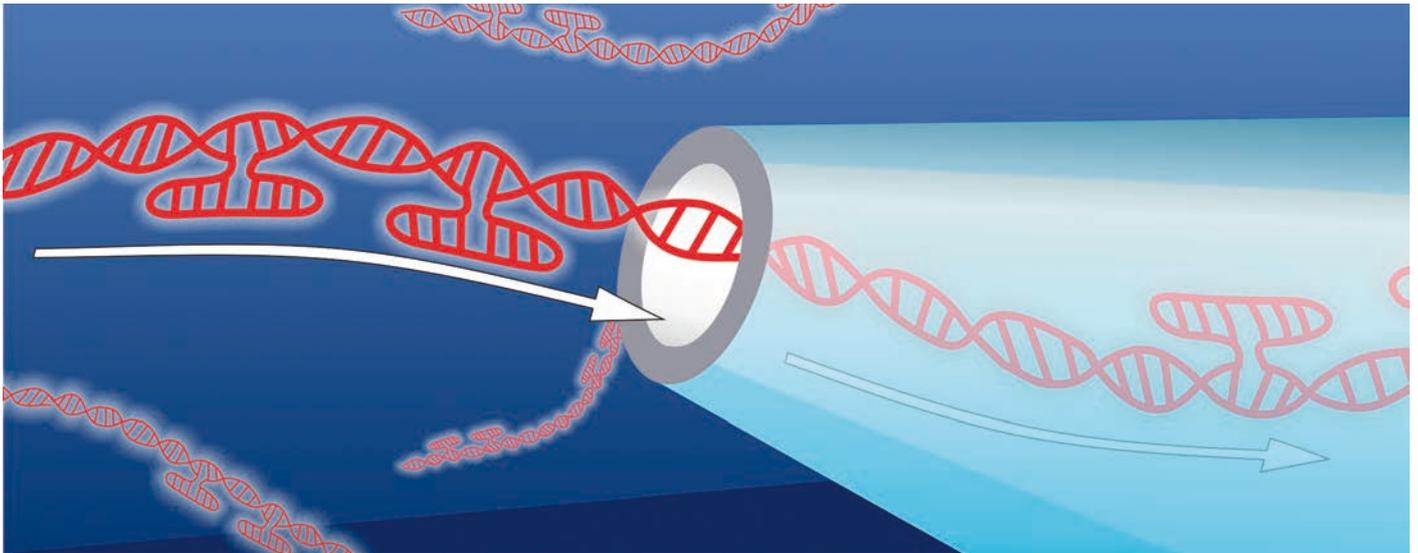


# Physik in der Pore

Polymere oder DNS-Stränge lassen sich durch Nanoporen transportieren und dabei analysieren.

Ulrich F. Keyser



Alles Leben basiert auf dem korrekten Zusammenspiel von Biomolekülen. Der Bauplan der Lebewesen ist in der Sequenz der Desoxyribonukleinsäure (kurz: DNS) gespeichert, und Proteine führen diesen genetischen Code aus. Für das Verständnis lebendiger Systeme ist es daher entscheidend, die Sequenz der DNS zu bestimmen sowie die Menge und Art der Proteine und Enzyme. Ein vielversprechender Ansatz dafür ist der Einsatz von Nanoporen als molekulare Sensoren.

Die Idee hinter dieser Methode besteht darin, Moleküle durch die Änderung eines Ionenstroms durch ein kleines, wassergefülltes Loch – die Nanopore – zu analysieren (Abb. 1). Diese Idee geht auf Wallace H. Coulters fast 70 Jahre altes Patent zurück, das beschreibt, wie sich mikrometerkleine Partikel mithilfe von Strommessungen durch ein Loch in einer Glaskapillare untersuchen lassen [1]. Heutzutage ist die Detektion von Zellen und Bakterien mithilfe eines „Coulter-Counters“ Alltag in der Medizin. Während die Poren dabei mikrometergroße Durchmesser besitzen, beschäftigt sich die aktuelle Forschung in Physik, Chemie und Materialwissenschaften mit so genannten Nanoporen für die Biosensorik, DNS- und RNS-Sequenzierung und Proteinanalytik. Vor allem die DNS-Sequenzierung steht durch die mögliche Miniaturisierung dank der Nanoporen vor einer Revolution.

