

表观遗传在血压记忆中的作用及机制研究项目

(第2包)

# 服务合同

合同编号:

项目名称: 表观遗传在血压记忆中的作用及机制研究项目相关测试加工服务费第三批

甲方: 北京市心肺血管疾病研究所

乙方: 上海睿智医药研究集团有限公司

签署日期: 2016.6.18



甲方：北京市心肺血管疾病研究所（以下简称甲方）

地址：北京市朝阳区安贞路 2 号

乙方：上海睿智医药研究集团有限公司（以下简称乙方）

地址：中国（上海）自由贸易试验区哈雷路 965 号 301 室

根据《中华人民共和国民法典》和相关法律、法规的规定，甲乙双方本着平等互利，诚信自愿的原则，就甲方委托乙方对其表观遗传在血压记忆中的作用及机制研究项目（第 2 包）事宜。达成如下协议：

## 一、项目研究内容及目标：

### 1. 杂交瘤抗体开发：

- 1) 杂交瘤筛选后得到 10-20 个备选分子：
  - a. 特异性结合人 GPR146 过表达细胞株
  - b. 与鼠 GPR146 有交叉结合（最好有）
  - c. 与人 GPR146 蛋白有结合（最好有）
  - d. 序列需要有多多样性

### 2) 嵌合抗体生产：

- a. 产量：1-5mg
- b. SDS-PAGE：纯度  $\geq 95\%$
- c. SEC-HPLC：单体纯度  $\geq 90\%$
- d. 低内毒

### 2. 生化和细胞实验：

#### 1) 生化实验：

a. 特异性结合检测：通过 FACS 检测备选分子与人 GPR146 过表达细胞株的结合并不与空细胞或 KO 细胞株结合。

b. 交叉反应性检测：最好有鼠和猴 GPR146 的交叉结合

c. 亲和力检测：与人 GPR146 的亲和力在  $10^{-8}$ M 以上

#### 2) 细胞实验：

a. 建立可行的 cAMP 检测系统：激动剂和拮抗剂都要构建

b. 检测备选分子的抑制或激动作用，最终确认得到 3-5 个优选分子

### 3. 动物药效实验：

1) 体内模型构建：在人源小鼠上搭建高血压模型，使用尾巴套管法测量小鼠血压变化。

2) 检测优选分子的降压效果：

a. 每个测量日选择固定时间段（推荐上午 9:00-12:00），以排除昼夜节律对血压的影响。在基线期每日 1 次，连续 3-5 天（获得稳定基础值，验证动物血压稳定性）

b. 造模期根据模型特点调整，可能需要每 3-5 天测量 1 次

c. 干预/药效期 每周 2-3 次（如每周一、四）或每周 1 次（评估药物或干预措施对血压的长期影响，减少测量次数以降低动物应激）

e. 质量控制要点：同一操作者：尽量由同一人完成全程测量，减少操作差异引入的误差。环境一致：测量室温度、光线、噪声水平保持恒定。

尽管本合同有其他约定，本合同项目为研发项目，本身处于探索阶段、存在诸多的不确定性因素，如果双方约定了相关目标或评审标准，仅是双方对完成项目的最佳期望，任何一方均不保证结果是否会达到预期。

## 二、甲方责任和义务：

1. 项目申请书的总设计、组织实施；

2. 检查乙方项目工作的完成情况，并根据本合同约定向乙方拨款；

3. 组织召开项目协作组会议，对项目的工作量提出分配方案；

4. 并负责在项目进行的过程中对发现的问题及时通报、解决或完善；

5. 完成项目内容的方案设计、质量控制，为乙方提供必要的技术及法律授权帮助

6. 负责项目资料的整理、分析、总结及验收材料的准备；

7. 甲方须按照本合同的约定将经费汇入乙方账户。

8. 甲方应在乙方完成服务或出具成果/报告后的 15 个工作日内完成验收/评审确认，如甲方未能在前述 15 个工作日内完成验收/评审确认，视为验收合格/完成评审确认。

9. 若甲方拟提前终止本合同或相关项目的，则甲方应提前 30 日通知乙方，且甲方已支付的款项不予退还；乙方已完成部分的费用（包括但不限于：相关研究开发经费等相关服务费用、原材料款以及试验试剂费等），甲方应于终止后 10 个工作日内向乙方支付。

