合同编号：whfs-xs-yf-211528-b2

|  |
| --- |
| **技术开发（委托）合同** |
| **项目名称：** | **20个样本的全基因组甲基化测序数据采集分析和2个样本的Hi-C互作数据采集分析** |
|  |
| **委托方（甲方）：** | **中国科学院深圳理工大学（筹）** |
|  |
| **受托方（乙方）：** | **武汉菲沙基因信息有限公司** |
|  |
| **签订时间：** | **2021年12月10日** |
| **签订地点：** | **武汉** |
| **有效期限：** | **2021年12月10日至2022年12月9日** |
|  |
| **中华人民共和国科学技术部印制** |

**填写说明**

一、本合同为中华人民共和国科学技术部印制的技术开发（委托）合同示范文本，各技术合同登记机构可推介技术合同当事人参照使用。

二、本合同书适用于一方当事人委托另一方当事人进行新技术、新产品、新工艺、新材料或者新品种及其系统的研究开发所订立的技术开发合同。

三、签约一方为多个当事人的，可按各自在合同关系中的作用等，在“委托方”、“受托方”项下（增页）分别排列为共同委托人或共同受托人。

四、本合同书未尽事项，可由当事人附页另行约定，并可作为本合同的组成部分。

五、当事人使用本合同书时约定无需填写的条款，应在该条款处注明“无”等字样。

|  |
| --- |
| 技术开发（委托）合同 |
| 委托方（甲方）： | 中国科学院深圳理工大学（筹） |
| 住所地： | 深圳市南山区桃源街道学苑大道1068号 |
| 法定代表人： | 樊建平 |
| 项目联系人： | 江丽敏 |
| 联系方式： | 18232027370 |
| 通讯地址： | 深圳市南山区桃源街道学苑大道1068号 |
| 电话： | 0755-86392018 | 传真 |  |
| 电子信箱： | lm.jiang1@siat.ac.cn |
| 受托方（乙方）： | 武汉菲沙基因信息有限公司 |
| 住所地： | 武汉市东湖高新技术开发区高新大道666号 |
| 法定代表人： | 陈东生 |
| 项目联系人： | 邝臣奎 |
| 联系方式： | 18610457037 |
| 通讯地址： | 武汉市东湖高新技术开发区高新大道生物创新园D3栋 |
| 电话： | 027-87224696 | 传真： | 027-87224785 |
| 电子信箱： | kuangchenkui@frasergen.com |

本合同甲方委托乙方研究开发“20个样本的全基因组甲基化测序数据采集分析和2个样本的Hi-C互作数据采集分析”项目，双方经过平等协商，在真实、充分地表达各自意愿的基础上，根据《中华人民共和国民法典》的规定，达成如下协议，并由双方共同恪守。

**第一条　定义**

1.1 除非另有约定，本合同使用的下列术语应具有如下界定的含义：

1.1.1“合同”或“本合同”：指本合同正文和其附件，共同构成合同整体并相互补充；

1.1.2“交付成果”：指乙方根据本合同规定交付的技术开发成果；

1.1.3“技术障碍”：指在乙方现有条件下无法克服的技术问题，包括但不限于因合同约定的技术方法、技术路线、履行合同所使用的设备、仪器、软件等本身的缺陷或局限性、生物特性、生物个体差异性等导致的无法克服的技术问题。

1.2 标题仅为方便参考而设，不影响本合同的解释和意义。

**第二条　本合同研究开发项目的要求如下：**

2.1 技术目标和技术内容：

乙方对甲方提供的20个样品进行全基因组甲基化建库，采用Illumina测序平台（PE150模式）完成测序，每个样品构建1个全基因组甲基化文库，每个文库测序100 Gb，即每个样本的总测序量为100 Gb Raw data。进行以下生物信息分析：