Nanoporen sind Strukturen, die sich durch einen zylindrischen Querschnitt mit Durchmessern  $D < 100$  nm und Länge  $L$  gut annähern lassen (Abb. 1a). Ist die Nanopore mit wässriger Lösung und Ionen befüllt, beträgt ihr Ohmscher Widerstand  $R(D, L)$

$$R(D, L) = \frac{1}{\sigma(T)} \left( \frac{4L}{\pi D^2} + \frac{1}{D} \right). \quad (1)$$

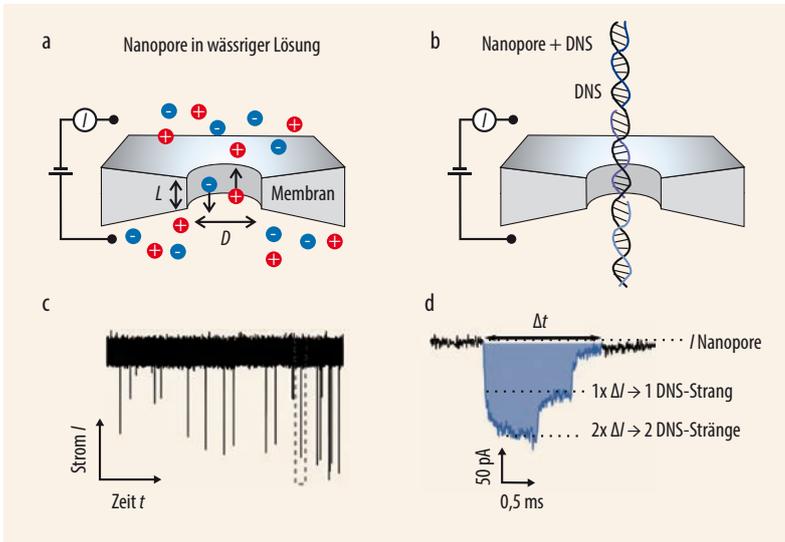
Hier ist  $\sigma(T)$  die spezifische Leitfähigkeit der ionischen Lösung. Die Oberflächenladung der Nanopore ist meist zu vernachlässigen. Der erste Term beschreibt den Widerstand für Ladungsträgertransport in der Nanopore selbst. Der zweite Term ist eine Konsequenz aus dem Unterschied der dielektrischen Konstanten von Flüssigkeit und Membran, die zu einem endlichen Spannungsabfall an beiden Eingängen führt. Dieser Eingangswiderstand stellt sicher, dass bei verschwin-

Für die Analyse von molekularen Spaghetti wie einer Mischung von DNS-Molekülen in wässriger Lösung zieht man ein Molekül nach dem anderen durch eine Nanopore und liest die molekulare Struktur mittels Strommessungen aus.

## KOMPAKT

- Nanoporen haben einen Durchmesser von weniger als 100 nm. In wässriger Lösung entsteht bei angelegter äußerer Spannung ein Ionenstrom durch die Pore.
- Befindet sich ein Biomolekül in der Pore, verändert sich der Ionenstrom auf charakteristische Weise und erlaubt somit den Rückschluss auf die Struktur des Biomoleküls.
- Als Nanoporen können natürliche Proteine dienen. Zudem gibt es Techniken, um künstliche Nanoporen herzustellen, z. B. durch Ziehen von Glaskapillaren.

Prof. Dr. Ulrich F. Keyser, Cavendish Laboratory, University of Cambridge, JJ Thomson Ave, Cambridge, CB3 0HE, Großbritannien



**Abb. 1** Eine zylindrische Nanopore befindet sich in wässriger Lösung mit Ionen (a). Die angelegte Spannung treibt einen Ionenstrom, z. B. Kalium- und Chlorionen, der sich mit einem Stromverstärker messen lässt. Ein DNS-Molekül in der Nanopore verdrängt dort Wasser und Ionen und sorgt so für eine Änderung des Stroms  $I$  (b). Der zeitliche Verlauf des Stroms  $I$  durch die Nanopore zeigt an, wenn ein DNS-Molekül den Strom kurz blockiert (c). Aus dem Stromsignal leiten sich die Ladung, das Volumen (blaue Fläche) und die Form des Moleküls ab (d).

dender Länge der Widerstand nicht auf null sinkt. Der Leitwert der Nanopore ist dann  $G \approx \sigma(T) \cdot D$ , wie für Nanoporen in Graphen mit verschwindender Länge auch beobachtet wird [2].

