

郑州大学（服务）采购合同

甲方：郑州大学

乙方：北京诺禾致源科技股份有限公司

一、合同内容及要求：

基于 illumina 技术对 400 例食管癌外显子和 750 例转录组进行测序，对驱动基因联合预测、突变验证、CNV/SV/融合基因联合分析，全面联合基因组不同类型突变与转录组表达量，阐明癌症发生发展机制。

全外显子组建库测序分析：对招标人提供的 400 例食管癌患者的组织或血液样本进行实验，在样品提取质检合格后，进行全外显子组建库测序。

1 实验流程质量控制

采用标准提取方法从组织或细胞中提取 DNA，并对 DNA 样品进行严格质控：

1) DNA 样品质控：

对 DNA 样品的检测主要包括 2 种方法：

琼脂糖凝胶电泳分析 DNA 降解程度以及是否存在杂带、RNA 及蛋白污染；

Qubit 3.0/Nanodrop 对 DNA 浓度进行精确定量。其中 DNA 浓度 ≥ 50 ng/ μ l，总量 0.6 μ g 以上的 DNA 样品被用来建库。

2) 人全外显子测序文库的库检标准：

文库构建完成后，先使用 Qubit 3.0/Nanodrop 进行初步定量，随后使用 Agilent 2100 对文库的 Insert size 进行检测，Insert size 符合预期后，使用 Q-PCR 方法对文库的有效浓度（3 nmol/L）进行准确定量，以保证文库质量。

2 上机测序

采用 AgilentV6 试剂盒进行外显子捕获，外显子测序利用 Illumina Novaseq6000 测序平台，采用 PE150 测序策略。

3 分析内容要求：

利用测序数据开发适用于基于 Linux 系统平台，利用 C 语言、C++语言、perl 语言以及相应程序、脚本等生物样本进行全外显子测序及生物信息分析。

使用专业软件进行数据指控及生物信息分析

- (1) 数据质控：去除接头污染和低质量数据
- (2) 与参考序列进行比对、统计测序深度及覆盖度
- (3) SNP / Indel / CNV 检测、注释及统计
- (4) Somatic SNV/InDel/CNV 检测、注释及统计（肿瘤成对样本）
- (5) 易感基因筛查
- (6) 高频突变基因统计及高频突变基因富集分析
- (7) NMF 突变特征与突变频谱分析，与 COSMIC 数据库进行聚类分析
- (8) 已知驱动基因筛选
- (9) 基因组变异 Circos 图展示
- (10) MRT 高频突变基因相关性分析
- (11) OncodriveCLUST 驱动基因预测
- (12) 突变位点分布情况分析
- (13) 高频 CNV 统计分析，及 CNV 重现性分析
- (14) ABSOLUTE 肿瘤纯度与倍性分析
- (15) 杂合性缺失（LOH）分析
- (16) 瘤内异质性与克隆结构分析
- (17) 高频突变基因靶向用药预测
- (18) 耐药突变筛选

4 自建中国人数据库：

投标人需有 2500 人以上的自建中国人种数据库，用于中国人种突变频率注释。

转录组的建库测序分析：对招标人提供的 750 例食管癌患者的组织或血液样本进行 total RNA 提取，在样品提取质检合格后，进行转录组建库测序。采用标准 NEB 试剂盒进行转录组的文库构建。

1 实验流程质量控制

1.1 RNA 样品质控

采用标准提取方法从组织提取 RNA，随后对 RNA 样品进行严格质控，质控标准主要包括以下 4 个方面：

- (1) 琼脂糖凝胶电泳分析样品 RNA 的完整性及是否存在 DNA 污染;
- (2) Nanodrop 检测 RNA 纯度(OD260/280、OD260/230 比值);
- (3) Qubit 3.0 浓度进行精确定量;
- (4) Agilent 2100 精确检测 RNA 完整性。

