

# 淀粉样蛋白介导的生物矿化： 从矿化机制到仿生硬组织修复

叶杨杨<sup>1</sup> 张旭<sup>2</sup>

<sup>1</sup>浙江大学医学院附属口腔医院,浙江大学口腔医学院,浙江省口腔疾病临床医学研究中心,全省口腔生物医学重点实验室,杭州 310000; <sup>2</sup>天津医科大学口腔医学院·口腔医院,天津市口腔软硬组织修复再生重点实验室,天津医科大学口腔研究所,天津 300070  
通信作者:张旭,Email:zhangxu@tmu.edu.cn



张旭

**【摘要】** 生物矿化是指生物体通过细胞与有机基质的共同作用,在受控的微环境中生成无机矿物质的生物学过程,它是骨骼、牙齿和贝壳等硬组织形成的基础。在此过程中,矿物质的成核、晶体生长和层级组装受到特定蛋白质的严格调控。近年来,功能性淀粉样蛋白因其独特的结构特征、卓越的机械性能及聚集特性,在生物矿

化中的调控作用备受关注。越来越多的研究表明,功能性淀粉样蛋白及其前体内在无序蛋白在矿物成核、晶体生长及矿物相的层级组装方面发挥着关键作用。淀粉样蛋白不仅在阿尔茨海默病等神经退行性疾病中被广泛研究,其独特的自组装特性也为生物材料、再生医学和纳米技术开辟了新的机遇。本文系统综述了生物矿化的经典与非经典结晶理论、淀粉样蛋白的结构特性及其诱导矿化的分子机制,并探讨了淀粉样蛋白在牙体、骨等硬组织仿生修复中的研究进展。

**【关键词】** 生物矿化; 淀粉样蛋白; 内在无序蛋白; 仿生材料; 硬组织修复

**基金项目:** 国家重点研发计划(2022YFC2405900、2022YFC2405902)

**引用著录格式:** 叶杨杨,张旭. 淀粉样蛋白介导的生物矿化:从矿化机制到仿生硬组织修复[J/OL]. 中华口腔医学研究杂志(电子版), 2026,20(4):253-261.

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2026.04.002

**Functional amyloids in biomineralization: From molecular mechanisms to biomimetic hard tissue repair**

Ye Yangyang<sup>1</sup>, Zhang Xu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Stomatology Hospital, School of Stomatology, Zhejiang University School of Medicine, Zhejiang Provincial Clinical Research Center for Oral Diseases, Zhejiang Key Laboratory of Oral Biomedical, Hangzhou 310000, China; <sup>2</sup>Tianjin Medical University School and Hospital of Stomatology & Tianjin Key

Laboratory of Oral Soft and Hard Tissues Restoration and Regeneration, Tianjin 300070, China

Corresponding author: Zhang Xu, Email: zhangxu@tmu.edu.cn

**【Abstract】** Biomineralization is the biological process by which organisms produce inorganic minerals within a regulated microenvironment through the coordinated actions of cells and the extracellular organic matrix. It underpins the formation of mineralized tissues such as bone, teeth, and shells. During this process, mineral nucleation, crystal growth, and hierarchical assembly are tightly regulated by specific matrix proteins. In recent years, functional amyloid proteins have attracted considerable attention for their regulatory role in biomineralization due to their unique structure, remarkable mechanical stability, and self-assembly capability. Increasing evidence indicates that functional amyloid proteins, together with their intrinsically disordered precursor proteins, play critical roles in controlling mineral nucleation, crystal growth, and the hierarchical organization of mineral phases *in vivo*. Although amyloid proteins are best known for their association with neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease, their unique self-assembly behavior has also opened new opportunities in biomaterials, regenerative medicine, and nanotechnology. This review systematically summarizes both classical and non-classical theories of biomineralization, discusses the structural characteristics of amyloid proteins and the molecular mechanisms underlying amyloid-mediated mineralization, and highlights recent advances in the application of amyloid proteins for the biomimetic regeneration of mineralized tissues, particularly bone and dental hard tissues.

**【Key words】** Biomineralization; Amyloid proteins; Intrinsically disordered proteins; Biomimetic materials; Hard tissue repair

**Fund programs:** National Key R & D Program of China (2022YFC2405900, 2022YFC2405902)

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2026.04.002

生物矿化发生在多种生物体内。地球上有超过62种不同的生物矿物质是在生物体内形成的,从无脊椎动物软体动物的贝壳(碳酸钙)到脊椎动物的骨骼和牙齿(磷酸钙),再到鸟类蛋壳的形成等,这些高度有序结构的基本形成过程被称为生物矿化<sup>[1-2]</sup>。生物矿化不仅代表了地球生命演化中的关键事件,其中产生的有机-无机复合物具有卓越的生物和力学性能,更为生物材料、纳米材料和组织工程领域的研究提供了自下而上的超分子组装范式,为仿生材料的设计提供了强有力的参考<sup>[3]</sup>。

晶体的形成虽然是一个非常复杂的过程,但仍需要通过最基本的物理和化学过程来实现。在晶体生长控制方面,有经典结晶理论<sup>[4]</sup>与非经典成核理论<sup>[5-6]</sup>。由于生物矿化过程中的许多现象,如蛋白质的模板效应、无定形前体如何出现并参与该过程等都无法用单一理论很好地解释<sup>[7-8]</sup>。因此,生物矿化晶体形成的详细分子机制仍需要进一步探索。

在众多调控因素中,细胞外基质(extracellular matrix, ECM)蛋白是决定矿化时空特异性的核心因素。引人注目的是,参与调控的基质蛋白中很大一部分是内在无序蛋白(intrinsically disordered proteins, IDP)<sup>[9]</sup>。IDP由于其高度柔性、构象可塑性和多样的结合能力,能够响应离子浓度、pH、翻译后修饰及分子拥挤等环境变化,从而调控矿物前驱体的形成、稳定及晶体生长,影响矿化组织的形成和结构。更重要的是,越来越多的证据表明,在体内复杂的微环境中,许多矿化相关IDP能够进一步组装形成具有交叉 $\beta$ 折叠( $\beta$ -sheet)结构的功能性淀粉样蛋白(amyloid proteins)。不同于神经退行性疾病中病理性淀粉样蛋白,功能性淀粉样蛋白是生物体主动形成并具有明确生理功能的超分子结构。这种高度有序的纳米纤维网络为矿化提供了绝佳的能量和立体化学模板,因此淀粉样蛋白在生物矿化中发挥着重要的作用<sup>[10]</sup>。

因此,本文旨在概述硬组织生物矿化的核心结晶理论,深入剖析功能性淀粉样蛋白介导矿化的分子机制,并总结淀粉样蛋白启发的仿生矿化策略及其在牙体和骨组织修复中的应用,展望基于功能性淀粉样蛋白的新型生物矿化理论及仿生材料设计的发展方向。

### 一、生物矿物的结晶理论

1. 经典成核理论:经典成核理论(classical nucleation theory, CNT)于20世纪30年代被提出,认为晶体生长始于溶液中离子或分子的随机碰撞与结

