

成纤维细胞生长因子的结构与功能研究进展*

薛沿宁 王会信 周廷冲

(军事医学科学院基础医学研究所, 北京 100850)

提 要

成纤维细胞生长因子 (FGF) 是一种重要的多肽生长因子, 它可分为酸性 (aFGF) 和碱性 (bFGF) 两类. 这两类 FGF 在结构与功能的许多方面相似而又有所不同, 特别是在肝素结合力以及肝素依赖性上的差异, 引起人们的研究兴趣. 文中从 FGF 功能区研究, 肝素作用机理和结构特征等方面概述了 FGF 结构与功能关系的研究进展. FGF 结构与功能关系的阐明, 不仅有助于揭示生物大分子的活性调节机理, 也有助于推动 FGF 临床应用研究的开展.

关键词 成纤维细胞生长因子, 肝素, 结构与功能

早在 50 年前, 人们就发现全脑提取物中富含刺激成纤维细胞分裂的物质. 1974 年 Gospodarowicz 及其同事根据这种活性从牛神经组织中纯化到一种 16—18 kD 的蛋白, 并将其命名为成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF)^[1]. 经过近 10 年的研究发现, FGF 对中胚层及神经外胚层源的细胞具有促其分裂的作用, 对神经元的存活及突起生长也有很强的促进作用. 在体内 FGF 具有刺激血管生长、加速创伤愈合以及促进神经损伤修复等功能, 因而具有诱人的临床应用前景^[1,2]. 本文首先概述一下 FGF 结构与功能的基本特征, 然后着重介绍 FGF 结构与功能关系的研究进展.

1 FGF 结构与功能的基本特征

根据等电点的不同, FGF 可分为酸性和碱性两类, 即 aFGF (acidic FGF) 和 bFGF (basic FGF), 其中 aFGF 主要分布于脑中, 等电点 5—7; bFGF 主要分布于垂体, 等电点大于 9. aFGF 和 bFGF 虽然有不同等电点, 但它们的许多性质是相同的. 首先它们的分子量基本相同, 氨基酸顺序有 55% 的同源性. 尽管不同文献报导的活性 FGF 的肽链长短和分子量大小有所不同, 特别是 bFGF 存在高分子量形式, 但 cDNA 分析表明两类 FGF 都是由 154 个氨基

酸残基组成. 不同组织中提取的 FGF 常表现为不同的 N 端截断形式, 这可能是提取过程中蛋白酶水解作用造成的. 人 aFGF 及 bFGF 一级结构的比较见图 1. 由于不同 N 端截断形式 FGF 的存在, 氨基酸的定位在各个文献中也就不相同, 常见的 aFGF 定位以 140 氨基酸残基为准, bFGF 定位以 146 氨基酸残基为准 (图 1 中以大写字母表示). 然而为了分析比较方便, 也有人从全长序列考虑, aFGF 和 bFGF 均以 154 氨基酸残基定位 (图 1 中以小写字母加大写字母表示). 本文拟采用 154 氨基酸的定位方式, 请读者在阅读原文时注意区别比较.

aFGF 和 bFGF 具有相同的生物学功能. 研究发现 aFGF 和 bFGF 作用的靶细胞基本相同, 放射受体结合分析也表明它们结合细胞表面上的同一受体. 此外, aFGF 和 bFGF 还都具有肝素结合能力, 这是用肝素亲和层析法纯化两类因子的基础. 最近, FGF 的三维晶体结构测定也已完成, 结果表明, aFGF 和 bFGF 具有相似的三维结构^[3,4]. 这一结构含有 3 组相似的折叠模式, 每组又包含有 4 个反平行的 β 折叠, 因此共有 12 个 β 折叠. FGF 这种折叠模式与

* 国家基金资助课题.