构建 mRNA 测序文库要求, 单次建库 RNA 总量 $\geq 1.0\mu\text{g}$, 浓度 $\geq 50\text{ng}/\mu\text{l}$, OD260/280 ≥ 1.8 , Agilent 2100 bioanalyzer 检测 RIN 值 ≥ 5.3 。

1.2 RNA 测序文库的库检标准

文库构建完成后, 先使用 Qubit 3.0 进行初步定量, 随后使用 Agilent 2100 对文库的 Insert size 进行检测, Insert size 符合预期后, 使用 Q-PCR 方法对文库的有效浓度 (3 nmol/L) 进行准确定量, 以保证文库质量。

2 上机测序

库检合格后, 将不同文库按照有效浓度及目标下机数据量的需求 pooling, 然后在 Illumina Novaseq6000 平台进行上机测序。测序均使用原装测序试剂, 保证数据下机质量, 在总数据量达标的情况下, 每个样本总数据量均大于承诺数据量 (Raw Data $\geq 12\text{G}$), 测序质量平均 Q30 $\geq 90\%$, Q20 $\geq 95\%$ 。

3 分析内容要求

测序完成后, 对下机数据质控, 然后完成转录组数据分析, 具体分析如下:

3.1 测序数据质控以及汇总

- (1) 对原始数据进行去除接头、污染序列及低质量 reads 的处理;

参考基因组比对分析

- (1) 采用 hisat2 软件 (或其他等同软件) 进行比对分析, 参考基因组版本 hg38.

定量分析

3.2 分析采用 subread 软件中的 featureCounts 工具 (或其他等同软件或工具) 进行定量分析, 包括:

- (1) 基因表达定量
- (2) 基因表达分布
- (3) 样本间相关性分析
- (4) 主成分分析 (PCA)

3.3 差异分析



使用 DESeq2（有生物学重复）软件（或其他等同软件）进行差异基因分析，包括：

- （1）差异基因统计分析
- （2）差异基因火山图
- （3）差异基因韦恩图
- （4）差异基因表达聚类热图

3.4 富集分析

采用 clusterProfiler 软件（或其他等同软件）对差异基因集进行功能富集分析，包括：

- （1）GO 功能富集分析
- （2）KEGG 功能富集分析
- （3）Reactome 功能富集分析
- （4）DO 功能富集分析
- （5）DisGeNET 富集分析
- （6）基因集富集分析（GSEA）
- （7）蛋白互作网络分析

3.5 加权基因共表达分析（WGCNA）

WGCNA(weighted geneco-expression network analysis)算法是一种构建基因共表达网络的典型系统生物学算法，该算法基于高通量的基因信使 RNA(mRNA 表达数据，被广泛应用于国际生物医学领域。WGCNA 算法首先假定基因网络服从无尺度分布，并定义基因共表达相关矩阵、基因网络形成的邻接函数，然后计算不同节点的相异系数，并据此构建分层聚类树(hierarchical clustering tree)。该聚类树的不同分支代表不同的基因模块(module)，模块内基因共表达程度高，而分数不同模块的基因共表达程度低。最后,探索模块与特定表型或疾病的关联关系，以此达到鉴定目标的靶点基因、基因网络的目的。

3.6 结构分析

（1）可变剪接分析（AS）：使用 rMATS 软件（或其他等同软件）进行 AS 分析。

（2）变异位点分析：使用 GATK 软件（或其他等同软件）对样本数据进行

变异位点分析，并用 SnpEff 软件（或其他等同软件）对变异位点进行注释。

（3）融合基因分析：使用 STAR-Fusion 软件（或其他等同软件）进行融合基因分析。

二、合同总价款：

人民币：玖拾伍万伍仟元整（¥955,000.00）。

三、质量要求或服务标准，乙方对质量负责的条件和期限：

人外显子的质量要求：DNA 的抽提，对 DNA 进行质量检测，浓度在 50 ng/uL 以上，DNA 琼脂糖凝胶电泳，有清晰的电泳条带，没有明显的降解，无 RNA 污染，无蛋白污染。合格的 DNA 样品保存在 TE 中。