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **信息分析** | **具体分析内容** | **备注** |
| **测序质量评估** | 1. 数据说明；2. 数据过滤方法；3. 原始数据过滤结果； | 甲方需向乙方提供研究物种的参考基因组序列及注释的准确链接 |
| **数据比对分析** | 1. 数据比对及结果过滤；2. C位点的测序深度和覆盖度统计；3. 甲基化序列类型比例统计；4. C位点甲基化水平分布：5. 全基因组平均甲基化水平；6. 全基因组甲基化分布图；7. 数据可视化。 | 每个样本需保证两个以上生物学重复 |
| **差异甲基化分析** | 1.样品相关性系数；2.全基因组甲基化水平主成分分析（PCA）；3.差异甲基化区域（DMR）检测；4. DMR区域筛选；5. DMR甲基化水平分布；6. DMR甲基化水平聚类热图；7. DMR显著性circos图；8. DMR区域可视化；9. DMR结果注释；10. DMR区域内基因功能富集。 | 甲方需向乙方提供样品分组情况及比较方案 |

乙方对甲方提供的2个样品进行高通量染色体构像捕获（Hi-C），采用MGI2000测序平台（PE150模式）完成DNA互作信息采集。每个样品构建5个Hi-C文库，每个Hi-C文库测序200Gb raw data（可上下浮动3Gb），即单个样本构建5个Hi-C文库，产出1000Gb raw data；共构建10个Hi-C文库，总数据量为2000Gb raw data。分辨率达到5kb，进行以下生物信息分析：

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **具体分析内容** | **备注** |
| **基础分析** | 1.原始数据质控；2.数据产出统计；3.将数据迭代比对到参考基因组并进行有效比对过滤；4.构建互作矩阵并校正；5. 分辨率评估；6. 距离与互作强度关系分析 | （1）甲方需向乙方提供研究物种菌株的参考基因组序列；（2）甲方如有感兴趣的目标基因，可向乙方提供基因在参考基因组中坐标信息 |
| **高级分析** | 1.Compartment结构分析；1.1 Genomic compartment结构图1.2 Genomic compartment数目及长度分布1.3 Genomic compartment基因密度分布1.4 Genomic compartment GC含量分布2. Topologically associated domain (TAD) 结构分析；2.1 TAD结构图2.2 TAD的数目及长度分布2.3 TAD基因密度分布2.4 TAD GC含量分布2.5 TAD的边界motif分析3. 显著互作位点分析（Loops）；  |

2.2 技术方法和路线：

乙方对甲方提供的20个样品进行检测，样品检测合格后采取以下技术路线进行信息采集：甲基化测序文库制备――数据采集――生物信息学分析。

乙方对甲方提供的2个样品进行检测，样品检测合格后采取以下技术路线进行信息采集：样品交联酶切连接等处理――Hi-C测序文库制备――数据采集――生物信息学分析。

**第三条　各方在合同执行中的工作内容及时间安排**

3.1 甲方：

3.1.1 工作内容：

1）提供项目相关的文献、样品信息单、信息采集单（所需用到的数据、参考基因组序列和版本等）。因样品信息单和信息采集单填写不完整、填写错误或不及时发送造成的检测错误、项目延期等后果，均由甲方承担。

2）提供合格足量的样品，样品要求详见附件一《Hi-C样品要求》。 如样本提供 不合格或不足量，则甲方应及时补足，因此给乙方造成工作量增加的，据实结算相应的费用 ，同时项目期限相应顺延。

3.1.2 提供时间和方式：本合同签订后30个自然日内，甲方将样本邮寄至乙方（纸质版样本信息单随样本一起寄送），同时以电子邮件的方式将电子版样本信息单发送至本合同首部乙方指定邮箱，其它相关项目资料均应以电子邮件形式提供。

