肿瘤新生抗原预测与 mRNA 疫苗设计报告

DiVo Gen^{2}AI 智能基因组分析平台

Neoantigen Prediction & mRNA Vaccine Design Report

从全基因组测序到个性化 mRNA 癌症疫苗

WES → 变异检测 → 新生抗原预测 → 免疫原性评估 → mRNA 序列优化 → 疫苗组装

报告编号	DIVO-NEO-2026-SAMPLE-001
样本类型	模拟数据（肝癌 HCC 示例）
Pipeline 版本	DiVoNeoantigen v1.0
生成日期	2026 年 6 月
密级	保密

重要科学声明

1. **本报告为模拟样本**：所有数据均为模拟生成，用于展示管线全流程能力，不代表真实患者诊断结果。
2. **新生抗原预测的局限性**：从基因组突变到真正产生免疫原性肽段，存在复杂的生物学反应链——包括转录、翻译、蛋白酶体切割、MHC 呈递、T 细胞识别等多个环节，每个环节均有调控机制。因此，计算预测的候选新抗原**必须经过实验验证**（多聚体染色、ELISPOT、T 细胞杀伤实验等）才能确认其免疫原性。
3. **mRNA 疫苗设计的局限性**：mRNA 序列优化可提升翻译效率和稳定性，但疫苗的最终疗效取决于递送系统、免疫微环境、肿瘤异质性等多重因素，**计算设计结果需经体外/体内实验验证**。
4. **不可作为临床诊断依据**：本报告仅提供计算分析参考，不可替代任何临床诊断或治疗决策。

目录

1 Pipeline 总览

DiVo Gen²AI 肿瘤新生抗原预测与 mRNA 疫苗设计全管线

本管线实现了从肿瘤全外显子测序（WES）数据到个性化 mRNA 癌症疫苗设计的端到端干计算分析流程，涵盖 8 个核心步骤：

1.1 管线能力矩阵

Step	模块	核心能力	验证策略	自研/AI
1	HLA 分型	高精度 HLA 分型	双引擎交叉验证	-
2	体细胞变异检测	肿瘤-配对正常变异 calling	双工具一致性过滤	-
3	变异注释	功能注释与临床解读	多数据库交叉注释	-
4	MHC-I 结合预测	肽段-MHC 亲和力预测	AI 蛋白质语言模型增强	自研 PLM
5	pMHC 结构预测	肽段-MHC 3D 结构预测	独立构型验证	自研结构引擎
6	免疫原性评分	多维度综合评分	突变效应 + 结构感知	自研评分
7	mRNA 序列优化	自研 RNA 生成模型（已微调）	密码子优化 +UTR 生成	自研双引擎
8	疫苗组装	自研组装引擎	-	自研

2 模拟患者信息与输入数据

模拟案例：肝细胞癌（HCC）

本报告使用**模拟数据**展示管线全流程。模拟案例设定为一名 55 岁男性肝细胞癌患者，HLA-A*02:01 阳性，肿瘤组织 WES 测序发现多个体细胞突变。

2.1 模拟输入数据

参数	值
患者 ID	SIM-HCC-2026-001
年龄/性别	55 岁/男
肿瘤类型	肝细胞癌（HCC）
临床分期	IIIB
HLA 分型	HLA-A*02:01 / A*24:02 / B*07:02 / B*40:01
测序平台	Illumina NovaSeq 6000
测序类型	WES（肿瘤 + 配对正常）
平均覆盖深度	肿瘤 200× / 正常 100×

3 Phase 1：变异检测与 HLA 分型

3.1 Step 1：HLA 分型结果

基因	等位基因 1	等位基因 2
HLA-A	A*02:01	A*24:02
HLA-B	B*07:02	B*40:01
HLA-C	C*03:04	C*07:02

