

ЖГУТИКИ АРХЕЙ КАК МАТРИЦЫ ДЛЯ СОЗДАНИЯ НАНОМАТЕРИАЛОВ С НОВЫМИ СВОЙСТВАМИ

©2017 г. С. Н. БЕЗНОСОВ, М. Г. ПЯТИБРАТОВ,
О. В. ФЕДОРОВ

Институт белка РАН, Пуццино, Московская область

I. Введение. II. Модификация бактериальных биополимеров.
III. Модификация архейных флагеллинов. IV. Заключение.

I. ВВЕДЕНИЕ

В последние годы стремительно увеличивается количество публикаций по использованию разнообразных надмолекулярных структур биологического происхождения (вирусы, жгутики, пили) в нанотехнологических целях. Данное направление исследований признается очень перспективным и в настоящее время бурно развивается [1–7]. Активно обсуждается использование наноматериалов на основе биологических структур для медицинских целей [8].

В подобных работах биологические структуры используются в качестве матриц для связывания заданного лиганда. При этом используются модифицированные надмолекулярные структуры, в которых составляющие их белковые молекулы содержат дополнительную пептидную вставку, обладающую повышенным сродством к заданному лиганду. Таким образом достигается упорядоченное размещение заданного лиганда на биополимерной матрице, и могут быть получены наноструктурированные материалы, обладающие нужными (проводящими, магнитными, каталитическими, сорбционными и т. д.) свойствами. Одними из наиболее подходящих для подобных модификаций структур являются жгутики прокариот, на что впервые было указано ещё в 1990 г. [9]. Жгутики прокариот представляют собой протяженные спиральные нити, выходящие на поверхность клеток и построенные из белковых субъединиц, называемых флагеллинами.

Адрес для корреспонденции: e-mail: fedorov@vega.protres.ru

Работа поддержана Российским фондом фундаментальных исследований (гранты № 12-04-92691-ИНД_а и № 14-04-01604-а).

Архейные жгутики (archaella) только внешне похожи на жгутики бактерий (flagella), но принципиально отличаются по структуре, механизмам сборки и эволюционному происхождению [10–12]. Основная роль жгутика – это осуществление подвижности клетки в жидкой среде, кроме того, описаны случаи функционирования жгутиков в качестве сенсорных органелл, чувствительных к изменениям внешней среды и модулирующих внутриклеточные процессы, а также участие жгутиков в адгезии [13–16].

Жгутики архей могут иметь ряд преимуществ перед бактериальными аналогами при использовании в нанотехнологических целях. Это обусловлено, с одной стороны необычайно высокой устойчивостью этих структур к внешним воздействиям, связанной экстремальным характером условий обитания большинства архей, с другой стороны мультикомпонентностью их жгутиков, дающей возможность получения полифункционального материала. После разработки метода направленной модификации флагеллинов архей [17, 18] и недавнего опубликования пространственной структуры жгутика метаногенной архей *Methanospirillum hungatei* [19] открываются широкие возможности направленного выведения заданных связывающих групп на поверхность жгутиков архей и, следовательно, созданию нового класса наноматериалов с различными свойствами.

II. МОДИФИКАЦИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ БИОПОЛИМЕРОВ

В ранних исследованиях было показано, что у жгутиков различных бактерий *N*- и *C*-концевые последовательности флагелинов, отвечающие за полимеризацию жгутиков достаточно консервативны (даже возможна сополимеризация флагеллинов разных штаммов), а центральные части полипептидных цепей флагеллинов, сильно различаются у разных бактерий и формируют поверхности жгутиков, отвечая за их антигенные свойства [9, 20].

Утверждалось, что «возможно конструировать искусственные надмолекулярные структуры, используя один флагеллиновый домен как универсальный полимеризационный блок и изменяя другой домен вставками и делециями» [9]. Таким образом, имеется возможность внесения изменений в центральную часть полипептидной цепи флагеллина, путем введения вставок неких дополнительных петель аминокислотных остатков, выходящих на поверхность жгутика, и придающих поверхности жгутика новые свойства, сохранив при этом консервативные *N*- и *C*-концевые последовательности, ответственные за полимерные свойства жгутика.

Однако методы генной инженерии были еще недостаточно развиты для того, чтобы проводить модификацию поверхности полимерных структур. Такие работы по созданию бактериальных структур с заданными свойствами стали бурно развиваться только через 15 лет. Главной идеей таких работ стало выведение на поверхность составляющих биополимер субъединиц дополнительных пептидных петель, которые бы обладали свойством связывания заданного лиганда. После упорядоченного связывания лиганда на подобных матрицах и в ряде случаев дополнительных химических реакций могут быть получены наноразмерные волокнистые материалы с определяемыми лигандом свойствами (проводящими, полупроводниковыми, магнитными, каталитическими, сорбционными и др.).

