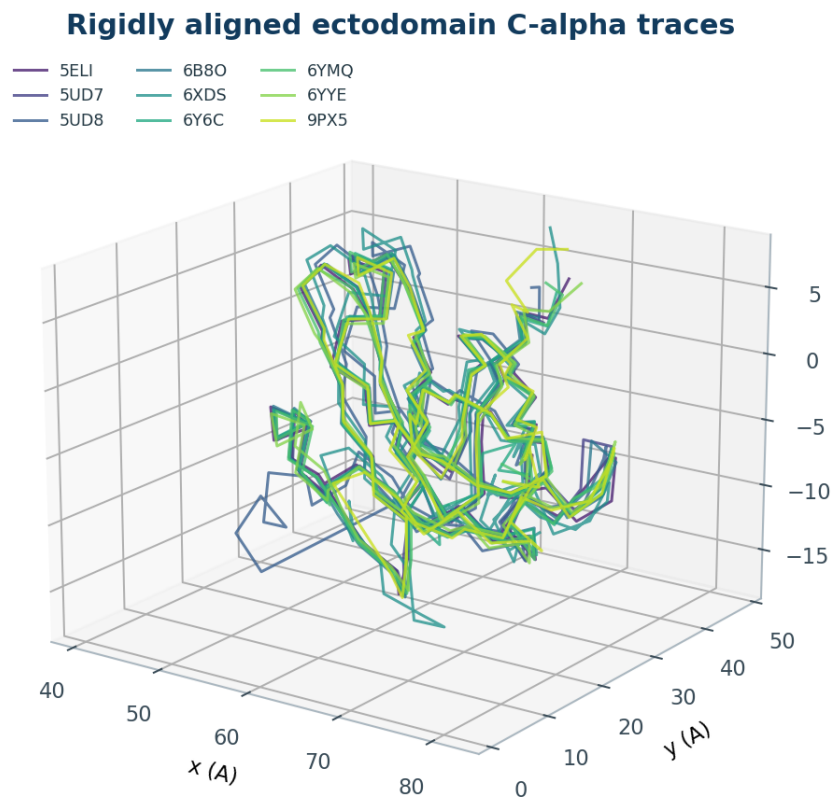
数据支持一个连贯的工作模型，在其中相对连接的埋藏表皮核心被暴露的位置包围，这些暴露位置显示了更大的跨沉积坐标变异。70-79环是最清楚的例子，一个单独的WT/R47H对显示了局部环内的显著差异。反复出现的工程结合体接触优先占据暴露的表面位置。这些观察结果共同识别了可以区分构象宽容性、电荷救援和表位可及性的测量。

关键科学限制在于结构沉积是异质观察，而非随机生物重复。因此，H01交叉零的聚类Bootstrap区间比非常小的残基q值更为重要。出版级确认结论需要匹配的构建体、独立的准备批次、正交物理测量和预设的接受规则。

结论和允许的使用

报告提供了源自公共实验坐标的分子结构证据图谱。它识别了在位置70-79处的可重复点估计模式，一个大但未复制的WT/R47H结构对比，暴露的反复出现的沉积复合体界面，一个连接的埋藏核心，位点特异性糖基化背景问题和区域特异性NMR构象分布。每个解释都配有一个竞争性解释和一个反驳实验。

允许：实验规划、测定设计和固定坐标库的描述性报告。不允许：确认未知化合物、疾病、质量状态、亲和力、生理配体界面、因果关系、有效性、安全性或一般化。外部确认提交仍超出本研究声明范围，直到所有证据门通过。