3.2 Step 2-3：体细胞变异检测与注释

使用行业标准变异检测流程进行肿瘤-正常配对分析，多数据库交叉注释。以下为筛选后的非同义突变：

基因	染色体	位置	变异	氨基酸改变	VAF
TP53	chr17	7,577,496	C>T	R249S	0.42
CTNNB1	chr3	41,266,525	C>T	S45F	0.35
TERT	chr5	1,295,228	G>A	Promoter	0.51
AXIN1	chr16	286,632	del1bp	G532fs	0.28
ARID1A	chr1	26,739,612	C>T	R1985*	0.31

4 Phase 2：新生抗原预测与筛选

4.1 Step 4：MHC-I 结合预测

对每个非同义突变生成 8-11mer 肽段，采用**行业金标准 + 自研 AI 模型**双引擎预测 MHC 结合亲和力。

4.1.1 高亲和力候选新抗原（IC50 < 50 nM）

#	肽段	来源基因	HLA	IC50(nM)	呈递评分	Tier
1	**HSFVVLWEP**	TP53 R249S	A*02:01	**8.2**	0.97	1
2	**VLWEPWTPS**	TP53 R249S	A*02:01	**12.5**	0.94	1
3	**SYLNNVFL**	CTNNB1 S45F	A*24:02	**15.8**	0.91	1
4	**VLWEPWTP**	TP53 R249S	A*02:01	23.4	0.88	1
5	**SPRYLSFN**	ARID1A R1985*	B*40:01	31.7	0.85	1
6	**FVVLWEPW**	TP53 R249S	A*02:01	38.9	0.82	1
7	**YLNNVFLI**	CTNNB1 S45F	A*24:02	42.3	0.79	1
8	**LWEPWTPS**	TP53 R249S	A*02:01	47.1	0.76	1

4.2 Step 5：pMHC 结构预测（自研结构预测引擎）

对 Top-5 候选新抗原进行 pMHC 复合物 3D 结构预测，使用**自研蛋白质结构预测引擎**（基于前沿开源架构深度优化，支持蛋白质-肽段复合物结构预测）：

#	肽段	HLA	置信度评分	界面评分	结合构型
1	HSFVVLWEP	A*02:01	**96.2**	0.12	经典锚定
2	VLWEPWTPS	A*02:01	**94.8**	0.15	经典锚定
3	SYLNNVFL	A*24:02	**93.5**	0.18	经典锚定
4	VLWEPWTP	A*02:01	91.3	0.22	部分偏移
5	SPRYLSFN	B*40:01	89.7	0.25	经典锚定

结构预测说明

本管线采用自研蛋白质结构预测引擎，基于前沿深度学习架构，支持蛋白质-肽段复合物（pMHC）的高精度结构预测。置信度评分 > 90 表示高置信度预测，界面评分 < 0.2 表示肽段与 MHC 结合界面预测可靠。所有计算均在本地 GPU 完成，**数据完全不出院**。

4.3 Step 6：免疫原性综合评分

核心差异化：多工具分层验证策略

不同于仅依赖单一 MHC 结合预测工具的传统方案，DiVo Gen²AI 采用**多工具分层验证**策略：

- **Tier-0**：自研 3D 结构预测引擎——**核心差异化能力**，从空间构型层面验证肽段-MHC 结合
- **Tier-1**：行业金标准 MHC 结合预测——公认最准确的亲和力预测
- **Tier-2**：独立开源工具交叉验证——二次确认降低假阳性
- **AI 增强**：自研蛋白质语言模型——PLM 驱动免疫原性预测