转录组样本提取的质量要求：RNA 总量 $\geq 400\text{ng}$ /样本；精确检测 RNA 的完整性，要求 RIN 值 ≥ 5.3 。

对于不符合乙方后续实验要求（包括但不限于样本制备不符合本合同要求、达不到后续实验要求、样本污染、样本损坏等）的样本，甲方如坚持要求进行后续测序工作，必须通过邮件通知乙方，并对实验结果承担一切风险，（包括但不限于建库失败、数据量及数据质量不达标、后期信息分析不符合甲方预期等）；对于甲方要求不库检而直接上机的样本，经甲方邮件通知后，乙方可以安排包 lane 上机，但相关的一切风险（包括但不限于文库无产出或产出不足，数据质量差等）由甲方承担；对于甲方包 lane 上机但是要求提供 bcl 文件（DNBSEQ7 为 cal 文件）的样本，乙方可以提供 bcl（DNBSEQ7 为 cal 文件）（下机后仅保留 7 天）及相应的配置文件，但是不再提供 raw data 及 clean data 和数据拆分的服务。如甲方未按照前述约定邮件通知乙方，乙方有权单方解除本合同，并对此不承担任何责任。

对于检测不合格的样本，如需保存，甲方应在样本检测报告发出后 7 天内与乙方联系。如甲方逾期未与乙方联系，乙方有权在样本检测报告发出之日起 10 日后销毁检测不合格的样本，并不承担任何法律责任。

甲方保证其已经履行了签署及履行本合同所需的全部有效决策程序，并且取得了签署及履行本合同所需的全部外部审批手续；甲方保证其签署及履行本合同不违反相应法律法规的规定及甲方与其他第三方签署的相关协议的约定。

甲方承诺甲方的委托代理人有权代表甲方与乙方签署本合同，且承诺本合同载明



的甲方项目联系人具有对委托乙方的项目进行签字或通过 CSS 客户端 / 回复邮件进行确认结算等事项的权限。

甲方承诺甲方授权的委托代理人，有权代表甲方与乙方签署合同变更文件和补充协议，变更文件和补充协议自甲方的委托代理人签字即对甲方生效。

四、服务约定：

- 1、服务完成时间：合同签订后 60 日历天。
- 2、服务地点：北京诺禾致源科技股份有限公司，天津诺禾致源科技有限公司。
- 3、服务方式：乙方完成样本提取、检测、分析等工作，准时向甲方交付完整的分析报告和结果文件、原始数据，负责项目售后工作。

五、验收标准、方法：（需提供三份验收资料）

1. 乙方出具完整结题报告。
2. 需要达到的质量标准，完成 400 例外显子样品测序；平均每个样品产生 20G clean data，保证过滤后获得的有效数据在 Q20 水平 $\geq 95\%$ ；在 Q30 水平 $\geq 90\%$ 。完成 750 例样品转录组测序，平均每个样品产生 6G clean reads，过滤后获得的有效数据在在 Q20 水平 $\geq 95\%$ ；在 Q30 水平 $\geq 90\%$ 。

3. 乙方提供最终分析的结果文件。

六、结算方式及期限：

验收合格并经审计后付合同总金额的 95%，余款在质保期满后结清。

七、免费质保约定：

本合同的免费质保期为 3 年，在质保期内，乙方项目联系人需要及时向甲方沟通项目进展，推动项目执行，对于甲方提出的问题能够给出合理解释，对甲方提出的合理性要求需积极响应。

八、售后服务承诺（包括服务的内容、方式、响应的时间、电话、质保期满结束后的维保等相关内容）

售后服务承诺测序完成后，乙方应全力配合甲方开展生物信息学分析工作，及数据结果解析，并负责方法，附录，及文章所需的图表及图表解释工作，文章框架需由双方共同搭建，双方共同完成生物信息学分析、文章撰写、投稿、及审