对齐的表皮域集合

主要结构参考

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>

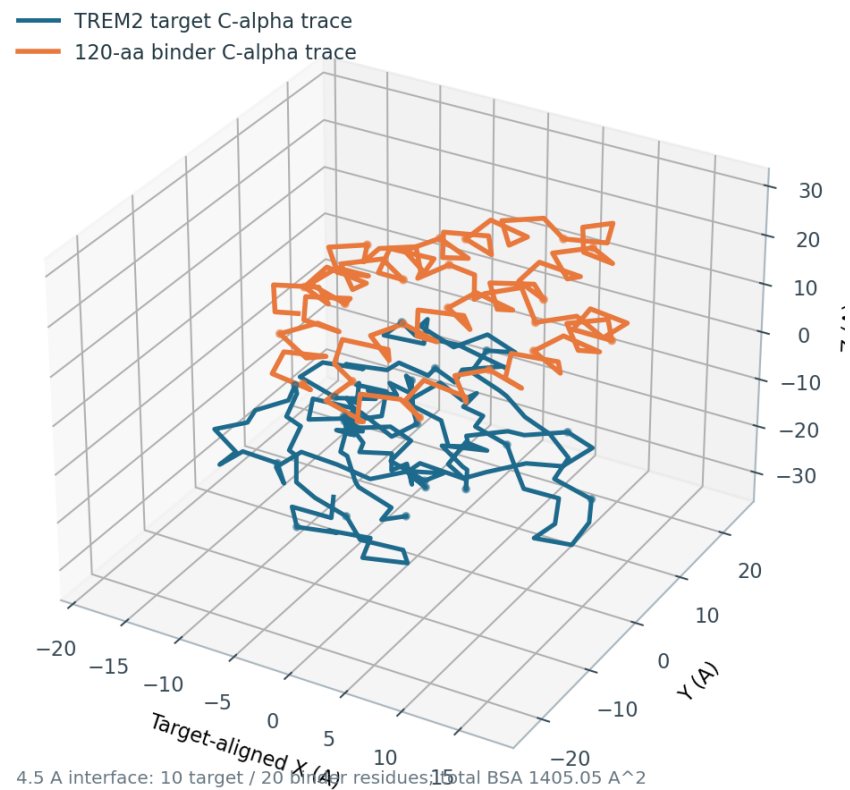
所有数值结果和分母都提供在随附的电子表格和全精度科学表格中。坐标缺失保持为空，并从未转换为负的生物观察。

公共结合体案例：身份、来源和证据分离

候选物是mythos_preview_multi_target_trem2_rank05 (UUID 3805de81-6846-5d30-912f-f5e827f67fd9)，一个来自公共Anthropic Claude蛋白质结合体设计发布的120残基TREM2结合体。它是一个外部生成并发布的候选物；它不是由IAS生成的。分析使用一个设计的复合体和10个发布的共折叠预测（总共11个结构），50个种子记录跨越10个模型家族，并且供应商的测定记录。文件级别的源哈希和URL保留在补充材料中。

证据是按顺序排列的，而不是合并的：发布的测定结果仅表明这个命名的回顾性案例被称作结合体；预测的坐标支持模型条件下的几何假设；提交的TREM2个坐标支持实验结构观察。选择已知的阳性案例会创建选择偏差，并不能验证一个通用的排名模型。