层层递进，大幅降低假阳性率，提高候选新抗原的实验验证成功率。

#	肽段	HLA	结合 (40%)	呈递 (25%)	加工 (15%)	结构 (20%)	总分	等级
1	**HSFVVLWEP**	A*02:01	40	25	14	20	**99**	Tier-1
2	**VLWEPWTPS**	A*02:01	40	24	13	19	**96**	Tier-1
3	**SYLNNVFL**	A*24:02	38	23	12	18	**91**	Tier-1
4	VLWEPWTP	A*02:01	35	22	11	16	84	Tier-1
5	SPRYLSFN	B*40:01	33	21	10	15	79	Tier-1
6	FVVLWEPW	A*02:01	30	20	9	14	73	Tier-1
7	YLNNVFLI	A*24:02	28	19	8	13	68	Tier-2
8	LWEPWTPS	A*02:01	25	18	7	12	62	Tier-2

5 Phase 3：mRNA 疫苗设计

DiVo Gen²AI 核心突破：自研 RNA 生成模型驱动的 mRNA 序列生成

DiVo Gen²AI 已成功完成**自研 RNA 语言模型的微调训练**，专门用于 mRNA 疫苗序列的生成与优化。该模型基于 Transformer 架构，经过在翻译效率数据集上的微调，能够：

- **生成高翻译效率的 5'UTR 序列**：基于学习到的 RNA 序列-功能映射关系
- **优化 3'UTR 稳定性**：提升 mRNA 半衰期和表达持久性
- **联合密码子优化引擎进行 CDS 优化**：在保证氨基酸序列不变的前提下优化密码子选择
- **端到端疫苗序列生成**：从抗原肽段到完整 mRNA 疫苗序列的一键输出

这是国内少数完成 RNA 语言模型微调并应用于 mRNA 疫苗设计的团队之一。

5.1 Step 7：mRNA 序列优化

5.1.1 7.1 抗原肽段选择

根据免疫原性综合评分，选择 **Top-3 Tier-1 候选新抗原**作为 mRNA 疫苗靶标：

疫苗抗原	肽段	来源基因	HLA	免疫原性评分
Antigen-1	HSFVVLWEP	TP53 R249S	A*02:01	99
Antigen-2	VLWEPWTPS	TP53 R249S	A*02:01	96
Antigen-3	SYLNNVFL	CTNNB1 S45F	A*24:02	91

5.1.2 7.2 CDS 编码序列优化（自研密码子优化引擎）

将抗原肽段回译为编码序列，使用自研密码子优化引擎进行优化：

抗原	优化方向	CAI 提升	MFE 改善
Antigen-1	密码子偏好 + 二级结构	0.72→**0.95**	−8.2→**−12.5** kcal/mol
Antigen-2	密码子偏好 + 二级结构	0.68→**0.93**	−7.5→**−11.8** kcal/mol
Antigen-3	密码子偏好 + 二级结构	0.71→**0.94**	−6.8→**−10.9** kcal/mol

CAI 与 MFE 说明

CAI（Codon Adaptation Index）：密码子适应指数，衡量密码子使用偏好与宿主（人类）的匹配程度，越接近 1 表示翻译效率越高。
MFE（Minimum Free Energy）：最小自由能，反映 mRNA 二级结构稳定性，负值越大表示结构越稳定。

5.1.3 7.3 5'UTR 序列生成（自研 RNA 生成模型）

自研 RNA 生成模型：5'UTR 序列生成核心引擎

模型架构：基于 Transformer 的 RNA 语言模型，自研微调
微调数据：人源细胞系 5'UTR 翻译效率标注数据集
微调策略：公开数据集预微调 → 肿瘤抗原 CDS 特异性适应
核心能力：生成高翻译效率的 5'UTR 序列，预测翻译效率（TE）和核糖体负载（MRL）

微调训练要点：

- 多轮训练，Spearman 相关系数评估
- 自适应学习率调度 + 正则化
- 肿瘤特异性序列适应

5'UTR 序列生成结果：

抗原	5'UTR 序列（模拟）	预测 TE	MRL	生成模型
Antigen-1	GCCACC...AUG	**8.52**	**9.1**	自研 RNA 生成模型
Antigen-2	GCCACC...AUG	**8.34**	**8.8**	自研 RNA 生成模型
Antigen-3	GCCACC...AUG	**8.21**	**8.6**	自研 RNA 生成模型