3.1.3 项目完成后剩余原始样本的保留：甲方如需返还样本，需在2个月内以电子邮件形式提出需求，乙方安排集中返还，并收取返样干冰快递费；如未提出需求，则乙方在项目完成2个月后可自行进行剩余样本销毁。返样干冰快递费参考价格如下：

|  |  |
| --- | --- |
| 地区 | 干冰及快递费用（元/箱） |
| 武汉同城 | 100 |
| 武汉-湖北省 | 150 |
| 武汉—除湖北省、重庆、四川、贵州、云南、内蒙外的其余地区 | 300 |
| 武汉-重庆、四川、贵州、云南、内蒙 | 400 |
| 武汉-香港 | 相关费用咨询后台 |

3.1.4 其他协作事项：甲方在收到乙方提供的项目数据和结果后，30天内没有书面提出异议，视同认可数据合格，甲方无条件按照本合同第四条约定付款 。

 3.2 乙方：

3.2.1 工作内容：

1）研究开发成果交付的形式及数量：

乙方以电子邮件方式向甲方提交项目结题报告，说明项目完成情况。测序原始数据和分析结果将使用线上传输方式提供给甲方下载（网盘或云服务器）；如果需要通过硬盘递交，由甲方提供储存设备，乙方负责拷贝数据后交给甲方；乙方亦可提供直接的移动硬盘拷贝寄送服务，此项服务将另行收费。邮寄过程中的在途风险由乙方承担。参考价格如下：

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 硬盘容量 | 500G | 1T | 2T | 4T |
| 价格（元） | 400 | 500 | 700 | 1000 |

在样品质量、数量合格及符合相应的条件的前提下，乙方确保提交符合合同约定（见第二条第1点）的数据量给甲方。乙方提交给甲方的信息分析结果将基于所有提交给甲方的数据做出。

2）研究开发成果交付的时间及地点：

合同规定期限内，地点为武汉。双方确定，按以下标准及方法对乙方完成的研究开发成果进行验收：对于提供的数据量，数据质量，数据分析结果全部达到合同规定标准，并得到甲方确认。

3.2.2 研究开发计划及时间安排（包括成果交付约定）：

1）乙方在收到甲方样品及相关纸质版和电子版信息单后开始样品检测；

2）乙方在样本甲醛交联质检合格且项目款到位后的75天内完成全部数据采集及数据的处理工作并向甲方提供标准分析报告。项目开发期限自样品检测合格、且根据合同要求需要甲方提供的样本信息及相关材料交给乙方、且项目首付款到位之日起计算。如甲方样品分多次寄送，则以最后一批样品检测合格、且根据合同要求需要甲方提供的样本信息及相关材料交给乙方、且项目首付款到位之日起计算项目开发期限。如在项目执行中需增加超出合同第2.1条约定的信息分析内容，需甲乙双方共同讨论确定需额外增加的分析内容及对应的项目开发时间，并拟定补充协议说明。如因甲方提供的样品及其他材料迟延，研发期限顺延，导致研发期限超出本合同有效期的，合同有效期顺延。个性化分析周期需额外增加执行周期，此时间不计入项目总周期内。

3）乙方在项目完成收到甲方确认后7天内向甲方提供项目所有测序数据和分析结果附件。

4）若在实验处理、数据采集或数据处理中遇到技术障碍，乙方应与甲方及时沟通，双方沟通时间应从本条第二点中对应时间中扣除。

3.2.3 对于甲醛交联质检合格的样本，如果Hi-C建库质控不合格，乙方还可对每个样品提供2次免费Hi-C建库，如果3次建库均不合格，则每个样本甲方需支付部分成本费用：人民币伍仟元整（￥5000.00）；对于不符合乙方建库要求，属于风险建库的样品，甲方坚持要求进行建库、数据采集及信息分析，所有费用由甲方承担，乙方不对建库、数据采集和分析结果承担责任，如后续甲方再次送样，需重新支付相关费用。对于检测不合格的样品，如需保存，甲方应在收到样品检测报告后7天内与乙方联系。如甲方逾期未与乙方联系，该不合格逾期样品会在样品检测报告发出后的7天后进行销毁。