Public TREM2 candidate: designed coordinate complex

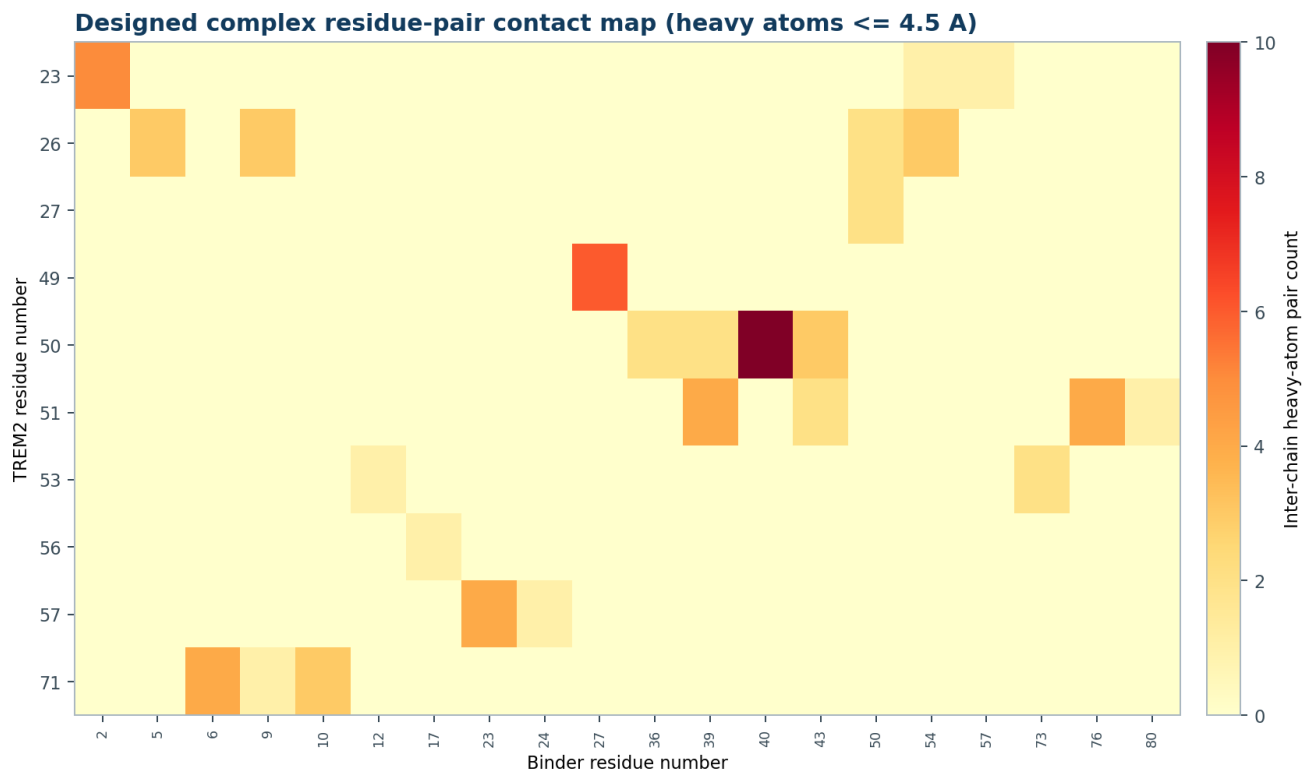


设计的目标-结合体复合体

目标依赖的3D界面测量

在保留目标和结合体链身份后，设计的复合体包含10个目标残基和20个结合体残基，其中至少有一个跨链重原子接触在4.5Å或更少。累积的埋藏表面积为1405.05Å²，通过孤立链减去复合体SASA。接触图保留残基顺序，并显示哪些目标和结合体位置贡献几何接近。

这些是坐标依赖的观测结果。一个4.5Å接触不是一个键，埋藏表面积不是结合自由能，仅距离的氢键或盐桥机会忽略了角度、质子化、溶剂化和熵。因此，亲和力和特异性需要前瞻性的突变和非目标测量。