Подобный подход позволил получить нанопроволоки на основе бактериальных жгутиков [4, 21]. Была создана система, основанная на структурных данных для бактериального флагеллина *Escherichia coli*. Глобула флагеллина состоит из 5 доменов: D1–5, из них D2- и D3-домены являются сильно вариабельными, экспонируются на поверхность и могут быть подвергнуты точечным мутациям, делециям и вставкам пептидных петель без потери функциональности флагеллина. Так называемый «Flitx флагеллиновый пептидный дисплей» заключается в частичной замене D2- и D3-доменов флагеллина *E. coli* на белок тиреодоксин из этого же организма. Данный белок используется как основа для направленного подбора аминокислотных последовательностей, образующих выставленные в растворитель петли. Все манипуляции производятся на генном уровне на плазмидной конструкции, куда в соответствующие места вводились ген тиреодоксина, а затем последовательности, кодирующие пептидные петли. Данной экспрессионной плазмидой трансформировали штамм *E. coli* с нокаутированным собственным геном флагеллина, после чего клетки производили модифицированный флагеллин. Так были введены различные пептидные последовательности, например: Arg–X–X–Arg тетрапептиды: связывающие ионы и оксиды металлов [22], гистидиновые петли «His-loop» (–Gly–His–His–His–His–His–His–), и подобные им «Glu–Asp loop» (–Asp–Glu–Asp–Glu–Asp–Glu–Gly–), и «Arg–Lys loop» (–Arg–Lys–Arg–Lys–Arg–Lys–Arg–), связывающие ионы металлов и в зависимости от состава придающие анионные или катионные свойства [23]. В других подобных работах различные по длине (до 19 а. о.) и структуре пептидные петли вставляли непосредственно в центральный домен флагеллина *E. coli* между остатками Asp242 и Tyr245. Были проверены модификации флагеллина полигистидиновыми и полицистеиновыми петлями, а

также т. н. авидин-тагом (AviTag), который связывает биотин (BioFluor) во время синтеза и позволяет связывать многие другие лиганды через другие фрагменты авидина и пептидной вставкой, представляющей сайт, специфичный для TEV-протеазы. Было подтверждено (в том числе с помощью расщепления модифицированного флагеллина соответствующей протеазой), что эти пептидные петли экспонированы на поверхности жгутика и пригодны для декорирования различными лигандами [24, 25].

Кроме того, успешными являются попытки введения в бактериальный флагеллин длинных аминокислотных последовательностей, связывающих крупные биологические молекулы. Так, в флагеллин *E. coli* были введены фибронектин-связывающие D – повторы (fibronectin-binding D repeats) из fibronectin-binding protein A (FnBPA) [26]. Размер пептидных вставок составлял 39, 77 и 115 аминокислотных остатков, во всех случаях пептиды придавали жгутикам способность связывать фибронектин. Таким же образом, была введена последовательность коллаген-связывающего адгезина из *Yersinia enterocolitica* (collagen-binding YadA adhesin). Была осуществлена вставка коллаген-связывающих пептидов размером от 42 до 302 аминокислотных остатков [26]. Однако жгутик бактерий является детально изученной структурой, и исследователям было хорошо известно о том, по каким местам нужно вставлять большие пептиды, чтобы они не приводили к разрушению структуры жгутика.

Наиболее значимые результаты, демонстрирующие возможность технологического применения наноматериала, созданного на основе биополимера, были получены сотрудниками лаборатории Анджелы Белчер (Массачусетский Технологический институт, США). Для производства функциональных нановолокон ими был использован генетически контролируемый нитчатый бактериофаг M13 [1]. В ходе работы четыре остатка глутаминовой кислоты были вставлены в N-концевую область мажорного белка P8 этого вируса. Модифицированный таким образом вирус инкубировали в водном растворе хлорида кобальта, а после взаимодействия с NaBH_4 и последующего спонтанного окисления, получали нанопроволоки из оксида кобальта (Co_3O_4). На основе таких нанопроволок были созданы опытные образцы анодов для литий-ионных аккумуляторов, которые продемонстрировали улучшенные характеристики [1]. Емкость подобных анодов превзошла таковую у серийно используемых углеродных анодов в 2–3 раза. Подобным же образом путем минерализации модифицированного вируса M13 был получен материал для катода литий-ионных аккумуляторов

[7], каталитический материал для топливных [27] и солнечных [28] элементов. Аминокислотные последовательности, которые бы связывали заданное вещество и формировали наноматериал, либо по своей природе обладали таким свойством (тетраглутаминовая последовательность, связывающая положительно заряженные ионы металлов), либо устанавливались методом фагового дисплея (золото-связывающий мотив LKANLPPSRLPS [1], пептид CNNPMHQNC для связывания частиц сульфата цинка [29]).

