**中国科学院深圳先进技术研究院**

**与**

**深圳华大生命科学研究院**

**科研合作合同**

**项目名称：** **时空转录组研究经历对小鼠视觉脑区细胞亚型的调控**

**签订时间： 2022 年 9 月 日**

**签订地点： 深圳市盐田区**

**有效期限：2022年9月 日至2024年9月 日**

甲 方： 中国科学院深圳先进技术研究院脑所

住 所 地：深圳市南山区大学城学苑大道1068号

法定代表人： 樊建平

项目负责人： 谭力铭

项目联系人： 王琳

联系电话： 15552270732

乙 方： 深圳华大生命科学研究院

住 所 地： 深圳盐田区北山路146号北山工业区综合楼

法定代表人： 杨焕明

项目负责人： 韩磊

项目联系人： 彭玉杰

联系电话： 13396345947

本合同合作双方就共同参与研究开发**“ 时空转录组研究经历对小鼠视觉脑区细胞亚型的调控”** （“项目”）事项，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》《中华人民共和国生物安全法》《中华人民共和国人类遗传资源管理条例》等法律规定，达成如下条款，并由合作双方共同恪守。

### 定义

* 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. “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。
     2. “去标识化处理”：通过对人类遗传资源提供者所提供信息的技术处理，使其在不借助额外信息的情况下无法识别或者关联人类遗传资源提供者的过程，包括采用假名、编码、加密等技术手段替代人类遗传资源提供者所提供信息的标识。
     3. “合格样本”：样本来源合法合规，具有真实、有效、合法的我国科技部批准的人类遗传资源相应审批或备案文件及伦理批件，且符合乙方对于检测样本的规格及质量等要求（具体以乙方发送的送样建议为准，并由乙方确定样本合格）。
     4. “采集资质”：中华人民共和国法律规定从事样本采集活动应具备的资质，包括但不限于《中华人民共和国人类遗传资源管理条例》相关法规规定。
     5. “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。
  2. 标题仅为方便参考而设，不影响本合同的解释和意义。

### 合作内容

* 1. 合作背景与目的

谭力铭课题组前期使用出生后发育过程中的小鼠，通过单细胞核RNA测序、单分子荧光原位杂交、视觉剥夺、遗传学和双光子成像在小鼠初级视觉皮层（V1）中研究视觉经历对V1细胞亚型的影响。发现小鼠睁眼（P14）后视觉经历选择性地决定上层（L2/3/4）谷氨酸能神经元细胞亚型的确立，而更深层（L5/6）谷氨酸能神经元，GABA能神经元和非神经元细胞亚型是在小鼠睁眼之前建立的。在L2/3中发现了三种谷氨酸能神经元亚型，它们的标记基因沿L2/3背腹轴呈不同的梯度表达，导致这三种亚型沿背腹轴连续分布。V1谷氨酸能神经元直接投射到V1外的多个脑区，如高级视皮层（Higher Visual Areas, HVAs，包括前外侧视区(VISal/AL)，外侧内侧视区(VISlm/LM)，上外侧视区(VISrl/RL)，外侧中间视区(VISli/Li)，后内侧视区(VISpm/PM)，后外侧视区(VISpl/PL)，前内侧视区(VISam/AM)，后视区(VISpor/POR)，前视区(VISa/A)），联合皮层（如压后皮层，RSC）以及皮层下区域（如外侧膝状核(LGN)，顶盖前核(PT)，丘脑外侧后核(LP)，LD，上丘(SC)，末梢核(TN)，纹状体（striatum）等）。总体来说，这些V1下游的脑区决定我们基于视觉的行为。在这些脑区中，有没有细胞亚型也在睁眼后确立，视觉经历调控哪些细胞亚型的确立，不同脑区里细胞亚型的空间分布是否受视觉经历的调控，是脑智发育领域里待解决的重要问题。

本课题对小鼠视觉发育过程中接受V1投射的皮层区域以及皮层下共12个脑区（Hippocampus, Thalamus（LP, LGN）, HVAs (LM, RL, LI, PM, AM), RSC, Auditory cortex, lateral cortex, SC）进行时空转录组测序，并结合黑暗饲养 (DR)，研究P14，P38NR以及P38DR三组样本中，以上脑区中的哪些细胞亚型在睁眼后确立并受视觉经历影响，以及这些脑区中细胞亚型的空间分布是否以及如何受视觉经历的调控。这些问题将解答视觉经历在发育过程中如何在全脑范围内影响细胞亚型的建立和排布。