大豆胰酶抑制剂、IL-1 β 和IL-1 α 极为相似。

人 aFGF	(m) a e g e	i t f t	a l t e k	—FN	L P P G N	Y K K P K	—	L L Y C S	N G G H F	L R I L P	D G T V D	46
人 bFGF	(... g t m) a g s	i t t l p	A L P E D	G G S G A	F P P G H	F K D P K	—	L Y L Y C K	N G G F F	L R I H P	D G R V D	49
人 aFGF	G T R D R	S D Q H I	Q L Q L S	A E S V G	E V Y I K	S T E T G	Q Y L A M	D T D G L	L Y G S Q	T P N E E	C L F L E	101
人 bFGF	G V R E K	S D P H I	K L Q L Q	A E E R G	V V S I K	G V C A N	R Y L A M	K E D G R	L L A S K	C V T D E	C P F F E	104
人 aFGF	R L E E N	H Y N T Y	I S K K H	A E K N W	F V G L K	K N G S C	K R G P R	T H Y G Q	K A I L F	L P L P V	S S D	154
人 bFGF	R L E S N	N Y N T Y	R S R K Y	T - - S W	Y V A L K	R T G Q Y	K L G S K	T G P G Q	K A I L F	L P M S A	K S	154

图1 人aFGF和bFGF一级结构的比较

N端括号内字母及虚线分别为可能的起始氨基酸残基及N端延伸；右边数字为氨基酸定位编号；字母上横线表示碱性氨基酸富集区；字母下黑框表示同源性顺序，字母下虚线表示可能的受体结合区

虽然aFGF和bFGF有很多相同性质，但它们之间仍存在很大差异。除了等电点和氨基酸组成不同外，在多数生物活性分析中，bFGF通常比aFGF强10—100倍。另外，虽然两种FGF都可与肝素结合，但aFGF的结合要比bFGF弱，在肝素亲和层析柱上，aFGF通常可用1mol/L NaCl洗下，而bFGF则要用2mol/L NaCl才能洗下。有趣的是，aFGF与肝素结合后其活性可增加10—100倍，从而达到bFGF的活性水平，而bFGF活性几乎不受肝素的影响。FGF与肝素结合的生理意义，特别是肝素增加aFGF活性的机理一直是人们感兴趣的研究课题之一。现已证明肝素可增加aFGF和bFGF的稳定性，防止热和极端pH的变性作用及蛋白酶的水解，因此，肝素的生理意义可能在于保护体内FGF的活性。然而这种认识不足以说明aFGF和bFGF的活性差异，也难以解释肝素增强aFGF活性的机理。近年来，随着研究的不断深入，特别是分子生物技术的广泛应用，使人们对FGF结构与功能的关系有了更进一步的认识。

2 FGF结构与功能的关系研究

2.1 功能区研究

FGF的功能区主要包括肝素结合区、受体结合区以及核转位区。

2.1.1 肝素结合区 人们早就认识到，Lys一类碱性氨基酸在肝素与肝素结合蛋白的相互作用中起重要作用。事实上，aFGF和bFGF都存在着碱性氨基酸富集区(图1)，一个在N端(对应于aFGF的23—27残基)，还有两个在C端(对应于aFGF的112—115残基和126—136残基)，这些带正电荷的碱性残基很可能在与带负电荷的肝素结合中发挥作用。

Harper和Lobb对aFGF的Lys进行还原甲基化修饰，发现甲基化aFGF的肝素亲和力、受体亲和力以及促细胞分裂活性都显著降低^[5]。用肽谱和测序方法证明Lys132是甲基化修饰的主要部位。他们又用凝血酶处理aFGF，打开C端的Arg136-Thr137肽键，释放一个18残基的肽段，剩下的14kD肽对肝素的亲和力以及促分裂活性也都显著降低^[6]。他们由此提出，Lys132乃至C端区在aFGF与肝素及受体的结合中起重要作用。Burgess等人最近用点突变证实了Lys132在肝素结合与促分裂活性中的作用^[7,8]。他们将Lys132改为Glu132后，aFGF对肝素的亲和力降低，在肝素亲和柱上只需0.45mol/L NaCl即可洗脱；然而，与Lobb等人观察到的结果不同的是，这种突变的aFGF虽然其促分裂活性显著降低，但与aFGF受体的亲和力不变，并且同野生型aFGF一样，也可以刺激酪氨酸激酶的活化以及原癌基因

(c-fos, c-myc, c-jun)的表达. 用细胞转染实验证实了野生型 aFGF (诱导转化表型) 和突变型 aFGF (不能诱导转化表型) 功能上的差异. 由此看来, 肝素结合区可以和受体结合区区别开来, 即肝素结合与否, 不影响 aFGF 与受体结合.