Хотя наиболее массовые публикации по получению наноматериалов на основе модифицированных бактериальных полимеров относятся к бактериальным жгутикам и вирусам, стоит также упомянуть работы по использованию в данных целях других бактериальных полимеров. Некоторые из них можно направленно модифицировать, например, пилины, или менять их состав, например, у последовательностей ДНК или РНК. Путем полимеризации бактериальных пилинов в присутствии различных химических компонентов получены наноматериалы на основе пилей бактерии *Pseudomonas aeruginosa* [2, 30]. Для получения наноматериалов широко используются нуклеиновые кислоты [31, 32]. За счет изменения последовательности нуклеотидов можно создавать ДНК, обладающие заданными связывающими свойствами. Такие молекулы ДНК либо будут связывать определенные молекулы, либо самоорганизовываться в упорядоченные структуры [33, 34]. Также для получения наноматериалов могут быть использованы не только нитчатые биополимеры, но любые структуры с наноразмерной организацией (клеточные стенки, органеллы) [35]. Помимо белковых и нуклеиновых полимеров, возможно использование полимерных сахаров, однако в таком случае исключается возможность направленно придавать полимеру заданные связывающие свойства. Так, на основе альгината из бурых водорослей был получен материал для анода литий-ионного аккумулятора с высокими характеристиками [36]. Биологические липиды благодаря их амфифильности, химическому разнообразию и способности к организации в сложные структуры также могут являться инструментом для нанотехнологии [37].

Несмотря на то, что работы по получению наноматериалов выполнялись в основном на биополимерах бактериального происхождения, стоит отметить, что вирусы и жгутики бактерий при температурах, превышающих физиологическую, как правило, подвержены диссоциации, плохо они переносят нефизиологические солевые условия и pH, что может налагать некоторые ограничения при работе с ними и особенно при применении в нанотехнологических целях.

III. МОДИФИКАЦИЯ АРХЕЙНЫХ ФЛАГЕЛЛИНОВ

Ранее [38] мы подробно описывали особенности жгутиков архей, которые дают им определенные преимущества перед используемыми в настоящее время в нанотехнологических целях жгутиками и вирусами бактериального происхождения. Основными из них являются следующие:

1). Жгутики многих архей обладают повышенной устойчивостью к диссоциирующим воздействиям [39].

2). Жгутики многих архей построены из нескольких (обычно, 2–5) типов субъединиц. Многокомпонентный состав архейных жгутиков предоставляет возможность специфически модифицировать различные флагеллины для получения полифункциональных материалов.

3). Жгутики архей *Halobacterium* способны ассоциировать друг с другом боковыми поверхностями, образуя т.н. «супержгутики» [40], кроме того жгутики некоторых архей обладают адгезивными свойствами к определенным типам поверхностей [14, 41], что представляется важным для нанотехнологического применения.

Одной из причин, по которым жгутики архей до сих пор не использовались в нанотехнологических целях, являлось отсутствие данных по их пространственной структуре. Первые эксперименты по введению пептидной вставки в архейный флагеллин были выполнены в 2002 г. в лаборатории Джаррелла. С целью локализации в жгутике метаногенной архей *Methanococcus voltae* минорного флагеллина FlaA в этот флагеллин был вставлен гемагглютининовый пептид (HA tag, YPYDVPDYA). Локализация данного флагеллина определялась с помощью специфичных к HA-пептиду коммерческих антител. Место для вставки было выбрано в центральной переменной части флагеллина между аминокислотными остатками 132 и 133. Включение гемагглютининового пептида в FlaA не влияло ни на подвижность клеток, ни на сборку жгутиков. Однако, модифицированный FlaA-флагеллин *M. voltae* детектировался в препаратах интактных жгутиков только иммуно-блоттингом, а иммуно-электронная микроскопия оказалась безуспешной [42]. По-видимому, конформационное состояние вводимой в FlaA вставки препятствовало ее взаимодействию с антителами. Необходимо было найти более подходящие места для пептидной вставки, которые обеспечивали бы её доступность для соответствующих лигандов, не нарушая полимеризационных свойств флагеллина. Поэтому для определения участков полипептидной цепи, выходящих на поверхность жгутика и пригодных для введения необходимых вставок, требовался усовершенствованный подход.

Такой подход был найден, проверен экспериментально, и было показано, что он может быть использован для направленного выведения заданных связывающих групп на поверхность жгутиков галофильных архей [38]. Для создания наноматериалов с новыми свойствами на основе жгутиков архей была выбрана галофильная архея *Halobacterium salinarum*. Эта архея была одной из первых, для которой были разработаны методы генной инженерии, позволяющие манипулировать геномом археи. Жгутик *H. salinarum* состоит из пяти флагеллинов (*A1*, *A2*, *B1*, *B2*, *B3*), кодируемых генами двух оперонов, что дает большие возможности при модификации поверхности жгутика этой археи. Метод направленной модификации флагеллинов *H. salinarum* вставками аминокислотных остатков предполагает, что вставки не должны нарушать формирование и функции жгутика и при этом доступны для детекции. Далее становится возможным получить наноматериалы на основе жгутиков путем вставки таким методом петель аминокислотных остатков, обладающих свойством связывать определенный лиганд. Поскольку кристаллографическая структура жгутиков *H. salinarum* отсутствовала, то для определения участков полипептидной цепи субъединиц жгутика, выходящих на поверхность и пригодных для введения модифицирующих петель, были привлечены другие данные.