* 1. 项目合作计划

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **起止时间** | **进度、目标要求** | **双方职责分工情况** |
| 2022年10月～2023年1月 | 项目阶段1：  讨论确定科研课题方案与实施策略；样品采集；主体实验；数据产出 | **甲方：**  调研并确定科研方案设计，采集符合要求的样本，妥善处理及保存、运输；提供真实合法有效的伦理审批文件、知情同意书模板、人类遗传资源提供者签署的知情同意书（乙方要求时提供）及科技部批准的人类遗传资源审批件等。  **乙方：**  调研并协助甲方完成科研方案设计，制定详细实施策略，完成乙方项目伦理审批；筹备时空转录组检测所需的物料耗材，建立实验条件，开展时空转录组检测，完成主体实验。 |
| 2023年1月～2023年07月 | 项目阶段2：  主体实验数据的生信分析 | **甲方：**  与乙方共同开展数据分析，定期参与项目讨论。  **乙方：**  完成基本生物信息分析，即细胞聚类分析、细胞分子标志物分析、细胞类型注释和空间分布、基因在不同细胞之间的表达量分析，并分析正常饲养和黑暗饲养条件对不同脑区细胞亚型的身份、空间分布和基因表达的影响。定期与甲方沟通数据结果。 |
| 2023年07月～2024年04月 | 项目阶段3:  生物学意义挖掘与补充实验 | **甲方：**  根据项目阶段2得到的分析结果深入挖掘生物学意义，对机制成因进行解释，与乙方商讨确定并完成补充实验的内容（如两种饲养环境下另一个位置脑片的空间组；P14脑片的空间组）。  **乙方：**  协助甲方深入分析和挖掘时空转录组数据，开展必要的补充实验和数据分析。 |
| 2024年04月～2024年09月 | 项目阶段4：  项目总结与成果发表 | 共同撰写文章，投稿，修改文章（如增加必要的数据分析或实验）。 |

* 1. 职责分工

合作双方确定，各自为本合同项目的研究开发工作提供以下技术资料和条件：

* + 1. 甲方负责本项目合格样本及信息采集，甲方在此授权乙方使用甲方提供的样本及样本信息用于本协议研究项目。
    2. 甲方应向乙方提供合格样本及相关信息资料，并且根据研究的需要或甲方要求，定期对这些信息进行更新和补充。甲方应提供真实合法有效的伦理审批文件及科技部批准的人类遗传资源审批件等，双方应共同撰写相关技术文档，科研报告等；在符合相关法律法规及规章的前提下，研究结束后可在临床上应用及推广本项目研究成果。
    3. 甲方应在每批样本到达前提前【3个】工作日告知甲方样本的类型、数量、及预计到达时间。并负责样本送检前的保存、包装和寄送，样本采集及耗材费用由甲方承担，样本运送途中所产生的相关运输费用由甲方承担。
    4. 乙方应负责【按照项目方案设计完成乙方的项目伦理审批，对甲方提供的样本开展文库构建，以及空间组测序，并完成初步生物信息分析，包括、数据基本质控、基因注释、表达矩阵等】。
    5. 乙方应【协助甲方开展数据的深入分析挖掘，用于生物学意义和机制成因的解释，并根据项目设计和需要开展必要的补充实验和分析】。
    6. 乙方应【妥善保管甲方送交的样品和样品信息，以免丢失、缺少、变质或污染，在实验结束后，应按照甲方要求予以处理】。

### 承诺及保证

* 1. 甲方应填写以下信息表，且保证所填写的信息真实、准确、完整。
     1. 本项目样本或信息的采集是否涉及我国人类遗传资源采集（我国重要遗传家系、我国特定地区、国务院科学技术行政部门规定的种类、数量）