合,形成具有临界尺寸的晶核,随后通过降低表面自由能促进晶体的定向生长<sup>[4]</sup>。它通过界面自由能和体相自由能的大小依赖性,推导出晶核临界尺寸的标准自由能与过饱和度的函数关系。具体来说,在一个亚稳的溶液系统中,当晶核半径达到临界值( $r_c$ )时,体相自由能的降低足以抵消表面自由能的增加,从而跨越成核能垒引发成核。因此,成核粒子的 $r_c$ 值是成核的决定因素之一<sup>[11]</sup>。CNT能够较好地解释无机体系中晶体的形成规律,因此长期被认为是理解矿物形成的重要理论基础。但生物矿化是一个复杂的矿物形成过程,在结晶过程中受到多方面因素的影响,如蛋白质、细胞、有机分子和无机离子等,一些矿化途径不符合经典结晶理论所假设的晶体生长过程。

2. 非经典成核途径:非经典成核途径(non-classical crystallization pathways, NCCP)指出在成核的初始阶段存在预成核团簇(pre-nucleation clusters, PNC)。这些离子团簇通过有机-无机相互作用稳定、组装、聚集,形成无定形矿物相,最后转化为高阶有序的晶体聚集体。其显著特点在于这些无定形矿物相以液态存在,并保持良好的水合状态<sup>[5,12]</sup>。相分离的驱动力不仅仅依赖于过饱和度,还依赖于团簇内部发生配位或化学变化时其结构和(或)构型动态的变化<sup>[11]</sup>。因此,无定形矿物相作为重要的中间相,不是简单的亚稳态,而是一种受到蛋白质、水化层及局部离子环境共同稳定的重要功能性矿物前驱体。

3. 颗粒附着结晶:颗粒附着结晶(crystallization by particle attachment, CPA)在概念上结合了经典理论和非经典理论。晶体或无定形矿物通过添加高阶物质形成,如多离子复合物、液相、液滴、凝胶体、低聚物和完全形成的纳米颗粒等。除了这些途径外,还受到许多因素的影响,包括界面或表面自由能、表面的存在、体积限制及小分子或聚合物等介质的存在,这些因素都会影响颗粒形成、颗粒组装和相稳定性的动力学<sup>[8,13]</sup>。在骨和牙齿的胶原矿化中,聚合物诱导液态前驱体(polymer-induced liquid precursor, PILP)理论是CPA的重要延伸,它强调了非胶原蛋白(non-collagenous proteins, NCP)在胶原蛋白矿化过程中的重要作用<sup>[14]</sup>。

4. 其他矿化结晶理论:随着对生物矿化过程认识的不断深入,结晶理论已逐渐由单一机制解释发展为多种机制并存、相互补充的理论体系。研究表明,离子结合复合物的存在降低了成核的能量障碍,并将经典和非经典成核理论结合起来<sup>[15]</sup>。在过

饱和溶液中,热力学解释了晶体的形成与否,而动力学则与晶体的形成过程有关<sup>[11]</sup>。当一个反应在热力学上不稳定但在动力学上稳定时,它被称为亚稳态,这在自然界中很常见。因此,可以从热力学和动力学的角度一并考虑。有研究认为,釉质矿化的结晶机制可能由CPA控制<sup>[16]</sup>,其中涉及非经典和经典结晶模型。例如,在早期分泌阶段,无定形磷酸钙(amorphous calcium phosphate, ACP)的存在涉及非经典理论;在成熟阶段,晶体的宽度和厚度增长,涉及经典和非经典理论<sup>[17]</sup>。对骨和牙本质的胶原矿化而言,目前,PNC理论和PILP理论是与成核有关的两个最重要的理论,它们都与CPA密切相关。PNC理论强调胶原的模板作用,而PILP理论则提出了NCP在胶原矿化过程中的重要作用<sup>[18]</sup>。

生物矿化并不是由单一成核理论介导,而是由有机基质、水化结构、局部离子环境及热力学-动力学等因素共同决定。尽管对于生物矿化的具体机制尚无统一论,但由于生物矿物的独特理化特性,深入了解生物矿化对仿生设计和合成功能材料具有重要意义。

## 二、淀粉样蛋白的结构特征与材料学性质

淀粉样蛋白纤维是由蛋白质组成的纤维状聚集体,具有特征性的 $\beta$ -sheet结构,由连续、广泛的带状分子间 $\beta$ -sheet构成。使用透射电子显微镜和原子力显微镜观察纤维的形态,纤维的长度通常在几百纳米到几微米之间,宽度在8~12 nm。淀粉样蛋白具有共同的交叉 $\beta$ -sheet,其 $\beta$ -sheet平行于纤维长轴, $\beta$ 链( $\beta$ -strand)垂直于纤维长轴。X射线衍射显示,片层间距约10 Å(1 Å=0.1 nm),链间距约4.8 Å<sup>[19-20]</sup>。这种链间距与羟基磷灰石(hydroxyapatite, HA)的晶格间距及钙离子排列具有较好的空间匹配性,被认为是淀粉样蛋白发挥矿化模板作用的重要结构基础<sup>[21]</sup>。

淀粉样蛋白纤维的形成一般有一个滞后期,随后是一个快速生长期,然后在饱和阶段完成生长。对应的生长过程是:形成寡聚体、组装成原纤维、组装形成多股的成熟淀粉样纤维<sup>[22]</sup>。淀粉样蛋白的排列高度有序,因此可以使用硫黄素T和刚果红等淀粉样蛋白标记物来监测它们的形成,在正交偏光显微镜下表现出特定的双折射光学特性<sup>[23-24]</sup>。近年来冷冻电子显微镜、X射线纤维衍射和固态核磁共振等高分辨率结构生物学技术的快速发展,显著推动了淀粉样蛋白结构与功能关系的研究,揭示了淀粉样蛋白普遍具有高度保守的cross  $\beta$ -sheet核心,但不同蛋白能够形成多种稳定的构象多态性,包括

Tau蛋白、 $\beta$ -淀粉样蛋白和 $\alpha$ -突触核蛋白等<sup>[25-26]</sup>。这些研究不仅揭示了淀粉样蛋白纤维形成稳定交叉 $\beta$ -sheet结构的分子基础,而且表明不同 $\beta$ -sheet堆积方式能够产生不同的表面化学特征和离子结合界面,从而赋予淀粉样蛋白不同的生物学功能<sup>[27-28]</sup>。由此,深化了学者们对病理性淀粉样蛋白构象多态性的认识,也为功能性淀粉样蛋白介导生物矿化的研究提供了新的结构生物学基础。

淀粉样蛋白纤维之所以特别适合作为纳米材料和支架,其关键特性之一是其机械强度,通常可与丝绸和钢等硬质材料相媲美<sup>[29-30]</sup>。据报道,胰岛素衍生的淀粉样纤维具有与钢相当的杨氏模量,其刚度与丝相似<sup>[31]</sup>。这种由密集氢键网络赋予的刚性和稳定性,使其在生物大分子中脱颖而出<sup>[32]</sup>。淀粉样蛋白纤维的弹性模量也十分突出,超过肌动蛋白和微管蛋白等功能性细胞内丝状结构的弹性模量,与胶原蛋白、角蛋白和丝蛋白等材料相当<sup>[30]</sup>。高度可逆的组装与高弹性模量并不相兼容,而淀粉样蛋白材料通过强分子间相互作用来实现了高弹性模量。因此,淀粉样蛋白纤维利用了其稳健的材料特性和精确的自组装能力,可在ECM中作为坚固的催化支架或矿化模板<sup>[33]</sup>。