Der Widerstand erlaubt Rückschlüsse auf Prozesse in der Nanopore. Eine Strommessung „zählt“ die beweglichen Ionen im Volumen  $V = 4\pi D^2 L + \pi D^3$ . Verändert sich die Ionenanzahl im Detektionsvolumen, etwa durch ein Biomolekül wie doppelsträngige DNS (Durchmesser  $\approx 2$  nm, **Abb. 1b**), verringert sich der Ionenstrom um einen charakteristischen Wert  $\Delta I$  (**Abb. 1c**). Negativ geladene DNS-Moleküle in der Nanopore verändern den zeitlichen Verlauf des Ionenstroms, sodass dieser die Form jedes einzelnen DNS-Strangs widerspiegelt (**Abb. 1d**).  $\Delta I$  ist doppelt so groß, falls die DNS gefaltet durch die Nanopore transportiert wird. Faltungen zeigen sich also durch höhere Vielfache von  $\Delta I$ . Sinkt der Durchmesser der Nanopore auf unter 1,5 nm, passt nur noch einsträngige DNS hindurch. Dann ist die Sequenz direkt ablesbar. Die Analyse von  $\Delta I(t)$  erlaubt es, Form, Volumen und Ladung der Moleküle zu bestimmen. Dabei ist eine chemische Modifikation in der Regel nicht nötig. Eines der aufregendsten Ziele für diese Methode ist die Sequenzierung von DNS, denn die dafür gängigen Verfahren basieren auf optischen Messungen, was die weitere Miniaturisierung erschwert.

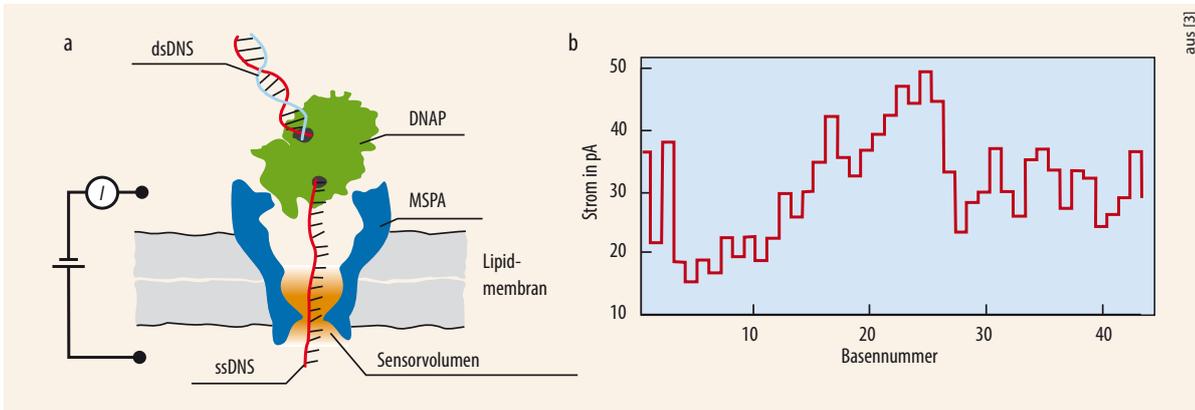
Bei einem Durchmesser von etwa einem Nanometer dienen Proteine als Nanoporen, die von Bakterien während ihrer Evolution erzeugt wurden. Beispiele sind  $\alpha$ -Haemolysin und MSPA [3]. MSPA hat die Form eines Trichters mit einem Durchmesser von etwa 1,2 nm (**Abb. 2a**). Trotz früher Erfolge bei der Analyse von DNS dauerte es fast 20 Jahre bis zur ersten Demonstration der DNS-Sequenzierung [4]. Denn selbst in den kleinsten Nanoporen befindet sich mehr

als eine Base im effektiven Sensorvolumen (**Abb. 2a**). Für die Sequenzierung ist eine molekulare Maschine, z. B. DNS-Polymerase, notwendig [3], welche die DNS festhält und als Ratsche den Vortrieb um nur eine Base pro Schritt sicherstellt. Mit diesem Wissen gibt es  $4^4$  mögliche Quadrupel mit entsprechenden Stromstufen, wenn vier Basen (Adenin, Cytosin, Guanin, Thymin) gleichzeitig gelesen werden. Für die Messung verlängert man die Ziel-DNS um ein kurzes Stück mit bekannter Sequenz. An dieser Extra-DNS ist die molekulare Maschine angebracht.

Mithilfe der bekannten Sequenz aus dem Adapter lassen sich die ersten Basenquadrupel identifizieren, z. B. CATG. Beim nächsten Schritt der Polymerase gibt es nur vier mögliche Fortsetzungen: CATGA, CATGC, CATGG oder CATGT. Dies vereinfacht die Bestimmung der folgenden Base und erlaubt eine Fehlerkorrektur selbst bei gelegentlichen Rückwärtsschritten. Im Stromsignal ist direkt abzulesen, wenn die Polymerase einen Schritt macht und die DNS damit eine Base weiter rutscht (**Abb. 2b**). Der Motor macht im Mittel jede Millisekunde einen Schritt und erlaubt durch ausreichende Mittelung Strommessungen mit einer Auflösung im fA-Bereich. Die angelegte Spannung hält das Molekül zwischen Polymerase und Engstelle unter hoher mechanischer Spannung und verringert thermische Fluktuationen.