Известно, что жгутики *H. salinarum* подвергаются гликозилированию, и что гликозилирование происходит вне клетки в момент, когда сборка надмолекулярной структуры жгутика уже произошла, т.е. на его поверхности [43]. Проанализировав возможные места N-гликозилирования (NXT(S)), мы обнаружили два близко расположенных сайта и встроили между ними FLAG-пептид (рис. 1).

Модифицированные жгутики сохранили полимерную структуру, а присутствие FLAG-пептида на поверхности жгутика было зарегистрировано взаимодействием с антителами, которые коммерческим образом производятся к FLAG-пептиду (рис. 2).

Следует заметить, что место, выбранное нами для введения вставки, модифицирующей поверхность жгутика, консервативно у всех пяти флагеллинов *H. salinarum*, т.е. пригодно для модификации всех субъединиц жгутика. Это позволяет улучшить желаемые характеристики полимера за счет увеличения количества вставок FLAG-пептида, а также решить фундаментальную задачу распределения флагеллинов в жгутике *H. salinarum*, вводя FLAG-пептид поочередно в разные субъединицы [17].

С целью демонстрации вновь приобретенных свойств модифицированные жгутики *H. salinarum* использовали для получения нового

```

1 MFEFITDEDE RGQVGIGTLI VFIAMVLVAA IAAGVLINTA GFLQSKGSAT GEEASAQVSN
61 RINIVSAYGN VKTASGTDTV DYANLTVRQA AGADNINLSK STIQWIGPDT ATTLTYDGST
121 ADAENFTTES IKGNNADVLV EQSDRIKIVM DAASITTNGL KAGEEVQLTV TTQYGSKTTY
181 WANVPESLKD KNAVTL

```

Рис. 1. Аминокислотная последовательность А1-флагеллина *H. salinarum*.

Сайты гликозилирования выделены серым цветом, 90 и 91 аминокислотные остатки, между которыми была проведена вставка FLAG-пептида, подчеркнуты.

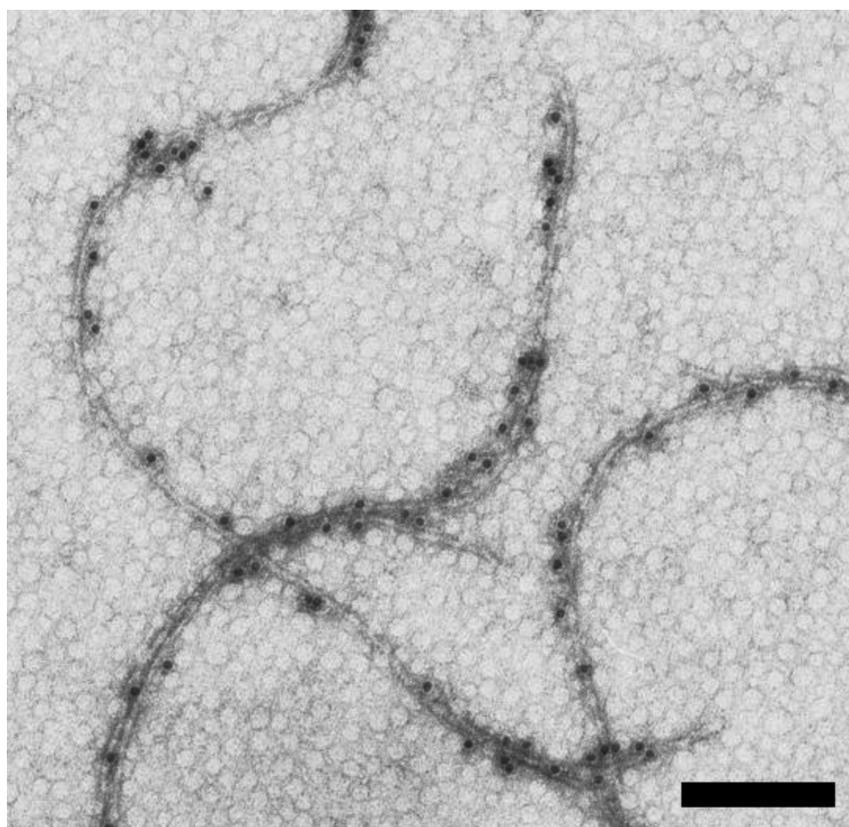


Рис. 2. Электронно-микроскопические изображения жгутиков *H. salinarum*: модифицированные жгутики со вставкой FLAG-пептида в А2-флагеллин.

Препараты были мечены специфичными антителами и конъюгатами белка А с частицами коллоидного золота (10 нм). Негативное контрастирование уранил-ацетатом. Масштабная линейка – 200 нм.