**第四条　合同金额及支付方式**

4.1 技术开发服务经费和报酬总额人民币叁拾肆万元整（￥340,000.00）。

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 产品/服务名称 | 单价（元） | 数量 | 小计（元） |
| 1 | 全基因组甲基化测序数据采集分析 | 8750 | 20 | 175000 |
| 2 | Hi-C互作数据采集分析 | 82500 | 2 | 165000 |
| 项目总金额 | 340000 |

4.2 甲方应按以下进度付款：

4.2.1在合同生效后15天内，甲方向乙方支付项目款人民币叁拾肆万元整（￥340,000.00）；

4.2.2 乙方完成全部数据采集和生物信息工作后，向甲方提供结题报告、分析结果文件以及原始测序数据，甲方及时对项目结果进行确认。

4.3 所有款项甲方应采用转账方式支付。

4.4 乙方指定银行账户信息如下：

户　名：武汉菲沙基因信息有限公司

开户行：招商银行武汉光谷支行

账　号：1279 0698 4210 801

**第五条　甲方责任**

5.1 如出现如下情况甲方按照乙方实际执行工作量支付研发费用：

（1）甲方提供的样品不符合乙方要求（包括但不限于样品制备不符合本合同要求、达不到数据采集标准、样品污染、样品损坏等）导致样品检测等工作量增加，或因此导致合同终止；

（2）甲方迟延提供、不能或不提供本合同中约定的技术资料、样品材料等，如乙方已经开展准备工作或实际已经进行了部分检测，甲方应支付乙方发生的实际费用；

（3）因出现无法克服的技术困难，致使研发失败或者部分失败，并造成一方或双方损失的，双方按如下约定承担风险损失：双方协商解决；

（4）如因非乙方原因导致合同提前解除或终止时，甲方应按照乙方实际执行的工作量支付费用。

5.2 甲方保证其对样本的收集、进口、运输、保管、使用和处置均严格按照本国和国际的法律、法规、规章、伦理等规定进行。乙方的检测结果仅根据甲方提供的材料及样本做出，对甲方提供的材料及样本来源不承担任何形式或实质上的审查义务及法律责任。因甲方违反法律规定，因此所造成的任何损失，该损失包括但不限于实际损失、预期利益损失、商誉损失、诉讼费、律师费、调查取证费等均由甲方承担。

**第六条　乙方责任**

6.1 如因乙方过错提供的项目成果不符合双方约定时，乙方应重新提供。

6.2 为方便甲方数据的使用，乙方承诺在最终数据提供后，继续保留数据2个月，若甲方未在届满期前书面提出继续保存数据，将在届满期后自动删除，如果甲方在届满期前书面提出继续保存数据，则需签订书面补充协议并根据实际存储数据量与存储时间进行计费。

6.3 乙方应当保证其交付给甲方的研究结果不侵犯任何第三人的合法权益。

**第七条 保密责任**

7.1 保密内容（包括技术信息和经营信息）：甲乙双方对该项目原始资料、技术路线、试验报告及与试验有关的资料结果及服务价格等有保密义务。未经甲方书面同意，乙方不得将本项目相关的资料、样品、实验数据泄漏给第三方；未经乙方书面同意，甲方不得将本项目技术路线等涉及乙方机密的资料泄漏给第三方。

7.2 涉密人员范围：参与项目以及可能接触到项目的所有人员。

7.3 保密期限：自合同生效日起2年。

7.4 泄密责任：违约一方因此给对方造成的全部损失 ，包括但不限于直接损失 、商誉损失 、律师费、调查取证费、诉讼费、诉讼保全费、诉讼保全保险费等均由违约方承担。

**第八条　通用条款**

8.1知识产权条款：双方确定，基于履行本合同，不论是单方独立完成或双方合作完成的与合作项目有关的阶段性、最终科研成果及相关知识产权权利归甲方所有，经甲方书面许可乙方可免费使用。