## 三、淀粉样蛋白聚集与生物矿化机制

1. 淀粉样蛋白诱导生物矿化:目前已知绝大多数功能性淀粉样蛋白是由各种生物体内的IDP形成的。IDP是具有柔性结构的蛋白质,其中一些具有完全随机的线圈结构,而另一些包括同时含有有序区域和内在无序区域的蛋白质杂合体。IDP缺乏稳定的三维(three-dimensional, 3D)结构,在溶液中也不具有典型的二级结构,在与它们的靶分子相互作用或在翻译后修饰(post-translational modifications, PTM)时可以形成二级结构<sup>[34-35]</sup>,从而扩展了其功能的多样性<sup>[36-37]</sup>。目前,已知有利于无序区域的PTM包括磷酸化、乙酰化和糖基化<sup>[38]</sup>,其中磷酸化和糖基化在生物矿化过程中非常重要,因为没有磷酸化和糖基化修饰的蛋白质不会与HA或Ca<sup>2+</sup>相互作用<sup>[39-40]</sup>。

目前已知IDP约占人类蛋白质组的50%<sup>[41]</sup>,而调节生物矿化过程(尤其是牙釉质和牙本质的生物矿化过程)的蛋白质大部分都是IDP<sup>[42]</sup>。在体内证据方面,在动物和人体样本中IDP的缺陷常常与牙齿和骨骼疾病有关,基因敲除和转基因模型直接证实淀粉样前体蛋白不可替代的作用。例如,牙本质基质蛋白1(dentin matrix protein 1, DMP1)敲除小鼠出现严重的佝偻病和骨软化症表型,并伴有骨及牙体组织基

质矿化显著缺陷,提示DMP1在矿化组织形成及磷代谢调控中发挥关键作用<sup>[43-44]</sup>。而釉原蛋白基因敲除小鼠表现出严重的牙釉质发育不全,晶体走向混乱,厚度明显减少,证明了釉原蛋白是牙釉质晶体有序生长和釉柱结构形成所必需的关键基质蛋白<sup>[45]</sup>。

在体外证据方面,IDP通过其灵活的结构和多样的结合能力,在生物矿化过程中扮演重要角色。IDP可以稳定离子团簇、临界核,并可作为初始晶体沉积的场所,从而影响矿化组织的形成和结构。IDP于1977年被证实参与矿化,圆二色谱实验观察到磷蛋白(dentin phosphophoryn, DPP)在 $\text{Ca}^{2+}$ 存在的情况下,将无规则线性链转变为 $\beta$ -sheet结构<sup>[46]</sup>。DMP1是一种酸性的淀粉样蛋白,其分子间酸性簇组装成为 $\beta$ -sheet模板对矿物成核至关重要,在体外可通过与钙离子结合和启动矿物沉积的多步骤过程来促进HA的形成<sup>[47]</sup>。此外,天然生物矿化并非单一蛋白介导的孤立过程。在骨和牙本质中,胶原蛋白、NCP及无机离子共同参与协同调控,其中I型胶原蛋白构成了矿化的宏观3D框架,然而胶原纤维本身对钙磷离子的成核能力有限,难以有效诱导HA的初始形成<sup>[48]</sup>。近年来的研究表明,DMP1等具有淀粉样聚集倾向的NCP能够在胶原纤维表面或间隙区发生自组装,并通过富含 $\beta$ -sheet的淀粉样结构富集 $\text{Ca}^{2+}$ 和 $\text{PO}_4^{3-}$ ,稳定ACP前体并促进其向HA晶体转化,从而作为矿物成核中心发挥关键作用<sup>[49]</sup>。DMP1和骨桥蛋白(osteopontin, OPN)在与HA、钙离子和胶原蛋白结合后,从随机线圈转变为结构稍复杂的形式,从而增强其对矿物晶体成核、生长及取向排列的调控能力<sup>[50-51]</sup>。

在分子水平上,近年来结合分子动力学(molecular dynamics, MD)模拟及自由能计算等多种研究手段,为淀粉样蛋白介导生物矿化的机制提供了原子尺度的结构基础。研究表明,釉原蛋白能够自组装形成具有交叉 $\beta$ -sheet特征的淀粉样纳米带,其表面周期性分布的带电基团能够有效富集 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{PO}_4^{3-}$ 等矿化相关离子,从而降低矿物成核所需的自由能,通过提供能量和立体化学上有利的钙磷离子结合模板,为ACP的矿化提供强有力的支架<sup>[52-54]</sup>。还有体外研究表明,可以通过调节IDP的无序-有序比例来调控矿化过程,弹性蛋白样重组体(elastin-like recombinamers, ELR)作为一种IDP,通过控制其无序和有序程度,可以设计其超分子基质,并引导规律的矿化。因此,可以通过控制有机基质的有序

和无序程度来设计个性化的矿物晶体,调控具有取向的磷灰石纳米晶体生成<sup>[55-56]</sup>。

总体而言,淀粉样蛋白聚集与生物矿化密切相关。淀粉样蛋白聚集体不仅能够作为矿物成核和生长的模板,还通过稳定无定形前驱体、调控晶体取向及构筑有机-无机界面,在生物矿化过程中发挥关键作用。

2. 拥挤对聚集和淀粉样蛋白形成的影响:在高度受控的环境中,蛋白质保持稳定,防止错误折叠/展开的过程。然而,如此复杂的过程很可能会出错,蛋白质部分展开或错误折叠,进而引发聚集现象。在这种情况下,聚集状态在热力学上可能比天然状态更有利。因此,聚集可以被认为是正常折叠的竞争途径<sup>[57-59]</sup>。

生物矿化发生在高度复杂的细胞外基质中,其内部存在大量胶原蛋白、非胶原蛋白、多糖及蛋白聚糖等大分子,使局部体系处于典型的分子拥挤状态。近年来研究表明,分子拥挤不仅能够改变蛋白质的热力学稳定性和构象能量景观,还可通过排除体积效应、弱化学相互作用及局部浓度富集等机制,显著调控蛋白质自组装、液-液相分离及淀粉样聚集动力学<sup>[60-61]</sup>。有研究表明,分子拥挤会加速球状蛋白质的聚集<sup>[62-63]</sup>。也有研究表明,由于淀粉样蛋白的形成是一个多阶段过程,拥挤可能促进或抑制纤维形成,这取决于该过程不同阶段排除体积的变化<sup>[64]</sup>。此外,特定的拥挤剂可能会产生不可忽略的催化表面效应<sup>[65]</sup>,不同的拥挤剂预计会对蛋白质聚集产生不同的影响,具体取决于其特定的物理化学性质(例如电荷、疏水性和尺寸)<sup>[66]</sup>。拥挤对淀粉样蛋白聚集体的多态性也具有复杂的影响,涉及各种效应的复杂相互作用,例如排除体积、溶液黏度的变化、主要短程和长程相互作用的改变,以及水分子的有序化<sup>[67]</sup>。