поколения электродных материалов, путем выведения на поверхность жгутика петель, связывающих наноразмерные оксиды металлов, используемых как анодный материал литий-ионных аккумуляторов (ЛИА).

В электрохимической литературе утверждается, что использование наноразмерных материалов, имеющих свойство избирательного связывания, позволит стабилизировать прикрепленные наноразмерные частицы и предотвратить их агрегацию. Считается, что использование наноматериалов будет обеспечивать динамичное развитие ЛИА, включая решение проблем повышения их удельной емкости, надежности, стабильности при циклировании и обеспечения высоких скоростей заряда [44].

В качестве вставки для связывания анодного материала был выбран всё тот же FLAG-пептид. Этот пептид содержит в своем составе пять отрицательно заряженных остатков аспарагиновой кислоты, что позволяет ему связывать положительно заряженные ионы металлов. Были получены три типа жгутиков с модификацией FLAG-пептидом либо *A1*-, либо *A2*-, либо *B2*-флагеллинов. Далее модифицированные FLAG-пептидом жгутики протестировали на связывание положительно заряженных ионов. Если подобные жгутики инкубировать в присутствии ионов металлов, то с помощью обработки боргидридом натрия, можно получить жгутики с прикрепленными на их поверхности частицами оксидов металлов. Подобным образом были получены жгутики *H. salinarum*, поверхность которых покрыта наночастицами оксида кобальта, обратимо связанными FLAG-пептидом [45]. Таким образом, был разработан метод минерализации поверхности модифицированных жгутиков *H. salinarum* электродными материалами.

Тестирование полученного образца в качестве анодного материала показало значительное улучшение электрохимических характеристик по сравнению с традиционными электродными материалами. В то время как серийно используемый в качестве анода ЛИА углерод имеет рабочую емкость около 200–250 мАч/г (при теоретической в 372 мАч/г), полученный анодный материал демонстрирует емкость более 450 мАч/г [45].

Далее были получены жгутики *H. salinarum*, модифицированные вставками FLAG-пептида в *A1*- и/или *A2*-флагеллины и минерализованные оксидом железа. Полученные наноструктурированные материалы продемонстрировали увеличение электрохимической емкости (более 1000 мАч/г), что более чем в 4 раза превышает емкость углерода, используемого при промышленном производстве ЛИА

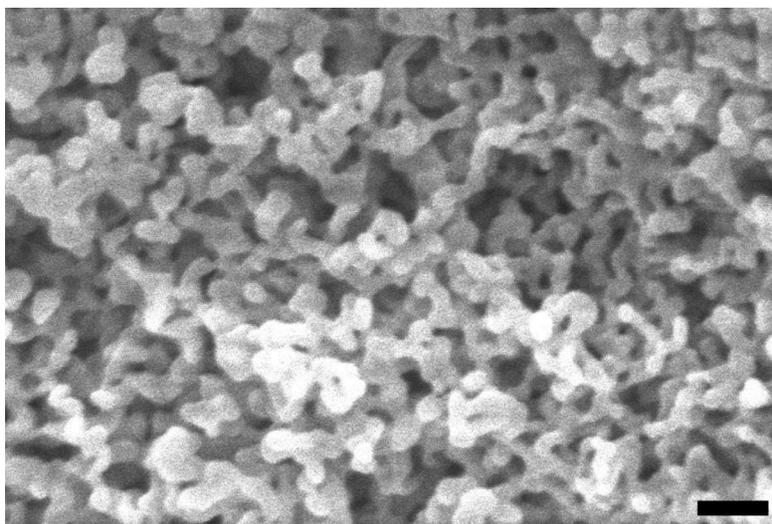


Рис. 3. Изображение модифицированных FLAG-пептидом жгутиков *H. salinarum*, минерализованных фосфатом железа, полученное с помощью сканирующего электронного микроскопа JEOL. Масштабная линейка – 100 нм.

[18]. Аналогично подходам, использованным в получении анодных материалов на основе модифицированных жгутиков, были получены жгутики *H. salinarum*, минерализованные фосфатом железа. Электронно-микроскопический анализ данного материала (рис. 3) демонстрирует его высокую удельную поверхность и ажурность, что говорит о его перспективности в качестве катода ЛИА.

Имеются возможности увеличения числа выведенных на поверхность жгутика FLAG-пептидов, а значит и мест связывания электродных материалов, поскольку были модифицированы не все пять флагеллинов, образующих жгутик. Кроме того могут быть выбраны другие места в последовательностях аминокислотных остатков флагеллинов, пригодные для введения вставок. Недавнее определение структуры жгутика метаногенной археи *Methanospirillum hungatei* с разрешением в 3,4 Å [19] открывает возможность построения пространственных структур и для жгутиков других архей при помощи методов молекулярного моделирования. На рис. 4 показана модель структуры жгутика *H. salinarum*, которая может использоваться при поиске мест для дополнительных вставок в участки, экспонированные на поверхности жгутика.