### 三、乙方责任和义务：

参加 “表观遗传在血压记忆中的作用及机制研究项目” 的部分研究；承担项目任务内容具体如下：

1. GPR146 抗体筛选：得到 10-20 个备选分子；

(1) 建立可行的 cAMP 检测系统，检测备选分子的抑制或激动作用，最终确认得到 3-5 个优选分子

(2) 构建体内模型，检测优选分子的降压效果

服务内容	周期	规格	单价	数量	总价	交付内容
<b>第三阶段，杂交瘤制备</b>						
细胞融合，每个融合 1-2 小鼠(2 细胞系 PC&NC),40 块 96 孔板用于 ELISA/FACS 筛选,最多 100 个阳性克隆扩大至 24 孔板	2-3 周	每融合	¥51,513	3	¥154,539	阳性克隆扩大至 24 孔板以及筛选数据
亚克隆, 1-2 轮有限稀释法,每母克隆选取 2 亚克隆进行扩大培养和冻存(Acumen/FACS)	1-2 月	每母克隆	¥2,486	55	¥136,730	阳性亚克隆和筛选数据
<b>第四阶段，VH/VL 测序，鼠-人 嵌合抗体生产</b>						
杂交瘤 V 区测序	1-2 周	每克隆	¥2,200	40	¥88,000	V-区序列(无 LC-MS)
嵌合抗体生产及 QC (30ml)	3-4 周	每抗体	¥3,300	15	¥49,500	30ml 纯化抗体以及质检数据 (SEC,SDS-PAGE)
FACS 鉴定抗体结合(8 个浓度点, 包含空白)	2-3 周	每抗体 每细胞系	¥1,897	15	¥28,455	EC50, MFI

cAMP HTRF 抗体鉴定 (复孔, 8 个浓度点, 包 含空白)	1-2 周	每抗体	¥2,200	15	¥33,000	IC50
杂交瘤研究报告(英语 或中文, 包括杂交瘤序 列以及理化性质)(可 选)	2-3 周	每份报 告 每种 语言	¥15,000	1	¥15,000	报告文件
生化和细胞实验评价体 外药效	4-6 周	每块板	¥20,000	10	¥200,000	生化和细胞 数据
动物实验评价体内药效	4-6 周	每次实 验	¥292,776	1	¥292,776	动物药效数 据
合计					¥998,000	

2. 定期向甲方汇报项目进展情况并接受甲方对项目研究进展情况的检查和指导;
3. 乙方须在双方确定的时间内完成项目研究工作;
4. 未经甲方书面同意, 乙方不得擅自使用或变相使用甲方的标志 (包括但不限于甲方名称<含全称和简称等>、徽标、图案、印章、甲方荣誉, 以及任何其他足以让第三方识别为甲方的所有文字、图案、声音、符号、标识、标记等)。任一方不得实施损害或不利于对方的营销、宣传、推广、报道等。乙方不得把与甲方建立合作关系的事实以明示或暗示的方式用以向第三方招商融资。

#### 四、双方确认:

甲乙双方在合同履行中, 应当严格遵守:

1. 任何一方不得借此合同进行违反法律法规及本合同约定的行为, 包括但不限于非法集资、融资、诈骗、扩大宣传、刊登广告等;
2. 本合同的存在不意味着甲方对乙方任何其他活动 (包括但不限于如广告、签订合同等) 的授权。
3. 本合同为独立合同, 不与其他合同相关联或交叉、合并, 且仅限于双方本合同项下的合作, 不涉及其他事项;
4. 本合同中提及的“书面同意”的“书面”, 均应包括但不限于邮件等形式。

#### 五、合作期限:

自本合同生效之日起至 2026 年 11 月 30 日止。双方可根据实际情况进行协商, 并另行签订补充协议。

#### 六、经费分配方案:

1. 合同总金额为 998000 元, 大写: 玖拾玖万捌仟元整 (人民币)。
2. 合同签订完成 30 日内, 乙方向甲方提供 10% 的履约担保, 其中: 合同总价 5% 的履约保函, 保函期限为一年, 全部服务完成经甲方验收合格后退还; 另外合同总价 5% 的履约保函, 保函期限为两年, 待验收签字确认合格之日起免费售后服务执行 12 个月后 (若售后服务无问题) 退还。
3. 甲方收到乙方开户银行履约保函后 10 个工作日内甲方向财政办理且完成合同支付手续, 支付合同金额的 100%。
4. 甲方在此同意并确认, 本合同约定的交付标准、预期时间和费用为根据目前已知信息而做的预估, 后续项目实际完成时间和价格将根据项目实际实施情况进行相应调整, 并由双方另行书面 (邮件等形式) 确定。如在项目研发进程中实际发生与合同所列项目内容不同的工作导致费用和时间有变化的, 双方可就科研经费增减和项目时间调整事宜另行书面 (邮件等形式) 确定。未经甲方书面同意, 甲方无须支付额外费用。以上费用以汇款方式, 汇入乙方如下账户:  
    开户名称: 上海睿智医药研究集团有限公司  
    开户银行: 花旗银行上海分行  
    账    号: 1748091218
5. 乙方应在收到甲方付款前 10 个工作日内向甲方提供合法有效的增值税普通发票。
6. 在发生无法克服的技术困难将致使研究开发失败或部分失败的情况下, 甲方已支付的费用不予退还。