用合成肽段、末端截断及点突变等分析方法, 都证实了 bFGF 的 C 端和 N 端碱性残基区在 bFGF 与肝素结合中起重要作用^[9-11]. 最近, 三维晶体结构研究又显示, bFGF 分子表面存在着由 Lys34, Arg52, Lys127, Arg128, Lys133, Lys137 和 Lys143 组成的碱性氨基酸残基区, 再加上 Asn35, 共同构成可能的肝素结合区^[4]. aFGF 这些对应残基与 bFGF 极为相似, 只是对应于 bFGF 的 Lys34 残基, 在 aFGF 中变为 Ser31, 属于非保守型取代. aFGF 和 bFGF 中这些碱性残基的差异很可能是 aFGF 对肝素亲和力低于 bFGF 的原因.

2.1.2 受体结合区 虽然 aFGF 的受体结合区还未完全确定, bFGF 的受体结合区已用合成肽段的方法, 初步确定为存在于 Phe38-His58 和 Tyr114-Tyr123 两个肽段内^[9], 分别位于三维结构中的 β_2, β_3 和 β_9, β_{10} 结构中. 用基因工程表达的含有这两段序列的截断型 bFGF (Phe9-Ser108 和 Asp49-Ser154) 都表现出促分裂活性^[10]; 用蛋白激酶 A 使 Thr120 磷酸化, 可增强 bFGF 与受体的结合^[12]. 这些结果都说明两个区域对受体结合及促分裂活性的重要性. 比较对应这些序列的 aFGF 结构, 可看出有一明显的不同, 就是在第二个肽段中, aFGF 比 bFGF 多出两个氨基酸残基 Glu118 和 Lys119, 插在 bFGF 的 Thr120-Ser121 肽键间, 这可能改变两种因子的局部构象, 从而对它们的受体亲和力与促分裂活性产生影响. 另外, Heath 等人发现, bFGF 的 Arg115 突变为 Glu115 时, 虽然其肝素亲和力降低但生物活性增加; 但如果 Arg115 变为 Ile115 时, bFGF 的肝素亲和力基本不变, 但生物活性则大大降低^[11]. 值得注意的是, 对应 bFGF Arg115 残基的正好是 aFGF Ile112, 这可能意

味着 aFGF 这一 Ile 残基的存在, 由于引入了 β 侧链而影响了它与受体的结合以及它的生物学活性.

2.1.3 核转位区 各种来源的不同 N 端截断形式 FGF 的生物活性基本相同, 然而这种截断应当有一定限度. 最近, Imamura 等人证实, 对 154 氨基酸残基的 aFGF 来说, 去除 N 端 20 个氨基酸残基对其活性无显著性影响, 但若进一步切除 N 端 7 个氨基酸残基 (NYKKP-KL) 可显著降低 aFGF 的促分裂活性, 但不影响它与肝素的结合活性, 对 aFGF 诱导细胞内蛋白激酶活化及 c-fos 基因表达的活性影响也不大^[13]. 由于 KKPK 被认为是典型的核转位序列 (nuclear translocation sequence), 这种截断型 aFGF 的活性降低被认为是丧失了核转位能力. 将酵母组蛋白 2B 的核转位序列接到这一截断的 aFGF 的 N 端, 所形成的杂合蛋白完全恢复了 aFGF 的促分裂活性, 证实了核转位区的存在和意义. 然而对假定的 aFGF 核转位序列 (K23, K24 和 K26) 的定点突变研究表明, 这种突变并不影响 aFGF 的促分裂活性^[8], 这与 Imamura 等人的结果有些不同.

2.2 肝素-FGF 的相互作用研究

2.2.1 肝素增强 aFGF 活性的机理 肝素可与 FGF 结合形成肝素-FGF 复合物, 从而增加 FGF 的稳定性, 并使 aFGF 活性增加 10—100 倍, 这种作用的原理一直是人们关心的问题. Kaplom 等人最近用克隆的 FGF 受体观察了 aFGF 的受体结合变化, 证明了肝素可增加 aFGF 的受体亲和力 2—3 倍, 他们认为 aFGF 的受体亲和力增加以及稳定性提高这两方面因素综合一起, 可能才是肝素增加 aFGF 活性的原因^[14]. 然而这无法解释肝素可使 bFGF 的稳定性提高, 但却对其活性影响不大的事实. 肝素-aFGF 复合物的受体亲和力增加以及稳定性的提高, 使人很容易想到 aFGF 的构象发生了变化. 然而, Watanabe 等人发现肝素结合对 aFGF 的圆二色谱没有影响, 说明肝素并不改变 aFGF 的肽链折叠^[15].