稿修改等工作。

九、履约担保

承包人提供履约担保的形式：以转账的方式提供；

履约担保金额：合同价的 5%；

履约担保期限：履约担保的有效期限始于项目开始之日，终止日期则可以约定为项目交付之日。履约担保金在签订合同前交学校财务，项目验收合格交付使用后履行手续无息退还。

十、违约责任：

1、乙方违约：乙方提供的服务内容不符合约定的质量要求，甲方有权解除或终止合同，并要求乙方按合同总价款的 5% 支付违约金，给甲方造成经济损失的，乙方还应如数赔偿；乙方未按约定期限交付标的物，每迟延一天须按合同总价的 1% 向甲方支付违约金。如果乙方对合同迟延履行超过合理期限，甲方有权解除或终止，并且要求乙方赔偿由此造成的经济损失。

2、甲方违约：甲方未能按双方约定的方式和期限支付货款，按有关法律规定对乙方承担违约责任。

3、双方其他违约责任按《中华人民共和国合同法》的有关规定处理。

十一、解决合同纠纷的方式：协商和解，如双方协商不成，向甲方所在地人民法院起诉。

十二、其它约定事项：无。

十三、本合同未尽事宜双方协商可补充之。

十四、本合同正本贰份、副本捌份，发包人与承包人各执肆份，报送招标代理机构贰份。

十五、本合同自签定之日起生效，随合同履行完成而自行终止。

甲方（盖章）： 郑州大学

法定代表人或代理人： 批

单位地址：河南省郑州市高新区科学大道
100 号

电话：

开户银行：工商银行郑州中苑名都支行

户名：郑州大学

帐号：1702021109014403854

签定日期： 2022.2.28

签约地点： 郑州大学东校区

乙方（盖章）：北京诺禾致源科技股份有
限公司

法定代表人或代理人： 朱高升

单位地址：北京市朝阳区酒仙桥北路甲
10 号院 301 号楼 101

电话：

开户银行：北京银行西三旗支行

户名：北京诺禾致源科技股份有限公司

帐号：20000016684400006493627

签定日期： 2022.2.28

郑州大学信息系统建设信息安全保密协议

甲方： 郑州大学省部共建食管癌防治国家重点实验室

乙方： 北京诺禾致源科技股份有限公司

甲、乙双方现就郑州大学 400 例食管癌例外显子和转录组测序服务项目 项目（以下简称“项目”）进行建设合作。根据《中华人民共和国网络安全法》等相关法律法规和《信息安全技术 网络安全等级保护基本要求（GB/T 22239-2019）》、《信息安全技术 个人信息安全规范（GB/T 35273-2020）》等相关国家标准，本着平等、自愿、公平、诚信的原则，经双方协商一致，就该项目实施及后续合作过程中的数据安全保密责任事项达成本协议。

第一条 乙方严格遵守《中华人民共和国网络安全法》等相关法律法规和国家相关标准的要求，执行郑州大学网络安全管理相关规定和办法。

第二条 本协议中的“保密信息”是指乙方在项目调研、开发、管理、实施、运维、售后服务及后续合作过程中，对所接触到来源于甲方以任何方式获取、不为公众所知的所有信息、数据、资料和技术等，包括与项目规划有关的建设规划、实施方案、项目合同、其他内部文件等，与运行环境有关的网络拓扑、设备信息、网络协议、部署结构等，与系统开发有关的技术参数、软件架构、开发文档、配置文档、业务软件及源代码、管理手册、知识产权信息及产品专利等，与运维管理有关的各类设备及系统账号口令、密码管理策略、日志数据、用户手册、内部管理规章制度等，与业务数据有关的教职员工、学生、注册用户等个人信息以及教学、科研、管理、办公、财务、人事等业务数据。乙方以任何形式全部或部分从保密信息中获得的任何信息、数据、资料和技术等均被视为保密信息。