对于生物矿化而言,分子拥挤环境不仅促进功能性淀粉样蛋白纤维的形成,还能够稳定矿化前驱体并提高 $\text{Ca}^{2+}$ 和 $\text{PO}_4^{3-}$ 等离子的局部浓度,为ACP的形成及HA的定向成核提供有利条件<sup>[61,68-69]</sup>。因此,越来越多的研究认为,细胞外基质中的分子拥挤效应不仅是调控蛋白质聚集的重要物理化学因素,也是连接蛋白质自组装与生物矿化过程的重要分子机制,为功能性淀粉样蛋白介导矿化提供了新的理论框架。

#### 四、基于淀粉样蛋白的仿生矿化材料研究进展

在天然生物矿化体系中,有机基质通过复杂的调控,控制无机矿物的成核、生长和排列。近年来的研究表明,淀粉样蛋白在仿生矿化领域展现出独特优势。其高度有序的 $\beta$ -sheet结构、丰富的表面官

能团及优异的力学稳定性,使其成为构筑有机-无机复合仿生矿化材料的重要候选有机模板。基于这一认识,研究者逐步发展出多种淀粉样蛋白诱导的仿生矿化材料和纳米技术,并成功应用于骨、牙等硬组织替代材料的构建。

1. 天然功能性淀粉样蛋白:在牙体硬组织的生物矿化过程中,淀粉样蛋白发挥着重要的模板和调控作用。其中,具有典型的淀粉样结构特征的釉原蛋白对矿化过程和晶体组织排列起着重要作用<sup>[70]</sup>。因此,越来越多的研究利用釉原蛋白的淀粉样结构和模板作用,进行牙体硬组织再矿化。研究表明,重组猪全长釉原蛋白(rP172)能够自组装形成纳米链等超分子结构,并作为生物模板诱导HA晶体有序生长<sup>[71]</sup>。此外,仅包含釉原蛋白N端和C端功能结构域的富亮氨酸釉原蛋白肽(leucine-rich amelogenin peptide,LRAP)保留了调控矿化的关键活性,可促进HA晶体有序沉积,并表现出良好的诱导矿化能力<sup>[72-73]</sup>。在骨和牙本质再生方面,重组DMP1及其功能肽被证明能够促进间充质干细胞和牙周膜细胞向成骨/成牙本质细胞分化及HA沉积,从而改善骨和牙体硬组织的修复能力<sup>[74-75]</sup>。

2. 淀粉样仿生肽材料:天然蛋白质在提取、纯化及临床转化成本上存在限制,因此,受釉原蛋白结构与功能的启发,研究者设计了一系列具有淀粉样自组装能力的仿生多肽。自组装肽P11-4是一种由11个氨基酸残基组成的多肽,可在酸性致龋环境(高离子强度和酸性pH值)下自组装成分层3D纤维支架,模拟了釉质基质蛋白的结构和生理功能。并且它对Ca<sup>2+</sup>离子具有很高的亲和力,可以启动HA成核,并促进釉质再矿化<sup>[76-78]</sup>。在早期临床试验中,将P11-4加入氟化物清漆中可改善龋损的视觉外观,并将活动性龋损转化为非活动性龋损,在修复脱矿牙釉质、治疗早期龋损方面具有广阔的应用前景<sup>[79-80]</sup>。同时,多肽P26和P32保留了经典的淀粉样聚集基序和磷酸化丝氨酸(phosphoserine,pS)位点,能在原位介导形成机械性能优异的类牙釉质柱状晶体,硬度和弹性模量增加了2倍<sup>[81]</sup>。P26还能与胶原纤维发生特异性相互作用并形成共组装结构,促进胶原纤维内外矿化<sup>[82]</sup>。此外,近年来研究发现,多肽中 $\beta$ -sheet结构的形成程度与其矿化诱导能力密切相关。以自组装肽ID8为例,其形成的纳米纤维具有极高比例的 $\beta$ -sheet结构(约99.6%),能够实现牙釉质和胶原的高效再矿化<sup>[83-84]</sup>。因此,受天然

功能性淀粉样蛋白启发设计的仿生自组装肽,可通过构建高度有序的 $\beta$ -sheet纳米纤维模板,有效促进牙釉质、牙本质及骨组织的再矿化,为硬组织修复材料的开发提供新的设计策略。

3. 相转变蛋白体系:杨鹏课题组报道了一项在生理条件下形成类淀粉样蛋白的研究,利用三(2-羧乙基)膦酸盐[tris(2-carboxyethyl) phosphine, TCEP]与蛋白质分子内二硫键发生还原反应,可以在数分钟内触发天然蛋白质的高能态 $\alpha$ -helix构象向低能态 $\beta$ -sheet聚集的自发转变。溶菌酶是通过TCEP诱导的分子内二硫键还原,形成的相转变溶菌酶(phase-transitioned lysozyme,PTL),具有丰富的功能性基团,被认为能够有效地与各种物质相互作用,并提供丰富的结合位点,从而可以介导生物矿化<sup>[85-86]</sup>。

淀粉样结构在釉原蛋白介导的牙体硬组织矿化过程中起着关键作用,因此研究者设计了PTL-聚乙二醇(polyethylene glycol,PEG)模拟全长釉原蛋白,其中PEG模拟了釉原蛋白的C端,显示出良好的矿化诱导能力,能够深入牙本质小管实现深度牙本质小管封闭<sup>[87]</sup>。PTL/C-AMG被设计用于模拟釉原蛋白的酶解产物,其中PTL模拟了N端釉原蛋白,C-AMG模拟了C端釉原蛋白,PTL/C-AMG被证明可以诱导HA晶体的从头合成并促进HA晶体的外延生长<sup>[88]</sup>。ACP@lyso-PEG纳米复合物则利用了TCEP的双功能特性,一方面诱导Lyso-PEG发生淀粉样转变,另一方面负载的ACP为涂层提供了稳定的矿物离子来源,可以迅速诱导受损牙釉质及牙本质小管表面形成连续且致密的再矿化层<sup>[89]</sup>。在骨组织工程领域,PTL也具有良好的生物活性和骨修复潜能。研究报道了首个基于温度响应性蛋白构象转变构建的高精度3D打印类淀粉样蛋白支架,展现出优异的骨再生性能<sup>[90]</sup>。

4. 淀粉样蛋白基有机-无机复合材料:淀粉样蛋白纤维因其固有的结构稳定性、卓越的机械性能、丰富的表面功能基团及良好的生物学性能,被认为是替代胶原蛋白构建人工骨支架的理想候选材料<sup>[29,91]</sup>。Li等<sup>[92]</sup>利用真空辅助过滤技术,将一维淀粉样纤维与二维HA纳米片结合,制备了具有高度层状结构的杂化纳米复合材料,展现出优异的骨仿生特性和机械性能。Miao等<sup>[93]</sup>通过构建具有层级结构的类淀粉样纤维,实现了HA的纤维内矿化,所得复合材料不仅具有接近天然硬组织的硬度和弹性模量,还显著促进了新骨形成。此外,基于分子拥挤策略构建的类淀粉样蛋白/HA复合支架在体内外均表现出良好的骨缺损修