关于肝素对 aFGF 活性的作用机理, 人们

也从蛋白质的微区结构,特别是二硫键的形成入手进行了分析研究.由于二硫键通常是稳定蛋白质构象的重要因素,不正确的二硫键可能会导致蛋白活性的完全丧失,而aFGF含有3个Cys,bFGF则含有4个Cys,它们的氧化还原态很可能对FGF活性产生影响.用碘乙酸对aFGF的Cys还原烷基化修饰,可使aFGF的受体结合活性丧失,这说明Cys对aFGF的受体结合有意义,但还不能确定二硫键对aFGF活性的影响.

最近,Thomas研究小组用定点突变技术将Cys转变为Ser,得到了一些非常有意义的结果.首先,Linemeyer等人用点突变的方法将aFGF 3个Cys逐个换成Ser,结果发现得到的3个突变体在肝素存在下都保持较高活性.他们也用碘乙酸对aFGF进行化学修饰,发现具有活性的aFGF的所有3个Cys都可被修饰,这说明Cys以及由Cys形成的二硫键对aFGF活性不是必需的^[16].进一步将Ser131突变体的另外2个Cys催化氧化形成1对二硫键,可使aFGF的活性几乎完全丧失,用DTT还原又可使其活性恢复,表明Cys30和Cys97形成的二硫键对aFGF的活性来说不仅不是必要的而且是有害的.更近,Ortega等人又报道了aFGF3个Cys双点突变和三点突变的研究结果,他们发现这些突变体的活性与野生型和单点突变体比较,都有不同程度的增加,其中Ser97 Ser131双突变体的活性增加最为显著^[17].这些结果进一步说明了Cys的存在对aFGF活性的抑制作用,而这种抑制作用很可能是由于二硫键的形成所致.

根据定点突变研究结果,Thomas等人还提出,肝素对aFGF的结构贡献可能在于防止不正确的二硫键形成.他们的研究发现,虽然Cys转变为Ser后aFGF的活性依然保持在较高水平,但对肝素的依赖性变化很大,Ser131突变体以及各种多突变体对肝素的依赖性降低;Ser97突变体的肝素依赖性基本不变;而Ser30突变体的肝素依赖性增加^[17].这种肝素依赖性的不同可能反映了肝素对二硫键,特别

是Cys131参与的二硫键形成的抑制作用,也说明Cys131参与形成的二硫键可能影响aFGF的活性;当用Ser取代Cys,特别是取代Cys131后,aFGF形成二硫键的能力降低或丧失,从而降低了对肝素的依赖性.

bFGF与aFGF的一个很大不同点是它含有4个Cys,分别位于33,77,95和100位,其中Cys33和Cys100在所有FGF家族成员中都是保守的.用Ser取代这些Cys虽然可能使bFGF更为稳定,但对bFGF的活性影响不大,甚至有抑制作用,这与aFGF的研究结果有所不同.由于肝素可增加aFGF的活性,用Ser取代Cys也可增加aFGF活性,而肝素对bFGF的活性则影响不大,用Ser取代Cys对bFGF的活性影响也不大,由此也可推断肝素对aFGF的活性的增强作用是由于阻断了二硫键的形成.

2.2.2 肝素的结构与功能

FGF结构与功能研究的另一角度是分析肝素的结构与功能关系.

肝素是一种具有不均一结构的高度硫酸化的氨基葡聚糖,分子量在6000—30000.它最被人熟知的作用是做为抗凝剂,通过活化抗凝血酶因子Ⅲ使凝血蛋白酶失活而起作用.体内肝素的分布极其广泛,在胞外基质和基底膜中存在的肝素样分子可能对FGF的活性起重要的调节作用.