虽然不属于上述所列情形，但信息、数据、资料和技术自身性质表明其明显是保密的。

第三条 乙方保证该保密信息仅用于与双方合作项目有关的用途或目的。未经甲方同意，乙方不得对保密信息进行复制、修改、重组、逆向工程等，不得利用保密信息进行新的研究或开发利用。

第四条 未经甲方同意，乙方不得向任何第三方传播或披露甲方的保密信息。

第五条 乙方应采取必要措施保护和妥善保存从甲方获知的保密信息，防止保密信息被盗窃和/或泄露，乙方保存保密信息的存储介质应由乙方指定的专人进行管理，并向甲方报备。

第六条 乙方不得刺探与本项目无关的甲方保密信息。

第七条 保密信息仅可在乙方范围内仅为项目之目的而使用，乙方应保证相关使用人员在知悉该保密协议前，明确保密信息的保密性及其应承担的义务，并以书面形式同意接受本协议条款的约束。乙方应对上述人员的保密行为进行有效的监督管理，如发现保密信息泄露，应采取有效措施防止泄密进一步扩大，并及时告知甲方。若乙方上述人员出现岗位调动或离职的情形，乙方有义务立即通知并配合甲方终止其与甲方有关的信息访问权限，收回其所持有的甲方保密资料和涉密介质，并确保该人员在离职后继续履行好保密义务。

第八条 存有保密信息的存储介质如需送到单位外维修时，要将涉密资料备份后，对介质进行技术处理，以防泄密。

第九条 乙方所承担项目建设工作完成后或中途不再从事本项目相关工作，不得保留任何保密信息的副本。

第十条 甲乙双方一致认同，对于本协议签订及履行过程中、项目的商谈及合作过程中所接触到的甲方及其所属单位所有机构的保密信息，乙方应根据本协议约定履行保密义务、承担责任。

第十一条 乙方同意：若违反本协议内容，甲方有权制止乙方行为并要求其消除影响，视行为严重程度进行处罚；后果严重者，甲方将通过法律途径要求乙方进行经济赔偿，并向司法机关报案处理。

第十二条 乙方的保密义务自本协议盖章之日起开始生效。

第十三条 乙方的保密义务并不因双方合作关系的解除而免除。

第十四条 本协议一式三份，甲方建设部门和乙方各一份，报备学校信息化办公室一份。

甲方（盖章）：

部门负责人（签字）：李

签字日期：2022.2.28



乙方（盖章）：

法人或授权代表（签字）：

签字日期：2022.2.28



郑州大学信息系统建设网络安全责任协议

甲方： 郑州大学省部共建食管癌防治国家重点实验室

乙方： 北京诺禾致源科技股份有限公司

甲、乙双方现就 郑州大学 400 例食管癌例外显子和转录组测序服务项目 项目（以下简称“项目”）进行建设合作。根据《中华人民共和国网络安全法》等相关法律法规和《信息安全技术 网络安全等级保护基本要求（GB/T 22239-2019）》、《信息安全技术 个人信息安全规范（GB/T 35273-2020）》等相关国家标准，本着平等、自愿、公平、诚信的原则，经双方协商一致，就该项目实施及后续合作过程中的网络信息安全责任事项达成本协议。

第一条 乙方严格遵守《中华人民共和国网络安全法》等相关法律法规和国家相关标准的要求，执行郑州大学网络安全管理相关规定和办法。

第二条 乙方承诺在项目调研、开发、管理、实施、运维、售后服务及后续合作过程中，承担相应的网络信息安全责任。

第三条 乙方不得在其提供的软件产品中留有或设置漏洞、后门、木马等恶意程序和功能；如果发现其软件产品存在安全风险时，应当及时告知甲方，并立即采取补救措施。

第四条 乙方应采取技术措施和其他必要措施，保障所提供软件产品的自身安全和稳定运行，有效应对网络安全攻击，保护数据的完整性、保密性和可用性。如因软件产品自身安全问题造成的一切责任和后果（包括法律、经济等）由乙方全部承担。