Die Lesegeschwindigkeit ist durch die Rate der DNS-Polymerase auf etwa 1000 Basen pro Sekunde beschränkt. Genome mit  $10^6$  Basen und mehr lassen sich mit simultanen Messungen in vielen Nanoporen in kurzer Zeit auslesen. Identische Nanoporen erlauben es dabei, Algorithmen zu verwenden, welche die Fehlerrate auf unter ein Prozent verringern. Der größte Vorteil der Nanoporentechnik liegt in der einfacheren und daher beschleunigten bioinformatischen Analyse. Nanoporen können zusammenhängende DNS Sequenzen mit einer Länge von bis zu einer Million Basen auslesen – mehrere Größenordnungen über den wenigen hundert Basen der marktbeherrschenden Illumina-Technik. Das direkte Auslesen der genauen Anordnung der ausgelesenen Gene vermeidet das rechenintensive Zusammensetzen kurzer Abschnitte. Die Leselänge hängt bei den Nanoporen vor allem von der Haltbarkeit der molekularen Maschine ab. Die kleine Bauform hat es zudem erstmals ermöglicht, DNS auf der Internationalen Raumstation zu sequenzieren [5].

Die erfolgreiche Anwendung unter extremen Umweltbedingungen zeigt das Potenzial der Nanoporensensorik, obwohl noch Verbesserungen möglich sind. Eine signifikante Erhöhung der Lesegeschwindigkeit auf  $10^6$  Basen pro Sekunde erfordert eine Weiterentwicklung der Nanoporen und molekularen Maschinen. Eine weitere Beschleunigung beruht darauf die biologischen Proteine durch künstliche Systeme zu ersetzen. Dafür ist unter anderem eine künstliche molekulare Ratsche erforderlich – eines der großen Ziele der biologischen Physik.



**Abb. 2** Eine biologische Protein-Nanopore MspA mit DNS-Polymerase (DNAP) als molekulare Ratsche erlaubt die DNS-Sequenzierung (a). Das Molekül wird mit

der angelegten Spannung in der Nanopore gehalten und mittels der DNAP Base für Base weiterbewegt. In der Engstelle befinden sich immer mehrere

Basen gleichzeitig. Die Niveaus aus den detektierten Stromsignalen werden zusammengefasst und ausgewertet, um die Sequenz zu ermitteln (b).

**Proteine in der Pore**

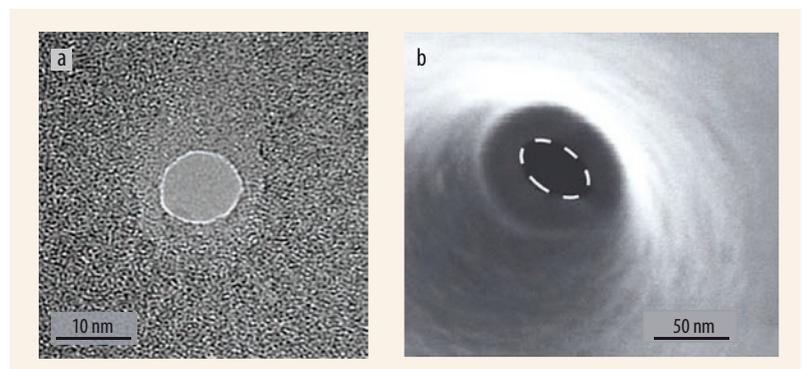
Die Analyse und direkte Sequenzierung von Proteinen mit Nanoporen ist eines der nächsten logischen Ziele. Häufig reicht die Detektion und Quantifizierung der Konzentration vieler verschiedener Proteine etwa zur schnellen Diagnose eines Herzinfarkts aus. Messungen auf Basis von Nanoporen eignen sich besonders gut, um Proteine zu identifizieren und ihre Konzentration zu messen.

Die Analyse von Proteinen mit typischen Durchmessern von mehr als 10 nm erfordert allerdings Nanoporen, die eine hohe Flexibilität bei der Geometrie erlauben. Vor allem Silizium-basierte Verbindungen wie SiN<sub>x</sub>, SiO<sub>2</sub> oder auch SiC sind beliebt [6], weil sich frei stehende Membranen, die nur wenige Nanometer dick sind, relativ einfach herstellen lassen. In zweidimensionalen Materialien wie Graphen sind ebenfalls Nanoporen möglich. Festkörper-Nanoporen sind aufgrund ihrer komplizierten Herstellung aber nur in kleinen Stückzahlen verfügbar. Ein Problem ist außerdem die chemische Stabilität des Membranmaterials beim Einsatz in stark korrosiven, wasserbasierten Lösungen. Die Kombinationen von Festkörper-Nanoporen mit anderen Systemen könnte ein Ausweg sein [7].