肝素本身常表现对细胞生长的抑制,然而一旦同aFGF结合,则大大增强了aFGF的活性.肝素的这种作用具有相当强的专一性,使用与肝素结构类似的其他氨基葡聚糖,如硫酸软骨素,硫酸皮肤素以及透明质酸对aFGF的活性没有影响,但硫酸乙酰肝素同肝素一样可增强aFGF的活性.比较这些氨基葡聚糖的结构可以看出,高度硫酸化的基团的存在可能对肝素增强aFGF的活性有重要意义.用aFGF亲和层析得到了结合aFGF的最小肝素片段,NMR研究确定了它是由2-O-磺基- α -L-艾杜糖醛酸-1,4-6-O-磺基-N- α -D-葡糖胺组成的三聚体.这一结构在肝素中广泛分布并表现出高

电荷密度,很可能在肝素与 aFGF 的识别和结合中起作用^[18]. 在肝素与抗凝血酶因子 III 结合的分析研究中发现的一种五糖(图 2),也表现出同肝素一样的增强 aFGF 活性的功能,这可能是目前发现的对 aFGF 活性有促进作用的最小肝素片段^[19].

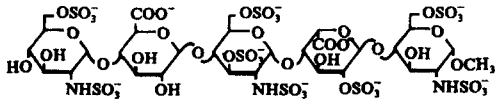


图 2 活性肝素五糖的结构

FGF 结构与功能的研究已成为近两年来 FGF 研究中的一个热门课题. 这可能主要归功于两方面的研究: 一是 FGF 具有诱人的临床应用前景, 它已在难愈合创伤的治疗、神经损伤修复和促血管生长等许多方面显示了较好的效果. 然而 FGF 的稳定性很差, 难以在临床上广泛推广使用, 因此研制稳定并具有高活性的 FGF 极为重要, 这就有赖于结构与功能关系的研究. 二是这种研究有着重要的理论意义. FGF 包括两种结构相似却有组成差异, 功能相近却有活性高低不同的因子: aFGF 和 bFGF, 它们又都能结合阴离子氨基葡聚糖-肝素, 但却表现不同的肝素依赖性. 由此构成了一种难得的大分子之间相互作用的复杂体系, 这一体系的研究, 对于蛋白结构与功能的关系、蛋白与多糖结合与相互作用的本质以及活性肽的调节机理等问题的阐明可能会提供许多有用的信息.

参 考 文 献

- 1 Gospodarowicz D, Ferrara N, Schweigerer L *et al.* Structural characterization and biological functions of fibroblast growth factor. *Endocr Rev*, 1987; **8**: 95
- 2 Lobb R R. Clinical applications of heparin-binding growth factors. *Eur J Clin Invest*, 1988; **18**: 321
- 3 Zhu X, Komiya H, Chirino A *et al.* Three-dimensional structures of acidic and basic fibroblast growth factors. *Science*, 1991; **251**: 90
- 4 Zhang J, Cousens L S, Barr P J *et al.* Three-dimensional structure of human basic fibroblast growth factor, a structural homolog of interleukin 1 β . *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991; **88**: 3446

- 5 Harper J W, Lobb R R. Reductive methylation of lysine residues in acidic fibroblast growth factor: effect on mitogenic activity and heparin affinity. *Biochemistry*, 1988; **27**: 671
- 6 Lobb R R. Thrombin inactivates acidic fibroblast growth factor but not basic fibroblast growth factor. *Biochemistry*, 1988; **27**: 2572
- 7 Burgess W H, Shaheen A M, Ravera M *et al.* Possible dissociation of the heparin-binding and mitogenic activities of heparin-binding (acidic fibroblast) growth factor-1 from its receptor-binding activities by site-directed mutagenesis of a single lysine residue. *J Cell Biol*, 1990; **111**: 2129
- 8 Burgess W H, Shaheen A M, Hampton B *et al.* Structure-function studies of heparin-binding (acidic fibroblast) growth factor-1 using site-directed mutagenesis. *J Cell Biochem*, 1991; **45**: 131
- 9 Baird A, Schubert D, Ling N *et al.* Receptor and heparin-binding domains of basic fibroblast growth factor. *Proc Natl Acad Sci*, 1988; **85**: 2324
- 10 Seno M, Sasada R, Kurokawa T *et al.* Carboxyl-terminal structure of basic fibroblast growth factor significantly contributes to its affinity for heparin. *Eur J Biochem*, 1990; **188**: 239
- 11 Heath W F, Cantrell A S, Mayne N G *et al.* Mutations in the heparin domains of human basic fibroblast growth factor alter its biological activity. *Biochemistry*, 1991; **30**: 5608
- 12 Feige J-T, Baird A. Basic fibroblast growth factor is a substrate for protein phosphorylation and is phosphorylated by capillary endothelial cells in culture. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989; **86**: 3174
- 13 Imamura T, Engleka K, Zhan X *et al.* Recovery of mitogenic activity of a growth factor mutant with a nuclear translocation sequence. *Science*, 1990; **249**: 1567
- 14 Kaplow J M, Bellot F, Crumley G *et al.* Effect of heparin on the binding affinity of acidic FGF for the cloned human FGF receptors, flg and bek. *Biochem Biophys Res Commun*, 1990; **172**: 107
- 15 Wantanabe T, Seno M, Sasada R *et al.* Molecular characterization of recombinant human acidic fibroblast growth factor produced in *E. coli*; comparative studies with human basic fibroblast growth factor. *Mol Endocrinol*, 1990; **4**: 869
- 16 Linemeyer D L, Menke J G, Kelly L J *et al.* Disulfide bonds are neither required, present, nor compatible with full activity of human recombinant acidic fibroblast