复能力<sup>[94]</sup>。同时,将刚性的淀粉样纤维与柔韧的丝素蛋白结合,通过调节两种 $\beta$ -sheet大分子的比例和正交取向,可开发出杨氏模量与韧性兼备的新型水凝胶和薄膜材料,在骨缺损修复中极具潜力<sup>[95-96]</sup>。

值得注意的是,近年来人工智能(artificial intelligence, AI)辅助蛋白设计、冷冻电镜结构解析、3D生物打印及自组装淀粉样蛋白等新技术快速发展,为淀粉样蛋白基仿生矿化材料的精准构建提供了新的研究范式,使其由经验驱动逐步向结构指导和功能定制方向发展<sup>[21,97-98]</sup>。功能性淀粉样蛋白不仅作为矿化模板,更可能通过调控局部水结构、离子分布、液相行为及自由能变化等共同决定矿化过程。这不仅将深化对天然硬组织形成机制的认识,也将推动新一代智能生物材料、牙体硬组织修复再生材料及骨组织工程材料的发展,为精准再生医学提供新的理论基础和技术路径。

## 五、结论

淀粉样蛋白介导的生物矿化研究正处于从机制探索迈向材料创新与临床转化的重要发展阶段。深入阐明其多尺度自组装与矿化调控规律,建立以生物矿化机制为导向的仿生材料设计理念,对于推动硬组织修复材料由经验设计向机制驱动转变具有重要意义。随着生物矿化研究的不断深入,人们逐渐认识到,硬组织矿化并非单纯的无机晶体沉积过程,而是由细胞、细胞外基质蛋白、水及离子等多因素共同调控的有机-无机协同自组装过程。功能性淀粉样蛋白作为一类由内在无序蛋白形成的高度有序 $\beta$ -sheet聚集体,不仅具有优异的力学稳定性和自组装能力,还能够通过富集矿化离子、稳定无定形磷酸钙、调控晶体成核及取向生长等方式参与生物矿化过程。同时,大分子拥挤环境、水化层调控及蛋白聚集行为等微环境因素,也被认为是影响淀粉样蛋白形成及矿化调控的重要因素,为理解天然矿化体系提供了新的视角。

受天然矿化机制启发,越来越多基于淀粉样蛋白的仿生材料、自组装肽及功能蛋白体系被应用于牙釉质再矿化、牙本质修复及骨组织工程等领域,并展现出良好的矿化诱导能力和组织修复潜力。未来,随着生物技术、材料科学及AI等技术的发展,有望进一步揭示淀粉样蛋白介导生物矿化的分子机制,建立蛋白质自组装、前驱体稳定、水调控及晶体生长之间的统一理论框架。同时,围绕功能性淀粉样蛋白、分子拥挤、水活度及熵驱动等新机制开

展深入研究,将为新一代仿生矿化材料和硬组织精准再生提供新的理论基础和设计策略。

综上所述,淀粉样蛋白在生物矿化中的作用不仅为我们理解牙体、骨硬组织的形成和修复提供了新的视角,也为生物材料科学的研究和应用提供了丰富的启示。通过进一步探索淀粉样蛋白及其聚集体的结构和功能特性,有望开发出更多高效、稳定的生物材料,应用于牙齿和骨骼等硬组织的修复和再生,推动相关领域的发展。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 叶杨杨:文章撰写;张旭:文章撰写、工作支持

## 参 考 文 献

- [1] Mann S. Biomaterialization Principles and Concepts in Bioinorganic Materials Chemistry [M]. Oxford University Press, 2001. DOI:10.1093/oso/9780198508823.001.0001.
- [2] Lowenstam H A, Weiner S. On Biomaterialization [M]. Oxford University Press, 1989. DOI: 10.1093/oso/9780195049770.001.0001.
- [3] Evans J S. The biomaterialization proteome: Protein complexity for a complex bioceramic assembly process [J]. 2019, 19 (16) : 1900036. DOI:10.1002/pm.201900036.
- [4] Yoreo J J D, Vekilov P G. 3 Principles of Crystal Nucleation and Growth[M]//Patricia M D,James J D Y,Steve W. Biomaterialization. Berlin, Boston; De Gruyter, 2003:57-94. DOI:10.1515/9781501509346-008.
- [5] Gebauer D, Völkel A, Cölfen H. Stable prenucleation calcium carbonate clusters [J]. Science, 2008, 322 (5909) : 1819-1822. DOI:10.1126/science.1164271.
- [6] Rodríguez - Navarro C, Ruiz - Agudo E, Harris J, et al. Nonclassical crystallization *in vivo* et *in vitro* ( II ): Nanogranular features in biomimetic minerals disclose a general colloid - mediated crystal growth mechanism [J]. J Struct Biol, 2016, 196 (2):260-287. DOI:10.1016/j.jsb.2016.09.005.
- [7] Qin K, Zheng Z, Wang J, et al. Biomaterialization strategy: From material manufacturing to biological regulation [J]. Giant, 2024 (19):100317. DOI:10.1016/j.giant.2024.100317.
- [8] de Yoreo J J, Gilbert P U P A, Sommerdijk N A J M, et al. Crystallization by particle attachment in synthetic, biogenic, and geologic environments [J]. Science, 2015, 349 (6247) : aaa6760. DOI:10.1126/science.aaa6760.
- [9] Boskey A L, Villarreal - Ramirez E. Intrinsically disordered proteins and biomaterialization [J]. Matrix Biology, 2016 (52/53/54):43-59. DOI:10.1016/j.matbio.2016.01.007.
- [10] Peña-Díaz S, Olsen W P, Wang H, et al. Functional amyloids: The biomaterials of tomorrow? [J]. Advanced Materials, 2024, 36 (18):2312823. DOI:10.1002/adma.202312823.
- [11] Gebauer D, Gale J D, Cölfen H. Crystal nucleation and growth of inorganic ionic materials from aqueous solution: Selected recent developments, and implications [J]. Small, 2022, 18 (28) : e2107735. DOI:10.1002/sml.202107735.