Verschiedene Techniken erlauben es, künstliche Nanoporen herzustellen. Am populärsten ist die Verwendung von Edelgasionen oder Elektronenstrahlen [6]. In SiN<sub>x</sub>-Membranen kann ein Transmissionselektronenmikroskop Poren mit einem Durchmesser von unter 1 nm erzeugen. Alternative Methoden sind das „track-etching“ in Polymerfilmen [9] und das spannungsinduzierte Wachstum [10] von Nanoporen in wässriger Lösung. Hierbei erzeugt eine Spannung von mehreren Volt über der Membran elektrische Felder von bis zu 10<sup>10</sup> V/m, die kontrolliertes, elektrochemisches Ätzen einer einzelnen Nanopore erlauben (Abb. 3a). Die wohl einfachste Methode ist das Ziehen von Glaskapillaren. Eine Glaskapillare, meist aus Quarzglas, wird über den Schmelzpunkt erhitzt und rasch in die Länge gezogen. Bei optimierten Parametern ergeben sich zwei identische, konische Nano-

poren mit Durchmessern von wenigen Nanometern [11]. Dutzende Nanoporen lassen sich so in wenigen Minuten relativ kostengünstig, außerhalb des Reinraums und mit hoher Erfolgsrate herstellen (Abb. 3b).

Eine Glasnanopore verwandelt sich in einen Sensor für Moleküle, wenn man eine Kapillare zwischen zwei Flüssigkeitszellen mit Elektrolytlösung einbaut. Unsere typischen mikrofluidischen Systeme enthalten 16 Glasnanoporen, deren gleichzeitige Verwendung den Datendurchsatz erhöht. Nanoporen mit Durchmessern um 20 nm eignen sich besonders, um DNS und Proteine zu untersuchen. Eine Nanopore mit  $D = 10 - 20$  nm und  $L \approx 100$  nm ist zu groß für die Sequenzierung von DNS. Das Sensorvolumen von etwa 10<sup>-20</sup> Liter ist aber klein genug, um Proteine zu analysieren. Ein typisches Proteinvolumen für ein Molekulargewicht von 1 · 10<sup>5</sup> u liegt zwar bei etwa einem Prozent und damit oberhalb der Nachweisgrenze im Strom. Allerdings muss das Protein lange genug im Detektionsvolumen bleiben, um sich direkt über eine Fluktuation in  $\Delta I$  detektieren zu lassen. Die Verweildauer eines Proteins bei freier Diffusion liegt im Bereich von Nanosekunden – mehr als drei Größenordnungen außerhalb der Zeitauflösung. So ist es zwar möglich, einen verschwindend kleinen Anteil der Proteine in der Nanopore nachzuweisen, aber nicht etwa dieses zu identifizieren.



**Abb. 3** Mithilfe eines Elektronenmikroskops lässt sich eine typische Nanopore in einer 20 nm dicken SiN-Schicht mit einem Durchmesser von etwa 10 nm ab-

bilden (a) oder auch eine Nanopore an der Spitze von Glaskapillaren mit einem Durchmesser von etwa 20 nm (b).

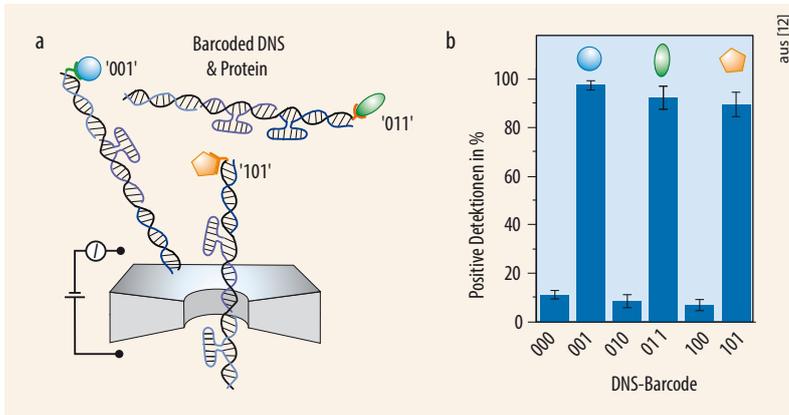


Abb. 4 Mithilfe von DNS-Nanotechnologie wird ein Trägermolekül erzeugt, das einen Barcode aus DNS-„Dumbbells“ mit einer spezifischen Bindestelle für das Zielprotein vereint (a). Der Barcode und das Protein lassen sich aus  $\Delta I(t)$  ex-

trahieren. Das Histogramm zeigt die erfolgreiche Zuordnung der drei Zielproteine zu dem jeweiligen Barcode (b). Die falsch positiven Detektionen bei 000, 010 und 100 sind Knoten im DNS-Trägermolekül [13].