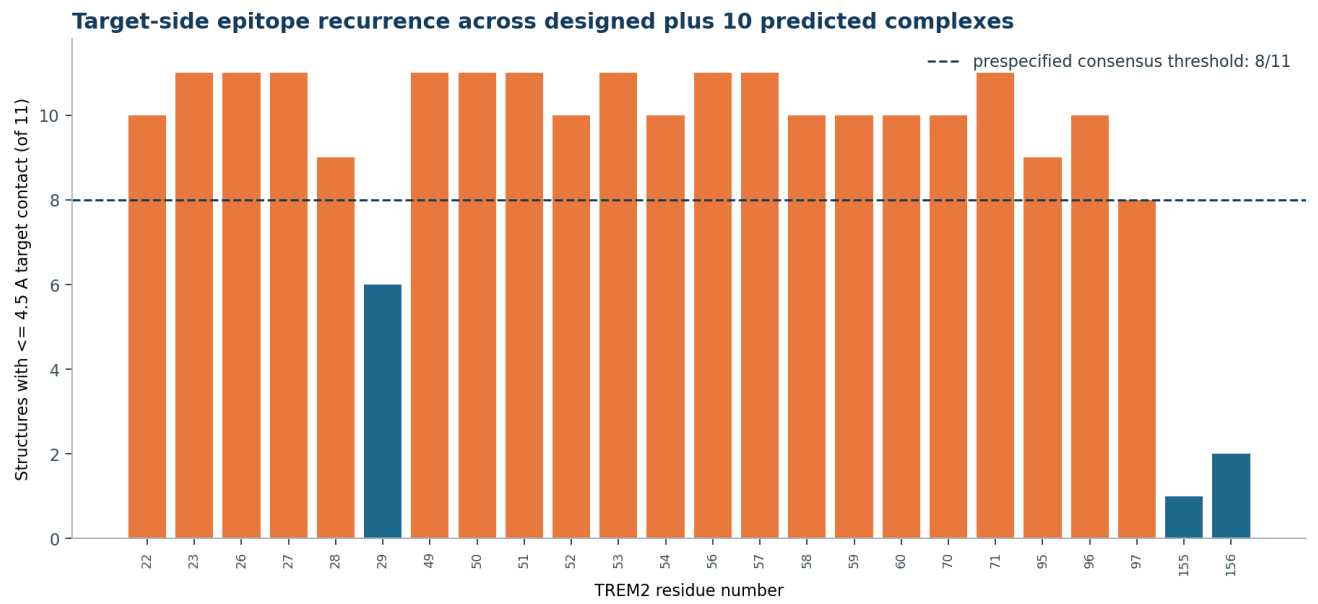


目标-结合体重原子接触图

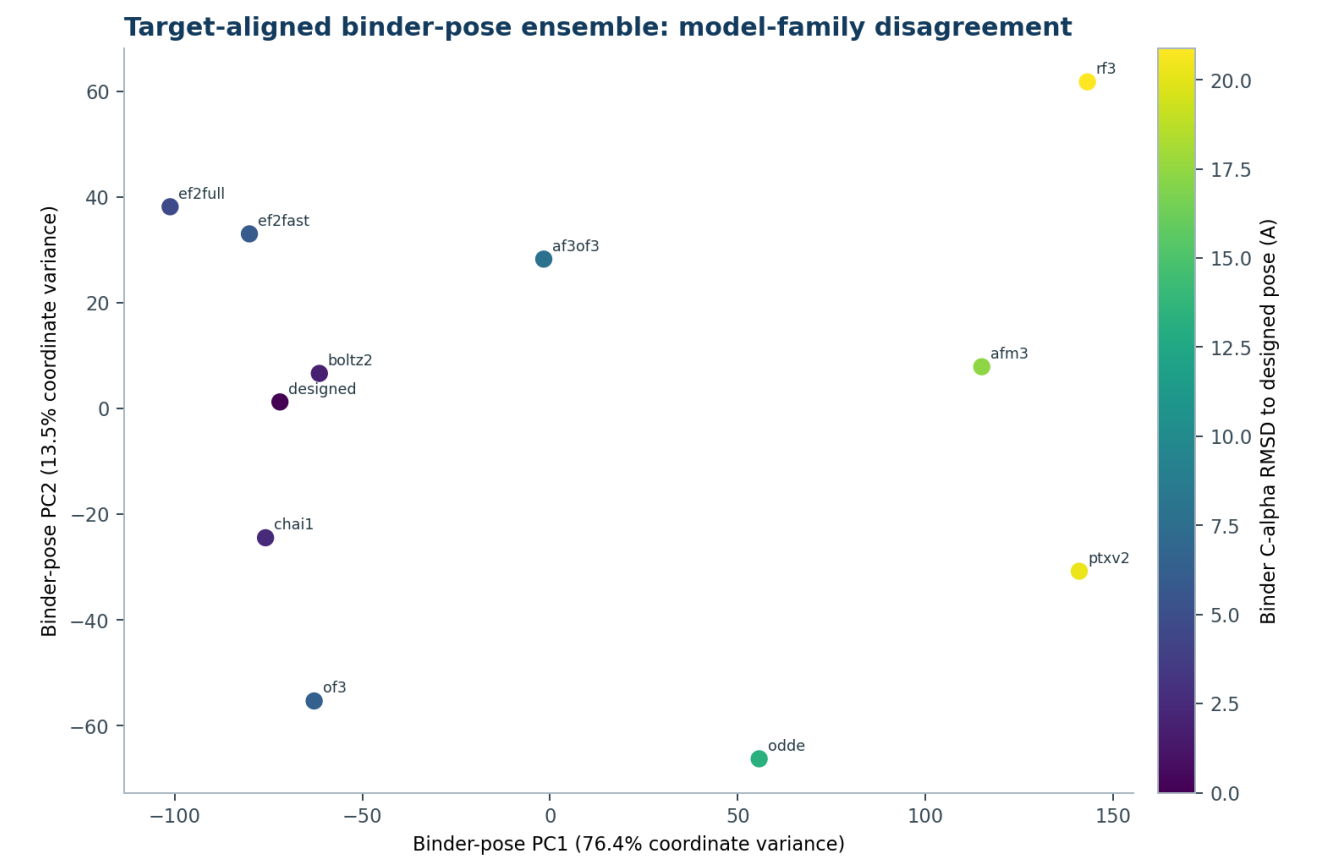
多模型表位重现和姿态不确定性

在11个发布的结构中，目标侧界面并集包含24个残基；21个残基在至少8个11个结构中出现。设计姿势的表位与发布的源注释重叠，Jaccard指数为0.7692。这种重现是一个计算假设，而不是实验表位图。

目标对齐的结合体姿态产生了55对成对比较，中位结合体C- α RMSD11.91Å。PCA图是模型家族分歧的坐标集合可视化；其轴描述了发布的坐标之间的方差，而不是生物运动或准确性。大姿态分散禁止将单个预测姿态视为实验解析。