- growth factor. *Growth Factors*, 1990; 3: 287
- 17 Ortega S, Schaeffer M-T, Sideman D *et al.* Conversion of cysteine to serine residues alters the activity, stability, and heparin dependence of acidic fibroblast growth factor. *J Biol Chem*, 1991; 266: 5842
- 18 Lormeau J C, Petitou M, Choay J *et al.* A heparin hexasaccharide fragment able to bind to anionic endothelial cell growth factor; preparation and structure. *Angiogenesis*. New York; Cold Spring Harbor, 1987; 43-46
- 19 Uhlrich S, Lagente O, Choay J *et al.* Structure activity relationship in heparin; stimulation of non-vascular cells by a synthetic heparin pentasaccharide in cooperation with human acidic fibroblast growth factors. *Biochem Biophys Res Commun*, 1986 139: 728

紫膜蛋白（菌紫质）的应用前景*

黄莹** 余滔

(浙江大学光科系细胞生理实验室, 杭州 310027)

胡坤生

(中国科学院生物物理研究所, 北京 100101)

提 要

简要综述了紫膜蛋白（菌紫质）作为光驱动质子泵，光电换能器及光敏材料等方面的应用前景；谈到了通过基因工程和生化手段可优化设计菌紫质的物理和化学特性，将其应用在信号的存储和处理中的可能性，并探讨了菌紫质在实际应用中可能存在的问题。

关键词 嗜盐菌，紫膜，菌紫质，光驱动质子泵，光电换能器

嗜盐菌是一种在高浓度的食盐和镁盐下才能生长的细菌。菌紫质（bR）分子是嗜盐菌紫膜中的唯一蛋白质分子，分子量是26 000道尔顿。它在天然紫膜中以六角型二维晶体结构排列，并以三个分子为单位组成三聚体。从电子束衍射和电子显微镜观察可知，bR分子是由7条 α 螺旋柱组成，并且大体上垂直于膜面。一个bR分子中含有一个视黄醛分子，它通过质子化的席夫碱基连结在紫膜蛋白上。当bR分子受光照并吸收光子后会产生一系列的光循环中间体，最后又回到原始状态bR。bR分子在光循环过程中可进行质子的运输，把质子从膜内运到膜外，在紫膜的两边产生质子梯度，紫膜利用此质子梯度的能量合成ATP。bR分子光驱动的质子泵功能所产生的质子流也会产生电动势，从膜两边可测量到直流光电压信号以及快速的位移电流信号^[1]。

bR被认为是最有前途的光敏蛋白。由于其特有的高稳定性和对其分子结构的进一步了

解，人们对其兴趣越来越大。近几年来，发表了不少有关bR的应用方面的文章。然而迄今为止，真正能够达到具体应用的报道很少。尽管如此，bR作为一种天然材料，具有其它天然和合成材料所无可比拟的特性。作为视紫红质的类似物，bR既可以存在于嗜盐菌的体内，也可以组装到其它的人造膜系统中并保持其完整的结构和功能达数年之久。此外，还可以通过常用的变构法或特殊的选择分离法来得到bR的多肽链^[2,3]。bR基因的特定变异和它在大肠杆菌（*E. coli*）中表达的成功^[4,5]，使得我们可以自由选择来修饰bR。对bR的研究开辟了材料科学的新纪元。

所有有关bR应用的设想都基于其如下特性：

*浙江省自然科学基金资助。

**现在青岛医学院中心实验室工作。