Gebunden an ein größeres DNS-Molekül verweilt das Protein aber länger und gelangt damit in den Bereich der Zeitauflösung der Strommessungen von rund 10 bis 100  $\mu\text{s}$ . Das DNS-Molekül wird hierzu spezifisch mit einem Protein chemisch modifiziert, welches als zusätzlicher Peak im Stromsignal erscheint (Abb. 4) [12].

Wie kann man nun ein an die DNS spezifisch gebundenes Protein identifizieren und viele verschiedene Proteine simultan nachweisen? Die Information zur Identifikation der Bindestelle lässt sich in der Struktur der DNS mittels DNS-Nanotechnologie speichern.

Eine Bibliothek aus Trägermolekülen entsteht durch gezieltes Design der DNS-Sequenz. Jedem Trägermolekül entspricht ein spezifischer binärer Barcode [12]. Die einzelnen Bits des Codes werden durch Hinzufügen mehrerer zusätzlicher Strukturen, den DNS-„Dumbbells“, im vorderen Teil des Strangs erzeugt. Bei einer Dumbbell wird ein kurzes Stück DNS mit einer Sequenz versehen, die sich im niedrigsten Energiezustand auf sich selbst faltet. Zu jeder Dumbbell gehört ein zusätzlicher Peak im Stromsignal – die „1“ in unserem binären DNS-Code. Ist keine Dumbbell angebracht, entspricht das einer „0“.

Beispielsweise sind den binärkodierten Molekülen 001, 011 und 101 drei verschiedene Proteine zugeordnet, die jeweils im hinteren Teil des DNS-Moleküls spezifisch binden können (Abb. 4). Zum Nachweis wird die Molekülbibliothek mit den Zielproteinen gemischt und durch Strommessungen mit Glasnanoporen analysiert. Den drei Binärcodes folgt ein Peak, der das Vorhandensein des Zielproteins anzeigt oder nicht (Abb. 4b). In diesem Beispiel waren sechs Barcodes in der Bibliothek, drei davon tragen die spezifischen Proteine. Die Kombination von DNS-Nanotechnologie und Nanoporensensorik erlaubt somit die parallele Identifikation von Proteinen. Im Prinzip lässt sich damit jedes Molekül nachweisen, das spezifisch an DNS bindet. Die Spezifität ist durch die Stärke der Bindung zwischen Protein und DNS bestimmt. Mit starken Bindungen sind Proteine mit über 90 Prozent Sicherheit zu identifizieren. Die Menge an gleichzeitig möglichen Targets ist durch die Zahl programmierbarer Bits gegeben, deren Dichte sich leicht erhöhen lässt.

Einer der vielen Vorteile dieser Methode ist, dass das benötigte Probenvolumen nur wenige Mikroliter beträgt. Bei Konzentrationen der zu detektierenden Proteine von rund  $10^{-9}$  Mol/Liter reichen somit bereits  $10^{-15}$  Mol für den Nachweis. Dies ist eine der herausstechenden Eigenschaften der Nanoporenanalytik.