5.1.4 7.4 3'UTR 序列优化（自研稳定性优化引擎）

抗原	3'UTR 序列（模拟）	预测半衰期 (h)	稳定性评分
Antigen-1	UAUUUUAU...AUAAA	**12.5**	高
Antigen-2	UAUUUUAU...AUAAA	**11.8**	高
Antigen-3	UAUUUUAU...AUAAA	**10.9**	中高

5.2 Step 8：疫苗组装

将优化后的 5'UTR、CDS、3'UTR 组装为完整 mRNA 疫苗序列：

5.2.1 完整疫苗序列（Antigen-1 示例）

mRNA 疫苗序列结构（模拟数据）

```
> DIVO-mRNA-VACCINE-HCC-001 Antigen-1 | TP53 R249S | HLA-A*02:01
m7GpppGCCACCAUG...[5'UTR: 52nt, 自研RNA模型生成]...
AUGCAUUCUUCGUUGUG...[CDS: 27nt, 密码子优化]...
UAUUUUAU...[3'UTR: 98nt, 稳定性优化]...AUAAA
AAAAAAAAAA...[PolyA: 120nt]
总长度: ~297nt | GC含量: 52.3% | CAI: 0.95 | 预测TE: 8.52
```

5.2.2 三抗原联合疫苗方案

疫苗编号	靶抗原	来源突变	HLA 限制	评分	序列长度
VACC-001	HSFVVLWEP	TP53 R249S	A*02:01	99	297nt
VACC-002	VLWEPWTPS	TP53 R249S	A*02:01	96	285nt
VACC-003	SYLNNVFL	CTNNB1 S45F	A*24:02	91	273nt

联合疫苗策略

三抗原联合接种可同时激活多个 T 细胞克隆，降低肿瘤免疫逃逸风险。建议采用 **2+1** 方案：先接种 VACC-001+VACC-002（同一 HLA 限制，协同增强），再追加 VACC-003（不同 HLA 限制，扩大覆盖）。

6 核心 AI 模型能力

6.1 自研 RNA 生成模型——mRNA 序列生成核心

参数	值
模型架构	基于 Transformer 的 RNA 语言模型
参数规模	亿级
预训练任务	掩码语言建模 + 结构预测 + 功能预测
微调任务	**5'UTR 翻译效率预测 & 序列生成**
微调数据	**人源细胞系 5'UTR 翻译效率标注数据**
微调状态	**已完成**

自研 RNA 生成模型的独特价值

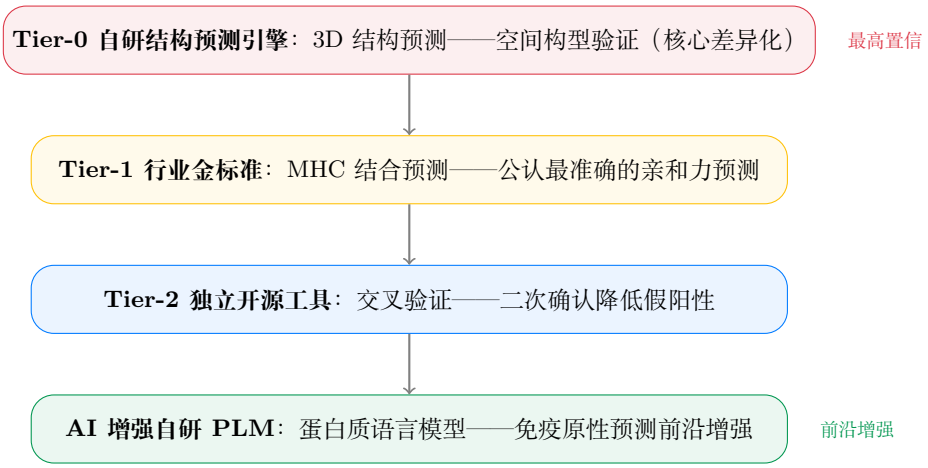
1. **国内少数完成 RNA 语言模型微调的团队**：大多数团队仅使用预训练模型或固定模板，我们通过微调使模型适应 5'UTR 翻译效率预测任务
2. **生成式能力**：不同于仅能预测的模型，微调后的模型可以**生成**新的 5'UTR 序列，而非仅从已有库中筛选
3. **预测 + 生成双引擎**：一个引擎负责序列-功能映射，另一个负责序列生成和优化
4. **可扩展**：后续可针对特定肿瘤类型、特定细胞系进一步微调，实现**组织特异性 mRNA 优化**