靶表位重现

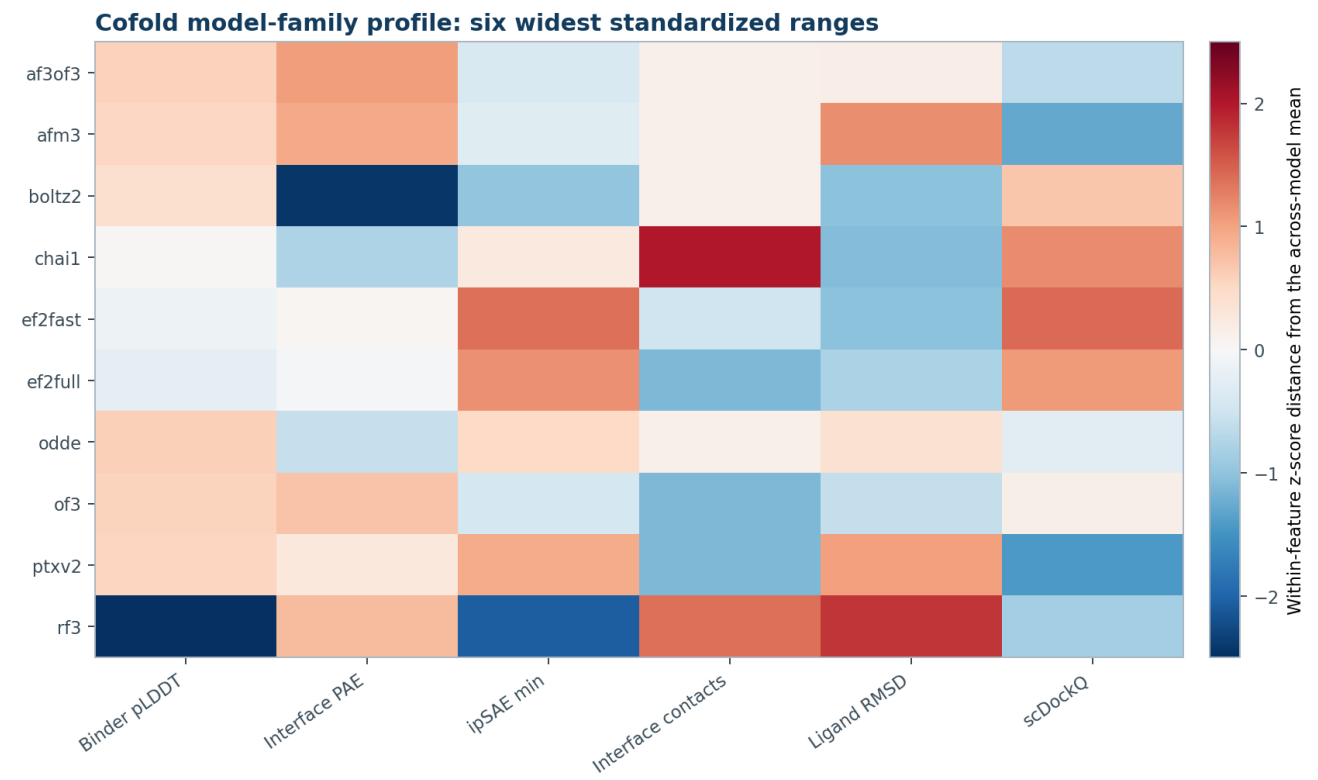


结合体态不确定性

共折叠模型族多维谱型

从10模型家族中释放的50个种子记录，每种模型使用中位数和四分位数范围进行总结。仅用于可视化，每个数值特征在模型家族之间标准化，并显示了六个具有最宽z分数范围的特征。因此，颜色是相对于模型平均值的特征内距离。它不是方差解释、因果重要性、亲和力、准确性或综合排名。