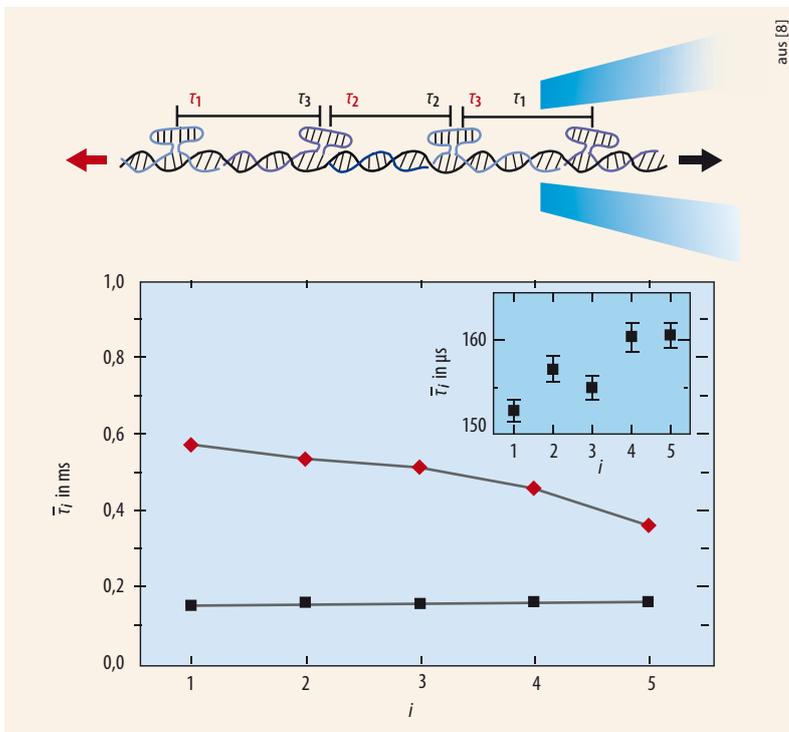


Abb. 5 Ein DNS-Trägermolekül lässt sich mit vier äquidistanten „Bits“ in einer Glasnanopore strukturieren (a). Die Messung der Zeiten zwischen zwei Bits  $\tau_i$  erlaubt eine direkte Messung der Geschwindig-

keit. Wird das Trägermolekül in eine Glasnanopore gezogen (schwarzer Pfeil), nimmt  $\tau_i$  nur um etwa 5 % zu (Inset). Beim Umpolen der Spannung sinkt  $\tau_i$  dagegen um etwa 30 % (rot).

### Immer schön langsam

Eine weitere Verbesserung der Nachweismethode für Proteine setzt ein tieferes Verständnis der physikalischen Prozesse während ihrer Bewegung durch die Pore (Translokation) voraus. Eine größere Zahl von Codes ist durch eine geringere Translokationsgeschwindigkeit und verkleinerte Bits möglich. Zudem sollten alle Trägermoleküle ausgestreckt die Nanopore passieren und gleichzeitig Fluktuationen möglichst gering sein. Hier hilft ein quantitatives Verständnis zur Signalentstehung und der Kräfte, die auf die DNS in der Nanopore wirken.

Fluktuationen der Geschwindigkeit in der Nanopore sind ein wichtiger Parameter. Die Geschwindigkeit jedes einzelnen Moleküls lässt sich direkt messen, wenn die Bits in einem festen Abstand entlang des Trägermoleküls angebracht sind. Damit leiten sich die Geschwindigkeitsfluktuationen direkt aus dem zeitlichen

Abstand der Bits  $\tau_i$  ab (Abb. 5). Überraschenderweise treten bei der Translokation zeitliche Korrelationen auf, die vermutlich durch die Lage des Moleküls bei der Initiation der Bewegung bestimmt sind. Die Kenntnis der zeitlichen Korrelationen ist entscheidend für die korrekte Analyse von Barcodes sowie für die Sequenzierung.

Die Auflösung der Methode reicht aus, um kleinste Veränderungen der Geschwindigkeit zu messen. Bei Translokationen in die Nanopore nimmt  $\tau_i$  zwischen zwei Bits um etwa fünf Prozent ab (Inset in Abb. 5). Eine Verlangsamung ist durch Spannungspropagation entlang des Moleküls zu erklären, wie sie für längere Moleküle beobachtet wurde [14]. Geschwindigkeitsfluktuationen sollten sich durch eine Beschränkung des Phasenraums vor und hinter der Nanopore verringern lassen.

Allerdings muss das Molekül für eine erfolgreiche Analyse korrekt eingefädelt werden. Der Phasenraum ist in der Nähe und in der Nanopore stark eingeschränkt. Dabei entsteht eine effektive entropische Barriere, deren Nachweis über die Bestimmung der Translokationen pro Zeitintervall erfolgt. Die Translokationsrate hängt exponentiell von der angelegten Spannung ab [15]. Gleichzeitig treten mehr Translokationen bei längerer DNS auf. Der bestmögliche Nanoporensensor muss eine hohe Rate erlauben bei möglichst eingeschränktem Phasenraum für das Molekül.

Offensichtlich ist die Auflösung der Nanoporenanalyse durch Fluktuationen der Polymerkette und Stromrauschen begrenzt. Es ist möglich, den gleichen DNS-Strang durch Umpolen der Spannung wiederholt durch die Nanopore zu ziehen. Bei Experimenten in Glasnanoporen verhalten sich die Moleküle bei positiver (vorwärts) und negativer (rückwärts) Spannung unterschiedlich [8]. Wird die DNS vorwärts in die Glasnanopore gezogen, ist die Geschwindigkeit bis zu viermal höher als in der Gegenrichtung (Abb. 5). Die Asymmetrie der Richtungen ist eine Konsequenz der konischen Porenform. Wird die DNS in die Glasnanopore eingesaugt, ist der Strang in einem Knäuel aufgewickelt. Im Knäuel ergibt sich ein deutlich kleinerer Reibungswiderstand verglichen mit dem langgestreckten Molekül im konischen Teil. Beim Austritt aus der Nanopore dominiert der Reibungswiderstand, und so nimmt die Geschwindigkeit der DNS in der Gegenrichtung stark zu. Die Zeit zwischen aufeinanderfolgenden Bits  $\tau_i$  sinkt von rund 600  $\mu\text{s}$  auf etwa 400  $\mu\text{s}$ . Ein hydrodynamisches Modell erklärt dieses Verhalten [8].