是□ 否☑

说明：

人类遗传资源材料指含有人体基因组、基因等遗传物质的器官、组织、细胞等遗传材料。

人类遗传资源信息是指利用人类遗传资源材料产生的数据等信息资料。

重要遗传家系是指患有遗传性疾病或具有遗传性特殊体质或生理特征的有血缘关系的群体，患病家系或具有遗传性特殊体质或生理特征成员五人以上，涉及三代。

特定地区人类遗传资源指在隔离或特殊环境下长期生活，并具有特殊体质特征或在生理特征方面有适应性性状发生的人群遗传资源。特定地区不以是否为少数民族聚居区为划分依据。

国务院科学技术行政部门规定的种类是指罕见病、具有显著性差异的特殊体质或生理特征的人群；

规定数量是指累积500人及以上。

* + 1. 本项目所有参与单位（含第三方实验室或检测机构）是否有外方单位

是□ 否☑

说明：

外方单位是指外国组织及外国组织、个人设立或者实际控制的机构。港澳台组织及港澳台组织、个人设立或者实际控制的机构参照外方单位进行管理。

* + 1. 本项目是否涉及人类遗传资源材料出境

是□ 否☑

* + 1. 本项目是否涉及人类遗传资源信息开放使用/对外提供

是□ 否☑

说明：

开放使用的方式包括论文发表、论著发表、信息平台共享、会议发布等。

对外提供指将人类遗传资源信息向外国组织、个人及其设立或者实际控制的机构（外方单位）提供。

* 1. 以上任一项选择是，请甲方按照《中华人民共和国人类遗传资源管理条例》等相关法律法规进行相应的行政审批许可申报或备案工作，甲方应事先向乙方提供中华人民共和国科学技术部批准的许可件或备案号以及申请书等相关内容，本协议研究项目方能开展，在2019年7月1日前已经开展的项目（如有）应获得相应合法有效的审批或备案后方能继续进行，否则乙方有权单方解除本合同。任一方应配合另一方与本协议项目相关的人类遗传资源监管部门审查，并应按照另一方要求及时提供相应佐证文件材料。
  2. 如甲方提供的样本属于人类遗传资源，甲方承诺，在人类遗传资源的采集、保藏、利用、对外提供等活动开展前已事先将相关目的、用途、影响、被采集者拥有的权利等事项告知被采集者，并在提供乙方前已取得被采集者充分的知情同意和必要授权。
  3. 甲方承诺，其具备采集资质，其提供给乙方的生物样本须无致病、传染、感染性风险，对人、动植物和环境友好安全；提供给乙方的生物样本及信息，其采集、收集、进口、运输、保管、使用和处置符合所有应适用的国家法律法规、生物安全管理规定，包括但不限于《中华人民共和国生物安全法》《中华人民共和国人类遗传资源管理条例》《病原微生物实验室生物安全管理条例》。
  4. 甲方承诺，所进行研究已通过该单位伦理审查，符合应适用的法律法规及伦理规范。甲方承诺将向乙方提供合法有效的伦理审批文件复印件和空白知情同意书模板，供乙方随本协议存档。
  5. 甲方若以本合同项下产生或乙方向甲方交付的成果为基础而进行后续利用或开发，该等行为或活动均与乙方无关，乙方不作任何明示或默示的保证，不承担任何法律责任。甲方提供给乙方的样本及有关信息、资料属于国家科学技术秘密的，完全符合地方、国家与科学技术保密有关的法律、规定。
  6. 甲方保证本协议涉及的全部数据获得途径的自主性和提供数据的真实性，并不因本协议的履行而侵犯他人的合法权益。
  7. 甲方因采集生物样本时违规操作，在项目实施过程中对人类遗传资源提供者造成的各种伤害及其一切后果，由甲方承担。
  8. 甲方保证乙方有权将本合同项下的样本及信息数据用于本项目科学研究，不因本协议的履行而侵犯第三方的合法权益，并保证因履行本协议乙方基于样本及信息数据所享有的权利不损害任何第三方的权利或与第三方的权利构成冲突。
  9. 如甲方违反本条所述承诺或甲方在本合同确认的事实与真实情况不符导致乙方受有损失（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）的，甲方应赔偿乙方所受的全部损失。

### 项目结束后数据或剩余样本处理

* 1. 项目结束后，双方同意采取以下第【 4.1.3 】方式处理数据：
     1. 在乙方单位下保存至 年 月 日进行销毁。
     2. 项目结束后一个月内，将数据返回至甲方。
     3. 长期保存在深圳国家基因库生命大数据平台。
  2. 项目结束后，双方同意采取以下第 【 4.2.2 】种方式处理剩余样本（如有）：
     1. 项目结束后一个月内，乙方应按照甲方指示将剩余样本销毁。
     2. 项目结束后一个月内，乙方应按照甲方指示将剩余样本返还给甲方。因此产生的费用由甲方承担。