**七、知识产权与成果管理及权益分配 (论文发表、专利申请、成果申报、鉴定、获奖排名及奖金分配等):**

1. 本合同项下产生的全部科研成果的知识产权 (包括著作权、专利权等) 均归甲方所有;
2. 未经甲方书面同意, 乙方不得自行以本项目申报奖项;
3. 尽管有上述的约定, 乙方对在下列情况下产生的所有的材料、工具、方法、开发过程或数据、技术诀窍、工艺、软件、模版、程序、操作指南或其他知识产权 (以下称 “乙方技术”) 享有所有权或控制权:

(A) 在不借助或使用甲方保密信息的情况下，由乙方自己开发、获得的或经第三方许可使用的；

(B) 在提供本合同项下服务的过程中，由乙方或其关联方在不使用甲方保密信息的情况下创造出来的或经第三方许可使用的；

(C) 在提供本合同项下服务的过程中，在不使用甲方保密信息的情况下对上述两个过程中产生的技术进行改进而形成的。

## 八、保密责任：

1. 保密范围：甲乙任意一方作为信息接受方在本合同订立、履行过程中获得的对方作为信息提供方的所有信息。但下列信息除外：

(1) 信息接受方提供书面记录证明在从信息提供方收到该信息前或之后合法知晓的信息；

(2) 非信息接受方违反保密义务而被公众知晓的信息；

(3) 未使用信息提供方保密信息而独立开发的信息，或从有披露权的且不受保密义务约束的第三方获取的信息。

2. 保密义务主体：信息接受方及其参与本项课题研究的相关工作人员。

3. 信息接受方可在法院、政府或相关监管机构的要求下或在适用法律规定的前提下披露信息提供方的保密信息，但前提是：(1) 信息接收方须就披露信息的内容在法律允许且可行的情况下向信息提供方发出通知，且(2) 信息接收方应同意信息提供方采取合理的法律上可行的措施以抵消或缩小因此产生的影响，且(3) 披露信息的具体内容在披露前须经信息提供方书面同意（若可行）。

4. 保密期限：保密期限自合同生效之日起算，直至合同终止后的第5年的12月31日止。根据项目执行的具体情况，双方可协商一致以书面形式延长或缩短保密期限。在保密期限内，双方应履行本合同项下的保密义务。

## 九、违约责任：

1. 甲方有权对违反责任和义务的乙方取消合作资格；

2. 甲方未能按约定支付费用给乙方，则甲方除正常付款给乙方之外，应当按逾期金额的日万分之三向乙方支付逾期付款违约金，违约金不超过未付金额的20%，且乙方有权相应延长完成期限而无需承担任何违约责任。

3. 若乙方未能在合同约定的时间内完成服务的，则甲方同意乙方可在合理时间（合理时间最终期限为合同约定的合作期限时间结束后 90 日内）进行继续研究；若乙方在前述合理时间内，仍未完成服务或提供约定的成果，则（1）甲乙双方均有权终止该未完成部分服务；或者（2）甲方同意，乙方可在合理的时间进行继续研究，若乙方在合理时间内，仍未完成服务或提供约定成果，甲乙双方有权终止该未完成部分服务。依前述条款终止部分服务的，自终止之日起 10 日内，甲方应向乙方支付其已完成部分的费用，包括但不限于：相关研究开发经费、原材料款以及试验试剂费等。同时，除有其他约定外，确属乙方原因导致乙方未能在合同约定的时间内完成服务的，乙方应按合理时间（合理时间最终期限为合同约定的合作期限时间结束后 90 日内）届满后起计算逾期违约金（即每日按逾期未完成部分费用的万分之三计算，违约金不超过逾期未完成部分费用的 20%）。

4. 任意一方违约的，均应承担违约责任，守约方有权要求违约方赔偿其因此而产生的直接损失。但任何一方对因本合同或与本合同有关的各自的利润损失、预期利润损失、收入损失或商业障碍或任何其他间接的或后果性损失均互不承担任何责任。

#### **十、合同的变更：**

签约方确认，在履行合同过程中对于具体内容需要变更的，由签约各方另行协商并书面约定，作为本合同的变更文本。变更文本为本合同不可分割的一部分。若本合同变更文本与本合同不一致的，以变更文本为准。