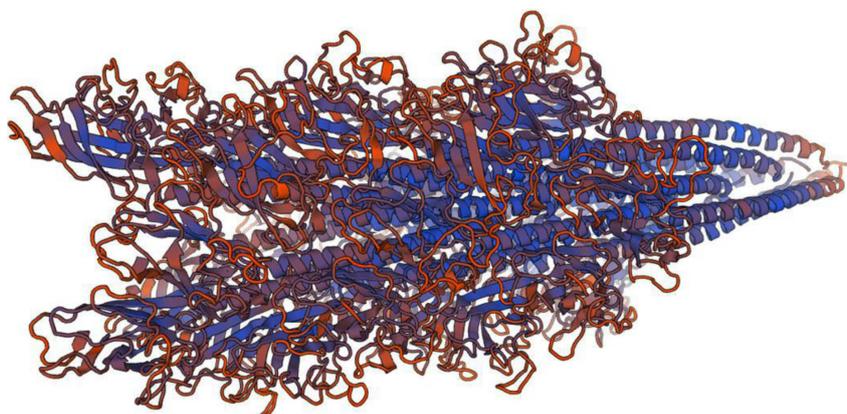


Рис. 4. Модель структуры фрагмента жгутика *H. salinarum*, полученная для А2-флагеллина с помощью молекулярного моделирования [47] с использованием структуры флагеллина *Methanospirillum hungatei* [19] в качестве шаблона.

Кроме введения вставок FLAG-пептида во флагеллины можно вводить петли с другой последовательностью аминокислотных остатков и, соответственно, придавать модифицированному жгутику другие свойства. Так, например, при работе с бактериальными полимерами было показано, что введение последовательности (LKAHLPPSRLPS), связывающей коллоидное золото [1] или (DMPRTTMSPPPR), связывающей углеродные нанотрубки [7] приводит к улучшению электрохимических характеристик электродных материалов. Работа, по получению жгутиков *H. salinarum*, модифицированных золото-связывающим пептидом была также успешно проведена [17]. Возможно, что наилучшие показатели электрохимических характеристик потребуют поиска соотношения между количеством мест связывания электродного материала и количеством и местом вставок, улучшающим проводимость материалов.

IV. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, работы по созданию наноматериалов с новыми свойствами путем модификации поверхности природных биополимеров получили дальнейшее развитие. Впервые в качестве биополимера, подвергнутого модификации, были успешно использованы полимерные структуры организма другого домена живой природы – археи. В качестве примера поверхность жгутика археи *H. salinarum* была модифицирована вставкой пептида, обладающего способностью обратимо связывать ионы металлов. Возможно введение вставок,

модифицирующих жгутик для других нанотехнологических целей. Если стоит задача связывания какого-либо лиганда, то для определения необходимой аминокислотной последовательности вставки можно воспользоваться известным методом фагового дисплея [46].

По мере расшифровки пространственных структур архейных флагеллинов упростится задача определения мест, пригодных для введения модифицирующих вставок. Но уже сейчас можно рекомендовать такие места в первичной структуре некоторых галофильных архей, по признаку гомологичности месту вставки, определенному для *H. salinarum*.

ЛИТЕРАТУРА

- Nam, K.T., Kim, D., Yoo, P.J., Chiang, C., Meethong, N., Hammond, P.T., Chiang, Y., Belcher, A.M. (2006) Virus-enabled synthesis and assembly of nanowires for lithium ion battery electrodes, *Science*, **312**, 885–888.
- Audette, G.F., Hazes, B. (2007) Development of protein nanotubes from a multi-purpose biological structure, *J. Nanosci. Nanotechnol.*, **7**, 2222–2229.
- Gazit, E. (2007) Use of biomolecular templates for the fabrication of metal nanowires, *FEBS J.*, **274**, 317–322.
- Kumara, M.T., Tripp, B.C., Muralidharan, S. (2007) Self-assembly of metal nanoparticles and nanotubes on bio-engineered flagella scaffolds, *Chem. Mater.*, **19**, 2056–2064.
- Yu, B., Giltner, C.L., Schaik, E.J., Bautista, D.L., Hodges, R.S., Audette, G.F., Li, D.Y., Irvin, R.T. (2007) A novel biometallic interface: high affinity tip-associated binding by pilin-derived protein nanotubes, *J. Bionanosci.*, **1**, 73–83.
- Atabekov, J.G. (2008) Using viral structures as nanotechnology instruments, *Nanotechnologies in Russia*, **3**, 128–137.
- Lee, Y.J., Yi, H., Kim, W., Kang, K., Yun, D.S., Strano, M.S., Ceder, G., Belcher, A.M. (2009) Fabricating genetically engineered high-power lithium ion batteries using multiple virus genes, *Science*, **324**, 1051–1055.
- Ghosh, D., Lee, Y., Thomas, S., Kohli, A.G., Yun, D.S., Belcher, A.M., Kelly, K.A. (2012) M13-templated magnetic nanoparticles for targeted in vivo imaging of prostate cancer, *Nat. Nanotechnol.*, **10**, 677–682.
- Fedorov, O.V., Efimov, A.V. (1990) Flagellin as an object for supramolecular engineering, *Prot. Eng.*, **3**, 411–413.
- Jarrell, K.F., Bayley, D.P., Faguy, D.M. (1993) Structure, molecular sequence analysis and genetics of the flagella of the domain Archaea: comparison with bacterial flagella, *Curr. Top. Mol. Genet.*, **1**, 15–31.
- Fedorov, O.V., Pyatibratov, M.G., Kostyukova, A.S., Osina, N.K., Tarasov, V.Y. (1994) Protofilament as a structural element of flagella of haloalkalophilic archaeobacteria, *Can. J. Microbiol.*, **40**, 45–53.
- Jarrell, K.F., Albers, S.V. (2012) The archaellum: an old motility structure with a new name, *Trends in Microbiology*, **20**, 307–312.
- Wang, Q., Suzuki, A., Mariconda, S., Porwollik, S., Harshey, R. M. (2005). Sensing wetness: a new role for the bacterial flagellum, *EMBO J.*, **24**, 2034–2042.
- Näther, D.J., Rachel, R., Wanner, G., Wirth, R. (2006) Flagella of *Pyrococcus furiosus*: multifunctional orga-