### 成果共享

1. 1. 甲乙双方共同承诺，对该合作项目采集、产生的测序数据、原始分析数据等，各方应备份（如有）保存在中国大陆境内，并采取隐私保护措施。未经双方同意，不得将该等数据提供、转让给第三方、许可第三方使用或与第三方合作使用数据发表文章或产生其他知识产权成果。
   2. 双方应在合同有效期内完成文章发表或相应知识产权的申请。在不与第四条约定冲突且在符合法律规定及获得相应行政许可或备案的前提下，各方同意按照深圳国家基因库生命大数据平台（“CNGBdb”）条款和条件及数据递交流程将文章发表及项目数据上传至CNGBdb进行数据归档，成功提交数据并通过审核获得 CNGBdb 编号后，双方应在发表的论文中引用CNGBdb编号。
   3. 双方均已就此项目成果发表文章或本协议有效期届满后（以先到日期为准），经过双方协商同意后，任何一方均有权分析、使用本项目产生的测序数据、原始分析数据，各方应对其自身进行的数据处理活动负责。在文章发表后，经过双方协商同意，任何一方有权利用已发表数据进行后续分析和挖掘，由此产生的具有实质性或创造性技术进步特征的新的技术成果，归实际完成方所有。
   4. 合作各方确定，因履行本合同所产生的阶段性、最终技术成果及其相关知识产权归属，各方独立完成的归各方独自所有，双方共同完成的归双方共有。具体按以下方式处理：
      1. 未经任一方事先同意，另一方不得就本项目成果擅自发表文章。科研文章署名排序方式如下：合作双方可以就合作研究结果发表论文，原则上合作双方共同享有成果署名，并根据双方参与者按实际贡献协商署名顺序。科研文章署名排序方式如下：确保双方共同享有第一作者单位和共同通讯作者单位的署名权。

单位编号：1. 中国科学院深圳先进技术研究院脑认知与脑疾病研究所； 2. 深圳华大生命科学研究院，……

作者排序： 先进院XXX\*1，先进院XXY\*1华大\*2，XXX……，XXX，华大# XX# 先进院#XXX#

\*表示共同第一作者；#表示共同通讯作者。

* + 1. 项目研究结果预期申请相关知识产权，甲乙双方应共同申请。知识产权包括但不限于专利申请权、专利权、技术秘密所有权及其他知识产权。
    2. 在项目结束后，甲、乙双方均享有对研究成果进一步开发的权利，也有权利用此成果进一步开展横向合作课题的研究。
  1. 合作双方分别独立完成并与履行本合同有关的阶段性科研成果的研究开发人员，享有在有关此阶段性技术成果文件上写明技术成果完成者的权利和取得有关荣誉证书、奖励的权利。合作双方应以协商方式确定最终研究成果的完成人员名单。此完成人员享有在有关最终技术成果文件上写明科研成果完成者的权利和取得有关荣誉证书、奖励的权利。
  2. 合作各方确定，任何一方有权利用本合同项目研究开发所完成的技术成果（包括已发表的科研数据，已授权的发明专利等）进行后续改进。由此产生的具有实质性或创造性技术进步特征的新的技术成果，归 完成方 所有。

### 费用及支付

合作双方确定，核算的项目投入由双方共同承担相应费用。按如下方式提供或支付本合同项目的研究开发经费及其他投资：

6.1 甲方负责由收集临床标本、临床资料登记收集、预后随访、样本运输等所产生的相关费用，由甲方自行资助。

6.2 合作项目的主体实验为8个样本的小鼠脑切片空间组研究（正常饲养：两只老鼠，一只两个切片；黑暗饲养：两只老鼠，一只两个切片），空间组的费用为1\*1cm芯片（5.4万/张芯片），主体实验研究费用共计【432000】元（大写【人名币肆拾叁万贰仟】圆整），研究费用由甲乙双方各承担50%。主体实验后增加的补充实验将在分析主体实验数据后决定，补充实验费用亦由甲乙双方各承担50%。最终经费和报酬以实际产生费用为准。

6.3　提供或支付方式：

1）在合同生效15个工作日内，甲方向乙方支付首款【129600】元（大写【人民币壹拾贰万玖仟陆佰】圆整）；待主体实验完成后（主体实验预计将于2023年1月完成），支付剩余的【86400】元（大写【人民币仈万陆仟肆佰】圆整）。补充实验的费用，在甲乙双方商讨并确定实验内容后，由甲方向乙方支付所承担的50%。