此图谱有助于定位模型条件下的分歧并选择正交测量。它不能用于推断视觉上极端的特征是机制上主导的。原始单位、定义和界限保留在Excel补充材料中。



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

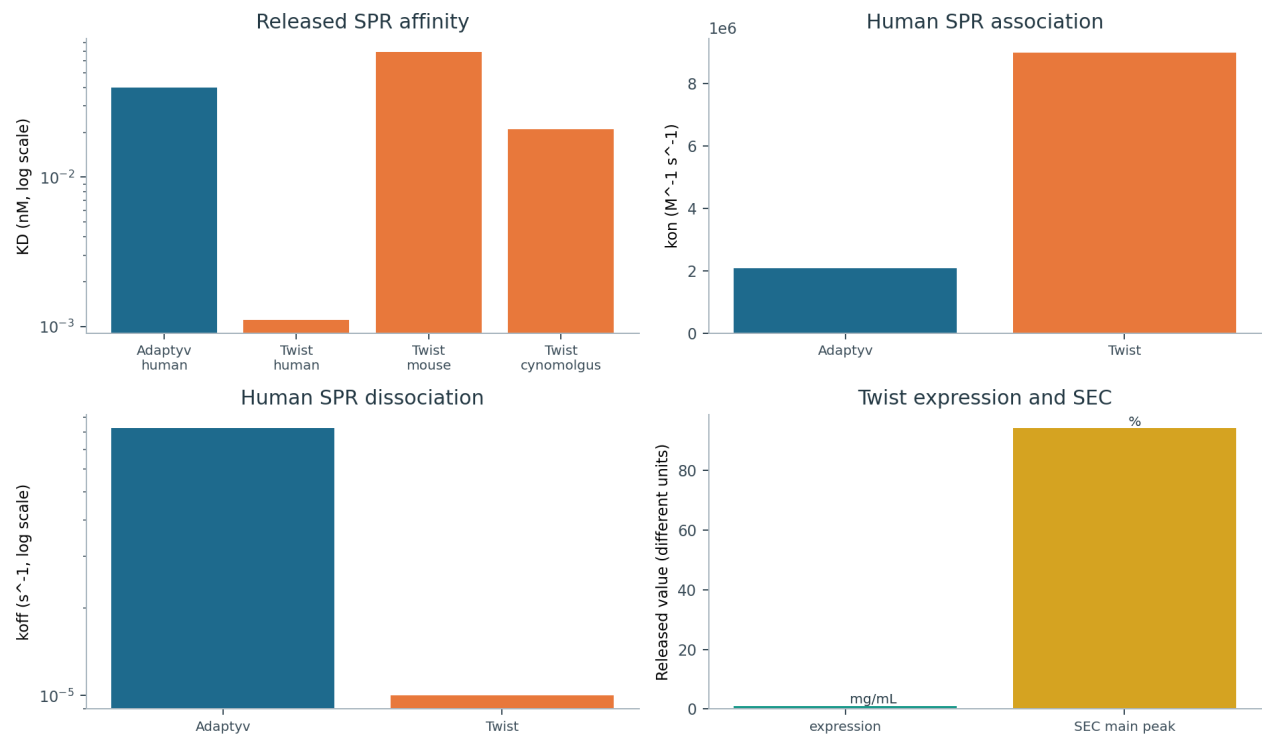
共折叠多维图谱

发布的实验测量

供应商	物种	测量方法	数值和单位	重复次数和发布结果
Adaptyv	人类	SPR KD	0.039896 nM	n=2; 结合体
Adaptyv	人类	SPR kon	2090397.500000 M ⁻¹ s ⁻¹	n=2; 结合体
Adaptyv	人类	SPR koff	0.000083 s ⁻¹	n=2; 结合体
扭转	人类	SPR KD	0.001110 nM	n=NA; 结合物
扭转	人类	SPR kon	9000000.000000 M ⁻¹ s ⁻¹	n=NA; 结合物
扭转	人类	SPR koff	0.000010 s ⁻¹	n=NA; 结合物
扭转	人类	表达	1.080000 mg/mL	n=NA; 测量
扭转	人类	SEC 主峰	94.148700 %	n=NA; 测量
扭转	小鼠	SPR KD	0.069000 nM	n=NA; 结合物
扭转	恒河猴	SPR KD	0.021000 nM	n=NA; 结合物

两家供应商都将候选物称为人 TREM2 结合物。Adaptyv 报告了 KD 0.03989631 nM，而 Twist 报告了 0.00111 nM，两者相差 35.94 倍。这些值未合并。未发布原始响应曲线、完整的重复分布、试验标准化元数据和广泛的脱靶面板；无法重建误差条。此证据支持该释放案例的结合，而非整个平台的准确性和优越性声明。

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.