- nelles, made for swimming, adhesion to various surfaces, and cell-cell contacts, *J. Bacteriol.*, **188**, 6915–6923.
15. Haiko, J., Westerlund-Wikström, B. (2013) The role of the bacterial flagellum in adhesion and virulence. *Biology*, **2**, 1242–1267.
 16. Friedlander, R.S., Vogel, N., Aizenberg, J. (2015) Role of flagella in adhesion of *Escherichia coli* to abiotic surfaces, *Langmuir*, **31**, 6137–6144.
 17. Beznosov, S.N., Pyatibratov, M.G., Veluri, P.S., Mitra, S., Fedorov, O.V. (2013) A way to identify archaeellins in *Halobacterium salinarum* archaeella by FLAG tagging, *Cent. Eur. J. Biol.*, **8**, 828–834.
 18. Beznosov, S.N., Veluri, P.S., Pyatibratov, M.G., Chatterjee, A., MacFarlane, D.R., Fedorov, O.V., Mitra, S. (2015) Flagellar filament bio-templated inorganic oxide materials – towards an efficient lithium battery anode, *Sci. Rep.*, **5**, 7736.
 19. Poweleit, N., Ge, P., Nguyen, H. H., Loo, R. R. O., Gunsalus, R. P., Zhou, Z. H. (2016). CryoEM structure of the *Methanospirillum hungatei* archaeellum reveals structural features distinct from the bacterial flagellum and type IV pilus. *Nature Microbiology*, **2**, 16222.
 20. Fedorov, O.V., Kostyukova, A.S., Pyatibratov, M.G. (1988) Architectonics of a bacterial flagellin filament subunit, *FEBS Lett.*, **241**, 145–148.
 21. Kumara, M.T., Tripp, B.C., Muralidharan, S. (2007) Layer-by-layer assembly of bioengineered flagella protein nanotubes, *Biomacromolecules*, **8**, 3718–3722.
 22. Thai, C.K., Dai, H., Sastry, M.S., Sarikaya, M., Schwartz, D.T., Baneyx, F. (2004) Identification and characterization of Cu₂O- and ZnO-binding polypeptides by *Escherichia coli* cell surface display: toward an understanding of metal oxide binding, *Biotechnol. Bioeng.*, **87**, 129–137.
 23. Kumara, M.T., Srividya, N., Muralidharan, S., Tripp, B.C. (2006) Bioengineered flagella protein nanotubes with cysteine loops: self-assembly and manipulation in an optical trap, *Nano Lett.*, **6**, 2121–2129.
 24. Woods, R.D., Takahashi, N., Aslam, A., Pleass, R.J., Aizawa, S., Sockett, R.E. (2007) Bifunctional nanotube scaffolds for diverse ligands are purified simply from *Escherichia coli* strains coexpressing two functionalized flagellar genes, *Nano Lett.*, **7**, 1809–1816.
 25. Deplanche, K., Woods, R.D., Mikheenko, I.P., Sockett, R.E., Macaskie, L.E. (2008) Manufacture of stable palladium and gold nanoparticles on native and genetically engineered flagella scaffolds, *Biotechnol. Bioeng.*, **101**, 873–880.
 26. Westerlund-Wikström, B., Tanskanen, J., Virkola, R., Hacker, J., Lindberg, M., Skurnik, M., Korhonen, T.K. (1997) Functional expression of adhesive peptides as fusions to *Escherichia coli* flagellin, *Prot. Eng.*, **10**, 1319–1326.
 27. Lee, Y., Kim, J., Yun, D.S., Nam, Y.S., Shao-Horn, Y., Belcher, A.M. (2012) Virus-templated Au and Au-Pt core-shell nanowires and their electrocatalytic activities for fuel cell applications, *Energy and Environ. Sci.*, **5**, 8328–8334.
 28. Chen, P.-Y., Ladewski, R., Miller, R., Dang, X., Qi, J., Liau, F., Belcher, A.M., Hammond, P.T. (2013) Layer-by-layer assembled porous photoanodes for efficient electron collection in dye-sensitized solar cells, *J. Mater. Chem. A*, **1**, 2217–2224.
 29. Mao, C., Solis, D.J., Reiss, B.D., Kottmann, S.T., Sweeney, R.Y., Hayhurst, A., Georgiou, G., Iverson, B., Belcher, A.M. (2004) Virus-based toolkit for the directed synthesis of magnetic and semiconducting nanowires, *Science*, **303**, 213–217.
 30. Petrov, A., Lombardo, S., Audette, G.F. (2013) Fibril-mediated oligomerization of pilin-derived protein nanotubes, *J. Nanobiotechnology*, **11**, 24.
 31. Rothmund, P.W.K. (2006) Folding DNA to create nanoscale shapes and patterns, *Nature*, **440**, 297–302.