## Einblicke aus der Pore

Auch nach fast 70 Jahren bietet die Untersuchung von Molekülen auf Basis zeitabhängiger Strommessungen in Nanoporen noch viele Chancen in Grundlagenforschung und Anwendung. Vor allem die Analyse der Geschwindigkeit während der Translokation gibt Einblicke in die Polymerdynamik. Eine genaue Kontrolle der Geschwindigkeit der DNS in der Pore ermöglicht

in Zukunft eine direkte Sequenzierung ohne Ratsche. Auch die quantitative Untersuchung von entropischen Barrieren ist lohnenswert, da die Dynamik in den Nanoporen besonders einfach zu messen ist. Eine weitere Verbesserung der Messmethodik wird neue Einblicke in die Dynamik von Polymeren, Ionen und Wassermolekülen in räumlich beschränkten Geometrien erlauben. Effekte auf diesen Skalen sind vor allem für Filtration, Entsalzung und Stromerzeugung mit Nanoporen wichtig. Die Erfolge in der DNS-Sequenzierung zeigen, dass man molekularen Transport mithilfe von Enzymen kontrollieren kann. Eine weitere Verbesserung wäre durch künstliche Nanoporen und molekulare Maschinen möglich.

In der Biosensorik sind die Entwicklungen bereits näher an der Anwendung. Mit Festkörper-Nanoporen in Verbindung mit DNS-Nanotechnologie verbessert sich die Proteindetektion. Dabei ist vor allem die Frage interessant, inwieweit einzelne Moleküle sich wie das Ensemble verhalten. Nanoporen geben so Einblick in die Dynamik einzelner Polymerketten und die Statistische Physik kleiner Systeme im Nichtgleichgewicht. Nanoporen werden neuartige Sensoren ermöglichen, welche die Untersuchung von Biomolekülen weiter verfeinern und den Weg von der Grundlagenforschung in die Biotechnologie und Medizin finden werden.

\*

Dieser Artikel fußt auf Arbeiten und Ergebnissen vieler Gruppen im Nanoporenfeld aus den letzten knapp 20 Jahren. Ich möchte allen Begleitern, Gruppenmitgliedern und Kollegen für die anregenden Diskussionen und die gemeinsame Arbeit danken, mit der wir Nanoporen gemeinsam weiter entwickeln.

## Literatur

- [1] W. H. Coulter, USA Patent 2, 656, 508 (1953)
- [2] S. Garaj et al., Nature 467, 190 (2010)
- [3] A. H. Laszlo et al., Nat. Biotechnol. 32, 829 (2014)
- [4] M. Wanunu, Phys. Life Rev. (2012)
- [5] A. B. R. McIntyre et al., NPJ Microgravity 2, 16035 (2016)
- [6] C. Dekker, Nat. Nanotechnol. 2, 209 (2007)
- [7] N. A. Bell et al., Nano Lett. 12, 512 (2012)
- [8] N. A. Bell et al., Nat. Commun. 8, 380 (2017)
- [9] S. Howorka und Z. Siwy, Chem. Soc. Rev. 38, 2360 (2009)
- [10] E. Beamish et al., Nanotechnology 23, 405301 (2012)
- [11] L. J. Steinbock et al., Nano Lett. 10, 2493 (2010)
- [12] N. A. Bell und U. F. Keyser, Nat. Nanotechnol. 11, 645 (2016)
- [13] C. Plesa et al., Nat. Nanotechnol. 11, 1093 (2016)
- [14] O. Otto et al., Nat. Commun. 4, 1780 (2013)
- [15] N. A. Bell et al., Phys. Rev. E 93, 022401 (2016)

## DER AUTOR

**Ulrich Keyser** (FV Biologische Physik) studierte Physik in Braunschweig und Hannover. Als Postdoktorand in Delft galt sein Interesse der Einzelmolekülanalyse mit Nanoporen. Kurz nach Antritt seiner Emmy-Noether-Gruppenleiterstelle in Leipzig folgte er einem Ruf auf eine Professur nach Cambridge. Dort arbeitet er seit 2008 an den physikalischen Grundlagen des Transports durch Membranen, maßgeblich unterstützt durch einen Consolidator Grant des ERC. Für seine Arbeiten wurde er 2016 mit dem Helmholtz-Preis für angewandte Metrologie ausgezeichnet.