2）所有款项甲方应于收到付款通知后20日内采用对公方式支付。

3）乙方需向甲方开具增值税普通专用发票，在合同生效后5个工作日内提供。

6.4　乙方开户银行信息如下：

户 名：深圳华大生命科学研究院

开户行：中国建设银行股份有限公司深圳田背支行

帐 号：44201514500059107315

### 合同变更与终止

* 1. 本合同的变更必须由合作双方协商一致，并以书面形式确定。但有下列情形之一的，合作一方可以向其他合作方提出变更合同权利与义务的请求，其他合作方应当在收到请求通知之日起 5 日内予以答复；逾期未予答复的，视为同意：
  2. 甲方提供的工作条件、样品等材料不符合乙方要求，但甲方坚持要求履行合同；
  3. 因不可克服的技术障碍导致合同无法继续履行
  4. 未经合作方共同同意，合作双方不得将本合同项目部分或全部研究开发工作转让给第三人承担。但有下列情况之一的，乙方可以将本合同项目部分或全部研究开发工作转让第三人承担：
  5. 乙方完成工作项目需要使用其他有关单位的技术时；
  6. 乙方完成工作项目遇上不可克服的技术障碍时。
  7. 在本合同履行中，因出现在现有技术水平和条件下难以克服的技术障碍，导致研究开发失败或部分失败，双方可协商后终止项目，双方在样本采集及项目实施过程中产生的费用由双方各自承担；如甲方无理由放弃实验结果，因项目实施过程中产生的费用由甲方承担。一方发现技术障碍并有可能致使研究开发失败或部分失败的情形时，应当在5个工作日内通知其他合作方并采取适当措施减少损失。逾期未通知并未采取适当措施而致使损失扩大的，应当就扩大的损失承担赔偿责任。合作各方确定，本合同项目的技术障碍按各方专家成立技术障碍认定小组，书面确认的方式认定。认定技术障碍的基本内容应当包括技术障碍的存在、范围、程度及损失大小等。认定技术障碍的基本条件是：
  8. 本合同项目在现有技术水平条件下具有足够的难度；
  9. 乙方在主观上无过错。

### 保密义务

* 1. 甲乙双方均有责任不对第三方泄露对方提供的相关资料；该保密义务并不受协议变更、解除或终止影响。
  2. 合作双方确定因履行本合同应遵守的保密义务如下：
     1. 保密内容：提供方的原始资料、技术路线、试验报告及与试验有关的资料结果及价格等。
     2. 保密人员：接收方参与项目的所有人员。
     3. 保密期限：项目内容公开时终止。
     4. 泄密责任：一切责任由泄密方承担。

### 合同解除

* 1. 合同解除，是指依法提前终止合同关系。甲乙双方可以协商解除合同。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：
  2. 因发生不可抗力和技术障碍；
  3. 因一方违约使合同不能继续履行或没有必要继续履行；
  4. 本合同约定的其他情形。
  5. 甲方提供的工作条件、样本等材料不符合乙方要求，经乙方提示后仍不能提供的，乙方有权单方解除合同。
  6. 如因不可抗拒的客观因素导致的项目延误或不能继续履行时，双方均不承担责任。不可抗力是指无法预见、无法避免、无法克服的客观情况，包括自然灾害、军事行动、工人罢工、暴乱、法律法规强制规定、政府政策限制。
  7. 未尽事宜，双方可协商解决并予以补充。

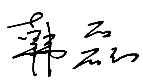
### 争议解决

* 1. 双方因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，确定按以下第 (10.1.2) 种方式处理：
     1. 申请深圳仲裁委员会仲裁，争议裁决是终局的，对双方均有约束力；
     2. 依法向乙方住所地人民法院提交起诉。

### 其它

* 1. 本合同一式肆份，双方各持有贰份，具同等效力。
  2. 本合同经合作双方签字盖章后生效。
  3. 为有效履行本合同，合作双方确定，在本合同有效期内，甲方指定 王琳 为甲方项目联系人，乙方指定 彭玉杰 为乙方项目联系人。
  4. 甲方确认并授权项目联系人代理权限如下：
     1. 依据本合同约定内容推动双方正常履行合同；
     2. 对该合同各条款相关事宜及时进行沟通；
     3. 项目联系人负责对项目进度确认。在所有样本临床信息完备后，乙方在所有样本测序完成之后六个月内向甲方提交项目报告，甲方在收到结题报告30天内，以书面形式给乙方反馈意见，如无反馈则视为对项目结果无异议。
  5. 对项目联系人在行使上述代理权限项下的委托事宜，甲方承担全部法律责任；
  6. 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。项目联系人的变更不影响本合同效力，原项目联系人签署的文件依旧有效。

（以下无正文，为签署页）

甲方（盖章） 乙方（盖章）

项目负责人： （签名） 项目负责人： （签名）