- [12] Gebauer D, Kellermeier M, Gale J D, et al. Pre-nucleation clusters as solute precursors in crystallisation [J]. Chemical Society Reviews, 2014, 43(7): 2348-2371. DOI: 10.1039/c3cs60451a.
- [13] Wallace A F, Hedges L O, Fernandez - Martinez A, et al. Microscopic evidence for liquid - liquid separation in supersaturated CaCO<sub>3</sub> solutions [J]. Science, 2013, 341(6148): 885-889. DOI: 10.1126/science.1230915.
- [14] Gower L B. Biomimetic model systems for investigating the amorphous precursor pathway and its role in biomineralization [J]. Chem Rev, 2008, 108(11): 4551 - 4627. DOI: 10.1021/cr800443h.
- [15] Habraken W J E M, Tao J, Brylka L J, et al. Ion - association complexes unite classical and non - classical theories for the biomimetic nucleation of calcium phosphate [J]. Nat Commun, 2013, 4(1): 1507. DOI: 10.1038/ncomms2490.
- [16] de Yoreo J. Crystal nucleation: More than one pathway [J]. Nat Mater, 2013, 12(4): 284-285. DOI: 10.1038/nmat3604.
- [17] Moradian-Oldak J, George A. Biomineralization of enamel and dentin mediated by matrix proteins [J]. J Dent Res, 2021, 100(10): 1020-1029. DOI: 10.1177/00220345211018405.
- [18] Wu S, Chen Y, Guo X, et al. Collagen mineralization and its applications in hard tissue repair [J]. Mat Chem Front, 2021, 5(19): 7071-7087. DOI: 10.1039/D1QM00901J.
- [19] Eisenberg D S, Sawaya M R. Structural studies of amyloid proteins at the molecular level [J]. Annu Rev Biochem, 2017(86): 69-95. DOI: 10.1146/annurev-biochem-061516-045104.
- [20] Sunde M, Blake C. The structure of amyloid fibrils by electron microscopy and X-ray diffraction [M]//Richards F M, Eisenberg D S, Kim P S. Advances in Protein Chemistry. Academic Press, 1997: 123-159. DOI: 10.1016/S0065-3233(08)60320-4.
- [21] Zhang C, Zhang Y, Zhu M, et al. Amyloid-induced mineralization: From biological systems to biomimetic materials [J]. Bioact Mater, 2025(51): 469-493. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2025.04.036.
- [22] Caughey B, Lansbury P T. Protofibrils, pores, fibrils, and neurodegeneration: Separating the responsible protein aggregates from the innocent bystanders [J]. Annu Rev Neurosci, 2003(26): 267-298. DOI: 10.1146/annurev.neuro.26.010302.081142.
- [23] Klunk W E, Jacob R F, Mason R P. [19]Quantifying amyloid by congo red spectral shift assay [J]. Methods Enzymol, 1999(309): 285-305. DOI: 10.1016/S0076-6879(99)09021-7.
- [24] LeVine H. [18]Quantification of  $\beta$ -sheet amyloid fibril structures with thioflavin T [J]. Methods Enzymol, 1999(309): 274-284. DOI: 10.1016/S0076-6879(99)09020-5.
- [25] Scheres S H W, Ryskeldi - Falcon B, Goedert M. Molecular pathology of neurodegenerative diseases by cryo-EM of amyloids [J]. Nature, 2023, 621(7980): 701-710. DOI: 10.1038/s41586-023-06437-2.
- [26] Sharma K, Stockert F, Shenoy J, et al. Cryo-EM observation of the amyloid key structure of polymorphic TDP-43 amyloid fibrils [J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 486. DOI: 10.1038/s41467-023-44489-0.
- [27] Nguyen B A, Singh V, Afrin S, et al. Structural polymorphism of amyloid fibrils in ATTR amyloidosis revealed by cryo - electron microscopy [J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 581. DOI: 10.1038/s41467-024-44820-3.
- [28] Michaels T C T, Qian D, Šarić A, et al. Amyloid formation as a protein phase transition [J]. Nat Rev Phys, 2023, 5(7): 379-397. DOI: 10.1038/s42254-023-00598-9.
- [29] Knowles T P J, Oppenheim T W, Buell A K, et al. Nanostructured films from hierarchical self-assembly of amyloidogenic proteins [J]. Nat Nanotechnol, 2010, 5(3): 204 - 207. DOI: 10.1038/nnano.2010.26.
- [30] Knowles T P J, Buehler M J. Nanomechanics of functional and pathological amyloid materials [J]. Nat Nanotechnol, 2011, 6(8): 469-479. DOI: 10.1038/nnano.2011.102.
- [31] Smith J F, Knowles T P J, Dobson C M, et al. Characterization of the nanoscale properties of individual amyloid fibrils [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103(43): 15806 - 15811. DOI: 10.1073/pnas.0604035103.
- [32] Knowles T P, Fitzpatrick A W, Meehan S, et al. Role of intermolecular forces in defining material properties of protein nanofibrils [J]. Science, 2007, 318(5858): 1900 - 1903. DOI: 10.1126/science.1150057.
- [33] Knowles T P J, Mezzenga R. Amyloid fibrils as building blocks for natural and artificial functional materials [J]. Adv Mater, 2016, 28(31): 6546-6561. DOI: 10.1002/adma.201505961.
- [34] Sharma V, Srinivasan A, Nikolajeff F, et al. Biomineralization process in hard tissues: The interaction complexity within protein and inorganic counterparts [J]. Acta Biomater, 2021(120): 20-37. DOI: 10.1016/j.actbio.2020.04.049.
- [35] Dunker A K, Lawson J D, Brown C J, et al. Intrinsically disordered protein [J]. J Mol Graph Model, 2001, 19(1): 26-59. DOI: 10.1016/S1093-3263(00)00138-8.
- [36] Pejaver V, Hsu W L, Xin F, et al. The structural and functional signatures of proteins that undergo multiple events of post - translational modification [J]. Protein Sci, 2014, 23(8): 1077-1093. DOI: 10.1002/pro.2494.
- [37] Darling A L, Uversky V N. Intrinsic disorder and posttranslational modifications: The darker side of the biological dark matter [J]. Front Genet, 2018(9): 158. DOI: 10.3389/fgene.2018.00158.
- [38] Xie H, Vucetic S, Iakoucheva L M, et al. Functional anthology of intrinsic disorder. 3. Ligands, post-translational modifications, and diseases associated with intrinsically disordered proteins [J]. J Proteome Res, 2007, 6(5): 1917-1932. DOI: 10.1021/pr060394e.
- [39] Sharma V, Rani K, Roychoudhury A, et al. Novel insights into regulation of human teeth biomineralization: Deciphering the role of post-translational modifications in a tooth protein extract [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(16): 4035. DOI: 10.3390/ijms20164035.
- [40] Tartaix P H, Doulaverakis M, George A, et al. *In vitro* effects of dentin matrix protein - 1 on hydroxyapatite formation provide insights into *in vivo* functions [J]. J Biol Chem, 2004, 279(18): 18115-18120. DOI: 10.1074/jbc.M314114200.
- [41] Theillet F X, Binolfi A, Frembgen-Kesner T, et al. Physicochemical properties of cells and their effects on intrinsically disordered proteins (IDPs) [J]. Chem Rev, 2014, 114(13): 6661 - 6714. DOI: 10.1021/cr400695p