第五条 乙方应当为其软件产品运行所依赖的操作系统、数据库系统、中间件、开发框架、第三方组件、容器等持续提供安全维护，并承担相应的安全责任；在合同约定的质保期内外，均不得终止提供安全维护。

第六条 如果软件产品涉及密码技术的应用，应确保密码的使用符合国家密码主管部门的相关要求。

第七条 软件产品具有收集用户信息功能的，乙方应当提前征得甲方同意；涉及用户个人敏感信息的，还应当遵守《中华人民共和国网络安全法》等法律法规和国家标准的相关规定。

第八条 乙方应根据信息系统数据的重要性和系统运行需要，制定数据的备份和恢复策略与程序等。

第九条 软件产品应对以下活动进行日志记录，包括权限管理日志、账户管理日志、登录认证日志、业务访问日志、数据访问日志等；提供新闻、出版以及电子公告等服务的软件产品，还应记录并留存用户注册信息和发布信息审计功能；所有日志记录留存应至少保存 60 天记录备份。

第十条 乙方应制定针对信息系统的网络与信息安全管理制，对安全策略、账号管理、密码策略、配置管理、日志管理、日常操作、升级与补丁修复等方面做出规定。

第十一条 乙方应制定针对信息系统的网络安全事件应急预案，包括预案启动条件、应急处置流程、系统恢复流程等，并定期对应急预案进行评估和修订完善。

第十二条 乙方应对其工作人员的技术行为承担责任，包括：（1）不得在甲方服务器上安装各类与项目建设、运行、维护无关的软件；（2）必须按照甲方提供的安全方式进行信息系统及其运行环境的访问，并向甲方报备访问的 IP 地址；（3）在软件产品上线运行后，未经甲方允许，乙方不得对信息系统及其运行环境进行任何操作；（4）做好所属账号管理工作，防止账号泄露、侵入等事件的发生；（5）履行甲方规定的安全责任相关要求；（6）因乙方工作人员造成的损失由乙方承担相关责任。

第十三条 乙方应对软件产品的安全检测、应急响应和安全事件处置承担责任，包括：（1）对软件产品及其运行环境进行定期性的安全检测，并将结果以书面形式报告给甲方；（2）软件产品及其运行环境被检测出或发生安全问题时，乙方须在 1 小时内做出应急响应，并在 24 小时内完成应急处置，防止损失的进一步扩大。

第十四条 乙方如若无法在规定时间内做出响应和完成相关安全工作，甲方可自行组织开展相关工作，乙方承担由此产生的所有费用。

第十五条 本协议一式三份，甲方建设部门和乙方各一份，报备学校信息化办公室一份。

甲方（盖章）：

部门负责人（签字）：

签字日期：2022.2.28.

乙方（盖章）：

法人或授权代表（签字）：

签字日期：



朱高升
2022.2.28

中标（成交）通知书

北京诺禾致源科技股份有限公司：

你方递交的郑州大学省部共建食管癌防治国家重点实验室 400 食管癌例外显子和转录组测序服务项目 投标文件，经专家评标委员会（或询价小组、竞争性磋商小组、竞争性谈判小组）评审，被确定为中标人。

主要内容如下：

项目名称	郑州大学省部共建食管癌防治国家重点实验室 400 食管癌例外显子和转录组测序服务项目
采购编号	豫财竞谈-2021-92
中标（成交）价	955000 元(人民币) 玖拾伍万伍仟元整(人民币)
供货期（完工期、服务期限）	合同签订后 60 日历天
供货（施工、服务）质量	合格
交货（施工、服务）地点	采购人指定地点
质保期	自验收合格后，质保期三年

请你方自中标通知书发出之日起 3 日内与招标人洽谈合同事项。联系人及电话：王立东 15517559102

特此通知。

采购单位(盖章)

代理单位(盖章)

2021年11月29日

中标单位签收人：朱高升