8.2 授权条款：双方确定，在本合同有效期内，甲方指定唐继军为甲方项目联系人，乙方指定邝臣奎为乙方项目联系人。项目联系人承担以下责任：

8.2.1 依据本合同约定内容推动双方正常履行合同；

8.2.2 对该合同各条款相关事宜及时进行沟通；

8.2.3 代表其签署相关材料，包括但不限于：本合同的签署、变更及解除协议的签署、项目款转换申请的签署等；

8.2.4负责对项目进度确认：甲方项目联系人提供准确的样本相关信息，确认项目报告以及数据接收事宜，乙方项目联系人及时汇报甲方研究进展。

8.2.5 一方变更项目联系人的，应当及时以书面形式通知另一方。未及时通知并影响本合同履行或造成损失的，应承担相应的责任。

8.3 合同解除条款： 双方确认，出现下列情形，致使本合同的履行成为不必要或不可能的，一方可以书面通知另一方解除本合同：

8.3.1 因发生不可抗力或技术障碍；

8.3.2 因对方违约使合同履行不能继续或没有必要继续履行；

8.3.3 因甲方不能提供满足乙方要求的样本和材料。

8.4 纠纷解决条款：双方因签订或履行本合同而发生的争议，应协商、调解解决。协商、调解不成的，提交乙方住所地人民法院诉讼解决。

**第九条　其他**

9.1本合同取代此前可能存在的双方之间的有关本次服务的任何书面或口头的约定。经签署本合同，双方确认将仅以本合同的明确约定为调整双方合同关系的陈述、承诺或保证。

9.2与履行本合同有关的下列技术文件，经合作双方协商确认，为本合同的组成部分：

附件一《信息采集样品要求》；

附件二《乙方样品返还规定》。

9.3 本合同一式6份，经甲乙双方签字盖章后生效，甲乙双方各执3份，具有同等效力。

甲方：（盖章）

法定代表人／委托代理人：（签名）

乙方：（盖章）

法定代表人／委托代理人：（签名）

**附件一 Hi-C样品要求**

样品的采集及运输需遵守国家相关规定（例如：《病原微生物实验室生物安全管理条例》），并在样品保存管或保存袋上做好清晰标记；对于任何有致病性或传染性的样品（组织、血液、菌体等），甲方必须先与乙方技术人员沟通。

**1. 动物组织**

脊椎动物组织样本准备优先推荐肝脏组织，其次是心脏、脾脏、肌肉、脑等组织，非研究需要，不建议寄送脂肪、骨骼等组织样本；非脊椎动物组织样本准备，以取样组织细胞含量高，脂肪含量低为原则，结合研究目标组织进行取样。

（1）取样后，立即剔除结缔组织、脂肪组织和毛发等非研究所需的组织类型；

（2）迅速用预冷的 PBS 溶液或生理盐水将组织表面残留的血液与污物冲洗干净；

（3）如果组织体积较大，应尽量将组织切成长宽高≤0.5 cm 的小块（即黄豆大小）；

（4）将处理好的组织样本迅速置于液氮中冷冻，然后转移至-80℃ 冰箱或液氮中长期保存；

（5）单次建库要求**≥5 µg DNA所对应的组织量**，组织量一般**≥1g**，**各准备> 2管/样**。

**2. 动物细胞系**

（1）从培养箱中取出细胞，显微镜下观察，确定生长状态良好且**无支原体污染和其它污染**；

（2）1800×g于4℃离心5 min，吸弃培养液， 使用1 mL 4℃的1 x PBS清洗细胞一次， 1800×g于

4℃离心后吸弃上清；

（3）将处理好的细胞样本迅速置于液氮中冷冻，然后转移至-80℃ 冰箱或液氮中长期保存；

（4）单次建库细胞数量要求**≥10^7个细胞/管**，**各准备 >2管/样**。

**3. 动物血液**

（1）血液采集后迅速注入采血管（含EDTA抗凝剂，不可使用肝素），轻柔上下颠倒充分混匀；

（2）常温运输（防止溶血），冬季温度过低可使用加热袋或保温盒运输，夏季温度过高采用冰袋运输（冰袋不可与血液直接接触，避免结冰）。推荐使用顺丰速运，血液样品务必在48h内到达实验室；