- [42] Kalmar L, Homola D, Varga G, et al. Structural disorder in proteins brings order to crystal growth in biomineralization [J]. Bone, 2012, 51(3):528-534. DOI:10.1016/j.bone.2012.05.009.
- [43] Feng J Q, Ward L M, Liu S, et al. Loss of DMP1 causes rickets and osteomalacia and identifies a role for osteocytes in mineral metabolism [J]. Nature Genetics, 2006, 38(11):1310-1315. DOI:10.1038/ng1905.
- [44] Maginot M, Lin S, Liu Y, et al. The *in vivo* role of DMP-1 and serum phosphate on bone mineral composition [J]. Bone, 2015(81):602-613. DOI:10.1016/j.bone.2015.08.018.
- [45] Gibson C W, Yuan Z A, Hall B, et al. Amelogenin-deficient mice display an amelogenesis imperfecta phenotype [J]. J Biol Chem, 2001, 276(34):31871-31875. DOI:10.1074/jbc.M104624200.
- [46] Lee S L, Veis A, Glonek T. Dentin phosphoprotein: An extracellular calcium-binding protein [J]. Biochemistry, 1977, 16(13):2971-2979. DOI:10.1021/bi00632a026.
- [47] He G, Dahl T, Veis A, et al. Nucleation of apatite crystals *in vitro* by self-assembled dentin matrix protein 1 [J]. Nat Mater, 2003, 2(8):552-558. DOI:10.1038/nmat945.
- [48] Nudelman F, Pieterse K, George A, et al. The role of collagen in bone apatite formation in the presence of hydroxyapatite nucleation inhibitors [J]. Nat Mater, 2010, 9(12):1004-1009. DOI:10.1038/nmat2875.
- [49] George A, Guirado E, Chen Y. DMP1 binds specifically to type I collagen and regulates mineral nucleation and growth [C/OL]// Proceedings of Biomineralization, Singapore: Springer Singapore, 2018:137-145. [2026-07-10]. [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-13-1002-7\\_15](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-13-1002-7_15). DOI:10.1007/978-981-13-1002-7\_15.
- [50] Gericke A, Qin C, Spevak L, et al. Importance of phosphorylation for osteopontin regulation of biomineralization [J]. Calcif Tissue Int, 2005, 77(1):45-54. DOI:10.1007/s00223-004-1288-1.
- [51] George A, Veis A. Phosphorylated proteins and control over apatite nucleation, crystal growth, and inhibition [J]. Chem Rev, 2008, 108(11):4670-4693. DOI:10.1021/cr0782729.
- [52] Akkineni S, Zhu C, Chen J, et al. Amyloid-like amelogenin nanoribbons template mineralization via a low-energy interface of ion binding sites [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2022, 119(19):e2106965119. DOI:10.1073/pnas.2106965119.
- [53] Carneiro K M M, Zhai H, Zhu L, et al. Amyloid-like ribbons of amelogenins in enamel mineralization [J]. Sci Rep, 2016, 6(1):23105. DOI:10.1038/srep23105.
- [54] Ma C W, Zhang J, Dong X Q, et al. Amyloid structure of high-order assembly of Leucine-rich amelogenin revealed by solid-state NMR [J]. J Struct Biol, 2019, 206(1):29-35. DOI:10.1016/j.jsb.2018.03.009.
- [55] Elsharkawy S, Al-Jawad M, Pantano M F, et al. Protein disorder-order interplay to guide the growth of hierarchical mineralized structures [J]. Nature Communications, 2018, 9(1):2145. DOI:10.1038/s41467-018-04319-0.
- [56] Deng X, Hasan A, Elsharkawy S, et al. Topographically guided hierarchical mineralization [J]. Mater Today Bio, 2021(11):100119. DOI:10.1016/j.mtbio.2021.100119.
- [57] Dobson C M. Protein folding and misfolding [J]. Nature, 2003, 426(6968):884-890. DOI:10.1038/nature02261.
- [58] Masino L, Nicastro G, Calder L, et al. Functional interactions as a survival strategy against abnormal aggregation [J]. Faseb J, 2011, 25(1):45-54. DOI:10.1096/fj.10-161208.
- [59] Speer S L, Stewart C J, Sapir L, et al. Macromolecular crowding is more than hard-core repulsions [J]. Annu Rev Biophys, 2022(51):267-300. DOI:10.1146/annurev-biophys-091321-071829.
- [60] Visser B S, Lipiński W P, Spruijt E. The role of biomolecular condensates in protein aggregation [J]. Nat Rev Chem, 2024, 8(9):686-700. DOI:10.1038/s41570-024-00635-w.
- [61] Pastore A, Rivas Caballero G, Temussi P A. Introduction: Molecular crowding [J]. Chem Rev, 2024, 124(11):6697-6699. DOI:10.1021/acs.chemrev.4c00287.
- [62] Du F, Zhou Z, Mo Z Y, et al. Mixed macromolecular crowding accelerates the refolding of rabbit muscle creatine kinase: Implications for protein folding in physiological environments [J]. J Mol Biol, 2006, 364(3):469-482. DOI:10.1016/j.jmb.2006.09.018.
- [63] Siddiqui G A, Naeem A. Aggregation of globular protein as a consequences of macromolecular crowding: A time and concentration dependent study [J]. Int J Biol Macromol, 2018(108):360-366. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2017.12.001.
- [64] Schreck J S, Bridstrup J, Yuan J M. Investigating the effects of molecular crowding on the kinetics of protein aggregation [J]. J Phys Chem B, 2020, 124(44):9829-9839. DOI:10.1021/acs.jpcc.0c07175.
- [65] Zhou X, Fennema Galparsoro D, Østergaard Madsen A, et al. Polysorbate 80 controls Morphology, structure and stability of human insulin Amyloid-Like spherulites [J]. J Colloid Interface Sci, 2022(606):1928-1939. DOI:10.1016/j.jcis.2021.09.132.
- [66] Zhou B R, Liang Y, Du F, et al. Mixed macromolecular crowding accelerates the oxidative refolding of reduced, denatured lysozyme: Implications for protein folding in intracellular environments [J]. J Biol Chem, 2004, 279(53):55109-55116. DOI:10.1074/jbc.M409086200.
- [67] Alfano C, Fichou Y, Huber K, et al. Molecular crowding: The history and development of a scientific paradigm [J]. Chem Rev, 2024, 124(6):3186-3219. DOI:10.1021/acs.chemrev.3c00615.
- [68] Knight B M, McCutchin C A. Modulating ion-binding at macromolecular interfaces during (bio) mineralization: A snapshot review for calcium carbonate and calcium phosphate systems [J]. MRS Advances, 2024, 9(13):1039-1047. DOI:10.1557/s43580-024-00860-x.
- [69] Naba A. Mechanisms of assembly and remodelling of the extracellular matrix [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2024, 25(11):865-885. DOI:10.1038/s41580-024-00767-3.
- [70] Bai Y, Yu Z, Ackerman L, et al. Protein nanoribbons template enamel mineralization [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2020, 117(32):19201-19208. DOI:10.1073/pnas.2007838117.
- [71] Fan Y, Sun Z, Wang R, et al. Enamel inspired nanocomposite fabrication through amelogenin supramolecular assembly [J]. Biomaterials, 2007, 28(19):3034-3042. DOI:10.1016/j.