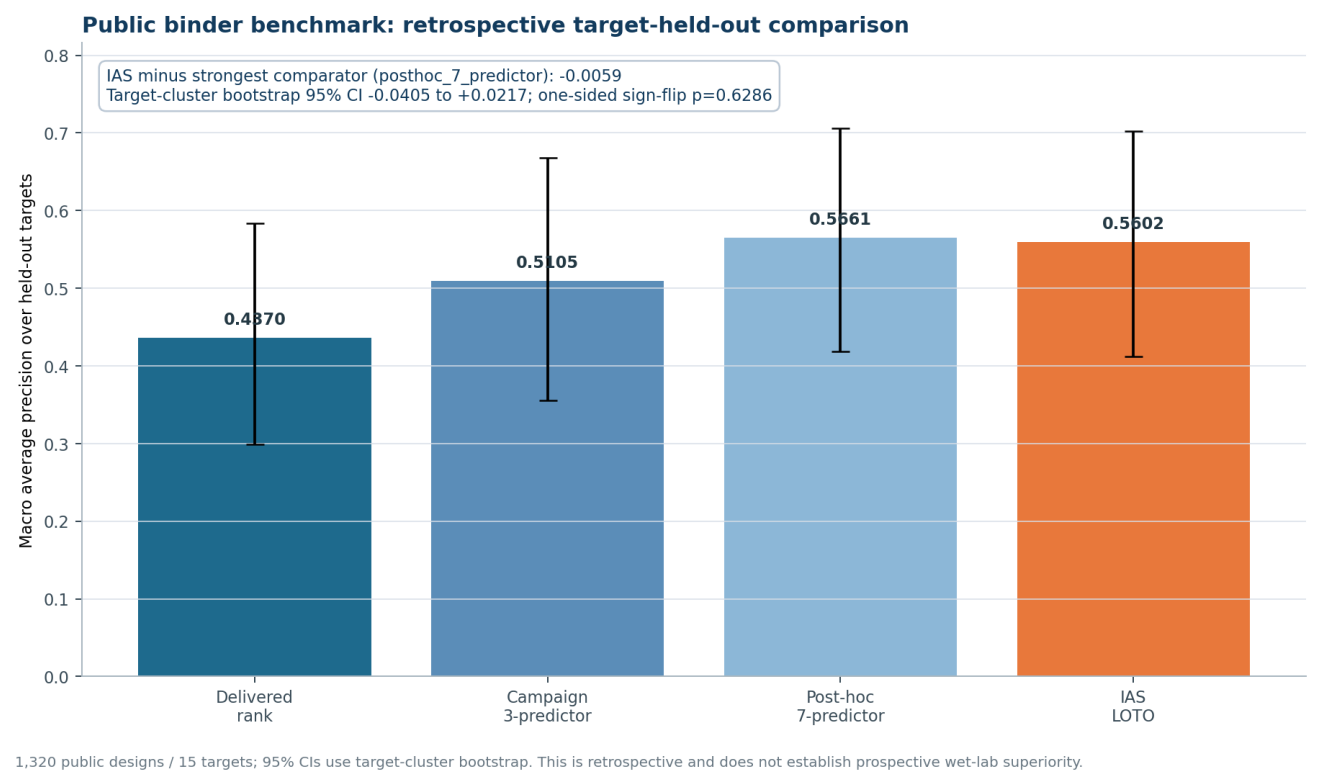
公开实验测量

公共回顾性基准

方法	宏 AP	目标-bootstrap 95% 置信区间	微 AP	ROC AUC
claude_rank	0.4370	0.2994 到 0.5832	0.3629	0.6278
campaign_3_predict or	0.5105	0.3554 到 0.6680	0.3444	0.6569
posthoc_7_predictor	0.5661	0.4185 到 0.7061	0.4105	0.7032
ias_loto	0.5602	0.4124 到 0.7023	0.4033	0.7022

匹配的对照组包含 1,320 个设计，15 个目标和 354 个最终结合物呼叫。IAS 通过留一目标外进行训练和评估；主要指标是可评估保留目标的宏平均精确度。IAS 宏平均精确度为 0.5602；最强的已发布的比较器是 posthoc_7_predictor，其值为 0.5661。配对的目标级差异为 -0.0059（目标簇 bootstrap 95% 置信区间为 -0.0405 到 +0.0217；单边精确符号翻转 p=0.6286）。未建立回顾性优越性。

每目标 z 分数归一化使用无标签但每个目标批次内是归纳的；这和事后比较构造限制了可移植性。不存在预先注册、盲法、前瞻性湿实验比较。因此，图报告了有界回顾性比较，而不是 IAS 超越 Claude Science、GPT-Rosalind 或任何匹配条件下应用的声明。



公共回顾性基准

声明矩阵和比较定义

声明	声明	证据	状态	边界
PC01	命名的公共候选物在两个已发布的供应商试验中都结合了人 TREM2。	Adaptyv 结合物和 Twist 结合物	SUPPORTED_FOR_THIS_RELEASED_CASE	回顾性公共案例；不是独立的 IAS 前瞻性验证
PC02	供应商 KD 的估计值是数值可互换的。	Adaptyv/Twist KD 比例 35.94 倍	NOT_SUPPORTED	报告单独进行；没有合并的亲和力估计
PC03	候选物在模型家族中具有反复出现的目标侧坐标表位。	11 结构；主要反复出现的残基：23, 26, 27, 49, 50, 51, 53, 56	SUPPORTED_AS_IN_SILICO_HYPOTHESIS	不是实验性表位图
PC04	坐标界面决定亲和力或特异性。	没有突变扫描、脱靶面板或能量分解	NOT_ESTABLISHED	需要前瞻性扰动和特异性控制
PC05	在匹配条件下，工作流程超过了 Claude Science。	直接匹配 Claude Science 运行不可用	NOT_TESTED	没有优越性声明
PC06	候选物验证了一般性结合物排名模型。	一个从公共回顾性发布中选择的阳性案例	NOT_ESTABLISHED	选择偏差且没有盲法保留前瞻性队列

定义。“IAS” 表示此处评估的坐标分析和泄漏控制的回顾性排名工作流程。“Anthropic release” 表示公共 Claude 蛋白质结合设计竞选数据、候选坐标和源预测列。“Claude Science” 和 “GPT-Rosalind” 表示分别的应用，对于这些应用没有直接匹配的运行可用。缺乏此类访问记录为未测试，不转化为优越性。

发布边界。此案例可用于支持试验设计、残基优先级和可证伪假设。但不能确定未知身份、疾病分类、质量接受、生理界面身份、一般结合物设计有效性或优越性。独立盲法前瞻性目标、预先注册终点、试验原始数据、脱靶控制和正交生物物理仍为发布障碍。

IAS 研究用途报告。计算证据不是独立的实验验证。