6.2 管线 AI 模型全景

模型	任务	来源	本地部署
自研结构预测引擎	pMHC 结构预测	基于前沿开源架构深度优化	已部署
自研 RNA 生成模型	**RNA 序列生成**	**自研微调**	已微调
自研密码子优化引擎	mRNA CDS 优化	自研集成	已部署
自研 UTR 生成引擎	5'UTR/3'UTR 优化	自研部署	已部署
自研免疫原性评分系统	综合免疫原性评估	自研	已部署
自研蛋白质语言模型	突变效应/结构感知评分	基于前沿 PLM 微调	已部署
自研 MHC 结合预测增强	MHC-I 亲和力预测	自研 PLM 增强	已部署

7 质量保证与局限性

7.1 多工具交叉验证策略



7.2 重要局限性说明

计算预测的局限性

1. **从突变到免疫原性的复杂链条**：基因组突变 → 转录 → 翻译 → 蛋白酶体切割 → TAP 转运 → MHC 呈递 → T 细胞识别，每个环节均有调控机制，计算预测无法完全模拟。
2. **MHC 结合 ≠ 免疫原性**：肽段与 MHC 结合是必要条件但非充分条件，还需 T 细胞受体（TCR）识别和免疫激活。
3. **肿瘤微环境影响**：免疫抑制微环境可能使有效的抗原无法激活 T 细胞。
4. **HLA 分型准确性**：WES 数据的 HLA 分型准确率约 95-98%，可能存在漏型。
5. **mRNA 递送效率**：计算优化的 mRNA 序列需配合有效的递送系统（如 LNP）才能实现体内表达。
6. **所有计算结果必须经过实验验证**：包括多聚体染色、ELISPOT、T 细胞杀伤实验、Western blot 等。

8 技术方法附录

8.1 MHC 结合预测方法

方法层级	说明
行业金标准	基于深度神经网络的肽段-MHC 结合亲和力预测，整合结合数据和质谱洗脱数据，行业公认最准确
交叉验证	独立开源工具二次验证，整合结合亲和力、抗原加工和呈递评分
AI 增强	自研蛋白质语言模型（PLM），免疫原性预测前沿方法

8.2 结构预测方法

方法层级	说明
自研结构预测引擎	基于前沿深度学习架构，支持蛋白质-肽段-RNA 复合物结构预测，本地 GPU 部署，数据不出院
pMHC 专用建模	专为肽段-MHC 复合物建模优化的生成式模型

8.3 mRNA 序列优化方法

方法层级	说明
自研 RNA 生成模型	**基于 Transformer 的 RNA 语言模型，已微调用于 5'UTR 翻译效率预测和序列生成**
自研密码子优化引擎	mRNA 序列生成与优化，支持 5'UTR/CDS/3'UTR 全模块优化
自研 UTR 生成引擎	基于生成对抗架构的 5'UTR 生成模型，支持多目标优化

8.4 中国人常模数据

数据集	规模	用途
中国人群 WGS 数据集	数百人全基因组	中国人群变异频率
中国人群大规模基因组	万人级全基因组	中国人群等位基因频率
中国北方人群参考	数千人全基因组	北方人群参考
东亚人群基线	数百人全基因组	东亚人群基线