- biomaterials.2007.02.016.
- [72] Kwak S Y, Litman A, Margolis H C, et al. Biomimetic enamel regeneration mediated by leucine-rich amelogenin peptide [J]. J Dent Res, 2017, 96(5): 524-530. DOI: 10.1177/0022034516688659.
- [73] Le Norcy E, Kwak S Y, Wiedemann-Bidlack F B, et al. Leucine-rich amelogenin peptides regulate mineralization *in vitro* [J]. J Dent Res, 2011, 90(9): 1091-1097. DOI: 10.1177/0022034511411301.
- [74] Ahmad A R, Kaewpungsup P, Khorattanakulchai N, et al. Recombinant human dentin matrix protein 1 (DMP1) induces the osteogenic differentiation of human periodontal ligament cells [J]. Biotechnol Rep, 2019(23): e00348. DOI: 10.1016/j.btre.2019.e00348.
- [75] Ling Z, He Y, Huang H, et al. Effects of oligopeptide simulating DMP-1/mineral trioxide aggregate/agarose hydrogel biomimetic mineralisation model for the treatment of dentine hypersensitivity [J]. J Mater Chem B, 2019, 7(38): 5825-5833. DOI: 10.1039/c9tb01684h.
- [76] Kirkham J, Firth A, Vernals D, et al. Self-assembling peptide scaffolds promote enamel remineralization [J]. J Dent Res, 2007, 86(5): 426-430. DOI: 10.1177/154405910708600507.
- [77] Kind L, Stevanovic S, Wuttig S, et al. Biomimetic remineralization of carious lesions by self-assembling peptide [J]. J Dent Res, 2017, 96(7): 790-797. DOI: 10.1177/0022034517698419.
- [78] Alkilzy M, Santamaria R M, Schmoeckel J, et al. Treatment of carious lesions using self-assembling peptides [J]. Adv Dent Res, 2018, 29(1): 42-47. DOI: 10.1177/0022034517737025.
- [79] Alkilzy M, Tarabaih A, Santamaria R M, et al. Self-assembling peptide P11-4 and fluoride for regenerating enamel [J]. J Dent Res, 2018, 97(2): 148-154. DOI: 10.1177/0022034517730531.
- [80] Shaaan O, Fawzy El-Sayed K, Abouauf E. Evaluation of the remineralization potential of self-assembling peptide P11-4 with fluoride compared to fluoride varnish in the management of incipient carious lesions: A randomized controlled clinical trial [J]. Clin Oral Investig, 2024, 28(8): 438. DOI: 10.1007/s00784-024-05822-z.
- [81] Mukherjee K, Ruan Q, Nutt S, et al. Peptide-based bioinspired approach to regrowing multilayered aprismatic enamel [J]. ACS Omega, 2018, 3(3): 2546-2557. DOI: 10.1021/acsomega.7b02004.
- [82] Mukherjee K, Visakan G, Phark J H, et al. Enhancing collagen mineralization with amelogenin peptide: Toward the restoration of dentin [J]. ACS Biomater Sci Eng, 2020, 6(4): 2251-2262. DOI: 10.1021/acsbmaterials.9b01774.
- [83] Li Z C, Qin X, Ren Q, et al. Rational design of  $\beta$ -sheet peptides with self-assembly into nanofibres on remineralisation of initial caries lesions [J]. Chin J Dent Res, 2020, 23(2): 131-141. DOI: 10.3290/j.cjdr.a44749.
- [84] Li Z, Ren Q, Han S, et al. Promoting effect of a calcium-responsive self-assembly  $\beta$ -sheet peptide on collagen intrafibrillar mineralization [J]. Regen Biomater, 2022(1): 761-774. DOI: 10.1093/rb/rbac059.
- [85] Zhao J, Yang P. Amyloid-mediated fabrication of organic-inorganic hybrid materials and their biomedical applications [J]. Adv Mater Interfaces, 2020, 7(19): 2001060. DOI: 10.1002/admi.202001060.
- [86] Li C, Qin R, Liu R, et al. Functional amyloid materials at surfaces/interfaces [J]. Biomater Sci, 2018, 6(3): 462-472. DOI: 10.1039/c7bm01124e.
- [87] Li C, Lu D, Deng J, et al. Amyloid-Like rapid surface modification for antifouling and in-depth remineralization of dentine tubules to treat dental hypersensitivity [J]. Adv Mater, 2019, 31(46): e1903973. DOI: 10.1002/adma.201903973.
- [88] Wang D, Deng J, Deng X, et al. Controlling enamel remineralization by amyloid-like amelogenin mimics [J]. Adv Mater, 2020, 32(31): e2002080. DOI: 10.1002/adma.202002080.
- [89] Pang Y, Fu C, Zhang D, et al. Biomimetic remineralization of dental hard tissues via amyloid-like protein matrix composite with amorphous calcium phosphate [J]. Adv Funct Mater, 2024, 34(39): 2403233. DOI: 10.1002/adfm.202403233.
- [90] Fu C, Pang Y, Zhang J, et al. 3D printing of proteins via temperature-dependent amyloid aggregation [J]. Adv Funct Mater, 2025, 35(14): 2420569. DOI: 10.1002/adfm.202420569.
- [91] Das S, Jacob R S, Patel K, et al. Amyloid fibrils: Versatile biomaterials for cell adhesion and tissue engineering applications [J]. Biomacromolecules, 2018, 19(6): 1826-1839. DOI: 10.1021/acs.biomac.8b00279.
- [92] Li C, Born A K, Schweizer T, et al. Amyloid-hydroxyapatite bone biomimetic composites [J]. Adv Mater, 2014, 26(20): 3207-3212. DOI: 10.1002/adma.201306198.
- [93] Miao S, Guo J, Zhang Y, et al. Biomimetic intrafibrillar mineralization of hierarchically structured amyloid-like fibrils [J]. Adv Mater, 2025, 37(22): 2416824. DOI: 10.1002/adma.202416824.
- [94] Ye Y, Li X, Feng H, et al. Engineering macromolecular crowding-driven amyloid-mineral hybrid scaffolds for enhanced bone regeneration [J]. Bioactive Materials, 2026(58): 184-202. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2025.11.045.
- [95] Ling S, Li C, Adamcik J, et al. Modulating materials by orthogonally oriented  $\beta$ -strands: Composites of amyloid and silk fibroin fibrils [J]. Adv Mater, 2014, 26(26): 4569-4574. DOI: 10.1002/adma.201400730.
- [96] Ryndyk M P, Nifant'ev I E, Tsvetkov A N, et al. Silk Fibroin-Based Materials for Tissue Engineering [J]. Polym Sci Ser C, 2025, 67(1): 1-32. DOI: 10.1134/S1811238225600326.
- [97] Hu H, Lin Y, Yang B, et al. Biomimetic mineralization-inspired functional biomaterials: From principles to practice [J]. Chem Eng J, 2025(504): 158624. DOI: 10.1016/j.cej.2024.158624.
- [98] Zhou Y, Liu K, Zhang H. Biomimetic mineralization: From microscopic to macroscopic materials and their biomedical applications [J]. ACS Appl Bio Mater, 2023, 6(9): 3516-3531. DOI: 10.1021/acsbm.3c00109.

(收稿日期: 2026-06-18)

(本文编辑: 王嫚)