32. Peng, L., Wu, C., You, M., Han, D., Chen, Y., Fu, T., Ye, M., Tan, W. (2013) Engineering and applications of DNA-grafting polymer materials, *Chem. Sci.*, **4**, 1928–1938.
33. Yevdokimov, Y.M., Sytchev, V.V. (2007) Nanotechnology and nucleic acids, *The Open Nanoscience Journal*, **1**, 19–31.
34. Xiong, X., Wu, C., Zhou, C., Zhu, G., Chen, Z., Tan, W. (2013) Responsive DNA-based hydrogels and their applications, *Macromol. Rapid. Commun.*, **34**, 1271–1283.
35. Sleytr, U.B., Pum, D., Sára, M. (1997) Advances in S-layer nanotechnology and biomimetics, *Adv. Biophys.*, **34**, 71–79.
36. Kovalenko, I., Zdyrko, B., Magasinski, A., Hertzberg, B., Milicev, Z., Burtovy, R., Luzinov, I., Yushin, G. (2011) A major constituent of brown algae for use in high-capacity Li-ion batteries, *Science*, **334**, 75–79.
37. Mashaghi, S., Jadidi, T., Koenderink, G., Mashaghi, A. (2013) Lipid nanotechnology. *Int. J. Mol. Sci.*, **14**, 4242–4282.
38. Beznosov, S.N., Pyatibratov, M.G., Fedorov, O.V. (2009) Archaeal flagella as matrices for new nanomaterials, *Nanotechnologies in Russia*, **4**, 373–378.
39. Tarasov, V.Yu., Kostyukova, A.S., Tiktopulo, E.I., Pyatibratov, M.G., Fedorov, O.V. (1995) Unfolding of tertiary structure of *Halobacterium halobium* flagellins does not result in flagella destruction, *J. Prot. Chem.*, **14**, 27–31.
40. Alam, M., Oesterhelt, D. (1984) Morphology, function and isolation of halobacterial flagella, *J. Mol. Biol.*, **176**, 459–475.
41. Jarrell, K.F., Stark, M., Nair, D.B., Chong, J.P. (2011) Flagella and pili are both necessary for efficient attachment of *Methanococcus maripaludis* to surfaces, *FEMS Microbiol. Lett.*, **319**, 44–50.
42. Bardy, S.L., Mori, T., Komoriya, K., Aizawa, S., Jarrell, K.F. (2002) Identification and localization of flagellins FlaA and FlaB3 within flagella of *Methanococcus voltae*, *J. Bacteriol.*, **184**, 5223–5233.
43. Sumper, M. (1987) Halobacterial glycoprotein biosynthesis, *Biochim. Biophys. Acta*, **906**, 69–79.
44. Yaroslavtsev, A.B., Kulova, T.L., Skundin, A.M. (2015) Electrode nanomaterials for lithium-ion batteries, *Russian Chemical Reviews*, **84**, 826–852.
45. Beznosov, S.N., Pyatibratov, M.G., Fedorov, O.V., Kulova, T.L., Skundin, A.M. (2011) Electrochemical properties of nanostructured material based on modified flagella of halophilic archaea *Halobacterium salinarum* for negative electrode of lithium-ion battery, *Nanotechnologies in Russia*, **6**, 705–710.
46. Wu, C.H., Liu, I.J., Lu, R.M., Wu, H.C. (2016) Advancement and applications of peptide phage display technology in biomedical science, *J. Biomed. Sci.*, **23**, 8.
47. Biasini, M., Bienert, S., Waterhouse, A., Arnold, K., Studer, G., Schmidt, T., Kiefer, F., Cassarino, T.G., Bertoni, M., Bordoli, L., Schwede, T. (2014) SWISS-MODEL: modelling protein tertiary and quaternary structure using evolutionary information, *Nucleic Acids Res.*, **42**, W252–W258.