（3）单次建库样本量要求：**哺乳动物≥3 mL 血液； 非哺乳动物≥1 mL 血液；各准备>2管/样**。

**4. 植物组织**

植物样本，以“**新鲜幼嫩、干净无污染、足量有备份**”为原则，取**顶端幼嫩嫩芽/绿叶**，液氮速冻，干冰运输。若寄送方便，可以寄送活体，活体植株也需有足量的顶端幼嫩嫩芽/绿叶。

（1）从植物体上取下新鲜幼嫩、生长旺盛的组织，用无菌水冲洗干净，吸水纸将样品表面吸干；

（2）如果组织体积较大，应尽量将组织剪切成长宽高均≤0.5cm 的小块；

（3）将处理好的组织样本迅速置于液氮中冷冻，然后转移至-80℃ 冰箱或液氮中长期保存；

（4）单次建库要求**≥5 µg DNA所对应的组织量**，组织量一般**≥2g**，**各准备> 2管/样**。

**5. 微生物真菌或细菌**

（1）显微镜下观察生长状态，**收集对数生长期的菌体**，切勿使用已进入平台期或衰老期的菌体；

（2）将适量体积的菌液转移至旋盖尖底离心管中，于室温下1800 g 离心 5min；

（3）弃尽培养基，用5 mL室温 1 x PBS清洗细胞一次， 离心后吸弃上清PBS；

（4）将处理好的样本迅速置于液氮中冷冻，然后转移至-80℃ 或液氮中长期保存；

（5）单次建库要求**≥5 µg DNA所对应的菌体量**，一般应该**≥10^9个细胞/管**，**各准备>2管/样**。

请填写完整的样品信息单，用自封袋密封后随样品一起寄送，运输方式：将样品管用封口膜封口，放置于 50mL 离心管中或封口袋中，里面添加棉花固定（切勿在50 mL管内或其他支撑物内加入液氮等危险品）， 使用厚度 >3cm的泡沫箱包装，10kg 以上干冰运输，勿反复冻融。样品运送地址：

|  |  |
| --- | --- |
| **地址** | 武汉市东湖高新技术开发区高新大道666号 D3-1栋 菲沙基因 |
| **联系人** | 样品中心 |
| **电话** | 027-87224696/13971390912 |
| **邮箱** | sample@ frasergen.com |
| **邮编** | 430075 |

**附件二 乙方样品返还规定**

**一、返还费用**

对于甲方在规定时间内要求返还的样品，乙方将根据甲方相关意见选择适当的运输方式及快递公司，但相关费用（包括干冰、包装、快递、保险费用）由甲方承担。特殊情况，另行商议。

**二、责任与风险**

1、乙方以协助的方式处理样品返还事宜，乙方项目管理人员会仔细核对相关信息并尽量采用安全的包括方式对返还样品进行包装；样品寄出后会及时告知甲方快递单号，以便其追踪查询，但乙方不承担样品寄送过程中所出现的任何风险（如毁损、灭失、延迟等）。

2、甲方如需乙方寄还相关样品，应在规定时限内以书面的形式（电邮或传真）与乙方项目管理人员联系并完整填写《样品返还信息表》。

**三、定义**

本规定所指之剩余样品是指由甲方提供的原始样品（如DNA 、RNA、组织等）。由乙方进行信息采集过程中产生的中间产物（如胶块、文库等）除合同中有特别约定外，将不予返还。