#### **十一、合同的解除：**

1. 在合同履行过程中，发生以下情形之一的，守约方可在 30 日内通知对方解除合同：

（1）在合同有效期届满前，一方明确表示或者以自己的行为表明不履行主要合同义务的；

（2）一方迟延履行本合同下的义务，经过守约方催告仍不履行，且违约方迟延履行累计超过 30 日的；

（3）一方违约致使合同目的不能实现的。

2. 本合同成立后，出现双方在订立合同时无法预见的（包括商业风险）的重

大变化，继续履行合同对于合同一方不公平的，受不利影响的一方可以与对方重新协商；在合理期限内协商不成的，双方均可以书面通知对方后变更或者解除合同。

3. 在项目履行过程中，发现若继续履行本合同可能会构成潜在或实际违反法律、监管、道德或科学标准的行为，任一方均有权书面通知对方后单方面解除本合同，且该解除行为不视为违约。

4. 合同解除或终止的，双方应根据乙方完成的服务内容进行结算，甲方应向乙方支付其已完成部分服务的费用。

## 十二、争议解决：

本合同适用中华人民共和国法律（不含港、澳、台地区法律）。甲乙双方因本合同发生的争议，应先行协商解决。协商不成的，任意一方均有权向甲方所在地有管辖权的人民法院提起诉讼。

## 十三、合同生效：

本合同经甲乙双方签字并盖章后生效，本合同一式【肆】份，甲乙双方各持【贰】份，具有同等法律效力。

每一方均向另一方陈述并保证其具有签署和交付本合同、行使其在本合同项下的权利和履行其在本合同项下义务的权利、权能和权限，并已为此采取了所有必要的行动。

甲方保证本合同的签订和履行将不会违反任何规定，或导致违反任何法律、法规和规章，或甲方作为一方或对其有约束力的任何协议或安排，或任何适用于其的命令、决议或法令。

## 十四、其他：

1. 凡与本合同有关的文件与函件往来须为书面形式(含电子邮件形式，下同)，除本合同另有约定外，可以以下列方式传递：

- a) 直接送达：一方派人送交接收方代表，接收方须签字确认；
- b) 邮寄送达：以合同中所列明的地址邮寄送达；

双方保证在本合同有效期内，所填联络方式均为有效联络方式，若有变更，

变更一方应在变更发生后的5日内及时通知另一方。双方上述送达地址适用范围包括双方非诉时各类通知、合同等文件以及就合同发生纠纷时相关文件和法律文书的送达。

2. 本合同、附件、招标文件、投标文件、中标通知书为本合同不可分割的一部分，具有同等法律效力。

(以下无正文，后附签署页)

(本页无正文,为北京市心肺血管疾病研究所与上海睿智医药研究集团有限公司《表观遗传在血压记忆中的作用及机制研究项目(第2包)服务合同》之签字盖章页)

项目名称:表观遗传在血压记忆中的作用及机制研究项目相关测试加工服务费第三批

甲方:北京市心肺血管疾病研究所

(盖章)

开户银行:

单位账户:

联系电话:

法定代表签字:

日期:

2016.6.18

蔡军

乙方:上海睿智医药研究集团有限公司

(盖章)

开户银行:

公司账号:

联系电话:

法定代表签字:

日期:

2016.6.17



附件 1 分项报价表

项目编号: KJY20260829/2

分包号: 2包

序号	服务内容	单价 (元)	数量	合价 (元)
1	细胞融合, 每个融合 1-2 小鼠(2 细胞系 PC&NC),40 块 96 孔板用于 ELISA/FACS 筛选,最多 100 个阳性克隆扩大至 24 孔板	51,513	3	154,539
2	亚克隆, 1-2 轮有限稀释法,每母克隆选取 2 亚克隆进行扩大培养和冻存 (Acumen/FACS)	2,486	55	136,730
3	杂交瘤 V 区测序	2,200	40	88,000
4	嵌合抗体生产及 QC (30ml)	3,300	15	49,500
5	FACS 鉴定抗体结合(8 个浓度点, 包含空白)	1,897	15	28,455
6	cAMP HTRF 抗体鉴定(复孔, 8 个浓度点, 包含空白)	2,200	15	33,000
7	杂交瘤研究报告(英语或中文, 包括杂交瘤序列以及理化性质)(可选)	15,000	1	15,000
8	生化和细胞实验评价体外药效	20,000	10	200,000
9	动物实验评价体内药效	292,776	1	292,776
总价 (大写: 玖拾玖萬捌仟元整)				998,000